

# Validazione della versione italiana della Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS) in un campione di pazienti italiani affetti da disturbi dell'umore

## *Validation of the Italian version of the Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS) in an Italian sample of subjects with mood disorders*

ALEXIA EMILIA KOUKOPOULOS<sup>1,2</sup>, ALESSIO SIMONETTI<sup>1,3,4</sup>, DELFINA JANIRI<sup>1,4</sup>, LAVINIA DE CHIARA<sup>1,5</sup>, GEORGIOS D. KOTZALIDIS<sup>1,5</sup>, GABRIELE SANI<sup>\*6,7</sup>

\*E-mail: gabriele.sani@unicatt.it

<sup>1</sup>Centro Lucio Bini, Roma

<sup>2</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma

<sup>3</sup>Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

<sup>4</sup>Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma

<sup>5</sup>Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale Sant'Andrea, Dipartimento NESMOS, Sapienza Università di Roma

<sup>6</sup>Istituto di Psichiatria e Psicologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>7</sup>Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma

**RIASSUNTO. Introduzione.** Il costrutto della depressione mista (MxD), ovvero la presenza di sintomi eccitativi nel contesto di un episodio depressivo, è stato oggetto di crescente interesse negli ultimi anni. Recentemente la Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS) è stata validata per la valutazione della gravità di tale costrutto. L'obiettivo dello studio è quello di validare la versione italiana della KMDRS. **Materiali e metodi.** 396 pazienti con episodio depressivo maggiore (EDM) sono stati reclutati presso il Centro Lucio Bini di Roma (età media=44,73 anni, DS=15,93). A tutti i partecipanti sono state somministrate le seguenti scale psicometriche: la KMDRS, la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), la Young Mania Rating Scale (YMRS), la Clinical Global Impressions (CGI) e la Valutazione Globale del Funzionamento (VGF). Sono state calcolate la validità predittiva, l'analisi Receiver Operator Curve (ROC), il valore alfa di Chronbach e l'affidabilità dell'accordo tra i ricercatori. **Risultati.** La validità predittiva (C-statistico= 0,80; IC 95%: 0,75, 0,85) e la capacità predittiva [OR=1,25±,03 (SE); 95% CI: 1,18, 1,32; p<,001] sono risultate buone e in linea con quelle relative alla versione originale della scala, mentre la consistenza interna (alfa di Cronbach=.70, IC 95%: 0,65, 0,75) e l'affidabilità dell'accordo tra i ricercatori sono risultate adeguate. **Conclusioni.** I risultati ottenuti sono in linea con quelli relativi alla scala originale. Pertanto la versione italiana della KMDRS rappresenta uno strumento valido per la valutazione della MxD.

**PAROLE CHIAVE:** depressione, stato misto, eccitamento, mania, antidepressivi, stabilizzatori dell'umore.

**SUMMARY. Background.** The construct of mixed depression (MxD), namely the simultaneous presence of excitatory symptoms during a depressive episode, has gained increased interest in the recent years. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS) has been recently validated for the diagnosis and assessment of MxD. The aim of this study was to validate the Italian version of the KMDRS. **Methods.** Patients with a major depressive episode (MDE) (N=396, age, mean=44.73 years, SD=15.93) were recruited at Lucio Bini Center, Rome, Italy. All participants were administered the Italian version of the KMDRS, the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), the Young Mania Rating Scale (YMRS), the Clinical Global Impressions (CGI), and the Global Assessment of Functioning (GAF). We calculated predictive validity, and performed Receiver Operator Curve (ROC) analysis, Cronbach's alpha, and inter-rater reliability. **Results.** Predictive validity (C-statistic= 0.80; IC 95%: 0.75, 0.85) and capacity [OR=1.25±.03 (SE); 95% CI: 1.18, 1.32; p<.001] were good, matching those of the original version, whereas internal consistency (Cronbach's alpha = .70, IC 95%: 0.65, 0.75) and interrater reliability (Cohen's kappa= 0.74) were adequate. **Conclusions.** The agreement of results with those of the original version point to the validity of the Italian version of KMDRS in assessing MxD.

**KEY WORDS:** depression, mixed states, excitement, mania, antidepressant, mood stabilizers.

## INTRODUZIONE

La depressione mista (MxD) rappresenta una condizione comune, clinicamente rilevante e fondamentale per la comprensione delle alterazioni psicopatologiche sottostan-

ti la sindrome maniaco-depressiva<sup>1</sup>. La MxD è una condizione nella quale i classici sintomi depressivi – umore depresso, anedonia, perdita di speranza – si accompagnano a sintomi eccitativi come irritabilità, agitazione interna, affollamento dei pensieri. Tale costrutto clinico è conosciuto fin

dall'antichità con il termine "melancholia": gli scritti di Ippocrate (460-377 a.C.)<sup>2</sup>, di Aretæus di Cappadocia (I secolo d.C.)<sup>3</sup> e successivamente di Ishâq Ibn Imrân (X secolo d.C.)<sup>4</sup> definiscono proprio con questo nome una sintomatologia caratterizzata da tristezza e anedonia mista a rabbia, paura e agitazione. Il termine "melancholia" è sopravvissuto fino all'era moderna: Johann Christian August Heinroth (1773-1843), Benjamin Rush (1746-1813), Jean Pierre Falret (1794-1870), Jules Gabriel François Baillarger (1809-1890) e Wilhelm Griesinger (1817-1868) hanno utilizzato questo termine per descrivere quadri clinici in linea con le descrizioni classiche<sup>5-9</sup>. La descrizione più dettagliata ed esaustiva di tale stato è fornita da Emil Kraepelin (1856-1926) nell'ottava edizione della sua opera *Psychiatrie-ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*<sup>10</sup>. Kraepelin inserisce la depressione mista negli *stati misti*, ovvero negli stati in cui umore, pensiero e motricità si combinano con polarità opposte (inibitoria-eccitatoria) fra loro. In tale ambito egli descrive due tipi di depressione mista: la "depressione eccitata", caratterizzata da umore depresso, elevata agitazione motoria e povertà di idee, e la "depressione con fuga delle idee", caratterizzata da umore deflesso, affollamento e corsa dei pensieri in assenza di eccitamento motorio. Nel XX secolo, soprattutto con l'avvento del sistema nosografico basato sul manuale statistico-diagnostico dei disturbi mentali (DSM), il costrutto della MxD si è progressivamente diluito. Il DSM-III<sup>11</sup> ha scorporato la malattia maniaco-depressiva in due entità dicotomiche basate sul tipo della polarità degli episodi: il disturbo depressivo maggiore (DDM) e il disturbo bipolare (DB), il primo dotato di soli episodi depressivi, il secondo di entrambi. In tale dicotomia, la depressione mista come entità è scomparsa. Inoltre, i possibili sintomi eccitativi di un episodio depressivo sono stati equiparati a quelli inibitori e inclusi nel criterio 5 per l'episodio depressivo maggiore (EDM): "agitazione o rallentamento psicomotorio", come se fossero due facce della stessa medaglia (e questa estremizzazione polare ha riguardato anche altri sintomi della depressione, come insonnia/ipersonnia e inappetenza/aumento dell'appetito). Tale cambiamento ha creato un paradosso diagnostico, in quanto ha equiparato in termini psicopatologici, diagnostici e di trattamento due entità cliniche molto diverse come la depressione mista e la depressione inibita<sup>12</sup>. Trentatré anni dopo l'uscita del DSM-III, il DSM-5 ha reintrodotta nel suo lessico il termine "depressione mista" introducendo lo specificatore "caratteristiche miste" per l'EDM. Tali caratteristiche miste sono costituite da sintomi appartenenti alla polarità maniacale, ovvero l'umore euforico, la grandiosità, il ridotto bisogno di sonno, la corsa dei pensieri, la grandiosità, la logorrea, l'aumento di energia o dell'attività finalizzata e il coinvolgimento in attività sconvenienti. Vengono esclusi da tale specificatore i sintomi presenti in entrambi i criteri diagnostici per l'episodio maniacale o depressivo, ovvero irritabilità, labilità emotiva e agitazione psicomotoria<sup>13</sup>. Sfortunatamente, tali sintomi esclusi rappresentano le caratteristiche eccitatorie fondamentali della MxD<sup>12</sup>, mentre gli altri, eccezion fatta per la loquacità e la corsa dei pensieri, sono clinicamente irrilevanti e in alcuni casi, come l'umore euforico, rappresentano un paradosso<sup>14</sup>. Pertanto, a oggi il sistema DSM si è rivelato incapace di catturare la vera essenza della MxD e, per tale motivo, Athanasios Koukopoulos e collaboratori hanno sviluppato e validato dei criteri specifici

