



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
BABEȘ-BOLYAI TUDOMÁNYEGYETEM
BABEȘ-BOLYAI UNIVERSITÄT
BABEȘ-BOLYAI UNIVERSITY
TRADITIO ET EXCELLENTIA



UNIVERSITATEA BABEȘ-BOLYAI
FACULTATEA DE PSIHOLOGIE ȘI ȘTIINȚE ALE EDUCAȚIEI
ȘCOALA DOCTORALĂ “PSIHODIAGNOSTIC ȘI INTERVENȚII
PSIHOLOGICE VALIDATE ȘTIINȚIFIC”

TEZĂ DE DOCTORAT

Cartografierea relațiilor dintre potențialele mecanisme
psihologice și comorbiditățile psihiatrice implicate în
severitatea tulburării bipolare

AUTOR: DOCTORAND RENATA GHEORGHIU
COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF. UNIV. DR. OANA A. DAVID

CLUJ-NAPOCA
2026

Mulțumiri

Întâi de toate, aş dori să îmi exprim recunoştinţa faţă de coordonatorul ştiinţific, Prof. Univ. Dr. Oana A. David, care a fost de acord să coordoneze această teză, în ciuda provocărilor impuse de populaţia ţintă restrânsă. Contribuţia ştiinţifică, îndrumarea şi susţinerea constantă au fost esenţiale în a face posibil acest parcurs academic.

În al doilea rând, aş dori să îmi exprim aprecierea faţă de Prof. Univ. Dr. Agnieszka Sorokowska pentru deschiderea exprimată de a-mi superviza teza din perspectiva Doctoratului European şi pentru disponibilitatea de a cerceta împreună diverse subiecte.

În al treilea rând, sunt profund recunoscătoare mentorilor şi colegilor din cadrul Departamentului de Psihologie Clinică şi Psihoterapie, care au insuflat în mine importante noţiuni academice, dar şi valori personale. De asemenea, sunt recunoscătoare prietenilor mei pentru bunătatea, susţinerea şi încurajările pe care mi le-au oferit pe tot parcursul acestei experienţe.

Nu în ultimul rând, le mulţumesc din inimă părinţilor mei (Anca & Doru) pentru sprijinul constant şi pentru importanţa pe care au acordat-o întotdeauna ştiinţei şi educaţiei. Nimic din toate acestea nu ar fi fost posibil fără ei.

Note. _____

(1) Prin aceasta Renata Gheorghiu certifică următoarele:

(a) Teza include contribuţia originală de cercetare a Renatei Gheorghiu (autor) de pe parcursul programului doctoral;

(b) Părţi ale tezei au fost deja publicate sau sunt în curs de publicare, ori trimitere către publicare; au fost incluse în această teză citări adecvate ale acestor publicaţii. Alţi co-autori au fost incluşi în publicaţii dacă au contribuit la elaborarea studiului, interpretarea datelor etc. (contribuţia acestora a fost clar explicată în notele de subsol ale acestei teze);

(c) Teza a fost scrisă conform standardelor academice de redactare (de exemplu, autorul tezei a inclus în text menţiuni şi citări adecvate). Întregul text al tezei şi rezumatul acesteia au fost redactate de către Renata Gheorghiu, care îşi asumă întreaga responsabilitate pentru redactarea academică; de asemenea:

- A fost utilizat un program pentru verificarea redactării academice (vezi <http://www.plagiarismdetector.com/>); teza a trecut cu succes testul critic;
- O copie a setului de date / bazei de date a acestei cercetări a fost depusă la Departament/ Şcoala Doctorală.

Semnătură (electronică) *pentru certificarea Notelor:* *Drd. Renata Gheorghiu*



25.04.2026

CUPRINS

CAPITOLUL I. CADRU TEORETIC	3
1.1. Introducere și problematica cercetării	3
CAPITOLUL II. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI METODOLOGIA GENERALĂ.....	6
CAPITOLUL III. CONTRIBUȚII ORIGINALE DE CERCETARE.....	8
Studiul 1. Există distorsiuni atenționale de-a lungul spectrului tulburării bipolare? O revizuire sistematică și meta-analiză	8
3.1.1. Introducere	8
3.1.2. Metodă	9
3.1.3. Rezultate	11
3.1.4. Discuții și concluzii	14
Studiul 2. Prevalența comorbidităților psihiatrice în tulburarea bipolară: o revizuire de tip umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor	16
3.2.1. Introducere	16
3.2.2. Metodă	16
3.2.3 Rezultate	17
3.2.4 Discuții și concluzii	22
Studiul 3. Rolul comorbidităților psihiatrice și al maltratării din copilărie în tulburarea bipolară: o analiză de rețea	24
3.3.1. Introducere	24
3.3.2. Metodă	25
3.3.3. Rezultate	26
3.3.4. Discuții	29
Studiul 4: O analiză de rețea transnațională a comorbidităților psihiatrice și a maltratării din copilărie în tulburarea bipolară	31
3.4.1. Introducere	31
3.4.2. Metodă	31
3.4.3. Rezultate	33
3.4.4. Discuții	36
Studiul 5: Pilotarea adaptării și validării scalei Personalității Hipomaniacale cu 6 itemi (HPS-6) pe populația românească	37
3.5.1. Introducere	37
3.5.2. Metodă	38
3.5.3. Rezultate	43
3.5.4. Discuții	45
CAPITOLUL IV. CONCLUZII ȘI DISCUȚII GENERALE	46
4.1. Implicații	49
4.2. Limite	50
4.3. Direcții viitoare	51

CAPITOLUL 1. CADRU TEORETIC

1.1. Introducere și problematica cercetării

Tulburarea bipolară (*eng.* Bipolar Disorder – BD) reprezintă unul dintre cei mai importanți factori care contribuie la ratele de dizabilitate la nivel global. Organizația Mondială a Sănătății (*eng.* The World Health Organization – WHO, 2011) a clasificat-o drept cel de-al doilea cel mai perturbator factor asupra afectării funcționării zilnice a persoanelor, din cauza degenerărilor severe cognitive și funcționale pe care le produce. În vreme ce fluctuațiile emoționale sunt tipice ocazional, schimbările emoționale recurente și bruște pot semnaliza o tulburare afectivă cronică (Grande et al., 2016). Afectând aproximativ 40 de milioane de indivizi la nivel mondial, un studiu de prevalență de 12 luni desfășurat de către Inițiativa Mondială pentru Studiul Sănătății Mintale a WHO a estimat faptul că aproximativ 1.5% din populație este afectată de o tulburare de pe spectrul tulburării bipolare (*eng.* Bipolar Spectrum Disorder – BSD), 0,4% de tulburare bipolară de tip I (BD-I), 0,3% de tulburare bipolară de tip II (BD-II), în vreme ce 0,8% nu îndeplinesc integral criteriile de diagnostic pentru BD-I sau BD-II (de exemplu, îndeplinesc doar un singur simptom de manie) (Singh et al., 2025). Totuși, studiile incipiente au identificat faptul că tulburarea poate afecta până la 5% din populație în anumite contexte. Un exemplu în acest sens este situația în care este inclusă și tulburarea ciclotimică în investigarea prevalenței (Berk & Dodd, 2005).

Un studiu mondial realizat de către Lai și colab. (2024) a observat o creștere în ultimii ani a cazurilor de tulburare bipolară, cu o creștere de 59,3% din 1990 până în 2019. Dintre toate categoriile de vârstă, cel mai crescut risc al incidenței este observat la categoria celor cu vârste cuprinse între 15-19 ani. Cel mai mare impact al “anilor trăiți cu o dizabilitate” s-a observat în grupul bărbaților cu vârste între 20-24 ani și în cel al femeilor cu vârste între 25-29 ani. Cu alte cuvinte, adulții tineri (aflați în jurul vârstei de 20-29 ani) își pierd majoritatea anilor sănătoși de viață din cauza tulburării bipolare. Cercetările recente aduc în lumina importanța descoperirii unor metode de identificare a persoanelor aflate la risc crescut de a dezvolta tulburarea, astfel încât aceștia 1) să aibă o șansă în a interveni asupra factorilor de risc și 2) să obțină un diagnostic și o intervenție promptă (Vieta et al., 2018; Niu et al., 2022; Lai et al., 2024).

Cu toate acestea, obținerea diagnosticului de tulburare bipolară este adesea întârziat cu până la 15 ani din cauza complexității diagnostice (Lublóy et al., 2020). Studiile au observat o incidență a diagnosticării incorecte de 52%, 69% sau chiar de 76,8% (Knežević & Nedić, 2013; Shen et al., 2018). Anumite studii raportează faptul că doar 20% dintre persoanele cu tulburare bipolară sunt diagnosticate corect în primul an de tratament (Kaya et al., 2023). Această problemă a diagnosticării eronate nu este simțită doar la nivel personal, ci și la nivel național. Fiecare pacient cu tulburare bipolară nediagnosticat corect produce costuri medicale anuale (care includ internări, solicitarea serviciilor de urgență sau consultații în regim ambulatoriu) de \$18,286 în Statele Unite ale Americii (McIntyre et al., 2022).

De ce este procesul de diagnosticare a tulburării bipolare atât de delicat? De cele mai multe ori, persoanele apelează la servicii de tratament în timpul episoadelor depresive, mai degrabă decât în timpul episoadelor maniacale (sau hipomaniacale), aceștia fiind diagnosticați în mod greșit cu tulburare depresivă majoră (Stiles et al., 2019). Un diagnostic diferit este inoportun, deoarece conduce la un tratament nepotrivit. Tulburarea depresivă majoră este tratată cu antidepresive, acestea fiind asociate în cadrul tulburării bipolare cu consecințe negative profunde, precum creșterea ratelor de spitalizare și a tentativelor suicidare (Stiles et al., 2019). Din nefericire, pacienții menționează mai rar simptomele hipomaniacale și maniacale, din cauza manifestărilor productive și plăcute care acompaniază perioadele de euforie a BD (Berk et al., 2025; Stiles et al., 2019).

Diagnosticarea tulburării bipolare este îngreunată și de “comorbiditățile multiaxiale”, care pot masca diagnosticul de BD (McIntyre et al., 2004). Prevalența crescută a comorbidităților în tulburarea bipolară (Amerio et al., 2015; Amerio et al., 2016; Di Florio et al., 2024; Dong et al., 2020; Ferentinos et al., 2020; Fornaro et al., 2016; Fornaro et al., 2021; Hu et al., 2023; Hunt et al., 2016; Khoso et al., 2023; Lega-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Novick et al., 2010; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Pedro et al., 2023; Pinto et al., 2019; Preti et al., 2016; Preti et al., 2018; Sandstrom et al., 2021; Schiweck et al., 2021; Tondo et al., 2016; Trott et al., 2024; Yapici et al., 2018; Yapici et al., 2020) poate ascunde simptomele tulburării bipolare.

De pildă, 31% dintre pacienții cu tulburare bipolară de tipul I sunt diagnosticați greșit cu schizofrenie sau tulburare psihotică indusă de substanțe din cauza prezenței simptomelor psihotice (Meyer & Meyer, 2009; Gonzalez-Pinto et al., 1998). Comorbiditatea crescută cu tulburările de consum de substanțe poate avea un rol important în diagnosticarea eronată (Hunt et al., 2016). Tulburarea de personalitate borderline (BPD), în mod particular, poate fi confundată cu BD. Acest aspect este considerat a fi cauzat de suprapunerile dintre simptome (Frias et al., 2016). În practica clinică, diagnosticarea cu ambele tulburări este un fenomen rar întâlnit, fiindcă simptomele uneia dintre tulburări pot îngreuna diagnosticarea celeilalte tulburări, iar profesioniștii preferă de obicei parcimonia diagnostică.

În afara dificultăților asociate diagnosticării, ratele crescute de comorbidități psihiatrice întâlnite în această populație reprezintă mai degrabă regula decât excepția. Rezultatele cercetărilor pun în lumină faptul că 66% dintre indivizii cu tulburare bipolară prezintă o comorbiditate psihiatrică suplimentară (Pavlova et al., 2015; Wang et al., 2025). Analizând estimările privind prevalența pe parcursul vieții, aceste procente cresc și evidențiază că până la 92% dintre indivizii cu BD se confruntă și cu alte tulburări mintale (Merikangas et al., 2007). Aceste rate ridicate ale comorbidității cu o altă tulburare mintală semnalează probabilitatea crescută ca pacienții cu BD să nu se confrunte doar cu o singură comorbiditate, ci mai degrabă, cu un ansamblu de comorbidități, la care se pot adăuga și manifestări subclinice. De exemplu, tulburarea de anxietate comorbidă este de 4.6 ori mai prevalentă în eșantioanele cu tulburare bipolară decât în populația generală. O direcție explicativă în acest sens este reprezentată de faptul că depresia și anxietatea apar adesea împreună. Deoarece episoadele depresive sunt prezente în tulburarea bipolară, există posibilitatea să fie legate de anumiți factori de risc împărțiți (Léda-Rêgo et al., 2023). Această relație a fost observată de studiile de tip analiză de rețea realizate în cadrul acestei teze (Studiile 3 și 4), desfășurate atât pe un eșantion mai redus din populația românească (Studiul 3 din această teză), cât și pe un eșantion transnațional, mai extins, extras din mai multe regiuni la nivel global (Studiul 4 din această teză).

Maltratarea din copilărie a fost asociată în mod constant cu prezența tulburărilor de sănătate mintală pe parcursul vieții unui individ (Scott et al., 2023). Studiile epidemiologice indică faptul că până la o treime dintre tulburările psihiatrice pot fi atribuite maltratării din copilărie (Kessler et al., 2010). Gama largă de asocieri cu multiple tulburări psihiatrice semnalează faptul că maltratarea oferă un risc pentru psihopatologie. Cu toate acestea, aceste corelații sunt studiate în mod izolat (Keyes et al., 2012).

În studiile asupra maltratării din copilărie în tulburarea bipolară, mai mult de jumătate dintre indivizii diagnosticați raportează expunerea la cel puțin o formă severă de maltratare în copilărie (Struck et al., 2020). Maltratarea din copilărie a fost corelată cu un debut mai timpuriu al tulburării, un risc mai crescut de a deține o formă a tulburării cu ciclare rapidă, un număr mai crescut de episoade maniacale și depresive, precum și cu un risc mai crescut de tentative suicidare (Agnew-Blais & Danese, 2016; Daruy-Filho et al., 2011; Laroche et al., 2022). Cu toate acestea, un număr redus de studii au analizat diferențiat rolul diferitelor tipuri de maltratare din copilărie. Dovezile empirice disponibile indică faptul că abuzul emoțional și neglijarea reprezintă cele mai frecvent raportate tipuri de maltratare, abuzul emoțional prezentând cea mai puternică asocieră cu dezvoltarea BD (Etain et al.,

2010; Palmier-Claus et al., 2016). De asemenea, maltratarea a fost asociată cu o ocurență de 2.63 ori mai ridicată în indivizii cu tulburare bipolară (Palmier-Claus et al., 2016).

Dovezile empirice indică faptul că abuzul emoțional este substanțial mai mare în eșantioanele cu BD decât în populația generală și este cel mai puternic asociat cu un traseu mai complicat al tulburării (Etain et al., 2008). Cercetările recente consideră că relația observată dintre abuzul emoțional și tulburarea bipolară severă ar putea fi explicată de acțiunea nivelurilor ridicate de instabilitate afectivă (Taylor et al., 2021). Spre deosebire de grupurile de control, persoanele cu tulburare bipolară prezintă rate mai accentuate atât de instabilitate afectivă, cât și de maltratare. Prin prisma analizelor de cale, instabilitatea afectivă pare să medieze relația dintre trauma din copilărie și o paletă diversă de caracteristici clinice, precum debutul timpuriu al tulburării, numărul episoadelor afective (inclusiv cele mixte), tentativele de suicidare și tulburările de anxietate (Marwaha et al., 2019; Hett et al., 2022).

În raport cu nivelul cognitiv, maltratarea din copilărie (cu excepția neglijării emoționale) prezintă o asociere atât cu o funcționare cognitivă și inteligență mai deficitare, cât și cu alte deficite cognitive observate la nivelul: învățării, memoriei verbale, memoriei de lucru etc. (vezi Fares-Otero et al., 2025). Deși deficitele cognitive sunt întâlnite frecvent în BD, nivelul afectării funcționale diferă substanțial între indivizi. Acest aspect ar putea fi explicat de acțiunea unui mecanism precum inflamația, care apare în urma maltratării. Inflamația poate fi cauzată de dereglarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HPA), mai precis, din cauza activării prelungite a axei HPA și a activării persistente a cortizolului drept consecință a stresului cronic. Starea de inflamație este indusă de nivelul excesiv de cortizol, care împiedică homeostazia și facilitând o stare care creează vulnerabilitate către declin cognitiv (Majd et al., 2025).

Estimativ, o treime din persoanele diagnosticate cu BD raportează deficite în multiple domenii cognitive precum atenția, memoria verbală și funcționarea executivă, în vreme ce o altă treime dintre indivizi raportează deficite la nivelul atenției, memoriei, vitezei de procesare și funcționării executive care persistă în perioadele de eutimie (Majd et al., 2025). Un mecanism cognitiv cheie explorat în contextul tulburării bipolare este reprezentat de distorsiunile atenționale. Distorsiunile atenționale sunt definite drept *“procesarea, în mod preferențial, a informațiilor relaționate cu conținutul preocupărilor emoționale ale pacientului”* (Crombez et al., 2013; pp. 3). Acest construct reflectă, totodată, procesul prin care o anumită informație este procesată preferențial în detrimentul altor informații (Azriel & Bar-Haim, 2020). În fiecare moment, un individ procesează zeci sau chiar sute de stimuli în mod simultan. Cu toate acestea, procesarea amănunțită poate fi realizată doar în raport cu un anumit set de stimuli (de exemplu, sunetul unei ambulanțe pe fundal, propoziția pe care o citești chiar acum etc.), în vederea reducerii efortului cognitiv. Minte umană blochează stimulii care par irelevanți, alegându-i pe aceia pe care îi poate utiliza în controlul comportamentului uman (Azriel & Bar-Haim, 2020).

Garcia-Blanco și colab. (2013a) au investigat congruența emoțională în contextul diferitelor episoade ale tulburării bipolare. Distorsiunile atenționale congruente cu dispoziția ar presupune că indivizii maniacali vor demonstra rate mai rapide de răspuns la stimuli „fericiți”, indivizii aflați într-o stare depresivă vor demonstra o preferință către stimulii ”triști”, iar indivizii aflați într-o stare de eutimie prelungită nu vor prezenta niciun fel de distorsiune atențională către niciunul dintre stimuli. Murphy și colab. (1999) au testat această ipoteză în indivizi maniacali și indivizi depresivi și au identificat faptul că persoanele maniacale răspundeau mai rapid la stimuli pozitivi, în vreme ce persoanele depresive răspundeau mai rapid la stimuli negativi (Elliott et al., 2004 și Erickson et al., 2005 raportează rezultate similare).

CAPITOLUL II. OBIECTIVELE CERCETĂRII ȘI METODOLOGIA GENERALĂ

Această teză și-a propus abordarea unui ansamblu de aspecte teoretice, practice și metodologice privind tulburarea bipolară și indivizii aflați la risc să dezvolte tulburarea. Obiectivele

acestei teze au fost derivate în baza analizei exhaustive a literaturii de specialitate, dezvoltând rezultatele prezentate în secțiunile anterioare.

Primul obiectiv al acestei teze a fost de a revizui sistematic și de a cuantifica dovezile experimentale cu privire la distorsiunile atenționale prezente la pacienții cu tulburare bipolară sau la indivizii aflați la risc de a dezvolta tulburarea, indiferent de tipul de episod (depresiv, eutimic sau maniacal). Prin urmare, am derulat o meta-analiză cantitativă, utilizând un model multinivelar, cu scopul de a evalua distorsiunile atenționale emoționale pozitive și negative în această populație. Am inclus date observaționale provenite din studii experimentale pentru a investiga aceste variabile în cadrul populației țintă. O serie de moderatori au fost testați prin intermediul metaregresiilor și al analizelor de subgrup, cu scopul de a investiga variabilele într-o manieră cât mai exhaustivă, în măsura în care acest lucru a fost fezabil până în momentul prezent.

Cel de-al doilea obiectiv al acestei teze a fost de a investiga magnitudinea prevalențelor cumulate ale comorbidităților psihiatrice, cu speranța de a cuantifica într-un singur procent precis fiecare tip de comorbiditate psihiatrică din tulburarea bipolară. În mod similar, am dorit să investigăm dacă anumite comorbidități psihiatrice prezic un debut mai timpuriu al tulburării, mai multe tentative suicidare, un număr mai crescut al incidențelor și severității episoadelor, precum și un număr mai crescut de spitalizări la persoanele cu tulburare bipolară. Pentru a îndeplini acest obiectiv, am realizat o meta-analiză cantitativă.

Cel de-al treilea obiectiv a fost de a analiza relația dintre variabilele care afectează severitatea diagnosticului de tulburare bipolară, folosind analiza de rețea. În acest sens, am demarat o analiză de rețea și o analiză de rețea bayesiană folosind grafice aciclice direcționate (*eng.* directed acyclic graphs - DAGs), pentru a surprinde o posibilă cale de predicție între maltratare și comorbiditățile întâlnite frecvent în tulburarea bipolară (spre exemplu, tulburările de anxietate, tulburările de comportament alimentar)

Cel de-al patrulea obiectiv a fost acela de a examina aceste corelații și posibile relații de cauzalitate, analizând un eșantion mai amplu și mai reprezentativ la nivel global, comparativ cu eșantionul nostru restrâns din România, cu scopul de a verifica dacă obținem aceleași corelații, comunități și DAGs la nivel transcultural.

Cel de-al cincilea obiectiv a fost de a adapta și stabili validitatea și fidelitatea unui instrument științific, creat pentru a evalua riscul de a dezvolta tulburări de pe spectrul tulburării bipolare, pe populația românească. În acest sens, am derulat acest studiu cu scopul de a facilita procesul de identificare al indivizilor cu vârste de până la 50 ani, care se află la riscul de a avea sau dezvolta tulburarea.

În final, propunem un răspuns pentru limitele cercetărilor longitudinale privind comorbiditățile psihiatrice și maltratarea în tulburarea bipolară, oferind un fundament teoretic pentru o metodă inovativă de cercetare, care este rar utilizată, microsimulările. Microsimulările oferă un cadru solid de a cerceta modul în care se comportă diverse variabile, atunci când cercetarea longitudinală este rară și dificil de implementat.

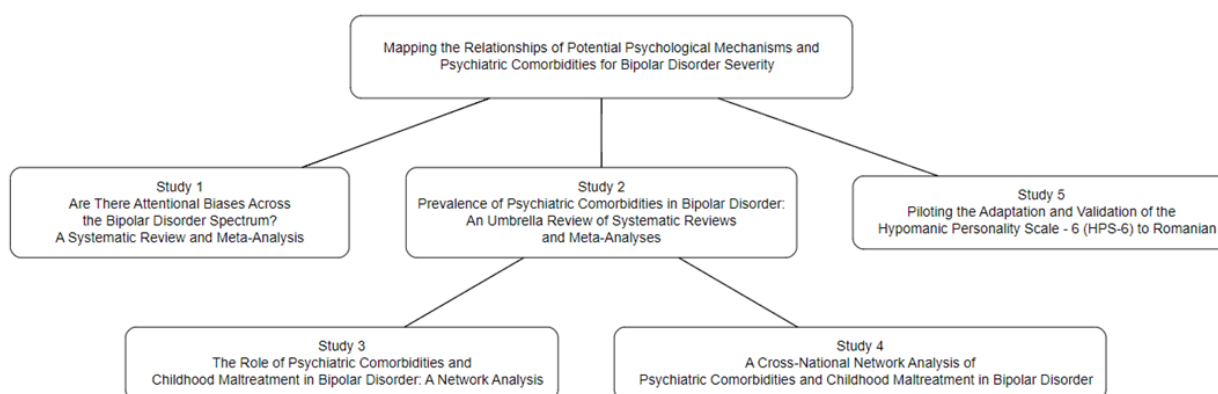


Figura 1. O reprezentare grafică a structurii tezei

CAPITOLUL III. CONTRIBUȚII ORIGINALE DE CERCETARE

Studiul 1. Există distorsiuni atenționale de-a lungul spectrului tulburării bipolare? O revizuire sistematică și meta-analiză

3.1.1. Introducere

Tulburarea bipolară (*eng.* Bipolar Disorder - BD) reprezintă una dintre principalele cauze ale dizabilității la nivel global, Organizația Mondială a Sănătății clasând-o drept a doua cea mai determinantă componentă a afectării funcționării cotidiene (WHO, 2011).

Cercetarea științifică s-a focalizat pe identificarea factorilor și determinanților potențiali implicați în debutul BD (vezi Rowland & Marwaha, 2018; Pinto et al., 2019; Hamdani et al., 2013; Li et al., 2016; Uemura et al., 2015; Mellerup et al., 2017; Palmier-Claus et al., 2016; Aas et al., 2019). Perturbările în procesarea generală a informațiilor au fost corelate cu un parcurs mai nefavorabil al BD (spre exemplu, deficite executive și ale memoriei declarative) (Robinson et al., 2006; Tsapekos et al., 2021). Aceste perturbări afectează procese cognitive precum reglarea emoțională sau saliența recompensei, ceea ce exacerbează la rândul său simptomele tulburării și influențează riscul de recădere (Peckham et al., 2017; Mason et al., 2016). Aceste distorsiuni nu sunt în mod necesar asociate debutului tulburării bipolare, putând fi, într-o notă la fel de plauzibilă, o consecință a tulburării sau un exacerbator al severității acesteia.

Literatura recentă s-a concentrat asupra explorării procesării eronate a informațiilor cu valență emoțională (Scot & Pope, 2003 citat în Leyman, 2009). Distorsiunile atenționale sunt conceptualizate drept alocarea preferențială a resurselor atenționale către informații specifice (Crombez et al., 2013). Acestea pot constitui un factor asociat severității tulburărilor emoționale și ale altor forme de psihopatologie (Pine et al., 2005; Sinclair et al., 2016; Faunce, 2002).

Procesarea preferențială a informațiilor emoționale a fost propusă ca un posibil factor agravant și în cadrul BD (Garcia-Blanco et al., 2014). O idee inovativă în acest sens este posibilitatea existenței unor distorsiuni atenționale congruente cu starea emoțională a indivizilor cu BD (Garcia-Blanco et al., 2013). Acest construct se referă la faptul că persoanele „maniacale” răspund mai rapid atunci când sunt prezentate „cuvinte fericite” sau stimuli cu valență emoțională pozitivă, spre deosebire de pacienții aflați într-o stare „depresivă”, care vor răspunde mai rapid la „cuvinte

triste”. Literatura privind direcția procesării preferențiale în BD oferă date mixte în raport cu spectrul tulburării bipolare și stările emoționale prezente în cadrul acestuia. Deoarece distorsiunile atenționale au fost propuse drept o posibilă vulnerabilitate pentru indivizii aflați la risc să dezvolte BD, înțelegerea acestui mecanism s-ar putea dovedi utilă în reducerea severității simptomelor (prin intermediul antrenamentului de modificare a distorsiunilor atenționale).

Obiectivul acestei meta-analize este de a investiga magnitudinea distorsiunilor atenționale pozitive și negative la persoanele afectate de BD sau la risc de a dezvolta tulburarea. De fapt, acest studiu reprezintă, după cunoștințele noastre, prima meta-analiză care investighează distorsiunile atenționale emoționale în acest grup clinic.

3.1.2. Metode

Protocolul studiului a fost înregistrat și actualizat în PROSPERO, Registrul Internațional Prospectiv al Revizuirilor Sistematice (CRD42025644602). Această meta-analiză a aderat la recomandările PRISMA (Higgins & Cochrane Collaboration, 2020). A fost realizată o căutare sistematică (folosind un șir de căutare compus din cuvinte cheie relevante) a articolelor relevante publicate în următoarele baze de date electronice: Scopus, PubMed, PsycINFO, ProQuest, Web of Science, suplimentând cu primele 10 pagini ale Google Scholar pentru articole peer-reviewed, redactate în limba engleză. Căutarea inițială a fost realizată pe 2 februarie 2024, și actualizată pe 15 iulie 2025, 14 ianuarie 2025 și 11 iulie 2025.

Selecția studiilor

Au fost incluse în meta-analiza noastră doar articole publicate și peer-reviewed. Studiile au inclus fie indivizi diagnosticați cu tulburare bipolară, fie la risc de a dezvolta tulburarea bipolară (fie risc familial, fie risc evaluat prin metode de screening – de exemplu, folosind Scala Personalității Hipomaniacale). Studiile au inclus o probă de evaluare concludentă a distorsiunilor atenționale precum Emotional Stroop Task, Affective Go/NoGo, Affective Shifting Task, Emotional Dot Probe, Emotional Viewing Task, Emotional Incidental Recall Task, Affective N-Back și sarcini similare sau variații ale sarcinilor menționate anterior. Pentru studiile care au inclus o intervenție (de exemplu, un medicament nou), am extras doar datele de la pre-intervenție. A fost necesar ca studiile să raporteze date referitor la emoțiile pozitive sau negative (spre exemplu, “imagini pozitive”, “țintă fericită”, “cuvinte negative”, “modificare negativă”) în comparație cu un grup de control sănătos. Au fost excluse articole dacă persoanele cu BD (sau la risc) prezentau deficite sau afectări cognitive semnificative (de exemplu, dacă aveau demență), erau însărcinate, se aflau în perioada peri- sau post-partum, aveau un diagnostic suplimentar de schizofrenie sau tulburare pe spectru autist, cu scopul de a exclude variabile confundate și de a atribui rezultatele unui grup omogen de BD.

Extragerea datelor

Au fost extrase următoarele date: caracteristici demografice despre eșantioanele BD și eșantioanele de control, precum vârsta și procentajul de femei, caracteristici referitoare la diagnosticul de BD, reprezentate de durata tulburării, vârsta de debut, numărul total de episoade (indiferent dacă erau maniacale, hipomaniacale, mixte sau depresive), numărul de episoade depresive, maniacale, hipomaniacale sau mixte evaluate independent, scorurile pentru anxietate, procentul de persoane cu ADHD comorbid, procentul de pacienți care urmau tratament medicamentos, procentul pacienților care urmau medicație cu litium, antiepileptice, antipsihotice, antidepresive, anxiolitice. Dacă studiul nu prezenta consumul global de medicație, a fost ales procentul cel mai mare de utilizare drept utilizarea globală de medicație. De asemenea, am extras procentul pacienților în stare eutimică, maniacală, hipomaniacală, depresivă sau stare mixtă, precum și procentul persoanelor diagnosticate cu BD-I sau BD-II. Am extras următoarele date cu privire la tipul probei utilizate, caracteristicile acesteia și indicatorii măsurați: tipul probei utilizate (de exemplu, Affective Go/NoGo, Emotional

Stroop, Antisaccade, Emotional Dot Probe etc.), tipul distorsiunii care a fost evaluat (distorsiune atențională emoțională pozitivă versus negativă), tipul prezentării (fizic versus digital), tipul expunerii (subliminal versus supraliminal), timpul de expunere (subliminal, 500ms sau peste 1000ms), tipul stimulului utilizat (cuvinte versus imagini versus filme), designul sarcinii (în blocuri sau randomizat).

Sistemul de codare a fost ales în acord cu recomandările formulate de către Bar-Haim și colab. (2007) referitoare la studierea distorsiunilor atenționale. Referitor la studiile propriu-zise, am extras dacă studiul a fost realizat pe o populație aflată la risc (indivizi cu risc familial pentru BD sau risc evaluat prin intermediul Scalei Personalității Hipomaniacale, Eckblad & Chapman, 1987) și dacă studiul a fost de natură pediatrică. Am codat tipul bipolarității (eutimic, maniacal sau depresiv) pentru analize de subgrup.

Calitatea studiilor

A fost evaluată calitatea studiilor folosind instrumentul Riscul de Distorsiuni în Studiile de Expunere Non-Aleatorii (*eng.* Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Exposure) (Higgins et al., publicat online 24 Mar. 2024). Instrumentul este bazat pe agloritmi pentru fiecare domeniu care dictează dacă studiul se află la un risc foarte crescut de distorsiuni, risc crescut de distorsiuni, unele îngrijorări sau risc scăzut de distorsiuni. Șase studii au avut unele îngrijorări, în vreme ce 37 dintre studii au fost evaluate ca având risc scăzut de distorsiuni (cu excepția îngrijorărilor privind lipsa de control a variabilelor confundate). Un studiu a fost exclus fiindcă a fost evaluat ca având un risc foarte crescut de distorsiuni, deoarece nu a luat nicio măsură pentru a controla variabilele confundate și nici nu a raportat date demografice sau indici similari. Evaluările favorabile pe care le-am realizat se datorează faptului că instrumentele care evaluează riscul de distorsiuni sunt preponderent concepute pentru date cu măsurători multiple, în vreme ce datele noastre au fost compuse din date experimentale, fără a avea măsurători ale distorsiunilor atenționale la post-test sau la pre-test.

Analiza datelor

Analiza datelor a fost desfășurată folosind software-ul statistic “R”, versiunea 2022.12.0+353, implementând o varietate de pachete din R. Metoda considerată la ora actuală cea mai relevantă și acurată de a prezenta distorsiunile atenționale este reprezentată de scorul de interferență. O metodă de calcul a acestui scor este de a scădea timpul de reacție (RT) pentru cuvinte neutre din timpul de reacție pentru cuvinte cu valență emoțională (Kaiser et al., 2017). În situațiile în care datele nu au fost raportate clar (de exemplu, era raportat doar “nesemnificativ”), dar scorurile de interferență puteau fi calculate, au fost calculate manual și am folosit MiniTab pentru a obține abaterea standard cumulată pentru noile scoruri de interferență standardizate. Mărimea efectului, prin indicatorul Hedges’ g, a fost calculată cu ajutorul programului Comprehensive Meta-analysis V3 (Borenstein, 2023), utilizând mediile și abaterile standard ale grupurilor clinice și ale celor de control. Direcția efectului a fost codată drept negativă, reprezentând prezența distorsiunilor, în vreme ce mărimea efectului pozitivă reprezenta lipsa distorsiunilor.

