

AU-CNS



Hilping people to understand
neuroscientific updates

Associazione per l'Utilizzo delle
Conoscenze Neuroscientifiche
in fini Sociali
Petraranta, Lazio - Pisa



G. De Lisi

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

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

IX

Diretti da
Giulio Perugi e Iero Marenmani

PROBLEMATICHE TERAPEUTICHE DEI PAZIENTI CON DISTURBO BIPOLARE E ABUSO DI SOSTANZE



PACINEditore
MEDICINA

AU-CNS

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 6(1)-2004

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

© 2004 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 Febbraio 2004 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

Problematiche terapeutiche dei pazienti con disturbo bipolare e abuso di sostanze

Giulio Perugi^{1,2} e Icro Maremmani^{1,2,3}

¹Dipartimento di Psichiatria NFB
Università di Pisa

²Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"
Pisa

³Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali
Pietrasanta (Lucca)

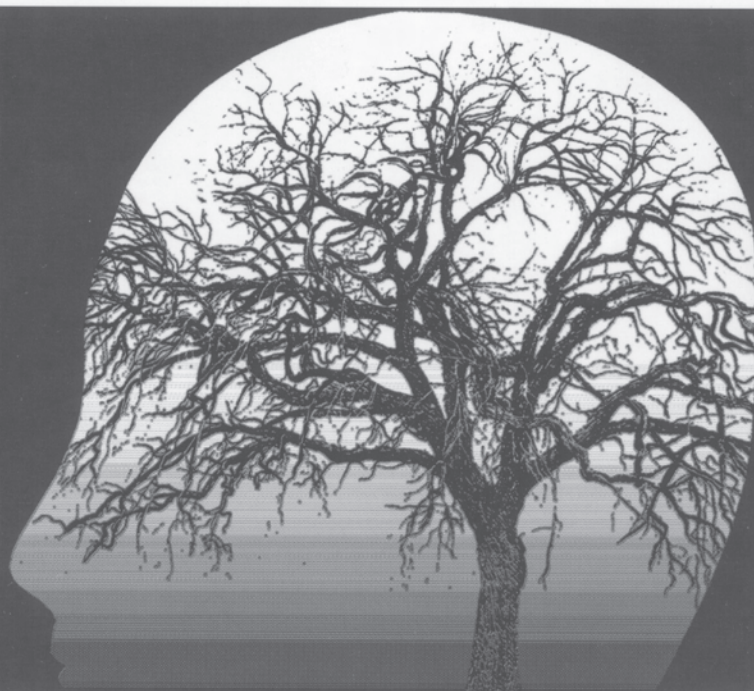
Aggiornamenti in PSICHIATRIA

è un supplemento di:

ISSN 1592-1638

Heroin Addiction and Clinical Problems

Periodico quadrimestrale - Spec. in Abb. Post. 45% - art. 2 comma 20/B Legge 662/96 - Aut. trib. di Pisa n.5 del 9-3-2000



the official journal of

Europad

European Opiate Addiction Treatment Association

PACINIeditore
MEDICINA

AU-CNS

ISC
AU-CNS

PROBLEMATICHE TERAPEUTICHE DEI PAZIENTI CON DISTURBO BIPOLARE E ABUSO DI SOSTANZE

Giulio Perugi^{1,2} e Icro Maremmani^{1,2,3}

¹ Dipartimento di Psichiatria, NFB, Università di Pisa

² Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa

³ Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali, Pietrasanta (Lucca)

RIASSUNTO

Alcuni disturbi mentali, che condividono un comune terreno biologico con la tossicodipendenza, possono imprimere una spinta particolare alle dinamiche su cui si fonda il rischio di divenire tossicomani. In particolare, i disturbi dello spettro bipolare – e i suoi assetti temperamentalmente di ipertimia e ciclotimia – sono a rischio elevato per l'uso di sostanze e per la progressione verso l'assunzione continuativa e lo sviluppo di condotte tossicomane. Le fasi ipomaniacali hanno un rischio particolarmente elevato in quanto si associano ad un aumento della ricerca di stimoli e a disinibizione comportamentale. Il contributo della bipolarità al processo della tossicodipendenza è di solito misconosciuto perché le sue espressioni attenuate e subcliniche, come ad esempio le forme bipolari II e quelle temperamentalmente ciclotimiche, non sono tenute nella giusta considerazione dai clinici. Sul piano terapeutico, la sfida posta dalla doppia diagnosi consiste nella necessità di mettere in campo una doppia competenza medica, in modo da poter rispondere adeguatamente alla duplicità del problema. L'uso in associazione di agonisti oppiacei e stabilizzanti dell'umore può consentire risultati a breve e a lungo termine difficilmente raggiungibili con i due trattamenti impiegati separatamente. La presente concettualizzazione dei rapporti tra tossicomania e disturbi dello spettro bipolare non ha solamente un valore euristico importante, ma anche conseguenze rilevanti sul piano della pratica clinica e delle scelte terapeutiche

Parole chiave: Doppia Diagnosi - Tossicomania/Tossicodipendenza - Disturbo Bipolare - Trattamento Metadonico

SUMMARY

The co-existence with other mental disorders shared neurobiological ground on which certain psychopathologic dispositions impart an enhanced risk of becoming addicted. In particular, we suggest that the bipolar spectrum – and its hyperthymic and cyclothymic temperamental substrates – is at special risk for substance use, possibly stepping towards addiction through enduring exposure to intrinsically dependence-producing substances. In our experience, the contribution of bipolarity to the addictive process is often missed, because attenuated and subclinical expressions of bipolarity, such as bipolar II disorder and cyclothymia, are insufficiently appreciated by clinicians. Finally, the use of agonist treatment in dual diagnosis heroin addicts has allowed us to gather valuable knowledge about their intrinsic, and historically and clinically documented, mood-regulating effects. We submit that the present conceptualization of the link between addictive and bipolar disorders has not only a heuristic scientific value, but also relevant clinical and therapeutic implications.

Keywords: Dual Diagnosis - Addiction - Bipolar Disorder - Methadone Treatment

Lo spettro bipolare comprende un gruppo di disturbi caratterizzati dal persistere a lungo termine di instabilità affettiva e dalla tendenza a sviluppare fasi di inibizione o eccitamento delle varie funzioni psichiche: umore, pensiero e psicomotricità. L'alternanza estremamente variabile tra fasi depressive ed espansive è considerata tipica; tuttavia, spesso, si possono verificare episodi nei quali si osserva la combinazione contemporanea di sintomi opposti di

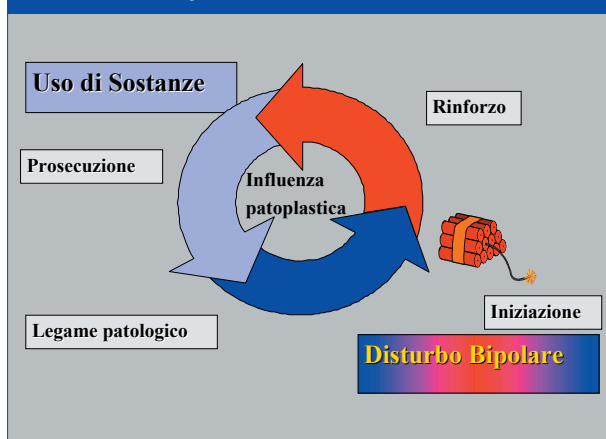
eccitamento e inibizione, gli stati misti. Le oscillazioni timiche variano in quanto a gravità, durata e sequenza. L'eccitamento patologico in reazione a trattamento farmacologico con antidepressivi o quello indotto da sostanze sono, oggi, considerati appartenenti allo spettro bipolare, cosicché la dicotomia un tempo esistente tra euforia spontanea e indotta da sostanze è di fatto superata (60).

Gli elementi psicopatologici essenziali della tos-

sicomania sono rappresentati dal craving e dalla perdita del controllo sulle spinte istintuali, comuni anche ad altri disturbi mentali. Il craving, per esempio, si può descrivere come una smania, urgente, di conquistare un obiettivo, come una dose di sostanza, o anche alcune fonti non chimiche di gratificazione, come cibo, sesso, etc. (74). In un'ottica psicopatologica, le spinte legate al craving e le condotte tese a conquistare la sostanza somigliano da vicino all'eccitamento ipomaniacale dei pazienti bipolari. L'uso della sostanza stessa assume il ruolo di un'idea prevalente e di uno scopo prioritario, al quale l'individuo tende, seguendo una spinta appetitiva in grado di oscurarne ogni altra. Così, al di là delle differenze cliniche, (ipo)mania e tossicomania condividono l'aspetto dell'eccitamento comportamentale e dell'iperattività impulsive tese al soddisfacimento del piacere soggettivo.

Disturbi dello spettro bipolare e tossicomania, spesso, tendono a coesistere e a rappresentare un fattore di rischio reciproco (Figura 1); le due condizioni possono essere viste in una prospettiva clinico-fisiopatologica unitaria.

Figura 1. Rapporti tra disturbi dell'umore e uso di sostanze



Questa prospettiva, spesso assente nella letteratura che si occupa di dipendenze, offre l'opportunità di una migliore comprensione sul piano fisiopatologico e clinico e di un approccio terapeutico più corretto alla doppia diagnosi.