per definirla. Questi criteri sono: la presenza di un episodio depressivo più irritabilità e tensione interna, labilità emotiva e assenza di rallentamento (Tabella 1)<sup>15</sup>. Sulla base dei sopracitati criteri, il medesimo gruppo ha sviluppato la Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS), una scala specificatamente creata per valutare la presenza e la gravità delle depressioni miste. La scala è stata recentemente validata su un ampio campione internazionale di pazienti affetti da disturbo bipolare e depressione maggiore<sup>16</sup>. L'obiettivo di questo studio è la validazione della versione italiana della KMDRS in un'ampia popolazione di pazienti affetti da disturbo dell'umore.

Tabella 1. Criteri di Koukopoulos per la depressione mista.

**Presenza di un episodio depressivo maggiore, più almeno 3 dei seguenti item:**

Assenza di rallentamento psicomotorio
Loquacità
Agitazione psichica e tensione interna
Descrizione di sofferenza e crisi di pianto
Affollamento/corsa dei pensieri
Irritabilità o rabbia non provocata
Labilità emotiva o reattività marcata
Insonnia iniziale

## MATERIALI E METODI

### Campione dello studio

Questo studio di validazione ha utilizzato un database di 396 pazienti provenienti dal Centro Lucio Bini di Roma. Il campione comprende pazienti affetti da DDM (n=205) e DB (n=191) secondo i criteri del DSM-IV. Tutti i pazienti arruolati presentano un EDM secondo gli stessi criteri. Tutti i pazienti arruolati hanno firmato un consenso informato per il trattamento dei dati.

### Processo di traduzione della KMDRS

La traduzione italiana della KMDRS è stata effettuata tramite un processo di traduzione multifasica diretta e inversa<sup>17</sup>. Nello specifico, gli autori e uno psicologo bilingue italiano/inglese hanno tradotto indipendentemente la KMDRS dall'inglese all'italiano. Dopo aver discusso le eventuali differenze tra le due traduzioni, la scala è stata nuovamente tradotta in inglese da un ricercatore madrelingua, ignaro dei precedenti processi di traduzione. Le differenze tra la scala nuovamente tradotta e la versione originale sono state discusse con un'autrice della versione originale della scala (AE Koukopoulos), la quale ha approvato la versione finale in italiano. La versione italiana della KMDRS comprende 14 item. Gli item 1-4, 6, 8-11, 13-14 vengono valutati secondo una scala di tipo Likert i cui punteggi vanno da 0 a 3; gli item 5, 7 e 12 hanno un intervallo di punteggi da 0 a 6. In ogni item lo 0 indica l'assenza del sintomo relativo al singolo item, mentre il 3 o il 6, a seconda dell'item, rappresenta il livello massimo di gravità del relativo item. Pertanto, i punteggi possibili della scala vanno da un minimo di 0 a un massimo di 51.

## Validazione della KMDRS italiana

### Valutazione psicopatologica

In aggiunta alla KMDRS, a tutti i partecipanti è stata somministrata una batteria di scale psicopatologiche.

La Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)<sup>18</sup> è una scala per la valutazione della gravità dei sintomi depressivi. Questa scala eterosomministrata è composta da 10 item, ognuno dei quali può avere un valore da 0 a 6. All'aumentare del punteggio della MADRS aumenta la gravità dei sintomi depressivi.

La Young Mania Rating Scale (YMRS)<sup>19</sup> è una scala utilizzata per valutare i sintomi maniacali. La scala ha 11 item ed è basata sui sintomi riportati dal paziente e sull'osservazione clinica. Quattro degli 11 item (irritabilità, eloquio, contenuto del pensiero e comportamento aggressivo distruttivo) possono avere un punteggio che va da 0 a 8 con incrementi di 2 tra una descrizione della Likert e l'altra, mentre i restanti 7 possono avere un punteggio che può variare da 0 a 4 con incrementi di 1; tuttavia, sono possibili punteggi intermedi (cioè 1½, 2½, etc.). Più alto è il punteggio totale della scala, più elevata è la gravità del sintomo maniacale. L'intervallo dei punteggi possibile va da 0 a 60.

La Clinical Global Impressions (CGI)<sup>20</sup> è una scala che fornisce un'analisi del funzionamento del paziente. La scala ha 3 item, di cui i primi 2 sono valutati secondo una scala Likert i cui punteggi vanno da 1 a 7. Il primo item (CGI-S) indaga la gravità dei sintomi e può avere un punteggio che va da 1 ("normale") a 7 ("tra i pazienti più gravi"). Il secondo item (CGI-I) valuta il miglioramento globale a partire dalla settimana precedente e può andare da 1 ("molto migliorato") a 7 ("molto peggiorato"). Il terzo item valuta l'indice di efficacia dei trattamenti utilizzando un rapporto tra i benefici dati dalla terapia e la gravità degli effetti collaterali. Per questo articolo è stata esclusivamente utilizzato l'item 1 (CGI-S), con riferimento al periodo immediatamente precedente l'arruolamento e lifetime.

La Valutazione Globale del Funzionamento (VGF) è un sistema di valutazione utilizzato per valutare l'impatto della malattia mentale sulla vita e sul funzionamento psicologico, sociale e lavorativo della persona. Rappresenta l'asse V nel manuale statistico e diagnostico dei disturbi mentali DSM-IV-TR e si trova alla pagina 34 dell'originale<sup>21</sup>. Il suo punteggio va da 1 a 100, con 0 che significa raccolta inadeguata di dati, 1 il peggiore funzionamento possibile e 100 il funzionamento ottimale e assenza completa di sintomi.

### Analisi statistiche

Preliminarmente è stata effettuata una valutazione della corrispondenza tra i singoli item della KMDRS e quelli della YMRS e MADRS. Nello specifico, sono state revisionate e ridiscusse le relazioni tra item decise *a priori* nel lavoro di validazione della scala originale<sup>16</sup>. Successivamente, la forza della relazione degli item selezionati è stata testata tramite correlazioni di Spearman. L'affidabilità dell'accordo tra i vari ricercatori è stata valutata tramite i valori *k* di Cohen; il grado complessivo di coerenza interna della scala è stato validato tramite il coefficiente alfa di Cronbach.

Al fine di valutare la capacità della scala di differenziare i soggetti con MxD da coloro senza MxD, nonché di ottenere i valori di cut-off della KMRDS, il concetto di MxD secondo Koukopoulos<sup>15</sup> è stato reso operativo utilizzando le scale MADRS e YMRS. Il concetto di MxD implica la presenza di un episodio depressivo completo associato a caratteristiche eccitatorie simil-maniacali che non raggiungono i criteri per un episodio maniacale completo (differentemente da quanto prescriveva il DSM-IV per diagnosticare uno stato misto). Pertanto, la definizione operativa della KMRDS

si basa sulla presenza di un punteggio totale della MADRS relativo alla presenza di un episodio depressivo clinicamente evidente. Contemporaneamente, è richiesta la presenza di valori totali di YMRS che siano superiori ai valori di cut-off relativi alla remissione dell'episodio ipo(maniacale), e inferiori a quelli relativi alla presenza di un episodio ipo(maniacale) clinicamente evidente. Pertanto, i criteri operativi della KMRDS sono stati definiti per punteggi totali della KMDRS  $\geq 20$  e YMRS compresi tra 4 e 19. La validità predittiva della scala è stata valutata tramite regressione logistica binaria utilizzando il punteggio totale della KMDRS come variabile esplicativa e i due gruppi diagnostici risultanti dall'applicazione dei sopracitati criteri operativi come variabile di risposta. La capacità predittiva è stata valutata utilizzando una curva Receiver Operating Characteristic (ROC).

Per ottenere dei punteggi di cut-off della KMDRS sono state comparate le distribuzioni dei punteggi totali della MADRS e della KMDRS. Test di normalità sono stati effettuati per entrambe le distribuzioni utilizzando istogrammi, Q-Q plot e il test di Shapiro-Wilk. I punteggi di cut-off sono stati definiti come segue: i punteggi al di sotto del cinquantesimo percentile sono stati definiti come assenza di depressione; i punteggi tra il cinquantesimo e il sessantatreesimo percentile sono stati definiti come depressione lieve; i punteggi compresi tra sopra il sessantatreesimo e il settantacinquesimo percentile sono stati definiti come depressione moderata; i punteggi al di sopra del settantacinquesimo percentile sono stati definiti come depressione grave.

Sono stati infine applicati i criteri per depressione mista secondo Koukopoulos<sup>15</sup> e il campione è stato diviso in due gruppi (MxD+ e MxD) in accordo con tali criteri. Sono stati effettuati *t*-test tra i due gruppi per valutare le differenze tra variabili continue (età, valori della KMDRS, YMRS, HDRS), mentre per valutare le differenze riguardanti variabili discrete (genere, presenza/assenza di impiego lavorativo, stato civile, presente e passata ideazione e/o tentativi di suicidio, abuso di sostanze) è stato utilizzato il test del chi-quadrato. Le analisi sono state effettuate con SPSS versione 16.0, IBM Statistics, Armonk, New York 2007.

## RISULTATI

La descrizione delle caratteristiche del campione e dei sottogruppi derivanti dall'applicazione dei criteri di Koukopoulos per la depressione mista si trova in Tabella 2. Nei soggetti affetti da DB vi è una maggior quantità di soggetti con status libero, una minor quantità di soggetti coniugati ( $\chi=8,29$ ;  $p=.04$ ) e una maggior percentuale di abuso di sostanze passato e presente ( $\chi=4,85$ ,  $p=.03$ ), punteggi più alti di CGI-S di malattia attuale ( $t=4,64$ ;  $p=.03$ ), VGF ( $t=17,68$ ;  $p<.001$ ) e di KMDRS ( $t=5,30$ ;  $p=.02$ ).

La valutazione delle correlazioni tra gli item della KMDRS e i corrispettivi item della YMRS e della MADRS ha portato a una sostanziale conferma delle correlazioni scelte *a priori* nel lavoro di validazione della scala originale (Tabella 3). Tali correlazioni dimostrano che i singoli item della KMDRS sono maggiormente correlati con gli item della YMRS (9/11) che con quelli della MADRS (7/10). D'altra parte, un item della KMDRS (tensione muscolare) non trova corrispondenza in nessun item della YMRS e della MADRS. Le correlazioni parziali di Spearman hanno messo in evidenza che l'item 1 della YMRS non è statisticamente correlato al corrispettivo criterio della KMDRS. Tutti e 7 gli item della MADRS (1-4, 7-8 e 10) e 8 della YMRS<sup>2-9</sup> dimostrano correlazioni significative con gli item della KMDRS.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e cliniche di 396 soggetti affetti da EDM.

Caratteristiche	Campione intero (N=396)	MxD+ (N=176)	MxD- (N=220)	MxD+ vs MxD-		
				t/ $\chi^2$	gl	p
<b>Età, media±DS</b>	44,73±15,93	44,15±15,02	45,19±16,63	,411	1	,522
<b>Maschi, n (%)</b>	193 (48,7)	93 (52,8)	100 (45,5)	2,13	1	,157
<b>Diagnosi</b>						
DB, n (%)	191 (48,2)	87 (49,4)	104 (47,3)	,183	1	,669
DDM, n (%)	205 (51,8)	89 (50,6)	116 (52,7)			
<b>Presenza di impiego lavorativo, n (%)</b>	246 (62,1)	113 (64,2)	133 (60,5)	,584	1	,445
<b>Stato civile</b>	181 (45,7,0)	86 (48,9)	95 (43,2)	1,659	3	,646
Libero n (%)	180 (45,5)	74 (42,0)	106 (48,2)			
Coniugato/convivente, n (%)	23 (5,8)	10 (5,7)	13 (5,9)			
Separato/divorziato, n (%)	12 (3,0)	6 (3,4)	6 (2,7)			
<b>Abuso di sostanze presente, n (%)</b>	42 (10,6)	20 (11,4)	22 (10,0)	,192	1	,661
<b>Abuso di sostanze in passato (pregresso), n (%)</b>	50 (12,6)	27 (15,3)	23 (10,5)	2,116	1	,146
<b>Criteri di Koukopoulos per la MxD</b>	53 (13,4)	21 (11,9)	32 (14,5)	,576	1	,448
Assenza di rallentamento psicomotorio, n (%)	245 (61,9)	158 (89,8)	87 (39,5)	104,600	1	<,001
Loquacità, n (%)	101 (25,5)	86 (48,9)	15 (6,8)	90,976	1	<,001
Agitazione psichica e tensione interna, n (%)	180 (45,5)	74 (42,0)	106 (48,2)	98,141	1	<,001
Descrizione di sofferenza e crisi di pianto, n (%)	175 (44,2)	121 (68,8)	54 (24,5)	77,470	1	<,001
Affollamento/corsa dei pensieri, n (%)	52 (13,1)	45 (25,6)	7 (3,2)	42,957	1	<,001
Irritabilità o rabbia non provocata, n (%)	103 (26,0)	84 (47,7)	19 (8,6)	77,639	1	<,001
Labilità emotiva o reattività marcata, n (%)	134 (33,8)	115 (65,3)	19(8,6)	140,400	1	<,001
Insonnia iniziale, n (%)	121(30,6)	93 (52,8)	28 (12,7)	74,148	1	<,001
<b>CGI-S attuale, media±DS</b>	4,20±1,14	4,46±1,09	3,99±1,15	17,487	1	<,001
<b>CGI-S lifetime , media±DS</b>	4,20±1,12	4,62±1,00	4,44±1,21	2,602	1	,108
<b>VGE, media±DS</b>	54,52±13,30	50,85±12,97	57,45±12,86	25,546	1	<,001

Note: i valori significativi di p sono indicati in grassetto.

Legenda: DB= disturbo bipolare; DDM= disturbo depressivo maggiore; MxD+= soggetti che soddisfano i criteri di Koukopoulos per depressione mista; MxD-= soggetti che non soddisfano i criteri di Koukopoulos per depressione mista; EDM= episodio depressivo maggiore; DS= deviazione standard; gl= gradi di libertà.

L'item 3 della MADRS, "tensione interna", presenta una correlazione con quattro item della KMDRS (1, 4, 5 e 9). Rispetto a tre di questi (4, 5 e 9) rappresenta la correlazione maggiormente significativa. Pertanto, in accordo con quanto effettuato nel lavoro di validazione della versione originale (16), l'item 3 della MADRS è stato assegnato all'item 9 della KMDRS, dal momento che entrambi si riferiscono specificamente alla tensione interna. Pertanto, all'item 4 della KMRDS (labilità emotiva) è stato assegnato l'item 2 della MADRS (tristezza riferita), ovvero l'item che ha una correlazione più forte con l'item 4 della KMDRS dopo l'item 3 della MADRS. Seguendo lo stesso processo, all'item 5 della KMDRS è stato assegnato l'item 2 della YMRS (aumento dell'attività-energia motoria). Le correlazioni hanno inoltre evidenziato che gli item 2 e 9 della KMRDS non hanno corrispondenza con nessuno degli item della MADRS/YMRS (Tabella 4). Come ulteriore verifica della relazione esistente tra gli item delle scale, è stata effettuata una correlazione di Spearman tra il punteggio derivante dalla somma dei punteggi degli item della MADRS e della YMRS che correlano con la KMDRS e il punteggio totale della KMDRS. Tale correlazione risulta molto forte ( $\rho=,551, p<,001$ ). Per valutare l'at-

tendibilità dei risultati è stato calcolato il valore dell'alfa di Cronbach, che è risultato sufficiente (alfa di Chronbach=,7, IC 95%; ,65, ,75). L'affidabilità dell'accordo tra i vari ricercatori è risultata adeguata ( $\kappa=,74, IC 95%: ,65, ,74$ ).

L'applicazione dei criteri operativi per la depressione mista ha portato all'individuazione di 82 soggetti aventi tale quadro clinico (20,7% del campione totale). La regressione lineare binaria, utilizzando i valori di KMDRS come variabile indipendente e i due gruppi risultanti dall'applicazione dei criteri operativi per la MxD, risulta nettamente significativa ( $OR=1,24 \pm ,03$  (Errore Standard); intervallo di confidenza (IC) del 95%: 1,18, 1,32;  $p<,001$ ) (Tabella 5). La curva ROC di tale modello ha ottenuto un C-statistico di 0,80 (IC 95%: 0,75, 0,85).

La distribuzione dei punteggi della MADRS e della KMDRS è risultata simile. Pertanto, sono stati definiti i seguenti cut-off per la KMDRS: 0-4 assenza di depressione mista, 5-9 possibile depressione mista, 10-15 depressione mista lieve, 16-20 depressione mista moderata, 21 depressione mista grave.

L'applicazione dei criteri di Koukopoulos per la depressione mista ha portato alla selezione di 176 soggetti (MxD+), corrispondenti al 44% del campione. Le analisi comparative

Validazione della KMDRS italiana

Tabella 3. Correlazione tra KMDRS, MADRS e YMRS.

Item della KMDRS	Descrizione dell'item	Item simile della MADRS	Descrizione dell'item della MADRS	Item simile della YMRS	Descrizione dell'item della YMRS	Correlazione (rho di Spearman)	p
1	Espressioni di sofferenza	1,2,3,8	Tristezza manifesta Tristezza riferita Tensione interna Incapacità di provare sensazioni	Nessuno		MADRS 1 (.385) MADRS 2 (.426) MADRS 3 (.420) MADRS 8 (.334)	<0,001 <0,0001 <0,0001 <0,001
2	Mimica facciale vivace	Nessuno		2	Aumento dell'attività - energia motoria	YMRS 2 (.082)	NS
3	Produttività dell'eloquio	Nessuno		6	Eloquio (ritmo e produttività)	YMRS 6 (.585)	<0,0001
4	Labilità emotiva	1,2,3	Tristezza manifesta Tristezza riferita Tensione interna	1,8	Innalzamento dell'umore Contenuto del pensiero	MADRS 1 (.339) MADRS 2 (.347) MADRS 3 (.525) YMRS 1 (-.061) YMRS 8 (.052)	<0,001 <0,001 <0,0001 NS NS
5	Attività motoria/irrequietezza	3,7		2,9	Aumento dell'attività - energia motoria Comportamento aggressive - distruttivo	MADRS 3 (.293) MADRS 7 (-.056) YMRS 2 (.287) YMRS 9 (.085)	<0,01 NS <0,01 NS
6	Sensazioni soggettive di irritabilità e rabbia non provocata	Nessuno		5	Irritabilità	YMRS 5 (.158)	<0,05
7	Manifeste espressioni di irritabilità e rabbia	Nessuno		9	Comportamento aggressive - distruttivo	YMRS 9 (.113)	<0,05
8	Pensiero accelerato o affollato	Nessuno		7	Disturbo del linguaggio - pensiero	YMRS 7 (.175)	<0,05
9	Tensione interna	3	Tensione interna	Nessuno		MADRS 3 (.269)	<0,01
10	Tensione muscolare	Nessuno		Nessuno			
11	Insomnia iniziale e centrale	4	Riduzione del sonno	4	Sonno	MADRS 4 (.264) YMRS 4 (.337)	<0,01 <0,001
12	Impulsività suicida	10	Idee di suicidio	Nessuno		MADRS 10 (.270)	<0,01
13	Sessualità	Nessuno		3	Interesse sessuale	YMRS 3 (.315)	<0,001
14	Sintomi psicotici	Nessuno		8	Contenuto del pensiero	YMRS 8 (.396)	<0,0001

Note: i valori significative di rho e p sono indicati in grassetto.

Legenda: KMDRS= Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale; MADRS= Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; YMRS= Young Mania Rating Scale. Note: I valori significative di rho e p sono indicati in grassetto.

tra i due gruppi diagnostici (MxD+, MxD-) mostrano che due gruppi non differiscono per età, genere, tipo di diagnosi, presenza/assenza di impiego lavorativo, stato civile, presente e passata ideazione e/o tentativi di suicidio, abuso di sostanze. Gli appartenenti al gruppo MxD+ presentano una percentuale maggiore di frequenza dei singoli criteri della KMDRS, un punteggio totale più elevato della KMDRS, della YMRS, della HAM-D, della CGI-S attuale e un punteggio inferiore alla VGF (Tabelle 2 e 6).

## DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio è stato quello di validare la versione italiana della scala KMDRS per la valutazione del-

la gravità della MxD. La scala ha dimostrato una buona capacità predittiva nell'identificare i pazienti affetti da MxD, in linea con quella della versione originale. Anche i livelli di cut-off si sono dimostrati identici.

La KMDRS è la prima scala per la valutazione del costrutto clinico della MxD. Prima della KMDRS solamente un'altra scala era stata specificatamente costruita per valutare gli stati misti maniacali e depressivi<sup>22</sup>. Tale scala però aderisce ai criteri DSM-IV-TR e si focalizza solo su due componenti "miste": l'eccitamento psicomotorio e i sintomi neurovegetativi. Pertanto, differentemente dalla KMDRS, tale scala non identifica la tensione interna e l'irritabilità, le quali costituiscono un aspetto centrale nel costrutto della MxD. In un altro studio, un'altra scala, la Hypomania Checklist (HCL), è stata utilizzata per valutare i sintomi maniacali du-

Tabella 4. Modello finale di correlazione tra KMDRS, MADRS e YMRS.

Item della KMDRS	Descrizione dell'item	Item della MADRS e YMRS che meglio correla con l'item della KMDRS	Descrizione dell'item della MADRS/YMRS	Correlazione (rho di Spearman)	P
1	Espressioni di sofferenza	MADRS-2	Tristezza riferita	,426	<0,0001
2	Mimica facciale vivace	Nessuno	-	.	
3	Produttività dell'eloquio	YMRS-6	Eloquio (ritmo e produttività)	,585	<0,0001
4	Labilità emotiva	MADRS-1	Tristezza manifesta	,339	<0,001
5	Attività motoria/irrequietezza	YMRS - 2	Aumento dell'attività - energia motoria	,287	<0,001
6	Sensazioni soggettive di irritabilità e rabbia non provocata	YMRS-5	Irritabilità	,158	<0,01
7	Manifeste espressioni di irritabilità e rabbia	YMRS-9	Comportamento aggressivo - distruttivo	,113	<0,05
8	Pensiero accelerato o affollato	YMRS-7	Disturbo del linguaggio - pensiero	,175	<0,01
9	Tensione interna	MADRS-3	Tensione interna	,269	<0,001
10	Tensione muscolare	Nessuno	-	-	
11	Insomnia iniziale e centrale	YMRS-4	Riduzione del sonno	,337	<0,001
12	Impulsività suicidaria	MADRS-10	Idee di suicidio	,270	<0,001
13	Sessualità	YMRS-3	Interesse sessuale	,315	<0,001
14	Sintomi psicotici	YMRS-8	Contenuto del pensiero	,396	<0,0001

Note: i valori significative di rho e p sono indicati in grassetto.

Legenda: KMDRS= Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale; MADRS= Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; YMRS= Young Mania Rating Scale.

Tabella 5. Modello di validità predittiva della KMDRS.

Variabile	OR	IC 95%	p
Punteggio totale della KMDRS	1,24	1,18, 1,32	<,001

Note: i valori significative di p sono indicati in grassetto.

Legenda: KMDRS= Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale.

rante un episodio depressivo<sup>23</sup>. Anche questa scala, come la precedente, si limita a valutare i sintomi maniacali definiti dal DSM, non catturando la rabbia, la tensione interna e l'agitazione psicomotoria. Inoltre, la HCL è una scala di screening e non una scala di valutazione di gravità, ed è inoltre una scala autosomministrata, quindi soggetta a maggior rischio di *bias* (pregiudizio).

Il costrutto alla base della MxD, ovvero l'esistenza e della rilevanza di specifici sintomi eccitativi nel contesto di un episodio depressivo, sta acquisendo una crescente importanza nel panorama internazionale. In un campione di più di 500 pazienti, Angst et al.<sup>24</sup> hanno individuato che quasi la metà dei soggetti con disturbo depressivo presenta tre o più sintomi eccitativi. Sato et al.<sup>25</sup> hanno studiato il tipo di sintomi eccitativi presenti in un ampio gruppo di pazienti con EDM, individuando nell'irrequietezza motoria, l'irritabilità, la fuga dei pensieri, la distraibilità e la logorrea i sintomi maggiormente frequenti. Questi risultati sono stati confermati da un altro studio effet-

Tabella 6. Differenze tra gruppi (MxD+; MxD-) nelle scale di valutazione dell'umore.

	MxD+ (n=176)	MxD- (n=220)	Totale (n=396)
KMDRS	14,50 ± 5,35*	7,68 ± 3,83	10,71 ± 5,69
MADRS	23,86 ± 9,61**	21,25 ± 10,88	22,41 ± 10,41
YMRS	5,11 ± 4,90***	3,21 ± 3,30	4,06 ± 4,19

\* t=20,26, p=<,001; \*\* t=4,85, p=,028; \*\*\* t=23,35, p<,001

Note: MxD+= soggetti che soddisfano i criteri di Koukopoulos per depressione mista; MxD-= soggetti che non soddisfano i criteri di Koukopoulos per depressione mista.

Legenda: KMDRS= Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale; MADRS= Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; YMRS= Young Mania Rating Scale.

tuato su un campione di 1380 pazienti<sup>26</sup>. Inoltre Akiskal e Benazzi<sup>27</sup> hanno incluso nella loro definizione di depressione mista, tra i fenomeni di attivazione, caratteristiche molto simili a quelle presenti nella MxD, ovvero irritabilità, irrequietezza motoria, logorrea, fuga/affollamento dei pensieri, assieme ad aumento delle attività ludiche e distraibilità. In tutti gli studi sopracitati, i sintomi eccitativi descritti sono concordi con quelli presenti nel costrutto della MxD di Koukopoulos, mentre non vi è traccia di gran parte dei sintomi ipomaniacali necessari per la diagnosi di "depressione con caratteristiche miste" secondo il DSM-5 (umore elevato, autostima ipertrofica, aumento del-

## Validazione della KMDRS italiana

l'attività finalizzata, aumento del coinvolgimento in attività ad alto potenziale di conseguenze dannose, ridotto bisogno di sonno). I sintomi eccitativi descritti da Koukopoulos nella MxD difatti sono molto diversi dai sintomi maniacali definiti dal DSM, poiché sono il risultato di un processo neurofisiologico basato sull'iperattivazione<sup>28</sup>, che assume caratteristiche molto diverse se associato a un quadro di depressione o eccitamento del tono dell'umore. Pertanto, i sintomi di attivazione presenti durante l'episodio depressivo, ovvero la componente psicopatologica fondamentale della MxD, dovrebbero essere definiti come "sintomi eccitativi" piuttosto che "sintomi maniacali".