Am realizat meta-analiza utilizând un model multinivelar, de tip efecte aleatorii, pentru a ține cont de eterogenitatea așteptată dintre studii, raportând mărimile efectului folosind coeficientul Hedges’ g și valorile p asociate și intervalele de încredere. Am implementat și un model agregat pentru a evalua distorsiunile atenționale emoționale globale și distorsiunea de publicare, deoarece nu ar fi fost potrivit acest demers pentru un set de date multinivelar. Analizele au fost rulate pentru nivelul global de distorsiuni atenționale emoționale în BD, în funcție de fiecare rezultat (*eng.* outcome) (distorsiune emoțională pozitivă versus distorsiune emoțională negativă) și în funcție de subgrup pentru a surprinde fenomenul în integralitate.

Eterogenitatea a fost estimată folosind I^2 , H^2 și intervalele de predicție (95%). I^2 calculează proporția variabilității totale determinate de diferențele reale dintre studii. Au fost interpretate

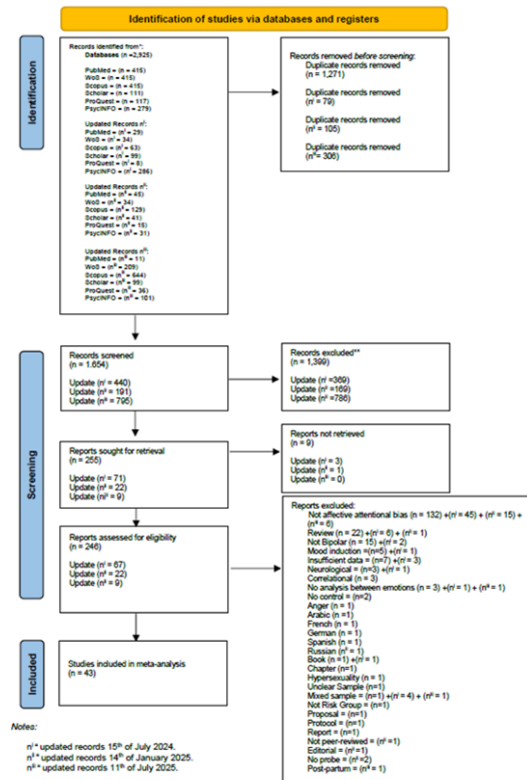
următoarele proporții după cum urmează: 25% - eterogenitate scăzută, 50% - eterogenitate moderată, 75% - eterogenitate crescută (Higgins & Thompson, 2002). H^2 indică cât de mult depășește variabilitatea observată nivelul așteptat ca urmare a erorii de eșantionare. Există o relație directă cu I^2 , deoarece $I^2 = H^2 - 1 / H^2$ (Higgins & Thompson, 2002). Omogenitate completă este obținută dacă $H=1$. Nu există norme consacrate în interpretarea valorilor scorurilor H^2 , valorile semnificativ mai mari decât 1 până la infinit reprezentând heterogenitate (Pathak et al., 2017). Un interval de predicție de 95% estimează intervalul mărimii reale a efectului în care este de așteptat să se încadreze studiile viitoare, ținând cont de eterogenitatea observată (Borenstein, 2023).

În vederea explorării surselor de eterogenitate, am realizat analize de subgrup, moderator și analize de meta-regresii. Am realizat analize pentru potențiale valori extreme (*eng.* outliers), utilizând distanța lui Cook și reziduale standardizate. Studiile care aveau valori ridicate pentru oricare dintre indicatori au fost identificate și înlăturate. Pentru distanța lui Cook, am utilizat valoarea prag de o distanță mai mare decât $4/n$ (n reprezentând numărul de studii analizate) pentru evaluarea valorilor extreme (Cook, 1977). Pentru valorile reziduale standardizate, am interpretat scorurile folosind distribuția normală ($-2/+2$ abateri standard). Dacă studiile depășeau două abateri standard, erau identificate și înlăturate (Serdahl, 1996). Mărimile efectului care depășeau aceste distanțe erau identificate și înlăturate, iar modelul era rulat din nou. Valorile Criteriului de Informație Akaike (*eng.* Akaike Information Criterion - AIC) și Criteriului de Informație Bayesian (*eng.* Bayesian Information Criterion - BIC) ale modelelor obținute au fost comparate pentru a verifica dacă eliminarea valorilor extreme au dus la o potrivire mai bună sau mai slabă.

3.1.3. Rezultate

Căutarea inițială realizată pe 2 februarie 2024, a obținut 2925 de rezultate, dintre care 1261 au fost eliminate deoarece erau duplicate. Primul pas a fost ca autorul principal să evalueze studiile obținute în funcție de titlu și abstract, folosind cuvintele cheie de interes.

În ansamblu, s-a încercat recuperarea a 255 de referințe bibliografice, dintre care 9 nu au putut fi recuperate. Prin urmare, 246 de studii au fost incluse în analiza integrală a textului și au fost evaluate de un al doilea evaluator. Dezacordurile asupra includerii au fost rezolvate prin consens. 206 articole au fost excluse deoarece nu îndeplineau criteriile de includere. Au fost excluse articole dacă nu raportat date separat sau o comparație care putea fi folosită pentru distorsiunile emoționale pozitive sau negative. Căutarea a fost actualizată pe 15 iulie 2024, pe 14 ianuarie 2025 și pe 11 iulie 2025. A se verifica **Figura 1** pentru detalii cu privire la procesul de selecție al studiilor.



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 1. Diagrama procesului de selecție al studiilor (PRISMA)

Caracteristici

Cele 43 de studii incluse au avut o mărime totală a eșantionului de 3522 participanți și 186 de comparații. Vârsta medie ponderată a eșantionului integral a fost de 36.17 ani. Vârsta medie ponderată a eșantionului BD a fost 36.82 ani, vârsta medie ponderată a grupului de control a fost 35.52 ani. Procentul mediu ponderat al femeilor din întregul eșantion a fost 50.57%. Procentul mediu ponderat al femeilor în eșantionul BD a fost 49.68%, în vreme ce eșantionul de control sănătos a avut un procent de 51.48%. 13 studii au avut un subgrup depresiv (30.23%), 23 au avut un subgrup eutimic (53.58%), iar 12 au avut un subgrup maniacal (27.9%). 29 de studii (67.44%) au raportat utilizarea medicației. Toate studiile au raportat în mod clar dacă eșantionul a fost pediatric sau nu, iar dintre studiile incluse, 6 dintre acestea au fost pediatrice (15.38%). Mărimile eșantioanelor au variat între 16 și 256.

Distorsiuni atenționale agregate către emoții de-a lungul spectrului tulburării bipolare

În meta-analiza care a inclus 65 de mărimi ale efectului ale datelor agregate, mărimea globală a efectului a fost estimată la $g = -0.949$, cu un interval de încredere (CI) care variază de la -0.2333 la 0.0436 ($p=0.1793$), fiind indicată o lipsă a diferențelor semnificative între grupul BD și grupul de control în ceea ce privește distorsiunile atenționale. Valoarea I^2 de 42.97% sugerează faptul că aproximativ 42.97% din totalul varianței observate în modelul agregat poate fi atribuită eterogenității reale și nu erorii de eșantionare. Acest rezultat reprezintă o eterogenitate apropiată de valoarea moderată. Valoarea H^2 a fost de 1.75, accentuând prezența eterogenității. Intervalul de predicție (PI) al modelului a fost -.793; .603. Următorul pas a fost acela de a realiza analizele pentru potențialele valori extreme, folosind distanța lui Cook și rezidualele standardizate. Astfel, am identificat studii care raportau reziduale standardizate mai mari sau mai mici de 2 abateri standard sau mai mari pe distanța lui Cooke. Trei mărimi ale efectului au fost identificate și eliminate, iar modelul a fost rerulat.

Noua mărime a efectului a fost estimată la $g = -0.0552$, cu un interval de încredere (CI) care varia de la -0.1928 to 0.0824 ($p=.4317$), ceea ce a indicat faptul că diferența dintre grupul BD și cel de control în ceea ce privește distorsiunile atenționale nu este semnificativă. Comparând valorile AIC și BIC, acestea au indicat faptul că excluderea valorilor extreme a îmbunătățit potrivirea modelului. Modelul fără valori extreme a avut valori mai scăzute ale AIC (118.0599) și BIC (122.2486), atunci când a fost comparat cu modelul care a inclus toate datele, care a raportat AIC (128.0762) și BIC (132.3940). Valorile mai scăzute ale modelului fără valori extreme sugerează faptul că eliminarea valorilor extreme a dus la un model mai parcimonios, cu o potrivire mai bună a datelor.

Distorsiuni atenționale multinivelare către emoții de-a lungul spectrului tulburării bipolare

În meta-analiza multinivelară care a inclus 186 de mărimi ale efectului, mărimea efectului globală a fost estimată la $g = -0.1310$ cu un interval de încredere (CI) de 95%, care variază de la -0.2846 la 0.0227 ($p=0.0943$), ceea ce surprinde faptul că diferența dintre grupul BD și grupul de control în ceea ce privește distorsiunile atenționale nu este semnificativă. Eterogenitatea evaluată prin I^2 a fost de 90.74%, iar intervalul de predicție (PI) pentru acest model a fost de -2.138 ; 1.876 .

Următorul pas a fost acela de a derula analizele pentru potențiale valori extreme, utilizând distanța lui Cook și rezidualele standardizate. Nouă mărimi ale efectului au fost identificate și înlăturate, iar modelul a fost rerulat. Noua mărime a efectului a fost estimată la $g = -0.0954$ (95% CI: $[-0.21; 0.02]$, $p=0.1$). Comparând valorile AIC și BIC, excluderea valorilor extreme nu a dus la o îmbunătățire a potrivirii modelului în acest caz. Modelul care nu a inclus valorile extreme a avut valori mai reduse ale AIC (296.8933) și BIC (303.2343) atunci când a fost comparat cu modelul care a inclus toate datele, care a raportat AIC (595.9315) și BIC (605.5926). Valorile mai reduse ale acestui model sugerează faptul că înlăturarea valorilor extreme duce la un model mai parcimonios. Ținând cont de aceste rezultate, modelul fără valorile extreme a fost utilizat în analizele ulterioare.

Metaregresia asupra distorsiunilor atenționale către emoții de-a lungul spectrului tulburării bipolare

Am realizat o analiză de metaregresie multivariată ($k=107$), utilizând următoarele variabile: vârsta grupului BD, procentul femeilor din grupul BD, procentul pacienților care urmau medicație psihiatrică și calitatea studiului. Valoarea I^2 calculată a fost de 42.18%, indicând faptul că peste 42.18% din varianța observată s-a datorat eterogenității reale și nu erorii de eșantionare. Testul omnibus al moderatorilor a fost semnificativ statistic $QM(4) = 9.8495$, $p=0.0430$, sugerând faptul că includerea predictorilor a explicat variabilitatea dintre studii. Dintre cei patru moderatori, doar procentul de participanți de gen feminin a fost semnificativ statistic ($\beta = -0.0173$, $p=0.0121$), indicând faptul că studiile care au o proporție mai mare de participanți femei au tins să raporteze distorsiuni atenționale în eșantioanele BD. Moderatorii vârsta eșantionului BD ($\beta = 0.0077$, $p=0.3418$), procentul indivizilor care urmează medicație ($\beta = -.0005$, $p=0.8691$) și calitatea studiului ($\beta = -0.1117$, $p = 0.5412$) nu au fost identificați ca fiind predictorii semnificativi statistic în acest model.

Pentru a explora aceste relații în detaliu, au fost calculate intervalele de predicție și mărimile efectului prezise pentru diferitele valori ale fiecărui moderator, ținând covariatele constante. Creșterea procentului de participanți care aderă la medicație în grupul BD a fost asociată cu o creștere a efectelor negative, efecte semnificative fiind observate la 80% ($g = -0.289$; 95% CI: $[-0.49; -0.08]$) și 100% ($g = -0.366$; 95% CI: $[-0.69; -0.04]$) dintre participanții BD. Similar, studiile cu un procent mai mare de femei au indicat o creștere în mărimea efectului asocierii dintre distorsiunile atenționale și BD la fiecare nivel, devenind semnificativ statistic de la eșantioane compuse din minim 60% femei ($g = -0.455$; 95% CI: $[0.73; 0.176]$). Pentru vârsta participanților, eșantioanele mai tinere au fost asociate cu mărimi ale efectului negative, semnificative statistic, asupra asocierii dintre distorsiunile atenționale și tulburarea bipolară ($g = -0.70$; 95% CI: $[-1.337; -0.068]$), în vreme ce eșantioanele mai

vârștnice (spre exemplu, 70 ani) nu au obținut rezultate semnificative statistic. Calitatea studiilor a sugerat, de asemenea, o tendință către mărimi ale efectelor negative, însă acest rezultat nu a atins pragul de semnificație statistică în modelul de regresie.

Analize de subgrup

Analizele de subgrup au fost realizate pentru a evalua măsura în care subgrupurile prezintă diferențe între cele două tipuri de distorsiuni atenționale.

În ceea ce privește distorsiunile atenționale emoționale pozitive ($k=71$), testul moderatorilor a fost semnificativ, $QM(2) = 21.1416$, $p < .0001$. Subgrupul indivizilor cu depresie ($g = .6856$, 95% CI [0.31; 1.053], $p < .0003$) a diferit semnificativ de ambele subgrupuri, maniacal ($p < .0001$) și cel eutimic ($p < .0003$). Cu toate acestea, subgrupurile maniacal și cel eutimic nu au diferit semnificativ unul de celălalt ($p = .8534$) în termeni de distorsiuni atenționale. Efectul global al distorsiunilor atenționale pentru grupul eutimic a fost semnificativ ($g = -0.3048$, 95% CI [-0.57; -0.03], $p < .03$), ceea ce indică faptul că există o distorsiune atențională pozitivă în absența luării în considerare a moderatorului de subgrup.

În privința distorsiunilor atenționale emoționale negative ($k=55$), testul moderatorilor nu a fost semnificativ statistic, $QM(2) = 5.52$, $p = .06$. Cu toate acestea, în cadrul modelului, subgrupul depresiv a obținut un efect semnificativ al distorsiunilor atenționale negative ($g = -0.7135$, 95% CI [-1.376; -0.05], $p = .0349$), fiind semnificativ diferit de grupul eutimic ($p = .0239$). Subgrupul maniacal ($p = .2545$) și cel eutimic ($p = .7689$) nu au avut diferențe semnificative între ele în privința distorsiunilor atenționale.

Distorsiuni de publicare

Testul Egger nu a fost semnificativ ($p = 0.77$) și procedura trim-and-fill a lui Duval & Tweedie a dus la o ajustare a mărimii efectului de $g = -.0602$ (95% CI: [-.2075; .0872]), care, în continuare nu a fost semnificativă ($p = .42$). Acest rezultat indică faptul că distribuția studiilor este cel mai probabil simetrică, neexistând dovezi ale distorsiunii de publicare. De asemenea, am realizat un funnel plot pentru inspecția vizuală, care poate fi consultat în cadrul materialelor suplimentare.

Am desfășurat o analiză de tip fail-safe N, pentru a calcula robustețea rezultatelor obținute. Am utilizat abordarea generală bazată pe Orwin și Rosenberg (Viechtbauer, 2024) pentru a estima câte studii cu rezultate nule ar fi necesare de adăugat pentru a reduce mărimea efectului observată. Valoarea fail-safe N calculată pentru acest outcome a fost 0, ceea ce înseamnă că niciun studiu nu ar mai fi necesar pentru a anula semnificația statistică a rezultatelor curente.

3.1.4. Discuții

În această meta-analiză ne-am propus să clarificăm relația complexă dintre distorsiunile atenționale către stimuli cu valență emoțională și populația țintă. Rezultatele oferă o înțelegere aprofundată asupra acestui fenomen, deși rezultatele rămân mixte. Rezultatele obținute sunt discutate în detaliu în cele ce urmează.

În modelul agregat de analiză a distorsiunilor atenționale în BD, mărimea efectului a fost mică și nu a fost semnificativă statistic. Eterogenitatea observată indică faptul că rezultatele variază considerabil în funcție de caracteristicile studiilor. În mod similar, folosind un model mai complex, de tip multinivellar, încorporând eșantioanele în funcție de tipul de episod al BD, mărimea efectului global a rămas negativă și scăzută, neatingând pragul de semnificație statistică. Eterogenitatea a fost ridicată în acest model, ceea ce subliniază variabilitatea datelor analizate și nevoia de a investiga în continuare variabilele.

În cadrul analizelor de metaregresie, a fost identificat un moderator care pare să fi influențat distorsiunile atenționale în pacienții cu BD. Pacientele de gen feminin cu BD au demonstrat niveluri scăzute, dar semnificative, de distorsiuni atenționale către stimuli emoționali, rezultat care poate indica diferențe de gen în procesele atenționale implicate în BD. Această asociere se poate datora sensibilității către stimuli cu valență emoțională, care rezultă în distorsiuni atenționale mai crescute. Pintzinger și colab. (2016) au identificat faptul că femeile demonstrează distorsiuni atenționale protective ca răspuns la stimuli negativi puternici.

Există multe dovezi empirice care asociază maltratarea din copilărie cu BD, ducând la mai multe comorbidități psihiatrice atunci când este prezentă (Agnew-Blais & Danese, 2016). De aceea, maltratarea, un predictor important al severității și dezvoltării BD, ar putea să explice o parte din eterogenitatea observată în cadrul analizelor noastre. Cu toate acestea, este nevoie de cercetări viitoare care să investigheze această variabilă în relație cu distorsiunile atenționale. Eterogenitatea substanțială observată în analizele noastre sugerează faptul că există moderatori pe care noi nu am putut să îi includem, din cauza raportărilor diferite și limitate,

Influența stărilor emoționale asupra distorsiunilor atenționale a reprezentat o altă țintă a cercetării. Subgrupurile nu au obținut diferențe semnificative atunci când au fost comparate distorsiunile atenționale pozitive sau negative de-a lungul celor trei stări emoționale. Variabilitatea observată în mărimile efectului sugerează ideea conform căreia alți factori ar putea influența rezultatele, accentuând nevoia unor studii suplimentare, cu raportări ale datelor mai exhaustive (de exemplu, durata tulburării, vârsta de debut, tipul de medicație urmată).

Limitele meta-analizei noastre se referă la faptul că analizeze au fost restricționate de mărimile reduse ale eșantioanelor din studiile analizate, 70% dintre mărimile eșantioanelor fiind sub 25 de participanți. Din totalitatea studiilor, nu există niciun studiu care să fi replicat rezultatele obținute prin retestarea eșantioanelor lor într-un alt moment de timp, un singur studiu verificând distorsiunile atenționale folosind o probă adițională. Probele folosite în sine sunt interpretate ambiguu în cadrul literaturii, erorile sau acuratețea fiind simultan considerate o metodă de a semnaliza prezența distorsiunilor atenționale în anumite cazuri. Până în momentul în care nu sunt clarificate și verificate prin metode științifice interpretările distorsiunilor atenționale, nu putem asuma sau nega existența acestora cu certitudine. Autorii studiilor au prezentat indicii de interferență rar, scoruri care la momentul prezent sunt considerate a fi metoda superioară de reprezentare a distorsiunilor atenționale, deoarece iau în considerare atât variațiile intrapersonale, cât și cele interpersonale. Compararea timpilor de reacție (RT) a pacienților psihiatrici și ai celor din grupurilor de control va surprinde, evident, timpi crescuți de reacție deoarece performanța lor cognitivă este afectată din cauza medicației sau din cauza diagnosticului în sine.

Cercetările viitoare care analizează date experimentale, evaluate la un singur moment de timp, ar trebui să ia în considerare utilizarea unui instrument mai potrivit pentru acest tip de evaluare. În timp ce ROBINS-E (Higgins et al., 2024) este o unealtă riguroasă și comprehensivă pentru evaluarea studiilor cu multiple momente de evaluare, este mai puțin eficient atunci când este aplicat datelor experimentale, culese la un singur moment de timp. Îmbunătățirea standardelor de raportare a datelor este necesară pentru a putea sintetiza literatura într-un mod acurat, precum și utilizarea mai frecventă a indicilor de interferență și raportarea clară a metodologiei.

Studiile care evaluează distorsiunile atenționale ar trebuie să utilizeze metode sau probe adiționale și să utilizeze multiple momente de măsurare, pentru a crește generalizarea rezultatelor. ADHD și/sau anxietatea, precum și maltratarea pot afecta procesarea emoțională a celor cu BD, dar din cauza raportării limitate, nu am putut să analizăm acest aspect cantitativ. Cercetările viitoare care explorează această relație ar putea ajuta la clarificarea atât a severității tulburării, cât și a deficitelor procesării emoționale asociate. Mai mult, sunt necesare studii longitudinale pentru a studia eficient rolul distorsiunilor atenționale ca mecanism în severitatea spectrului tulburării bipolare.

În concluzie, în vreme ce o magnitudine redusă a distorsiunilor atenționale prezente în BD este sugerată de datele obținute, mai ales la femei, rezultatele sunt momentan neconcludente. Efectul medicației necesită o atenție suplimentară. Cercetările viitoare ar trebui să se focalizeze pe standardizarea măsurătorilor distorsiunilor atenționale și pe explorarea variabilității.

Studiul 2. Prevalența comorbidităților psihiatrice în tulburarea bipolară: o revizuire de tip umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor

3.2.1. Introducere

Diagnosticarea BD este întârziată până la 10-15 ani de la momentul debutului. Unul dintre mecanismele responsabile de întârzierea obținerii diagnosticului este reprezentat de prezența comorbidităților psihiatrice, acestea complicând procesul de evaluare clinică și stabilirea acurată a unui diagnostic (Lublóy et al., 2020).

Aproximativ 90% dintre indivizii cu BD au tulburări de anxietate comorbide (Altinbaş, 2021), în vreme ce 35.7% prezintă tulburări de consum de substanțe (Hunt et al., 2016). Atunci când sunt luate în analiză tulburările de consum de tutun, această prevalență crește la 46.3% (Fornaro et al., 2022). Mai mult, până la 60% dintre indivizii cu BD se confruntă cu tulburări de comportament alimentar (Yakovleva et al., 2023), 73% pot îndeplini criteriile de diagnostic pentru tulburarea de deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD) (Sandstrom, 2021), iar 37.7% pot obține diagnosticul de tulburare de personalitate borderline (Fornaro et al., 2016). În plus, cei cu BD se confruntă cu rate crescute de ideeație suicidală (48%, Hu et al., 2023), tentative suicidare (36.3%, Novick et al., 2010) și decese survenite în urma suicidului (1.8%, Hu et al., 2023).

Totuși, ratele raportate de comorbiditate variază considerabil pe parcursul studiilor. Această variabilitate subliniază nevoia de a sintetiza sistematic dovezile empirice, pentru a putea descrie într-o manieră mai acurată povara psihiatrică întâlnită în această populație. Abordarea acestei eterogenități este esențială pentru a îmbunătăți caracterizarea fenotipică și pentru a informa intervențiile personalizate în funcție de manifestările eterogene ale spectrului tulburărilor bipolare și ale comorbidităților acestora. Astfel de abordări ar putea ajuta, de asemenea, la reducerea riscului persistent de a obține un diagnostic greșit cu care se confruntă indivizii cu BSD.

Pentru a aborda aceste lacune ale literaturii, ne-am propus derularea unei revizuirii de tip umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor, cu scopul de a cuantifica într-o manieră sistematică prevalența cumulată a tulburărilor psihiatrice comorbide în cadrul indivizilor cu BSD.

3.2.2 Materiale și metode

Strategia de căutare a revizuirii

Pentru această revizuire umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor, am aderat la recomandările PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) și metodologia JBI (Joanna Briggs Institute; Aromataris et al., 2020) pentru revizuirii de tip umbrelă. Protocolul studiului a fost preînregistrat și actualizat în PROSPERO (*eng.* International Prospective Register of Systematic Reviews), având următorul ID: CRD420251273878.

Am realizat o căutare sistematică a studiilor relevante de tip peer-reviewed, publicate în cadrul unor jurnale, redactate în limba engleză, în următoarele baze de date electronice: PubMed, Web of Science, PsycINFO și ProQuest, în data de 9 ianuarie 2026. Am creat un șir de căutare care să reflecte cât mai bine practicile fiecărei baze de date. Termeni meSH au fost utilizați, acolo unde a fost posibil. Nu au fost aplicate restricții în ceea ce privește data sau intervalul publicării articolelor. Au fost extrase citările din fiecare bază de date și apoi au fost introduse în EndNote 20, pentru a identifica și elimina duplicatele. În urma eliminării duplicatelor, citările rămase au fost introduse în Rayyan (o

unealtă digitală, bazată pe inteligență artificială, utilizată pentru a sprijini cercetătorii în revizuri asupra literaturii) pentru procedura de evaluare cu doi evaluatori.

Criterii de includere și excludere

Am inclus meta-analizele și revizuirile sistematice care raportau prevalența tulburărilor psihiatrice în BSD, fie cea pe parcursul vieții, cea curentă sau cea cumulată. Tulburările de sănătate mintală au fost incluse dacă erau definite în acord fie cu clasificarea DSM (Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale) sau ICD (Clasificarea Internațională a Bolilor), de aceea au fost incluse în această revizuire de tip umbrelă tulburări precum cea de consum de tutun.

Un alt aspect pe care l-am considerat de o importanță sporită au fost indicatorii suicidului, precum ideea suicidară, tentativele suicidare sau decese prin suicid, pe care i-am inclus alături de comorbiditățile psihiatrice. Meta-analizele au fost incluse dacă îndeplineau criteriile noastre de includere, respectiv excluse dacă îndeplineau unul dintre criteriile noastre de excludere.

Doi autori au evaluat sistematic toate articolele extrase, incluzându-le sau excluzându-le în funcție de criteriile preînregistrate. În consecință, am inclus studiile realizate pe indivizi diagnosticați cu BD (BD-I, BD-II, sau BD-NOS), indiferent dacă erau realizate pe populații adulte sau pediatrie. Studiile cu populație mixtă (de exemplu, BD și schizofrenie) au fost incluse doar dacă datele pentru BD puteau fi extrase separat. Studiul trebuia să fie o revizuire sistematică și meta-analiză, care analiza tulburările psihiatrice și raporta prevalențele cumulate ale tulburărilor psihiatrice investigate în relație cu BD.

În ceea ce privește criteriile de excludere, nu am inclus studiile care nu vizau indivizi cu un diagnostic formal, studiile care raportau date mixte (de exemplu, tulburări de dispoziție) sau care se focalizau asupra comorbidităților fizice sau medicale. Nu au fost incluse studii primare, revizuii narative, articole editoriale sau revizuii fără o metodologie adecvată de raportare.

Ulterior etapei inițiale de screening a articolelor, dezacordurile au fost rezolvate prin discuții, iar atunci când a fost necesar, prin consultarea cu un al treilea autor până când a fost obținut consensul.

Extragerea datelor

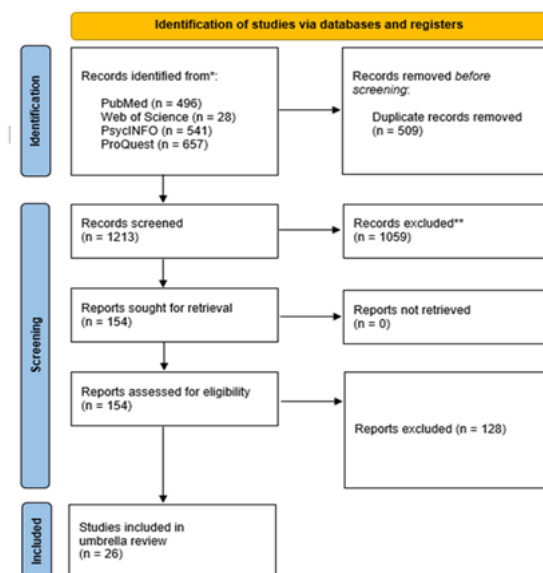
Ne-am orientat procesul de extragere al datelor, bazându-ne atât pe instrumentul de extragere JBI, cât și pe variabilele relevante din studiile realizate pe BSD (de exemplu, episodul curent, tipul de BSD). Autorii au extras următoarele date: autorul studiului, numele complet al studiului, anul publicării, bazele de date folosite în meta-analiză, intervalul de vârstă al participanților, intervalul eșantionului, țările studiilor incluse în meta-analiză, contextul studiilor, dacă variabilele outcome erau primare sau secundare, obiectivul general al fiecărui studiu așa cum era menționat fie în abstract, fie în textul integral, tipul analizei derulate (de exemplu, efecte aleatorii, efecte fixe, utilizarea datelor individuale etc.), numărul studiilor incluse în meta-analiză, date pe subgrupuri (dacă era posibil și erau delimitate), dacă studiul a fost realizat pe eșantioane pediatrie, adulte sau mixte, episodul curent al participanților, tipul de BD, instrumentul folosit pentru confirmarea diagnosticului de BD (de exemplu, DSM-5, ICD-11 etc.), numărul total de participanți cu BD, procentul de femei inclus în meta-analize, media de vârstă a participanților, media vârstei de debut, prevalența cumulată a comorbidității în cadrul meta-analizei, intervalul de încredere al prevalenței cumulate și date referitoare la eterogenitate (I^2 , testul Q, df, valoarea p, CI).

3.2.3 Rezultate

Am extras 1722 de articole din bazele de date menționate anterior. În urma eliminării duplicatelor folosind EndNote 20 și verificând și manual, au rămas 1213 articole, care au fost evaluate după titlu și abstract. După etapa de evaluare inițială, 154 de articole au fost considerate relevante

pentru a fi evaluate integral. Un număr total de 26 articole a fost inclus în această meta-analiză umbrelă. În **Figura 1** este prezentată diagrama PRISMA completă a procesului de selecție a studiilor.

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Figura 1. Diagrama de flux (*eng.* flowchart) a selecției studiilor (PRISMA)

Calcularea ariei acoperite corectate (*eng.* Corrected Covered Area) pentru aria de suprapunere

Am calculat aria acoperită corectată (*eng.* Corrected Covered Area - CCA), pentru a putea oferi date referitoare la suprapunerea studiilor primare incluse în meta-analizele care utilizează variabile outcome similare, folosind proceduri și metode statistice similare. Toate analizele au fost rulate în “R” versiunea 4.5.1 (2025-06-13, ucrt build), folosind “RStudio” versiunea 2025.5.1 (Build 513). Am implementat codul și pachetul ‘ccaR’ din “R”, dezvoltate de către Boungiouras și colab. (2021). Formula prezentată în cadrul **Figurii 2** a fost aplicată pentru a calcula suprapunerea între revizurile sistematice și meta-analize.

$$CCA = \frac{N - r}{(r \times c) - r},$$

Figura 2. Formula Ariei Acoperite Corectate (formulă preluată de la Hennessy & Johnson, 2021)

Prin urmare, am calculat indicele CCA pentru următoarele șase rezultate: prevalența anxietății pe parcursul vieții, anxietatea curentă, prevalența OCD pe parcursul vieții, prevalența ADHD pe parcursul vieții, prevalența pe parcursul vieții a tentativelor de suicid și prevalența pe parcursul vieții a tulburărilor de comportament alimentar. N reprezintă numărul total de ocurență al studiilor primare, r reprezintă numărul total de publicații unice, iar c reprezintă numărul meta-analizelor. Cea mai mare suprapunere a fost obținută pentru prevalența pe parcursul vieții a ADHD (14.3%), iar cea mai scăzută a fost în cazul tentativelor suicidare (4.9%). În momentul consultării matricelor de suprapunere 1:1, acești indici cresc până la 53.3% pentru anxietatea pe parcursul vieții și 10.1% pentru tentativele suicidare.

Evaluarea calității studiilor

A fost evaluată calitatea metodologică a meta-analizelor incluse cu ajutorul instrumentului AMSTAR-2 (Shea et al., 2017) și ilustrată grafic folosind pachetul ‘*amstar2Vis*’ din R (Bougioukas et al., 2024). AMSTAR-2 conține 16 itemi care evaluează calitatea studiilor, folosind atât itemi critici, cât și itemi non-critici și categorizează revizuirile sistematice și meta-analizele ca având o calitate metodologică “critic de scăzută”, “scăzută”, “moderată” și “crescută”. Doi evaluatori au evaluat independent calitatea metodologică, disensiunile fiind discutate de către cei doi evaluatori și rezolvate prin consens, atunci când a fost nevoie. 18 studii au fost evaluate ca având o calitate crescută, 0 studii calitate moderată, 5 studii calitate scăzută și 3 studii calitate critic de scăzută.

Certitudinea dovezilor

Am utilizat sistemul GRADE pentru a cuantifica certitudinea rezultatelor noastre primare. Rezultatele secundare și pentru subgrupuri au fost mult prea reduse și eterogene pentru a fi menționate sistematic, însă pot fi consultate în cadrul materialelor suplimentare. Această decizie a fost luată pentru a crește lizibilitatea și a focaliza atenția asupra rezultatelor principale. Subgrupurile (tipul BD, genul) au fost evaluate utilizând instrumentul GRADE dacă niciun outcome agregat nu a fost disponibil. Sistemul GRADE conține cinci categorii care permit clasificarea unui studiu de la o calitate crescută a dovezilor, până la o calitate scăzută a dovezilor. De vreme ce studiile observaționale încep de la categoria certitudine scăzută a dovezilor, nu este suprinzător faptul că 93 dintre rezultatele noastre au fost evaluate ca având o certitudine scăzută a dovezilor, 7 dintre rezultate au fost evaluate ca fiind foarte scăzute, iar 6 dintre ele au fost evaluate ca având o certitudine moderată.