IL CONCETTO DI DOPPIA DIAGNOSI

Con la dizione "doppia diagnosi" si fa riferimento all'associazione tra tossicomania e un altro disturbo mentale, con un'importante restrizione concettuale. Non si ricorre al termine di doppia diagnosi per indicare genericamente una situazione di concomitanza tra due sindromi psichiatriche, di cui una è la tossicomania, ma piuttosto la coesistenza di due malattie mentali indipendenti. Il concetto di doppia diagnosi si distingue, quindi, da quello più ampio di comorbidità, che indica semplicemente la coesistenza di

due disturbi mentali che potrebbero condividere aspetti etiopatogenetici a comune. Le condizioni in doppia diagnosi originano, invece, da due processi indipendenti, che condividono un comune substrato anatomo-fisiologico, il sistema nervoso centrale, e pertanto hanno numerose influenze reciproche (89). La tossicomania ed il disturbo mentale spesso si intersecano e rappresentano una condizione di "doppio danno", che insiste sulle stesse strutture e sugli stessi circuiti cerebrali. Dal punto di vista clinico e terapeutico, la sfida posta dal concetto di doppia diagnosi consiste nella necessità di mettere in campo una doppia competenza, in modo da poter rispondere adeguatamente alla duplicità del problema.

Le malattie mentali che corrono parallele con la tossicomania a livello clinico e biologico sono quelle che con maggiore probabilità si riscontrano nelle popolazioni di tossicomani. Le diverse condizioni psicopatologiche hanno un impatto differente sull'accesso alle sostanze d'abuso, sulle interazioni con esse e sulle dinamiche che conducono alle pratiche di autosomministrazione o di astensione. I disturbi dell'umore di tipo bipolare possono presentare la stessa natura egosintonica e lo stesso meccanismo auto-amplificante delle tossicomanie. Ne consegue che la concomitanza dei quadri clinici può produrre un effetto catalizzante reciproco. Da un lato, i disturbi dell'umore amplificano il rinforzo comportamentale indotto dalle sostanze d'abuso e, quindi, la probabilità di un uso continuativo; dall'altro, l'esposizione cronica alle sostanze e l'acquisizione di una nuova "taratura" del sistema edonico sul livello dell'euforia può costituire una compromissione ulteriore dell'equilibrio istintivo-affettivo.

LO SPETTRO BIPOLARE

Quello che oggi è definito ufficialmente "disturbo bipolare" era conosciuto, nel secolo scorso, come "malattia maniaco-depressiva" e comprendeva uno spettro ampio di sindromi cliniche. Kraepelin (36), infatti, nell'ultima classificazione da lui proposta, oltre alle forme classiche di mania e melanconia, riconduceva nell'ambito della malattia maniaco-depressiva alcune condizioni depressive ricorrenti, perché si presentavano alternate ad episodi di eccitamento maniaco di ridotta intensità (ipomania), a disposizioni temperamentali di tipo "maniaco" (ipertimico), ciclotimico o irritabile.

Nei sistemi classificativi più recenti proposti sia dall'American Psychiatric Association (DSM-IV, 1994 (1)), che dalla World Health Organization (ICD-10, 1992 (96)), queste forme bipolari attenuate sono in larga parte sconosciute. Il disturbo bipolare viene identificato esclusivamente, in maniera restrittiva, con le forme classiche della malattia maniaco depressiva (disturbo bipolare I) o, in secondo luogo, con quelle forme nelle quali la depressione si associa a fasi di "ipomania" (disturbo bipolare II), intesa come un periodo di elevazione del tono af-

fettivo di intensità ridotta rispetto alla mania e della durata di almeno 4 giorni.

In base a questi criteri diagnostici, la prevalenza dei disturbi bipolari è stata stimata intorno all'1-2% della popolazione generale e al 10-15% di tutti i disturbi dell'umore (67, 93). In realtà queste percentuali non sono in linea con il concetto più ampio di spettro bipolare sviluppatosi negli ultimi vent'anni (3, 4, 10), che abbraccia numerose condizioni, da alcune forme di disturbo schizoaffettivo, agli stati misti (26, 49), alla depressione con ipomania fino alle forme depressive associate ad aspetti temperamentali di tipo ciclotimico o ipertimico (11, 20, 22). A sostegno di un concetto ampio di bipolarità depongono alcune ricerche genetiche (14), nelle quali si è osservato come i gemelli monozigoti, discordanti per disturbi dell'umore maggiori, risultino ampiamente concordanti per alcune dimensioni temperamentali ("mood-labile temperaments"). Lo spettro bipolare, secondo Akiskal e collaboratori è riportato in tabella 1.

Tabella 1. Spettro Bipolare

Bipolare 1/2	disturbo schizoaffettivo maniacale
Bipolare I	depressione e mania
Bipolare I e 1/2	depressione e ipomania protratta
Bipolare II	depressione e ipomania
Bipolare II e 1/2	depressione e ciclotimia
Bipolare III	depressione e ipomania farmacologica
Bipolare III e 1/2	bipolarità associata ad uso di stimolanti
Bipolare IV	depressione e temperamento ipertimico
Da Akiskal e Pinto, 1999	

La tabella 2 elenca i fattori metodologici che condizionano la diagnosi di disturbo bipolare nelle casistiche cliniche.

Un limite importante dei sistemi nosografici attuali (ICD-10, DSM-IV) è rappresentato dall'esclusione dell'ipomania farmacologica dallo spettro bipolare, contrariamente a quanto asserito da numerose ricerche sull'argomento (3, 7, 12, 15, 66, 85, 86, 91). In studi prospettici è stato osservato che quasi tutti i pazienti adulti con episodi ipomaniacali farmacologici nel proseguo degli anni sviluppano ipomania o mania spontanee (3); questo si verificherebbe anche nel caso di adolescenti depressi (85). Deve essere ricordato che l'ipomania farmacologica può verificarsi anche in pazienti affetti da distimia (69, 71), da fobia sociale, disturbo ossessivo-compulsivo o altri disturbi d'ansia (31, 62). In questi casi, l'inibizione ansiosa o sociale rappresenterebbe un equivalente depressivo.

Tabella 2. Fattori metodologici che condizionano la diagnosi di disturbo bipolare nelle casistiche cliniche

Ampiezza dei criteri diagnostici
Strumenti utilizzati
Competenza dell'intervistatore
Popolazioni studiate
Dimensioni del campione in studio
Osservazioni singole/osservazioni ripetute
Intervista al paziente con/senza coinvolgimento dei familiari
Momento dell'intervista (rispetto alle fasi di malattia)

La delimitazione dello spettro clinico dei disturbi bipolari non rappresenta solo l'oggetto di speculazioni teoriche, ma ha importanti ricadute sul piano operativo, consentendo di individuare condizioni fenomenologicamente diverse, che tuttavia hanno rapporti stretti con molti disturbi del comportamento, dal discontrollo degli impulsi all'uso di sostanze, e richiedono alcune linee di intervento comuni nella gestione del trattamento (32, 42).

Per la loro prevalenza sul piano epidemiologico e per la frequente comorbidità con altri disturbi mentali e con l'abuso di sostanze, le forme bipolari II hanno una particolare importanza per la definizione dello spettro bipolare. Questo sottotipo diagnostico si riferisce alla condizione in cui uno o più episodi depressivi si alternano con episodi ipomaniacali. La quasi totalità di questi pazienti giunge all'osservazione clinica e richiede aiuto durante le fasi depressive. L'esatta identificazione diagnostica dipende quindi dalla prontezza del paziente a ricordare esattamente le fasi ipomaniacali, ma soprattutto dalla consapevolezza che queste ultime costituiscono degli episodi di malattia. Non sempre, infatti, il paziente riconduce alla malattia comportamenti e manifestazioni ipomaniacali, che interpreta piuttosto come segni di benessere.

Lo studio francese EPIDEP (28), basato su un campione clinico di pazienti ricoverati o ambulatoriali, afferenti sia a centri ospedalieri che universitari, ha fornito dati molto significativi sull'elevata prevalenza del disturbo bipolare II nei pazienti che hanno come episodio indice una depressione maggiore. All'intervista basale, il 22% dei primi 250 soggetti considerati ha una storia passata di ipomania; un mese dopo, al 40% dei pazienti era posta la diagnosi di disturbo bipolare II sulla base di una valutazione più approfondita, di informazioni raccolte da familiari e amici, oppure grazie all'osservazione diretta dell'ipomania da parte del clinico.

La diagnosi di disturbo bipolare II richiede, quindi, un approccio più raffinato ed articolato rispetto a quanto solitamente consente l'impiego di interviste strutturate e risulta possibile solo a condizione di un'indagine anamnestiche longitudinale accurata, focalizzata sul riconoscimento degli episodi ipoma-

niacali e dei comportamenti ad essi correlati (periodi di iperattività inusuale, discontrollo degli impulsi, condotte inappropriate ed insolite).

La questione della comorbidità tra disturbo bipolare II, disturbi d'ansia, bulimia, abuso di sostanze e disturbi di personalità è sicuramente molto complessa e suscettibile di interpretazioni patogenetiche disparate (61); verosimilmente, la disregolazione affettiva del bipolare II si estende oltre l'euforia e la depressione per includere, fra gli altri, stati di arousal affettivo negativo, come il panico, l'irritabilità e la instabilità dell'umore. Lo studio dell'NIMH sui pazienti unipolari che diventano bipolari II ha fornito alcune informazioni importanti, a questo proposito. Dei 559 pazienti con depressione maggiore all'inizio dello studio, 48 diventavano bipolari II durante un'osservazione prospettica della durata di 11 anni (8). Le variabili che caratterizzavano questi 48 bipolari II alla valutazione iniziale erano l'età di esordio precoce, la ricorrenza degli episodi depressivi, la percentuale elevata di divorzi e/o separazioni e disadattamento scolastico e/o lavorativo, atti "antisociali" isolati, abuso di sostanze; in breve una storia di vita tempestosa e ricca di cambiamenti. Inoltre, l'episodio depressivo indice era caratterizzato da alcuni aspetti peculiari, come la presenza di ansia fobica, sensibilità interpersonale, sintomi ossessivo-compulsivi, somatizzazioni (subpanico), 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" con aspetti "borderline". Anche alcuni attributi temperamentali, quali le fluttuazioni dell'energia e la tendenza a costruzioni fantastiche (day dreaming), già descritti da Kretschmer (37) per il temperamento ciclotimico, si dimostrano essenziali (sensibilità del 91%) nell'identificare i soggetti che passano dalla depressione all'ipomania. Il disturbo bipolare II risulta, dunque, un disturbo affettivo complesso, nel quale l'estrema instabilità dell'umore e biografica risulterebbe sostenuta soprattutto da un'intensa disregolazione temperamentale. Sfortunatamente, i maggiori sistemi diagnostici (ICD-10 e DSM-IV) sono orientati prevalentemente sui sintomi, e non prendono in considerazione le disposizioni temperamentali.