Individuare e valutare correttamente la gravità della MxD è importante al fine del trattamento dei pazienti affetti da tale entità clinica. Tali pazienti sono infatti caratterizzati da un andamento di malattia più grave e ridotta risposta alle terapie<sup>29,30</sup>. Inoltre, ormai molti studi sono concordi che la MxD è meno responsiva agli antidepressivi o che l'utilizzo di questi ultimi può addirittura peggiorare il quadro clinico<sup>1,31-39</sup> e aumentare il rischio di suicidio<sup>16,29</sup>. D'altra parte, l'utilizzo di farmaci attivi sui recettori dopaminergici<sup>40,41</sup>, gli stabilizzatori dell'umore<sup>42</sup> e le terapie fisiche, come la terapia elettroconvulsivante<sup>43</sup> e la stimolazione magnetica transcranica (TMS)<sup>44,45</sup>, sembrano indurre un miglioramento dei sintomi. Una spiegazione a tale risposta delle terapie sta nell'azione inibitoria o modulatoria degli agenti sopracitati sulla componente eccitativa della MxD<sup>46-48</sup>, che rappresenta la caratteristica fondamentale di questa entità sindromica<sup>49</sup>.

In tale contesto, la KMDRS si può rivelare come strumento fondamentale per diagnosticare e trattare correttamente i pazienti affetti da tale entità clinica.

### Limiti dello studio

La natura trasversale di questo studio non permette di valutare la stabilità a lungo termine della KMDRS. Pertanto, è necessario uno studio longitudinale che include l'uso della KMDRS durante fasi diverse di malattia per confermare i risultati ottenuti. Tuttavia, la validità convergente della scala con altre scale centrate su entrambi gli aspetti del disturbo indica la sua aderenza alla realtà clinica dei pazienti con sintomi misti.

Inoltre, l'uso di criteri non DSM per la diagnosi della MxD potrebbe rendere difficoltoso l'utilizzo della scala e l'interpretazione dei punteggi. Come evidenziato nello studio, i criteri DSM per la depressione con caratteristiche miste sembrano avere una limitata utilità clinica. Pertanto, nuove scale basate su criteri DSM sono destinate ad avere le medesime limitazioni.

### CONCLUSIONI

Questo studio fornisce la validazione psicometrica della versione italiana della KMDRS per l'identificazione e la valutazione della gravità della MxD. La scala è risultata affidabile nell'individuare tale costrutto. Pertanto, la versione italiana della KMDRS può essere utilizzata affidabilmente nei futuri lavori riguardanti la MxD.

*Ringraziamenti.* Gli autori desiderano ringraziare la loro segretaria Signora Tatiana Renzi per il valido aiuto offerto nell'immagazzinamento dei dati.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

### BIBLIOGRAFIA

1. Koukopoulos A, Koukopoulos AE. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 547-64.
2. Hippocrates. Volume V: Affections. Diseases 1-2 (translated by Paul Potter). Loeb Classical Library 472, Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1988.
3. Aretæus de Cappadocia. De causis et signis acutorum et diuturnorum morborum. *Lugduni Batavorum: apud Janssonius van der Aa*, 1735.
4. Imrân II. *Traité de la Melancolie* (trad. française de A Omrani). Académie tunisienne des Science, des Lettres et des Arts Beït al-Hikma, Carthage, 2009.
5. Heinroth JCA. *Lehrbuch der störungen des seelenlebens oder der seelenstörungen und ihrer behandlung*. Leipzig: Fr. Chr. Wilhelm Vogel, 1818.
6. Rush B. *Medical inquiries and observations upon the diseases of the mind*, 4th ed. Philadelphia: John Grigg, 1830.
7. Griesinger W. *Pathologie und therapie der psychischen krankheiten für ärzte und studirenden*. Stuttgart: Verlag von Adolph Krabbe, 1845.
8. Falret J-P. *Leçons cliniques de médecine mentale faites à l'hospice de la Salpêtrière*. Paris: J-B Baillière, 1854.
9. Baillarger J. *Essai de classification des maladies mentales* (leçon faite à la Salpêtrière le 9 avril 1854). Paris: Librairie de Victor Masson, 1854.
10. Kraepelin E. *Psychiatrie-ein lehrbuch für studierende und ärzte*, 8. Auflage, III band, II teil, klinische psychiatrie. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1913.
11. Chang KD, Keck PE, Stanton SP, McElroy SL, Strakowski SM, Geraciotti TD Jr. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 730-3.
12. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 4-16.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5)*. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing, 2013.
14. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry* 2013; 203: 3-5.
15. Sani G, Vöhringer PA, Napoletano F, et al. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J Affect Disord* 2014; 164: 14-8.
16. Sani G, Vöhringer PA, Barroilhet SA, Koukopoulos AE, Ghaemi SN. The Koukopoulos Mixed Depression Rating Scale (KMDRS): an International mood network (IMN) validation study of a new mixed mood rating scale. *J Affect Disord* 2018; 232: 9-16.
17. Behling O, Law KS. *Translating questionnaires and other research instruments: problems and solutions*. Thousand Oaks, California: SAGE Publications, 2000.
18. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
19. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
20. Guy W. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology* (DHEW Publication No.(ADM) 76-338). Rockville, MD: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs 1976; 028 CGI Clinical Global Impressions, pp. 217-22.

21. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition-Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
22. Cavanagh J, Schwannauer M, Power M, Goodwin GM. A novel scale for measuring mixed states in bipolar disorder. *Clin Psychol Psychother* 2009; 16: 497-509.
23. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 2005; 88: 217-33.
24. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, et al; BRIDGE study group. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 791-8.
25. Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar "depressive mixed state" as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 268-74.
26. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1.380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 173-81.
27. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003; 73: 113-22.
28. Simonetti A, Lijffijt M, Swann AC. The neurobiology of mixed states. *Psychiatr Clin North Am* 2020; 43: 139-51.
29. Sani G, Tondo L, Koukopoulos A, et al. Suicide in a large population of former psychiatric inpatients. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65: 286-95.
30. Sani G, Napoletano F, Vöhringer PA, Sullivan M, Simonetti A, Koukopoulos A. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom* 2014; 83: 213-21.
31. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 2005; 56 (Suppl 3): 25-30.
32. Pacchiarotti I, Mazarini L, Kotzalidis GD, et al. Mania and depression. Mixed, not stirred. *J Affect Disord* 2011; 133: 105-13.
33. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.
34. Suppes T, Mintz J, McElroy SL, et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1089-96.
35. Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, et al. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of veterans affairs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 9-21.
36. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med* 2000; (Spec No): 1-104.
37. Vieta E, Valenti M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord* 2013; 148: 28-36.
38. Perlis RH, Cusin C, Fava M. Proposed DSM-5 mixed features are associated with greater likelihood of remission in outpatients with major depressive disorder. *Psychol Med* 2014; 44: 1361-7.
39. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68-73.
40. Centorrino F, Fogarty KV, Sani G, Salvatore P, Cimbolli P, Baldessarini RJ. Antipsychotic drug use: McLean Hospital, 2002. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 355-58.
41. Centorrino F, Fogarty KV, Cimbolli P, et al. Aripiprazole: initial clinical experience with 142 hospitalized psychiatric patients. *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 241-7.
42. Swann AC, Lijffijt M, Simonetti A. Temporal structure of mixed states: does sensitization link life course to episodes? *Psychiatr Clin North Am* 2020; 43: 153-65.
43. Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani M, Socci C, Mauri M. The role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 359-71.
44. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Ferracuti S, et al. Sapienza Centre for Research on Personalised Mental Health Add-on high frequency deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to bilateral prefrontal cortex in depressive episodes of patients with major depressive disorder, bipolar disorder I, and major depressive with alcohol use disorders. *Neurosci Lett* 2018; 671: 128-32.
45. Bersani FS, Girardi N, Sanna L, et al. Deep transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant bipolar depression: a case report of acute and maintenance efficacy. *Neurocase* 2013; 19: 451-7.
46. Janiri D, Di Nicola M, Martinotti G, Janiri L. Who's the leader, mania or depression? Predominant polarity and alcohol/poly-substance use in bipolar disorders. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 409-16.
47. Kotzalidis GD, Rapinesi C, Savoia V, et al. Neurobiological evidence for the primacy of mania hypothesis. *Curr Neuropharmacol* 2017; 15: 339-52.
48. Sani G, Kotzalidis GD, Vöhringer P, et al. Effectiveness of short-term olanzapine in patients with bipolar I disorder, with or without comorbidity with substance use disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 231-5.
49. Simonetti A, Lijffijt M, Kahlon RS, et al. Early and late cortical reactivity to passively viewed emotional faces in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord* 2019; 253: 240-7

## APPENDICE

### KOUKOPOULOS MIXED DEPRESSION RATING SCALE<sup>®</sup>

di

ATHANASIOS KOUKOPOULOS, GABRIELE SANI, LEONARDO TONDO, DANIELA REGINALDI, PAOLO DECINA, ALEXIA EMILIA KOUKOPOULOS, GIOVANNI WALTER MANFREDI, PAOLO GIRARDI

### ISTRUZIONI

Questa scala è stata sviluppata per permettere ai clinici e ai ricercatori di raccogliere dati per valutare la presenza e la severità dei sintomi di natura eccitatoria o mista in individui diagnosticati come affetti da Episodio Depressivo Maggiore (EDM) secondo i criteri del DSM-IV. Le informazioni cliniche e le valutazioni precedenti che sostengano la diagnosi di EDM dovrebbero essere visionate prima di intervistare il paziente. Per la Depressione Agitata con chiara agitazione motoria i criteri RDC del 1978 sono considerati sufficienti dagli autori ma un item sulla agitazione motoria è incluso in questa scala.

Poiché i più tipici sintomi depressivi e ansiosi presenti durante un episodio depressivo non sono presi in esame in questa scala, si consiglia di usare questo strumento insieme ad altre scale per la valutazione di questa sintomatologia come la

## Validazione della KMDRS italiana

Hamilton Rating Scale for Depression, la Hamilton Anxiety Scale e la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale. La valutazione dei sintomi maniacali può essere investigata con la Young Mania Rating Scale.

A meno che non sia diversamente indicato, il periodo in esame per ciascun item è la settimana precedente l'intervista clinica.

Tipicamente la valutazione sarà fatta sulla base delle osservazioni raccolte durante il colloquio clinico, sulle informazioni riportate dal paziente stesso e da altri informatori affidabili. I primi cinque items dovrebbero essere valutati principalmente sulla base delle osservazioni raccolte durante le interviste diagnostiche.

(NB: I pazienti tendono a nascondere i comportamenti aggressivi o ipersessuali e, in loro presenza, anche i familiari non ne fanno menzione. Sarebbe dunque utile parlare anche separatamente con i familiari).

### **Espressione di sofferenza**

Valutare sia l'entità della sensazione interna sia la sua espressione, per es. esperienza e manifestazione. Determinare anche i segni di sofferenza dal comportamento durante l'intervista, in particolare la drammaticità nell'eloquio e nella gestualità. Questo item non deve essere valutato solamente in base all'osservazione, si tenga in considerazione anche ciò che viene riferito.

### **Mimica facciale vivace**

Valutare in base al comportamento durante l'intervista.

### **Produttività dell'eloquio**

Valutare in base alla quantità delle produzioni verbali, indipendentemente dal contenuto. Questo item può non essere valutato esclusivamente in base all'osservazione, considerare anche quanto riferito.

### **Labilità emotiva**

Questo item concerne le variazioni dall'ansia alla depressione, alla disperazione, alla rabbia, all'eutimia, all'euforia. Questo item dovrebbe essere valutato in base alle osservazioni durante il colloquio. Resoconti attendibili e accurati possono inoltre essere presi in considerazione.

### **Attività motoria/irrequietezza**

Valutare sulla base dei movimenti motori osservati. Se viene anche considerato quanto riportato, come dovrebbe, accertarsi che l'iperattività motoria sia realmente accaduta e non si tratti semplicemente di una sensazione soggettiva.

### **Sensazioni soggettive di irritabilità e rabbia non provocata**

Questo sintomo è di fondamentale importanza. Questo item dovrebbe valutare solo i sintomi di irritazione o di rabbia che sono riconosciuti dal paziente come non provocati. Espressioni manifeste di questi sentimenti sono valutate nell'item successivo.

### **Manifeste espressioni di irritabilità e rabbia**

Valutare le espressioni manifeste di irritabilità, insofferenza e rabbia, includendo anche l'essere polemico, alzare la voce, perdere il controllo e anche lanciare oggetti o essere aggressivi. Non includere semplici sensazioni soggettive anche se intense. Raramente i pazien-

ti riferiscono del proprio comportamento aggressivo. Le informazioni riferite dai familiari dovrebbero essere prese in considerazione.

### **Accelerazione e/o affollamento dei pensieri**

Questo sintomo è di fondamentale importanza. Prendere nota di riferimenti spontanei prima di indagarlo direttamente. Valutare sulla base dell'esperienza soggettiva del paziente che i pensieri/ricordi siano più numerosi del solito, e/o che il pensiero sia accelerato. Le ruminazioni depressive sono differenti: sono costituite da poche (spesso una) preoccupazioni depressive.

### **Tensione interna**

Valutare i riferimenti spontanei prima di indagare direttamente. Questo sintomo è di fondamentale importanza. Quando è presente, anche di grado moderato, la tensione interna viene riportata spontaneamente come fonte di marcato disagio. Quando è severa la tensione può essere descritta come una sensazione tormentosa e dolorosa. I pazienti possono lamentare un blocco dei pensieri, delle sensazioni e delle emozioni. Non sono necessari sintomi di accompagnamento di tipo autonomo o motorio per considerare questo item come positivo. Se si è manifestata agitazione motoria, valutarla separatamente.

### **Tensione muscolare**

È una spiacevole sensazione di tensione muscolare in assenza della capacità di rilassarsi e la tensione non è riconducibile a nessuno sforzo muscolare volontario specifico. Il paziente potrebbe lamentare dolenzia muscolare.

### **Insomnia iniziale e centrale**

I pazienti hanno difficoltà ad addormentarsi. È spesso associata ad accelerazione o affollamento del pensiero. Per quanto concerne l'insomnia centrale, svegliarsi per pochi minuti e riaddormentarsi non dovrebbe essere considerato. Solo svegliarsi con agitazione e/o avere difficoltà a riaddormentarsi dovrebbe essere considerato.

### **Impulsività suicida**

Questo item considera principalmente l'esordio impulsivo dell'ideazione suicida e/o le caratteristiche impulsive dei tentativi di suicidio. Pensieri suicidi non impulsivi dovrebbero essere valutati zero.

### **Sessualità**

Questo item considera il livello di attività del desiderio sessuale, che sia consumato o no. Il paziente raramente riferisce dell'attività sessuale quando è depresso. La risorsa più utile sarà pertanto il partner del paziente.

### **Sintomi psicotici**

Questo item valuta la presenza di alterazioni del pensiero o delle percezioni. Quando sono presenti, i deliri congrui o incongrui saranno ugualmente considerati.

### KOUKOPOULOS MIXED DEPRESSION RATING SCALE®

Data (gg/mm/aaaa): \_/\_/\_/ \_ \_ \_ \_

Nome del paziente: \_\_\_\_\_

Data di nascita (gg/mm/aaaa): \_/\_/\_/ \_ \_ \_ \_

Sesso: M F

Valutatore: \_\_\_\_\_

Il periodo in esame per ciascun item è la settimana precedente l'intervista clinica. I primi cinque item dovrebbero essere valutati principalmente, ma non esclusivamente, sulla base delle osservazioni raccolte durante le interviste diagnostiche.

#### Espressione di sofferenza

- 0 = espressioni laconiche di sofferenza depressiva
- 1 = descrizioni di sofferenza animate e prolungate
- 2 = drammatiche espressioni di sofferenza e disperazione
- 3 = scoppi di lamentele e attacchi di pianto

#### Mimica facciale vivace

- 0 = espressioni facciali ridotte
- 1 = espressioni facciali che manifestano chiaramente le emozioni
- 2 = vivaci espressioni delle emozioni
- 3 = drammatiche espressioni delle emozioni

#### Produttività dell'eloquio

- 0 = eloquio rallentato
- 1 = eloquio nella norma
- 2 = eloquio fluido, conversazione non compromessa
- 3 = chiaramente logorroico, la conversazione è compromessa

#### Labilità emotiva

- 0 = assente
- 1 = cambiamenti d'umore limitati allo spettro depressivo-disforico, per es. passa dalla tristezza alla rabbia
- 2 = cambiamenti sempre all'interno dello spettro depressivo-disforico ma le emozioni sono più intense, per es. disperazione, furia
- 3 = passa dall'umore depresso all'esaltazione

#### Attività motoria/irrequietezza

- Accertarsi che l'iperattività motoria/irrequietezza sia visibile (o effettivamente accaduta) e non sia solamente una sensazione soggettiva. (È stato così irrequieto e smanioso da non riuscire a rimanere seduto? Deve continuare a camminare su e giù?)
- 0 = rallentamento psicomotorio
  - 2 = psicomotricità nella norma
  - 4 = evidente irrequietezza ma in grado di rimanere seduto
  - 6 = incapace di rimanere seduto o cammina molto spesso su e giù

#### Sensazioni soggettive di irritabilità e rabbia non provocata

- 0 = assente
- 1 = lamenta irritabilità per ragioni minori
- 2 = si sente abbastanza arrabbiato/a senza alcuna ragione
- 3 = sente la voglia di rompere delle cose (o sente la voglia di agire contro se stesso/a o altri)

#### Manifeste espressioni di irritabilità e rabbia

- (Come ha manifestato la sua rabbia, insofferenza, irritabilità? Ha avuto discussioni? Ha perso la pazienza, ha lanciato o rotto oggetti? Le è successo di colpire fisicamente qualcuno?)
- 0 = assente
  - 2 = manifesta facilmente insofferenza, impazienza, occasionalmente aggressivo/a verbalmente
  - 4 = occasionalmente violento/a contro gli oggetti
  - 6 = occasionalmente violento/a contro se stesso o altri

#### Accelerazione e/o affollamento dei pensieri

- Notare i riferimenti spontanei prima di porre la domanda diretta.
- (Ha avuto più pensieri del solito o più di quanti ne riesce a gestire? Ha interferito con il suo prendere sonno? I suoi pensieri si sono rincorsi velocemente?)
- 0 = assente
  - 1 = ruminazioni depressive o dolorose
  - 2 = pensieri o ricordi affollati, alcuni dei quali potrebbero non essere dolorosi.
  - 3 = pensieri accelerati o motivi musicali persistenti nella testa.

#### Tensione interna

- Notare i riferimenti spontanei prima di porre la domanda diretta. Questa è una sensazione particolare e stressante di tensione nervosa. Questa sensazione può essere accompagnata dalla sensazione di essere bloccati nelle attività mentali. (Si sente con i nervi a fior di pelle, teso/a o stressato/a? Questa tensione le impedisce di fare le cose, di pensare?)
- 0 = assente
  - 1 = questa sensazione è riportata solo se elicitata
  - 2 = questa sensazione è riportata spontaneamente come una parte stressante della condizione
  - 3 = il/la paziente riporta di essere tormentato/a da una sensazione di tensione e agitazione interna. La pressione arteriosa diastolica può essere > 90 mmHg.

#### Tensione muscolare

- (Ha avuto difficoltà a rilassare i muscoli da quando è depresso/a? Sente i suoi muscoli tesi? Dove ha sentito la tensione? Era in grado di rilassarsi?)
- 0 = assente
  - 1 = tensione muscolare riportata solo in seguito a domanda
  - 2 = tensione muscolare lieve e ricorrente con qualche possibilità di rilassarsi
  - 3 = definita esperienza di tensione muscolare senza capacità di rilassarsi, o tensione visibile (possibili tremori). Il paziente può lamentare dolenzia muscolare, soprattutto al collo e alla schiena.

#### Insomnia iniziale e centrale

- (Ha avuto difficoltà ad addormentarsi? Quanto tempo impiega ad addormentarsi una volta andato a letto? Si

*Validazione della KMDRS italiana*

sveglia nel mezzo della notte? Se si sveglia, riesce a ri-addormentarsi?)

0 = assente

1 = lamenta difficoltà di addormentamento della durata di non più di mezz'ora

2 = lamenta difficoltà di addormentamento della durata di più di un'ora e/o due o più risvegli durante la notte

3 = insonnia pressoché totale per la difficoltà di addormentamento e per i numerosi risvegli durante la notte

**Impulsività suicida**

(Ha avuto pensieri di uccidersi o di farsi del mal? Questi pensieri erano impulsivi, arrivavano all'improvviso? Spesso in momenti di rabbia? Ha mai effettivamente fatto qualcosa?)

0 = assenti

2 = pensieri suicidi possibilmente impulsivi

4 = pensieri suicidi impulsivi certamente presenti

6 = tentativo/i di suicidio impulsivi (come tentare di gettarsi da una macchina)

**Sessualità**

(Quando una persona diviene depressa ha meno desiderio sessuale del solito. Ha notato occasionalmente un aumento del desiderio sessuale e/o dell'attività?)

0 = attività e/o desiderio sessuale ridotti

1 = attività sessuale nella norma

2 = ipersessualità occasionale

3 = frequente ipersessualità

**Sintomi psicotici**

(Ha mai pensato che gli altri stessero facendo qualcosa contro di lei? Ha mai pensato di essere al centro degli interessi degli altri? Ha mai sentito rumori o voci?)

0 = assenti

1 = sospettosità

2 = idee di riferimento

3 = deliri e/o allucinazioni