Caracteristicile meta-analizelor incluse

Două meta-analize au fost publicate înainte de 2015 (Novick et al., 2010; Di Florio et al., 2014). Celelalte 10 meta-analize au fost publicate în ultimii 10 ani (Amerio et al., 2015; Amerio 2016; Dong et al., 2020; Ferentinos et al., 2020; Fornaro et al., 2016; Fornaro et al., 2021; Fornaro et al., 2022; Hu et al., 2023; Hunt et al., 2016; Khoso et al., 2023; Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Pedro et al., 2023; Pinto et al., 2019; Preti et al., 2016; Preti et al., 2018; Sandstrom et al., 2021; Schiweck et al., 2021; Tondo et al., 2016; Trott et al., 2024; Yapici et al., 2018; Yapici et al., 2020). Numărul studiilor primare incluse în meta-analize a variat de la trei până la 101 (Amerio et al., 2016; Tondo et al., 2016). Mărimile eșantioanelor studiilor primare incluse în meta-analize au variat de la 10 până la 73496 (Yapici et al., 2020; Trott et al., 2024).

Prevalența tulburărilor psihiatrice în BSD

Șase meta-analize au raportat prevalența globală a oricărei tulburări de anxietate în cadrul unui eșantion bipolar (Leda-Rego et al., 2024; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Yapici et al., 2018; Yapici et al., 2020; Nabavi et al., 2015). De exemplu, Leda-Rego și colab. (2024) au evaluat prevalența pe parcursul vieții a tulburărilor de anxietate la indivizii cu BD, folosind un eșantion cu o mărime totală de 23.276 participanți, observând o prevalență de 40.4% [95% CI: 34.97-46.06] a cel puțin o tulburare de anxietate.

Șapte meta-analize au raportat prevalența tulburării de anxietate generalizată în eșantioane cu BD (Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Preti et al., 2016; Yapici et al., 2018; Yapici et al., 2020). În cel mai numeros eșantion (N = 21.847 adulți) inclus în această meta-analiză umbrelă, prevalența cumulată observată într-o populație de adulți a fost de 13.08% [95% CI: 10.32-16.45].

Șapte meta-analize au raportat prevalența tulburării de panică în eșantioane BSD (Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Preti et al., 2016; Yapici et

al., 2018; Yapici et al., 2020). În cel mai extins eșantion analizat în acest studiu (N = 28.786 adulți), a fost identificată o prevalență cumulată de 14.86% [95% CI: 12.18-18.01] pentru un diagnostic de tulburare de panică pe parcursul vieții (Leda-Rego et al., 2024).

Șase meta-analize au indicat prevalența tulburării de anxietate socială (*eng.* Social Anxiety Disorder – SAD) (Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Yapici et al., 2018; Yapici et al., 2020). În cadrul celui mai numeros eșantion analizat în acest studiu (N = 25.378 adulți), a fost identificată o prevalență cumulată de 10.63% [95% CI: 8.42-13.33] atunci când a fost luat în considerare un diagnostic de SAD pe parcursul vieții (Leda-Rego et al., 2024).

Patru meta-analize au analizat prevalența agorafobiei în eșantioane cu BSD (Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017). În eșantionul cu dimensiunea cea mai extinsă (N = 20.691 adulți) a fost identificată o prevalență cumulată de 5.4% [95% CI: 3.67-7.88], atunci când a fost luat în considerare un diagnostic de agorafobie pe parcursul vieții.

Tulburarea de anxietate de separare a fost analizată într-o singură meta-analiză (Yapici et al., 2020). Eșantionul a fost compus din 2.351 indivizi BSD pediatrici, fiind identificată o prevalență cumulată de 26.1% [95% CI: 19.9-33.5] pentru un diagnostic comorbid de tulburare de anxietate de separare pe parcursul vieții (Yapici et al., 2020).

Patru meta-analize au raportat date privind prevalența fobiilor specifice în eșantioane BSD (Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017). În cadrul eșantionului cu cea mai crescută dimensiune (N = 19.399 adulți) a fost raportată o prevalență cumulată de 9.23% [95% CI: 7.16-11.82].

Nouă meta-analize au raportat prevalența OCD în eșantioane BSD (Amerio et al., 2015; Amerio et al., 2016; Ferentinos et al., 2020; Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017; Yapici et al., 2018; Yapici et al., 2020). În cadrul celui mai extins eșantion luat în analiză (N = 27.191) a fost identificată o prevalență cumulată 9.8%, atunci când a fost luat în considerare un diagnostic de OCD pe parcursul vieții [95% CI: 7.48 - 12.73] (Leda-Rego et al., 2024).

Tulburările de comportament alimentar au fost evaluate în cadrul a două meta-analize (Fornaro et al., 2021; Leda-Rego et al., 2024). Prevalențele au fost similare, Fornaro și colab. (2021) observând o prevalență cumulată pe parcursul vieții de 9.5% [95% CI: 7-13] (N = 4.856) pentru indivizi cu BSD de orice vârstă, în vreme ce Leda-Rego și colab. (2024) au identificat o prevalență cumulată de 9.31% [95% CI: 6.45 - 13.25].

Două meta-analize au evaluat prevalența pe parcursul vieții a anorexiei nervoase în eșantioane cu BSD (Leda-Rego et al., 2024; Fornaro et al., 2021). Prevalențele au fost similare, Leda-Rego și colab. (2024) observând o prevalență cumulată de 3.05% [95% CI: 2 - 4.64], iar Fornaro și colab. (2021) identificând o prevalență cumulată de 3.8% [95% CI: 2-6].

Două meta-analize au evaluat prevalența pe parcursul vieții a bulimiei nervoase (Leda-Rego et al., 2024; Fornaro et al., 2021). Leda-Rego și colab. (2024) au observat o prevalență cumulată de 5.08% [95% CI: 4.12-6.24], în vreme ce Fornaro și colab. (2021) au identificat o prevalență cumulată de 7.4% [95% CI: 6-10].

Două meta-analize au evaluat prevalența pe parcursul vieții a tulburării de alimentare compulsivă (Leda-Rego et al., 2024; Fornaro et al., 2021). Leda-Rego și colab. (2024) au observat o rată a prevalenței cumulate de 7.75% [95% CI: 5.11-11.61] într-un eșantion format din 2.135 participanți, în vreme ce Fornaro și colab. (2021) au identificat o prevalență de 12.5% [95% CI: 9.4-16.6] în 7.089 de indivizi.

O meta-analiză a analizat tulburarea de consum de substanțe în mod direct (Leda-Rego et al., 2024). Într-un eșantion de 20.352 adulți, prevalența cumulată pe parcursul vieții a tulburării de consum de substanțe a fost de 30.7% [95% CI: 23.73–38.73]. Hunt și colab. (2016) au evaluat abuzul

de substanțe sau tulburarea de consum de substanțe, observând cea mai mare rată a prevalenței globale la bărbați, de 51.1% [95% CI: 40.3-61.9] (N = 7.397), iar cea mai scăzută în eșantionul cu BD-II, cu o rată de 28.1% [95% CI: 21.8-34.3] (N = 1.474).

Trei meta-analize au raportat date referitoare la tulburarea de consum de alcool (Di Florio et al., 2014; Pedro et al., 2023; Hunt et al., 2016). În eșantionul cu cea mai mare dimensiune din această revizuire umbrelă (N = 31.271) a fost identificată o prevalență cumulată de 29.12% [95% CI: 18.96-40.46], atunci când a fost luată în considerare tulburarea de consum de alcool pe parcursul vieții la adulți (Pedro et al., 2023).

Două meta-analize au evaluat consumul de cannabis și tulburarea de consum de cannabis (*eng.* Cannabis Use Disorders - CUD) (Pinto et al., 2019; Hunt et al., 2016). Hunt și colab. (2016) au analizat CUD în funcție de gen, bărbații prezentând o prevalență cumulată de 32.8% [95%CI: 19.9-45.8] și femeile de 18.1% [95%CI: 8.9-27.2]. Pinto și colab. (2019) au măsurat consumul, abuzul și tulburările în ansamblu, obținând o prevalență cumulată de 24% a consumului de cannabis sau a oricărei forme de comorbiditate asociate CUD [95% CI:18-29] într-un eșantion de 51.756 participanți.

Tulburarea de consum de tutun (*eng.* Tobacco Use Disorder – TUD) a fost evaluată într-o singură meta-analiză (Fornaro et al., 2022). Prevalența cumulată pe parcursul vieții a TUD a fost de 46.30% [95%CI:33.9–59.2 %], într-un eșantion în care a fost evaluat TUD atât în momentul curent, cât și pe parcursul vieții, indiferent de categoria de vârstă (N = 2.703).

Trei meta-analize au evaluat ADHD în eșantioane cu BSD (Leda-Rego et al., 2024; Sandstrom et al., 2021; Schiweck et al., 2021). În cel mai extins eșantion inclus în această revizuire umbrelă (N = 401.108 indivizi de peste 15 ani), a fost identificată o prevalență cumulată pe parcursul vieții a ADHD-ului de 17.11% [95% CI: 13.05-21.59] (Schiweck et al., 2021).

Tulburarea de personalitate borderline (*eng.* Borderline Personality Disorder - BPD) a fost analizată într-o singură meta-analiză (Fornaro et al., 2016). Prevalența cumulată observată a fost de 21.6% [95% CI: 17.0 - 27.1], într-un eșantion format din 5.273 indivizi adulți, atunci când a fost luată în analiză prevalența pe parcursul vieții a BPD.

Patru meta-analize au raportat date cu privire la prevalența tulburării de stres post-traumatic (*eng.* Post-Traumatic Stress Disorder - PTSD) (Leda-Rego et al., 2024; Nabavi et al., 2015; Pavlova et al., 2015; Pavlova et al., 2017). Eșantionul cu cea mai extinsă dimensiune, de 21.444 participanți, a observat o prevalență cumulată de 8.15% [95% CI: 5.83 - 11.28] într-un eșantion format din adulți, luând în considerare PTSD pe parcursul vieții.

Două meta-analize au raportat date referitoare la ideea suicidară (Hu et al., 2023; Khoso et al., 2023). Una dintre meta-analize a raportat prevalența cumulată în funcție de gen, cei de gen masculin având o rată a prevalenței cumulate de 48% [95% CI: 44-52] și genul feminin de 44% [95% CI: 40-49], atunci când a fost luată în considerare ideea suicidară pe parcursul vieții atât în eșantioane pediatrice, cât și în eșantioane de adulți (Hu et al., 2023). Cea de-a doua meta-analiză a raportat datele despre ideea suicidară indiferent de gen, evidențiind o prevalență cumulată de 52% [95% CI: 34-70] (Khoso et al., 2023).

Cinci meta-analize au raportat o prevalență cumulată a tentativelor suicidare (Hu et al., 2023; Dong et al., 2020; Khoso et al., 2023; Novick et al., 2010; Tondo et al., 2016). În eșantionul cu dimensiunea cea mai crescută inclus în această revizuire umbrelă (N = 79.937 adulți) a fost identificată o prevalență cumulată de 31.1% [95% CI: 27.9-34.3], atunci când au fost luate în considerare tentativele suicidare de pe tot parcursul vieții.

Am avut posibilitatea de a demara o meta-analiză de ordinul al doilea (sau o meta meta-analiză) asupra tentativelor suicidare, utilizând trei meta-analize (Dong et al., 2020; Khoso et al., 2023; Tondo et al., 2016), deoarece calcularea indicelui ariei acoperite corectate a identificat o suprapunere de 10.1%. În acest sens, am derulat analizele în 'R', utilizând următorul pachet: '*metafor*'. Am utilizat rezultatul principal (fără analiza subgrupurilor sau a diferențelor de gen) pentru

a calcula o prevalență cumulată singulară a tentativelor suicidare în BSD. Ulterior, am realizat o meta-analiză de tip efecte aleatorii asupra estimărilor prevalenței transformate logit, transformându-le, ulterior, înapoi în procentaje de prevalență inițiale. Eterogenitatea dintre meta-analizele analizate a fost evaluată utilizând I^2 . Cele trei meta-analize au relevat rezultate concordante, noua prevalență cumulată estimată fiind de 31.8% [95% CI: 28–35], indicele I^2 a avut o valoare moderată, de 38.9%, dar nesemnificativă, $p = .1302$.

Decese în urma suicidului

Prevalența cumulată a deceselor survenite în urma suicidului a fost raportată de o singură meta-analiză, care a analizat diferențele de gen (Hu et al., 2023). Meta-analiza a inclus participanți indiferent de vârsta acestora și a observat o prevalență cumulată de 1.8% [95% CI: 1.7 %–2.0 %] a deceselor prin suicid la persoanele de gen masculin ($N = 19.427$) și de 0.8% [95% CI: 0.7 %–0.9 %] pentru femei ($N = 30.645$).

Prezența oricărei comorbidități psihiatrice

Date referitoare la prezența oricărei comorbidități psihiatrice au fost raportate într-o singură meta-analiză (Leda-Rego et al., 2024). A fost observată o prevalență cumulată de 38.1% [95% CI: 35.24–42.70] a prezenței a cel puțin unei comorbidități psihiatrice pe parcursul vieții la adulți.

3.2.4. Discuții

În această revizuire de tip umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor am integrat dovezile empirice cu privire la prevalența comorbidităților psihiatrice în populațiile cu BSD. Rezultatele pe care le-am obținut reiterează povara suplimentară, excesivă, a tulburărilor de anxietate, tulburărilor de consum de substanțe, ADHD, BPD, ideății suicidare și a tentativelor suicidare, a tulburărilor de comportament alimentar și a tulburărilor asociate în populația cu BSD. Aceste rate crescute sunt considerabil mai ridicate decât cele întâlnite în populația generală (Leda-Rego et al., 2024). Tulburările de anxietate, spre exemplu, s-au dovedit a fi de 4.6 ori mai prevalente în populațiile cu BSD, comparativ cu populația generală

(Pavlova et al., 2017). Comorbiditățile au fost identificate ca fiind asociate cu un traseu mai sever al BSD, indivizii suferind de episoade mai frecvente și mai severe, aderență scăzută la tratament și un răspuns scăzut la medicație (Fountoulakis et al., 2025).

Revizuirea noastră de tip umbrelă subliniază limitările abordării tradiționale, categoriale asupra tulburărilor mintale. Prevalențele substanțiale observate de-a lungul tulburărilor de anxietate, a tulburărilor de consum de substanțe și a altor comorbidități sugerează existența unor vulnerabilități subiacente și a unor procese psihopatologice care se suprapun. Aceste rezultate susțin ideea conform căreia comorbiditățile psihiatrice reprezintă o constrângere a sistemului curent de diagnostic, acesta impunând praguri fenomenelor dimensionale (Kotov et al., 2017; Clark et al., 2017). În consecință, incorporarea modelelor dimensionale, precum Taxonomia Ierarhică a Psihopatologiei (*eng.* Hierarchical Taxonomy of Psychopathology - HiTOP) și Criteriile Domeniilor de Cercetare (*eng.* Research Domain Criteria - RdoC) ar fi benefică.

În mod similar, povara crescută a comorbidităților atrage atenția către o serie de implicații importante pentru tratamentul BSD. Aceste rezultate accentuează nevoia intervențiilor transdiagnostice și bazate pe proces. Terapia prin acceptare și angajament (*eng.* Acceptance and Commitment Therapy - ACT) se focalizează pe procesele psihologice fundamentale (precum reglarea emoțională, flexibilitatea cognitivă) care sunt comune mai multor categorii de diagnostic (Hofmann & Hayes, 2019; Hayes et al., 2020).

Într-un studiu național asupra comorbidităților realizat de către Kessler și colab. (1995), 95% dintre participanții cu BSD îndeplineau criteriile de diagnostic pentru cel puțin trei diagnostice psihiatrice pe parcursul vieții (Sagman et al., 2012). Tulburarea de consum de substanțe poate să debuteze înaintea simptomelor BSD, ascunzând diagnosticul (Winokur et al., 1995). ADHD ascunde în mod similar simptomele din cauza similarității acestora, precum impulsivitatea, hiperactivitatea, vorbirea rapidă, instabilitatea emoțională și alte simptome care pot oglindi ambele tulburări (Massat et al., 2008). Această suprapunere accentuează nevoia preciziei diagnostice și a dezvoltării unor instrumente de diagnostic care să susțină diferențierea tulburărilor cu simptomatologii similare.

Eterogenitatea observată între studii, precum cea legată de grupurile de vârstă și tipurile de BD evaluate, poate reprezenta o explicație pentru variațiile observate în prevalențele cumulate. În ADHD, spre exemplu, Sandstrom et al. (2021) a obținut o rată uriașă de 73% [95% CI: 66-79] a eșantioanelor pediatrice care erau eligibile pentru un diagnostic adițional de ADHD, în vreme ce 17% [95% CI: 14-20] dintre adulți îndeplineau criteriile în cadrul aceleiași meta-analize.

Un aspect important care nu a fost evaluat în cadrul acestor meta-analize a fost povara cumulativă a comorbidităților, în mod specific, câți participanți, din cadrul acestor eșantioane, îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru multiple comorbidități în același timp. Această revizuire de tip umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor a dezvăluit faptul că aproape jumătate dintre pacienții cu BSD se confruntă cu povara suplimentară a tulburărilor de anxietate, a tulburărilor de consum de substanțe, ADHD sau tulburării de consum de alcool. În plus, meta-analiza umbrelă pe care am realizat-o a identificat, într-un mod fidel, faptul că peste o treime (până la 36.3% conform lui Novick și colab., 2010) a indivizilor diagnosticați cu BSD au tentative suicidare. Cu toate acestea, informațiile pe care le avem disponibile nu ne permit să cunoaștem relațiile doză-efect. Spre exemplu, câți dintre cei 50% dintre indivizii cu BSD care au o tulburare de anxietate comorbidă, se confruntă simultan cu tulburări de consum de substanțe, ADHD sau cu o altă comorbiditate psihiatrică?

După cunoștințele noastre, aceasta este prima revizuire de tip umbrelă care adresează problematica comorbidităților psihiatrice în BSD. Această revizuire oferă dovezi puternice pentru povara adițională cu care se confruntă această populație și pentru nevoia copleșitoare de tratamente personalizate, precizie diagnostică mai crescută și investigarea tratamentelor adecvate adresate indivizilor cu BSD care se confruntă și cu alte comorbidități psihiatrice.

Deși inițial am dorit meta-analizarea tuturor comorbidităților psihiatrice primare, suprapunerea CCA nu ne-a permis să facem acest lucru. Deși o astfel de analiză ar fi fost fezabilă din punct de vedere statistic, rezultatele ar fi fost distorsionate, probabil, din cauza includerii repetate a acelorași studii primare – în unele cazuri acestea fiind duplicate de până la cinci ori – contribuind la supraestimarea sau subestimarea artificială a ratelor de prevalență. Date fiind aceste limitări, încurajăm cu tărie sporirea transparenței și creșterea accesibilității datelor, pentru a facilita realizarea în timp util și într-un mod eficient din punct de vedere al costurilor a revizurilor și meta-analizelor de tip umbrelă.

Cercetările viitoare ar trebui să urmărească să extragă și să analizeze datele de la nivel individual din cadrul studiilor primare identificate în această revizuire de tip umbrelă a revizurilor sistematice și meta-analizelor, pentru a facilita analize mai granulare și pentru a îmbunătăți precizia estimărilor prevalenței.

Studiul 3. Rolul comorbidităților psihiatrice și al maltratării din copilărie în tulburarea bipolară: o analiză de rețea

3.3.1. Introducere

Până la 60% dintre indivizii cu BD s-au confruntat cu cel puțin o formă de maltratare în copilărie (Quide et al., 2020). Maltratarea din copilărie este atât un factor de risc, cât și un determinant al evoluției bolii bine studiat, acționând ca un predictor pentru dezvoltarea BD și pentru severitatea acesteia, inducând episoade mai lungi, perioade eutimice mai scurte între episoade, mai multe internări, o eficiență mai scăzută a medicamentelor, un profil de comorbidități mai complex și mai multe tentative suicidare (Daruy-Filho et al., 2011, Aas et al., 2020, Agnew-Blais & Danese, 2016, Kefeli et al., 2018, Levandowski et al., 2018; Palmier-Claus et al., 2016; Hett et al., 2022).

Dintre tipurile de maltratare din copilărie, abuzul emoțional pare să fie cel mai comun tip de maltratare din copilărie întâlnit la indivizii cu BD, cu rate mult mai crescute în această populație decât în populația generală, reprezentând cel mai puternic predictor al unui parcurs mai complex al tulburării (Etain et al., 2008). Abuzul sexual, în mod similar, a fost în mod constant asociat cu o severitate mai accentuată a tulburării, cu rate mai crescute de comorbidități precum tulburări de consum de substanțe și cu o probabilitate mai crescută a tulburării de stres post-traumatic (PTSD) (Maniglio, 2013). Pe de altă parte, abuzul fizic este asociat cu un răspuns mai slab la tratament, inclusiv cu reducerea eficienței stabilizatorilor dispoziției cum este litiul (Cascino et al., 2021).

În plus, BD este caracterizată de o comorbiditate psihiatrică crescută, aproximativ 50% până la 66% dintre indivizii cu BD confruntându-se cu o tulburare psihiatrică adițională (Pavlova et al., 2015, Wang et al., 2025). Cercetările indică faptul că până la 92% dintre indivizii cu BD menționează faptul că au suferit din cauza a cel puțin unei alte tulburări mintale comorbide într-un anumit punct al vieții acestora (Merikangas et al., 2007). Maltratarea din copilărie poate reprezenta o cale principală prin care apar ratele crescute ale comorbidităților psihiatrice la pacienții cu BD. Expunerea la maltratare în copilărie a fost frecvent corelată cu o vulnerabilitate crescută către diferite afecțiuni psihiatrice care apar concomitent frecvent cu BD. Rezultatele obținute în cadrul Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network (n = 631) demonstrează faptul că indivizii expuși în copilărie la abuz fizic sau sexual prezentau un debut mai timpuriu al BD, un număr mai crescut de tulburări comorbide de pe Axa I și II și rate mai crescute de tentative suicidare (Leverich et al., 2002; Post et al., 2003).

Este important de menționat faptul că maltratarea din copilărie este asociată puternic cu afecțiuni comorbide, care la rândul lor contribuie la o prezentare clinică mai complexă și mai severă. Comorbiditățile psihiatrice contribuie la severitatea tulburării, rezistența la tratament și la un prognostic general nefavorabil al BD (Krishnan, 2005, Leda-Rego et al., 2023). În ansamblu, aceste rezultate sugerează ideea conform căreia maltratarea din copilărie ar putea juca un rol crucial în creionarea profilului comorbidității în BD.

O abordare de a vizualiza asocierile dintre constructele noastre și explorarea unor potențiale mecanisme din spatele tulburării este paradigma rețelei (*eng.* network). Teoria rețelei postulează faptul că tulburările mintale reprezintă stări rezultate din interacțiunea unor caracteristici care pot deveni auto-perpetuante (Borsboom, 2017). Această caracteristică poate explica suprapunerea comorbidităților care pot activa reciproc grupări de simptome, mai degrabă decât entități independente care pot eșua în a captura relațiile dintre tipurile de maltratare. Analiza de rețea oferă o abordare utilă în adresarea acestei problematice, prin conceptualizarea psihopatologiei drept un sistem al unor variabile care interacționează. De aceea, subtipurile diferite de maltratare din copilărie și comorbiditățile sunt modelate drept noduri dependente reciproc, permițând identificarea asocierilor

dintre comorbidități sau dintre comorbidități și subtipurile de maltratare din copilărie ce ar putea permite, ulterior, conturarea unor profiluri de comorbiditate.

Prin examinarea acestor factori simultan, analiza de rețea poate să susțină generarea ipotezelor referitoare la anumite mecanisme care stau la baza unor profiluri clinice complexe. În ciuda dovezilor extinse care asociază maltratarea din copilărie cu riscul pentru BD și cu un parcurs mai sever al tulburării, maltratarea din copilărie este adesea analizată drept o expunere agregată singulară, deși asocierile specifice ale subtipurilor (de exemplu, abuzul sexual și prevalența pe parcursul vieții a PTSD) sugerează faptul că agregarea poate să ascundă tipare diferențiate (Palmier-Claus et al., 2016; Laroche et al., 2022; Duarte et al., 2020). Cercetările realizate la scală largă sugerează faptul că maltratarea în copilărie este asociată cu o prevalență mai crescută a comorbidităților psihiatrice și cu o acumulare mai rapidă a comorbidităților anterioare debutului BD, acest tipar sugerând o cascadă developmentală (Agnew-Blais & Danese, 2016; Laroche et al., 2022).

Studiul prezent își propune examinarea structurii rețelei relației dintre maltratarea din copilărie și comorbiditățile psihiatrice frecvente la indivizi cu BD. Utilizând analiza de rețea, vom explora modul în care diferite forme de maltratare din copilărie (de exemplu, abuz emoțional, neglijare fizică) sunt conectate cu anumite afecțiuni comorbide (de exemplu, tulburări de anxietate, tulburări de comportament alimentar), dar și dacă anumite comorbidități acționează drept noduri punte către prezentări clinice mai complexe sau dacă formează comunități distincte (sau grupări) (Radicchi et al., 2004). Vom urmări identificarea țințelor potențiale pentru intervenție și clarificarea potențialelor căi prin intermediul cărora maltratarea din copilărie modelează severitatea clinică a BD.

3.3.2. Metode

Participanți

Datele utilizate în acest studiu au fost colectate prin intermediul inițiativei World Health Organization-World Mental Health International College Student (WMH-ICS). Participanții din studiul curent au fost studenții de anul I ai universităților din România. A fost obținut consimțământul informat, în acord cu procedurile etice ale fiecărei instituții și în acord cu legislația națională. Eșantionul nostru final a fost compus din 317 participanți care au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru BD, utilizând instrumentul Composite International Diagnostic Interview pentru DSM-5 (CIDI-5), aceștia având o medie a vârstei de 20.11 ani ($SD = 4.1$), variind de la 18 la 36 ani. Raportat la gen, 82 (25.87%) dintre participanți s-au identificat ca fiind bărbați, 227 (71.61%) ca fiind femei, iar 8 (2.52%) au raportat o altă identitate de gen. Statisticile descriptive au fost calculate utilizând JASP versiunea 0.19.3.0.

Măsurători

Pentru a măsura simptomatologia, prevalența pe parcursul vieții a tulburărilor din DSM-5 (tulburări de anxietate, episod depresiv major) a fost evaluată cu ajutorul instrumentului Composite International Diagnostic Interview Screening Scales, versiunea 3.2 (CIDI-SC V3.2; Kessler et al., 2013). Evaluările pentru diagnosticele pe parcursul vieții pentru BD și tulburări de consum de droguri au fost realizate pe baza instrumentului CIDI-5, acesta fiind modificat pentru a putea fi administrat în manieră autoraportată (Mason et al., 2025). Abuzul de alcool a fost evaluat folosind Testul Identificării Tulburărilor legate de Consumul de Alcool (*eng.* Alcohol Use Disorders Identification Test - AUDIT) (Saunders et al., 1993). Auto-vătămarea a fost evaluată prin intermediul Scalei Auto-Vătămării Non-Suicidare (*eng.* Non-Suicidal Self-Injury Scale - NSSI) (Whitlock et al., 2014). Pentru evaluarea tulburărilor de comportament alimentar a fost folosit un instrument dezvoltat în cadrul consorțiului (Strid et al., 2025). Maltratarea din copilărie a fost evaluată folosind itemi selectați din instrumentul CIDI-3.0 și instrumentul Chestionarul Internațional al Experiențelor Adverse din

Copilărie (*eng.* Adverse Childhood Experiences International Questionnaire), care evaluează abuzul emoțional, fizic, sexual și neglijarea de dinainte de vârsta de 17 ani. În conformitate cu standardele inițiativei WMH, fiecare variabilă aferentă maltratării din copilărie a fost evaluată ca fiind prezentă sau absentă, în acord cu pragurile convenționale. Pentru detalii, se poate consulta articolul lui Myers și colab. (2021).

Analiza datelor

Toate analizele au fost derulate folosind programul statistic “R” versiunea 4.5.1., utilizând interfața grafică RStudio 2025.5.1.513. Rețeaua a fost construită folosind variabilele menționate anterior drept noduri (patru tipuri de maltratare din copilărie, precum și șase comorbidități de sănătate mintală). Setul de date a inclus date binare (1=prezent, 0=absent) pentru experiențele de maltratare din copilărie și pentru comorbiditățile psihiatrice. Nu au existat date lipsă în setul nostru de date.

Am estimat mărimea eșantionului folosind o analiză de putere cu ajutorul pachetului *powerly* (mărimea eșantionului recomandată fiind de 311 participants). O rețea de corelații parțiale regularizate a fost estimată folosind aglortimul EBICglasso algorithm din pachetul *bootnet*, care a fost aplicat datelor binare prin intermediul unei transformări nonparanormale (*corMethod* = “npn”).

Din punct de vedere metodologic, am estimat rețeaua subtipurilor de maltratare din copilărie și comorbidităților psihiatrice în BD folosind un model grafic Gaussian (*eng.* Gaussian Graphical Model – GGM), bazat pe corelațiile policlorice utilizând EBICglasso. Am evaluat acuratețea greutatei nodurilor și a stabilității indicilor de stabilitate (putere, influență așteptată, proximitatea și *betweenness*) folosind procedura nonparametrică bootstrapping cu 1,000 de iterații și eliminarea cazurilor pentru a evalua stabilitatea centralității. Suplimentar față de estimarea rețelei, am derulat mai multe analize adiționale. În plus, am efectuat teste bootstrap pentru compararea greutateii muchiilor și teste de diferență privind puterea centralității, sintetizate prin matrici de diferență dintre muchii, pentru a evita suprainterpretarea diferențelor mici sau instabile dintre conexiuni și noduri.

Pentru a evalua ierarhia nodurilor, am estimat predictibilitatea nodurilor (R^2) utilizând pachetul *mgm* pentru a identifica măsura în care fiecare nod putea fi prezis de nodurile adiacente. Variabilele redunante au fost evaluate folosind funcția *goldbricker* a pachetului *networktools*. În plus, am aplicat detecția Walktrap a comunităților, pentru a identifica grupările nodurilor puternic interconectate, ceea ce ne-a permis să examinăm dacă anumite subtipuri specifice de maltratare din copilărie și comorbidități formează subgrupuri semnificative în cadrul structurii rețelei.

În final, dat fiind faptul că modelele GGM sunt unidirecționale și nu pot surprinde cauzalitatea, am construit o estimare a unei rețele bayesiene, utilizând grafice aciclice direcționate (*eng.* directed acyclic graphs - DAG) pentru a explora relațiile directe plauzibile dintre maltratarea din copilărie și variabilele aferente comorbidităților, folosind algoritmul Hill-Climbing algorithm din cadrul pachetului *bnlearn*. Deși aceste modele nu stabilesc modele cauzale, în special în cazul datelor transversale, ele permit generarea unor ipoteze pentru cercetările viitoare în cadrul BD.

3.3.3. Rezultate

Estimarea rețelei

A fost estimat un model grafic gaussian, folosind metoda EBICglasso prin intermediul funcției *estimateNetwork()* din cadrul pachetului *bootnet* (a se vedea **Figura 1**). Această abordare generează asocieri unice între variabile, în timp ce controlează efectul tuturor celorlalte variabile, îmbunătățind interpretabilitatea datelor deoarece reduce greutățile mici ale muchiilor la zero. Dată fiind natura binară a variabilelor incluse, a fost aplicată o transformare nonparanormală (*corMethod* = “npn”). Această metodă aproximează normalitatea distribuției datelor, protejând structura datelor. Analiza de redundanță, realizată folosind funcția *goldbricker*, nu a oferit nicio sugestie.

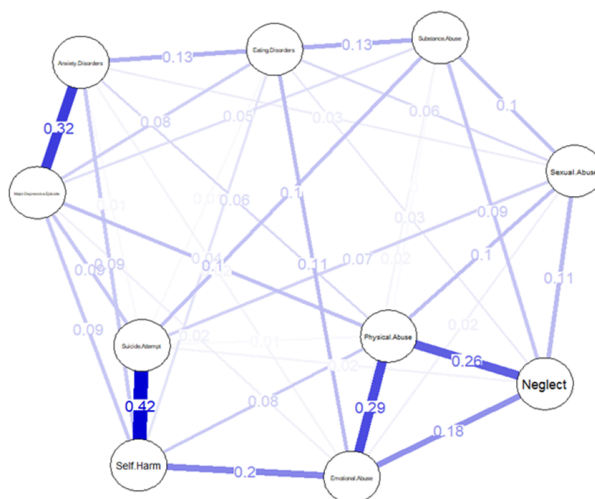


Figura 1. Estimarea rețelei cu 10 noduri (4 = tipuri de maltratare din copilărie, 6 = comorbidități psihiatrice) la adulți aflați pe spectrul tulburării bipolare (*eng.* Bipolar Disorder Spectrum - BSD) (N = 317).

Rețeaua ilustrează asocierile dintre subtipurile de maltratare din copilărie și comorbiditățile psihiatrice întâlnite la indivizii cu BD. Cea mai puternică asociere a fost observată între autovătămare și tentative suicidare ($= .42$). Acest rezultat subliniază o relație strânsă între cele două comportamente. Subtipurile maltratării au fost strâns conectate între ele, fiind sugerată o manifestare concomitentă substanțială ($= .29$, $= .26$, $= .18$), ceea ce este de așteptat. Abuzul emoțional s-a dovedit a fi asociat moderat cu autovătămarea ($= .20$), ceea ce indică o posibilă legătură între abuzul emoțional timpuriu și autovătămarea non-suicidară.

În cadrul comorbidităților analizate, cele mai puternice asocieri au fost observate între episoadele depresive majore și tulburările de anxietate ($= .32$). Conexiunile directe dintre subtipurile de maltratare și comorbidități au fost mai slabe, menținându-se structuri distincte în cadrul rețelei. Din acest motiv, detectarea comunităților și graficele aciclice direcționate (DAG) pot fi utile în clarificarea punților și a unor asocieri mai directe între noduri.

Acuratețea și stabilitatea rețelei

Următorul pas pe care l-am realizat a fost evaluarea robusteții rețelei. În acest sens, am desfășurat analize bazate pe bootstrapping pentru acuratețea greutății muchiilor, stabilitatea centralității și diferențe ale greutății muchiilor. Acuratețea greutății muchiilor și stabilitatea au fost evaluate prin proceduri de tip bootstrapping. Intervale mai largi ale greutății muchiilor sugerează asocieri mai puțin stabile între noduri. Muchia tentativă suicidară-autovătămarea s-a prezentat drept cea mai puternică și stabilă muchie. Am calculat o matrice a testelor diferențelor dintre greutățile muchiilor, pentru a identifica conexiunile dintre noduri semnificativ mai puternice comparativ cu restul conexiunilor din rețea. Am identificat asocieri puternice între tentative suicidare și autovătămarea, abuz fizic și abuz emoțional și între tulburarea de anxietate și depresie majoră. Aceste muchii au prezentat cele mai relevante diferențe semnificative statistic, în comparație cu celelalte muchii ale rețelei.

Centralitatea și predictibilitatea nodurilor

Coeficientul de corelație al stabilității (CS) a fost utilizat pentru a evalua stabilitatea centralității. Acest coeficient reprezintă proporția din eșantion la care se poate renunța, menținând, în același timp, o corelație de cel puțin .7 la nivelul estimărilor originale ale centralității. Conform lui Epskamp și colab. (2018), un coeficient CS mai mare de .50 este acceptabil, valorile sub .25 sunt considerate inadecvate, iar valorile cuprinse între .25 și .50 necesită să fie interpretate cu prudență. În studiul prezent puterea și influența așteptată au avut un coeficient CS cu valori de .67, respectiv .59, indicând prezența stabilității și interpretabilității la nivelul celor doi indicatori ai centralității. Indicatorii de betweenness (.05) și proximitate (*eng.* closeness) (.28) nu au atins pragul recomandat de .50, fiind excluși din interpretările noastre.

Am continuat analizele prin calcularea scorurilor de putere a centralității și predictibilitatea nodurilor (R^2). Scorurile privind puterea centralității reflectă cât de puternic este asociată o variabilă de restul variabilelor. Valorile obținute au variat între .49 to .93. Autovătămarea a avut cea mai înaltă putere (.93), rezultat care sugerează faptul că variabila este centrală și bine conectată în cadrul rețelei noastre. Alte noduri centrale puternice au fost abuzul fizic (.86) și abuzul (.92). Aceste rezultate subliniază rolul central al autovătămării și abuzului emoțional și fizic în structura comorbidităților întâlnite la indivizii cu BD.

Am estimat predictibilitatea nodurilor (R^2) pentru a evalua cât de bine putea fi prezisă o variabilă de vecinii săi direcți. Cea mai crescută predictibilitate a fost observată la nivelul autovătămării ($R^2 = .37$), fiind urmată de abuz fizic ($R^2 = .33$), tentative suicidare ($R^2 = .29$), și abuz emoțional ($R^2 = .32$). Abuzul sexual ($R^2 = .11$) și abuzul de substanțe ($R^2 = .10$) au avut cea mai scăzută predictibilitate în cadrul rețelei noastre.

Deteția comunităților

Am efectuat un algoritm de tip walktrap pentru a detecta grupări de comunități. Prin urmare, au fost identificate patru comunități: o comunitate a maltratării din copilărie, o comunitate a problemelor de internalizare, o comunitate a problemelor comportamentale și o comunitate a autovătămării. Comunitatea maltratării din copilărie a inclus abuz fizic, abuz emoțional, abuz sexual și neglijare, în vreme ce comunitatea problemelor de internalizare a inclus depresia și anxietatea. Comunitatea problemelor comportamentale a inclus tulburările de comportament alimentar și cele de consum de substanțe, în vreme ce comunitatea aferentă autovătămării a inclus autovătămarea și tentativele suicidare.

Estimarea bayesiană utilizând grafice aciclice direcționate

Am efectuat o estimare bayesiană a rețelei folosind grafice aciclice direcționate, prin intermediul algoritmului Hill-Climbing, cu 1,000 eșantioane bootstrap (a se verifica **Figura 2**). Astfel, am păstrat doar nodurile care apăreau în cel puțin 85% dintre rețelele estimate prin bootstrap. Modelele au fost evaluate cu ajutorul criteriului bayesian de informare (*eng.* Bayesian Information Criterion – BIC). Am utilizat un model bayesian de grafic aciclic direcționat (DAG) pentru a vizualiza potențiale relații directe între variabile, pe baza structurii datelor curente. Cea mai puternică cale a fost cea observată dinspre abuz emoțional către autovătămarea non-suicidară, urmată de tentative suicidare. Episodul depresiv major s-a relevat drept un posibil precursor al tulburărilor de anxietate.

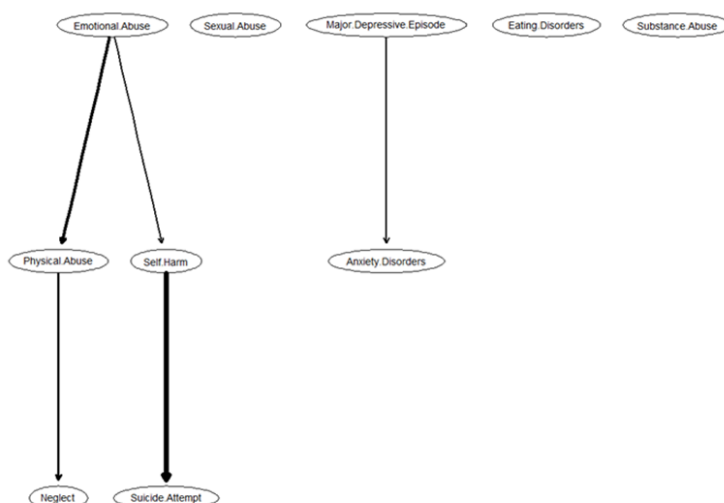


Figura 2. Un grafic aciclic direcționat bayesian al asocierilor dintre maltratarea din copilărie și comorbidități. Săgețile sugerează posibile direcții predictive, liniile mai groase evidențiind valori mai ridicate ale indicatorului BIC.

3.3.4 Discuții

Structura rețelei obținute a relevat comunități de noduri puternic interconectate, indicând faptul că tipurile de abuz și comorbiditățile se grupează mai degrabă în grupări clar delimitate, spre deosebire de o structură difuză. Toate tipurile de maltratare din copilărie s-au grupat împreună, în vreme ce depresia și anxietatea s-au grupat împreună într-o grupare separată a simptomelor de internalizare. Autovătămarea non-suicidară și tentativele suicidare s-au grupat într-o comunitate separată, sugerând o asociere între autovătămare și acțiuni suicidare. În mod surprinzător, tulburările de comportament alimentar și tulburările legate de consum de substanțe s-au grupat împreună, sugerând prezența unei componente comportamentale împărtășite sau a unei dereglări privind procesarea recompensei bazate pe automedicație, ceea ce ar putea reprezenta un posibil mecanism de coping disfuncțional.

Variabilele aferente maltratării din copilărie au fost interconectate integral, abuzul emoțional prezentând în mod particular o asociere puternică în cadrul rețelei, aspect aflat în concordanță cu rezultatele precedente care surprind faptul că abuzul emoțional este cea mai influentă formă de abuz și cel mai puternic predictor pentru severitatea simptomatologiei (Palmier-Claus et al., 2016; Budania et al., 2024; Haussleiter et al., 2020; Hett et al., 2022). Similar, asocierea anxietate-depresie sub cupola grupării simptomelor de internalizare reflectă o comorbiditate bine documentată în cadrul BD (aproximativ 40% dintre pacienții cu BD confruntându-se cu tulburări de anxietate pe parcursul vieții) (Laroche et al., 2022a; 2022b).

Gruparea tulburărilor de comportament alimentar alături de abuzul de substanțe este în concordanță cu modelele teoretice potrivit cărora persoanelor care se confruntă cu dificultăți legate de control al impulsurilor și procesarea recompensei, li se pot exacerba aceste dificultăți de instabilitatea emoțională asociată tulburării bipolare (Bart et al., 2021).

Nu am obținut dovezi care să sugereze existența unei singure comorbidități sau a unei singure relații care să acționeze drept un pod central între comunități. În schimb, rețeaua obținută sugerează faptul că aceste afecțiuni tind să formeze comunități autonome. Maltratarea din copilărie, în schimb, a fost asociată cu o acumulare mai rapidă a numeroase tulburări comorbide înainte de debutul BD.

Acest lucru sugerează faptul că trauma timpurie poate crea premisele unei prezentări clinice mai complexe, care implică comunități multiple de comorbidități. Într-adevăr, deși estimarea noastră a rețelei separă comunitățile pentru o mai bună claritate, în practică, un nivel mai sever al maltratării din copilărie ar putea duce la o structură diferită, în comparație cu pacienții cu BD care prezintă niveluri scăzute sau inexistente de maltratare din copilărie. Această observație se aliniază unui studiu derulat la scară largă, în cadrul căruia abuzul emoțional și cel sexual s-au dovedit a fi determinați cheie pentru dezvoltarea unui profil crescut de comorbidități și manifestări suicidare în BD (Laroche et al., 2022a).

În cadrul rețelei noastre, autovătămarea a prezentat cea mai crescută centralitate din întreaga rețea. Cea mai crescută conexiune a fost identificată între autovătămarea și tentative suicidare, acestea prezentând o relație semnificativ mai ridicată comparativ cu majoritatea celorlalte conexiuni. Rezultatul este în concordanță cu dovezile anterioare conform cărora autovătămarea non-suicidară intensifică riscul pentru tentative suicidare ulterioare (Lee et al., 2021). Datele obținute de noi susțin o asocierie între abuzul emoțional, autovătămarea și ulterior tentative suicidare, fiind creată o punte între trauma timpurie și apariția ulterioară a manifestărilor suicidare. Acest rezultat este în acord cu datele care indică faptul că la tinerii cu BD, abuzul emoțional reprezintă un predictor independent pentru autovătămarea, iar indivizii cu autovătămarea s-au confruntat cu o expunere crescută la abuz (Janiri et al., 2024).

Într-un studiu care a implicat peste 3,000 de pacienți cu BD, abuzul emoțional (împreună cu abuzul sexual) a prezis cel mai puternic măsura în care indivizii dezvoltau tulburări comorbide și tentative de suicid (Laroche et al., 2022a). Hett și colab. (2022) au identificat faptul că abuzul emoțional se poziționa în centrul rețelei, facilitând legătura dintre trauma din copilărie și comorbiditățile BD, similar studiului nostru care a identificat abuzul emoțional drept cel mai bine conectat nod aferent maltratării din copilărie. Abuzul sexual a fost subreprezentat în studiul nostru, fiind posibil ca populația românească să fie în general sceptică în a raporta experiențe anterioare de abuz sexual. Acest lucru poate afecta structura rețelei noastre, deoarece frecvența scăzută a abuzului sexual limitează capacitatea acestuia de a forma asocieri stabile cu alte noduri.

Un aspect interesant în cadrul rețelei noastre a fost separarea dintre comunitatea simptomelor de internalizare și comunitatea simptomelor comportamentale. Au existat puține conexiuni directe între cele două comunități. Unii dintre indivizii expuși la traumă tind să graviteze către simptome de internalizare, în vreme ce alții tind să apeleze la strategii externalizante de coping (precum abuzul de substanțe sau mâncatul compulsiv) pentru a gestiona distresul. Este posibil ca anumite comorbidități adiționale, pe care nu le-am inclus în rețeaua noastră, să acționeze drept noduri punte între aceste comunități. Cercetările viitoare care ar include mecanismele aflate la baza acestor comorbidități ar putea îmbunătăți interpretabilitatea rezultatelor și elucida asocierile dintre simptomele care se grupează împreună în cadrul afecțiunilor comorbide. În plus, ar fi valoros de observat modul în care rețelele comorbidităților evoluează în funcție de severitatea tipurilor de maltratare din copilărie. La momentul prezent, eșantionul nostru nu a fost suficient de extins pentru a putea analiza relațiile în funcție de severitatea maltratării sau a tipului acesteia. Totodată, cercetările viitoare care utilizează eșantioane extinse, longitudinale, capabile să surprindă acumularea comorbidităților pe parcursul vârstei adulte, s-ar putea dovedi utile în investigarea tiparelor de dezvoltare.

Acest studiu a conceptualizat BD dintr-o perspectivă a rețelelor, oferind clinicienilor o înțelegere mai nuanțată asupra interacțiunilor de tip cascadă dintre noduri. De exemplu, intervențiile care ținesc comportamente de tip autovătămarea non-suicidară (de exemplu, cele ce promovează strategii de coping adaptative) ar putea scădea impactul acestora asupra comportamentelor suicidare, având potențialul de a reduce riscul suicidar. În mod similar, țintirea nodurilor centrale precum abuzul emoțional prin intervenții terapeutice adecvate poate contribui la îmbunătățiri mai ample la nivelul simptomatologiei.

Modelul nostru aciclic direcționat explorator sugerează o cale de la abuzul emoțional către autovătămare, și ulterior, către tentative suicidare, însă sunt necesare date longitudinale care să confirme această secvență temporală. Studiul nostru a identificat importanța abuzului emoțional ca punte între autovătămare și riscul suicidar, precum și posibilitatea existenței a două fațete distincte ale comorbidității (un grup predominant cu simptome de internalizare versus un grup cu simptome de externalizare). Cercetări viitoare care împart eșantioanele în funcție de severitatea crescută sau scăzută a tipurilor de maltratare ar putea obține structuri diferite.

Studiul 4: O analiză de rețea transnațională a comorbidităților psihiatrice și a maltratării din copilărie în tulburarea bipolară

3.4.1 Introducere

BD este caracterizată de episoade afective care oscilează de la manie sau hipomanie la depresie (Grande et al., 2016). Intervențiile prompte (sau prevenția) sunt utile pentru gestionarea eficientă a tulburării, însă obținerea diagnosticului este adesea întârziată cu 10 sau 15 ani (Lublóy et al., 2020). Diagnostiche anterioare de depresie unipolară, tulburare de consum de substanțe (care poate masca simptomele maniacale), tulburări de anxietate, tulburări de personalitate sau schizofrenie sunt puternic asociate cu întârzierea diagnosticării BD (Lublóy et al., 2020). Tratamentul început în timp util poate duce riscul de suicid în această populație, în cadrul căreia peste o treime dintre indivizi raportează cel puțin o tentativă suicidară (Dong et al., 2020).

Comorbiditățile, fie acestea medicale sau psihiatrice, tind să fie influențate semnificativ de maltratarea din copilărie (Laroche et al., 2022). Jumătate dintre pacienții cu BD raportează abuz în copilărie și neglijare, abuzul emoțional fiind raportat de 37% dintre pacienții bipolari (Daruy-Filho et al., 2011). Ratele mai crescute de maltratare conduc nu doar la mai multe comorbidități raportate de indivizi, ci și la o acumulare mai rapidă a acestora înainte de debutul BD (Laroche et al., 2022). În mod similar, maltratarea pare să prezică un tablou clinic al BD mai sever, caracterizat de un debut mai timpuriu al simptomatologiei, un răspuns mai redus la tratament, un risc mai crescut de tentative suicidare, episoade afective mai numeroase și un risc mai crescut pentru un traseu cu ciclare rapidă (Etain & Aas, 2021; Aas et al., 2016; Etain et al., 2017; Nemeroff et al., 2016; Williams et al., 2016; Garo et al., 2005).

Obiectivul acestei analize de rețea a fost acela de a modela relația dintre comorbiditățile întâlnite în BD la un nivel transnațional, cu scopul de a observa într-un mod acurat relațiile complexe dintre comorbidități și tipurile de maltratare din copilărie. Obiectivul secundar a fost acela de a crea grafice aciclice direcționate, pentru a putea identifica posibile căi cauzale între tipurile de maltratare și comorbidități. Cel de-al treilea obiectiv, și cel final, a fost de a investiga măsura în care structura comorbidităților psihiatrice diferă între grupurile cu nivel scăzut și nivel crescut de maltratare.

3.4.2. Metode

Participanți

Datele incluse în acest studiu au fost obținute prin intermediul inițiativei World Health Organization-World Mental Health International College Student (WMH-ICS). Proiectul își propune colectarea datelor referitoare la sănătatea mintală a studenților din universități la nivel global. Participanții din studiul curent au fost recrutați la nivel global. Consimțământul informat a fost obținut în acord cu procedurile etice aferente fiecărei instituții și în acord cu legislația națională.

Eșantionul final a fost compus din 3544 participanți care au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru BD pe parcursul vieții, în funcție de instrumentul CIDI-5. Eșantionul a fost format predominant din femei (69.7%), bărbații reprezentând 27.8% și indivizii care se identifică cu altă identitate de gen

fiind într-o proporție de 2.%. Media de vârstă a fost 20.39 (SD = 3.61). În medie, participanții au raportat 5.02 afecțiuni comorbide (SD = 2.43), fapt ce indică o povară substanțială a comorbidităților.

Măsurători

În vederea evaluării simptomatologiei, prevalența pe parcursul vieții a tulburărilor din DSM-5 a fost evaluată cu ajutorul instrumentului Composite International Diagnostic Interview Screening Scales, versiunea 3.2 (CIDI-SC V3.2; Kessler et al., 2013). În vederea evaluării tulburărilor de comportament alimentar, a fost utilizat un instrument dezvoltat în cadrul inițiativei WHM-ICS (Strid et al., 2025). Autovătămarea a fost măsurată prin intermediul Scalei Autovătămării Non-Suicidare (*eng.* The Non-Suicidal Self-Injury scale - NSSI) (Whitlock et al., 2014). Maltratarea din copilărie a fost evaluată utilizând itemii relevanți din instrumentul CIDI-3.0 și cu ajutorul Chestionarului Internațional al Experiențelor Adverse din Copilărie (*eng.* Adverse Childhood Experiences International Questionnaire), care măsoară maltratarea din copilărie trăită înainte de vârsta de 17 ani. În concordanță cu standardele inițiativei WMH-ICS, fiecare variabilă referitoare la maltratare a fost codată de la absentă la severă, folosind o scală Likert cu 5 gradații. Pentru detalii integrale, se poate consulta studiul lui Myers et al. (2021).

Analiza datelor

Analizele au fost derulate integral folosind “R” versiunea 4.5.3., utilizând interfața grafică RStudio 2024.12.1+.563. Am construit rețeaua folosind variabilele menționate anterior. Setul de date a inclus variabile de natură binară (1=prezență, 0=absență) pentru comorbiditățile psihiatrice. Analiza datelor a fost realizată folosind multiple seturi de date imputate, pentru a lua în considerare datele lipsă și pentru a îmbunătăți robustețea rezultatelor.

Relațiile dintre variabile au fost examinate utilizând analiza de rețea. Rețeaua a fost estimată folosind modele grafice gaussiene (GGM), bazate pe matrici de corelație policlorice, cu regularizare implementată cu ajutorul algoritmului EBICglasso. Această metodă îmbunătățește interpretabilitatea rezultatelor, ducând la obținerea unei rețele rare de corelații parțiale, în care corelațiile dintre noduri reflectă relații unice, odată ce a fost controlată influența tuturor celorlalte noduri din rețea. Această abordare se aliniază conceptual cu metodele bazate pe copule gaussiene latente, care permit utilizarea unei metode ce estimează structura rețelei pentru date eterogene și cu o distribuție anormală (Fan et al., 2017; Gobbler et al., 2024). Permite acest lucru prin asumarea unei structuri latente continue a variabilelor. Comorbiditățile psihiatrice reflectă dimensiuni continue ale simptomelor și severităților, prin urmare, nu le putem clasa ca simple variabile discrete.

Pentru a evalua fidelitatea rețelei estimate, am aplicat proceduri bootstrap (cu 1000 de iterații), pentru a genera intervale de încredere pentru greutatea muchiilor. Am evaluat stabilitatea indicatorilor de centralitate, folosind proceduri de tip case-dropping bootstrap, care au evaluat măsura în care estimările centralității au rămas consecvente atunci când au fost eliminate subseturi de date din eșantion.

Următorul pas pe care l-am realizat a fost de a examina măsura în care diferențele observate între indicatorii centralității nodurilor și muchii erau semnificative statistic, folosind teste ale diferențelor bazate pe proceduri de tip bootstrap. Predictibilitatea nodurilor a fost estimată folosind pachetul *mgm*. În plus, a fost evaluată redundanța nodurilor, folosind funcția *goldbricker* a pachetului *networktools* pentru a ne asigura că includem în analiză constructe distincte.

Am rulat detecția comunităților folosind algoritmul walktrap pentru a explora prezența substructurilor în cadrul rețelei. Am luat în considerare relevanța impactului cumulativ al adversității și am rulat analize de subgrup pentru a estima rețele separate pentru indivizii cu nivele scăzute, respectiv crescute ale maltratării din copilărie. Diferențele în termeni de conectivitate globală și

structură a rețelei vor fi evaluate formal, utilizând testul de comparație a rețelei, bazat pe permutări. În acord cu acest obiectiv, am examinat asocierea dintre expunerea la maltratare cumulată și povara globală a comorbidităților psihiatrice, folosind o regresie binomială negativă. Această metodă este potrivită pentru a ține cont de variabilele care prezintă supradispersie. Raportul ratelor de incidență (*eng.* incidence rate ratios – IRRs) a fost calculat pentru a cuantifica relațiile dintre maltratarea din copilărie și numărul comorbidităților de pe tot parcursul vieții, controlând pentru efectul vârstei și al genului.

În final, am estimat o rețea bayesiană, folosind grafice aciclice direcționate și algoritmul hill-climbing, utilizând pachetul *bnlearn*. Aceste modele pot sugera potențiale relații direcționale, însă nu pot stabili cauzalitate în cadrul datelor transversale, fiind utilizate drept o metodă exploratorie.

3.4.3 Rezultate

Estimarea rețelei

Structura rețelei a fost estimată folosind modele grafice gaussiene (*eng.* Gaussian Graphical Models - GGMs), cu regularizare de tip EBICglasso la nivelul tuturor seturilor de date imputate. Această metodă penalizează corelațiile false. Corelațiile au fost calculate folosind corelații policorice, utilizate pentru a putea gestiona datele mixte (binare, dar și continue). Am extras din toate cele 30 de imputări matricele de adiacență (*eng.* adjacency matrices), care reprezintă rețelele estimate. În vederea obținerii unei rețele reprezentative singulare, am cumulat rezultatele obținute de-a lungul imputărilor. Am calculat media greutății muchiilor, precum și frecvența relativă cu care fiecare muchie a fost estimată ca fiind prezentă în imputări. Am aplicat un prag de 70% pentru includerea muchiilor, prin urmare, doar muchiile prezente în 70% dintre imputații au fost păstrate în rețeaua cumulativă. Am derulat o analiză de redundanță, folosind funcția *goldbricker*, care nu ne-a oferit nicio sugestie de redundanță. Structura rețelei cumulative poate fi consultată în **Figura 1**.

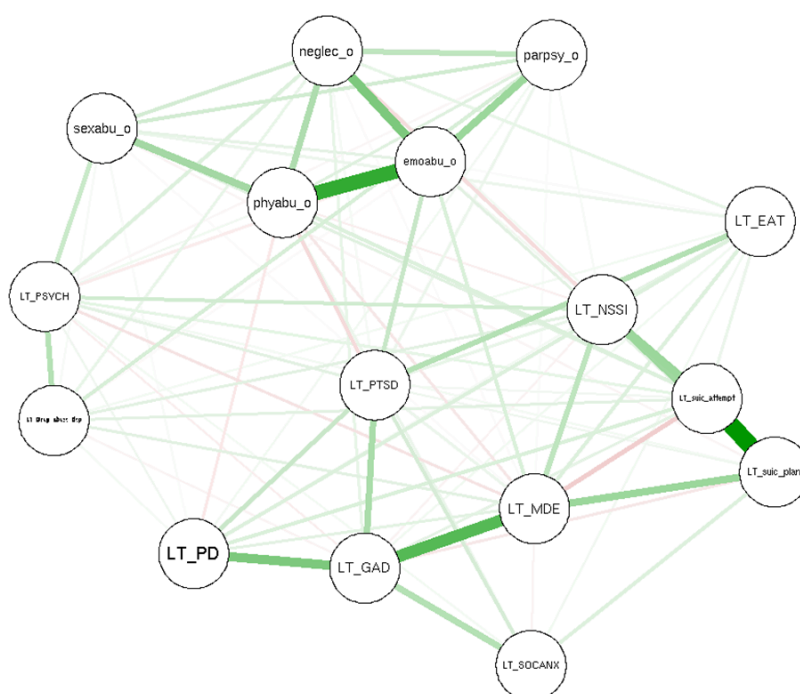


Figura 1. Rețeaua regularizată de corelații parțiale dintre comorbiditățile psihiatrice și maltratare, agregată la nivelul imputărilor

Notă. Nodurile reprezintă următoarele constructe: LT_MDE – Episod Depresiv Major; LT_GAD – Tulburare de Anxietate Generalizată pe parcursul vieții; LT_PD – Tulburare de Panică pe parcursul vieții; LT_SOCANX – Tulburare de Anxietate Socială pe parcursul vieții; LT_EAT – Tulburări alimentare pe parcursul vieții; LT_PTSD – Tulburare de Stres Post-Traumatic pe parcursul vieții; LT_Drug_abuse_dep – Abuz / Dependență de Substanțe pe parcursul vieții; LT_suic_plan – Planificarea suicidului pe parcursul vieții; LT_suic_attempt – Tentative Suicidare pe parcursul vieții; LT_NSSI – Autovătămăre Non-Suicidară pe parcursul vieții; LT_PSYCH – Psihoză pe parcursul vieții; parpsy_o – Psihopatologie parentală; phyabu_o – Abuz fizic în copilărie; emoabu_o = Abuz emoțional în copilărie; sexabu_o – Abuz sexual în copilărie; neglec_o – Neglijare în copilărie

Acuratețea rețelei și stabilitatea

Am utilizat proceduri nonparametrice de tip bootstrapping pentru a evalua robustețea rețelei (Materiale suplimentare, Figurile S1-S2). Intervalele de încredere pentru greutatea muchiilor a indicat faptul că muchiile mai puternice au fost estimate cu o precizie mai crescută (de exemplu, plan suicidar-tentativă suicidară). Pe de altă parte, muchiile mai slabe au prezentat intervale de încredere mai largi și trebuie interpretate cu prudență. Conexiunile dintre plan suicidar și tentativă suicidară, autovătămăre non-suicidară și tentativă suicidară și abuz fizic și abuz emoțional au fost semnificativ mai puternice decât celelalte muchii din cadrul rețelei. Stabilitatea centralității a fost evaluată similar, folosind procedura case-dropping bootstrap. Coeficienții de corelație ai stabilității (CS) au indicat o stabilitate crescută pentru putere și pentru influență așteptată (CS = .75 la nivelul tuturor imputărilor). Proximitatea (media CS = .72) și indicatorul betweenness (media CS = .66) au obținut o stabilitate moderată și trebuie, prin urmare, interpretați cu prudență. Prin urmare, puterea a fost interpretată drept indicatorul primar al centralității, alături de influența așteptată.

Centralitate și predictibilitatea nodurilor

Analizele de centralitate au observat faptul că tiparele comportamentale suicidare (plan și tentativă) și tulburarea de anxietate generalizată au fost printre cele mai centrale noduri din rețea. Acestea au avut valori ridicate ale puterii (de exemplu, tentativa suicidară a avut o putere medie = 1.29; plan suicidar = 1.28). Aceste noduri par să joace cel mai însemnat rol în cadrul conectivității rețelei. Abuzul emoțional și abuzul fizic, în mod similar, au demonstrat o conectivitate substanțială în interiorul comunității lor. Am derulat analize de predictibilitate a nodurilor, care au relevat cât de bine au fost explicate nodurile de către nodurile învecinate. Cea mai mare predictibilitate a fost observată la nivelul abuzului emoțional ($R^2 = .46$) și la nivelul abuzului fizic ($R^2 = .43$), urmate de tentativele suicidare ($R^2 = .32$) și planurile suicidare ($R^2 = .31$). Anxietatea socială și consumul de substanțe au avut cea mai scăzută predictibilitate, cu indicele R^2 mai mic decât .10. Acest rezultat ar indica faptul că aceste variabile au fost influențate de constructe din exteriorul rețelei noastre.

Detecția comunităților

Am rulat analize de detecție a comunităților, folosind algoritmul walktrap. Acesta a pus în lumină patru comunități. Prima comunitate a inclus tulburările de internalizare, adică episod depresiv major, tulburare de anxietate generalizată, tulburare de panică, anxietate socială, tulburări de comportament alimentar și tulburare de stres post-traumatic. A doua comunitate a dezvăluit o grupare a autovătămării și a suicidalității, incluzând planificarea suicidului, tentative suicidare și autovătămărea non-suicidară. Un al treilea grup a fost constituit din variabilele referitoare la maltratarea din copilărie, incluzând psihopatologia parentală, abuzul fizic, abuzul emoțional, abuzul sexual și neglijarea. Cel de-al patrulea, și ultim, grup a inclus probleme legate de externalizare, constând în abuz sau dependență de droguri și psihoze. Această grupare sugerează o separare clară între tipurile de maltratare din copilărie și variabilele psihiatrice, comportamentele de autovătămăre conectând cele două domenii.

Testarea comparativă a rețelor în funcție de nivelurile scăzute și ridicate de maltratare în copilărie

Pentru a derula un test de comparație a rețelor, am împărțit eșantionul nostru în maltratare din copilărie scăzută și maltratare din copilărie crescută, folosind participanții cu scoruri mai mici de 10 (din cele 20 puncte posibile pentru severitate) pentru a crea grupul de maltratare scăzută din copilărie, iar pe cei cu scoruri mai mari de 10 pentru a crea grupul de maltratare ridicată în copilărie.

Am utilizat analize de subgrup pentru a compara indivizii cu niveluri scăzute versus niveluri crescute de maltratare, evidențiind diferențele în conectivitatea globală a rețelor. La nivelul imputărilor, puterea globală a fost mai ridicată în grupul cu maltratare scăzută ($p = .46$, 67% a testelor $p < .05$). Acest rezultat indică faptul că maltratarea din copilărie și comorbiditățile psihiatrice au fost mai bine conectate în cazurile de maltratare redusă în copilărie. Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative la nivelul structurii globale a rețelei ($p = .49$).

Prin urmare, configurația generală a rețelor a fost aproximativ aceeași. Cu toate acestea, anumite conexiuni au fost diferite între grupuri. Conexiunile dintre planificarea suicidului și PTSD și dintre abuzul de droguri și episodul depresiv major au fost mai puternice în grupul cu niveluri înalte de maltratare. Grupul cu niveluri mai scăzute ale maltratării a prezentat asocieri mai crescute între GAD și anxietate socială, precum și între PTSD și tulburarea de panică. Comparațiile în termeni de centralitate au indicat, în mod similar, faptul că în grupul cu niveluri înalte de maltratare, conectivitatea globală a rețelei a fost mai redusă.

Evaluarea poverii comorbidităților

Următorul nostru obiectiv a fost de a examina asocierile dintre povara cumulativă a maltratării din copilărie și a poverii cumulative a comorbidităților psihiatrice. Rezultatele noastre indică faptul că nivelurile mai crescute de maltratare din copilărie au fost asociate cu o creștere a comorbidităților pe parcursul vieții. Fiecare creștere cu un punct a scorului pentru maltratare a fost asociată semnificativ cu un număr mai mare de comorbidități ($\beta = 0.039$, $p < .001$). Acest rezultat a corespuns unui indice a ratei de incidență (IRR) de aproximativ 1.04, indicând o creștere de 3.9% în numărul de comorbidități pentru fiecare creștere cu un punct al scorului de maltratare. Vârsta nu a fost asociată semnificativ cu povara comorbidităților ($p = .70$), însă genul a fost. Genul feminin a fost asociat cu o creștere de 20% a comorbidităților spre deosebire de bărbați.

Rețeaua bayesiană (grafice aciclice direcționate)

Ulterior, am realizat o rețea bayesiană, folosind algoritmul Hill-Climbing, cu agregare de tip bootstrap (pentru a ține cont de imputări). În acest caz, muchiile au fost păstrate în funcție de consistența lor de-a lungul eșantioanelor extrase prin intermediul metodei bootstrap. Rezultatele noastre sugerează că direcționale plauzibile care conectează variabilele aferente maltratării din copilărie de comorbiditățile psihiatrice (vezi **Figura 2**). Am constrâns analizele astfel încât comorbiditățile psihiatrice să nu fie direcționate înspre maltratare, deoarece aceasta din urmă este o variabilă retroactivă. Abuzul emoțional s-a evidențiat drept un factor antecedent (*eng.* upstream factor) important, influențând comportamentele autovătămătoare nonsuicidare și tentativele și planurile suicidare. Episodul depresiv major s-a evidențiat drept un posibil precursor al tulburărilor de anxietate. În vreme ce aceste rezultate pot fi interesante, nu pot fi extrase inferențe cauzale până când vor fi derulate analize longitudinale.