I concetti di forma attenuata o subclinica e quello di temperamento non sono sovrapponibili. Infatti, con il termine temperamento si identifica una condizione che riconosce una chiara base costituzionale, non necessariamente patologica (in taluni casi ben adattata o iperadattiva), nella quale la sintomatologia affettiva si esprime in forma attenuata, è presente fin dall'infanzia-adolescenza e tende a rimanere relativamente stabile per l'intero arco esistenziale. Il temperamento nell'arco della vita può rimanere tale, senza una progressione verso episodi affettivi maggiori, oppure rappresentare una predisposizione agli episodi di malattia; dopo la remissione da que-

sti episodi, i pazienti tendono di solito a ritornare al loro temperamento di base.

Sebbene lo studio dei temperamenti affettivi sia stato largamente trascurato dalla psichiatria ufficiale contemporanea e dalla psicologia clinica, numerosi studi su larga scala hanno esaminato il disturbo ciclotimico e le sue varianti. Akiskal e coll. (6) hanno riportato che circa il 10% dei pazienti afferiti ad una clinica per disturbi affettivi presentava cambiamenti d'umore subsindromici. Questi soggetti erano giovani adulti, i quali riferivano storie di vita tumultuose, con fallimenti sentimentali, ripetuti cambiamenti di lavoro o di indirizzo scolastico, frequenti spostamenti geografici, e poliabuso di sostanze. Utilizzando i criteri per il temperamento ciclotimico sviluppati da Akiskal e coll. (9) (tabella 3), in uno studio comprendente 1010 studenti di età fra i 14 e i 26 anni, le oscillazioni sottosoglia tra periodi subdepressivi ed ipomaniacali venivano registrate nel 6.3% (65).

Tabella 3. Criteri per il temperamento ciclotimico

Oscillazioni bifasiche dell'umore, viraggi improvvisi da una fase all'altra, di breve durata, intercalati da rari periodi intervallari di eutimia

Almeno 4 fra i seguenti sintomi rappresentano un tratto stabile del soggetto:

- inibizione (rallentamento) alternato ad eutonia
- fragilità dell'autostima con oscillazione fra bassa ed elevata fiducia in se stessi
- riduzione (contrazione) del flusso verbale alternata a momenti di loquacità
- stato di confusione mentale alternato a periodi di acutezza e lucidità creativa
- esplosioni di pianto immotivato alternate ad eccessiva inclinazione verso scherzi e facezie
- periodi di isolamento in se stessi alternati ad una impulsiva ricerca di compagnia

Da Akiskal e coll., 1998

I limiti fra ciclotimia, temperamento ciclotimico e disturbi di personalità del cluster drammatico non sono ben definiti. Quando le oscillazioni affettive sono associate ad importanti conseguenze sul funzionamento sociale e a conflitti interpersonali, il temperamento ciclotimico ed i disturbi di personalità del cluster drammatico (in particolare il disturbo borderline di personalità) risultano, in larga parte, sovrapponibili. Analogamente nei pazienti con personalità borderline sono state trovate elevate percentuali di ciclotimia (40) e/o diagnosi di spettro bipolare "soft" (17). In uno studio tedesco (75) sui "disturbi di personalità subaffettivi", il disturbo "borderline" ed il temperamento ciclotimico risultavano ampiamente sovrapponibili. A questo proposito, Stone (83) sostiene che il temperamento irritabile rappresenta la patologia nucleare sottostante la personalità borderline, nella quale altri autori hanno inoltre intravisto un fattore predittivo di ipomania

farmacologica (6, 41). La tendenza dei soggetti ciclotimici e con tratti di tipo borderline a presentare fasi ipomaniacali e/o maniacali durante il trattamento con antidepressivi e ad avere una storia familiare per disturbi bipolari rappresentano dei validatori esterni dell'ipotesi secondo cui le due diverse condizioni sarebbero sostenute da un identico substrato.

Un altro studio importante sulla ciclotimia è stato condotto in un college di studenti di Albany, New York (18, 35); gli autori, utilizzando i criteri sviluppati all'università del Tennessee, hanno riportato che il 4-6% del campione indagato presentava un disturbo ciclotimico. Oltre al rilievo che la ciclotimia era significativamente più comune nei figli dei soggetti affetti da disturbo bipolare rispetto ai controlli, lo studio evidenziava la tendenza di alcuni di questi studenti ciclotimici a sviluppare stati depressivi, a presentare condotte suicidarie e ad abusare di sostanze.

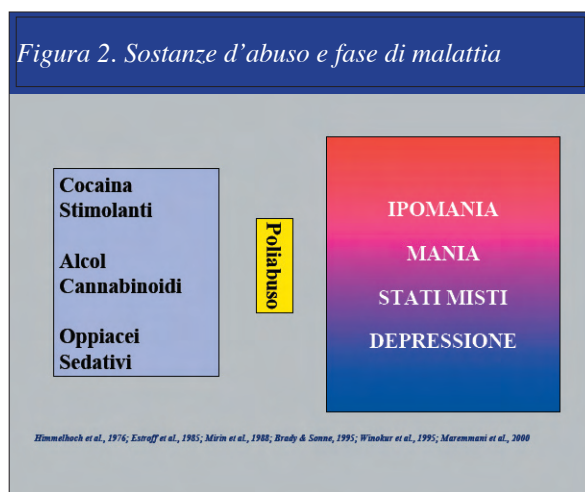
Lo spettro bipolare include, quindi, una vasta gamma di manifestazioni psicopatologiche, da gravi stati misti psicotici a forme attenuate di ipomania, a disposizioni temperamentali. Esistono inoltre numerose condizioni che suggeriscono una diatesi per disturbo bipolare e che quindi devono essere esplorate attentamente. Una storia di iperattività nell'infanzia è più frequente nei pazienti bipolari rispetto agli unipolari (98), così come una storia di abuso di stimolanti e alcool (68, 81, 99). In questo senso devono essere considerate la stagionalità, l'elevata ricorrenza degli episodi depressivi, i periodici stati di irritabilità, di neuroastenia o di disturbi del sonno. Anche il decorso episodico del disturbo ossessivo-compulsivo si associa frequentemente al disturbo bipolare II e deve suggerire, quindi, un'attenta valutazione 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 (54).

Vista l'estrema variabilità delle presentazioni cliniche e le difficoltà che si incontrano nella diagnosi retrospettiva di mania ed ipomania, il problema della corretta identificazione del disturbo bipolare rimane, ancora oggi, aperto. Solo una diffusione maggiore delle conoscenze relative all'intero spettro bipolare può consentire un corretto inquadramento diagnostico ed un migliore approccio terapeutico a breve e a lungo termine non solo al disturbo dell'umore, ma anche a tutte le condizioni che spesso si presentano in comorbidità e tra le quali l'uso di sostanze rappresenta la più comune.

RAPPORTI TRA SPETTRO BIPOLARE E TOSSICODIPENDENZA

I pazienti bipolari abusano spesso di alcool, eroina e cannabis (13, 21, 23, 25, 27, 30, 44, 47, 55, 68, 92), specialmente durante le fasi espansive (13, 23, 25, 29, 84, 92, 99) e con frequenza decisamente

maggiore dei soggetti affetti da depressione unipolare (13, 68) (vedi figura 2).



D'altro canto, i disturbi dell'umore sono tra i vari disturbi mentali quelli che più spesso si presentano in comorbidità con i quadri di dipendenza (19, 38, 70, 73, 78, 82, 94, 97). Gli episodi depressivi e quelli ipomaniacali sono comuni nelle varie fasi d'una storia di dipendenza, mentre le fasi maniacali gravi sembrano piuttosto rare (51, 56, 57, 72).

In considerazione delle proprietà anti-disforiche degli oppiacei, si è ipotizzato che, nei soggetti con disturbi dell'umore, l'eroina possa essere assunta inizialmente a scopo autoterapeutico; nel tempo si instaurerebbe una situazione di dipendenza per l'acquisizione di tolleranza all'azione anti-disforica della droga e la suscettibilità conseguente alla disforia in assenza di eroina. Gli oppiacei potrebbero così legare alcuni utilizzatori partendo da un meccanismo di automedicazione, attraverso il quale le risorse endogene sarebbero progressivamente danneggiate (33).

In contrasto con questa ipotesi, la maggioranza dei tossicomani indica la ricerca attiva di piacere, euforia, disinibizione come motivo iniziale dell'uso di droghe e sembra in qualche modo rincorrere questo tipo di stimolazione, anche quando si sviluppano livelli di tolleranza elevati. Peraltro, gli stessi individui non mostrano alcuna appetizione, tantomeno preferenza, verso sostanze cross-reattive, utili come anti-astinenziali ed antidisforici, come il metadone, che però non sono in grado di produrre euforia in individui tolleranti. Pertanto, la teoria dell'automedicazione non sembra una chiave fondamentale per ricostruire le dinamiche che conducono alla tossicomania i pazienti con disturbi dell'umore.

Nella nostra esperienza, i disturbi dello spettro bipolare, in particolare le forme di tipo II, sono i disturbi mentali più comuni tra gli eroinomani ammessi in un programma di trattamento metadonico (44, 47), mentre i disturbi depressivi unipolari sono di gran lunga meno frequenti, più o meno alla pari dei

disturbi psicotici non affettivi. Il disturbo bipolare è frequente anche nelle popolazioni in mantenimento con naltrexone (45). Il disturbo bipolare, quindi, ha una prevalenza tra gli abusatori ed i tossicomani che non dipende dalla gravità della tossicomania, ed è paragonabile tra i quadri meno gravi, per i quali è proponibile un trattamento naltrexonico, e quelli di gravità medio-elevata, per i quali il trattamento metadonico è la prima scelta (50).

La predisposizione all'abuso di sostanze abbraccia l'intero spettro bipolare. In effetti, non sono soltanto i bipolari I ad avere un'elevata prevalenza di tossicodipendenza. Una storia familiare e personale di disturbo bipolare II si associa ad abuso d'alcool in pazienti socialfobici (63), e si configura come il segno della predisposizione biologica che giustifica la maggiore impulsività e le condotte a rischio in un gruppo di pazienti altrimenti protetto dall'uso di sostanze.

Lo studio dei profili temperamentali affettivi può contribuire a comprendere meglio il ruolo dei disturbi dell'umore nei fenomeni droga-correlati. I temperamenti ipertimico e irritabile sono risultati essere a rischio per l'uso di sostanze in 1010 adolescenti, selezionati tra una popolazione di studenti, dopo aver escluso la presenza di disturbi mentali maggiori e valutati mediante un questionario per i temperamenti affettivi (il TEMPS-I di Akiskal & Mallya) ed un questionario che indaga l'abitudine all'uso di sostanze (2, 65). Più elevato è il punteggio sulla scala dell'ipertimia, maggiore la propensione all'uso d'alcool. Inoltre, il temperamento ciclotimico correla con l'abuso di alcool e sostanze in pazienti con depressione atipica e vari disturbi d'ansia (64).

Valutando i temperamenti affettivi in un gruppo di eroinomani in mantenimento metadonico e in un gruppo di controllo di non abusatori appartenente allo stesso contesto ambientale, il temperamento ciclotimico era il più rappresentato tra gli eroinomani e l'unica variabile in grado di discriminare tra eroinomani e controlli (45, 46). L'associazione tra tossicomania e ciclotimia era indipendente dalla presenza o assenza di doppia diagnosi, suggerendo così un modello esplicativo secondo il quale non sarebbero gli episodi affettivi maggiori, ma l'assetto temperamentale subclinico, a favorire l'ingresso e lo sviluppo della tossicodipendenza.

Per quanto concerne il profilo temperamentale, gli eroinomani sono caratterizzati da uno stereotipo con una componente maggiore d'instabilità affettiva (ciclotimia) e una meno prominente di tipo distimico. Infine, la condizione meno probabile negli eroinomani sarebbe l'assenza di un disturbo affettivo, insieme all'assenza di familiarità per disturbi dell'umore e di temperamento affettivo (45).

I pazienti caratterizzati stabilmente da intensa reattività o brusche oscillazioni dell'umore e comportamenti impulsivi, con la possibilità che questi facciano da innesco all'abuso di sostanze, possono

incontrare i criteri per il disturbo borderline di personalità. Quest'ultimo, come detto sopra, è considerato da alcuni una variante del disturbo bipolare, data la sua ampia sovrapposizione con i quadri di ciclotimia in comorbidità con disturbi d'ansia o da abuso di sostanze (2, 5, 60). Anche in questo caso, è stato dimostrato che questo tipo di pazienti, soggetti a vissuti emotivi intensi e bruscamente cangianti, ricorrono alle sostanze psicotrope in contesti che ne richiamano specificamente la ricerca del piacere/disinibizione, piuttosto che sulla scorta di emozioni soggettivamente spiacevoli, quali quelle che invece preludono alle condotte autolesive (95).

Il ruolo dei temperamenti affettivi e della costituzione bipolare nel problema della tossicodipendenza si delinea poi ulteriormente nel senso già indicato, quando si consideri il legame tra temperamento e sieropositività HIV (59): gli assetti temperamentali ciclotimico e ipertimico sono infatti fattori di rischio rispetto alla sieropositività, così da suggerire un'influenza diretta sul decorso e la prognosi della tossicodipendenza stessa e dei disturbi dell'umore.

La concomitanza di una tossicodipendenza e di un temperamento ciclotimico o ipertimico agirebbe quindi come catalizzatore di una serie di rischi di ordine infettivologico e tossicologico legati al grado d'impulsività e di "cecità al rischio". D'altra parte, al di fuori della tossicomania i soggetti con una struttura di tipo bipolare si distinguono dagli altri rispetto alla qualità e all'intensità della reazione affettiva provocata dalle sostanze: in un gruppo di pazienti con depressione, i soggetti con diagnosi longitudinale di disturbo bipolare, ma non gli altri, sono in grado di sviluppare euforia da amfetamina (80). La tabella 4 riassume i rapporti fra disturbo bipolare e dipendenza da eroina, mentre nella tabella 5 sono riportate le conseguenze della bipolarità nei pazienti tossicodipendenti.

IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Gli oppiacei ad azione prolungata come regolatori dell'umore

L'uso degli oppiacei nel trattamento dei disturbi

<i>Tabella 4. Rapporti tra disturbi dell'umore e tossicodipendenza</i>
I disturbi dell'umore sono la comorbidità più frequente nella tossicodipendenza
I disturbi dello spettro bipolare sono più frequenti dei disturbi depressivi
Lo spettro bipolare: <ul style="list-style-type: none"> - può essere considerato un fattore di rischio per la tossicodipendenza - influenza le manifestazioni cliniche - condiziona l'approccio terapeutico all'abuso di sostanze

Tabella 5. Conseguenze dell'uso di sostanze sui disturbi dello spettro bipolare

Difficoltà diagnostiche
Instabilità sintomatologica
Aumento del rischio di ricaduta
Cronicizzazione
Aumento del rischio suicidario
Induzione di stati misti
Induzione di sintomi psicotici
Scarsa risposta ai trattamenti

mentali è, ad oggi, un fronte ancora fermo, nonostante le prove delle loro proprietà anti-disforiche, ansiolitiche e antiaggressive (89). Purtroppo, il timore di indurre epidemie tossicomane, indipendentemente dal tipo di oppiaceo introdotto, è prevalso sull'interesse scientifico per le proprietà psicotrope primarie di questa classe di sostanze e sul bisogno, da parte dei clinici, di presidi efficaci nella gestione della disforia e dell'aggressività. Gli oppiacei sono utilizzati correntemente nel trattamento dei quadri clinici da abuso di oppiacei stessi, in individui già tolleranti, e nella terapia del dolore. D'altro lato, invece, solo un piccolissimo corpo di dati è disponibile per quanto concerne l'efficacia antidepressiva di questi composti (24, 52, 53) e senza nessuna ricaduta pratica sull'impiego clinico in queste sindromi. Ne risulta che gran parte della conoscenza a proposito delle proprietà psicotrope degli oppiacei è stata ricavata dall'osservazione delle popolazioni di tossicomani.

I livelli di psicopatologia hanno certamente un impatto negativo sull'esito dei programmi terapeutici per la tossicomania: livelli maggiori all'ingresso in trattamento rendono più difficoltosa la stabilizzazione e aumentano la probabilità che il paziente interrompa il programma, prima di aver potuto ottenere un qualche controllo del comportamento tossicomano. I soggetti con livelli elevati di compromissione psicopatologica, che iniziano il trattamento di mantenimento metadonico, richiedono dosaggi più elevati del farmaco per raggiungere la stabilizzazione. In particolare, i dosaggi tendono ad essere maggiori per i soggetti con comportamenti violenti, aggressività, irritabilità e vissuti intensi di rabbia ed ostilità (48). Analogamente, dosi maggiori sono utili per costruire in pazienti psicotici o paranoici una sorta di ammortizzatore comportamentale, per fornire propulsione all'apparato ipodionico di alcuni soggetti distimici e per estinguere una serie di sintomi fisici di tipo somatoforme. Inoltre, quelle stesse condizioni che richiedono un livello maggiore di copertura oppioide nei programmi con agonisti, sono destinate ad una risposta peggiore ai programmi di mantenimento con antagonisti. Infatti, i soggetti disforici, psicotici e aggressivi hanno bassa probabilità di restare in trattamento di mantenimen-

to con naltrexone (dati personali non pubblicati). Questa incompatibilità tra antagonismo oppioide e psicopatologia è stata appurata in un sottogruppo di eroinomani già selezionati all'ingresso per l'assenza di tolleranza, mediante un test al naloxone. Pertanto, gli effetti dei farmaci oppioidergici sulle condizioni psichiatriche dei soggetti trattati per abuso/dipendenza da oppiacei si esplicano al di là degli stati di astinenza.

Anche se i tossicomani con doppia diagnosi necessitano di dosi metadoniche di stabilizzazione più elevate, i risultati che si ottengono sulle condotte tossicomane sono equivalenti (47). Sembra quindi che, nella misura in cui sono impiegati dosaggi adeguati e si riesce ad attendere un tempo sufficiente, i tossicomani con doppia diagnosi sono destinati ugualmente a ridurre le proprie condotte appetitive e ottenere gli stessi vantaggi terapeutici. In effetti, il tasso di ritenzione a 8 anni di eroinomani con doppia diagnosi in un programma di mantenimento metadonico è addirittura maggiore di quello dei tossicomani puri. La tendenza a rimanere in un programma di mantenimento è esattamente l'opposto dell'inclinazione tipica dei tossicomani, che eventualmente optano per interventi brevi, non strutturati e per un rapido disimpegno dalle terapie farmacologiche. Il tempo trascorso in trattamento prima di ottenere la stabilizzazione comportamentale non dipende semplicemente dall'entità del dosaggio raggiunto alla fine, ma esprime la gradualità con cui il dosaggio è "aggiustato" rispetto ad una instabilità doppia, che non è solo di natura tossicomana, ma anche legata al disturbo mentale concomitante (46).

Per quanto riguarda i pazienti con Disturbo Bipolare I in mantenimento metadonico, ci sono osservazioni in aperto su come il metadone favorisca la stabilizzazione dell'umore (58) e possa migliorare la sintomatologia psicotica (39). La ritenzione a breve termine è, tuttavia, problematica per questi pazienti e, anche se coloro che riescono a superare le prime fasi di terapia metadonica tendono a restare in trattamento, il Disturbo Bipolare I è la diagnosi che correla con il minor tasso di ritenzione (43). L'impiego in associazione con composti antimaniacali e stabilizzanti può verosimilmente aumentare i tassi di ritenzione, favorendo una migliore aderenza ai trattamenti.

Trattamento del disturbo bipolare in doppia diagnosi

Nel nostro paese, gli ambiti della psichiatria e della medicina delle dipendenze sono rimasti a lungo separati in relazione ad una concezione non-medica, o comunque non-psichiatrica, dell'addiction. Si comprende, quindi, come gli studi sull'uso degli stabilizzanti dell'umore e degli antimaniacali nella doppia diagnosi siano stati rivolti principalmente a quadri, nei quali l'abuso di sostanze rappresenta una condizione secondaria e di minore gravità rispetto

al disturbo dell'umore e non riguardino quasi mai popolazioni di tossicomani cronici. La letteratura disponibile non suggerisce, comunque, per i farmaci antimaniacali un'utilità specifica nei quadri di tossicodipendenza da eroina. Per quanto concerne altre sostanze d'abuso, come alcool e cocaina, sono invece disponibili alcuni studi di efficacia, con un limite principale: i soggetti valutati sono sia tossicomani cronici che abusatori sporadici. Tuttavia, abuso ed addiction non rappresentano due livelli di gravità della stessa condizione, ma due fenomeni qualitativamente diversi.

Per contenere l'uso di sostanze sono stati utiliz-

è ben documentata (13, 23, 25, 29, 84, 92, 99) così come l'aumento delle condotte di abuso durante le fasi espansive (13, 23, 25, 29, 84, 92, 99), anche se per l'alcool esiste probabilmente un'associazione più eterogenea tra abuso e stato affettivo (13, 23, 25, 29, 84, 92, 99).

L'impulsività rappresenta un sintomo caratteristico delle fasi espansive del disturbo bipolare ed un aspetto psicopatologico proprio dei quadri di abuso e dipendenza. La stessa addiction può essere inquadrata, sul piano psicopatologico, come una forma cronica e grave di discontrollo degli impulsi. L'impulsività abituale come tratto temperamenta-

Tabella 6. Studi controllati con stabilizzanti dell'umore classici ed antipsicotici atipici e numero totale di pazienti inclusi

	Litio	Valproato	Carbamazepina	Olanzapina	Risperidone	Quetiapina
Episodio Maniacale	6 Studi 682 pz	5 Studi 616 pz	3 Studi 131 pz	7 Studi 1623 pz	3 studi 567 pz	1 Studio 30 pz
Mantenimento	5 Studi 717 pz	3 Studi 473 pz	5 Studi 278 pz	4 Studi 561 pz		
Episodio Depressivo	3 Studi 133 pz		1 Studio 35 pz	1 Studio 788 pz		

Studi randomizzati con placebo e/o comparatore attivo con almeno 30 pazienti arruolati.

Non sono considerati gli studi in aperto.

Mantenimento di almeno 24 mesi.

Tabella 7. Efficacia dell'olanzapina nel ridurre il craving in pazienti con uso di sostanze e disturbo bipolare o schizoaffettivo tipo bipolare

Paziente	Diagnosi	Sostanza d'abuso	Intensità del craving al baseline	Intensità del craving dopo il trattamento
1	Disturbo bipolare NAS	alcool	7	1
2	Disturbo schizoaffettivo tipo bipolare	cocaina	7	2
3	Disturbo bipolare I	alcool	6	3
4	Disturbo schizoaffettivo tipo bipolare	cocaina	7	2

Terapia: Olanzapina ad una dose compresa tra 10 e 20 mg/die (tutti i pazienti stavano assumendo altri farmaci)

- Sattar e coll., J Clin Psychopharmacol, 23:413-415; 2003

- Sattar e Bhatia, J Clin Psychiatry, 64:969; 2003

zati sia antipsicotici che sali di litio ed antiepilettici, con l'obiettivo di ottenere normalizzazione affettiva per favorire il controllo, almeno parziale, della spinta verso le sostanze (tabella 6 e tabella 7).

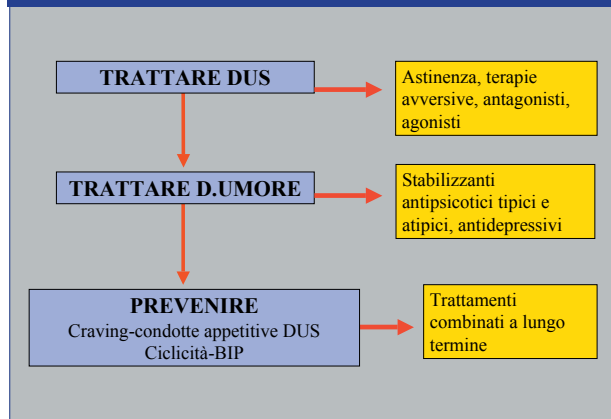
L'ipotesi di fondo si basa sulla teoria secondo la quale l'uso di sostanze si perpetua come meccanismo patologico di automedicazione rispetto a sintomi affettivi. Secondo un'altra prospettiva, invece, la chiave per l'inizio, la prosecuzione, e la ripresa dell'uso di sostanze sono l'eccitabilità e l'impulsività, quindi la polarità espansiva, ricercata parallelamente all'effetto euforizzante delle sostanze d'abuso. In letteratura, l'associazione mania-abuso

le, tipica degli ipertimici e dei ciclotimici (disturbo borderline di personalità), è un fattore di rischio per un coinvolgimento precoce nell'abuso di sostanze.

Alcune droghe ad azione psicostimolante, tipicamente la cocaina, oltre ad aggravare la sintomatologia espansiva, tendono a produrre quadri di addiction con impulsività parossistica, come testimoniato dalla minor attenzione per le precauzioni igieniche, il coinvolgimento in attività criminali, le condotte aggressive e il consumo intensivo (binge) con i rischi dell'intossicazione acuta. In questi quadri, la cronicità del craving e della ricerca della sostanza è concomitante a fasi di particolare eccitazione

comportamentale. Nelle forme di addiction in cui non esiste una terapia anticraving specifica, l'uso di farmaci antimaniacali e stabilizzanti può comunque controllare i parossismi impulsivi.

Figura 3. Trattamento della doppia diagnosi tra disturbi da uso di sostanze (DUS) e spettro bipolare. (approccio gerarchico)



Nel trattamento dei pazienti con doppia diagnosi tra uso di sostanze e disturbo bipolare è buona norma seguire un approccio gerarchico al problema

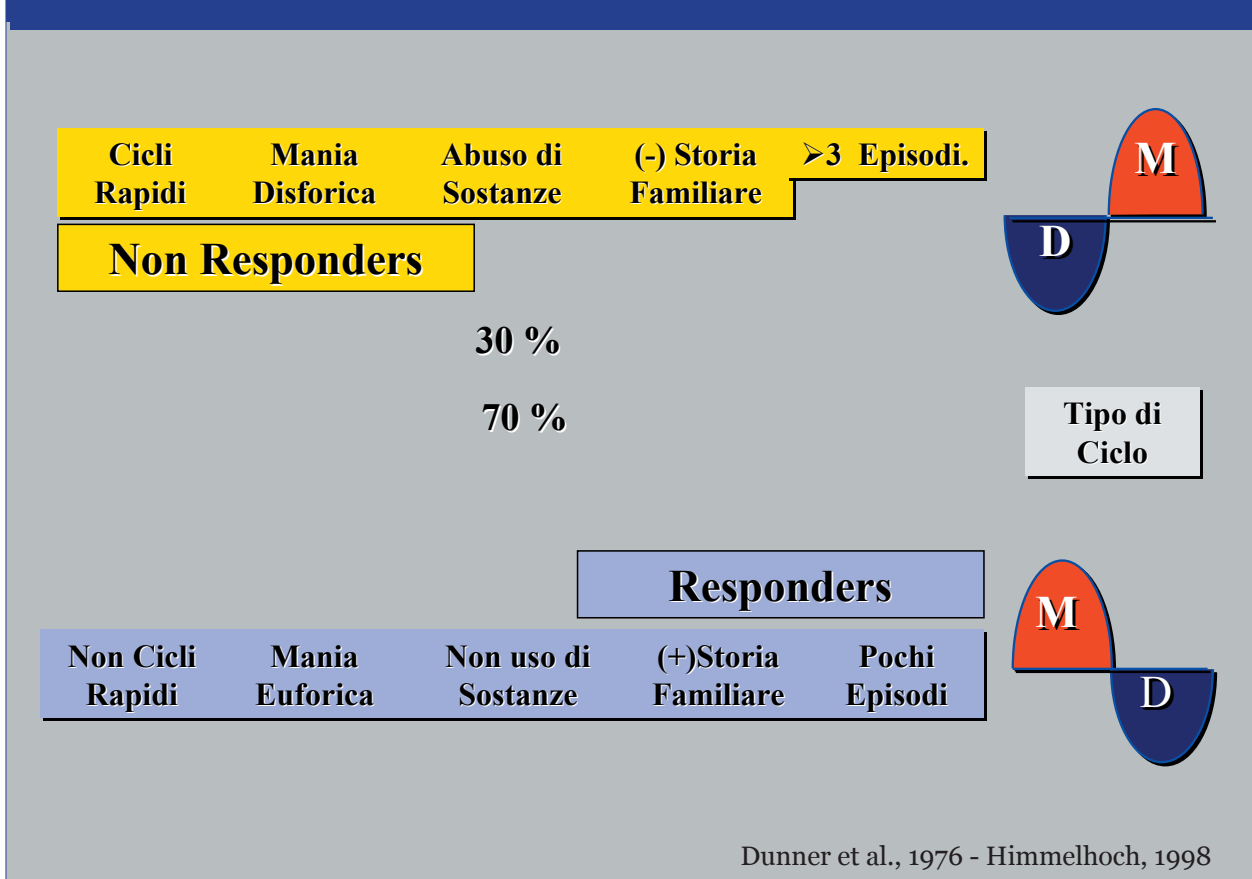
(figura 3).

Per prima cosa occorre compensare il disturbo da uso di sostanze, disintossicando il paziente se possibile o utilizzando terapie avversive, antagoniste o agoniste a seconda del caso. Negli eroinomani sono da preferire gli antagonisti se l'addiction è lieve e gli agonisti degli oppiacei (buprenorfina e metadone), se l'addiction è rispettivamente media o grave. Fatto questo, occorre compensare il disturbo dell'umore ed, infine, occorre prevenire il craving e le condotte appetitive del disturbo da uso di sostanze e le ricorrenze del disturbo bipolare con trattamenti combinati e a lungo termine. La prevenzione della ricorrenze non deve essere intesa come assoluta, ma come comparsa ritardata della ricaduta, limitazione della gravità della stessa e rarefazione degli episodi.

Stabilizzanti classici: sali di litio ed antiepilettici

Nel disturbo bipolare, la comorbidità per abuso e dipendenza da sostanze è frequente e costituisce uno dei predittori di scarsa risposta alle terapie in generale ed al litio in particolare (figura 4). I quadri clinici tipici dell'abuso in corso, quali lo stato misto o la rapida ciclicità, hanno bassa possibilità di rispondere ad una monoterapia con litio. Inoltre,

Figura 4. Predittori di risposta ai Sali di Litio



questo composto ha una finestra terapeutica piuttosto stretta e richiede una particolare compliance da parte dei pazienti per evitare interazioni e fenomeni di accumulo. Anche la carbamazepina, essendo un potente induttore del metabolismo di molti farmaci, inclusi gli oppiacei, pone dei seri problemi di maneggevolezza. Tra gli stabilizzanti, quindi, il valproato si profila come il farmaco di scelta in monoterapia, con un profilo soddisfacente di tollerabilità e sicurezza. Se d'altra parte esistono indicatori di risposta favorevole al litio, può essere ragionevole utilizzare l'associazione litio-valproato. I dati riguardanti i "nuovi" antiepilettici sono al momento troppo poco consistenti per poter trarre indicazioni specifiche per i pazienti con doppia diagnosi.

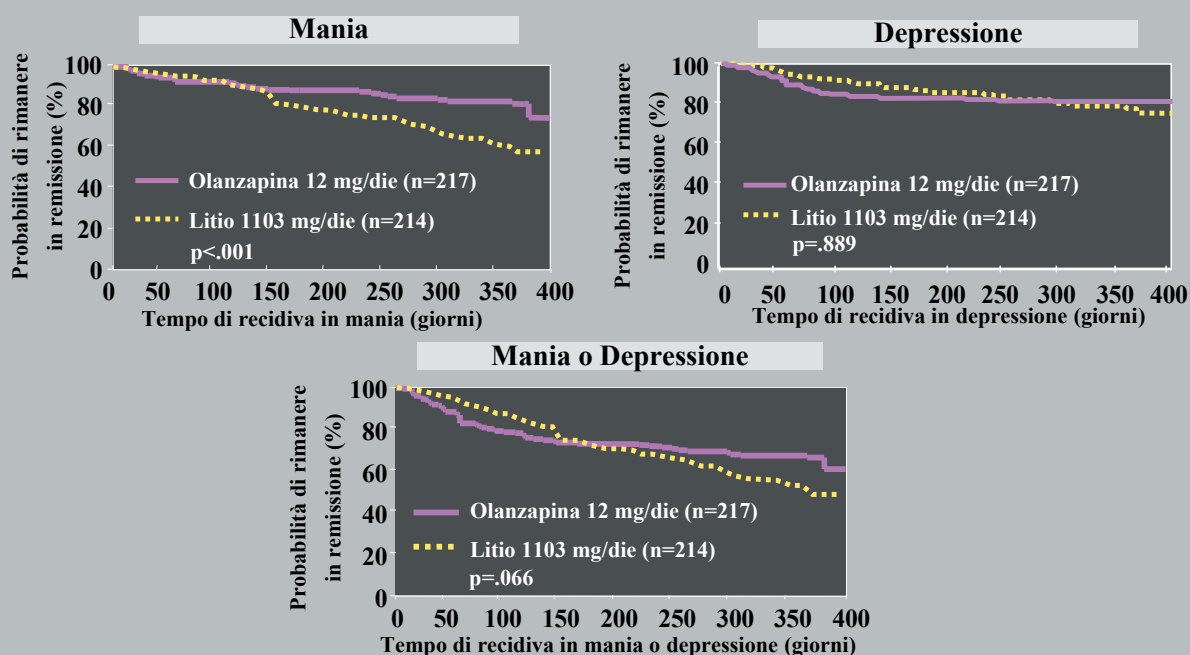
Tra le forme bipolari in comorbidità con uso di sostanze vanno ricordati, oltre agli stati misti ed ai rapidi ciclici, i quadri associati a manifestazioni di ostilità, aggressività auto ed eterodiretta e disturbi del controllo degli impulsi, che spesso incontrano i criteri per il disturbo borderline di personalità. Tale sintomatologia è solitamente sostenuta da una notevole instabilità affettiva, con una marcata reattività dell'umore ed oscillazioni importanti sia in senso espansivo che depressivo, così come da una marcata ansia di separazione e da una spiccata sensibilità interpersonale, intesa come sensibilità eccessiva al rifiuto o al giudizio degli altri. In questi casi i trat-

tamenti con sali di litio ed antiepilettici sembrano avere una scarsa efficacia, mentre migliore appare la risposta agli antipsicotici atipici. La dopamina, infatti, sembra essere un neurotrasmettitore determinante nella genesi di molti aspetti della sintomatologia "borderline" (16, 34), quali impulsività, aggressività ed irritabilità. E' per questa ragione che gli antipsicotici atipici (APA) sono stati utilizzati nella cura di queste manifestazioni psicopatologiche. Tra essi l'olanzapina, a dosaggi compresi tra 2.5 e 10 mg/die (77), riveste un notevole interesse, data la grande maneggevolezza soprattutto nell'uso in associazione con altri farmaci e la scarsa propensione a produrre effetti collaterali extrapiramidali, iperprolattinemia e sintomi depressivi, ai quali questi pazienti sono particolarmente sensibili.

Olanzapina

Gli antipsicotici tipici, indicati principalmente per il controllo delle manifestazioni psicotiche della schizofrenia, sono utilizzati a torto o a ragione anche nel trattamento di pazienti bipolari con e senza uso di sostanze. Bisogna tuttavia ricordare che, sebbene questi farmaci posseggano una notevole efficacia e rapidità d'azione nel controllo della sintomatologia maniacale e degli stati più gravi di agitazione psicomotoria, non sembrano avere un'efficacia parago-

Figura 5. Olanzapina vs. litio nella prevenzione delle recidive in pazienti bipolari: studio randomizzato, in doppio cieco, di 12 mesi



Tohen M, et al., American Journal of Psychiatry, in press.

nabile a quella degli stabilizzanti dell'umore nella profilassi delle ricorrenze del disturbo bipolare, in particolare di quelle depressive. Inoltre l'impiego a lungo termine di questi farmaci è gravato da effetti collaterali di tipo extrapiramidale e fenomeni discinetici, talora irreversibili, ai quali i pazienti con disturbi dell'umore sono molto più sensibili rispetto agli schizofrenici (79).

L'introduzione nella pratica clinica dei cosiddetti antipsicotici "atipici", che si caratterizzano per un profilo migliore sul piano degli effetti collaterali, soprattutto di tipo extrapiramidale, ha rappresentato una svolta importante anche nel trattamento dei disturbi dell'umore. Se, infatti, l'uso degli atipici era limitato, inizialmente, alle psicosi dello spettro schizofrenico, la disponibilità di questi farmaci ha portato ad un allargamento progressivo del loro impiego ad altri ambiti nosografici. In particolare i disturbi dell'umore, per la loro importanza sul piano epidemiologico e clinico, hanno rappresentato il settore dove, forse ancor più che per i disturbi dello spettro schizofrenico, gli atipici hanno aperto nuove prospettive terapeutiche per il trattamento acuto e cronico delle forme resistenti alle terapie tradizionali.

Nel trattamento di pazienti con disturbi dell'umore, l'olanzapina è sicuramente il composto più studiato tra gli atipici. Diverse osservazioni in aperto ed alcuni studi controllati ne indicano chiaramente l'efficacia nella mania acuta, psicotica e non (87, 88), come pure nella prevenzione delle ricadute e delle ricorrenze degli episodi affettivi (76, 90) (figura 5). L'olanzapina si è dimostrata anche utile, in associazione con antidepressivi SSRI, nel trattamento della depressione bipolare. Al di là della possibile efficacia antidepressiva, sicuramente il farmaco non sembra mostrare un'azione depressogena nei pazienti bipolari, a differenza di altri antipsicotici. Di recente, l'olanzapina ha ottenuto nel nostro paese l'indicazione per il trattamento della mania acuta e per la profilassi delle ricadute del disturbo bipolare.

Il farmaco risulta ben tollerato anche nell'impiego a lungo termine, soprattutto per quanto riguarda la comparsa di EPS e fenomeni discinetici tardivi.

CONCLUSIONI

I disturbi dello spettro bipolare rappresentano un fattore di rischio per l'inizio e lo sviluppo di abuso e dipendenza da sostanze. Questo vale per tutta la gamma fenotipica, dalle forme più gravi del disturbo bipolare I (99) a quelle meno gravi di tipo II, fino ai quadri subclinici di tipo temperamentale (5). La bipolarità degli individui tossicomani è spesso misconosciuta, anche perché ipomania e temperamenti affettivi non sono indagati adeguatamente nella pratica clinica. In realtà, sembrano essere proprio le disposizioni temperamentali e le forme ipomaniacali, piuttosto che i quadri maggiori, a rappresentare i principali fattori di rischio per la predisposizione

all'abuso di sostanze (46). In una prospettiva più teorica è possibile ipotizzare che l'uso di sostanze, la bipolarità ciclotimica, l'impulsività borderline ed alcune condotte sociopatiche affondino le radici nello stesso substrato costituzionale (2, 64).

Gli eroinomani costituiscono un modello unico per lo studio e la descrizione degli effetti legati al danno oppioide cronico e alla disfunzione conseguente. Le conoscenze farmacologiche meglio consolidate sulle proprietà psicotrope dei farmaci oppioideergici sembrano combaciare con il corpo di informazioni più recente acquisito nell'esperienza sugli eroinomani con doppia diagnosi. Le proprietà psicotossiche degli oppiacei ad azione rapida e la proprietà terapeutica degli oppiacei "lenti" sono elementi cruciali sia nei quadri semplici, che in quelli complicati da doppia diagnosi. I farmaci oppioideergici come il metadone dovrebbero essere definiti, in primis, come farmaci psicoattivi, con un'utilità accertata nel trattamento della tossicomania da oppiacei ed un potenziale terapeutico ancora più ampio e diversificato nei quadri di doppia diagnosi.

La comorbidità tra disturbi dello spettro bipolare e dipendenza da sostanze è frequente e costituisce uno dei predittori di scarsa risposta alle terapie con sali di litio. L'acido valproico, visto l'ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza, rappresenta lo stabilizzante di scelta, mentre la carbamazepina presenta importanti interazioni che ne controindicano l'impiego in associazione. Tra i nuovi antiepilettici oxcarbazepina e lamotrigina devono ancora essere adeguatamente studiati.

L'impiego degli antipsicotici tipici è gravato da numerosi effetti collaterali, i quali, specialmente nei trattamenti a lungo termine, ne limitano fortemente la sicurezza di impiego e ne riducono notevolmente il rapporto costi-benefici. I pazienti con disturbi dell'umore sono più sensibili degli schizofrenici agli effetti collaterali di tipo extrapiramidale e gli antipsicotici atipici possono risultare utili, sia per il profilo favorevole di effetti collaterali, sia per l'effetto positivo sul funzionamento globale.

Tra gli antipsicotici atipici l'olanzapina è senz'altro il composto più studiato nel trattamento dei disturbi dell'umore. Il farmaco appare particolarmente indicato per il trattamento acuto di mania e stati misti, sia in monoterapia che in associazione agli stabilizzanti dell'umore più impiegati come sali di litio e Valproato. L'impiego di olanzapina nel trattamento della depressione resistente, delle forme psicotiche e degli stati misti depressivi offre prospettive interessanti. Il farmaco sembra unire infatti alle proprietà antimaniacali anche una discreta efficacia sulla componente depressiva. Infine, l'impiego di olanzapina a lungo termine sembra favorire periodi di remissione prolungati e minori percentuali di ricaduta, in pazienti con grande impulsività, instabilità affettiva ed uso di sostanze resistenti agli stabilizzanti dell'umore classici, come i sali di litio e gli antiepilettici.

BIBLIOGRAFIA

1. A.P.A. (1994): *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, American Psychiatric Association, Washington.
2. AKISKAL H. S. (1981): Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the 'borderline' realm. *Psychiatr Clin North Am.* 4 25-46.
3. AKISKAL H. S. (1983): The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: GRINSPOON L. (Ed.) *Psychiatry update: the American Psychiatric Association Annual Review. Vol. 11.* American Psychiatric Press, Washington, DC. pp. 271-292.
4. AKISKAL H. S. (1996): The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. *J Clin Psychopharmacol.* 17:(suppl 3) 117-122.
5. AKISKAL H. S., DJENDEREDJIAN A. M., ROSENTHAL R. H. (1977): Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry.* 134 1227-1233.
6. AKISKAL H. S., DOWN S., JORDAN I., WATSON S., DAUGHERTY D., PRUITT D. D. (1985): Affective Disorders in referred children and younger siblings on manic depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry.* 42 996-1003.
7. AKISKAL H. S., KHANI M. K., SCOTT-STRAUSS A. (1979): Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2 527-554.
8. AKISKAL H. S., MASER J. D., ZELLER P. J., ENDICOTT J., CORYELL W., KELLER M., WARSHAW M., CLAYTON P., GOODWIN F. (1995): Switching from unipolar to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry.* 52 114-123.
9. AKISKAL H. S., PLACIDI G. F., MAREMMANI I., SIGNORETTA S., LIGUORI A., GERVAZI R., MALLYA G., PUZANTIAN V. R. (1998): TEMPS-I: delineating the most discriminant traits of the cyclothymic, depressive, hyperthymic and irritable temperaments in a nonpatient population. *J Affect Disord.* 51 7-19.
10. AKISKAL H. S. E. (1999): Bipolarity: Beyond classic mania. *Psychiatr Clin North Am.* 22.
11. ANGST J. (1998): The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord.* 50 143-151.
12. BENAZZI F. (1997): Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: A 203-case study in private practice. *J Affect Disord.* 46 73-77.
13. BERNADT M. W., MURRAY R. M. (1986): Psychiatric disorder, drinking and alcoholism: what are the links? *Br J Psychiatry.* 148 393-400.
14. BERTELSEN A., HAOVALD B., HAUGE M. (1977): A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br J Psychiatry.* 130 330-351.
15. BUNNEY W. E. J., GOODWIN F. K., MURPHY D. L., HOUSE K. M., GORDON E. K. (1972): The 'switch process' in manic-depressive illness, II: relationship to catecholamines, REM sleep, and drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 27 304-309.
16. COCCARO E. F., SIEVER L. J. (1995): The Neuropsychopharmacology of Personality Disorders. In: BLOOM F. E., KUPFER D. J. (Eds.): *Psychopharmacology; the fourth generation of progress.* Raven Press, New York. pp. 1567-1579.
17. DELITTO J., MARTIN L., RIEFKOHL J., AUSTRIA B., KISSILENKO A., CORLESS P., MORSE C. (2000): Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord.*
18. DEPUE R. A., SLATER J. F., WOLFSETTER-KAUSCH H. (1981): A behavioral paradigm for identifying persons at risk for bipolar disorder: a conceptual framework and five validation studies. *J Abnorm Psychol.* 90 381-437.
19. DORUS W., SENAY E. C. (1980): Depression demographic dimensions, and drug abuse. *Am J Psychiatry.* 137 669-704.
20. DUNNER D. L., GERSHON E. S., GOODWIN F. K. (1976): Heritable factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry.* 11 31-42.
21. DUNNER D. L., HENSEL B. M., FIEVE R. R. (1979): Bipolar illness: factors in drinking behavior. *Am J Psychiatry.* 136:(4B) 583-585.
22. DUNNER D. L., PATRICK V., FIEVE R. R. (1977): Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry.* 18 561-566.
23. ESTROFF T. W., DACKIS C. A., GOLD M. S., POTTASH A. L. C. (1985): Drug abuse and bipolar disorders. *Int J Psychiatry Med.* 15 37-40.
24. EXTEIN I., PICKARD D., GOLD M. S., GOLD P. W., POTTASH A. L. C., SWEENEY D. R., ROSS R. J., REBARD R., MARTIN D., GOODWIN F. K. (1981): Methadone and morphine in depression. *Pharmacological Bulletin.* 17 29-33.
25. FREED E. X. (1969): Alcohol abuse by manic patients. *Psychological Report.* 25:(1) 280.
26. GERSHON E. S., HAMOVIT J., GUROFF J. J., DIBBLE E., LECKMAN J. F., SCEERY W., TARGUM S. D., NUMBERGER J. J. J., GOLDIN L. R., BUNNEY W. E. J. (1982): A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 39 1157-1167.
27. GOLDBERG J. F., GARNO J. L., PORTERA L., LEON A. C., KOCSIS J. H., WHITESIDE J. E. (1999): Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord.* 56:(1) 75-81.
28. HANTOUCHE E. G., AKISKAL H. S. (1997): Outils d'évaluation clinique des tempéraments affectifs [Clinical assessment of affective temperaments]. *Encéphale.* 23:([sp 1]) 27-34.
29. HELZER J. E., PRYZBECK T. R. (1988): The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *J Stud Alcohol.* 49:(3) 219-224.
30. HENSEL B., DUNNER D. L., FIEVE R. R. (1979): The relationship of family history of alcoholism to primary affective disorder. *J Affect Disord.* 1:(2) 105-113.
31. HIMMELHOCH J. M. (1998): Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: Data, theory and clinical issues. *J Affect Disord.* 50 203-213.
32. HIRSCHFELD R. M. A., KELLER M. B., PANICO S., ARONS B. S., BARLOW D., DAVIDOFF F., ENDICOTT J., GOLDSTEIN M., GORMAN J. M., MAREK R. G., MAUER T. A., MEYER R., PHILLIPS K., ROSS J., SCHWENK T. L., SHARFSTEIN S. S., THASE M. E., WYATT R. J. (1997): The National Depressive and Manic-Depressive Association consensus statement on the undertreatment of depression. *J Am Med Assoc.* 277 333-340.
33. KHANTZIAN E. J. (1985): The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 142 1259-1264.
34. KING R., CLARK D., MEFFORD I. (1991): Neurochemical studies of impulsive-aggressive personality traits. In: CARROL B. J., BARRET J. E. (Eds.): *Psychopathology and the Brain.* Raven Press, New York. pp. 169-178.
35. KLEIN D. N., DEPUE R. A., SLATER J. F. (1986): Inventory identification of cyclothymia. IX. Validation in offspring of bipolar I patients. *Arch Gen Psychiatry.* 43 441-445.
36. KRAEPELIN E. (1921): *Manic-Depressive Illness and*

- Paranoia*, Livingstone, Edinburgh.
37. KRETSCHMER E. (1936): *Physique and Character*, Macmillan, New York, NY.
 38. LEHMAN W. X., DE ANGELIS G. C. (1972): Adolescents, methadone, and psychotherapeutic agents. *Proceedings of the Fourth National Conference on Methadone Treatment*. National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics, New York, NY. pp. 95-104.
 39. LEVINSON I., ROSENTHAL R. N. (1995): Methadone withdrawal psychosis. *J Clin Psychiatry*. 56:(2) 73-76.
 40. LEVITT A. J., JOFFE R. T., ENNIS J., MACDONALD C., KUTCHER S. P. (1990): The prevalence of cyclothymia in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. 51 335-339.
 41. LEVY D., KIMHI R., BARAK Y., VIV A., ELIZUR A. (1998): Antidepressant-associated mania: A study of anxiety disorders patients. *Psychopharmacol*. 136 243-246.
 42. LISH J. D., DIME-MEENAN S., WHYBROW P. C., PRICE R. A., HIRSCHFELD R. M. A. (1994): The National Depressive and Manic-Depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. 31 281-294.
 43. MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M. (2000): Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Bipolar I Disorder comorbidity. Preliminary Results. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 2:(1) 39-46.
 44. MAREMMANI I., CANONIERO S., PACINI M., LAZZERI A., PLACIDI G. F. (2000): Opioids and cannabinoids abuse among bipolar patients. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 2:(2) 35-42.
 45. MAREMMANI I., CAPONE M. R., AGLIETTI M., CASTROGIOVANNI P. (1994): Heroin dependence and Bipolar Disorders. *New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry*. X 179-182.
 46. MAREMMANI I., PACINI M., LUBRANO S., LOVRECIĆ M., PERUGI G. (2003): Dual diagnosis heroin addicts. The clinical and therapeutic aspects. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 5:(2) 7-98.
 47. MAREMMANI I., ZOLESI O., AGLIETTI M., MARINI G., TAGLIAMONTE A., SHINDERMAN M. S., MAXWELL S. (2000): Methadone Dose and Retention in Treatment of Heroin Addicts with Axis I Psychiatric Comorbidity. *J Addict Dis*. 19:(2) 29-41.
 48. MAREMMANI I., ZOLESI O., AGUECI T., CASTROGIOVANNI P. (1993): Methadone Doses and Psychopathological Symptoms during Methadone Maintenance. *J Psychoactive Drugs*. 25(3) 253-263.
 49. MARNEROS A. E. (1999): *Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
 50. MARTIN W. R., JASINSKI D. R., HAERTZEN C. A., AL. E. (1973): Methadone - a reevaluation. *Arch Gen Psychiatry*:(28) 286-295.
 51. MASON B. J., KOCSIS J. H., MELIA D., KHURI E. T., SWEENEY J., WELLS A., BORG L., MILLMAN R. B., KREEK M. J. (1998): Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients. *J Addict Dis*. 17 75-89.
 52. MC KENNA G. J. (1973): The use of methadone as a psychotropic agent. *Nat Conf Methadone Treat Proc*. 5 1317-1324.
 53. MC KENNA G. J. (1982): Methadone and opiate drugs: psychotropic effect and self-medication. In: VEREBEY K. (Ed.) *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. The New York Academy of Sciences, New York. pp. 33-43.
 54. McELROY S. L., POPE H. G. J., KECK P. E. J., HUDSON J. I., PHILLIPS K. A., STRAKOWSKI S. M. (1996): Are impulse-control disorders related to bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 37 299-240.
 55. MILLER F. T., BUSCH F., TANENBAUM J. H. (1989): Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 15(3) 291-295.
 56. MIRIN S. M., WEISS R., MICHAEL J., GRIFFIN M. (1988): Psychopathology in substance abusers: Diagnosis and treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 14:(2) 139-157.
 57. MIRIN S. M., WEISS R. D. (1991): Psychiatric Comorbidity in Drug/Alcohol Addiction. In: MILLER NS (Ed.) *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction*. Mercel Dekker, Inc, White Plains, New York. pp. 65-77.
 58. PANI P. P., AGUS A., GESSA G. L. (1999): Methadone as a mood stabilizer [Letter]. *Heroin Add & Rel Clin Probl*. 1:(1) 43-44.
 59. PERRETTA P., AKISKAL H. S., NISITA C., LORENZETTI C., ZACCAGNINI E., DELLA SANTA M., CASSANO G. B. (1998): The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. *J Affect Disord*. 50:(2-3) 215-224.
 60. PERUGI G., AKISKAL H. S. (2002): The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic anxious-sensitive, impulse discontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related condition. *Psychiatric Clin North Am*. 25:(4) 713-737.
 61. PERUGI G., AKISKAL H. S., LATTANZI L., CECCONI D., MASTROCINQUE C., PATRONELLI A., VIGNOLI S., BEMI E. (1998): The high prevalence of 'soft' Bipolar (II) features in Atypical Depression. *Compr Psychiatry*. 39:(2) 63-71.
 62. PERUGI G., AKISKAL H. S., RAMACCIOTTI S., NASSINI S., TONI C., MILANFRANCHI A., MUSETTI L. (1999): Depressive comorbidity of panic, social phobic, and obsessive-compulsive disorders re-examined: Is there a bipolar II connection? *J Psychiatr Res*. 33 53-61.
 63. PERUGI G., FRARE F., MADARO D., MAREMMANI I., AKISKAL H. S. (2002): Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection? *J Affect Disord*. 68:(1) 33-39.
 64. PERUGI G., TONI C., TRAVIERO M. C., AKISKAL H. S. (2003): The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord*. 73:(1-2) 87-98.
 65. PLACIDI G. F., SIGNORETTA S., LIGUORI A., GERVAZI R., MAREMMANI I., AKISKAL H. S. (1998): The semi-structured affective temperament interview (TEMPS-I). Reliability and psychometric properties in 1010 14-26 -year-old students. *J Affect Disord*. 47:(1-3) 1-10.
 66. POST R. M., DENICOFF K. D., LEVERICH G. S., FRYE M. A. (1997): Drug-induced switching in bipolar disorder. *CNS Drugs*. 8 352-365.
 67. REGIER D. A., BOYD J. H., BURKE J. D. J., RAE D. S., MYERS J. K., KRAMER M., ROBINS L. N., GEORGE L. K., KARNO M., LOCKE B. Z. (1988): One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. *Arch Gen Psychiatry*. 45 977-986.
 68. REGIER D. A., FARMER M. E., RAE D. S., LOCKE B. Z., KEITH S. J., JUDD L. L., GOODWIN F. K. (1990): Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA*. 19 (264) 2511-2518.
 69. RIHMER Z. (1990): Dysthymia: A clinician's perspective. In: BURTON S. W., AKISKAL H. S. (Eds.): *Dysthymic Disorder*. Gaskell, Royal College of Psychiatrists, London. pp. 112-125.
 70. ROBINS P. R. (1974): Depression and drug addiction. *Psychoanal Q*. 48 375-386.
 71. ROSENTHAL T. L., AKISKAL H. S., SCOTT-STRAUSS A., ROSENTHAL R. H., DAVID M. (1981): Familial and developmental factors

- in characterological depressions. *J Affect Disord.* 3 183-192.
72. ROUNSAVILLE B. J., WEISSMAN M. M., CRITS-CHRISTOPH K., WILBER C. H., KLEBER H. B. (1982): Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts: Course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry.* 39 156-161.
 73. ROUNSAVILLE B. J., WEISSMAN M. M., ROSENBERGER P. H., WILBUR C. H., KLEBER H. D. (1979): Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments. *J Affect Disord.* 1 255-267.
 74. ROZIN P., STOESS C. (1993): Is there a general tendency to become addicted? *Addict Behav.* 18:(81-87).
 75. SAB H., HERPERTZ S., STEINMEYER E. M. (1993): Subaffective personality disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1:(Suppl 1) 39-46.
 76. SANGER T. M., GRUNDY S. L., GIBSON P. J., NAMJOSHI M. A., GREANEY M. G., TOHEN M. F. (2001): Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry.* 62:(4) 273-281.
 77. SCHULZ S. C., CAMLIN K. L., JESBERGER J. A. (1999): Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry.* 46:(10) 1429-1435.
 78. SENAY E. C. (1981): Multimodality programming in Illinois: evolution of a public health concept. In: LOWINSON J. H., RUIZ P. (Eds.): *Substance Abuse: Clinical Problem and Perspectives.* Williams and Wilkins, Baltimore, ML. pp. 365-382.
 79. SERNYAK M. J., GODLESKI L. S., GRIFFIN R. A., MAZURE C. M., WOODS S. W. (1997): