

**AU-CNS onlus**



Helping people to understand  
neuroscientific aspects

Associazione per l'Utilizzo delle  
Conoscenze Neuroscientifiche  
a fini Sociali  
Petrarolo, Gocca - Pisa



G. De Liano

Istituto di Scienze del Comportamento  
"G. De Liano"  
Cantara - Pisa

# Aggiornamenti in **PSICHIATRIA**

**VI**

Diretti da  
Giulio Perugi e Icaro Maremmani

## LA DEPRESSIONE BIPOLARE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

**PACIN**editore  
**MEDICINA**

**AU-CNS**  
*Onlus*

# Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

## **Direttori Scientifici**

GIULIO PERUGI - Pisa  
ICRO MAREMMANI - Pisa

## **Comitato di Redazione**

MATTEO PACINI - Carrara  
SONIA LUBRANO - Pisa

## **Direttore Responsabile**

ICRO MAREMMANI - Pisa

## **Comitato Scientifico Editoriale**

MARCO BATTAGLIA - Milano  
ROBERTO BRUGNOLI - Roma  
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari  
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA  
CARLA GAMBARANA - Siena  
ANDREAS HERFURT - Muenster, G  
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO  
GABRIELE MASI - Pisa  
LUCA PANI - Cagliari  
PIER PAOLO PANI - Cagliari  
GIORGIO PEREZ - Milano  
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara  
FABRIZIO STARACE - Napoli  
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena  
CRISTINA TONI - Carrara

## **Segreteria**

AU-CNS onlus  
Via XX Settembre, 83  
55045 - Pietrasanta, Lucca  
Tel. 0584-790073  
Fax 0584-72081  
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento  
"G. De Lisio"  
Viale Monzoni, 3  
54031 - Carrara  
Tel. e Fax 0585-855388  
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

## **Edizione**

Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca, 1  
56121 Ospedaletto (Pisa)  
Tel. 050-313011  
Fax 050-3130300

AU-CNS onlus  
Via XX Settembre, 83  
55045 - Pietrasanta, Lucca  
Tel. 0584-790073  
Fax 0584-72081  
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

## **Aggiornamenti in Psichiatria**

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 5(2)-2003

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2003 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Novembre 2003 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

# Aggiornamenti in PSICHIATRIA

## La Depressione Bipolare: Diagnosi e trattamento farmacologico

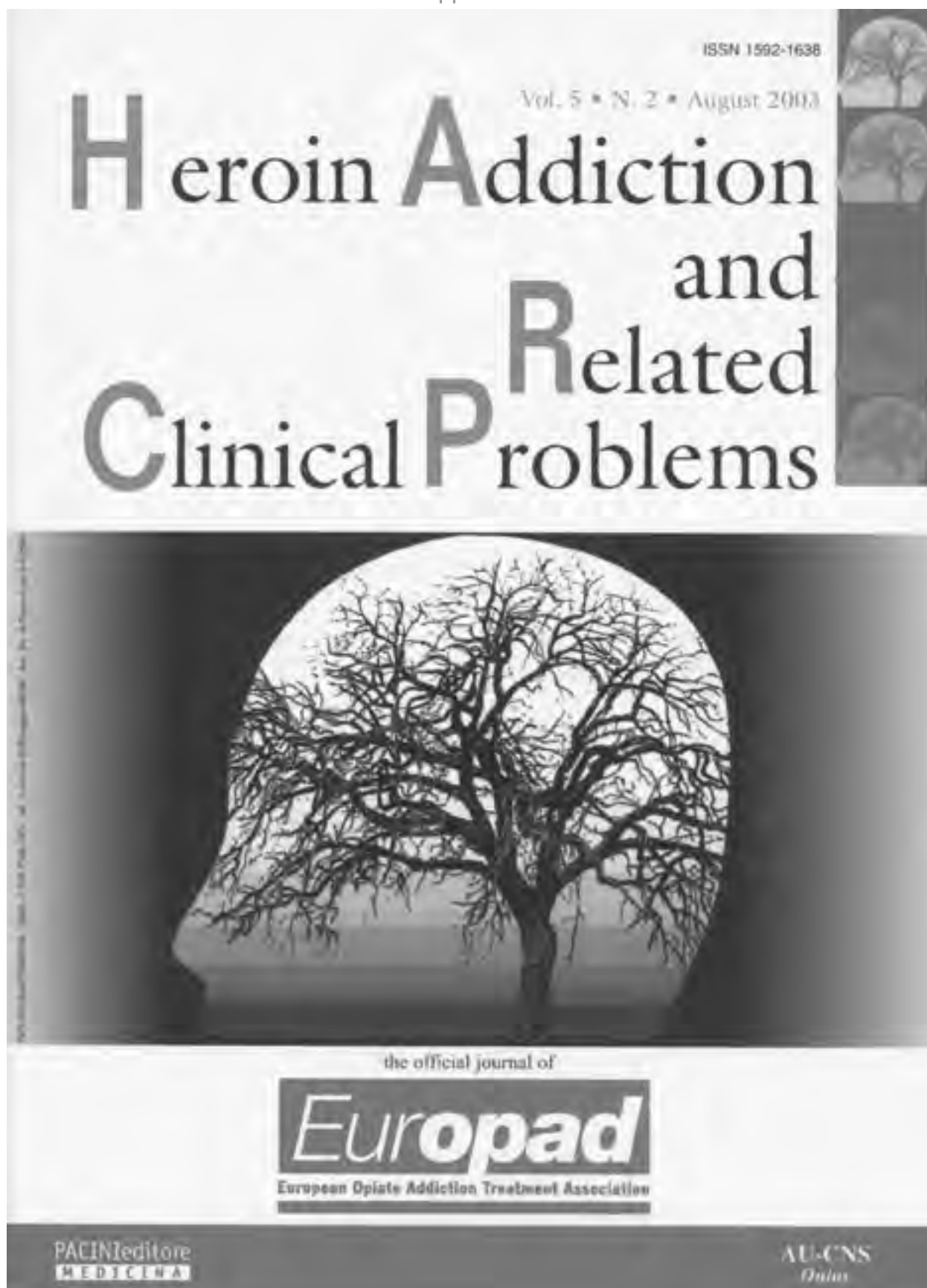
Giulio Perugi, Maria Chiara Traverso, Giuseppe Tusini e Mario Guazzelli

Dipartimento di Psichiatria NFB  
Università di Pisa

Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"  
Carrara - Pisa

ISC  
AU-CNS onlus

Aggiornamenti in PSICHIATRIA  
è un supplemento di:



ISC

AU-CNS on us

# LA DEPRESSIONE BIPOLARE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Giulio Perugi<sup>1,2</sup>, Maria Chiara Traverso<sup>1</sup>, Giuseppe Tusini<sup>2</sup>, Mario Guazzelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio" - Carrara-Pisa

<sup>2</sup> Dipartimento di Psichiatria, NFB, Sezione di Psichiatria, Università di Pisa

## RIASSUNTO

Esistono ampie evidenze di come la depressione bipolare, ancora oggi, spesso non venga diagnosticata e trattata correttamente. Diversi fattori contribuiscono al mancato riconoscimento della depressione bipolare. La diagnosi non corretta delle forme bipolari II in parte riflette la mancanza di accordo sulla definizione di spettro bipolare e le difficoltà oggettive d'identificazione retrospettiva dell'ipomania. Tuttavia, anche la mania e la depressione bipolare I sono spesso sotto-diagnosticate, sia per la scarsa consapevolezza di malattia da parte del paziente, sia per le difficoltà di indagine dei sintomi maniacali da parte dei clinici. Un problema ancora aperto rimane quello degli stati misti depressivi (depressione maggiore con sintomi ipomaniacali). Questi ultimi sono particolarmente frequenti ma, nonostante la loro rilevanza clinica, sono meno studiati e riconosciuti. Inoltre, sintomi ipomaniacali durante gli episodi depressivi come l'ideorrea, l'ipersessualità e l'agitazione psicomotoria non vengono considerati come possibili indicatori di stato misto dagli attuali sistemi classificativi. Queste difficoltà di inquadramento diagnostico si riflettono sulla pratica terapeutica. L'uso di antidepressivi infatti può essere problematico in molti pazienti con depressione bipolare e contribuire all'induzione di cronicità e rapida ciclicità. Gli stabilizzanti dell'umore, infatti, sono da considerare il trattamento di prima scelta per la depressione bipolare, con l'aggiunta di antidepressivi nelle forme più gravi e di antipsicotici, meglio se atipici, in quelle con sintomi psicotici. Sfortunatamente l'uso aggressivo di stabilizzanti dell'umore classici quali sali di litio, carbamazepina e valproato è limitato, talvolta, dagli effetti collaterali. I più recenti anticonvulsivanti sembrano rappresentare strumenti terapeutici importanti con un profilo di azione specifico e con effetti collaterali ridotti. In particolare, mentre la maggior parte degli stabilizzanti dell'umore sembra possedere prevalentemente proprietà antimaniacali e solo in misura minore effetti antidepressivi, la lamotrigina sembra mostrare un profilo opposto. Il farmaco è infatti più efficace come antidepressivo e nella prevenzione della rapida ciclicità e delle ricadute depressive.

**Parole chiave:** Depressione - Bipolarità - Diagnosi - Trattamento

## SUMMARY

Still today, bipolar depression is frequently diagnosed and treated not correctly. Several factors contribute to the scarce recognition of bipolar depression. The incorrect diagnosis of bipolar II forms is partly related to the lack of consensus in the definition of the bipolar spectrum boundaries and the difficulties related to the retrospective individuation of hypomanic periods. However, bipolar II depression, even mania and bipolar I depression are often under-diagnosed, both for the patients' lack of and the clinicians' difficulties in recognizing and identifying manic symptoms. Moreover, depressive mixed states (major depression plus hypomanic symptoms) are particularly frequent in clinical practice, but are still under-studied and under-recognized. Hypomanic symptoms during depressive episodes such as flight of ideas, hypersexuality and psychomotor agitation are not considered as possible markers of mixed states in the current international diagnostic systems. The diagnostic difficulties can have important repercussions on the therapeutic practice. The use of antidepressants can be problematic for many patients with bipolar depression and may contribute to the induction of chronicity and rapid cycling. Mood stabilizers, indeed, are considered the first choice treatment for bipolar depression, with the adjunctive use of antidepressants only in the severe cases and atypical antipsychotics in the psychotic ones. Unfortunately the use of classic mood stabilizers such as lithium, valproate or carbamazepine is, frequently, limited from side effects. New antiepileptics seem to be better tolerated and some of them may have a different profile of efficacy. In particular, while most mood stabilizers are more effective in mania than in depression, lamotrigine seems to present a prevalent antidepressant action. In fact, this drug is resulted more effective in treating bipolar depression than mania and it has been shown useful in the long-term profilaxis of rapid cycling and depressive recurrences.

**Keywords:** Depression - Bipolarity - Diagnosis - Treatment

Le classificazioni internazionali attuali dei disturbi mentali (ICD-10 e DSM IV) ripropongono, sostanzialmente, la dicotomia Kraepeliniana delle psicosi endogene, distinguendo tra malattia maniaco-depressiva (disturbo bipolare) e demenza precoce (disturbo schizofrenico). I manuali diagnostici, tuttavia, non seguono Kraepelin in un punto importante: nell'ambito dei disturbi dell'umore, oggi viene effettuata una distinzione tra disturbi unipolari e bipolari; una dicotomia proposta inizialmente da Edda Neele nel 1949 e poi sviluppata da Leonhard (1957), Angst (1973), Perris (1966) e Winokur (1969).

Nella concezione Kraepeliniana, infatti, i disturbi dell'umore sono da considerare appartenenti ad un continuum, nel quale la depressione pura e la mania pura rappresentano gli estremi di uno spettro definito da tre dimensioni psicopatologiche fondamentali: l'affettività, il pensiero e la volizione-psicomotricità. In accordo con questo modello, le tre dimensioni possono mostrare variazioni patologiche indipendenti sia in senso espansivo che depressivo, permettendo così le presentazioni innumerevoli e multiformi dei disturbi affettivi. Due sono le varianti costituite dai poli "puri" maniacale e depressivo, e si verificano quando le tre dimensioni si muovono simultaneamente nella stessa direzione, gli altri sono stati misti affettivi, descritti in dettaglio da Wilhelm Weygandt (1899), allievo di Kraepelin. Un esempio di questi stati misti affettivi è rappresentato dalla combinazione di affettività e pensiero rivolti verso il polo negativo e volizione-psicomotricità verso quello positivo, che definiscono la "Depressive Erregung" (agitazione depressiva). Sfortunatamente, la depressione agitata non viene, oggi, classificata come stato misto, con conseguenze rilevanti sul piano dell'inquadramento diagnostico (unipolare-bipolare) e delle scelte terapeutiche (impiego di antidepressivi verso stabilizzanti-antimaniacali).

Il corretto inquadramento diagnostico della depressione bipolare e degli stati misti depressivi continua a rivestire un'importanza fondamentale nella psichiatria contemporanea. La farmacoterapia psichiatrica, infatti, ha fatto grandi progressi nelle ultime due decadi, con l'introduzione di nuovi antidepressivi inibitori selettivi della ricaptazione delle monoamine, la scoperta delle proprietà stabilizzanti di diversi nuovi anticonvulsivanti e l'introduzione degli antipsicotici atipici. Tuttavia, i trattamenti antidepressivi possono causare viraggi maniacali ed

ipomaniacali ed indurre accelerazioni del ciclo mania-depressione-intervallo, fino a determinare fenomeni di ciclicità rapida. Infine, mentre la mania disforica (o mista) sembra rispondere preferenzialmente agli antiepilettici, le forme maniacali psicotiche ai neurolettici atipici, la mania euforica ai sali di litio, esistono ancora molti dubbi sul fatto che la depressione bipolare risponda ai trattamenti antidepressivi più diffusi (SSRI, SNRI, Triciclici, etc) in maniera superiore al placebo. Infine, non è ancora chiaro se la depressione agitata necessiti di un approccio differente rispetto alle altre forme depressive.

## **LA DIAGNOSI DI DEPRESSIONE BIPOLARE**

La diagnosi non corretta ed il trattamento inadeguato della depressione bipolare rappresentano una fonte importante di "pseudoresistenza" ai trattamenti antidepressivi. I limiti nosologici dei manuali diagnostici internazionali e la grande disponibilità di nuovi antidepressivi hanno contribuito alla sovrastima della diagnosi di depressione unipolare a spese delle forme bipolari. Il DSM-IV e l'ICD-10 utilizzano, infatti, criteri molto ampi per la depressione maggiore e criteri restrittivi per il disturbo bipolare.

Esistono diverse evidenze empiriche di come il disturbo bipolare sia spesso sottostimato e non diagnosticato correttamente. Secondo lo studio ECA (Epidemiologic Catchment Area) (Regier e Kaelber, 1995), che ha fornito nell'ultima decade le stime di riferimento sulla prevalenza dei principali disturbi mentali, la mania e l'ipomania colpiscono, durante il corso della vita, circa l'1,2% della popolazione; una prevalenza leggermente più elevata della schizofrenia e circa un quarto di quella della depressione maggiore. Fin dalla pubblicazione di questi dati, numerosi clinici hanno messo in dubbio che il rapporto fra disturbo unipolare e bipolare possa essere di 4 a 1. Una rassegna della letteratura epidemiologica (Goodwin e Jamison, 1990) ha riportato un rapporto di circa 2 a 1, mentre, in alcune ricerche, il rapporto è risultato 1 a 1 (Weissman e coll., 1988).

Nello studio Iowa 500, condotto su pazienti ospedalizzati, la diagnosi retrospettiva di mania spesso veniva fatta solamente quando, oltre ai pazienti, si potevano intervistare anche i familiari (Tsuang e coll., 1980). Infatti, anche l'intervista clinica più rigorosa, condotta esclusivamente con i pazienti, sottostimava l'incidenza della mania di quasi un terzo. Nel corso

dell'intervista, infatti, alcuni pazienti tendevano a non riferire o a negare fasi maniacali precedenti, anche quando queste avevano richiesto l'ospedalizzazione. Quindi, se chi indaga non utilizza fonti esterne d'informazione, come nel caso di molti studi epidemiologici, la diagnosi di disturbo bipolare può risultare seriamente sottostimata.

Una chiara indicazione della sottostima della diagnosi di depressione bipolare, nella pratica clinica, emerge dai dati di una ricerca condotta su un vasto campione di membri dell'Associazione Nazionale Malattia Depressiva e Maniaco-Depressiva (NDMDA). Il 48% degli intervistati non era stato diagnosticato come affetto da disturbo bipolare, se non dopo aver consultato 3 o più psichiatri (Tabella 1). Il 57%

<i>Tabella 1. Mancata diagnosi di disturbo bipolare</i>	
Diagnosi iniziale errata	(70%):
Depressione	60 %
Ansia	26 %
Schizofrenia	18 %
Disturbi di Personalità Cluster B	17 %
Alcohol abuse	14 %
Prima della diagnosi corretta:	
Sintomatici da più di 10 anni	35 %
Almeno 3 valutazioni psichiatriche	26 %
NDMDA = National Depressive and Manic-Depressive Association. N = 400. Hirschfeld e coll., 2001.	

aveva ricevuto una diagnosi psichiatrica diversa, più comunemente disturbo depressivo maggiore unipolare (44%), o schizofrenia (34%). Una diagnosi corretta veniva posta solamente dopo una media di 8 anni di trattamento (Lish e coll., 1994).