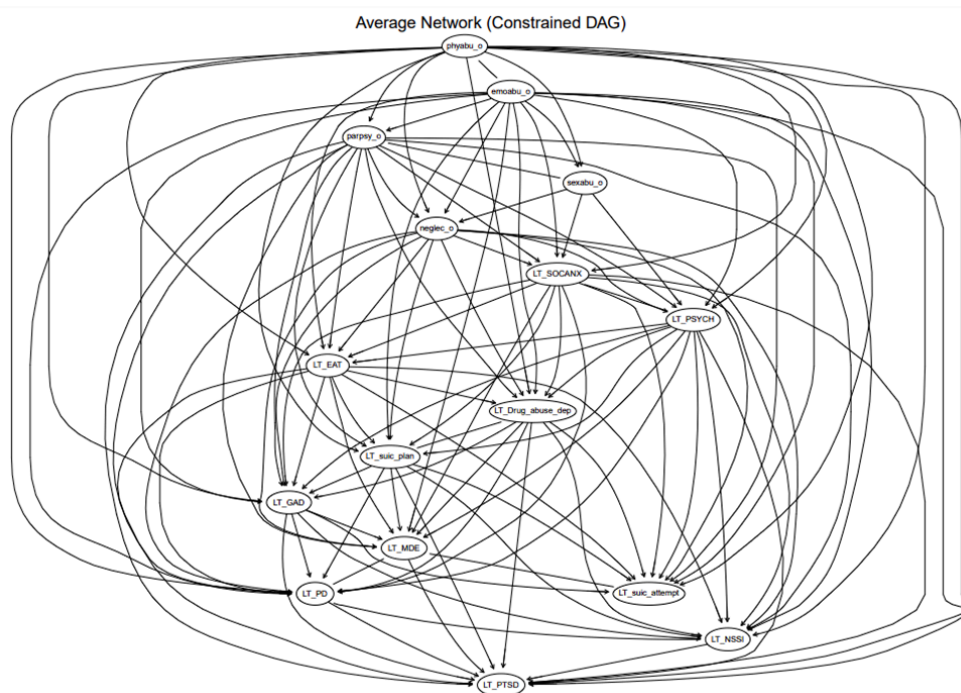


Figura 2. Graficul aciclic direcționat (DAG) al comorbidităților psihiatrice și al maltratării (rețea bayesiană constrânsă)

3.4.4 Discuții

Actuala analiză de rețea a investigat relațiile dintre comorbiditățile psihiatrice și maltratarea din copilărie în cadrul unui eșantion internațional cu BD. Rezultatele noastre pot sugera faptul că maltratarea din copilărie nu reprezintă doar o corelată a BD, ci că ar putea afecta povara comorbidităților și ar putea contribui la dezvoltarea acestor comorbidități. Un rezultat similar a fost surprins de către Laroche și colab. (2022), care au observat o acumulare mai rapidă a comorbidităților în rândul celor expuși la maltratare înainte de dezvoltarea BD.

Rezultatele obținute sunt aliniate cu datele contemporane care indică faptul că maltratarea din copilărie este asociată unui risc mai ridicat de a dezvolta tulburări psihiatrice (Kendler et al., 2000; Phillips et al., 2005; Fergusson et al., 2008; Clark et al., 1997; Green et al., 2010; Johnson et al., 1999; Arseneault et al., 2011; Read et al., 2005). O meta-analiză realizată de către Grummitt și colab. (2024) a estimat faptul că maltratarea este responsabilă de până la 41% dintre dificultățile de sănătate mintală. Autorii consideră că o proporție de două milioane dintre cazurile de depresie, anxietate și consum de substanțe ar putea fi eliminate dacă nu ar exista maltratarea în copilărie. În BD, maltratarea din copilărie a fost asociată cu un parcurs mai sever al tulburării, cu episoade mai numeroase și cu un risc mai înalt față de tentative suicidare și cu o formă cu ciclare rapidă a bolii (Agnew-Blais & Danese, 2016; Daruy-Filho et al., 2011; Laroche et al., 2022). În cadrul eșantionului nostru, abuzul emoțional a prezentat cea mai puternică asociere cu BD. Un rezultat similar a fost observat de Etain și colab. (2010), respectiv de către Palmier-Claus și colab. (2016) în cercetările lor.

Analizele de comparație a rețelelor au indicat faptul că structura globală și conectivitatea rețelelor au fost relativ similare între cele două grupuri, însă grupul cu nivel scăzut de maltratare a prezentat o conectivitate mai ridicată. Acest rezultat este oarecum surprinzător, în condițiile în care unele studii au raportat niveluri severe de maltratare la jumătate dintre persoanele cu BD din eșantionul lor (Garno et al., 2005). Explicăm rezultatul obținut prin prisma faptului că am avut un grup relativ redus de persoane cu maltratare ridicată ($N = 339$), comparativ cu grupul cu maltratare scăzută ($N = 2593$). Considerăm faptul că severitatea scăzută a maltratării poate fi atribuită populației

pe care am investigat-o – studenții din universități. Studenții din facultăți sunt adesea expuși la mai puțină maltratare, un studiu raportând faptul că doar 20% dintre studenții incluși în cercetarea lor au raportat cel puțin o formă de maltratare (Saed & Talat, 2013). Copiii care au fost expuși la maltratare se află la un risc crescut de abandon școlar și eșecuri academice (Romano et al., 2015). Prin urmare, este posibil ca prea puțini indivizi cu niveluri severe sau ridicate de maltratare să ajungă să acceseze învățământul superior.

Analizele de regresie pe care le-am efectuat au demonstrat că expunerea cumulată la maltratare s-a asociat cu o povară psihiatrică mai crescută, subliniind impactul pe care adversitatea o are asupra dezvoltării afecțiunilor psihiatrice. Analiza noastră de rețea bayesiană a surprins căi direcționale plauzibile, abuzul emoțional, în mod particular, ducând la autovătămare și comorbidități de internalizare.

Din punct de vedere clinic, aceste rezultate pun în lumină importanța screeningului și a intervențiilor care vizează alte diagnostice, și nu doar asupra diagnosticului primar de BD. Într-o manieră similară, aceste rezultate semnalează problema gravă a diagnosticării eronate în cazul BD. Până la 76.8% între indivizii bipolari par să fie diagnosticați greșit inițial, doar 20% dintre ei obținând diagnosticul corect în primul an de tratament (Knežević; & Nedić, 2013; Shen et al., 2018; Kaya et al., 2023).

Câteva limite trebuie luate în considerare. În primul rând, datele noastre au fost transversale, limitând inferențele cauzale. Deși am desfășurat analize bayesiene cu grafice aciclice direcționate, nu putem stabili relații temporale. În al doilea rând, dezechilibrul dintre grupurile cu niveluri ridicate și niveluri scăzute de maltratare limitează precizia rezultatelor obținute privind comparațiile dintre rețele, fiind de părere că acest aspect ne-a distorsionat analizele. Ne-am aștepta la structuri diferite în rândul eșantioanelor cu maltratare mai ridicată. În al treilea rând, este posibil să existe alte mecanisme, pe care nu le-am inclus în model, care ar putea avea un rol important în modelarea structurii rețelelor.

Cercetările viitoare ar trebui să extindă aceste rezultate prin utilizarea unor modele longitudinale, contribuind la clarificarea relațiilor cauzale dintre maltratarea din copilărie și dezvoltarea comorbidităților psihiatrice, precum și la investigarea structurii acestora în funcție de tipurile de maltratare suferite. Similar, structura unei rețele a simptomelor ar putea oferi o înțelegere mai nuanțată a interacțiunilor dintre variabile, într-o manieră transdiagnostică.

Studiul 5: Pilotarea adaptării și validării scalei Personalității Hipomaniacale cu 6 itemi (HPS-6) pe populația românească

3.5.1. Introducere

Tulburarea bipolară (*eng.* Bipolar Disorder - BD) este o afecțiune cronică, care impactează funcționarea zilnică, afectând aproximativ 1.5% din populația globală (Singh et al., 2025). Procesul de diagnosticare corectă se poate întinde pe o perioadă de până la 10-15 ani (Lublóy et al., 2020), indivizii cu BD fiind diagnosticați incorect cu depresie în primii ani de tratament (Berk & Dodd, 2005). Diagnosticul incurat conduce la o gestionare inadecvată a tulburării, precum și la prescrierea medicației nepotrivite (Berk et al., 2025; Chen et al., 2024).

Dificultatea diagnosticării apare atât din cauza modului variat în care se manifestă simptomatologia, cât și din cauza faptului că indivizii solicită ajutor profesionist pentru simptomele depresive mai degrabă decât pentru cele de dispoziție crescută ale tulburării (Stiles et al., 2019). Ratele înalte ale comorbidității cu abuzul de substanțe (Hunt et al., 2016), tulburările de anxietate (Pavlova et al., 2017), tulburările de comportament alimentar (Fornaro et al., 2021) și tulburarea de

deficit de atenție și hiperactivitate (ADHD) (Schiwek et al., 2021), transformă diagnosticarea corectă a BD într-o adevărată provocare.

În mod similar, atunci când este realizat screening pentru tulburările mintale comune, BD este inclusă rar în aceste măsurători. Chestionarul de Screening și Diagnostic Psihiatric (*eng.* The Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire - PDSQ; Zimmerman & Matia, 2003), spre exemplu, este un instrument de screening utilizat extensiv în serviciile de îngrijire medicală primară și este aliniat simptomelor din Manualul de Diagnostic și Clasificare Statistică a Tulburărilor Mintale (*eng.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM), însă nu include screeningul simptomelor hipo/maniacale (Rogers et al., 2025). Problema diagnosticării eronate ar putea fi redusă cu ajutorul unor instrumente scurte, autoraportate, concepute pentru identificarea BD (Miller et al., 2010).

În cadrul UE, durata medie de internare a pacienților în secțiile de psihiatrie este de 24.3 zile, în vreme ce în România media este de 17.7 zile (Iovu et al., 2019). Acest aspect nu este surprinzător, fiindcă sistemul medical românesc se confruntă cu o serie de limitări, precum infrastructură și condiții deficitare sau lipsă de personal calificat. În plus, în limba română nu există instrumente scurte de screening al BD, care să fi fost validate pe eșantioane cu o putere statistică adecvată. Acest aspect subliniază cu atât mai mult importanța utilizării unor instrumente scurte, validate științific pentru a susține diagnosticarea acurată a pacienților cu BD din populația românească.

Eckblad & Chapman (1986) au dezvoltat un instrument cu 48 itemi, cu răspuns dihotomic (ADEVĂRAT/FALS), cu scopul detectării riscului pentru BSD. Instrumentul HPS s-a dovedit a fi un instrument util în evaluarea BSD și a riscului de a dezvolta BSD. Instrumentul HPS a demonstrat validitate predictivă atât pentru cazurile noi, cât și pentru cazurile cu istorie anterioară de hipomanie, impulsivitate, trăsături de grandoare și alți factori de risc importanți pentru un diagnostic viitor de BSD (Walsh et al., 2015), prezicând mania și hipomania într-un studiu de tip follow-up după 13 ani (Kwapil et al., 2000).

Instrumentele de screening pentru BSD sunt de obicei extinse, Inventarul General al Comportamentului (*eng.* General Behavior Inventory - GBI; Depue et al., 1989), varianta integrală, conținând, de exemplu, 73 de itemi. Varianta originală a instrumentului HPS cu 48 itemi, deși implică o foaie de răspuns dihotomic, poate fi prea lungă atunci când se face simultan screeningul pentru alte diagnostice sau comorbidități psihiatrice. Din acest motiv, Miller și colab. (2011) au dezvoltat o versiune scurtă a instrumentului HPS, care conține doar 6 itemi și care a fost studiată în detaliu în mai multe eșantioane (atât din cadre clinice, cât și în comunitate), dovedindu-se a fi mai eficientă decât versiunea extinsă a scalei. Varianta scurtată a scalei presupune cel mult 2 minute pentru a fi completată și corelează puternic cu varianta originală cu 48 itemi ($r = .83, p < .001$). Indicatorul alpha Cronbach în adaptarea originală a scalei cu 6 itemi a fost de $\alpha = .79$.

Ținând cont de aceste aspecte, un instrument scurt cu specificitate ridicată poate ghida specialiștii către un diagnostic corect. Instrumentul HPS-6 s-ar putea dovedi un candidat promițător în vederea screeningului pentru un posibil diagnostic de BD sau a indivizilor aflați la un risc crescut. În acest studiu, ne propunem să validăm și să adaptăm instrumentul HPS-6 pentru populația românească.

3.5.2. Metodologie

Participanți

Studiul nostru a cuprins două valuri de participanți, obținute din două studii separate. Datele pentru primul studiu (care a cuprins datele pentru eșantionul nostru din populația generală) au fost colectate prin intermediul proiectului PNRR-III-C9-2023-I8-CF 32/28.07.2023. Primul val de participanți a fost compus din 171 de participanți. Indivizii au fost recrutați din populația generală a României, folosind reclame online, îndreptate către părțile relevante. În ceea ce privește

caracteristicile demografice, participanții au avut vârste cuprinse între 19-52 ani ($M = 25.39$, $SD = 7.109$). Dintre aceștia, 72.66% au fost femei. Cel de-al doilea val de participanți ($N = 97$) a fost recrutat independent, prin intermediul reclamelor online. Din perspectiva caracteristicilor demografice, acest val de participanți a avut vârste cuprinse între 19-53 ani ($M = 34.02$, $SD = 9.72$). Dintre aceștia, 82.47% au fost femei.

Pentru a respecta criteriile de includere, participanții trebuiau să aibă peste 18 ani, cu o limită de vârstă de 50 ani. Această limită superioară pentru vârstă a fost selectată pentru a evita eterogenitatea răspunsurilor apărută din cauza declinului cognitiv mai degrabă decât din cauza riscului real de BD, dar și pentru că literatura recunoaște că există o manifestare diferită a indivizilor cu BD mai în vârstă (Beunders et al., 2023). Bazându-ne pe standarde riguroase, ne-am propus să recrutăm cel puțin 20 de participanți per item pentru scala noastră de interes (Morgado et al., 2017). Prin urmare, ne-am propus să atingem un număr minim de 120 de participanți în fiecare dintre cele două eșantioane cuprinse în cadrul studiului nostru de validare și adaptare.

Măsurători

Participanții au completat măsurători demografice precum vârstă, gen, înălțime, greutate, nivel educațional, ocupație, mediu de rezidență, status civil, naționalitate și venitul lunar net, precum și măsurători cu privire la diagnosticele psihiatrice și dificultățile fizice cronice.

Scala Personalității Hipomaniacale, versiunea cu 6 itemi (*eng.* The Hypomanic Personality Scale - 6 item version; HPS-6) a fost utilizată pentru a evalua riscul pentru spectrul tulburării BD. Un scor prag de 3 a fost identificat ca fiind suficient pentru a indica un risc posibil pentru BSD în eșantioane clinice și eșantioane din comunitate (Miller et al., 2011).

În vederea verificării validității convergente, am administrat și instrumentul Chestionarul Tulburărilor de Dispoziție (*eng.* Mood Disorder Questionnaire - MDQ; Hirschfeld et al., 2000). MDQ este un instrument scurt, de tip autoraportare, care poate fi completat rapid de către pacient sau de către orice personal medical sau clinic, acesta realizând screening pentru istoricul de simptome maniacale sau hipomaniacale. MDQ este un instrument scurt, cu acuratețe diagnostică adecvată pentru realizarea screeningului pentru BSD.

Scala Atman de Autoevaluare a Maniei (*eng.* The Altman Self-Rating Mania Scale; Altman et al., 1997) măsoară prezența și severitatea simptomelor maniacale prin intermediul a 5 itemi, care sunt evaluați pe o scală Likert cu 4 puncte. Scorurile totale pot varia de la 0 la 20, un scor total sau mai ridicat de 6 puncte indicând o posibilă prezență a simptomelor hipomaniacale sau maniacale (Meyer et al., 2020).

Chestionarul Sănătății Pacientului – 9 (*eng.* The Patient Health Questionnaire – 9 - PHQ-9; Kroenke et al., 1999) este un instrument de diagnostic care măsoară depresia și tulburări mintale comune întâlnite în contextele de asistență medicală primară, surprinzând criteriile de diagnostic din DSM-IV (APA, 1994). Instrumentul conține nouă itemi, dispuși pe o scală Likert cu 4 puncte (“0-Deloc” versus “3 – Aproape în fiecare zi”).

Scala de Neofobie Alimentară (*eng.* The Food Neophobia Scale - FNS; Pliner & Hobden, 1992) evaluează reticiența și / sau evitarea de a mânca mâncăruri noi, după conceptualizarea lui Pliner & Hobden (1992). FNS conține 10 itemi, evaluați pe o scală Likert cu 7 gradații.

Scala Importanței Olfacției (*eng.* The importance of Olfaction - IOS; Sorokowski et al., 2023) investighează funcțiile olfactive primare. Aceasta conține 18 itemi, folosind o scală Likert cu 5 puncte (1 = “dezacord puternic”, 5 = “acord puternic”).

Chestionarul Revizuit al Intențiilor de Abandon Universitar Timpuriu (*eng.* The Early University Dropout Intentions Questionnaire – Revised; EUDIQ-R) evaluează motivele pentru care

studenții din universități iau în considerare să renunțe la studii (Bernardo et al., 2022). Scala folosește 13 itemi pentru a măsura riscul general de abandonare a studiilor, dispuși pe o scală Likert de 5 puncte, de la 0 – dezacord complet până la 5 - complet de acord.

Am utilizat 12 din cele 13 subscale ale Chestionarului de Screening și Diagnostic Psihiatric (*eng.* The Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire - PDSQ) pentru a realiza screening și pentru alte diagnostice. Unica scală pe care nu am inclus-o a fost cea care evalua depresia, deoarece am utilizat scala PHQ-9 pentru a măsura severitatea acesteia, iar participanții ar urma să treacă printr-o evaluare clinică formală, în cadrul căreia depresia va fi evaluată în detaliu.

Riscul suicidar a fost evaluat folosind Chestionarul Revizuit al Comportamentelor Suicidare (*eng.* The Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised - SBQ-R; Osman et al., 2001). SBQ-R este un instrument scurt, cu 4 itemi, care evaluează dimensiunile suicidului, generând un scor global al riscului suicidar. Deoarece ne-am dorit să ținem și indivizi bipolari diagnosticați clinic, am decis să excludem doar indivizii aflați la risc crescut, folosind o valoare prag de 13 puncte (Adelola et al., 2015).

Instrumentele HPS-48 și HPS-6 nu surprind posibilitatea directă de a avea BD, dar creează un fenotip pentru experiențele și comportamentele comune care subliniază un risc către BD. Un exemplu direct în acest sens este procesarea recompensei, un fenomen și mecanism studiat extensiv, care este asociat cu BD. În mod particular, indivizii cu BSD dețin în manie o componentă comportamentală hiperactivată și excesivă de urmărire a recompensei, precum și o inhibiție excesivă a acestei componente în timpul episoadelor depresive (Whitton et al., 2016; Redlich et al., 2015).

Următoarele instrumente au fost selectate pentru a reprezenta caracteristicile frecvent întâlnite la indivizii aflați la risc pentru BD, sau asociate cu tulburarea: scalele BIS/ BAS evaluează două sisteme motivaționale, Sistemul Inhibiției Comportamentale prin 7 itemi (*eng.* Behavioral Inhibition System - BIS), și Sistemul Activării Comportamentale prin 13 itemi (*eng.* Behavioral Activation System - BAS) (Carver & White, 1994). Aceste sisteme reprezintă tendințele de evitare și apropiere. Suprageneralizarea pozitivă reprezintă *“tendința de a generaliza experiențele pozitive dintr-un singur domeniu către aspecte mai generale ale vieții”*

(Eisner et al., 2008; pp. 8). În acest sens, a fost utilizată Scala Suprageneralizării Pozitive (*eng.* The Positive Overgeneralization Scale - POG; Eisner et al., 2008). Aceasta conține 3 subscale (generalizare laterală, generalizare ascendentă și generalizare socială, conținând în total 16 itemi. Scala UPPS-P a Comportamentului Impulsiv (*eng.* The UPPS-P Impulsive Behavior scale; Cyder et al., 2007) evaluează impulsivitatea emoțională pozitivă și negativă, precum și alte aspecte asociate impulsivității. Impulsivitatea reprezintă o caracteristică cheie în BD, cauzând un impact negativ semnificativ. Deoarece instrumentul HPS-6 evaluează valențe pozitive, am decis să administrăm doar subscale Urgenței Pozitive (*eng.* The Positive Urgency subscale). Scala Afectului Pozitiv și Negativ (*eng.* The Positive and Negative Affect Schedule - PANAS) este un instrument cu 20 itemi, autoadministrat, pentru evaluarea emoțiilor pozitive și negative (Watson et al., 1998). Este considerat că afectul pozitiv este asociat cu un nivel mai înalt al BAS, ceea ce conduce la o activare mai intensă a urmăririi scopurilor și apoi la intensificarea afectului pozitiv și așa mai departe (Meyer & Baur, 2009). Scala Labilității Afectului (*eng.* The Affect Lability Scale - ALS-18; Oliver & Simons, 2004) evaluează schimbările rapide ale expresiilor emoționale, folosind 18 itemi. Instrumentul măsoară tendința unui individ de a trece rapid de la o emoție sau stare emoțională la alta, folosind 18 itemi, având un model cu 3 factori (Aas et al., 2015).

Procedură

Am solicitat și obținut acordul autorului original al scalei pentru a putea adapta instrumentul HPS-6 în limba română (Miller et al., 2011). În ceea ce privește procesul de adaptare, am urmărit recomandările lui Gudmundssons (2012) privind adaptarea de tip “forward & backwards”, pentru a

putea adapta adecvat instrumentul HPS-6 în limba română. Au existat divergențe cu privire la termenul “giddy”, fiind nevoiți să apelăm la un al treilea traducător, însă de vreme ce divergențele de opinie au persistat, termenul a fost discutat într-un panel format din nouă psihologi clinicieni, fiind ulterior confirmat și de către autorul original al scalei pentru a stabili intenția constructului vizat. În urma acestui proces, versiunea finală în limba română a instrumentului a fost tradusă înapoi în limba engleză de către doi traducători diferiți, fiind dezvoltată o versiune finală.

Am obținut acordul etic al Consiliului de Etică al Universității și am respectat reglementările din Regulamentul General privind Protecția Datelor (*eng.* General Data Protection Regulation – GDPR) și drepturile subiecților umani, în acord cu legislația națională. Protocolul studiului a fost înregistrat în cadrul [ClinicalTrials.Gov](https://clinicaltrials.gov), având următorul ID: NCT07399626.

Am recrutat participanții folosind o abordare în două valuri. Primul val de participanți a fost recrutat prin intermediul unui proiect mai amplu, PNRR-III-C9-2023-I8-CF 32/28.07.2023, care a folosit reclame online în vederea promovării studiului. Participanții au completat instrumentele la momentul înscrierii și la o lună distanță, pentru a verifica fidelitatea test-retest. Scopul celui de-al doilea val de recrutare a fost acela de a testa instrumentul în cadrul indivizilor care au trecut prin screeningul și diagnosticul unor probleme de sănătate mintală, pentru a verifica măsura în care varianta adaptată a HPS-6 poate detecta acurat simptomatologia și riscul de BD, precum și distingerea acestora de alte tulburări (de exemplu, depresia). Ulterior completării integrale a instrumentelor administrate la evaluarea inițială, participanții au trecut printr-un interviu semi-structurat bazat pe DSM-5, realizat cu ajutorul instrumentului SCID-5-CV. Psihologilor clinicieni le-au fost ascunse instrumentele folosite, obiectivele studiului și statusul clinic al participanților. Evaluările au avut loc online (folosind Google Meet sau aplicații similare) sau la telefon și au fost înregistrate. Odată ce participanții au trecut prin evaluarea integrală cu SCID-5-CV, un alt psiholog clinician “orbit” (*eng.* blinded) a co-evaluat fiecare participant, folosindu-se de înregistrarea sesiunii de evaluare, pentru a fi confirmată simptomatologia. Dacă rapoartele de evaluare erau diferite, atunci un al treilea psiholog clinician și investigatorul principal al studiului au rezolvat disensiunile.

În cadrul evaluării inițiale, dincolo de informațiile demografice, am evaluat riscul suicidar (cu ajutorul SBQ-R), dar și abuzul de substanțe (folosind subscalele potrivite din PDSQ). Raportat la riscul suicidar, am ales o valoare prag de 13 puncte (Adelola et al., 2025) care să reprezinte riscul suicidar crescut. Dacă scorul prag de 13 puncte era îndeplinit, participanții nu erau incluși în studiu, fiindu-le înmânate, în schimb, resurse care să îi ajute în gestionarea unei crize și în obținerea ajutorului psihologic. În timpul studiului, participanții care se confruntau cu dificultăți curente sau cu un nivel semnificativ de stres, primeau resurse care aveau rolul de a-i ghida către clinici de psihoterapie, psihiatrie sau opțiuni pro bono, în funcție de diagnosticul și posibilitățile lor financiare.

Analiza datelor

Analizele au fost desfășurate cu ajutorul programului statistic “R” versiunea 4.5.1., folosind interfața grafică RStudio 2025.5.1.513. Mai întâi, am calculat consistența internă folosind indicatorii alpha Cronbach și Macdonald Omega. α Cronbach surprinde cât de bine reușesc itemii noștri să evalueze un singur construct latent, folosind corelațiile medii dintre itemi, corelațiile apropiate de 1 semnaland o consistență mai ridicată. Scalele scurte tind să aibă valori mai scăzute ale indicatorului α Cronbach values, însă, ca regulă generală, o valoare de .70 este considerată acceptabilă (Tavakol & Dennick, 2011). Diversi psihometricieni consideră indicatorul ω Macdonald o măsurătoare mai potrivită a consistenței interne, fiindcă nu pornește de la asumția că toți itemii sunt proporțional și similar asociați cu trăsătura latentă, estimând fidelitatea mai acurat în scalele de personalitate, în cadrul cărora există, de obicei, o variabilitate crescută a încărcăturilor factoriale. Alternativ, în situațiile în care există variabilitate redusă și o grupare factorială puternică, α se poate dovedi a fi mai

potrivit (Zinbarg et al., 2005). Fiindcă instrumentul nostru este scurt și nu ne așteptăm ca itemii să se încarce pe factori diferiți, am specificat un factor pentru cele două măsurători ale consistenței interne. Dacă instrumentul obține o fidelitate adecvată, atunci ne așteptăm ca valorile corelațiilor să fie similare. În plus, ne așteptăm ca valorile test-retest să fie moderate între cele două momente de timp, în ambele eșantioane.

Mai întâi, va fi derulată o analiză factorială exploratorie (*eng.* Exploratory Factor Analysis - EFA) pentru a putea testa ipoteza referitoare la structura factorială, o analiză factorială confirmatorie (*eng.* Confirmatory Factor – CFA) urmând să fie derulată pe cel de-al doilea val de participanți. Dată fiind natura binară a scalei țintă (Adevărat, Fals), vom utiliza indicatorul Weighted Least Square Mean and Variance adjusted - “WLSMV”. Li (2015) a identificat faptul că WLSMV a estimat încărcăturile factoriale mai acurat decât MLR de-a lungul condițiilor testare în simulări Monte Carlo. Indicatorul modelează o matrice de corelații policlorice la nivelul itemilor, fiind o abordare mai adecvată pentru itemii binari (Verhulst & Neale, 2021), în cadrul cărora datele nu sunt distribuite normal și continuu, motiv pentru care corelațiile adevărate pot fi ratate dacă sunt utilizați alți indicatori.

Am evaluat potrivirea modelului folosind Indicele Comparativ de Potrivire (*eng.* Comparative Fit Indices - CFI), Indicele Tucker-Lewis (*eng.* Tucker-Lewis Index - TLI), Rădăcina Medie Pătratică a Erorii de Aproximație (*eng.* Root Mean Square Error of Approximation - RMSEA) și Rădăcina Medie Pătratică Standardizată a Rezidualelor (*eng.* Standardized Root Mean Square Residual - SRMR). În acord cu recomandările standard, a fost stabilită o potrivire acceptabilă a modelului dacă CFI și TLI atingeau valori de .95, RMSEA <.06 și SRMR <.08 (Bentler, 1990; Hu & Bentler, 1999). Pentru evaluarea potrivirii locale, am examinat rezidualele de la nivelul itemilor, încărcăturile factoriale standardizate și modificările indicilor. A fost considerat că încărcăturile cu valori de .50 au contribuit semnificativ la variabila latentă măsurată (Thoemmes et al., 2018). Ulterior stabilirii dimensiunilor și consistenței interne ale scalei, vom evalua validitatea de construct, folosind instrumente convergente (MDQ & ASRM), precum și instrumente divergente (FNS & IOS). Astfel, sperăm să obținem corelații puternice pentru instrumentele care sunt relaționate conceptual, respectiv corelații slabe cu constructe nerelaționate.

Ulterior, vom separa participanții în subgrupurile de persoane diagnosticate, persoane aflate de risc și “alte cazuri” pentru a observa măsura în care instrumentul HPS-6 are capacitatea de a detecta cazurile diagnosticate cu bipolară, cazurile de indivizi aflați la risc de BD, precum și capacitatea de a nu-i identifica pe aceia care nu sunt la risc de a dezvolta tulburarea și care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic conform interviului SCID-5-CV (de exemplu, cei cu depresie). Vom desfășura și analiza Receiver Operating Characteristic (ROC) pentru a evalua specificitatea și sensibilitatea noului instrument adaptat. Această metodă este potrivită atunci când este evaluată abilitatea diagnostică a scalelor și instrumentelor, permițând evaluarea capacității instrumentelor de a discrimina între categorii diferite de participanți (Pintea, 2009). Folosindu-ne de analiza ROC, vom identifica valoarea prag adecvată, iar ulterior vom examina descriptiv care diagnostice au reprezentat fals pozitive pentru riscul de BD.

În cazul analizelor finale, vom dori să verificăm măsura în care scala HPS-6 detectează corect “fenotipul bipolar”. În mod specific, vom analiza în ce măsură poate prezice scoruri ridicate la nivelul factorilor consacrați, atribuiți BD și riscului de BD - scalele BIS/BAS (Carver & White, 1994), POG (Eisner et al., 2008), UPPS-P-Urgență Pozitivă (Teh et al., 2024), PANAS-Emoții Pozitive (Watson et al., 1998), ALS-18 (Aas et al., 2015). Vom rula o serie de analize. În primul rând, vom folosi corelații bivariate pentru a observa relațiile primare convergente dintre constructe. În al doilea rând, vom derula regresii liniare multiple pentru fiecare outcome, pentru a observa cât de bine HPS-6 prezice constructele relaționate bipolarității. Vom trata vârsta și genul drept covariate, pentru a controla efectele confundate.

3.5.3. Rezultate

Eșantionul non-clinic a fost compus din 171 participanți ($M_{\text{vârstă}} = 26.14$, $SD = 8.95$, interval = 19–58). Eșantionul a fost predominant feminin (78.36%), 19.88% au fost participanți de gen masculin, iar 1.75% s-au identificat ca având o altă identitate de gen. Participanții au raportat niveluri scăzute spre moderate ale trăsăturilor hipomaniacale (HPS_{total} : $M = 2.02$, $SD = 1.78$). Scorurile obținute la MDQ au indicat niveluri moderate de simptome afective (MDQ_{total} : $M = 5.40$, $SD = 3.41$), simptomele depresive clasându-se în intervale scăzute spre moderate ($PHQ-9$: $M = 7.57$, $SD = 5.16$). Alte instrumente au prezentat o variabilitate adecvată ($EUDIQ_{\text{total}}$: $M = 51.3$, $SD = 8.8$; FNS_{total} : $M = 28.06$, $SD = 10.20$; IO_{total} : $M = 66.49$, $SD = 10.28$).

Eșantionul clinic a fost compus din 97 de participanți ($M_{\text{vârstă}} = 34.02$, $SD = 9.72$, interval = 19–50). Eșantionul a fost predominant format din femei (82.47%), fiind prezenți 17.53% participanți bărbați. Participanții au raportat niveluri scăzute spre moderate ale trăsăturilor hipomaniacale (HPS_6 : $M = 1.92$, $SD = 1.84$). Instrumentele asociate evaluării dispoziției au indicat niveluri moderate ale simptomelor maniacale pe parcursul vieții (MDQ_{total} : $M = 5.27$, $SD = 3.55$) și niveluri crescute ale simptomelor depresive (PHQ_{total} : $M = 11.19$, $SD = 7.23$). Simptomele maniacale actuale, măsurate de instrumentul ASRM, au fost relativ scăzute ($M = 2.52$, $SD = 2.80$). Celelalte variabile au indicat o variabilitate adecvată (FNS_{total} : $M = 32.79$, $SD = 11.08$; IOS_{total} : $M = 65.94$, $SD = 9.39$). Pentru mai multe date demografice, se poate verifica Tabelul S2 din Materialele Suplimentare.

În primul nostru eșantion, am evaluat consistența internă a scalei HPS-6. Consistența internă a fost acceptabilă, cu indicatorul α Cronbach de .71 (95% CI [.64, .77]). Similar, am calculat omega McDonald, acesta indicând o consistență internă acceptabilă ($\omega = .71$). Coeficientul ierarhic omega ($\omega_h = .71$) sugerează că scorul nostru total reflectă în mare măsură un singur factor general. Încărcăturile factoriale pe factorul general au variat de la .46 la .65. Varianța comună explicată ($ECV = 1$) susține, de asemenea, structura cu un singur factor. Am evaluat consistența internă și în cadrul eșantionului clinic, pentru a efectua o verificare suplimentară. Instrumentul HPS-6 a demonstrat o consistență internă în cadrul eșantionului clinic, cu un indice alpha Cronbach de .75 (95% CI [.67, .82]). Indicele omega McDonald total a avut o valoare de .76, indicând o fidelitate comparabilă. Corelațiile dintre itemi și scorul total au variat de la .35 până la .55, sugerând ideea că toți itemii au contribuit într-un mod adecvat la scală.

Fidelitatea test-retest a fost evaluată în cadrul eșantionului I, prin examinarea corelațiilor dintre scorurile totale ale HPS-6 obținute la evaluarea inițială și la momentul retestării. Rezultatele obținute au identificat o corelație semnificativă, pozitivă și moderată, $r(169) = .43$, $p < .001$, 95% CI [.30, .55], ceea ce sugerează o stabilitate acceptabilă a măsurătorilor în timp. Am utilizat o procedură similară și pentru cel de-al doilea eșantion. Rezultatele au identificat o corelație puternică, $r(64) = .67$, $p < .001$, 95% CI (.51 - .78), sugerând o bună stabilitate temporală.

Următorul pas a fost acela de a efectua EFA, pentru a observa modul în care itemii se încarcă pe scală, atunci când aceasta este adaptată în limba română. Structura factorială originală (Miller et al., 2011) a avut o singură încărcătură factorială, rezultat de așteptat dat fiind faptul că este un instrument de screening scurt.

Rezultatele pe care le-am obținut în cadrul EFA susțin o structură unidimensională a instrumentului HPS-6. Itemii noștri au demonstrat încărcături moderate spre puternice pe structura unifactorială (.46–.65). Niciunul dintre itemi nu s-a situat sub pragurile recomandate ($< .30$; Tavakol & Wetzel, 2020). Modelul cu un singur factor a explicat 29.7% din varianța observată în cadrul eșantionului nostru. Am atribuit această valoare moderată a varianței unui efect de podea, deoarece o mare parte din eșantionul nostru a raportat niveluri reduse de simptome hipomaniacale, reducând, astfel, variabilitatea datelor.

Următorul pas a fost acela de a derula analiza CFA. Pentru a asigura independența eșantioanelor, am utilizat datele din cadrul celui de-al doilea eșantion ($N = 97$). Modelul a prezentat o potrivire acceptabilă spre bună a datelor, cu testul chi-pătrat = 14.36, $df = 9$, $p = .110$, CFI = .975, TLI = .959, RMSEA = .079, interval de încredere de 90% [.000, .151], și SRMR = .090. Toți itemii s-au încărcat semnificativ pe factorul latent, încărcăturile standardizate având valori cuprinse între .53 to .83, susținând structura dimensională a scalei.

Corelațiile Spearman au fost calculate pentru a examina validitatea convergentă și divergentă a instrumentului HPS-6 (HPS_total). Așa cum ne-am așteptat, HPS_total ($N = 131$) a fost asociat puternic și pozitiv cu MDQ_total, $r = .56$, 95% CI [.43, .67], $p < .001$, oferind o dovadă clară a validității convergente. Acest rezultat indică faptul că un fenotip hipomaniacal mai intens este asociat mai puternic cu o simptomatologie mai crescută a tulburărilor de dispoziție. În ceea ce privește validitatea divergentă, HPS-6 (HPS_total) nu a prezentat asocieri semnificative cu Scala Importanței Olfacției (IOS_total), $r = -.02$, 95% CI [-.19, .15], $p = .82$, sau Scala Neofobiei Alimentare (fns_total), $r = .07$, 95% CI [-.10, .24], $p = .40$. Aceste rezultate susțin validitatea discriminativă a scalei, sugerând faptul că trăsăturile hipomaniacale sunt distincte față de aceste constructe neînrudite teoretic. A fost observată o asociere mică, dar semnificativ statistică și pozitivă între HPS_total și simptomele depresive (phq9_total), $r = .23$, 95% CI [.06, .38], $p = .01$. Deși nu am formulat o ipoteză în acest sens, această relație ar putea reflecta dereglarea emoțională aflată la baza dificultăților emoționale. În fine, HPS_total nu a fost corelat semnificativ cu EUDIQ_total, $r = -.08$, 95% CI [-.25, .09], $p = .34$, ceea ce indică faptul că trăsăturile hipomaniacale sunt independente față de acest construct.

Pentru a contribui la consolidarea rezultatelor noastre, am realizat o matrice a corelațiilor pentru eșantionul clinic, folosind datele colectate la momentul de evaluare inițială. Au fost calculate corelațiile Spearman pentru a evidenția validitatea convergentă și cea divergentă a scalei HPS-6 (HPS_total) în cadrul eșantionului clinic ($N = 97$). După cum ne așteptam, scorurile obținute la HPS-6 (HPS_total) au fost corelate pozitiv și puternic cu scorurile obținute la MDQ (MDQ_total), $r = .62$, 95% CI [.48, .73], $p < .001$, indicând o validitate convergentă robustă cu simptomatologia tulburărilor de dispoziție pe parcursul vieții. În plus, HPS-6 (HPS_total) s-a asociat moderat cu scorurile obținute la ASRM, $r = .34$, 95% CI [.15, .50], $p < .001$, oferind dovezi suplimentare pentru convergența scorurilor cu severitatea curentă a simptomelor maniacale. De asemenea, HPS-6 a prezentat o asociere pozitivă și moderată cu simptomele depresive (PHQ_total), $r = .47$, 95% CI [.30, .62], $p < .001$. Deși nu este centrală tiparului anticipat, această relație reflectă, probabil, o dereglare afectivă împărășită la nivelul populațiilor clinice. În termeni de validitate divergentă, HPS-6 (HPS_total) nu a fost asociată semnificativ cu neofobia alimentară (FNS_total), $r = .03$, 95% CI [-.17, .23], $p = .79$, sau cu importanța olfacției (IOS_total), $r = .07$, 95% CI [-.14, .26], $p = .52$. Aceste rezultate susțin validitatea divergentă a instrumentului, indicând faptul că trăsăturile hipomaniacale sunt distincte față de alte constructe sociale și interpersonale.

Următoarea analiză a fost cea de a investiga binar măsura în care instrumentul HPS-6 adaptat detectează corect eșantionul clinic bipolar, eșantionul aflat la risc și dacă le discriminează corect de eșantioanele fără risc bipolar sau care nu îndeplineau criteriile de diagnostic. Din păcate, numărul participanților a fost redus atât în cadrul eșantionului clinic bipolar ($N = 10$ – diagnostic fie raportat de participant, fie îndeplinind criteriile de diagnostic în cadrul evaluării realizate în studiu), cât și în eșantionul aflat la risc ($N = 4$). Prin urmare, nu am considerat că ar fi adecvată derularea analizei ROC pentru a evalua specificitatea și sensibilitatea scalei.

Similar, următorul pas a fost acela de a observa măsura în care HPS-6 a prezis fenotipurile bipolare pe care le-am evaluat. Am realizat o serie de analize de regresie liniară pentru a verifica dacă HPS-6 a prezis constructele asociate cu bipolaritatea. Rezultatele pe care le-am obținut au fost mixte, scorurile de la HPS-6 prezicând semnificativ impulsivitatea ($\beta = 1.18$, $p = .030$) și labilitatea afectivă

($\beta = 3.2$, $p < .001$). În mod surprinzător, scala HPS-6 nu a prezis ceilalți factori bine studiați în legătură cu tulburarea bipolară, precum suprageneralizarea pozitivă și procesarea recompensei. Mai multe detalii pot fi observate în **Tabelul 1**.

Tabelul 1. Rezultatele regresiiilor HPS-6 pentru caracteristicile fenotipului bipolar (N=66)

rezultat	β	SE	t	p
POG	-0.02	0.02	-0.79	.42
UPPS	1.44	0.51	2.83	.006**
PANAS_POS	0.29	0.41	0.71	.47
ALS_18	3.53	0.69	5.07	<.001**
BAS_Drive	0.11	0.17	0.67	.50
BAS_Fun_Seeking	0.17	0.18	0.96	.33
BAS_Reward	0.11	0.19	0.57	.56

Note. POG -Suprageneralizare pozitivă, UPPS – Urgență Pozitivă – UPPS Scala Comportamentului Impulsiv – Urgență Pozitivă, PANAS_POS – Scala Afectului Pozitiv și Negativ, ALS_18 – Scala Labilității Afective, BAS_Drive – Sistemul de Activare Comportamentală, Subscala Drive, BAS_Fun_Seeking - Sistemul de Activare Comportamentală, - Scala Căutării Distracției, BAS_Reward - - Sistemul de Activare Comportamentală

3.5.4 Discuții

Adesea, diagnosticarea acurată a indivizilor cu BD este decalată cu până la 15 ani (Lublóy et al., 2020). Ratele diagnosticării eronate variază de la 52% până la 76.8% (Knežević & Nedić, 2013; Shen et al., 2018). În vreme ce obținerea unui diagnostic eronat este o problemă de sine stătătoare, aceasta conduce la medicație eronată. Acest lucru poate avea consecințe semnificative în BD, în cadrul căreia monoterapia cu antidepressive nu este recomandată, deoarece poate agrava simptomele și crește riscul de tentative suicidare (Berk et al., 2025; Chen et al., 2024).

Primul obiectiv al acestui studiu a fost investigarea structurii factoriale a Scalei Personalității Hipomaniacale – 6 într-un eșantion românesc, utilizând o versiune adaptată a instrumentului. Structura factorială originală a scalei (Miller et al., 2010) a fost susținută atât de eșantionul extras din populația generală, cât și de eșantionul care trebuia să reprezinte populația clinică. Toți cei șase itemi s-au încărcat pe un singur factor latent. Indicatorii de potrivire ai modelului au fost în general acceptabili, deși au fost puțin mai reduși în cadrul eșantionului clinic (N = 97). Aceste rezultate nu sunt surprinzătoare, deoarece instrumentele mai scurte, în special cele cu scop de screening, prezintă potriviri ale modelelor mai reduse (D’Urso et al., 2022). Încărcăturile factoriale au avut valori moderate spre ridicate, indicând faptul că itemii au contribuit într-o manieră semnificativă la constructul latent.

Cel de-al doilea obiectiv a fost evaluarea consistenței interne a scalei. Scala HPS-6 a demonstrat o fidelitate acceptabilă în ambele eșantioane, cu valori ale indicatorilor alpha Cronbach și omega McDonald care au variat între .71 și .75. Aceste rezultate subliniază consistența internă stabilă a instrumentului, în ciuda faptului că este scurt și folosește codare binară.

Cel de-al treilea obiectiv a fost acela de a evalua validitatea convergentă și divergentă a instrumentului în eșantioanele incluse în studiu. HPS-6 a prezentat asocieri puternice cu MDQ în ambele eșantioane, oferind dovezi pentru validitatea convergentă. În mod similar, scala ASRM a fost

asociată pozitiv cu scala HPS-6. Au fost observate corelații moderate cu simptomele depresive (PHQ-9). În opoziție, corelațiile cu constructele nerelaționate, precum abandonarea studiilor (EUDIQ), neofobia alimentară (FNS) și importanța olfactivei (IOS) nu au fost semnificative.

Cel de-al patrulea obiectiv a fost observarea măsurii în care instrumentul HPS-6 poate detecta în mod corect cazurile de indivizi bipolari sau riscul bipolar familial. Din păcate, eșantionul nostru strict bipolar a avut o dimensiune foarte redusă și o analiză în acest sens nu ar fi fost relevantă, însă încurajăm studiile viitoare să deruleze analiza ROC astfel încât să stabilească valoarea prag a versiunii în limba română a scalei și pentru a evalua specificitatea și sensibilitatea scalei în această populație.

Cel de-al cincilea obiectiv a fost de a examina dacă scorurile la scala HPS-6 puteau fi prezise pe baza anumitor constructe care pot fi regăsite în fenotipul bipolar (de exemplu, procesarea recompensei, labilitatea afectivă). În mod interesant, doar constructele relaționate labilității afective și impulsivității au fost prezise adecvat de scala HPS-6. Acest rezultat ar putea însemna că scala evaluează un set specific de comportamente de risc. Deși alți autori au menționat faptul că scala originală cu 48 itemi surprinde ambiția, noi nu am observat această relație în cadrul versiunii scurte a scalei. Este posibil ca versiunea scurtă a instrumentului să nu surprindă acest aspect al bipolarității la fel de eficient.

Trebuie avute în vedere o serie de limite, precum dimensiunea redusă a eșantionului clinic. În mod similar, numărul redus de participanți diagnosticați cu BD reprezintă o limită importantă care ar trebui adresată în studiile viitoare. În plus, am putea menționa și procentajul redus de bărbați inclus atât în eșantionul nostru clinic, cât și în cel din populația generală. În ciuda acestor limite, instrumentul HPS-6 este un instrument promițător, scurt, validat științific care poate fi utilizat în contexte clinice și de cercetare. Studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe validarea instrumentului în eșantioane pur clinice și aflate la risc și pe investigarea stabilității longitudinale. De asemenea, analizele de sensibilitate și specificitate necesită atenție sporită.

CAPITOLUL IV. CONCLUZII ȘI DISCUȚII GENERALE

Obiectivul general al tezei de față a fost examinarea variabilelor psihologice implicate în severitatea tulburării bipolare: distorsiunile atenționale, maltratarea din copilărie și comorbiditățile psihiatrice. În plus, ne-am propus să oferim soluții practice în vederea reducerii dificultăților asociate procesului de diagnosticare și identificare a indivizilor aflați la risc de a dezvolta tulburare bipolară. Anticipăm că acest demers ar putea să se traducă într-o oportunitate pentru implementarea intervențiilor timpurii. În scopul îndeplinirii acestor obiective, am desfășurat cinci studii originale.

În primul rând, această teză a investigat distorsiunile atenționale implicate în BD, în speranța de a îmbogăți literatura de specialitate prin furnizarea unor dovezi privind existența unor diferențe între fazele BD în funcție de tiparele de procesare atențională. Teoria congruenței dispoziției părea o teorie promițătoare (Garcia et al., 2013) și am sperat să observăm faptul că procesarea atențională este congruentă cu episodul afectiv curent. Abordarea meta-analitică utilizată în **Studiul 1**, din nefericire, nu a susținut ipoteza conform căreia distorsiunile atenționale, de orice tip și în timpul oricăror episoade afective, ar fi prezente la indivizii cu tulburare bipolară. Motivele aflate la baza acestor rezultate sunt numeroase. Dintre acestea am putea menționa faptul că: 1) este posibil ca distorsiunile atenționale să nu fie afectate semnificativ în BD, în comparație cu grupurile de control sănătoase, 2) există un grad crescut de eterogenitate în cadrul literaturii de specialitate. În acest sens, am putut identifica utilizarea unor multiple probe și metode de evaluare în investigarea distorsiunilor atenționale, aspect cuplat cu faptul că acestea sunt rareori validate spulimentar prin intermediul unui instrument diferit sau prin intermediul retestării. Cel de-al treilea posibil motiv este că deși există un număr crescut de metode de evaluare, o parte substanțială a studiilor nu utilizează scoruri de

interferență, acestea reprezentând cea mai acurată metodă de a cuantifica distorsiunile atenționale reale. În fine, există posibilitatea ca un design experimental, utilizat cu scopul inducerii dispoziției, să poată oferi dovezi mai clare cu privire la prezența acestui mecanism cognitiv.

Însă, până la urmă, aceasta este natura cercetării! Pentru a estima și caracteriza într-un mod acurat o populație, publicarea rezultatelor nule este la fel de importantă precum publicarea rezultatelor semnificative. Raportarea selectivă, sau distorsiunea de publicare, conduce la mărimi ale efectelor supraestimate (Van Assen et al., 2014). Știința se fundamentează pe principiul capacității acesteia de a se autocorecta. În esență, rezultatele fals pozitive sau rezultatele supraestimate vor fi corectate de-a lungul timpului (Munafò & Neill, 2016). În acest sens, meta-analiza pe care am realizat-o ne-a condus către asumția că rezultatele obținute nu susțin prezența distorsiunilor atenționale în BD.

Astfel, **cel de-al doilea obiectiv al acestei teze** a fost investigarea gradului de comorbidități psihiatrice pe care îl întâmpină această populație clinică. Cel puțin jumătate dintre indivizii cu BD tind să fie afectați de o comorbiditate psihiatrică suplimentară (Pavlova et al., 2015; Wang et al., 2025), unele rezultate menționând o proporție impresionantă de 96.3% de pacienți care sunt afectați de cel puțin o altă comorbiditate medicală (Sylvia et al., 2015). A fost realizat un număr redus de cercetări cu privire la multicomorbiditatea psihiatrică și asocierile dintre comorbidități. Cu toate că 66% dintre persoanele cu BD (Pavlova et al., 2015; Wang et al., 2025) menționează cel puțin o formă de comorbiditate psihiatrică, procentele referitoare la două, trei sau chiar patru comorbidități psihiatrice sunt la fel de îngrijorătoare.

Prin urmare, am decis să desfășurăm o revizuire de tip umbrelă, sperând să cuantificăm, într-un singur studiu care poate fi consultat de către clinicieni, povara comorbidităților psihiatrice cu care se confruntă populația bipolară. Am sperat că analizele ariei acoperite corectate (CCA) se vor situa la maximum 10%, pentru a ne putea permite să derulăm o meta-analiză de grad secundar și să generăm o prevalență cumulată a tuturor meta-analizelor realizate asupra comorbidităților psihiatrice. Similar, am sperat să putem cuantifica și alți indicatori ai impactului: vârsta timpurie de debut, numărul de episoade, severitatea episoadelor, ciclarea rapidă, tentativele suicidare. Am reușit să îndeplinim, cel puțin parțial, unul dintre obiectivele pe care ni le-am propus. Am sistematizat prevalențele cumulate ale meta-analizelor realizate asupra comorbidităților psihiatrice în BD, atrăgând atenția asupra proporțiilor severe de tulburări mintale suplimentare cu care se confruntă indivizii cu BD. Mai multe detalii pot fi consultate în cadrul manuscrisului (vezi **Studiul 2**). Am reușit să realizăm o meta-analiză de grad secundar pentru tentativele suicidare și să generăm o nouă prevalență cumulată. Am recomandat studiilor viitoare să revizuiască studiile primare, în speranța că vor putea extrage mai multe detalii referitoare la impactul comorbidităților (episoade, vârsta de debut etc.), pe care să le reanalizeze într-o manieră integrată.

Explorând cauzele procentelor extinse de comorbidități prezente în cadrul BD, ne-am focalizat asupra factorilor de risc pentru comorbiditățile psihiatrice. Am optat să analizăm relația dintre maltratarea din copilărie, BD și comorbiditățile psihiatrice. Jumătate dintre persoanele diagnosticate cu BD se confruntă cu experiențe de maltratare severă (Kendler et al., 2000; Phillips et al., 2005; Fergusson et al., 2008; Clark et al., 1997; Green et al., 2010; Johnson et al., 1999; Arseneault et al., 2011; Read et al., 2005). În mod similar, aproximativ jumătate dintre persoanele cu BD dețin o comorbiditate psihiatrică (Leda-Rego et al., 2024; Laroche et al., 2022). Maltratarea reprezintă un factor de risc consacrat (Scott et al., 2023; Alkema et al., 2024) atât pentru dezvoltarea, cât și pentru severitatea BD. Un alt factor de risc mai puțin studiat pentru severitatea tulburării este reprezentat de acumularea comorbidităților psihiatrice, precum și de viteza acestei acumulări (Agnew-Blais & Danese, 2016; Laroche et al., 2022).

În studiile trei și patru, ne-am propus să contribuim la îmbogățirea literaturii de specialitate care vizează comorbiditățile psihiatrice observate la indivizii cu BD. În vederea extinderii literaturii de specialitate cu privire la natura acumulării comorbidităților, am introdus în analiză maltratarea din

copilărie, un factor de risc bine documentat față de dezvoltarea și severitatea BD. În mod asemănător, maltratarea din copilărie pare să conducă la o acumulare mai rapidă a comorbidităților psihiatrice în rândul tulburărilor mintale (Laroche et al., 2022). Pentru a îndeplini acest obiectiv, am derulat două analize de rețea, utilizate pentru a vizualiza și investiga structura comorbidităților la indivizi cu BD. De asemenea, am sperat să observăm asocierile dintre subtipurile de maltratare și comorbiditățile psihiatrice. Ne-am dorit să clarificăm diferitele asocieri dintre comorbiditățile psihiatrice care ar putea să apară în funcție de tipul de maltratare suferit. În consecință, am observat grupări ale tipurilor de maltratare, tulburărilor de internalizare și ale tulburărilor de externalizare. Clusterul de externalizare a cuprins metode problematice de coping (de exemplu, tulburările de comportament alimentar, abuzul de substanțe), ceea ce ne-a stârnit interesul și a justificat replicarea rezultatelor la o scală mai largă. Ca parte a replicării studiului, ne-am dorit să evaluăm măsura în care se mențin aceleași rezultate la un nivel transnațional. În plus, am dorit să extindem rezultatele obținute inițial, prin urmare, am examinat mai multe comorbidități psihiatrice. S-au observat structuri relativ similare atât la nivelul structurii rețelelor inițiale, cât și la nivelul comunităților formate. Astfel, au fost identificate clusterul autovătămării și indicatorilor pentru suicid, clusterul maltratării din copilărie, al tulburărilor de internalizare și al tulburărilor de externalizare. În cadrul analizelor de rețea realizate asupra eșantionului transnațional, autovătămarea și indicatorii pentru suicid au avut o centralitate asemănătoare în cadrul rețelei, iar abuzul emoțional a fost cel mai bine conectat subtip de maltratare din copilărie. În graficele aciclice direcționate, abuzul emoțional s-a dovedit a fi un precursor plauzibil al unor multiple comorbidități, precum și un construct important implicat în autovătămarea, planificarea suicidului și tentativele suicidare, realizând o cascadă developmentală.

Următorul nostru studiu a implicat abordarea unei alte probleme severe întâlnite în BD – problema diagnosticării greșite. Frecvent, obținerea unui diagnostic acurat durează cel puțin 8 ani, deși literatura de specialitate identifică faptul că timpul necesar diagnosticării corecte cu BD se poate extinde până la 15 ani (Lublóy et al., 2020). Un diagnostic eronat conduce la un tratament neadecvat, acesta la rândul său poate agrava simptomele și traseul tulburării (Berk et al., 2025; Chen et al., 2024). Un factor care contribuie la provocarea asociată diagnosticului este reprezentat de prezența comorbidităților psihiatrice. Comorbiditățile pot masca simptomele bipolare. Spre exemplu, abuzul de substanțe poate contribui la diagnosticarea maniei psihotice drept episod psihotic de scurtă durată provocat de abuzul de substanțe (Meyer & Meyer, 2009; Gonzalez-Pinto et al., 1998).

Într-o încercare de a contracara dificultatea reprezentată de diagnosticarea eronată în cadrul populației din România, am derulat **un studiu de validare și adaptare** a Scalei Personalității Hipomaniacale, versiunea cu 6 itemi (*eng.* Hypomanic Personality Scale 6-item version - HPS-6; Miller et al., 2011). Instrumentul reprezintă o măsurătoare scurtă, cu răspunsuri de tip adevărat sau fals, care are capacitatea de a realiza un screening rapid al prezenței BD. Instrumentele de screening pot fi foarte utile în contextele spitalicești, în cadrul cărora gestionarea în mod simultan a mai multor pacienți poate conduce la omiterea identificării simptomelor (Chance et al., 2024; Kim et al., 2023). Această problemă este adesea observată în situații clinice complexe, de tipul celor în care pacienții bipolari se prezintă în timpul unui episod depresiv, sau în care pacienții maniacali pot manifesta prezentări similare schizofreniei sau psihozei, pe fondul consumului de substanțe. De aceea, cel de-al cincilea obiectiv a fost acela de a adapta și valida HPS-6, pentru a putea fi utilizat gratuit de către specialiștii în sănătate mintală în vederea identificării acurate a pacienților bipolari. Scala adaptată a avut o consistență internă adecvată ($\alpha = .71 - .75$), o corelație pozitivă, moderată a fidelității test-retest în cadrul primului eșantion $r(169) = .43, p < .001, 95\% \text{ CI } [.30, .55]$ și o fidelitate adecvată a fidelității în cadrul eșantionului clinic $r(64) = .67, p < .001, 95\% \text{ CI } (.51 - .78)$. În ansamblu, aceste rezultate indică faptul că HPS-6 reprezintă un instrument validat științific scurt și util, pe care specialiștii în sănătate mintală se pot baza pentru a identifica indivizii cu risc de a dezvolta tulburare bipolară.

4.1. Implicații

Prezenta teză are o **serie de implicații** ancorate în faptul că am utilizat metode noi, bine fundamentate, pentru a testa obiectivele propuse și pentru a extinde literatura de specialitate existentă.

Primul studiu meta-analitic a reușit să testeze teoria congruenței dispoziției propusă de Garcia Blanco și colab. (2013) pentru distorsiunile atenționale emoționale în tulburarea bipolară, folosind metoda meta-analizei multinivelare. În ciuda absenței unor rezultate semnificative, dintr-o perspectivă metodologică, am utilizat o metodologie riguroasă în vederea cuantificării efectului și investigării potențialilor moderatori. Niciun moderator sau subgrup nu a prezentat asocieri semnificative, însă studiul contribuie totuși la orientarea cercetărilor viitoare.

Revizuirea de tip umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor sintetizează informații valoroase, ce pot informa profesioniștii și atrage atenția asupra cantității crescute și diversității comorbidităților psihiatrice cu care se confruntă indivizii cu tulburare bipolară. De asemenea, sintetizează prevalențele cumulate și conține o meta-analiză de ordin secundar pentru a genera un singur procent de prevalență din meta-analizele realizate asupra tentativelor suicidare din tulburarea bipolară. Din nefericire, nu am putut investiga modul în care vârsta sau genul afectează debutul comorbidităților psihiatrice și acumularea acestora sau alte aspecte referitoare la severitatea tulburării bipolare, însă considerăm că studiul oferă o sinteză integrată de informații, care poate informa profesioniștii din serviciile medicale primare cu privire la povara comorbidităților psihiatrice cu care se confruntă această populație. În mod similar, revizuirea noastră de tip umbrelă atrage atenția asupra limitărilor asociate clasificării categoriale a tulburărilor mintale și pledează pentru abordări transdiagnostice în cadrul intervențiilor clinice.

Cele două analize de rețea au obținut structuri similare ale comorbidităților psihiatrice prezente în tulburarea bipolară, deși acestea pot fi supuse schimbării în condițiile includerii unor alte variabile în construirea rețelei. Diagnosticalele psihiatrice de internalizare și externalizare s-au grupat împreună, obținând, de asemenea, și un cluster al autovătămării și suicidului și o comunitate a maltratării din copilărie. Autovătămarea și suicidalitatea s-au evidențiat drept cele mai centrale noduri, conectând comunitățile. În ciuda diferențelor de conectivitate globală a rețelei grupului cu niveluri crescute de maltratare și a grupului cu niveluri scăzute de maltratare, structura generală a rețelei a rămas similară. Grupul nostru cu niveluri mai crescute de maltratare a avut o mărime a eșantionului relativ diferită de grupul cu niveluri mai scăzute de maltratare, aspect care ar fi putut să ne afecteze rezultatele. De asemenea, eșantionul global a prezentat niveluri reduse de maltratare. Am putea anticipa structuri diferite în cadrul unui eșantion cu niveluri mai ridicate de maltratare, dacă grupurile ar fi definite în funcție de quartile, în locul unei împărțiri în două categorii. Cele două studii de analiză de rețea sugerează faptul că, în cadrul tulburării bipolare, comorbiditățile psihiatrice formează un sistem puternic interconectat, cu autovătămarea și indicatorii pentru suicid, precum și simptomele de internalizare drept caracteristici centrale. Dintr-o perspectivă clinică, aceste rezultate indică faptul că aceste caracteristici trebuie abordate cu atenție în cadrul intervențiilor pentru tulburare bipolară. De asemenea, subliniază problema severă a diagnosticării greșite, pe care am prezentat-o anterior. Eșantionul nostru ($N = 3544$) a îndeplinit criteriile de diagnostic pentru o medie de 5.02 (2.43) comorbidități. Aceste rezultate accentuează necesitatea unor instrumente scurte de screening, capabile să detecteze tulburarea bipolară, fiindcă aceasta reprezintă o populație subdiagnosticată din cauza numărului considerabil de simptome cu care se confruntă și a manifestărilor clinice complexe. Din punct de vedere teoretic, în vreme ce maltratarea din copilărie nu a avut un efect direct puternic asupra unor comorbidități specifice, aceste relații pot să fie diferite în cadrul unui eșantion cu rate severe de maltratare. În ciuda rolului distal pe care l-au avut în ambele noastre rețele, este posibil ca în cadrul unei rețele bazate pe o abordare transdiagnostică, rolul acestora să poată fi identificat mult mai

acurat. Acest aspect reprezintă un efect studiat deja de către Huang și colab. (2025), care au observat efecte diferite ale subtipurilor de maltratare asupra comorbidităților psihiatrice, utilizând o abordare de rețea transdiagnostică. Spre exemplu, abuzul emoțional a fost corelat cu simptomele depresive, în vreme ce abuzul fizic a fost asociat cu simptome de hiperactivitate (*eng.* excitable) (Huang et al. 2025). Din punct de vedere metodologic, aceste rezultate susțin utilitatea analizelor de rețea pentru examinarea relațiilor complexe și de suprapunere dintre comorbiditățile psihiatrice și maltratarea din copilărie. Această metodă permite identificarea atât a caracteristicilor centrale, cât și a celor bazate pe comunități, în cadrul unui sistem psihopatologic complex.

În fine, studiul de validare al scalei oferă dovezi preliminare puternice pentru utilizarea instrumentului HPS-6 pentru screeningul fenotipurilor hipomaniacale în cadrul populației generale. Consistența internă a scalei a fost acceptabilă ($\alpha = .71-.75$). Fidelitatea test retest a fost acceptabilă în cadrul eșantionului comunitar, $r(169) = .43$, $p < .001$, 95% CI [.30, .55] și bună în cadrul eșantionului clinic, $r(64) = .67$, $p < .001$, 95% CI (.51 - .78). Scala a prezentat o validitate de construct adecvată pentru indicatorii convergenți și divergenți. În plus, varianta românească a HPS-6 a reușit să prezică labilitatea afectivă și impulsivitatea, două constructe centrale ale tulburării bipolare. Versiunea adaptată a HPS-6 a prezentat proprietăți psihometrice adecvate, însă încurajăm studiile viitoare care investighează versiunea în limba română a scalei HPS-6 să realizeze proceduri similare și în alte eșantioane clinice. Din nefericire, nu am reușit să obținem suficienți participanți clinici sau cu risc pentru a realiza o analiză ROC (Pintea, 2009) în vederea stabilirii unei valori prag pentru populația românească (Pintea, 2009).

În ciuda acestor limite, din punct de vedere metodologic, am utilizat o metodă riguroasă de recrutare și evaluare formală a participanților, cu ajutorul instrumentului SCID-5-CV. Deși nu am putut obține o validare formală a instrumentului într-o populație clinică, Miller și colab. (2011) au reușit să identifice cu succes indivizii cu istoric de simptome hipo/maniacale în studiul lor original. Dintr-o perspectivă clinică, acest aspect sugerează faptul că HPS-6 este un instrument potențial valoros în realizarea rapidă a screeningului simptomelor hipo/maniacale, cu atât mai mult cu cât instrumentul nostru a corelat adecvat cu instrumentul MDQ (Hirschfeld et al., 2000), $r = .56$, 95% CI [.43, .67], $p < .001$. În plus, punem la dispoziție instrumentul cuprins în această teză tuturor cercetătorilor din România, pentru a putea fi utilizat în mod liber.

4.2. Limite

În final, adresăm **limitele** generale ale acestei cercetări. În **primul studiu** am întâmpinat un număr redus de participanți în majoritatea studiilor incluse în meta-analiza noastră, un aspect care trebuie luat în considerare atunci când se interpretează rezultatele acestor studii primare. În plus, există o eterogenitate substanțială în evaluarea distorsiunilor atenționale, multe dintre studiile primare eșuând să raporteze cel mai potrivit indicator al evaluării acestui construct. În absența unui astfel de indicator, măsura în care rezultatele obținute reflectă cu adevărat realitatea poate fi pusă sub semnul întrebării.

În **cel de-al doilea studiu**, nu am putut cuantifica povara suplimentară asociată comorbidităților psihiatrice în tulburarea bipolară, în termeni de vârstă mai scăzută de debut, numărul episoadelor, indicatorii de suicid pentru fiecare comorbiditate psihiatrică, din cauza raportării insuficiente și inconsistente a datelor. Prin urmare, nu am putut investiga moderatorii potențial relevanți, cum ar fi vârsta de debut sau tipul specific de tulburare bipolară sau tipul episodului afectiv.

În cadrul **studiului 3 și studiului 4**, ne-am confruntat cu limita reprezentată de analiza datelor de natură transversală. Este bine cunoscut faptul că datele transversale au o putere statistică insuficientă pentru susținerea unor inferențe cauzale (Baumeister et al., 2026). O limită suplimentară a fost faptul că maltratarea a avut niveluri scăzute în ambele analize de rețea. Drept consecință, nu am

putut observa modul în care structura comorbidităților psihiatrice se modifică în contextul unor experiențe severe de maltratare în copilărie.

În final, în **studiul 5**, eșantionul bipolar a avut o dimensiune redusă în cadrul eșantionului clinic. Deși am avut un eșantion clinic mai redus, instrumentul nostru a prezentat o consistență internă bună și o fidelitate test-retest cu valori moderate până la crescute, atât la nivelul eșantionului comunitar, cât și la nivelul celui clinic. Limitări suplimentare sunt reprezentate de procentajul scăzut de bărbați în cadrul ambelor eșantioane (aproximativ 20%). Din cauza eșantionului redus de indivizi bipolari sau aflați la risc, nu am putut realiza analiza ROC pentru a stabili valoarea prag pentru riscul bipolar al populației din România.