In accordo con queste osservazioni, in una ricerca nella quale venivano valutati pazienti ospedalizzati, nel corso di un anno, con diagnosi di disturbo bipolare (n=44) o schizoaffettivo (n=4) secondo i criteri del DSM IV, il 40% (19/48) era stato diagnosticato in precedenza come affetto da depressione unipolare (Ghaemi e coll., 2000). Il tempo trascorso dalla prima visita specialistica alla diagnosi di bipolarità era mediamente di circa 8 anni. All'ammissione, solo il 38% della casistica aveva assunto stabilizzanti dell'umore ed una percentuale simile, il 33%, antidepressivi. Poiché il campione era

costituito da bipolari I, la diagnosi errata non era attribuibile solamente al mancato riconoscimento dell'ipomania nella storia dei pazienti, ma anche a quello della mania.

A conferma di quanto osservato in queste ricerche, uno studio di follow-up (Ghaemi e coll., 2000) condotto su 54 pazienti ambulatoriali con diagnosi di disturbo Bipolare tipo I (n=27), tipo II (n=11) e NAS (n=16), cioè mania e ipomania indotte da antidepressivi oppure disturbo unipolare con familiarità di primo grado di disturbo bipolare I, ha mostrato che dalla prima visita specialistica alla diagnosi di disturbo bipolare erano passati mediamente 12 anni. I pazienti avevano trascorso circa il 50% della loro esistenza in fase depressiva, mentre per l'11% del tempo avevano presentato sintomi maniacali o ipomaniacali. Gli episodi depressivi maggiori erano stati molto più frequenti degli episodi maniacali, ed erano insorti circa 5 anni prima di questi ultimi. Nel 57% dei casi era stata fatta in precedenza una diagnosi di depressione unipolare. Alcuni pazienti non erano stati diagnosticati come bipolari perché la fase depressiva si era manifestata prima di quella maniacale, ma nel 37% dei casi era stata posta una diagnosi di depressione unipolare, anche dopo i primi episodi maniacali o ipomaniacali.

Un fattore che contribuisce largamente alla diagnosi non corretta di disturbo bipolare è la mancanza di consapevolezza di malattia (insight) durante le fasi maniacali. Due gruppi di ricerca (Michalakeas e coll., 1994; Ghaemi e coll., 1995) hanno riportato nella mania e nella schizofrenia livelli sovrapponibili di mancanza d'insight, che risulta, invece, meno compromesso durante la depressione. Altre ricerche hanno riportato risultati analoghi, utilizzando metodologie differenti (Amador e coll., 1994). Poiché l'insight è più compromesso nella mania che nella depressione, le valutazioni diagnostiche basate esclusivamente sull'intervista del paziente probabilmente conducono ad una sottostima della mania.

Una raccolta delle informazioni anamnestiche anche dai familiari sembra ovviare, almeno in parte, a questo problema. In uno studio condotto sui sintomi prodromici della mania e della depressione (Keitner e coll., 1996), i familiari riportavano sintomi maniacali due volte più spesso dei pazienti (47% vs. 22%). Questo risultato era valido per la mania ma non per la depressione, per la quale familiari e pazienti riferivano i sintomi nella stessa percentuale. Perciò, raccogliendo informazioni dai familiari

o da terzi (terapisti, infermieri, assistenti sociali, personale di strutture assistenziali), si può rimediare in parte alla scarsa consapevolezza di malattia dei pazienti.

All'inquadramento diagnostico non corretto sembra contribuire in maniera rilevante anche la scarsa propensione di molti clinici al riconoscimento della mania e dell'ipomania. Sprock (1988) ha condotto uno studio su 20 psichiatri di un istituto universitario, ai quali veniva richiesto di scrivere, in circa tre minuti, tutti i sintomi che essi avrebbero valutato nella mania e nella depressione. Per i sintomi di depressione maggiore, 18 clinici hanno citato i disturbi del sonno, 17 la riduzione dell'appetito, 15 l'ideazione suicidaria, 11 l'anedonia e 10 la riduzione del peso e della libido. In effetti, molti di questi sintomi sono compresi tra i criteri del DSM per la depressione maggiore. Per i sintomi maniacali, 13 riferivano i disturbi del sonno, 12 la riduzione di sonno (nessuno dei quali riflette l'esatto criterio della riduzione del bisogno di sonno), 12 l'umore depresso (che non è richiesto per la mania), 8 l'aumento dell'energia, la ciclicità, e la prodigalità (l'energia non è sempre elevata nella mania, la ciclicità è un criterio di decorso, e la prodigalità è solo parte di un criterio). Solo 7 clinici riportavano euforia e grandiosità che sono criteri del DSM. Quindi, meno della metà dei clinici era in grado di descrivere solamente 2 dei 7 criteri diagnostici fondamentali del DSM per la mania, in confronto ai numerosi criteri citati per la depressione maggiore. È verosimile, quindi, che spesso non venga fatta una diagnosi corretta perché i clinici in realtà non sono in grado di valutare accuratamente i sintomi maniacali ed ipomaniacali nella storia clinica del paziente, sia retrospettivamente che all'esame clinico trasversale (Tabella 2).

È indubbio che un sinergismo tra fattori clinici e culturali contribuisca ad una sottodiagnosi della mania e dell'ipomania, delle forme bipolari in genere e della depressione bipolare in particolare, con riflessi negativi importanti sulla pratica psichiatrica. La sintomatologia depressiva generalmente causa un disagio soggettivo maggiore rispetto a quella maniacale, per cui i pazienti richiedono aiuto prevalentemente durante le fasi depressive, e, solo eccezionalmente, giungono all'osservazione dello psichiatra durante le fasi ipomaniacali. Inoltre, l'interesse per una condizione psicopatologica aumenta quando vengono introdotti nuovi trattamenti, producendo un numero elevato di pubblicazioni scientifiche ed aumentando la percentuale delle

**Tabella 2. Sintomi ipomaniacali più comuni in uno studio di comunità\***

Meno sonno
Più energia, forza
Maggiore fiducia in sé
Incremento dell'attività (incluso più lavoro)
Lavoro più divertente che usualmente
Più attività sociali (per esempio, telefonare, far visita ad altre persone)
Spendere troppo denaro
Più progetti o idee
Minore timidezza, minore inibizione
Maggiore loquacità del solito
Aumentato impulso sessuale
Aumentato consumo di caffè, sigarette e alcool
Eccessivo ottimismo/euforia
Aumento della allegria (fare scherzi, battute)
Pensare velocemente/idee improvvise

\*Modificata da Angst (1998)

diagnosi di tale malattia. Baldessarini (2000) ha descritto questo processo come la visione "farmacocentrica" del mondo.

La pratica psichiatrica corrente sembra essere guidata da una concezione "depressocentrica" dei disturbi dell'umore. Negli ultimi 50 anni, infatti, l'interesse dei ricercatori, dei clinici e del pubblico si è centrato principalmente sulla diagnosi e sulla cura delle forme depressive, mentre minore attenzione è stata dedicata all'individuazione ed al trattamento delle fasi espansive della malattia maniaco-depressiva. Questa situazione potrebbe dipendere, almeno in parte, dalla grande disponibilità di farmaci antidepressivi efficaci, sicuri e maneggevoli.

Tra le pressioni culturali che contribuiscono alla sopravvalutazione della sintomatologia depressiva ed alla sottovalutazione di quella espansiva è sicuramente da annoverare un certo atteggiamento "depressofobico", tipico della cultura occidentale contemporanea. Ottimismo, dinamismo, iperattività, aumento dell'autostima, grandi energie lavorative ed estroversione sono considerate caratteristiche positive e "sane", mentre pessimismo, insicurezza, lentezza, scarsa fiducia nei propri mezzi, indecisione ed introversione sono giudicate negativamente ed identificate più facilmente come "patologiche".



## DEPRESSIONE BIPOLARE II

Una gran parte della mancata diagnosi di depressione bipolare è collegata alle difficoltà di riconoscimento delle fasi espansive attenuate. Utilizzando i criteri proposti dai manuali diagnostici internazionali, l'ipomania è una condizione difficile da diagnosticare. Nel DSM IV, infatti, il solo criterio differenziale dalla mania è rappresentato dall'interferenza "significativamente" inferiore sul funzionamento dell'individuo. Per il resto, l'ipomania è descritta in maniera sovrapponibile alla mania e non sono indicati criteri specifici per nessuna delle due condizioni. Il fatto che la mania sia essenzialmente una psicosi con agitazione, sintomi neurovegetativi e, talora, elementi confusionali e l'ipomania un quadro caratterizzato principalmente dalla disinibizione comportamentale, con una relativa integrità, sul piano cognitivo e neurovegetativo, non viene adeguatamente sottolineato dai criteri diagnostici. La definizione di interferenza "significativamente" minore con il funzionamento dell'individuo è vaga, ed oltre a determinare una bassa concordanza diagnostica (Gershon e Guroff, 1984), fa sì che l'ipomania sia confusa frequentemente con il benessere e la mania con l'ipomania.

Queste difficoltà di delimitazione diagnostica sono particolarmente importanti perché dati clinici ed epidemiologici suggeriscono che le forme dello spettro bipolare caratterizzate da fasi espansive attenuate (Bipolare II, N.A.S., ciclotimia) sono molto più comuni delle forme bipolari I (Akiskal e Pinto, 1999).

Indipendentemente dai criteri utilizzati, la diagnosi di depressione bipolare II dipende, comunque, dalla capacità del paziente di ricordare le fasi ipomaniacali, ma soprattutto dalla consapevolezza che queste ultime costituiscono episodi di malattia. Raramente, infatti, il paziente riconduce alla malattia comportamenti e manifestazioni espansive, che interpreta piuttosto come segni di benessere. Pertanto, oltre che l'abilità del clinico nella conduzione dell'intervista e nella ricostruzione indiretta degli episodi ipomaniacali, per un corretto inquadramento diagnostico risulta indispensabile l'apporto dei familiari e di eventuali osservatori esterni. Se il clinico non ricerca in maniera scrupolosa la presenza di segni indiretti, prestando attenzione anche a quanto riferito dai familiari, gli episodi ipomaniacali difficilmente vengono riconosciuti. La diagnosi corretta risulta, infatti, possibile

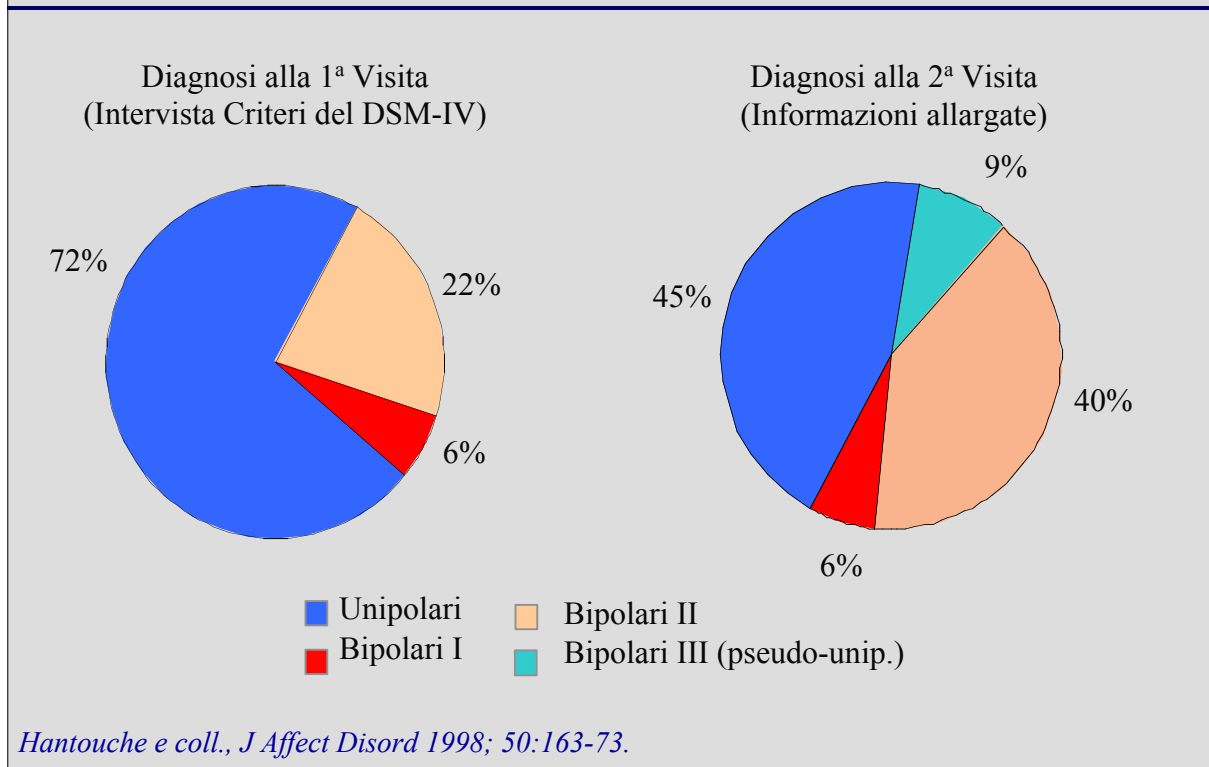
solo a condizione di un'indagine accurata, focalizzata sul riconoscimento degli episodi espansivi attenuati e dei comportamenti ad essi correlati, come periodi di disinibizione, iperattività ed impulsività inusuali o la comparsa di condotte inappropriate ed insolite.

L'identificazione corretta del disturbo bipolare II sembra, quindi, richiedere un approccio più raffinato ed articolato rispetto a quanto solitamente consente l'impiego d'interviste strutturate. Spesso, infatti, la diagnosi è possibile solo raccogliendo le informazioni in maniera prospettica, con osservazioni ripetute nel tempo. Lo studio francese EPIDEP (Hantouche e coll., 1998), basato su una casistica clinica di oltre 500 pazienti con depressione maggiore ricoverati o ambulatoriali, afferenti sia a centri ospedalieri che universitari, ha fornito dati molto significativi in questo senso. All'intervista basale solamente il 22% dei pazienti intervistati riportava una storia passata d'ipomania; alla valutazione successiva, dopo un mese, la diagnosi di disturbo bipolare II era posta nel 40% dei pazienti (Figura 1). Ciò era determinato da una conoscenza più approfondita dei casi, dalla possibilità di utilizzare maggiori informazioni raccolte da familiari ed amici, come pure dall'osservazione diretta dell'ipomania da parte del clinico (Tabella 3).

Molti quadri di tipo bipolare II, a causa della presenza di un assetto temperamentale di tipo ciclotimico, presentano quadri clinici complessi ed instabili, che destano, talora, difficoltà d'inquadramento. Le fasi espansive sono di solito brevi, talora di pochi giorni o poche ore, spesso scatenate da eventi esterni o dall'assunzione di sostanze, mentre gli episodi depressivi tendono ad essere prolungati con caratteristiche atipiche (sensibilità interpersonale, reattività dell'umore, paralisi plumbea, ipersonnia, iperfagia). Queste forme mostrano, di regola, una comorbidità elevata con disturbi d'ansia, disturbi del controllo degli impulsi, bulimia, abuso di sostanze e disturbi di personalità (Perugi e coll., 1998; Benazzi, 1999). La presenza di episodi depressivi con caratteristiche atipiche e di comorbidità multipla deve quindi indirizzare verso la ricerca di episodi ipomaniacali pregressi.

La questione della comorbidità tra disturbo bipolare II, disturbi d'ansia, disturbi del controllo degli impulsi e disturbi di personalità è sicuramente molto complessa e suscettibile di interpretazioni patogenetiche disparate. Verosimilmente, la patologia affettiva collegata al

**Figura 1. Diagnosi di disturbo bipolare II (storia di ipomania) in pazienti con episodi depressivi maggiori (n = 250) alla visita basale e dopo 1 mese**



disturbo bipolare II si estende oltre le dimensioni dell'euforia e della depressione, e sembra includere, fra gli altri, stati di arousal affettivo negativo come l'ansia, il panico, l'irritabilità e l'instabilità dell'umore. Quest'ultima caratteristica, come la reattività marcata agli stimoli interni ed esterni, sembrano essere specifiche delle forme Bipolari II. Uno studio del NIMH su 559 pazienti unipolari, dei quali 48, durante un periodo di follow-up di 11 anni, diventavano bipolari II, ha fornito alcune informazioni

importanti a questo proposito (Akiskal e coll., 1995). Alla valutazione iniziale, le variabili che caratterizzavano i pazienti che andavano incontro ad un decorso di tipo bipolare II erano: l'età di esordio precoce, la ricorrenza elevata degli episodi depressivi e la percentuale elevata di divorzi e/o separazioni, difficoltà scolastiche e/o lavorative, atti "antisociali" isolati ed abuso di sostanze; in breve una vita instabile, tempestosa e ricca di cambiamenti. Inoltre, l'episodio depressivo indice era caratterizzato da alcuni aspetti sintomatologici peculiari, come la presenza di ansia fobica, sensitività interpersonale, sintomi ossessivo-compulsivi, somatizzazioni (panico), alternanza diurna inversa, autocommiserazione, manifestazioni di collera con recriminazioni di gelosia, di sospettosità, con idee di riferimento, ancora a testimonianza dell'ampia commistione di sintomi depressivi "atipici" ed aspetti "borderline". Anche alcuni attributi temperamentali, quali le fluttuazioni dell'energia e la tendenza a costruzioni fantastiche (day dreaming), già descritti da Kretschmer (1936) per il temperamento ciclotimico, si dimostrano molto sensibili (91%) nell'identificare i

**Tabella 3. Fattori metodologici che possono influenzare le stime della prevalenza della depressione bipolare negli studi epidemiologici**

Ampiezza dei criteri diagnostici impiegati
Strumenti diagnostici utilizzati
Intervistatori laici versus clinici
Popolazioni studiate (studenti, comunità, etc.)
Grandezza del campione
Osservazioni singole versus ripetute
Intervista con il paziente o con i familiari

Modificata da Akiskal (1998).

**Tabella 4. Variabili associate alla depressione con decorso di tipo bipolare \***

Variabile	Sensibilità (%)	Sensibilità (%)
Ipomania farmacologica	32	100
Storia familiare specifica per Disturbo Bipolare	56	98
Storia familiare molto pesante per Disturbi Affettivi in genere	32	95
Ipersonnia-rallentamento psicomotorio	59	88
Depressione Psicotica	42	85
Esordio nel post-partum	58	84
Inizio della depressione prima dei 26 anni	71	68

\*Modificata da Akiskal e coll. (1983).

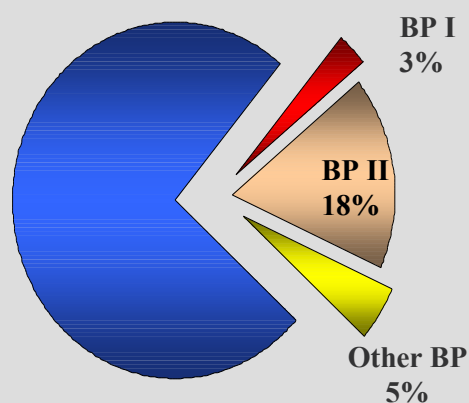
soggetti con decorso successivo di tipo bipolare II (Tabella 4).

Il disturbo bipolare II è quindi una forma affettiva complessa, nella quale l'estrema instabilità dell'umore sembra sostenuta da un'intensa disregolazione temperamentale, che va oltre gli episodi affettivi ipomaniacali e depressivi e ne influenza l'espressione sintomatologica. Sfortunatamente, i maggiori sistemi diagnostici (ICD-10 e DSM-IV) sono orientati prevalentemente

sui sintomi degli episodi, e non tengono conto delle disposizioni temperamentali. Poiché si utilizza un asse separato per i disturbi di personalità, si complica ulteriormente lo studio dei rapporti tra caratteristiche temperamentali e fasi di malattia.

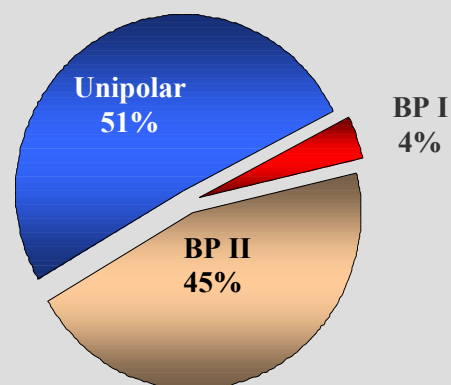
In ambito clinico, percentuali comprese tra il 30 e il 55% di tutti i soggetti che richiedono aiuto per depressione, ad un esame diagnostico attento, risultano affetti da disturbo bipolare

**Figura 2. Prevalenza della depressione bipolare in medicina generale e nella pratica privata**



Pazienti ambulatoriali con depressione o ansia in un setting di medicina generale (n=108)

**Manning e coll. (1997)**



Pazienti con depressione maggiore in un setting di pratica psichiatrica privata in Italia (n=203).

**Benazzi (1997)**

II. Questi dati emergono non solo da centri accademici specializzati in disturbi dell'umore (Akiskal e Mallya, 1987; Cassano e coll., 1992), ma anche da strutture ambulatoriali private (Benazzi, 1997a) ed in setting di medicina generale (Manning e coll., 1997) (Figura 2). Come sostenuto da Simpson e coll. (1993), il disturbo bipolare II rappresenta, quindi, il fenotipo più comune di malattia maniaco-depressiva, anche se i pazienti, spesso, giungono all'osservazione specialistica per problemi diversi dal disturbo dell'umore. Lo spettro bipolare II include, infatti, una vasta gamma di manifestazioni psicopatologiche e numerosi disturbi del comportamento che suggeriscono una diatesi bipolare e che devono essere esplorati attentamente. Una storia d'iperattività nell'infanzia è più frequente nei pazienti bipolari rispetto agli unipolari (Winokur e coll., 1993), così come una storia di abuso di stimolanti e alcol (Regier e coll., 1990; Winokur e coll., 1998; Sonne e Brady, 1999). In questo senso devono essere considerate la stagionalità, l'elevata ricorrenza degli episodi depressivi, gli stati ricorrenti di irritabilità, di neuroastenia o i disturbi del sonno periodici. Anche il decorso episodico del disturbo ossessivo-compulsivo si associa frequentemente al disturbo bipolare II e richiede, quindi, una valutazione attenta delle manifestazioni affettive. Infine, recentemente, è stato suggerito che alcuni comportamenti impulsivi, quali atti di aggressività auto ed eterodiretta, ma anche il gioco d'azzardo patologico e le parafilie possono rientrare nello spettro bipolare (Mc Elroy e coll., 1996).

Sia l'ICD 10 che il DSM IV non considerano l'ipomania farmacologica tra i criteri di inclusione nello spettro bipolare, contrariamente a quanto asserito da numerose ricerche sull'argomento (Bunney e coll., 1972; Akiskal e coll., 1979; Strober e Carlson, 1982; Akiskal e coll., 1983; Wehr e Goodwin, 1987; Sultzer e Cummings, 1989; Altschuler e coll., 1995; Benazzi, 1997b; Post e coll., 1997). In studi prospettici è stato osservato che quasi tutti i pazienti adulti con episodi ipomaniacali farmacologici, nel proseguo degli anni, tendono a sviluppare ipomania o mania spontanee (Akiskal e coll., 1983); questo si verificherebbe soprattutto nel caso di adolescenti depressi (Strober e Carlson, 1982). Inoltre spesso i pazienti che presentano viraggi espansivi nel corso di trattamento con antidepressivi, in particolare all'inizio, hanno spesso una storia familiare di disturbo bipolare e sono soggetti maggiormente allo sviluppo di

**Tabella 5. Prevalenza di decorso a cicli rapidi del disturbo bipolare in casistiche cliniche**

20.0 %	(Dunner & Fieve, Arch Gen Psychiatry, 1974)
19.0 %	(Koukopoulos e coll, Pharmacopsych, 1980)
18.5 %	(Coryell e coll, Arch Gen Psychiatry, 1992)
13.6 %	(Maj e coll, Am J Psychiatry, 1994)
4.3 %	BP I
31.0 %	BP II (Tondo e Baldessarini, Am J Psychiatry, 1998)
6.0 %	BP I
30.3 %	BP II (Baldessarini e coll, J Affect Disord, 2000)
50.0 %	(Suppes e coll. J Affect Disord., 2001)

rapida ciclicità (Tabella 5).

Le forme depressive associate ad ipomania farmacologica sembrano quindi rappresentare una variante del pattern bipolare II, da alcuni indicata come disturbo bipolare III. Deve essere ricordato, inoltre, che l'ipomania farmacologica può verificarsi anche in pazienti affetti da distimia (Rosenthal e coll., 1981; Rihmer, 1990), da fobia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo o altri disturbi d'ansia (Himmelhoch, 1998; Perugi e coll., 1999). In questi casi, l'inibizione ansiosa o sociale e l'indecisione ossessiva rappresenterebbero un equivalente depressivo, e sarebbero un'espressione alternativa dell'inibizione della volizione, tipica della depressione bipolare (Himmelhoch, 1998).

Queste osservazioni impongono una revisione degli attuali sistemi nosografici, nei quali dovrà essere dato il giusto risalto a questa variante del disturbo bipolare, ampiamente rappresentata nelle casistiche cliniche e con una propria autonomia per quanto riguarda le caratteristiche epidemiologiche, cliniche, di decorso e di risposta ai trattamenti (Coryell e coll., 1995).

## GLI STATI MISTI DEPRESSIVI

Gli stati misti, caratterizzati dalla commistione di sintomi depressivi ed espansivi, hanno rappresentato, fin da Kraepelin (1921), il principale elemento unificatore della malattia maniaco-depressiva, indicando chiaramente come mania e depressione rappresentino espressioni diverse di una stessa condizione morbosa. Kraepelin aveva osservato che raramente gli stati misti consistono nella co-presenza di quadri maniacali e depressivi a completa espressione sintomatologica; più spesso si osservavano alcune manifestazioni depressive in corso di mania, così come caratteristiche ipomaniacali all'interno di episodi depressivi. La classificazione di Kraepelin includeva almeno

sei tipi di stato misto, tra cui la mania ansiosa o depressiva e la depressione agitata od eccitata rappresentano le più frequenti nella pratica clinica. Sebbene questa definizione ampia degli stati misti sia ben accettata da una parte della psichiatria europea (Berner e coll., 1992), essa non è stata accolta dall'ICD-10, e meno ancora dal DSM-IV, che identifica queste condizioni solo con la presenza contemporanea della piena sintomatologia depressiva e maniacale.

Gli stati misti, a differenza della mania, sono più rappresentati nel sesso femminile (Perugi e coll., 1997; Akiskal e coll., 1998), si associano frequentemente ad una storia familiare per disturbi dell'umore, in particolare, depressivi (Dell'Osso e coll., 1991) e ad episodi pregressi a tonalità depressiva piuttosto che maniacale (Perugi e coll., 2000). L'abuso di alcol e le alterazioni neurologiche, in particolare vascolari o degenerative, rappresentano condizioni spesso concomitanti (Himmeloch e coll., 1976); il rischio di suicidio è molto elevato (Dilsaver e coll., 1993; Strakowski e coll., 1996; Goldberg e coll., 1998). All'esame trasversale, frequentemente possono essere rilevati alterazioni dello stato di coscienza e sintomi psicotici incongrui all'umore (Dell'Osso e coll., 1993; Perugi e coll., 1997). Circa il 40% di tutti i pazienti con disturbo bipolare sembra candidato a sviluppare uno stato misto; queste percentuali variano in funzione dei criteri diagnostici o del setting di osservazione.

La mania disforica rappresenta la forma più studiata di stato misto e si riferisce alle condizioni maniacali con alcuni aspetti depressivi, come irritabilità, ostilità, o alcune manifestazioni depressive o ansiose. Nonostante la loro rilevanza clinica, gli stati misti depressivi, caratterizzati da depressione maggiore con alcuni sintomi espansivi, restano poco studiati.

Gli stati misti depressivi sono particolarmente frequenti nei pazienti bipolari ospedalizzati, tendono a presentare spesso sintomi psicotici, un rischio di suicidio molto elevato e ad evolvere verso la cronicità (Perugi e coll., 2001). All'esame trasversale, sono comuni perplessità, alterazioni dello stato di coscienza, impulsività ed accelerazione ideica (Koukopoulos e coll., 1995; Koukopoulos e Koukopoulos, 1999). Purtroppo questi sintomi, se isolati, non vengono considerati come possibili indicatori di stato misto dagli attuali sistemi classificativi, che prevedono comunque la diagnosi di depressione maggiore. Da un punto di vista operativo, questo limite di inquadramento diagnostico

**Tabella 6. Sintomi (ipo)maniacali durante la depressione**

#### **SINTOMI PSICOLOGICI**

*Irritabilità*  
*Ansi/nervosismo*  
*Distraibilità, difficoltà marcate di concentrazione*  
*Fuga delle idee, accelerazione del pensiero*  
*Impulsività*  
*Disinibizione*  
*Grandiosità*  
*Caratteristiche narcisistiche o borderline*

#### **SINTOMI FISICI**

*Logorrea*  
*Agitazione motoria*  
*Acatisia*  
*Incapacità a rilassarsi*  
*Tensione muscolare*  
*Libido aumentata*  
*Somatizzazioni multiple*

#### **SINTOMI COMPORTAMENTALI**

Comparsa di comportamenti compulsivi  
 Acquisti compulsivi  
 Gioco d'azzardo,  
 Compulsioni sessuali,  
 Abbuffate alimentari, etc  
 Abuso episodico di alcol o sostanze  
 Attriti interpersonali  
 Attacchi di rabbia  
 Comportamento violento  
 Ipergrafia

induce ad errori non trascurabili nelle scelte terapeutiche, privilegiando gli antidepressivi rispetto agli stabilizzanti dell'umore (Tabella 6).

### **SINTOMI PSICOTICI NELLA DEPRESSIONE BIPOLARE E NEGLI STATI MISTI DEPRESSIVI**

La presenza di sintomi psicotici nei disturbi dell'umore è stata ampiamente documentata (Carlson e Goodwin, 1973; Abrams e Taylor, 1974; Pope e Lipinski, 1978; Akiskal e Puzantian, 1979) ed è riconosciuta nei sistemi diagnostici internazionali. La definizione di "sintomo psicotico" non è univoca; la maggior parte degli studi, infatti, identifica come tali solamente le allucinazioni e i deliri, trascurando i disturbi formali del pensiero, l'appiattimento affettivo e la disorganizzazione comportamentale. Oltre alle difficoltà insite nella definizione, i sintomi psicotici non sempre sono facilmente rilevabili con le interviste strutturate e con le scale di valutazione standardizzate, soprattutto per la mancanza di consapevolezza di malattia e di egodistonia e per la scarsa collaborazione da parte dei pazienti più gravi. A questo proposito, Rosen e coll. (1983) hanno osservato che i

sintomi psicotici non vengono evidenziati con il solo impiego di interviste strutturate (SADS) almeno nel 20% dei casi.

Nonostante queste difficoltà, manifestazioni psicotiche sono state rilevate in oltre la metà dei pazienti, nelle diverse fasi della malattia maniaco-depressiva (Toni e coll., 2001). Nella depressione i sintomi psicotici sono meno frequenti rispetto alla mania; vengono riportati in percentuali che variano dal 12 al 66%, ed in misura molto superiore nella depressione bipolare, rispetto alla unipolare. Età di esordio precoce e gravità della sintomatologia sono stati correlati alla presenza di sintomi psicotici durante la fase maniacale, mentre nessuna variabile demografica o clinica sembra contraddistinguere la depressione psicotica; tuttavia, sono state riportate osservazioni, peraltro contrastanti, secondo le quali l'agitazione o l'inibizione psicomotoria potrebbero essere maggiormente associate alle manifestazioni psicotiche nelle fasi depressive.

La presenza di sintomi psicotici durante la depressione, soprattutto se incongrui all'umore, può creare difficoltà per la diagnosi differenziale con la schizofrenia ed altri disturbi psicotici in genere. I deliri congrui all'umore rappresentano le manifestazioni più frequenti, tuttavia anche deliri bizzarri o incongrui all'umore e sintomi Schneideriani di I rango non sono rari. La diagnosi differenziale risulta problematica negli adolescenti o laddove siano presenti sintomi quali "allentamento dei nessi associativi" e "appiattimento affettivo" (Akiskal, 1994). In questi casi dovranno essere indagate attentamente altre manifestazioni cliniche, la storia familiare ed il decorso precedente senza attribuire ad un singolo sintomo un significato patognomonico (Andreasen e Akiskal, 1983).

Anche la catatonìa, che a lungo è stata considerata come un sottotipo o un sintomo specifico di schizofrenia, può rappresentare una manifestazione della depressione bipolare psicotica e degli stati misti. Di fatto, quando Kahlbaum (1874) coniò il termine di "catatonìa" si riferiva a quadri clinici a decorso episodico, caratterizzati dall'alternanza di mania, malinconia, stupore, confusione ed eventualmente deterioramento cognitivo.

## TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Le difficoltà di inquadramento diagnostico della depressione bipolare si riflettono anche sul trattamento. Gli obiettivi della terapia della componente depressiva del disturbo bipolare

sono quelli di ottenere la remissione sintomatologica e la prevenzione delle ricadute, evitando i viraggi maniacali ed ipomaniacali, l'induzione di stati misti, l'accelerazione dei cicli e lo sviluppo di rapida ciclicità e di cronicità residua.

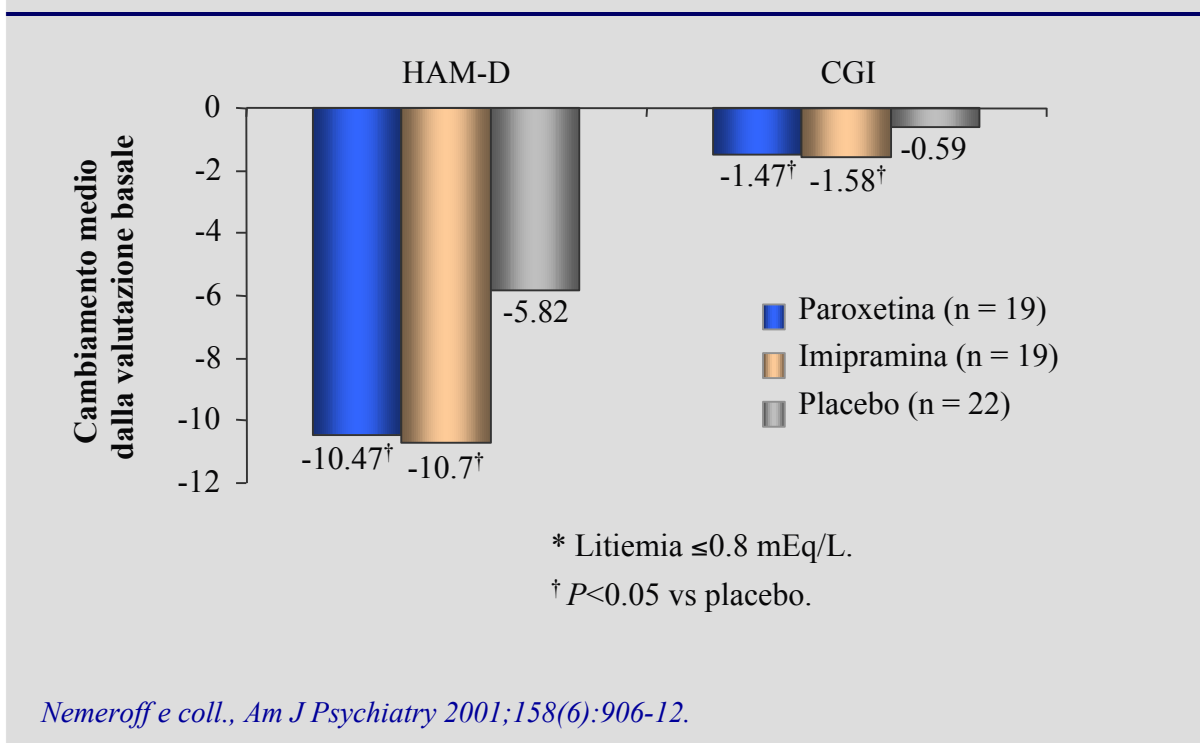
Il trattamento della depressione bipolare è sorprendentemente sottostudiato soprattutto in confronto alla mania ed alla depressione unipolare. La mancanza di ricerche adeguate in questo settore è ancora più sorprendente se si considera che, in molti casi, gli episodi depressivi dominano il decorso del disturbo bipolare, sono associati a livelli molto elevati di sofferenza e disabilità e si associano ad un rischio considerevole di suicidio e di mortalità per altre cause. Farmaci come il litio, il valproato e la carbamazepina sono stati studiati molto più a fondo nella mania che nella depressione bipolare. Analogamente solamente pochi studi controllati hanno esaminato l'efficacia di antidepressivi in monoterapia. Il rischio relativo di viraggi maniacali o ipomaniacali o dell'induzione di rapida ciclicità, pur essendo ancora un problema controverso, complica ulteriormente il trattamento della depressione bipolare. Alcune linee guida, infatti, raccomandano di limitare molto l'impiego di antidepressivi, mentre altre sostengono il possibile impiego di questi farmaci in associazione con stabilizzanti dell'umore. Infine, tra i nuovi antiepilettici, la lamotrigina sembra mostrare una efficacia specifica nel trattamento della depressione bipolare, aprendo nuove prospettive nel trattamento di questa fase della malattia maniaco-depressiva.

## Trattamento della fase acuta

Vi è un numero limitato di studi controllati con antidepressivi nella depressione bipolare acuta. Una rassegna recente della letteratura (Thase e Sachs, 2000) concludeva come non ci siano, al momento, "antidepressivi né classi di antidepressivi, che abbiano dimostrato un'efficacia nella depressione bipolare acuta superiore al placebo, in almeno due studi controllati adeguati come metodologia e numerosità della casistica".

Tra gli antidepressivi studiati negli anni '70 e '80, un'attenzione particolare è stata rivolta agli IMAO irreversibili e soprattutto alla tranilcipromina, che si è dimostrata efficace in due studi controllati verso placebo (Himmelhoch e coll., 1982; Himmelhoch e coll., 1991). Tra i triciclici, il composto più studiato nella depressione è stato l'imipramina, che è stata

**Figura 3. Variazione dei punteggi medi HAM-D e CGI in pazienti con Depressione Bipolare I che avevano ricevuto Sali di Litio + Paroxetina, Imipramina o placebo. Sottogruppo con bassi livelli plasmatici di Litio\***



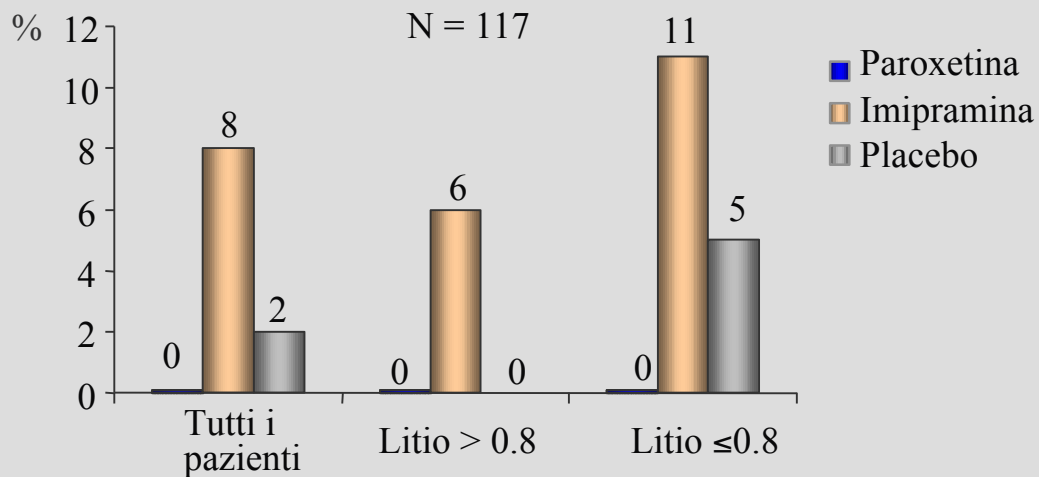
confrontata al placebo in uno studio, mostrando un'efficacia superiore (57% vs. 38% di responders). Il farmaco è stato anche confrontato in doppio cieco a diversi altri comparatori attivi come fluoxetina (Cohn e coll. 1989), moclobemide (Baumhackl e coll., 1989), maprotilina (Kessell e coll., 1975) e tranilcipromina (Himmelhoch e coll., 1991). Le percentuali di risposta all'imipramina erano simili a quelle di moclobemide e maprotilina, ma inferiori a quelle di tranilcipromina e fluoxetina.

Le informazioni relative agli SSRI si limitano ad uno studio controllato di confronto tra fluoxetina, imipramina e placebo (Cohn e coll., 1989) e a due studi più recenti (Young e coll., 2000; Nemeroff e coll., 2001) che hanno valutato, in doppio cieco verso placebo, l'efficacia aggiuntiva di paroxetina al litio ed al valproato. Nel primo studio, la fluoxetina è risultata più efficace del placebo (86% vs. 38%), tuttavia l'interpretazione dei risultati di questa prova clinica è limitata dal fatto che una percentuale più elevata di pazienti trattati col farmaco attivo assumeva contemporaneamente litio (17 su 30 rispetto a 10 su 29 del gruppo placebo). Gli

altri due studi (Young e coll., 2000; Nemeroff e coll., 2001) hanno suggerito come la paroxetina, quando aggiunta agli stabilizzanti dell'umore, mostri un'efficacia antidepressiva aggiuntiva, esclusivamente nei pazienti con bassi livelli plasmatici di litio (Figura 3). La percentuale di viraggi nei pazienti trattati con paroxetina in entrambe queste prove cliniche era molto bassa e non superiore al placebo (Figura 4). Questi risultati se aggiunti agli altri studi sugli SSRI (Cohn e coll., 1989; Kupfer e coll., 2001), venlafaxina (Vieta e coll., 2002) e bupropione (Sachs e coll., 1994), sono indicativi, per gli antidepressivi di seconda generazione, di un'efficacia simile ai triciclici con un rischio minore di viraggi espansivi.

L'efficacia del litio nella depressione bipolare è stata valutata in 8 studi cross-over controllati verso placebo (per una rassegna vedi Yatham e coll., 2003); di questi, 7 sono risultati positivi con una percentuale media di risposta del 76%, l'ottavo riportava una risposta del 59% con il litio e del 48% con il placebo. Quindi, l'esito negativo di questo studio era legato più all'elevata risposta placebo, che alla mancata risposta

**Figura 4. Percentuale viraggi (ipo)maniacali in pazienti con Depressione Bipolare I che avevano ricevuto Sali di Litio + Paroxetina, Imipramina o placebo**



*Nemeroff e coll., Am J Psychiatry 2001;158(6):906-12.*

- La Paroxetina mostra una percentuale inferiore di viraggi rispetto a Imipramina
- Il Litio non protegge dai viraggi indotti da Imipramina

al litio. Tre prove cliniche, in doppio cieco, di confronto tra litio e imipramina (Fieve e coll., 1968; Goodwin e coll. 1972; Worrall e coll., 1979; Watanabe e coll., 1975) hanno fornito risultati indicativi di una efficacia analoga dei due composti, seppure fosse presente un trend in favore del litio per quanto riguardava la stabilità di risposta, in almeno due di questi studi.

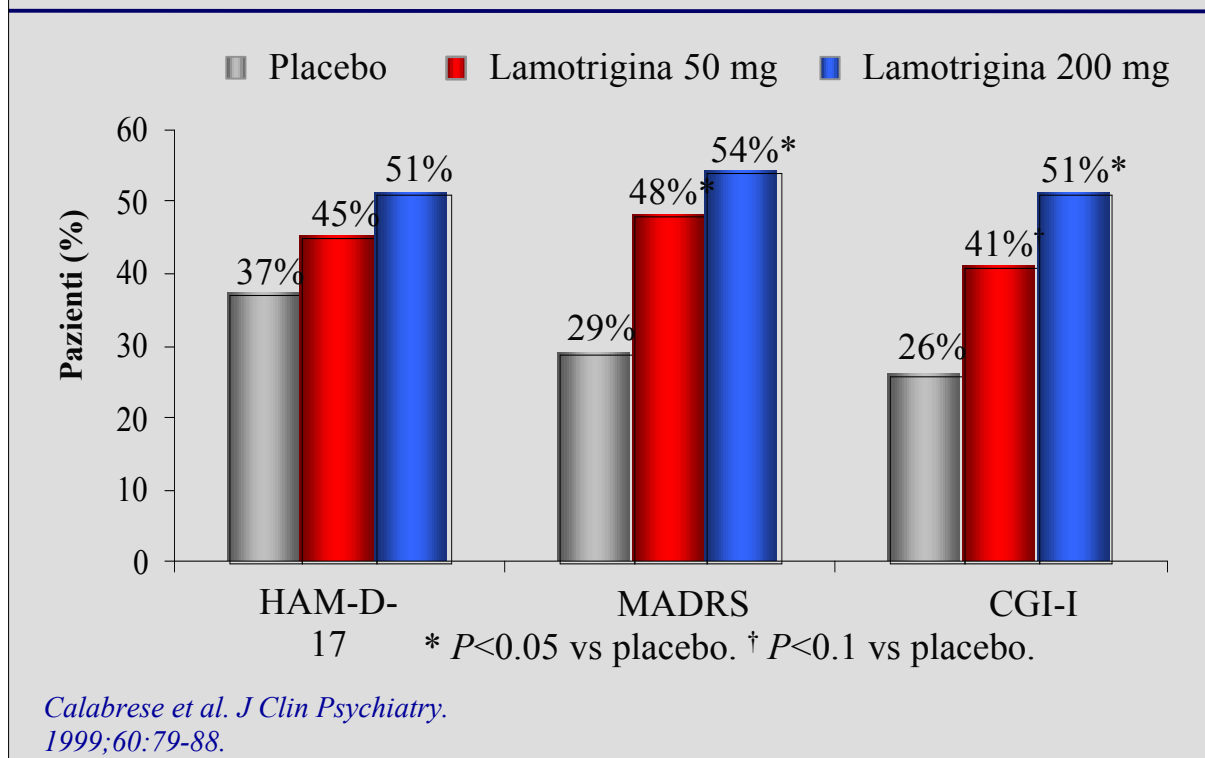
Recentemente due prove cliniche controllate e randomizzate, citate sopra (Young e coll., 2000; Nemeroff e coll., 2001), hanno sostanzialmente confermato l'efficacia dei sali di litio nel trattamento della depressione bipolare acuta. Nel primo paroxetina, imipramina e placebo erano aggiunti ai sali di litio (Nemeroff e coll., 2001) in un'ampia casistica di depressi bipolari. I pazienti che avevano concentrazioni plasmatiche di litio  $>0.8$  mEq/l non trovavano un beneficio significativo dall'aggiunta dell'antidepressivo. L'aggiunta di paroxetina, invece, conferiva un'efficacia aggiuntiva al trattamento nei pazienti che avevano livelli plasmatici di litio  $<0.8$  mEq/l. Questo studio suggeriva un'efficacia antidepressiva del litio solo alle concentrazioni plasmatiche elevate, mentre la paroxetina risul-

tava utile quando le concentrazioni plasmatiche erano più basse. Nel secondo studio (Young e coll., 2000), è stata confrontata l'aggiunta di un secondo stabilizzante (litio o valproato) o di paroxetina ad una terapia in atto con litio o valproato, in pazienti bipolari che avevano avuto una ricaduta depressiva. Tra la combinazione di stabilizzanti e quella paroxetina + stabilizzanti non erano riportate differenze significative. Il complesso di queste ricerche sembra indicare un'efficacia chiara del litio nella depressione bipolare acuta, in particolare a livelli plasmatici elevati. Tuttavia, molti pazienti hanno solo un miglioramento parziale ed alcuni non tollerano livelli plasmatici elevati.

Per quanto riguarda gli anticonvulsivanti classicamente impiegati nel trattamento del disturbo bipolare, le proprietà antidepressive del valproato sono state riportate inizialmente in osservazioni in aperto (Calabrese e coll., 1990). Tuttavia, l'efficacia dell'acido valproico non è stata studiata adeguatamente nella depressione bipolare ed un solo studio randomizzato controllato (Sachs e Collins, 2001), su di una casistica ridotta, non ha mostrato differenze



**Figura 5. Lamotrigina vs Placebo nella Depressione Bipolare: Pazienti con risposta marcata alla Ham-D, MADRS, CGI-I**



significative rispetto al placebo. Anche la carbamazepina è stata studiata solamente in tre piccole prove controllate, per un totale di 40 pazienti con depressione bipolare resistente (Mendels e coll., 1972; Bowden e coll., 2003; Yatham e coll., 2002). Il 68% di questi pazienti rispondeva alla carbamazepina, mentre il 50% di questi ricadeva quando quest'ultima era sostituita con il placebo.

Per quanto riguarda i nuovi antiepilettici, sono stati condotti tre studi controllati che hanno esplorato l'efficacia di lamotrigina nella depressione bipolare. Frye e coll. (2000) hanno confrontato lamotrigina, gabapentin e placebo in pazienti bipolari I e II, resistenti, con decorso a cicli rapidi. La lamotrigina, a differenza del gabapentin, risultava significativamente superiore al placebo sui sintomi depressivi. Calabrese e coll. (1999) hanno confrontato, in uno studio in doppio cieco della durata di 7 settimane in 195 pazienti depressi bipolari I, lamotrigina a 50 o 200 mg/die e placebo, mostrando un miglioramento significativo dei punteggi della Montgomery-Asberg Depression Rating Scale sia nel gruppo trattato con 50 che in quello con

200 mg/die. Secondo i punteggi del CGI, il 48% dei pazienti che assumevano 50 mg/die ed il 56% di quelli trattati con 200 mg/die di lamotrigina riportavano una remissione clinica, contro il 29% dei pazienti che avevano assunto placebo (Calabrese e coll., 1999) (Figura 5). Successivamente, in un altro studio in doppio cieco (Bowden, 2001), lamotrigina ( $n=103$ ) è stata confrontata con placebo ( $n=103$ ) in pazienti depressi bipolari I e II. Il farmaco attivo risultava significativamente efficace nei bipolari I e non nei bipolari II; tuttavia nell'interpretare i risultati di questo studio è importante tenere conto del fatto che il placebo mostrava una risposta del 50%. Questa elevata risposta placebo complicava l'interpretazione dei risultati e rendeva difficile l'evidenziazione di una efficacia differenziale della lamotrigina. In entrambi questi studi, lamotrigina non mostrava una associazione significativa con viraggi ipomaniacali o maniacali, né propensione per l'induzione di rapida ciclicità (Tabella 7). Per quanto riguarda lamotrigina, esistono, infine, alcune osservazioni in aperto che sono interessanti perché si riferiscono a casistiche di pazienti, appartenenti

allo spettro bipolare, tradizionalmente resistenti ai trattamenti. E' stata segnalata, infatti, l'efficacia del farmaco nel disturbo schizoaffettivo depressivo (Erfurth e coll., 1998) e nell'instabilità affettiva del disturbo borderline di personalità (Pinto e Akiskal, 1998).

Per quanto riguarda il gabapentin, non ci sono studi controllati sulla depressione bipolare ad eccezione del confronto con lamotrigina e placebo riportato sopra (Frye e coll., 2000). Questo studio è indicativo di una scarsa efficacia del gabapentin sui sintomi depressivi di pazienti con cicli rapidi resistenti. In una sperimentazione controllata con placebo, in doppio cieco, condotta su di un piccolo campione di pazienti con Disturbo Bipolare resistente (n=18), Guille e coll. (1999) non hanno trovato differenze statisticamente significative fra i due gruppi in relazione alla sintomatologia maniacale, tuttavia, quella depressiva, è risultata significativamente migliorata con gabapentin. Osservazioni del nostro gruppo (Perugi e coll., 1999), effettuate secondo un approccio naturalistico, in aperto, utilizzando gabapentin, a dosaggi compresi fra 600 e 2000 mg/die, in pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare I, Episodio Misto, resistenti ad altri stabilizzatori, hanno permesso di evidenziare come il 47% dei soggetti poteva essere considerato "responder". Gabapentin era più efficace nel migliorare la sintomatologia depressiva rispetto a quella espansiva. Recentemente, Perugi e coll. (2002) hanno valutato i predittori di risposta al gabapentin, impiegato in aperto come terapia aggiuntiva in 43 pazienti con disturbo bipolare I (DSM-III-R) resistente. Il farmaco è stato somministrato, in combinazione ad altri stabilizzanti, benzodiazepine, antidepressivi o neurolettici, per un periodo di 8 settimane e a dosaggi compresi fra 600 e 2400 mg/die. Per quanto riguarda i predittori di risposta favorevole, l'analisi di regressione logistica ha mostrato una correlazione positiva con la presenza in comorbidità di abuso di alcol, fobia sociale e disturbo da panico.

Da questi dati non è ancora possibile trarre conclusioni sicure. Infatti, nonostante le sperimentazioni in aperto siano sostanzialmente concordi nell'affermare la buona efficacia di gabapentin nel migliorare la sintomatologia depressiva ed ansiosa nei disturbi dello spettro bipolare, i risultati delle sperimentazioni controllate attualmente disponibili, almeno in parte, le contraddicono.

Il topiramato è stato proposto nel trattamento della depressione bipolare (Soares, 2000), an-

che se probabilmente il farmaco è più efficace nella mania (Erfurth e Kuhn, 2000). Non ci sono comunque, ad oggi, studi controllati su topiramato nella depressione bipolare

Infine, tra i nuovi antipsicotici atipici, l'olanzapina è stata studiata anche nel trattamento di pazienti bipolari in fase depressiva. Due prove cliniche sono risultate indicative di una buona efficacia antidepressiva del composto, sia in monoterapia che in associazione a fluoxetina. Shelton e coll. (2001) hanno condotto uno studio in doppio cieco con 28 pazienti con diagnosi di depressione ricorrente, unipolare, resistente ai trattamenti, senza sintomi psicotici. La resistenza era definita con la mancata risposta ad almeno 2 cicli di trattamento precedenti con antidepressivi di classi diverse a dosi adeguate. I soggetti erano assegnati in maniera randomizzata a tre gruppi: olanzapina più placebo, fluoxetina più placebo o olanzapina più fluoxetina. La monoterapia con olanzapina produceva solo miglioramenti modesti nei punteggi di gravità della depressione, quando associata a fluoxetina, invece, produceva un miglioramento significativamente superiore rispetto ad entrambi i farmaci utilizzati in monoterapia. Più recentemente Tohen e coll. (2002) hanno riportato i risultati di uno studio multicentrico su di un campione vasto di pazienti bipolari trattati con olanzapina monoterapia (n=370), olanzapina più fluoxetina (n=86) e placebo (n=377). Il composto attivo sia in monoterapia, che soprattutto in associazione con fluoxetina, risultava più efficace del placebo. Le percentuali di risposta erano del 48.2% per olanzapina in monoterapia, del 64.8% per olanzapina più fluoxetina e del 36.1% per il placebo; complessivamente questi risultati indicavano un'efficacia, almeno parziale, di olanzapina sulla depressione bipolare (Figura 6).

### **Prevenzione delle ricadute**

Numerosi studi controllati verso placebo hanno esaminato l'efficacia profilattica a lungo termine del litio nelle ricadute del disturbo bipolare. Una meta-analisi di 10 studi condotti negli anni '70 e '80 (Goodwin e Jamison, 1990) ha mostrato percentuali di ricaduta del 34% dei pazienti trattati con litio rispetto all'81% di quelli che assumevano placebo. Le ricadute maniacali avvenivano nel 56% dei pazienti in placebo contro il 23% dei pazienti trattati con litio; per quanto riguarda le ricadute depressive le rispettive percentuali erano del 37% e del

21%. Questi dati erano indicativi di un'efficacia profilattica del litio sia sugli episodi depressivi che su quelli maniacali, con un effetto maggiore su questi ultimi.

Queste conclusioni sono in accordo con i risultati dei principali studi controllati condotti su casistiche ampie con metodologia adeguata. Due di questi (Prien e coll., 1973; Bowden e coll., 2003) hanno confrontato litio e placebo nella prevenzione delle ricadute dopo la remissione da un episodio maniacale ed in entrambi il litio era superiore al placebo nel prevenire le ricadute maniacali, ma non quelle depressive. Altri due studi (Prien e coll., 1974; Yatham e coll., 2002) sono stati effettuati su pazienti bipolari dopo la remissione di un episodio depressivo. Il primo (Prien e coll., 1974) dimostrava come il litio fosse efficace nel ritardare le ricadute maniacali, ma non fosse superiore al placebo nella percentuale totale di ricadute sia maniacali che depressive; il secondo (Yatham e coll., 2002) indicava, invece, che il litio era superiore al placebo nel prevenire sia la mania che la depressione. L'insieme di questi dati fornisce un'evidenza sostanziale dell'efficacia del litio nella profilassi della depressione bipolare, anche se l'effetto sembra minore rispetto a quello che si ottiene sulle ricadute maniacali.

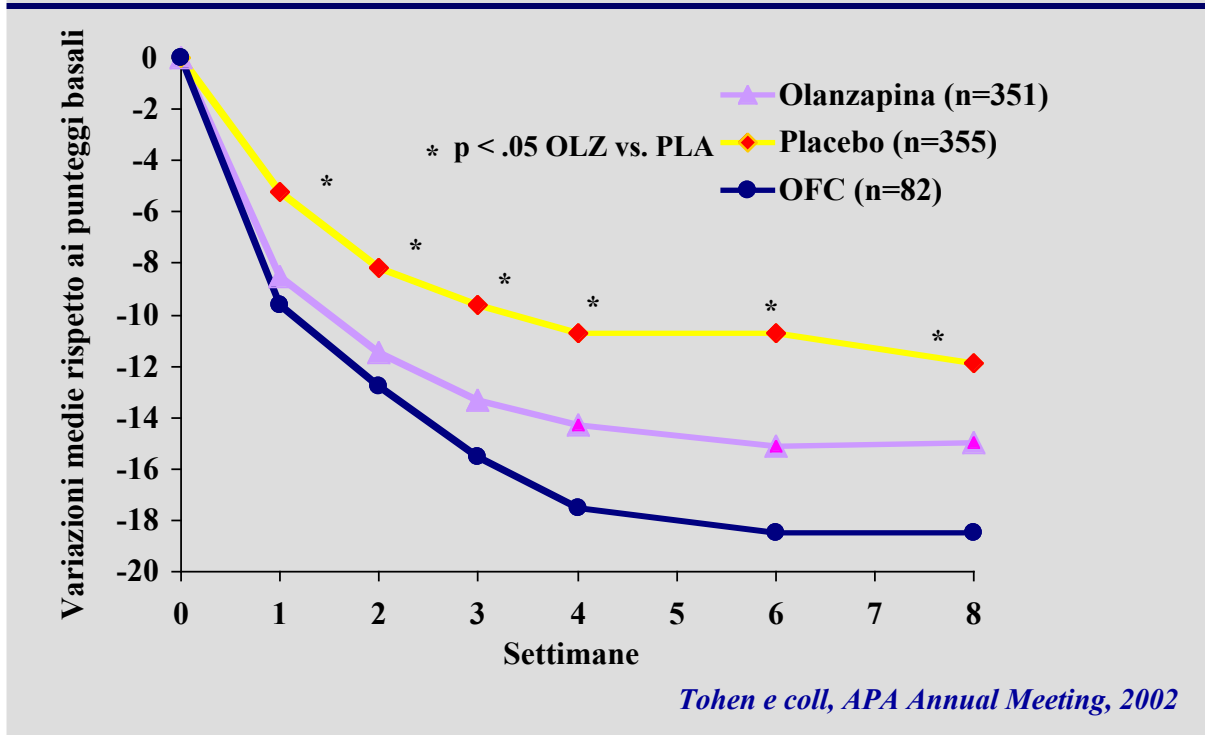
Sull'efficacia di carbamazepina e valproato nella profilassi della depressione bipolare sono disponibili meno dati. Infatti, nonostante la carbamazepina sia usata da oltre 20 anni nella prevenzione delle ricadute del disturbo bipolare, solo uno studio controllato verso placebo ne ha testato l'efficacia a lungo termine, mostrando un 60% di risposta rispetto al 22% del placebo (Okuma e coll., 1981). Diversi altri studi controllati (Placidi e coll., 1986; Lusznat e coll., 1988; Coxhead e coll., 1992; Simhandl e coll., 1993; Greil e coll., 1997) hanno confrontato la carbamazepina con il litio, riportando la tendenza ad una maggiore efficacia del litio nelle forme classiche e della carbamazepina nelle forme miste e a cicli rapidi. Non ci sono dati disponibili su eventuali differenze di efficacia sulle ricadute maniacali o depressive.

Per quanto riguarda il valproato, Bowden e coll. (2000) hanno riportato i risultati di uno studio controllato verso litio e placebo in 372 pazienti bipolari, che erano almeno da 3 mesi in remissione da un episodio maniacale. Il valproato non si differenziava dal placebo per quanto riguarda il tempo intercorso dalla prima ricaduta affettiva, tuttavia il farmaco era superiore al placebo per quanto riguarda la percen-

tuale di ricadute in termini di episodi affettivi in generale e depressivi in particolare. Un altro studio controllato in doppio cieco verso litio, della durata di 2 anni, ha mostrato una efficacia analoga dei due farmaci in termini di ricorrenze depressive, seppure con una percentuale di interruzioni del trattamento inferiore per il valproato rispetto al litio (10% vs. 25%) (Lambert e coll., 1992).

Per quanto riguarda i nuovi antiepilettici, i dati più interessanti sono quelli relativi alla lamotrigina. Inizialmente, Calabrese e coll. (2000) hanno riportato i risultati di uno studio controllato verso placebo in 182 pazienti bipolari I e II con cicli rapidi. I farmaci attivi non si differenziavano dal placebo per quanto riguarda la misura di outcome principale, cioè il tempo intercorso fino al primo intervento farmacologico aggiuntivo. Tuttavia il numero di pazienti che rimanevano nello studio era superiore nel gruppo trattato con lamotrigina; inoltre un numero maggiore di pazienti in lamotrigina (41%) rispetto a quelli che assumevano il placebo (26%) rimaneva stabile durante i 6 mesi dello studio. Successivamente, lamotrigina è stata confrontata al litio e al placebo in pazienti bipolari I con un episodio maniacale o ipomaniacale recente (Bowden e coll., 2003). Dopo un periodo di 8-16 settimane in aperto, durante il quale era iniziata la terapia con lamotrigina e sospesi gli altri trattamenti concomitanti, i pazienti erano randomizzati a lamotrigina (100-400 mg/die), litio (0.8-1.1 mEq/L), o placebo in doppio cieco per un periodo di 18 mesi. Dei 349 pazienti iniziali, 175 incontravano i criteri della stabilizzazione ed erano randomizzati: 59 a lamotrigina, 46 a litio e 70 a placebo. Sia la lamotrigina che il litio erano superiori al placebo nel prevenire le ricadute affettive e nel prolungare la remissione. Lamotrigina era più efficace nel prolungare la durata della remissione prima delle ricadute depressive, mentre il litio era più efficace nel prolungare il tempo di ricaduta prima degli episodi maniacali, ipomaniacali o misti (Figura 7). Uno studio analogo è stato condotto su pazienti bipolari in remissione da un episodio depressivo recente (Yatham e coll., 2002). I pazienti che incontravano i criteri di stabilizzazione erano randomizzati in doppio cieco a lamotrigina a 50, 200, 400 mg/die, litio o placebo. Anche in questo studio sia la lamotrigina che il litio sono risultati superiori al placebo nel tempo di ricaduta per un episodio affettivo. Analogamente allo studio precedente, la lamotrigina era più efficace del placebo nel

**Figura 6. Olanzapina vs combinazione Olanzapina-Fluoxetina (OFC) vs Placebo nella depressione bipolare: Variazione dei punteggi MADRS durante 8 settimane di trattamento**



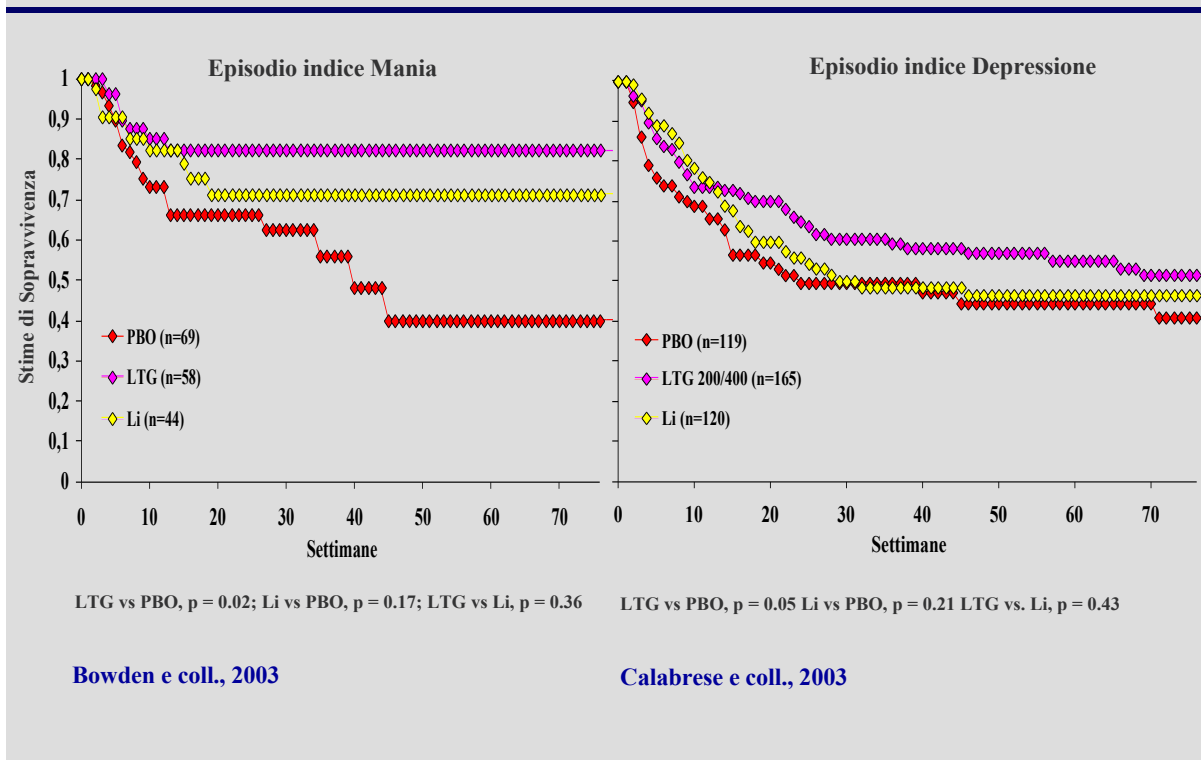
prevenire le ricadute depressive, mentre il litio era superiore al placebo nella profilassi degli episodi maniacali.

I dati di queste ricerche sembrano quindi indicare chiaramente l'efficacia della lamotrigina nella profilassi della depressione bipolare e come questo anticonvulsivante ed i sali di litio sembrano possedere una azione complementare sulle diverse fasi del disturbo bipolare. A ciò si deve aggiungere che, recentemente, Passmore e coll. (2003) hanno riportato i dati relativi alla storia familiare dei pazienti che avevano risposto al litio o alla lamotrigina negli studi soprariportati. Mentre il litio risultava più efficace nei pazienti con familiarità positiva per forme affettive classiche di tipo bipolare I, II ed unipolari ricorrenti, la risposta favorevole alla lamotrigina era più comune nei pazienti con familiarità positiva per forme atipiche e schizoaffettive (Figura 8). Quindi, oltre che sulle diverse fasi dei disturbi dell'umore, i due farmaci sembrano mostrare una azione specifica su differenti sottopopolazioni. E' verosimile che l'impiego in combinazione dei due composti possa aumentare lo spettro di efficacia sia nel trattamento

acuto degli episodi che nella profilassi a lungo termine. Studi controllati in questo senso sono auspicabili anche per verificare la tollerabilità della combinazione nei trattamenti protratti.

Mentre non sono riportati studi controllati sull'efficacia profilattica a lungo termine nel disturbo bipolare di Gabapentin e Topiramato, recentemente sono stati pubblicati due studi con olanzapina. Thoen e coll. (2002a) hanno confrontato olanzapina e valproato, in uno studio della durata di 47 settimane, su 108 pazienti trattati per un episodio maniacale. Le percentuali di ricaduta non differivano tra i due gruppi e tuttavia solo il 15% dei pazienti completava le 47 settimane di trattamento. In un secondo studio, Thoen e coll. (2002b) hanno confrontato la combinazione di olanzapina con litio e valproato verso i due stabilizzanti in monoterapia, per un periodo di 18 mesi. La terapia combinata con olanzapina era più efficace degli stabilizzanti in monoterapia nel prevenire ricadute maniacali (35% vs. 15%) ma non quelle depressive. Da questi studi sembra possibile desumere per l'olanzapina un'efficacia profilattica sulle ricadute del disturbo bipolare almeno simile al

**Figura 7. Tempo di intervento per depressione in pazienti bipolari trattati con Litio, Lamotrigina o Placebo dopo un episodio indice maniacale o depressivo**



valproato; inoltre il farmaco sembra aumentare l'efficacia preventiva degli stabilizzanti sugli episodi maniacali, mentre quella sulle ricadute depressive è da considerarsi dubbia.

La scarsa efficacia degli antidepressivi nella prevenzione a lungo termine della depressione bipolare è sostenuta da una vasta letteratura di studi naturalistici. Una recente rassegna di questa letteratura (Ghaemi e coll., 2001) ha identificato solo 7 studi a lungo termine, in doppio cieco sull'utilizzo di antidepressivi nel disturbo bipolare (soprattutto tipo I), di cui 5 con TCA, 1 con bupropione ed 1 con fluoxetina. Nessuno degli studi ha dimostrato che l'antidepressivo era più efficace rispetto al litio (Prien e coll., 1979; Quitkin e coll., 1981; Kane e coll., 1982; Prien e coll., 1994). Da questi studi, inoltre, emergeva come gli antidepressivi da soli o in combinazione con il litio potessero peggiorare il decorso a lungo termine del disturbo dell'umore, principalmente aumentando nel tempo le ricadute maniacali (Quitkin e coll., 1981).

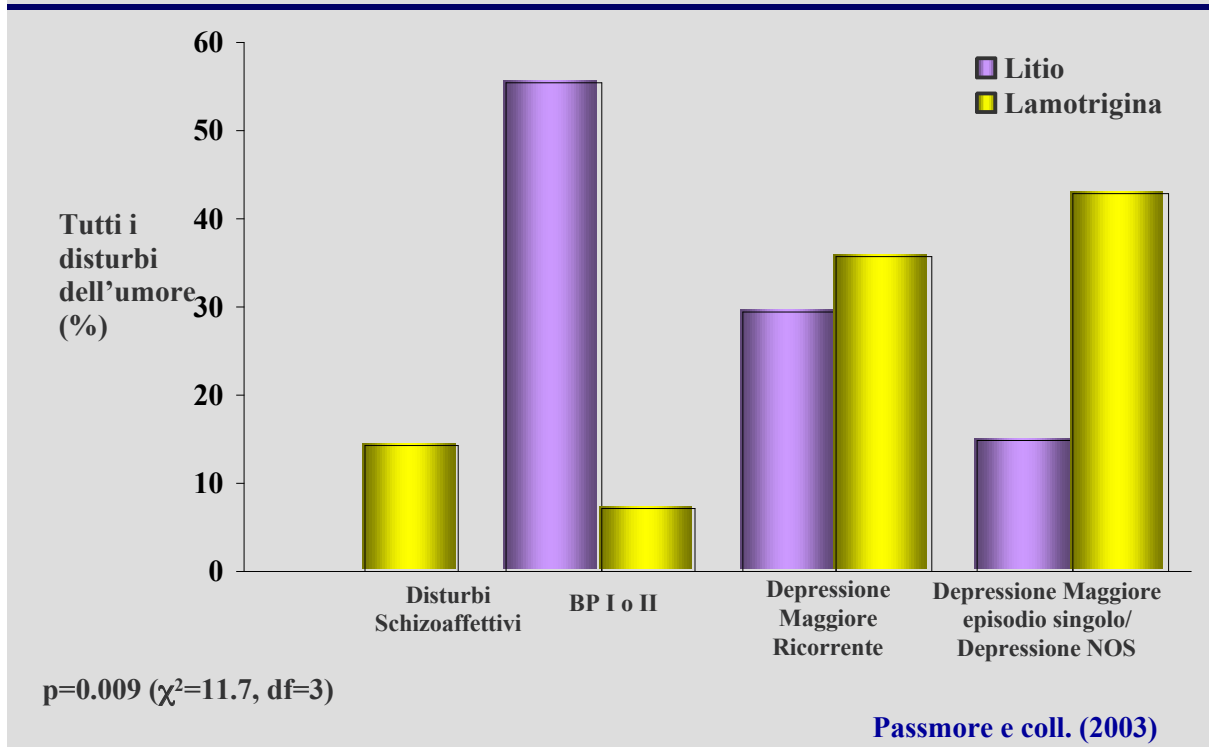
Riguardo all'impatto degli antidepressivi sul decorso del disturbo bipolare II, Amsterdam e

coll. (1998) hanno riportato una post-analisi di studi clinici su unipolari, notando che la percentuale di switch in mania con la fluoxetina era più alta nei bipolari II (5%) rispetto agli unipolari (0.5%). Tuttavia, dopo un anno di follow up, non risultavano differenze nei viraggi tra i bipolari II e gli unipolari, per cui gli autori interpretavano ciò come una dimostrazione della sicurezza degli SSRI. È importante sottolineare che questo studio non aveva un gruppo di confronto trattato con stabilizzanti dell'umore e non valutava i sintomi maniacali con scale idonee. Inoltre, il campione iniziale di 80 pazienti si era ridotto a 10 soggetti dopo un anno di follow up e, quindi, la mancanza di differenze era imputabile essenzialmente ad un errore statistico di tipo II. Il dato interessante di questo studio era che, comunque, i viraggi maniacali con la fluoxetina erano più alti nei bipolari, rispetto agli unipolari.

#### **Induzione di viraggi maniacali o ipomaniacali e rapida ciclicità**

In letteratura, le percentuali di viraggi ma-

**Figura 8. Diagnosi tra i familiari di pazienti che avevano risposto al litio ed alla lamotrigina**



niacali o ipomaniacali fra i pazienti con depressione bipolare trattati con antidepressivi vanno dal 10% al 70% (Moller e Grunze, 2000; Sachs, 2000). L'estrema variabilità di queste stime riflette le differenze nei campioni studiati; alcuni derivano da studi randomizzati controllati, altri da studi naturalistici; in alcuni casi ci si riferisce a pazienti trattati con antidepressivi in monoterapia, in altri a pazienti che assumevano contemporaneamente uno o più stabilizzanti. (Tabella 7 e Tabella 8).

Tra le varie classi di antidepressivi, i triciclici sembrano essere associati ad una percentuale maggiore di viraggi espansivi; gli IMAO non sembrano indurre un numero di "switch" più basso, benché si siano rivelati più efficaci dei triciclici in alcuni studi su pazienti con depressione bipolare I (per una rassegna vedi Goodwin e Jamison, 1990). Gli SSRI sembrerebbero determinare una percentuale inferiore di viraggi rispetto ai triciclici, tuttavia, questa considerazione deriva principalmente da una meta-analisi (Peet, 1994), nella quale viene riportata una percentuale di switch del 4% con gli SSRI, contro il 12% con triciclici ed il 4%

con placebo. Questi dati sono però estrapolati da prove cliniche su pazienti unipolari e, quindi, si limitano ai pazienti con disturbo bipolare tipo II inclusi in questi studi; inoltre le informazioni sui viraggi erano desunte dagli eventi avversi e non raccolte con strumenti specifici. I risultati di altri studi clinici recenti su pazienti unipolari trattati con fluoxetina e venlafaxina mostrano gli stessi limiti (Amsterdam, 1998; Amsterdam e Garcia-Espana, 2000). Per contro la letteratura internazionale e la pratica clinica quotidiana sono ricchissime di casi e serie di pazienti che riportano viraggi maniacali o ipomaniacali in trattamento con SSRI per depressione, disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbi del controllo degli impulsi e della condotta alimentare.

Le ricerche, che hanno tentato di valutare sistematicamente la prevalenza di viraggi espansivi e l'influenza su questi di una terapia concomitante con stabilizzanti, non sono molte. Bottlender e coll. (1998) hanno dimostrato un rischio di viraggio, nei pazienti bipolari I, del 25%; nel gruppo dei pazienti con "switch" maniacali o ipomaniacali, i triciclici erano utilizza-

ti molto più spesso (79.5%) rispetto al gruppo di coloro che non viravano (51.3%); viceversa gli stabilizzanti erano impiegati in misura minore nel gruppo dei pazienti che viravano (59% vs. 82.4%).

Questi dati confermano osservazioni precedenti secondo le quali i triciclici inducono viraggi con maggiore frequenza rispetto agli SSRI (Weissman e coll., 1988; Anthony e coll., 1985) e gli stabilizzanti sembrano svolgere un effetto

mento di 10 settimane, il 14% andava incontro a viraggi maniacali (6%) o ipomaniacali (8%). Tra i pazienti che entravano nella fase di mantenimento di un anno la percentuale dei viraggi saliva invece al 33% (20% ipomaniacali, 13% maniacali). Non c'erano differenze tra i vari antidepressivi per quanto riguarda le percentuali di switch, tuttavia, data la mancanza di un confronto col placebo, era difficile trarre conclusioni sulle differenze tra viraggi spontanei dovuti

**Tabella 7. Percentuali di viraggio (ipo)maniacale in corso di trattamento con lamotrigina e placebo**

	Lamotrigina (n=129)	Placebo (n = 65)
Ipomania	1.5 %	3.0 %
Mania	3.0 %	0.0 %
Episodi misti	<1 %	1.5 %
Tutti gli eventi	5.0 %	5.0 %

Calabrese e coll. J Clin Psychiatry, 1999; 60:79-88.

protettivo almeno parziale. Sfortunatamente, il numero degli studi controllati nei pazienti depressi bipolari nei quali la risposta agli SSRI è confrontata a quella agli antidepressivi triciclici è estremamente limitato. Poco numerosi sono anche gli studi con SSRI sulla depressione nel disturbo bipolare tipo I che hanno valutato il rischio di mania (Cohn e coll., 1989; Nemeroff e coll., 2001; Young e Jotte, 2000; Sachs e coll., 1994). Uno studio con fluoxetina (Cohn e coll., 1989) riporta una grande efficacia del farmaco, ma dimostra l'assenza di benefici in termini di rischio di viraggi verso la mania, in confronto all'imipramina. Due studi con paroxetina hanno trovato un rischio ridotto di mania, a confronto con imipramina o placebo in aggiunta al litio, (Nemeroff e coll., 2001) o con litio e valproato in monoterapia (Young e Jotte, 2000). Tuttavia questi due studi non hanno dimostrato una grande efficacia antidepressiva della paroxetina rispetto al litio o alla associazione litio e valproato. Un altro studio ha riportato un tasso di viraggi espansivi più basso con il bupropione rispetto alla desipramina, ma la casistica, 19 pazienti, era molto piccola (Sachs e coll., 1994).

Post e coll. hanno riportato i dati sui viraggi espansivi in una casistica di pazienti con depressione bipolare di uno studio in doppio cieco randomizzato di confronto tra bupropione, sertralina e venlafaxina utilizzati come terapia aggiuntiva agli stabilizzanti dell'umore. Dei pazienti inseriti nella fase acuta di tratta-

alla malattia e quelli scatenati dal trattamento antidepressivo, sia in termini di prevalenza che di tempo di comparsa.

Henry e coll. (2001) hanno confrontato i pazienti che viravano durante un trattamento con antidepressivi con quelli che non lo facevano in uno studio naturalistico della durata di 6 settimane. Viraggi espansivi erano presenti in 12 (27%) dei 44 pazienti studiati: di questi 7 (16%) presentavano ipomania e 5 (11%) mania. I viraggi erano significativamente meno frequenti nei pazienti che assumevano litio rispetto a quelli che non erano trattati con questo farmaco (15% vs. 44%). Il numero di episodi precedenti non si associava ad un rischio maggiore

**Tabella 8. Induzione di rapida ciclicità con antidepressivi**

13 studi in aperto dal 1956 (N almeno 40) 2% to 67% dopo trattamenti con antidepressivi (TCA e IMAO)
Per una rassegna della letteratura vedi:  Corryell e coll., 2003 Yildiz e Sachs, 2003 Kiltzieh e Akiskal, 1999

di switch, sebbene lo fossero i punteggi delle scale per l'ipertimia. Anche i risultati di questo studio suggeriscono che l'associazione con stabilizzanti dell'umore riduce, senza eliminarlo, il rischio di viraggi nei pazienti con depressione bipolare trattati con antidepressivi.

Sebbene le ricerche controllate siano essenziali, l'evidenza naturalistica può essere altrettanto utile. In tre studi su pazienti rapidi-ciclici, gli antidepressivi erano considerati la causa della rapida ciclicità nel 26-35% dei casi (Altshuler e coll., 1995; Koukopoulos e coll., 1980; Wehr, 1988). In un altro recente studio su pazienti trattati con i nuovi antidepressivi (Ghaemi e coll., 2000), l'uso di questi composti era iniziato mediamente 5 anni prima degli stabilizzanti dell'umore, e solo 1/3 del campione aveva una storia di uno stabilizzante in monoterapia. Circa la metà aveva una storia di mania o ipomania insorta con l'uso di antidepressivi, e circa 1/4 descriveva l'inizio di una rapida-ciclicità dopo aver iniziato gli antidepressivi. Mentre l'impiego di questi farmaci aumentava il numero di episodi all'anno, la percentuale di tempo di malattia depressiva era solo marginalmente ridotta. Inoltre, il miglioramento della sintomatologia depressiva era maggiore nei pazienti bipolari II piuttosto che nei bipolari I. In parte la riduzione del tempo trascorso in depressione era legata presumibilmente al viraggio in mania o ipomania; la qual cosa può essere sperimentata dal paziente come un miglioramento soggettivo, tuttavia rappresenta un segno d'instabilità in termini di risultati a lungo termine.

### Ricadute dopo sospensione degli antidepressivi

Non tutta la letteratura è concorde sul fatto che, nella depressione bipolare, gli antidepressivi siano sempre da utilizzare in misura limitata e per brevi periodi. In una revisione della letteratura, è stato, infatti, evidenziato un rischio elevato di ricadute depressive all'interruzione degli antidepressivi in una percentuale rilevante di pazienti bipolari (Altshuler e coll., 1999). Questa osservazione non è per niente inaspettata e non appare in contrasto con il rischio di induzione di rapida ciclicità riportato in altri studi.

Altshuler e coll. (2001) hanno esaminato il rischio di ricaduta depressiva in 25 pazienti bipolari, i quali avevano sospeso gli antidepressivi che assumevano in associazione con stabilizzanti dell'umore, con quello di 19 pazienti

che continuavano ad assumerli. La sospensione degli antidepressivi si associava ad un maggior numero di ricadute, mentre la loro continuazione come terapia di mantenimento per l'intero periodo dello studio non sembrava determinare un aumento dei viraggi. Più recentemente sono stati riportati risultati di uno studio prospettico di follow-up di un anno su 84 pazienti trattati con sertralina, venlafaxina e buoropione (Altshuler e coll., 2003). Il 71% di coloro che avevano sospeso gli antidepressivi presentava una ricaduta in confronto al 41% di quelli che continuava; il 18% dei pazienti sperimentava una ricaduta maniacale, ma solo il 6% stava assumendo antidepressivi al momento del viraggio.

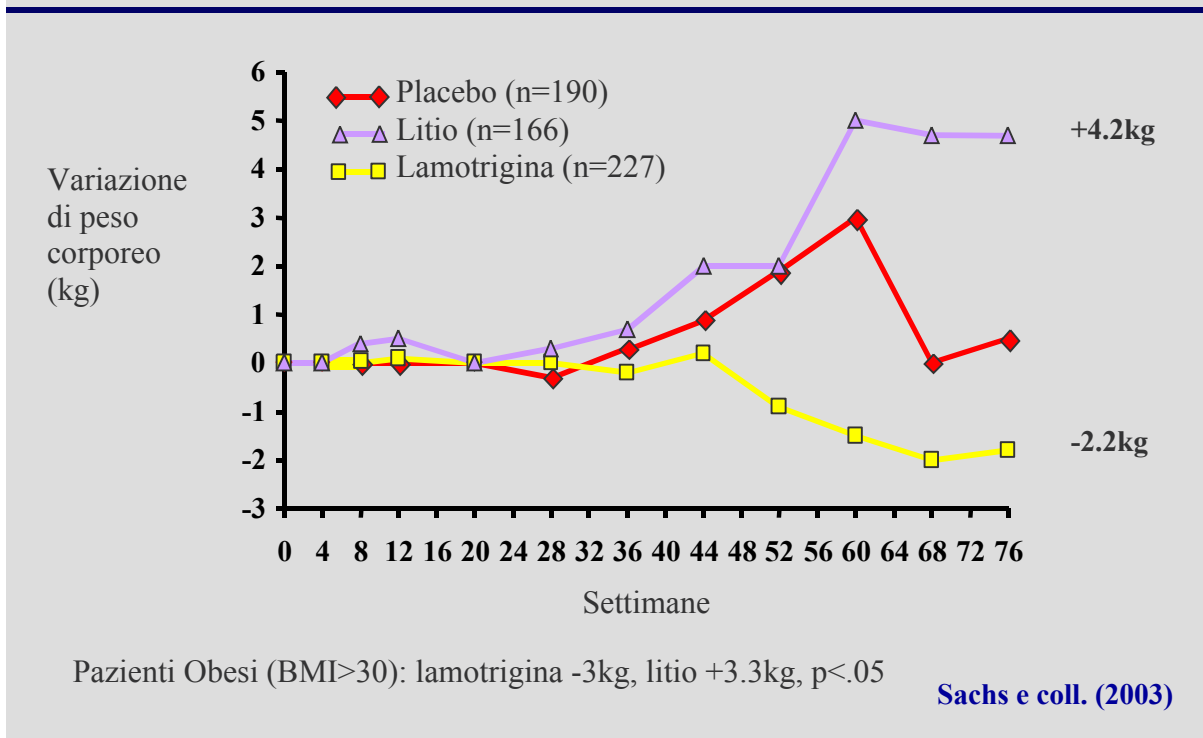
I risultati di questi due studi indicano chiaramente che, almeno per un sottogruppo di pazienti bipolari, l'uso degli antidepressivi in combinazione con gli stabilizzanti dell'umore sia indicato e necessario per prevenire gli episodi depressivi. Il dilemma clinico è come identificare i pazienti che con l'uso di antidepressivi, nel tempo, sviluppano un incremento della frequenza dei cicli e quali, interrompendo gli antidepressivi, rischiano di ricadere in una grave depressione. Fortunatamente tale problematica è meno frequente utilizzando stabilizzanti dell'umore; infatti, da una osservazione naturalistica (Ghaemi e Goodwin, 2001) risulta che solamente il 19% dei pazienti bipolari trattati con litio, antiepilettici o una loro combinazione richiede un trattamento aggiuntivo, a lungo termine, con antidepressivi.

### Strategia terapeutica

Gli studi sul trattamento acuto della depressione bipolare non dimostrano un'efficacia superiore dei nuovi antidepressivi rispetto ai sali di litio ed altri stabilizzanti. Inoltre i tassi di switch in mania o ipomania nei bipolari I o II non sono bassi, risultando tra il 15 e il 27%, sempre rispetto ad un trattamento con stabilizzanti dell'umore (Henry e coll., 2001; Goldberg e coll., 2001). Sembra quindi evidente che la miglior strategia per evitare i viraggi sia quella di non usare antidepressivi come prima scelta, soprattutto i triciclici, ed impiegare in prima istanza gli equilibratori dell'umore, ricorrendo al trattamento antidepressivo, in associazione, nelle forme più gravi o resistenti. Nonostante queste siano le evidenze empiriche disponibili, i farmaci più prescritti nel trattamento del disturbo bipolare sono gli antidepressivi, non gli sta-



**Figura 9. Variazioni di peso corporeo in pazienti con episodi depressivi o maniacali recenti trattati con litio, lamotrigina e placebo**



bilizzanti dell'umore. Nel 1998, 3 dei 4 agenti più utilizzati negli USA per il disturbo bipolare erano farmaci SSRI (fluoxetina, sertalina e paroxetina), con il valproato come quarto farmaco (IMS, 1998). Il fatto che gli antidepressivi non siano più efficaci degli stabilizzanti dell'umore nel trattamento della depressione bipolare è, quindi, sorprendentemente sottovalutato.

I dati ad oggi disponibili indicano con chiarezza come gli antidepressivi più utilizzati, sia triciclici che SSRI ed SNRI, non siano più efficaci del litio e della lamotrigina nel trattamento della depressione bipolare acuta a differenza di quello della depressione unipolare. Inoltre litio e lamotrigina hanno mostrato un'efficacia superiore agli antidepressivi nella prevenzione delle ricadute, senza rischi associati di rapida ciclicità. Non intendiamo affermare che gli antidepressivi non possano svolgere un ruolo nel trattamento della depressione bipolare acuta, ma i dati disponibili suggeriscono di utilizzare questi farmaci con maggiore prudenza ed associati agli stabilizzanti dell'umore. Inoltre, sarebbe da evitare l'esposizione a lungo termine dei pazienti bipolari ad elevati dosaggi di

antidepressivi. Infatti, non c'è alcuna evidenza empirica dell'efficacia profilattica di questi farmaci, seppure alcuni pazienti ricadono più facilmente dopo la loro sospensione, mentre esistono forti indicazioni di un loro coinvolgimento nell'induzione di rapida ciclicità e cronicità residua.

Per le ragioni sopra esposte, gli stabilizzanti dell'umore ed in particolare i sali di litio dovrebbero essere considerati come prima scelta nella depressione bipolare non psicotica. Nei pazienti particolarmente predisposti ai viraggi (ipo)maniacali può essere aggiunto un secondo stabilizzante. In questi casi lamotrigina e gabapentin sembrano offrire interessanti prospettive. Lamotrigina ha mostrato buone proprietà stabilizzanti nei pazienti con cicli rapidi e decorso depressivo del disturbo bipolare, mentre gabapentin sembra particolarmente utile quando c'è comorbidità con disturbi d'ansia o uso episodico di alcol (Perugi e coll., 2002).

L'impiego di lamotrigina nel trattamento a lungo termine delle forme bipolari a prevalente decorso depressivo appare interessante anche alla luce della considerazione che il farmaco

non sembra produrre l'aumento di peso che è comune con i Sali di litio e gli altri stabilizzanti, come pure con gli SSRI e gli antipsicotici atipici (Sachs e coll., 2003). Negli studi di confronto con i Sali di litio, Lamotrigina, a differenza di questi ultimi, non produce aumento di peso e nei pazienti obesi (BMI>30) sembra associarsi ad una riduzione ponderale significativa (Figura 9).

I sintomi psicotici sono comuni nella depressione bipolare (Marneros e coll., 1990) ed gli antipsicotici sono fondamentali nel trattamento di tale sintomatologia, in particolare se incongrua all'umore (Kaskey e coll., 1980). I nuovi antipsicotici atipici sembrano sufficientemente efficaci nel trattamento della depressione delirante da sostituire i neurolettici di vecchia generazione e, rispetto a questi composti sembrano avere minori potenzialità depressogene. Anche questi composti dovrebbero essere utilizzati in combinazione con stabilizzanti nelle forme resistenti o in quelle psicotiche per il minor tempo possibile. Olanzapina si è dimostrata utile in alcune forme resistenti a vari trattamenti antidepressivi, in particolare in combinazione con Fluoxetina; l'uso combinato dei due composti, infatti, sembra incrementare l'efficacia di entrambi. Al momento, non esistono evidenze di un'efficacia profilattica antidepressiva di Olanzapina, anche se sembra abbastanza dimostrato che il farmaco non induce sintomi depressivi nel trattamento a lungo termine

Per quanto riguarda gli stati misti depressivi, non essendo identificati dai manuali diagnostici, non vengono neppure menzionati nelle linee guida internazionali per la depressione bipolare. In realtà una larga parte di pazienti bipolari presenta durante la fase depressiva elementi contropolari soprattutto agitazione motoria ed accelerazione del pensiero. In questi casi la sintomatologia tende a cronicizzarsi ed a rispondere meno favorevolmente agli stabilizzanti. Gli antidepressivi, spesso responsabili della cronicizzazione, tendono a peggiorare la sintomatologia (Koukopoulos e coll., 1995; Koukopoulos e Koukopoulos, 1999). In alcuni casi è necessario l'impiego di stabilizzanti in associazione (sali di litio più anticonvulsivanti) o la combinazione con antipsicotici atipici. Quando il quadro misto depressivo persiste o è particolarmente grave (agitazione, elementi confusionali, arresto psicomotorio, catatonìa, rischio elevato di suicidio), deve essere considerata l'opportunità di impiegare la terapia elettro-convulsivante.

## CONCLUSIONI

Gli studi epidemiologici più recenti riconoscono al disturbo bipolare una prevalenza pari o maggiore al 5%. Questi disturbi sembrano molto più rappresentati di quanto si ritenesse in passato anche per quanto riguarda le casistiche cliniche. Queste osservazioni sono in parte il risultato di una definizione nuova e più ampia di spettro bipolare. Oltre al Disturbo Bipolare I classico, caratterizzato da episodi maniacali o misti con o senza depressione maggiore; rientrano in questo ambito le forme psicotiche, includendo le varianti schizoaffettive ed il disturbo Bipolare II, caratterizzato da depressione maggiore ricorrente associata a ipomania spontanea. Quest'ultimo rappresenta il fenotipo più comune di disturbo bipolare ed è spesso sotto-diagnosticato.

Vista l'estrema variabilità delle presentazioni cliniche e le difficoltà che s'incontrano nella diagnosi retrospettiva di mania ed ipomania, il problema della corretta identificazione del disturbo bipolare rimane ancora oggi aperto.

**Tabella 9. Linee guida dell'American Psychiatric Association per il trattamento della depressione bipolare**

<p>Treatment pharmacological first choice for less severe episodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lithium monotherapy</li> <li>lamotrigine monotherapy</li> </ul>
<p>Treatment pharmacological first choice for more severe episodes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lithium plus an antidepressant</li> <li>lamotrigine plus an antidepressant</li> </ul>
<p>Psychotherapy interpersonal or cognitive therapy can be useful as an adjunct</p>
<p>For severe episodes with psychotic and/or suicidal symptoms, consider ECT</p>
<p>In Bipolar II patients, consider first the possibility of using antidepressants</p>
<p>For Bipolar Depression Resistant consider the possibility of adding:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Bupropion</li> <li>Paroxetine</li> <li>MAOI</li> </ul>
<p>In refractory cases consider ECT</p>
<p>(A.P.A., Am J Psychiatry, 2002)</p>

Mania, ipomania, depressione psicotica e stati misti sono spesso misconosciuti e non individuati correttamente, con implicazioni rilevanti sul piano prognostico e delle scelte terapeutiche. Solo una maggiore diffusione delle conoscenze relative all'intero spettro dei disturbi dell'umore può consentire un corretto inquadramento diagnostico ed un migliore approccio terapeutico, a breve e a lungo termine, di queste condizioni morbose.

La depressione bipolare spesso non viene diagnosticata correttamente. La diagnosi non corretta delle forme bipolari II in parte riflette la mancanza di accordo sulla definizione di spettro bipolare e le difficoltà oggettive d'identificazione retrospettiva dell'ipomania. Tuttavia, anche la mania e la depressione bipolare I sono inclini alla sottodiagnosi, sia per la scarsa consapevolezza di malattia da parte del paziente, sia per le difficoltà di indagine dei sintomi maniacali da parte dei clinici.

L'uso di antidepressivi può essere problematico in molti pazienti con depressione bipolare e deve seguire ad una accurata diagnosi differenziale. I nuovi stabilizzanti dell'umore, come la lamotrigina, potrebbero fornire una nuova speranza ai clinici e ai pazienti, a patto che migliori la pratica diagnostica. Gli stabilizzanti, infatti, sono da considerare il trattamento di prima scelta per la depressione bipolare, con l'aggiunta di antidepressivi nelle forme più gravi e di antipsicotici, meglio se atipici, in quelle con sintomi psicotici. Sfortunatamente l'uso aggressivo di stabilizzanti dell'umore classici quali sali di litio, carbamazepina e valproato è limitato, talvolta, dagli effetti collaterali. I più recenti anticonvulsivanti sembrano rappresentare strumenti terapeutici importanti con un profilo di azione specifico e con effetti collaterali ridotti (Ghaemi e coll., 1996; Frye e coll., 1997; Keck e coll., 1996). In particolare, mentre la maggior parte degli stabilizzanti dell'umore sembra possedere prevalentemente proprietà antimaniacali e solo in misura minore effetti antidepressivi, lamotrigina sembra mostrare un profilo opposto. Il farmaco è infatti più efficace come antidepressivo e nella prevenzione della rapida ciclicità e delle ricadute depressive. Questa specificità offre anche prospettive interessanti per lo studio dell'impiego combinato di stabilizzanti ad azione complementare (ad esempio litio + lamotrigina).

Infine un problema ancora aperto rimane quello degli stati misti depressivi (depressione maggiore con sintomi ipomaniacali). Questi

ultimi sono particolarmente frequenti nei pazienti bipolari ospedalizzati ma, nonostante la loro rilevanza clinica, sono meno studiati e riconosciuti. Purtroppo nella letteratura contemporanea non esiste un'uniformità di linguaggio, e termini come "stato misto", "mania mista", "mania depressiva" e "mania disforica" sono utilizzati in modo intercambiabile. Sintomi ipomaniacali durante gli episodi depressivi come l'ideorrea, l'ipersessualità e l'agitazione psicomotoria non vengono considerati come possibili indicatori di stato misto dagli attuali sistemi classificativi. Sul piano operativo, questo limite nosografico rappresenta una vera e propria "tragedia" clinica (Akiskal e Pinto, 1999), poiché può influenzare negativamente la scelta delle terapie, privilegiando l'impiego dei farmaci antidepressivi rispetto a quello di stabilizzanti dell'umore, antipsicotici o alla terapia elettroconvulsivante. (Tabella 9).

## BIBLIOGRAFIA

- Abrams R, Taylor MA, 1974. Unipolar and bipolar depressive illness. Phenomenology and response to electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 30: 320-1.
- Akiskal HS, 1994. Dysthymic and cyclothymic depressions: Therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry* 55:46-52.
- Akiskal HS, Khani MK, Scott-Strauss A, 1979. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2:527-54.
- Akiskal HS, Mallya G, 1987. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 23:68-73.
- Akiskal HS, Maser JD, Zeller P, Endicott J, Coryell W, Keller M, 1995. Switching from "unipolar" to "bipolar II": an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52:114-23.
- Akiskal HS, Pinto O, 1999. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin No Am* 22:517-534.
- Akiskal HS, Placidi GF, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Maremmani I, Mallya G, Puzantian VR, 1998. TEMPS-I: Delineating the most discriminant traits of cyclothymic, depressive, irritable and hyperthymic temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord* 51:7-19.
- Akiskal HS, Puzantian VR, 1979. Psychotic forms of depression and mania. *Psychiatr Clin North Am* 2:419-439.
- Akiskal HS, Walker PW, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M, 1983. Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord* 5:115-128.

- Akiskal HS, Hantouche EG, Burgeois ML, 1998. Gender, temperament, and clinical picture in dysphoric mixed mania: Findings from a National French study (EPIDEP). *J Affect Disord* 50:175-86.
- Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L, 1995. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: A controversy revisited. *Am J Psychiatry*, 152: 1130-1138.
- Altshuler LL, Gitlin M, Frye M, 1999. Risk of depressive relapse in bipolar patients when antidepressants are discontinued. Presented at the Third International Conference on Bipolar Disorder, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.
- Altshuler LL, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman R, Gitlin M, Frye M, Mintz J, 2001. The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry*. 62(8):612-6.
- Altshuler LL, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R, 2003. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 160(7):1252-62.
- Amador XA, Flaum M, Andreasen NC, 1994. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51:826-36.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Ed. 4 (DSM-IV), 1994, Washington DC, APA Press.
- American Psychiatric Association, 2002. Practice guideline for the treatment of patients with Bipolar Disorder (Revision); Supplement to *Am J Psychiatry* 159:1-50.
- Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, 1998. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 8:435-40.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, 2000. Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 59: 225-9.
- Amsterdam JD, 1998. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 18:414-7.
- Andreasen NC, Endicott J, Spitzer RL, Winokur G, 1977. The family history method using diagnostic criteria. Reliability and validity. *Arch Gen Psychiatry* 34(10):1229-35.
- Andreasen NC, Akiskal HS, 1983. The specificity of Bleulerian and Schneiderian symptoms: A critical re-evaluation. *Psychiatr Clin North Am* 6:41-54.
- Angst J, 1973. The etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. *Foreign Psychiatry* 2 [Translated from the 1966 German version].
- Anthony JC, Folstein M, Ronamoski AJ, 1985. Comparison of the lay Diagnostic Interview Schedule and a standardized psychiatric diagnosis: Experience in eastern Baltimore. *Arch Gen Psychiatry* 42: 667-75.
- Baldessarini RJ, 2000. American biological psychiatry and psychopharmacology, 1944-1994. In: Menninger RW, Nemiah JC, eds. *American psychiatry after World War II (1944-1994)*. Washington, DC: American Psychiatric Press 371-412.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J, 2000. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord*. 61(1-2):13-22.
- Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayer E, Stabl M, 1989. Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM-III): an Austrian double-blind, multicentre study. *Br J Psychiatry Suppl* 6: 78-83.
- Benazzi F, 1997a. Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: A 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 43:163-66.
- Benazzi F, 1997b. Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: A 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 46: 73-77.
- Benazzi F, 1999. Prevalence of bipolar II disorder in atypical depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249:62-65.
- Berner P, Gabriel E, Katsching H, Kieffer W, Koehler K, Lenz G, Nutzinger D, Schanda H, Simhandl C, 1992. Diagnostic criteria for functional psychoses, 2nd ed. Cambridge, England UK.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Möller HJ, 1998. Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:296-300.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, 2000. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 57(5):481-9.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVaugh-Geiss J, 2003. Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 60(4):392-400.
- Bowden CL, 2001 Novel treatments for bipolar disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 60:661-671.
- Bunney WE Jr., Goodwin FK, Murphy DL, House KM, Gordon EK, 1972. The 'switch process' in manic-depressive illness, II: relationship to catecholamines, REM sleep, and drugs. *Arch Gen Psychiatry* 27:304-309.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, 1999. A double-blind

- placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 60: 79-88.
- Calabrese JR, Delucchi GA, 1990. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 147:431-4.
- Carlson GA, Goodwin FK, 1973. The stages of mania: A longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry* 28:221-228.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G, Soriani A, 1992. Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: With hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 26:127-40.
- Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF, 1989. A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4: 313-322.
- Coxhead N, Silverstone T, Cookson J, 1992. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 85: 114-118.
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, Keller MB, Leon AC, Akiskal HS, 1995. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry* 152:385-390.
- Coryell W, Endicott J, Keller M, 1992. Rapidly cycling affective disorder: Demographics, diagnosis, family history and course. *Arch Gen Psychiatry* 49: 126-131.
- Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J, Schettler P, Judd L, Mueller T, 2003. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 60(9):914-20.
- Dell'Osso L, Akiskal HS, Freer P, Barberi M, Placidi GF, Cassano GB, 1993. Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: Comparisons with manic and schizoaffective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243:75-81.
- Dell'Osso, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassano GB, Akiskal HS, 1991. The manic-depressive mixed state: Familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry and Clin Neurosci*. 240:234-39.
- Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT, 1993. Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry* 150:1548-1551.
- Dunner DC, Fieve RR, 1974. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 30:229-233.
- Erfurth A, Walden J, Grunze H, 1998. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology*. 38(3):204-5.
- Erfurth A, Kuhn G, 2000. Topiramate monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder: effects on mood, weight and serum lipids. *Neuropsychobiology* 42 Suppl S1: 50-51.
- Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR, 1968. The use of lithium in affective disorders. Acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 125: 487-91.
- Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, 1997. Clozapine in bipolar disorder: Treatment implications for other atypical antipsychotics. *J Affect Disord* 48: 91-104.
- Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh DA, Cora-Ocatelli G, Leverich GS, Post RM, 2000. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 20(6):607-14.
- Gershon ES, Guroff JJ, 1984. Information from relatives. Diagnosis of affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41:173-80.
- Ghaemi SN, Stoll AL, Pope HG, 1995. Lack of insight in bipolar disorder: The acute manic episode. *J Nerv Ment Dis* 183:464-7.
- Ghaemi SN, Hebben N, Sooll AL, 1996a. Neuropsychological aspects of lack of insight in bipolar disorder: A preliminary report. *Psychiatr Res* 65:113-20.
- Ghaemi SN, Sachs GS, Baldassano CF, 1996b. Treatment-resistant bipolar disorder: Clinical aspects and management. In: Pollack M, Rosenbaum JF, cds. *Challenges in psychiatric treatment. Pharmacologic and psychosocial strategies*. New York Guilford Press; 53-88.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK, 2000. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study. *J Clin Psychiatr* 61:804-8.
- Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ, 2001. Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 62:565-9.
- Ghaemi SN, Goodwin FK, 2001. Long-term naturalistic treatment of depressive symptoms in bipolar illness with divalproex versus lithium in the setting of minimal antidepressant use. *J Affect Disord* 65(3):281-7.
- Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L, 1998. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 155:1753-1755.
- Goldberg JF, Rabin A, Whiteside JE, 2001. Prevalence and risks associated with antidepressant-induced mania. Presented at the American C Psychiatric Association Annual Meeting, New Orleans.
- Goodwin FK, Jamison KR, 1990. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.
- Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE, 1972. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 129: 44-47.
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Schmidt S, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Muller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GA, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T, 1997. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomised

- study. *J Affect Disord* 43(2):151-61.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire D, Sechter d, Azorin JM, Burgeois M, Fraud JP, Catenet-Duchene L, 1998. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 50: 163-73.
- Henry C, Sorbara F, Lacotte J, 2001. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: Identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 62:249-55.
- Himmelhoch JM, 1998. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: Data, theory and clinical issues. *J Affect Disord* 50:203-213.
- Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ, 1976. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 33:1062-1066.
- Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 628-634.
- Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P, 1991. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 148: 910-916.
- IMS. National disease and therapeutic index. Plymouth Meeting, New Jersey: IMS America, 1998.
- Kahlbaum KL. Die katatonie oder das Spannungsirresein. Berlin, Verlag August Hirshwald, 1874.
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, 1982. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: A prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 39: 1065-9.
- Kaskey GB, Nasr S, Meltzer HY, 1980. Drug treatment in delusional depression. *Psychiatry Res* 2: 267-77.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, 1996. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 57:147-51.
- Keitner GI, Solomon DA, Ryan CE, 1996. Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 37:362-7.
- Kessell A, Holt NF, 1975. A controlled study of a tetracyclic antidepressant - maprotiline (Ludiomil). *Med J Aust* 1: 773-776.
- Kilzieh N, Akiskal HS, 1999. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatr Clin North Am.* 22(3):585-607.
- Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L, 1980. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol* 13: 156-167.
- Koukopoulos A, Koukopoulos A, 1999. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psych Clin N Am* 22:547-564.
- Koukopoulos A, Pani L, Serra G, Minnai G, Reginaldi D, 1995. Anxious-excited depression: A mixed affective syndrome. *L'Encephale* 6:33-36.
- Koukopoulos A, Reginaldi P, Laddomada G, Florio G, Serra G, Tondo L, 1980. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsych* 13:156-67.
- Kraepelin E (1899/1921), 1921: Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: ES Livingstone.
- Kretschmer E, 1936. *Physique and Character*. London, Kegan, Paul, Trench, Trubner and Co., Ltd.
- Kupfer DJ, Chengappa KN, Gelenberg AJ, Hirschfeld RM, Goldberg JF, Sachs GS, Grochocinski VJ, Houck PR, Kolar AB, 2001. Citalopram as adjunctive therapy in bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 62(12):985-90
- Lambert PA, Venaud G, 1992. Comparative study of valpromide versus lithium in treatment of affective disorders. *Nervure* 5: 57-65.
- Leonhard K, 1957. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Akademie Verlag, Berlin.
- Lish J, Dime-Meenan S, Whybrow P, 1994. The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 31: 281-94.
- Lusznat RM, Murphy DP, Nunn CM, 1988. Carbamazepine vs. lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 153: 198-204.
- Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M, 1994. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151: 1015-1019.
- Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS, 1997. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting: the high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry* 38(2): 102-8.
- Marneros A, Deister A, Rohde A, 1990. The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. *Bipolar diseases. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 240: 77-84.
- McElroy SL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Hudson JI, Phillips KA, Strakowski SM, 1996. Are impulse-control disorders related to bipolar disorder? *Compr Psychiatry* 37:299-240.
- Mendels J, Secunda SK, Dyson WL, 1972. A controlled study of the antidepressant effects of lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 26:154-157.
- Michalakeas A, Skoutas C, Charalambous A, Peristeris A, Marinos V, Keramari E, Theologou A, 1994. Insight in schizophrenia and mood disorders and its relation to psychopathology. *Acta Psychiatr Scand.* 90(1):46-9.
- Moller HJ, Grunze H, 2000. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch*

- Psychiatry Clin Neurosci. 250(2):57-68.
- Neele E. Die phasischen Psychosen nach ihrem Erscheinungs- und Erbbild. Barth, Leipzig, 1949.
- Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, 2001. Double-blind, placebo controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psych* 158:906-12.
- Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe S, 1981. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 73(1):95-6.
- Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C, Teehan A, Alda M, 2003. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord*. 5(2):110-4.
- Peet M, 1994. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 164: 549-50.
- Perris C, 1966. A study of bipolar (manic-depressive) and bipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 42, suppl. 194: 153-194.
- Perugi G, Akiskal HS, Lattanzi L, Cecconi D, Mastrocinque C, Patronelli A, Vignoli S, 1998. The high prevalence of soft bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry* 39:63-71.
- Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, 1997. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 43, 169-180.
- Perugi G, Akiskal HS, Rossi L, Paiano A, Quilici C, Madaro D, Musetti L, Cassano GB, 1999. Chronic Mania: family history, prior course, clinical picture and social consequences. *Br J Psychiatry* 173, 514-518.
- Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, Musetti L, 2000. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 41:13-18.
- Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D, 2001. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 67(1-3):105-14.
- Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS, 2002. The effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder. Is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? *J Clin Psychopharmacol* 22(6):584-91.
- Pinto OC, Akiskal HS, 1998. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 51: 333-343.
- Placidi GF, Lenzi A, Lazzarini F, Cassano GB, Akiskal HS, 1986. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 47: 490-494.
- Pope HG, Lipinski JF, 1978. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: A reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 35: 811-828.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Frye MA, 1997. Drug-induced switching in bipolar disorder. *CNS Drugs* 8: 352-365.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Berne PP, Joffe RT, 1986. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 143: 29-34.
- Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ, 1973. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry* 28: 337-341.
- Prien RF, Klett CJ, Caffey EM Jr, 1974. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Am J Psychiatry* 131: 198-203.
- Prien RF, Klett CJ, Caffey EM, 1979. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. *Arch Gen Psychiatry* 29:420-5.
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, 1994. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: A report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 41:109-104.
- Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, 1981. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. *Arch Gen Psychiatry* 38:902-7.
- Regier DA, Kaelber CT, 1995. The epidemiologic catchment area (ECA) program: Studying the prevalence and incidence of psychopathology. In: Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP, eds. *Textbook in psychiatric epidemiology*. New York: John Wiley 133-57.
- Regier DS, Farmer ME, Rae DS, Loskce BZ, Keith SD, Judd LL, Goodwin FK, 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 264:2511-2518.
- Rihmer Z, 1990. Dysthymia: A clinician's perspective, in Burton SW and Akiskal HS (eds.): *Dysthymic Disorder*. London, Gaskell, Royal College of Psychiatrists, pp 112-125.
- Rosen LN, Rosenthal NE, Van Dusen PH, Dunner DL, Fieve RR, 1983. Age at onset and number of psychotic symptoms in bipolar I and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 140(11): 1523-4.
- Rosenthal TL, Akiskal HS, Scott-Strauss A, Rosenthal RH, David M, 1981. Familial and developmental factors in characterological depressions. *J Affect Disord* 3: 183-192.
- Sachs GS, Collins MC. A placebo-controlled trial of divalproex sodium in acute bipolar depression [abstract]. Presented at the 40th annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; Dec 9-13, 2001; Waikola, Hawaii

- Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, 1994. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 55:391-3.
- Sachs GS, Thase ME, Otto MW, Bauer M, Miklowitz D, Wisniewski SR, Lavori P, Lebowitz B, Rudorfer M, Frank E, Nierenberg AA, Fava M, Bowden C, Ketter T, Marangell L, Calabrese J, Kupfer D, Rosenbaum JF, 2003. Rationale, design, and methods of the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*. 53(11):1028-42.
- Sachs GS, 2003. Unmet clinical needs in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 23(Suppl 1):S2-8.
- Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spenser KA, Feldman PD, Meltzer HY, 2001. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psych* 158: 131-134.
- Simhandl C, Denk E, Thau K, 1993. The comparative efficacy of carbamazepine low and high serum level and lithium carbonate in the prophylaxis of affective disorders. *J Affect Disord* 28: 221-231.
- Simpson SG, Folstein SE, Meyers DA, Mc Mahon FJ, Brusco DM, De Paulo JR Jr, 1993. Bipolar II: The most common bipolar phenotype? *Am J Psychiatry* 150:901-903.
- Soares JC, 2000. Recent advances in the treatment of bipolar mania, depression, mixed states, and rapid cycling. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 183-196.
- Sonne SC, Brady KT, 1999. Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin No Am* 22:609-627.
- Sprock J, 1988. Classification of schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry* 29:55-71.
- Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, West SA, 1996. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 153:674-676.
- Strober M, Carlson G, 1982. Bipolar illness in adolescents with major depression. *Arch Gen Psychiatry* 39:549-55.
- Sultzer DL, Cummings JL, 1989. Drug-induced mania causative agents, clinical characteristics and management. A retrospective analysis of the literature. *Med Toxicol Adv Drug Exper* 4:127-143.
- Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM, 2001. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord*. 67(1-3):45-59.
- Thase ME, Sachs GS, 2000. Bipolar Depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 48:558-572.
- Tohen M, Baker RW. Olanzapine and olanzapine plus fluoxetine vs.. placebo for bipolar depression [abstract]. Presented at the 155th annual meeting of the American Psychiatric Association. May 18-23, 2002; Phila-delphia, Pa
- Tohen, M., Milton, D.R. and Davis, A.R., 2002a. Olanzapine versus divalproex for the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 154, pp. 1011-1017.
- Tohen, M., Chengappa, K.N., Suppes, T., Zarate, C.A., Calabrese, J.R., Bowden, C.L. et al., 2002b. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 59, pp. 62-69.
- Tondo L, Baldessarini LU, 1998. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry* 155: 1434-1436.
- Toni C, Perugi G, Mata B, Madaro D, Marenmami I, Akiskal HS, 2001. Is mood-incongruent manic psychosis a distinct subtype? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(1):12-7
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR, 1980. Morbidity risks of sch:zophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 137:497-504.
- Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB, Akiskal HS, 1999. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 99:110-9.
- Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood-stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002;63:508-512
- Watanabe S, Ishino H, Otsuki S, 1975. Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in tritment of depression. *Arch Gen Psychiatry* 32. 659-668.
- Wehr TA, Goodwin FK, 1987. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144:1403-1411.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW, 1988. Rapid cycling affective disorder: Contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 145:179-84.
- Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, 1988. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 18:141-53.
- Weygandt W, 1899. *Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins*. Lehmann, Munchen.
- Winokur G, Clayton PJ, Reich T, 1969. *Manic depressive illness*. St. Louis: CV Mosby.
- Winokur G, Coryell W, Endicott J, Akiskal HS, 1993. Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar) and primary depressive disorder (unipolar). *Am J Psychiatry* 150:1176-1181.
- Winokur G, Turvey C, Akiskal H, Coryell W, Solomon D, Leon A, Mueller T, Endicott J, Maser J, Keller M, 1998. Alcoholism and drug abuse in three groups bipolar I, unipolars and their acquaintances. *J Affect Disord* 50:81-89.
- World Health Organization, 1992. *The ICD-10*



- classification of mental and behavioral disorders. WHO, Geneva Switzerland.
- Worrall EP, Moody JP, Peet M, Dick P, Smith A, Chambers C, Adams M, Naylor GJ, 1979. Controlled studies of the acute antidepressant effects of lithium. *Br J Psychiatry*. Sep;135:255-62.
- Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V, 2003. Bipolar depression: criteria for treatment selections, definition of refractoriness, and treatment options. *Bipolar Disorder* 5:85-97.
- Yildiz A, Sachs GS, 2003. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry*. 64(7):814-8.
- Young L, Jotte R, 2000. Double blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 157:124-6.





*Living in the past, Oslo, Norway, 1977*



cod. 38890162

Depositato al Ministero della Salute in data 23 Dicembre 2003

© Icro Maremmuni