4.3. Direcții viitoare

Speranța noastră este ca această teză va contribui la cercetările viitoare. În primul rând, meta-analiza noastră asupra distorsiunilor atenționale nu ar trebui să descurajeze cercetările viitoare să investigheze acest subiect. Este posibil ca în absența unei induceri emoționale adecvate, diferențele dintre cei diagnosticați sau aflați la risc pentru tulburare bipolară și populația generală să nu fie semnificative, însă răspunsurile acestora atunci când sunt activați de stimuli emoționali să fie diferite (Kovacs et al., 2025). De asemenea, încurajăm studiile viitoare care investighează distorsiunilor atenționale emoționale să utilizeze metode potrivite de evaluare a distorsiunilor, în mod specific metoda interferenței care ia în considerare și timpii de reacție din condițiile neutre, surprinzând un nivel de bază pentru fiecare participant.

În al doilea rând, revizuirea umbrelă a revizuirilor sistematice și meta-analizelor asupra prevalenței tulburărilor psihiatrice în tulburarea bipolară oferă profesioniștilor în sănătate mintală și factorilor de decizie estimări ale comorbidităților care nu sunt luate în considerare de obicei în intervenție (Ludmir et al., 2018). Obiectivul nostru a fost de a reuni estimările prevalențelor și de a informa studiile viitoare cu privire la importanța comorbidităților în tulburarea bipolară, acestea fiind un factor care poate îngreuna stabilirea unui diagnostic adecvat. Deși nu am putut identifica efecte de moderare sau cuantifica povara suplimentară (de exemplu, vârsta mai timpurie de debut sau numărul de spitalizări), această revizuire de tip umbrelă nu sugerează faptul că aceste asocieri nu există.

În ceea ce privește studiile al treilea și al patrulea, încurajăm implementarea următoarelor propuneri, care decurg natural din adresarea limitelor celor două studii de rețea pe care le-am desfășurat. Mai întâi, recomandăm replicarea rezultatelor obținute în aceste studii într-o populație care nu este formată exclusiv din studenți. Un astfel de studiu ar avea un impact mai mare dacă ar viza grupuri dezavantajate de indivizi, unde ratele experiențelor adverse timpurii sunt cunoscute ca fiind mai ridicate (Maguire-Jack et al., 2017; Walsh et al., 2019). Similar, recomandăm replicarea acestor rezultate în eșantioane cu o distribuție mai echilibrată a genului, dat fiind faptul că bărbații au fost subreprezențați în studiile noastre.

Pentru cel de-al cincilea studiu, ca direcții viitoare, încurajăm cercetătorii să valideze instrumentul HPS-6 într-un eșantion pur bipolar sau aflat la risc. Scala noastră a avut rezultate bune la analizele de consistență internă și validitate de construct și rezultate adecvate la analizele de fidelitate test-retest. Prin urmare, se prezintă drept un instrument scurt și promițător de screening pentru riscul față de tulburări de pe spectrul bipolar. Cu toate acestea, este necesară evaluarea adecvării acestui instrument pentru indivizii care îndeplinesc criteriile de diagnostic sau care dețin un risc obiectiv ridicat de a dezvolta tulburarea (de exemplu, risc genetic). În plus, este deosebit de important să fie evaluată sensibilitatea și specificitatea scalei privind detectarea reală a riscului bipolar.

De asemenea, considerăm promițătoare investigarea relației dintre maltratarea din copilărie și comorbiditățile psihiatrice prin utilizarea unei abordări bazate pe microsimulări dinamice, fundamentată pe literatura de specialitate curentă. Studiile longitudinale, realizate pe eșantioane

bipolare, privind relațiile dintre maltratare și comorbiditățile psihiatrice (analizate atât împreună, cât și separat) sunt puține. Deși există studii care corelează maltratarea atât cu un parcurs mai sever al tulburării bipolare, cât și cu o incidență mai crescută a comorbidităților psihiatrice, lipsesc studii longitudinale care să încorporeze atât maltratarea din copilărie, cât și comorbiditățile psihiatrice - cel puțin după cunoștințele noastre. Cercetarea longitudinală este costisitoare, atât din punct de vedere financiar, cât și din punct de vedere al resurselor de timp. Totodată, este o abordare de tip “risc ridicat-recompensă ridicată”. Oferă dovezi valoroase cu privire la cauzalitate, însă dacă datele nu surprind asocieri semnificative între variabile, atunci cercetarea devine nepublicabilă și, din acest motiv, neatractivă pentru cercetători, aspect care ne aduce înapoi la importanța publicării rezultatelor nule. Prin urmare, ne propunem să valorificăm această oportunitate pentru a oferi o posibilă soluție la această problemă, cu speranța că va reprezenta o continuare firească a eforturilor depuse în cadrul acestei teze. În consecință, prezentăm mai jos o scurtă fundamentare teoretică, care poate reprezenta baza unei linii inovative de cercetare.

Modelarea bazată pe agenți (*eng.* agent-based modeling), utilizând simulările, reprezintă o metodă utilă de simulare a relațiilor dintre variabile, înainte de testarea acestora în viața reală. Termenul “bazat pe agenți” este supus dezbatelor (Macal & North, 2009). În acest context, vom folosi definiția oferită de Gao și colab. (2024), pentru a oferi cititorilor o bază a acestui concept. Agenții reprezintă “*entități fundamentale în simulările bazate pe agenți. Aceștia reprezintă indivizi, entități sau elemente în sistemul modelat. Fiecare agent are setul propriu de atribute, comportamente și procese decizionale*” (Gao et al., 2024; pp. 2).

Deși am fost inspirați de modelarea bazată pe agenți și atributele sale benefice în simularea variabilelor dificil de studiat in vivo (de exemplu, chiar dacă studii ample ar putea identifica indivizii aflați la risc pentru tulburare bipolară și ar putea să îi studieze încă din primii ani de viață pentru a investiga efectul maltratării asupra comorbidităților psihiatrice, ar fi acest studiu unul viabil? Sau ar fi contaminat din cauza faptului că participanții ar ști faptul că se află într-un studiu, făcând astfel imposibilă identificarea efectelor maltratării?), metoda pe care o considerăm adecvată naturii acestei cercetări este reprezentată de microsimularea dinamică. Acest lucru se datorează faptului că nu ne așteptăm ca indivizii să se influențeze unii pe ceilalți (Arnold et al., 2019). Un exemplu ilustrativ în acest sens ar fi modelarea bazată pe agenți a unui ambuteiaj. Comportamentul câtorva agenți selectați din cadrul modelului influențează un număr mai mare de agenți și comportamentele acestora (Bonabeau, 2002). În cazul nostru, nu ne așteptăm ca agenții să se influențeze unii pe ceilalți, însă modelul ar putea fi extins astfel încât să includă factori socio-demografici și economici, ceea ce ar putea permite ulterior extinderea către o modelare bazată pe agenți.

Simularea este o unealtă computațională care mimează interacțiuni și procese din lumea reală, utilizând formule, algoritmi sau reprezentări generate pe calculator (Gao et al., 2024; Gürcan et al., 2024). Metoda este utilă pentru analizarea fenomenelor care pot fi dificil, imposibil sau nerealist de investigat în viața reală (Gao et al., 2024). Microsimulările generează date la nivel micro, bazate pe seturi de date agregate sau individuale, oferind o imagine punctuală a datelor, care pot fi ulterior analizate precum în analizele de date convenționale (Arnold et al., 2019). Prin urmare, pot oferi o bază pentru derularea microsimulărilor dinamice (în cazul nostru, ar fi utile pentru generarea datelor la nivel individual pe măsura ce trec anii). Microsimulările dinamice simulează modul în care indivizi distincți se comportă de-a lungul timpului (Arnold et al., 2019).

Microsimulările dinamice necesită un fundament clar pe baza căruia să funcționeze. Modelele trebuie să fie specificate clar, pentru a putea micro-simula datele. În acest sens, cercetătorii trebuie să determine “probabilitățile de tranziție” și alte evenimente de interes. De exemplu, într-o microsimulare dinamică a modului în care maltratarea influențează dezvoltarea comorbidităților psihiatrice, unul dintre aspectele prespecificate ar fi prevalențele fiecărei comorbidități din cadrul eșantionului (demers ce s-ar putea fundamenta pe baza revizuirii umbrelă din **studiul 2**, pentru a putea

informa cât de des ar trebui să apară fiecare comorbiditate psihiatrică). De asemenea, aceste aspecte necesită calibrare, fiindcă algoritmi utilizați în simulare tind să supraestimeze.

În științele sociale, modelarea bazată pe agenți este utilizată pentru a răspunde unor întrebări formulate pe baza teoriei și pentru a le transpune într-un model, atunci când datele sunt dificil de colectat (Arnold et al., 2019). Pentru mai multe detalii, se poate consulta studiul lui Arnold și colab. (2019) care examinează în detaliu diferențele și proprietățile modelării bazate pe agenți, modelarea bazată pe microsimulări și modelare prin regresie bazată pe grafice aciclice direcționale. Krijkamp și colab. (2018) oferă un tutorial accesibil și util în R pentru modelarea bazată pe microsimulări în contextul deciziilor legate de sănătate, care a contribuit la construirea modelului nostru de microsimulare dinamică, fundamentat pe literatura de specialitate și propus ca direcție viitoare de cercetare.

De asemenea, parametrii necesari ar include distribuția vârstei de debut a tulburării bipolare, vârsta de debut a fiecărei tulburări psihiatrice (de preferat în rândul indivizilor bipolari, dar pot fi utilizați și indicatori din populația generală), proporția cazurilor de comorbidități psihiatrice apărute înainte de debutul tulburării bipolare versus a celor apărute ulterior debutului tulburării bipolare, prevalența maltratării (fie estimată global, fie în funcție de tip), precum și efectele maltratării atât asupra accelerării și acumulării comorbidităților, cât și asupra comorbidităților. În plus, ar putea fi modelate și estimările tentativelor suicidare și ale poverii suplimentare (modelarea episoadelor și severității acestora). Prin urmare, designul propus ar putea avea implicații teoretice, metodologice și clinice serioase în domeniul cercetării tulburării bipolare. În mod particular, un design de microsimulare dinamică ar putea permite o investigare eficientă (în special din perspectiva resurselor financiare și de timp) a modurilor în care experiențele de maltratare din copilărie impactează traiectoria dezvoltare a indivizilor aflați la risc sau diagnosticați cu tulburare bipolară, inclusiv în relație cu dezvoltarea comorbidităților psihiatrice.

References

- Aas, M., Bellivier, F., Bettella, F., Henry, C., Gard, S., Kahn, J. P., ... & Etain, B. (2020). Childhood maltreatment and polygenic risk in bipolar disorders. *Bipolar Disorders*, 22(2), 174-181. <https://doi.org/10.1111/bdi.12851>
- Aas, M., Pedersen, G., Henry, C., Bjella, T., Bellivier, F., Leboyer, M., ... & Etain, B. (2015). Psychometric properties of the Affective Lability Scale (54 and 18-item version) in patients with bipolar disorder, first-degree relatives, and healthy controls. *Journal of Affective Disorders*, 172, 375-380. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.10.028>
- Aas M, Bellivier F, Bettella F, Henry C, Gard S, Kahn JP, Lagerberg TV, Aminoff SR, Melle I, Leboyer M, Jamain S. Childhood maltreatment and polygenic risk in bipolar disorders. *Bipolar disorders*. 2020 Mar;22(2):174-81. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.054>
- Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B (2016) The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord* 4:2. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>
- Adelola, A., Aloba, O., Ibigbami, O., Oginni, O., & Oloniniyi, I. (2025). The Psychometric Utility of the Four-Item Suicidal Behavior Questionnaire-Revised (SBQ-R) as a Suicide Risk Screening Instrument in a Sample of Nigerians with Severe Mental Disorders. *International Journal of Medicine and Health Development*, 30(4), 378-387. DOI: 10.4103/ijmh.ijmh_26_25
- Agnew-Blais, J., & Danese, A. (2016). Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(4), 342-349. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00544-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00544-1)
- Alkema, A., Marchi, M., Van Der Zaag, J. A., Van Der Sluis, D., Warrier, V., Ophoff, R. A., ... & Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. (2024). Childhood abuse v. neglect and risk for major psychiatric disorders. *Psychological medicine*, 54(8), 1598-1609. <https://doi.org/10.1017/S0033291723003471>
- Altinbaş, K. (2021). Treatment of comorbid psychiatric disorders with bipolar disorder. *Archives of Neuropsychiatry*, 58(Suppl 1), S41. <https://doi.org/10.29399/npa.27615>
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890420614.dsm-iv>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

- Amerio, A., Stubbs, B., Odone, A., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2015). The prevalence and predictors of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 186, 99-109. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.005>
- Amerio, A., Stubbs, B., Odone, A., Tonna, M., Marchesi, C., & Ghaemi, S. N. (2016). Bipolar I and II disorders; A systematic review and meta-analysis on differences in comorbid obsessive-compulsive disorder. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 10(3), e3604. <https://doi.org/10.17795/ijpbs-3604>
- Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Do antidepressant-induced manic episodes in obsessive-compulsive disorder patients represent the clinical expression of an underlying bipolarity?. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(10):957. <https://doi.org/10.1177/0004867414530006>
- Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Treatment of comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014;166:258–63. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.026>
- Arnold, K. F., Harrison, W. J., Heppenstall, A. J., & Gilthorpe, M. S. (2019). DAG-informed regression modelling, agent-based modelling and microsimulation modelling: a critical comparison of methods for causal inference. *International journal of epidemiology*, 48(1), 243-253. <https://doi.org/10.1093/ije/dyy260>
- Aromataris E, Fernandez R, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Umbrella Reviews (2020). Aromataris E, Lockwood C, Porritt K, Pilla B, Jordan Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI; 2024. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-24-08>
- Arseneault L, Cannon M, Fisher HL, Polanczyk G, Moffitt TE, Caspi A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: a genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 65–72. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10040567>
- Azriel, O., & Bar-Haim, Y. (2020). Attention bias. In J. S. Abramowitz & S. M. Blakey (Eds.), *Clinical handbook of fear and anxiety: Maintenance processes and treatment mechanisms* (pp. 203–218). American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0000150-012>
- Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: a meta-analytic study. *Psychological bulletin*. 2007 Jan;133(1):1. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.1>
- Bart, C. P., Titone, M. K., Ng, T. H., Nusslock, R., & Alloy, L. B. (2021). Neural reward circuit dysfunction as a risk factor for bipolar spectrum disorders and substance use

- disorders: A review and integration. *Clinical Psychology Review*, 87, 102035. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2021.102035>
- Baumeister, S. E., Kocher, T., Papapanou, P. N., Holtfreter, B., & Demmer, R. T. (2026). Cross-Sectional Studies: Strengths, Limitations, and Methodological Considerations. *Journal of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.70063>
- Bentler, P. M. (1990). Comparative fit indexes in structural models. *Psychological Bulletin*, 107(2), 238–246. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.107.2.238>
- Berk, M., & Dodd, S. (2005). Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disorders*, 7(1), 11-21. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00152.x>
- Berk, M., Corrales, A., Trisno, R., Dodd, S., Yatham, L. N., Vieta, E., ... & Agustini, B. (2025). Bipolar II disorder: a state-of-the-art review. *World Psychiatry*, 24(2), 175-189. <https://doi.org/10.1002/wps.21300>
- Bernardo Gutiérrez, A. B., Esteban, M., Cervero Fernández-Castañón, A., Tuero Herrero, E., & Herrero Díez, F. J. (2022). Validation of the early university dropout intentions questionnaire (EUDIQ-R). *Journal of Higher Education Theory and Practice*.
- Beunders, Alexandra JM, Melis Orhan, and Annemiek Dols. "Older age bipolar disorder." *Current opinion in psychiatry* 36.5 (2023): 397-404. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000883
- Bonabeau, E. (2002). Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems. *Proceedings of the national academy of sciences*, 99(suppl_3), 7280-7287. <https://doi.org/10.1073/pnas.082080899>
- Borenstein M. How to understand and report heterogeneity in a meta-analysis: The difference between I-squared and prediction intervals. *Integrative Medicine Research*. 2023 Dec 1;12(4):101014. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2023.101014>
- Borsboom, D. (2017). A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*, 16(1), 5-13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>
- Bougioukas, K. I., Karakasis, P., Pamporis, K., Bouras, E., & Haidich, A. B. (2024). amstar2Vis: an R package for presenting the critical appraisal of systematic reviews based on the items of AMSTAR 2. *Research Synthesis Methods*, 15(3), 512-522. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1705>
- Bougioukas KI, Vounzoulaki E, Mantsiou CD, Savvides ED, Karakosta C, Diakonidis T, et al. Methods for depicting overlap in overviews of systematic reviews: An introduction to static tabular and graphical displays. *Journal of Clinical Epidemiology* 2021;132:34–45. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.12.004>
- Bowden, C. L. (2001). Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatric Services*, 52(1), 51-55. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.1.51>

- Budania, S. K. (2024). Impact of Childhood Trauma on the Prevalence and Clinical Features of Bipolar Disorder. *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy*, 6(3), 1108-1113. <https://doi.org/10.47009/jamp.2024.6.3.226>
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 67(2), 319. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.67.2.319>
- Cascino, G., D'Agostino, G., Monteleone, A. M., Marciello, F., Caivano, V., Monteleone, P., & Maj, M. (2021). Childhood maltreatment and clinical response to mood stabilizers in patients with bipolar disorder. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 36(4), e2783. <https://doi.org/10.1002/hup.2783>
- Chance, E. A., Florence, D., & Abdoul, I. S. (2024). The effectiveness of checklists and error reporting systems in enhancing patient safety and reducing medical errors in hospital settings: A narrative review. *International journal of nursing sciences*, 11(3), 387-398. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2024.06.003>
- Chen L, Xu YY, Lin JY et al. The prevalence and clinical correlates of suicide attempts in patients with bipolar disorder misdiagnosed with major depressive disorder: results from a national survey in China. *Asian J Psychiatr* 2024; 93:103958 <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2024.103958>
- Ciuca, A., Albu, M., Perte, A., Budau, O., Miclea, S., & Miclea, M. (2011). The Romanian adaptation of the psychiatric diagnostic screening questionnaire (PDSQ). *Cognition, Brain, Behavior*, 15(1), 69.
- Clark, L., & Goodwin, G. (2008). Attentional and executive functioning in bipolar disorder. *Cognitive dysfunction in bipolar disorder: A guide for clinicians*, 23-47.
- Clark, L., & Sahakian, B. J. (2008). Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(2), 153-165. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.2/lclark>
- Clark, L. A., Cuthbert, B., Lewis-Fernández, R., Narrow, W. E., & Reed, G. M. (2017). Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychological Science in the Public Interest*, 18(2), 72-145. <https://doi.org/10.1177/1529100617727266>
- Clark DB, Lesnick L, Hegedus AM. Traumas and other adverse life events in adolescents with alcohol abuse and dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 1744–51. <https://doi.org/10.1097/00004583-199712000-00023>
- Cook RD. Detection of influential observation in linear regression. *Technometrics*. 1977 Feb 1;19(1):15-8. <https://doi.org/10.1080/00401706.1977.10489493>

- Crombez, G., Van Ryckeghem, D. M., Eccleston, C., & Van Damme, S. (2013). Attentional bias to pain-related information: a meta-analysis. *Pain*, 154(4), 497-510. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.013>
- Cuthbert, B. N. (2020). The role of RDoC in future classification of mental disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 22(1), 81-85. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/bcuthbert>
- Cuthbert, B. N. (2022). Research domain criteria (RDoC): Progress and potential. *Current directions in psychological science*, 31(2), 107-114. <https://doi.org/10.1177/09637214211051363>
- Cyders, M. A., Smith, G. T., Spillane, N. S., Fischer, S., Annus, A. M., & Peterson, C. (2007). Integration of impulsivity and positive mood to predict risky behavior: Development and validation of a measure of positive urgency. *Psychological Assessment*, 19, 107–118. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/1040-3590.19.1.107>
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Kluwe-Schiavon, B., Fabres, C. D. S., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Childhood maltreatment and coping in bipolar disorder. *Psychology & Neuroscience*, 6(3), 271. <https://doi.org/10.3922/j.psns.2013.3.05>
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., & Grassi-Oliveira, R. J. A. P. S. (2011). Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(6), 427-434. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x>
- Depue, R. A., Krauss, S., Spoont, M. R., & Arbisi, P. (1989). General behavior inventory identification of unipolar and bipolar affective conditions in a nonclinical university population. *Journal of Abnormal Psychology*, 98(2), 117. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.98.2.117>
- Di Florio, A., Craddock, N., & Van den Bree, M. J. E. P. (2014). Alcohol misuse in bipolar disorder. A systematic review and meta-analysis of comorbidity rates. *European Psychiatry*, 29(3), 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.07.004>
- Dong, M., Lu, L., Zhang, L., Zhang, Q., Ungvari, G. S., Ng, C. H., ... & Xiang, Y. T. (2020). Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29, e63. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000593>
- Dumont, C. M., Sheridan, L. M., Besancon, E. K., Blattner, M., Lopes, F., Kassem, L., & McMahon, F. J. (2020). Validity of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) as a screening tool for bipolar spectrum disorders in anabaptist populations. *Journal of Psychiatric Research*, 123, 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.01.011>
- D'Urso, E. D., De Roover, K., Vermunt, J. K., & Tijmstra, J. (2022). Scale length does matter: Recommendations for measurement invariance testing with categorical factor

- analysis and item response theory approaches. *Behavior Research Methods*, 54(5), 2114-2145. <https://doi.org/10.3758/s13428-021-01690-7>
- Eckblad, M., & Chapman, L. J. (1986). Development and validation of a scale for hypomanic personality. *Journal of abnormal psychology*, 95(3), 214. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.95.3.214>
- Eisner, L. R., Johnson, S. L., & Carver, C. S. (2008). Cognitive responses to failure and success relate uniquely to bipolar depression versus mania. *Journal of Abnormal Psychology*, 117(1), 154. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.117.1.154>
- Elliott, R., Ogilvie, A., Rubinsztein, J. S., Calderon, G., Dolan, R. J., & Sahakian, B. J. (2004). Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. *Biological Psychiatry*, 55, 1163-1170. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.03.007>
- Epskamp, S., Borsboom, D., & Fried, E. I. (2018). Estimating psychological networks and their accuracy: A tutorial paper. *Behavior research methods*, 50(1), 195-212. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0862-1>
- Epskamp, S., Cramer, A. O., Waldorp, L. J., Schmittmann, V. D., & Borsboom, D. (2012). qgraph: Network visualizations of relationships in psychometric data. *Journal of statistical software*, 48, 1-18. DOI:10.18637/jss.v048.i04
- Epskamp S (2026). _semPlot: Path Diagrams and Visual Analysis of Various SEM Packages' <<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.semPlot>>, R package version 1.1.8, <<https://CRAN.R-project.org/package=semPlot>>.
- Erickson, K., Drevets, W. C., Clark, L., Cannon, D. M., Bain, E. E., Zarate Jr, C. A., ... & Sahakian, B. J. (2005). Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(11), 2171-2173. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.11.2171>
- Etain, B., & Aas, M. (2020). Childhood maltreatment in bipolar disorders. In *Bipolar disorder: From neuroscience to treatment* (pp. 277-301). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2020_149
- Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., ... & Bellivier, F. (2010). Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *Journal of traumatic stress*, 23(3), 376-383. <https://doi.org/10.1002/jts.20532>
- Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10(8): 867–76. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2008.00635.x>
- Etain B, Lajnef M, Brichant-Petitjean C, Geoffroy PA, Henry C, Gard S, Kahn JP, Leboyer M, Young AH, Bellivier F (2017) Childhood trauma and mixed episodes are

- associated with poor response to lithium in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand* 135:319–327 <https://doi.org/10.1111/acps.12684>
- Fan, J., Liu, H., Ning, Y., & Zou, H. (2017). High dimensional semiparametric latent graphical model for mixed data. *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*, 79(2), 405-421. <https://doi.org/10.1111/rssb.12168>
- Fares-Otero, N. E., Pérez-Ramos, A., Lopez-Escribano, R., Martin-Parra, S., Alameda, L., Halligan, S. L., ... & Vieta, E. (2025). Childhood Maltreatment and Cognitive Functioning in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.13813>
- Faunce GJ. Eating disorders and attentional bias: A review. *Eating disorders*. 2002 Jun 1;10(2):125-39. <https://doi.org/10.1080/10640260290081696>
- Ferentinos, P., Preti, A., Veroniki, A. A., Pitsalidis, K. G., Theofilidis, A. T., Antoniou, A., & Fountoulakis, K. N. (2020). Comorbidity of obsessive-compulsive disorder in bipolar spectrum disorders: systematic review and meta-analysis of its prevalence. *Journal of Affective Disorders*, 263, 193-208. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.136>
- Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. *Child Abuse Negl* 2008; 32: 607–19. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2006.12.018>
- Fornaro, M., Carvalho, A. F., De Prisco, M., Mondin, A. M., Billeci, M., Selby, P., ... & de Bartolomeis, A. (2022). The prevalence, odds, predictors, and management of tobacco use disorder or nicotine dependence among people with severe mental illness: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 289-303. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.039>
- Fornaro, M., Daray, F. M., Hunter, F., Anastasia, A., Stubbs, B., De Berardis, D., ... & Carvalho, A. F. (2021). The prevalence, odds and predictors of lifespan comorbid eating disorder among people with a primary diagnosis of bipolar disorders, and vice-versa: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 280, 409-431. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.11.015>
- Fornaro, M., Orsolini, L., Marini, S., De Berardis, D., Perna, G., Valchera, A., ... & Stubbs, B. (2016). The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 195, 105-118. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.040>
- Fountoulakis, K. N., Fountoulakis, N. K., & Antoniadis, D. (2025). Challenges in the development of treatment guidelines for bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1564004. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1564004>

- Frías, Á., Baltasar, I., & Birmaher, B. (2016). Comorbidity between bipolar disorder and borderline personality disorder: prevalence, explanatory theories, and clinical impact. *Journal of affective disorders*, 202, 210-219. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.048>
- Gago B, Perea M, Livianos L, Sierra P, Garcia-Blanco A. Attentional processing of threat in bipolar disorder: Going beyond mood-congruency. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*. 2022 Jun;44(2):396-404. <https://doi.org/10.1007/s10862-021-09905-z>
- Gao, C., Lan, X., Li, N., Yuan, Y., Ding, J., Zhou, Z., ... & Li, Y. (2024). Large language models empowered agent-based modeling and simulation: A survey and perspectives. *Humanities and Social Sciences Communications*, 11(1), 1-24. <https://doi.org/10.1057/s41599-024-03611-3>
- García-Blanco A, Salmerón L, Perea M, Livianos L. Attentional biases toward emotional images in the different episodes of bipolar disorder: an eye-tracking study. *Psychiatry research*. 2014 Mar 30;215(3):628-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.12.039>
- García-Blanco AC, Perea M, Livianos L. Mood-congruent bias and attention shifts in the different episodes of bipolar disorder. *Cognition & emotion*. 2013 Sep 1;27(6):1114-21. <https://doi.org/10.1080/02699931.2013.764281>
- García-Blanco AC, Perea M, Salmerón L. Attention orienting and inhibitory control across the different mood states in bipolar disorder: An emotional antisaccade task. *Biological psychology*. 2013 Dec 1;94(3):556-61. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.10.005>
- Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA (2005) Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 186:121–125. <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>
- Göbler, K., Drton, M., Mukherjee, S., & Miloschewski, A. (2024). High-dimensional undirected graphical models for arbitrary mixed data. *Electronic journal of statistics*, 18(1), 2339-2404. DOI: 10.1214/24-EJS2254
- Gonzalez-Pinto, A., Galán, J., Martin-Carrasco, M., Ballesteros, J., Maurino, J., & Vieta, E. (2012). Anxiety as a marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 351-355. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01882.x>
- Gonzalez-Pinto, A., Gutierrez, M., Mosquera, F., Ballesteros, J., Lopez, P., Ezcurra, J., ... & de Leon, J. (1998). First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *Journal of affective disorders*, 50(1), 41-44. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00032-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00032-9)
- Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., & Vieta, E. (2016). Bipolar disorder. *The Lancet*, 387(10027), 1561-1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)

- Green JG, McLaughlin KA, Berglund P, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 62: 113–23. doi:10.1017/S0033291709991115
- Gürçan, Ö. (2024). Llm-augmented agent-based modelling for social simulations: Challenges and opportunities. In *HHAI 2024: Hybrid Human AI Systems for the Social Good: Proceedings of the Third International Conference on Hybrid Human-Artificial Intelligence* (pp. 134-144). 1 Oliver's Yard, 55 City Road, London, EC1Y 1SP: SAGE Publications. doi:10.3233/FAIA240190
- Hamdani N, Daban-Huard C, Lajnef M, Richard JR, Delavest M, Godin O, Le Guen E, Vederine FE, Lépine JP, Jamain S, Houenou J. Relationship between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder in a French sample. *Journal of affective disorders*. 2013 Jun 1;148(2-3):444-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.034>
- Haussleiter, I. S., Neumann, E., Lorek, S., Ueberberg, B., & Juckel, G. (2020). Role of child maltreatment and gender for bipolar symptoms in young adults. *International Journal of Bipolar Disorders*, 8(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0173-9>
- Hayes, S. C., Hofmann, S. G., & Ciarrochi, J. (2020). A process-based approach to psychological diagnosis and treatment: The conceptual and treatment utility of an extended evolutionary meta model. *Clinical Psychology rReview*, 82, 101908. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101908>
- Hett, D., Etain, B., & Marwaha, S. (2022). Childhood trauma in bipolar disorder: new targets for future interventions. *BJPsych Open*, 8(4), e130. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.529>
- Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in medicine*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al, eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 2020.
- Hirschfeld, R. M., Williams, J. B., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck Jr, P. E., ... & Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *American journal of psychiatry*, 157(11), 1873-1875. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.11.1873>
- Hofmann, S. G., & Hayes, S. C. (2019). The future of intervention science: Process-based therapy. *Clinical Psychological Science*, 7(1), 37-50. <https://doi.org/10.1177/2167702618772296>
- Hu, F. H., Jia, Y. J., Zhao, D. Y., Fu, X. L., Zhang, W. Q., Tang, W., ... & Chen, H. L. (2023). Gender differences in suicide among patients with bipolar disorder: A systematic

- review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 339, 601-614.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.060>
- Hu, L., & Bentler, P. M. (1999). Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: Conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal*, 6(1), 1–55. <https://doi.org/10.1080/10705519909540118>
- Huang, Y. H., Liu, C., Zhang, J. B., Li, S. B., Wang, L. L., Hu, H. X., ... & Chan, R. C. (2025). A transdiagnostic network analysis of childhood trauma and psychopathology. *Schizophrenia Bulletin*, 51(3), 792-803. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbae137>
- Hunt, G. E., Malhi, G. S., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Sitharthan, T. (2016). Comorbidity of bipolar and substance use disorders in national surveys of general populations, 1990–2015: Systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 206, 321-330. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.06.051>
- Hunt, G. E., Malhi, G. S., Cleary, M., Lai, H. M. X., & Sitharthan, T. (2016). Prevalence of comorbid bipolar and substance use disorders in clinical settings, 1990–2015: systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 206, 331-349. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.07.011>
- Iannone R, Cheng J, Schloerke B, Haughton S, Hughes E, Lauer A, François R, Seo J, Brevoort K, Roy O (2026). `_gt: Easily Create Presentation-Ready Display Tables_`. doi:10.32614/[CRAN.package.gt](https://CRAN.r-project.org/package=_gt) <<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.gt>>, R package version 1.3.0, <https://CRAN.R-project.org/package=_gt>.
- Iaru, I., Bucsa, C., Farcas, A., Pop, C., Cristina, A., Armean, S., ... & Mogosan, C. (2023). Utilization of psychotropic medicines in Romania during 1998–2018. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1157231. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1157231>
- Iovu, M. B., & Breaz, M. A. (2019). The prevalence and burden of mental and substance use disorders in Romania: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Psychiatria Danubina*, 31(4), 457-464. <https://doi.org/10.24869/psyd.2019.457>
- Janiri, D., Di Luzio, M., Montanari, S., Hirsch, D., Simonetti, A., Moccia, L., ... & Sani, G. (2024). Childhood trauma and self-harm in youths with bipolar disorders. *Current Neuropsychopharmacology*, 22(1), 152-158. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230213155249>
- Johnson, K. R., & Johnson, S. L. (2014). Cross-national prevalence and cultural correlates of bipolar I disorder. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 49(7), 1111-1117. <https://doi.org/10.1007/s00127-013-0797-5>
- Johnson, S. L., Turner, R. J., & Iwata, N. (2003). BIS/BAS levels and psychiatric disorder: An epidemiological study. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, 25(1), 25-36. <https://doi.org/10.1023/A:1022247919288>

- Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 600–6. doi:10.1001/archpsyc.56.7.600
- Jones P (2025). *_networktools: Tools for Identifying Important Nodes in Networks_*. doi:10.32614/CRAN.package.networktools
- Jorgensen TD, Pornprasertmanit S, Schoemann AM, Rosseel Y (2025). *_texttt{semTools}: Useful tools for structural equation modeling_*. R package version 0.5-7, <<https://CRAN.R-project.org/package=semTools>>.
- Kaiser D, Jacob GA, Domes G, Arntz A. Attentional bias for emotional stimuli in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Psychopathology*. 2017 Sep 20;49(6):383-96. <https://doi.org/10.1159/000448624>
- Kaya, Ş., Taşcı, G., Korkmaz, S., & Atmaca, M. (2023). Misdiagnosis of Bipolar Disorder: Rare or Frequent?. *Genel Tıp Dergisi*, 33(4), 372-376. <https://doi.org/10.54005/geneltip.1178626>
- Kefeli, M. C., Turow, R. G., Yıldırım, A., & Boysan, M. (2018). Childhood maltreatment is associated with attachment insecurities, dissociation and alexithymia in bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 260, 391-399. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.026>
- Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 953–9. doi:10.1001/archpsyc.57.10.953
- Kessler, R. C., Berglund, P. A., Chiu, W. T., Deitz, A. C., Hudson, J. I., Shahly, V., ... & Xavier, M. (2013). The prevalence and correlates of binge eating disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(9), 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.11.020>
- Kessler, R. C., Calabrese, J. R., Farley, P. A., Gruber, M. J., Jewell, M. A., Katon, W., ... & Wittchen, H. U. (2013). Composite International Diagnostic Interview screening scales for DSM-IV anxiety and mood disorders. *Psychological Medicine*, 43(8), 1625-1637. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002334>
- Kessler R. Comorbidity of unipolar and bipolar depression with other psychiatric disorders in a general population survey. In: Tohen M, ed. *Comorbidity in Affective Disorders*. New York: Marcel Dekker Inc; 1999:1-25.
- Kessler RC, McLaughlin KA, Greif Green J, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 378–85. doi:10.1192/bjp.bp.110.080499

- Keyes, K. M., Eaton, N. R., Krueger, R. F., McLaughlin, K. A., Wall, M. M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2012). Childhood maltreatment and the structure of common psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 200(2), 107-115.
doi:10.1192/bjp.bp.111.093062
- Khoso, A. B., Noureen, A., Nisa, Z. U., Hodgkinson, A., Elahi, A., Arshad, U., ... & Panagioti, M. (2023). Prevalence of suicidal ideation and suicide attempts in individuals with psychosis and bipolar disorder in South Asia: systematic review and meta-analysis. *BJPsych open*, 9(6), e179. <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.570>
- Kim, Y., Lee, M. J., Choi, M., Cho, E., & Ryu, G. W. (2023). Exploring nurses' multitasking in clinical settings using a multimethod study. *Scientific Reports*, 13(1), 5704.
<https://doi.org/10.1038/s41598-023-32350-9>
- Kim S (2015). `_ppcor: Partial and Semi-Partial (Part) Correlation_`.
doi:10.32614/CRAN.package.ppcor
<<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.ppcor>>, R package version 1.1,
- Knežević, V., & Nedić, A. (2013). Influence of misdiagnosis on the course of bipolar disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(11), 1542-5.
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., ... & Zimmerman, M. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(4), 454. <https://doi.org/10.1037/abn0000258>
- Kovacs, L. N., Elliott, M. V., Villanueva, C. M., Joachimsthaler, J., Gardinier, S., Rottenberg, J., ... & Johnson, S. L. (2025). Rethinking emotional reactivity in bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 151(11), 1336.
<https://doi.org/10.1037/bul0000503>
- Krishnan, K. R. R. (2005). Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Biopsychosocial Science and Medicine*, 67(1), 1-8.
<https://doi.org/10.1097/01.psy.0000151489.36347.18>
- Krijkamp, E. M., Alarid-Escudero, F., Enns, E. A., Jalal, H. J., Hunink, M. M., & Pechlivanoglou, P. (2018). Microsimulation modeling for health decision sciences using R: a tutorial. *Medical Decision Making*, 38(3), 400-422.
<https://doi.org/10.1177/0272989X18754513>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (1999). Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). APA PsycTests, 10. <https://doi.org/10.1037/t06165-000>
- Kwapil, T. R., Miller, M. B., Zinser, M. C., Chapman, L. J., Chapman, J., & Eckblad, M. (2000). A longitudinal study of high scorers on the hypomanic personality scale. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(2), 222.
<https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.2.222>

- Lai, J., Li, S., Wei, C., Chen, J., Fang, Y., Song, P., & Hu, S. (2024). Mapping the global, regional and national burden of bipolar disorder from 1990 to 2019: trend analysis on the Global Burden of Disease Study 2019. *The British Journal of Psychiatry*, 224(2), 36-46. <https://doi.org/0.1192/bjp.2023.127>
- Laroche, D., Godin, O., Belzeaux, R., M'Bailara, K., Loftus, J., Courtet, P., ... & Etain, B. (2022b). Association between childhood maltreatment and the clinical course of bipolar disorders: A survival analysis of mood recurrences. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145(4), 373-383. <https://doi.org/10.1111/acps.13401>
- Laroche, D. G., Godin, O., Dansou, Y., Belzeaux, R., Aouizerate, B., Burté, T., ... & FACE-BD Collaborators. (2022a). Influence of childhood maltreatment on prevalence, onset, and persistence of psychiatric comorbidities and suicide attempts in bipolar disorders. *European Psychiatry*, 65(1), e15. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.7>
- Larocque, M. C., Fortin-Vidah, G., Angers, M., Garceau, L., Gros, L., Fournel, I., & Provencher, M. D. (2023). Anxiety in bipolar disorder: a review of publication trends. *Journal of Affective Disorders*, 320, 340-347. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.09.057>
- Léda-Rêgo, G., Studart-Bottó, P., Abbade, P., Rabelo-Da-Ponte, F. D., Casqueiro, J. S., Sarmento, S., ... & Miranda-Scippa, Â. (2024). Lifetime prevalence of psychiatric comorbidities in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 337, 115953. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115953>
- Léda-Rêgo, G., Studart-Bottó, P., Sarmento, S., Cerqueira-Silva, T., Bezerra-Filho, S., & Miranda-Scippa, Â. (2023). Psychiatric comorbidity in individuals with bipolar disorder: relation with clinical outcomes and functioning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 273(5), 1175-1181. <https://doi.org/10.1007/s00406-023-01562-5>
- Lee, H. S., Park, K. J., Kwon, Y., Shon, S. H., Youngstrom, E. A., & Kim, H. W. (2021). Clinical characteristics associated with suicidal attempt and non-suicidal self-injury in Korean adolescents. *Psychiatry Investigation*, 18(6), 561. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0024>
- Levandowski, M. L., & Grassi-Oliveira, R. (2018). Influence of early childhood trauma on risk for bipolar disorder. In *Bipolar Disorder Vulnerability* (pp. 33-48). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812347-8.00003-8>
- Leverich, G. S., Perez, S., Luckenbaugh, D. A., & Post, R. M. (2002). Early psychosocial stressors: relationship to suicidality and course of bipolar illness. *Clinical Neuroscience Research*, 2(3-4), 161-170. <https://doi.org/10.1176/foc.5.1.7>

- Li M, Chang H, Xiao X. BDNF Val66Met polymorphism and bipolar disorder in European populations: a risk association in case-control, family-based and GWAS studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016 Sep 1;68:218-33. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.031>
- Li M, Luo XJ, Landén M, Bergen SE, Hultman CM, Li X, Zhang W, Yao YG, Zhang C, Liu J, Mattheisen M. Impact of a cis-associated gene expression SNP on chromosome 20q11. 22 on bipolar disorder susceptibility, hippocampal structure and cognitive performance. *The British Journal of Psychiatry*. 2016 Feb;208(2):128-37. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.156976>
- Lublóy, Á., Keresztúri, J. L., Németh, A., & Mihalicza, P. (2020). Exploring factors of diagnostic delay for patients with bipolar disorder: a population-based cohort study. *BMC psychiatry*, 20(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2483-y>
- Ludmir, J., Small, A. J., & Bui, M. P. (2018). The challenge of identifying and addressing psychological comorbidities. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(14), 1590-1593. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.042>
- Macal, C. M., & North, M. J. (2009, December). Agent-based modeling and simulation. In *Proceedings of the 2009 winter simulation conference (WSC)* (pp. 86-98). IEEE. doi: 10.1109/WSC.2009.5429318
- Maguire-Jack, K., & Font, S. A. (2017). Intersections of individual and neighborhood disadvantage: Implications for child maltreatment. *Children and Youth Services Review*, 72, 44-51. <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2016.10.015>
- Majd, M., Nicoloro-SantaBarbara, J., Burns, K., De Laney, M., Galante, E. V., Lebovitz, J., ... & Burdick, K. E. (2025). Childhood Maltreatment and Cognitive Performance in Bipolar Disorder: The Potential Role of Inflammation. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/acps.70033>
- Marwaha S, Briley PM, Perry A, Rankin P, DiFlorio A, Craddock N, et al. Explaining why childhood abuse is a risk factor for poorer clinical course in bipolar disorder: a path analysis of 923 people with bipolar I disorder. *Psychol Med* 2019; 50(14): 2346–54. doi:10.1017/S0033291719002411
- Mason, A., Rapsey, C., Sampson, N., Lee, S., Albor, Y., Al-Hadi, A. N., ... & van der Heijde, C. (2025). Prevalence, age-of-onset, and course of mental disorders among 72,288 first-year university students from 18 countries in the World Mental Health International College Student (WMH-ICS) initiative. *Journal of Psychiatric Research*, 183, 225-236. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2025.02.016>
- Mason L, Trujillo-Barreto NJ, Bentall RP, El-Deredy W. Attentional bias predicts increased reward salience and risk taking in bipolar disorder. *Biological psychiatry*. 2016 Feb 15;79(4):311-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.014>

- Massat I, Victoor L. Early bipolar disorder and ADHD: differences and similarities in pre-pubertal and early adolescence. *Clinical Approaches in Bipolar Disorders*. 2008;6:20-28.
- McIntyre, R. S., & Calabrese, J. R. (2019). Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. *Current medical research and opinion*, 35(11), 1993-2005. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1636017>
- McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., & Yatham, L. N. (2004). Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(6), 369-386. <https://doi.org/10.1002/hup.612>
- McIntyre, R. S., Laliberté, F., Germain, G., MacKnight, S. D., Gillard, P., & Harrington, A. (2022). The real-world health resource use and costs of misdiagnosing bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 316, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.07.069>
- Mellerup E, Jørgensen MB, Dam H, Møller GL. Combinations of SNP genotypes from the Wellcome Trust Case Control Study of bipolar patients. *Acta Neuropsychiatrica*. 2018 Apr;30(2):106-10. <https://doi.org/10.1017/neu.2017.36>
- Merikangas, K. R., Akiskal, H. S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., & Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 543-552. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.543>
- Meyer, F., & Meyer, T. D. (2009). The misdiagnosis of bipolar disorder as a psychotic disorder: some of its causes and their influence on therapy. *Journal of affective disorders*, 112(1-3), 174-183. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.04.022>
- Meyer, T. D., & Baur, M. (2009). Positive and negative affect in individuals at high and low risk for bipolar disorders. *Journal of Individual Differences*, 30(3), 169-175. <https://doi.org/10.1027/1614-0001.30.3.169>
- Meyer, T. D., Crist, N., La Rosa, N., Ye, B., Soares, J. C., & Bauer, I. E. (2020). Are existing self-ratings of acute manic symptoms in adults reliable and valid?—A systematic review. *Bipolar disorders*, 22(6), 558-568. <https://doi.org/10.1111/bdi.12906>
- Miller, C. J., Johnson, S. L., Kwapil, T. R., & Carver, C. S. (2011). Three studies on self-report scales to detect bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 128(3), 199-210. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.012>
- Morgado, F. F., Meireles, J. F., Neves, C. M., Amaral, A. C., & Ferreira, M. E. (2017). Scale development: ten main limitations and recommendations to improve future research practices. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 30(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s41155-016-0057-1>

- Munafò, M., & Neill, J. (2016). Null is beautiful: on the importance of publishing null results. *Journal of Psychopharmacology*, 30(7), 585-585.
<https://doi.org/10.1177/0269881116638813>
- Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological medicine*. 1999 Nov;29(6):1307-21. <https://doi.org/10.1017/s0033291799001233>
- Myers, B., Bantjes, J., Lochner, C., Mortier, P., Kessler, R. C., & Stein, D. J. (2021). Maltreatment during childhood and risk for common mental disorders among first year university students in South Africa. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 56(7), 1175-1187. <https://doi.org/10.1007/s00127-020-01992-9>
- Nabavi, B., Mitchell, A. J., & Nutt, D. (2015). A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: a meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*, 2(10), 1405-1419.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.006>
- Nemeroff CB (2016) Paradise lost: the neurobiological and clinical consequences of child abuse and neglect. *Neuron* 89:892–909. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.019>
- Niu Z, Wu X, Zhu Y, Yang L, Shi Y, Wang Y, et al. Early diagnosis of bipolar disorder coming soon: application of an oxidative stress injury biomarker (BIOS) model. *Neurosci Bull* 2022; 38: 979–91. <https://doi.org/10.1007/s12264-022-00871-4>
- Novick, D. M., Swartz, H. A., & Frank, E. (2010). Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disorders*, 12(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00786.x>
- Oliver, M. N., & Simons, J. S. (2004). The affective lability scales: Development of a short-form measure. *Personality and individual differences*, 37(6), 1279-1288.
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2003.12.013>
- Osman, A., Bagge, C. L., Gutierrez, P. M., Konick, L. C., Kopper, B. A., & Barrios, F. X. (2001). The Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R): validation with clinical and nonclinical samples. *Assessment*, 8(4), 443-454.
<https://doi.org/10.1177/107319110100800409>
- Palmier-Claus, J. E., Berry, K., Bucci, S., Mansell, W., & Varese, F. (2016). Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 209(6), 454-459.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.179655>
- Parker, G., Bayes, A., & Spoelma, M. J. (2022). Why might bipolar disorder and borderline personality disorder be bonded?. *Journal of psychiatric research*, 150, 214-218.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.051>

- Pathak M, Dwivedi SN, Deo S, Sreenivas V, Thakur B. Which is the preferred measure of heterogeneity in meta-analysis and why? A revisit. *Biostat Biometrics Open Acc*. 2017 Mar 27;1:1-7. <https://doi.org/10.19080/BBOAJ.2017.01.555555>
- Pavlova, B., Perlis, R. H., Alda, M., & Uher, R. (2015). Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(8), 710-717. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00112-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00112-1)
- Pavlova, B., Perlis, R. H., Mantere, O., Sellgren, C. M., Isometsä, E., Mitchell, P. B., ... & Uher, R. (2017). Prevalence of current anxiety disorders in people with bipolar disorder during euthymia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(6), 1107-1115. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003135>
- Peckham AD, Johnson SL, Tharp JA. Eye tracking of attention to emotion in bipolar I disorder: links to emotion regulation and anxiety comorbidity. *International journal of cognitive therapy*. 2016 Dec;9(4):295-312. https://doi.org/10.1521/ijct_2016_09_12
- Pérez-Fuentes, G., Olfson, M., Villegas, L., Morcillo, C., Wang, S., & Blanco, C. (2013). Prevalence and correlates of child sexual abuse: A national study. *Comprehensive psychiatry*, 54(1), 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.05.010>
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*, 381(9878), 1663-1671. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60989-7
- Phillips NK, Hammen CL, Brennan PA, Najman JM, Bor W. Early adversity and the prospective prediction of depressive and anxiety disorders in adolescents. *J Abnorm Child Psychol* 2005; 33: 13–24. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-0930-3>
- Pine DS, Mogg K, Bradley BP, Montgomery L, Monk CS, McClure E, Guyer AE, Ernst M, Charney DS, Kaufman J. Attention bias to threat in maltreated children: Implications for vulnerability to stress-related psychopathology. *American Journal of Psychiatry*. 2005 Feb 1;162(2):291-6. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.291>
- Pintea, S. (2009). The receiver-operating characteristic (ROC) analysis: Fundamentals and applications in clinical psychology. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*.
- Pinto, J. V., Medeiros, L. S., da Rosa, G. S., de Oliveira, C. E. S., de Souza Crippa, J. A., Passos, I. C., & Kauer-Sant'Anna, M. (2019). The prevalence and clinical correlates of cannabis use and cannabis use disorder among patients with bipolar disorder: A systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 101, 78-84. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.04.004>
- Pintzinger NM, Pfabigan DM, Tran US, Kryspin-Exner I, Lamm C. Attentional biases in healthy adults: Exploring the impact of temperament and gender. *Journal of*

- behavior therapy and experimental psychiatry. 2016 Sep 1;52:29-37.
<https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2016.02.003>
- Pliner, P., & Hobden, K. (1992). Development of a scale to measure the trait of food neophobia in humans. *Appetite*, 19(2), 105-120.
[https://doi.org/10.1016/0195-6663\(92\)90014-W](https://doi.org/10.1016/0195-6663(92)90014-W)
- Post, R. M., Altshuler, L. L., Leverich, G. S., Frye, M. A., Suppes, T., McElroy, S. L., ... & Rowe, M. (2013). Role of childhood adversity in the development of medical co-morbidities associated with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 147(1-3), 288-294. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.11.020>
- Post, R. M., Leverich, G. S., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Suppes, T. M., Keck Jr, P. E., ... & Walden, J. (2003). An overview of recent findings of the Stanley Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Disorders*, 5(5), 310-319.
<https://doi.org/10.1034/j.1399-5618.2003.00051.x>
- Pozzolo Pedro, M. O., Pozzolo Pedro, M., Martins, S. S., & Castaldelli-Maia, J. M. (2023). Alcohol use disorders in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, 35(5-6), 450-460.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2023.2249548>
- Preti, A., Vrublevska, J., Veroniki, A. A., Huedo-Medina, T. B., & Fountoulakis, K. N. (2016). Prevalence, impact and treatment of generalised anxiety disorder in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Evidence Based Mental Health*, 19(3). <https://doi.org/10.1136/eb-2016-102412>
- Preti, A., Vrublevska, J., Veroniki, A. A., Huedo-Medina, T. B., Kyriazis, O., & Fountoulakis, K. N. (2018). Prevalence and treatment of panic disorder in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Evidence Based Mental Health*, 21(2).
<https://doi.org/10.1136/eb-2017-102858>
- Quidé, Y., Tozzi, L., Corcoran, M., Cannon, D. M., & Dauvermann, M. R. (2020). The impact of childhood trauma on developing bipolar disorder: current understanding and ensuring continued progress. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3095-3115.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S285540>
- Radicchi, F., Castellano, C., Cecconi, F., Loreto, V., & Parisi, D. (2004). Defining and identifying communities in networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(9), 2658-2663. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400054101>
- Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr Scand* 2005; 112: 330–50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x>
- Redlich, R., Dohm, K., Grotegerd, D., Opel, N., Zwieterlood, P., Heindel, W., ... & Dannlowski, U. (2015). Reward processing in unipolar and bipolar depression: a

- functional MRI study. *Neuropsychopharmacology*, 40(11), 2623-2631.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.110>
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 105-115.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.02.016>
- Robinson D, Hayes A, Couch S (2025). *_broom: Convert Statistical Objects into Tidy Tibbles_*. doi:10.32614/CRAN.package.broom
 <<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.broom>>, R package version 1.0.8,
 <<https://CRAN.R-project.org/package=broom>>.
- Rogers, R., Hartigan, S. E., Chang, Y. T., & Tazi, K. Y. (2025). Psychiatric Diagnostic Screening Questionnaire (PDSQ): Psychometric Properties and Item-Level Empirical Correlates. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 32(4), e70099.
<https://doi.org/10.1002/cpp.70099>
- Romano, E., Babchishin, L., Marquis, R., & Fréchette, S. (2015). Childhood maltreatment and educational outcomes. *Trauma, Violence, & Abuse*, 16(4), 418-437.
<https://doi.org/10.1177/1524838014537908>
- Rosseel Y, Jorgensen T, De Wilde L (2025). *_lavaan: Latent Variable Analysis_*. doi:10.32614/CRAN.package.lavaan
 <<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.lavaan>>, R package version 0.6-20,
- Rosseel Y (2012). "lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling." *_Journal of Statistical Software_*, *48*(2), 1-36. doi:10.18637/jss.v048.i02
 <<https://doi.org/10.18637/jss.v048.i02>>.
- Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2018 Sep;8(9):251-69.
<https://doi.org/10.1177/2045125318769235>
- Saed, B. A., & Talat, L. A. (2013). Prevalence of childhood maltreatment among college students in Erbil, Iraq. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 19 (5), 441-446, 2013. <https://doi.org/10.26719/2013.19.5.441>
- Sagman, D., & Tohen, M. (2012). Comorbidity in bipolar disorder: The complexity of diagnosis and treatment. *Psychiatric Times*, 29(6), 30-30.
- Sandstrom, A., Perroud, N., Alda, M., Uher, R., & Pavlova, B. (2021). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 143(5), 380-391.
<https://doi.org/10.1111/acps.13283>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO

- collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 88(6), 791-804.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Schafer J, Opgen-Rhein R, Zuber V, Ahdesmaki M, Silva APD, Strimmer. K (2021).
 corpcor: Efficient Estimation of Covariance and (Partial) Correlation.
 doi:10.32614/CRAN.package.corpcor
- Schaffer A, Isometsä ET, Azorin JM, Cassidy F, Goldstein T, Rihmer Z, Sinyor M et al
 (2015) A review of factors associated with greater likelihood of suicide attempts and
 suicide deaths in bipolar disorder : part II of a report of the international society for
 bipolar disorders task force on suicide in bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry*
 49(11):1006–1020 <https://doi.org/10.1177/0004867415594428>
- Schalet, B. D., Durbin, C. E., & Revelle, W. (2011). Multidimensional structure of the
 Hypomanic Personality Scale. *Psychological assessment*, 23(2), 504.
<https://doi.org/10.1037/a0022301>
- Schiweck, C., Arteaga-Henriquez, G., Aichholzer, M., Thanarajah, S. E., Vargas-Cáceres, S.,
 Matura, S., ... & Reif, A. (2021). Comorbidity of ADHD and adult bipolar disorder: A
 systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 124,
 100-123. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.01.017>
- Scott, J. G., Malacova, E., Mathews, B., Haslam, D. M., Pacella, R., Higgins, D. J., ... &
 Thomas, H. J. (2023). The association between child maltreatment and mental
 disorders in the Australian Child Maltreatment Study. *Medical Journal of Australia*,
 218, S26-S33. <https://doi.org/10.5694/mja2.51870>
- Scutari, M. (2010). Learning Bayesian networks with the bnlearn R package. *Journal of
 statistical software*, 35, 1-22. DOI:10.18637/jss.v035.i03
- Serdahl, E. (1996). An Introduction to Graphical Analysis of Residual Scores and Outlier
 Detection in Bivariate Least Squares Regression Analysis.
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., ... & Henry, D. A.
 (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include
 randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*, 358.
<https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Shen, H., Zhang, L., Xu, C., Zhu, J., Chen, M., & Fang, Y. (2018). Analysis of misdiagnosis
 of bipolar disorder in an outpatient setting. *General Psychiatry*, 30(2), 93-101.
<https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217080>
- Sinclair JM, Garner M, Pasche SC, Wood TB, Baldwin DS. Attentional biases in patients
 with alcohol dependence: influence of coexisting psychopathology. *Human
 Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2016
 Nov;31(6):395-401. <https://doi.org/10.1002/hup.2549>

- Singh, B., Swartz, H. A., Cuellar-Barboza, A. B., Schaffer, A., Kato, T., Dols, A., ... & Frye, M. A. (2025). Bipolar disorder. *The Lancet*, 406(10506), 963-978. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01140-7
- Sjoberg D, Whiting K, Curry M, Lavery J, Larmarange J (2021). "Reproducible Summary Tables with the gtsummary Package." *_The R Journal_*, *13*, 570-580. doi:10.32614/RJ-2021-053
- Soler-Gutiérrez AM, Sánchez-Carmona AJ, Albert J, Hinojosa JA, Cortese S, Bellato A, Mayas J. Emotion processing difficulties in ADHD: a Bayesian meta-analysis study. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2025 Jan 24:1-22. <https://doi.org/10.1007/s00787-025-02647-3>
- Soliman, M. A., Khafif, T., Sylvia, L., & Nierenberg, A. A. (2026). Bipolar disorder: an update on neurobiology and treatment. *American Journal of Psychiatry*, 183(3), 159-168. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20260051>
- Sorokowski, P., Sorokowska, A., Misiak, M., & Roberts, S. C. (2023). Developmental changes in food and non-food odor importance—Data from Scotland and Pakistan. *Food Quality and Preference*, 111, 104963. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2023.104963>
- Stiles, B. M., Fish, A. F., Vandermause, R., & Malik, A. (2019). Identifying the complexity of diagnosing bipolar disorder: A focused ethnography. *Issues in Mental Health Nursing*. <https://doi.org/10.1080/01612840.2019.1615584>
- Strid, C., Lindfors, P., Andersson, C., & Berman, A. H. (2025). Eating disorders and psychiatric comorbidity among first-year university students in Sweden: Prevalence and risk factors. *Journal of Eating Disorders*, 13(1), 52. <https://doi.org/10.1186/s40337-025-01230-0>
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*. 1935 Dec;18(6):643. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Struck, N., Krug, A., Yuksel, D., Stein, F., Schmitt, S., Meller, T., ... & Brakemeier, E. L. (2020). Childhood maltreatment and adult mental disorders—the prevalence of different types of maltreatment and associations with age of onset and severity of symptoms. *Psychiatry research*, 293, 113398. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113398>
- Subramaniam M, Abidin E, Vaingankar JA, Chong SA (2012) Prevalence, correlates, comorbidity and severity of bipolar disorder : Results from the Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord* 146(2):189–196. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.09.002>
- Tavakol, M., & Dennick, R. (2011). Making sense of Cronbach's alpha. *International journal of medical education*, 2, 53. <https://doi.org/10.5116/ijme.4dfb.8dfd>

- Tavakol, M., & Wetzel, A. (2020). Factor Analysis: a means for theory and instrument development in support of construct validity. *International journal of medical education*, 11, 245. doi: 10.5116/ijme.5f96.0f4a
- Taylor RH, Ulrichsen A, Young AH, Strawbridge R. Affective lability as a prospective predictor of subsequent bipolar disorder diagnosis: a systematic review. *Int J Bipolar Disord* 2021; 9(1): 33. <https://doi.org/10.1186/s40345-021-00237-1>
- Teh, W. L., Si, S. Y., Liu, J., Subramaniam, M., & Ho, R. (2024). The clinical significance of emotional urgency in bipolar disorder: a scoping review. *BMC psychology*, 12(1), 273. <https://doi.org/10.1186/s40359-024-01700-1>
- Thoemmes, F., Rosseel, Y., & Textor, J. (2018). Local fit evaluation of structural equation models using graphical criteria. *Psychological methods*, 23(1), 27. <https://doi.org/10.1037/met0000147>
- Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(4):e994-e1001. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3482>
- Tondo, L., Pompili, M., Forte, A., & Baldessarini, R. J. (2016). Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 133(3), 174-186. <https://doi.org/10.1111/acps.12517>
- Trott, M., Suetani, S., Arnautovska, U., Kisely, S., Kar Ray, M., Theodoros, T., ... & Siskind, D. (2025). Suicide methods and severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 151(4), 467-484. <https://doi.org/10.1111/acps.13759>
- Tsapekos D, Strawbridge R, Cella M, Wykes T, Young AH. Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder: prevalence estimation and model selection for predictors of cognitive performance. *Journal of Affective Disorders*. 2021 Nov 1;294:497-504. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.07.036>
- Uemura T, Green M, Warsh JJ. CACNA1C SNP rs1006737 associates with bipolar I disorder independent of the Bcl-2 SNP rs956572 variant and its associated effect on intracellular calcium homeostasis. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2016 Oct 2;17(7):525-34. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1019360>
- Van Assen, M. A., Van Aert, R. C., Nuijten, M. B., & Wicherts, J. M. (2014). Why publishing everything is more effective than selective publishing of statistically significant results. *PLoS one*, 9(1), e84896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084896>
- Vannucchi G, Medda P, Pallucchini A, et al. The relationship between attention deficit hyperactivity disorder, bipolarity and mixed features in major depressive patients: Evidence from the BRIDGEII-Mix Study. *J Affect Disord*. 2019;246:346-354. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.089>

- Verhulst, B., & Neale, M. C. (2021). Best practices for binary and ordinal data analyses. *Behavior Genetics*, 51(3), 204-214. <https://doi.org/10.1007/s10519-020-10031-x>
- Viechtbauer W. A fail-safe N computation based on the random-effects model. In Annual Meeting of the Society for Research Synthesis Methodology, Amsterdam, The Netherlands. <https://www.wvbauer.com> 2024
- Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 411–26. 24 <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>
- Walsh, D., McCartney, G., Smith, M., & Armour, G. (2019). Relationship between childhood socioeconomic position and adverse childhood experiences (ACEs): a systematic review. *J Epidemiol Community Health*, 73(12), 1087-1093. <https://doi.org/10.1136/jech-2019-212738>
- Walsh, M. A., DeGeorge, D. P., Barrantes-Vidal, N., & Kwapil, T. R. (2015). A 3-year longitudinal study of risk for bipolar spectrum psychopathology. *Journal of abnormal psychology*, 124(3), 486. <https://doi.org/10.1037/abn0000045>
- Wang, Y., Liu, J., Zhang, R., Luo, G., & Sun, D. (2025). Untangling the complex relationship between bipolar disorder and anxiety: a comprehensive review of prevalence, prognosis, and therapy. *Journal of Neural Transmission*, 132(4), 567-578. <https://doi.org/10.1007/s00702-024-02876-x>
- Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of personality and social psychology*, 54(6), 1063. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063>
- Wei T, Simko V (2024). `_R package 'corrplot': Visualization of a Correlation Matrix_`. (Version 0.95), <<https://github.com/taiyun/corrplot>>.
- Whitlock, J., Exner-Cortens, D., & Purington, A. (2014). Assessment of nonsuicidal self-injury: Development and initial validation of the Non-Suicidal Self-Injury–Assessment Tool (NSSI-AT). *Psychological Assessment*, 26(3), 935. <https://doi.org/10.1037/a0036611>
- Whitton, A. E., Treadway, M. T., & Pizzagalli, D. A. (2015). Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 28(1), 7-12. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000122
- Wickham, H., Vaughan, D., & Girlich, M. (2019). Tidy messy data. *CRAN. R-Project*. *Org/Package= Tidy*. <https://tidyr.tidyverse.org/> (June 12, 2025, xdate last accessed).
- Wickham H, Bryan J (2025). `_readxl: Read Excel Files_`. doi:10.32614/CRAN.package.readxl <<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.readxl>>, R package version 1.4.5 <<https://CRAN.R-project.org/package=readxl>>.

- Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D (2026). *_dplyr: A Grammar of Data Manipulation_*. doi:10.32614/CRAN.package.dplyr
<<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.dplyr>>, R package version 1.2.0
- Wickham H, François R, Henry L, Müller K, Vaughan D (2026). *_dplyr: A Grammar of Data Manipulation_*. doi:10.32614/CRAN.package.dplyr
- Wickham H, Hester J, Bryan J (2026). *_readr: Read Rectangular Text Data_*.
<<https://doi.org/10.32614/CRAN.package.readr>>, R package version 2.2.0,
<<https://CRAN.R-project.org/package=readr>>.
- Wickham H, Vaughan D, Girlich M (2025). *_tidyr: Tidy Messy Data_*.
doi:10.32614/CRAN.package.tidyr R package version 1.3.2,
<<https://CRAN.R-project.org/package=tidyr>>.
- Wickham H (2016). *_ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis_*. Springer-Verlag New York. ISBN 978-3-319-24277-4, <<https://ggplot2.tidyverse.org>>.
- Williams LM, Debattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB (2016) Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl Psychiatry* 6:e799. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.61>
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, et al. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry*. 1995;152:365-372. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.3.365>
- World Health Organization. (2022). *ICD-11: International classification of diseases* (11th revision). <https://icd.who.int/>
- World Health Organization. (2025, September 8). *Bipolar disorder* [Fact sheet]
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. p. 3.
- Wrobel, A. L., Cotton, S. M., Jayasinghe, A., Diaz-Byrd, C., Yocum, A. K., Turner, A., ... & McInnis, M. G. (2023). Childhood trauma and depressive symptoms in bipolar disorder: a network analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 147(3), 286-300.
<https://doi.org/10.1111/acps.13528>
- Xie Y (2014). “knitr: A Comprehensive Tool for Reproducible Research in R.” In Stodden V, Leisch F, Peng RD (eds.), *_Implementing Reproducible Computational Research_*. Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-1466561595.
- Xie Y (2015). *_Dynamic Documents with R and knitr_*, 2nd edition. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida. ISBN 978-1498716963, <<https://yihui.org/knitr/>>.

- Xie Y (2025). `_knitr`: A General-Purpose Package for Dynamic Report Generation in R. R package version 1.51, <<https://yihui.org/knitr/>>.
- Yakovleva, Y. V., Kasyanov, E. D., & Mazo, G. E. (2023). Prevalence of eating disorders in patients with bipolar disorder: a scoping review of the literature. *Consortium Psychiatricum*, 4(2), 91. <https://doi.org/10.17816/CP6338>
- Yapıcı Eser, H., Kacar, A. S., Kilciksiz, C. M., Yalcinay-Inan, M., & Ongur, D. (2018). Prevalence and associated features of anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 229. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00229>
- Yapıcı Eser, H., Taşkiran, A. S., Ertinmaz, B., Mutluer, T., Kılıç, Ö., Özcan Morey, A., ... & Öngür, D. (2020). Anxiety disorders comorbidity in pediatric bipolar disorder: a meta-analysis and meta-regression study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141(4), 327-339. <https://doi.org/10.1111/acps.13146>
- Zimmerman, M., & Mattia, J. I. (2003). Psychiatric diagnostic screening questionnaire (PDSQ). *6 Fragebögen und Ratingskalen zur globalen Messung von Angst, Ängstlichkeit und Angststörungen*, 42, 154.
- Zinbarg, R. E., Revelle, W., Yovel, I., and Li, W. (2005). Cronbach's α , Revelle's β , and McDonald's ω_H : Their relations with each other and two alternative conceptualizations of reliability. *Psychometrika*, 70(1):123–133. <https://doi.org/10.1007/s11336-003-0974-7>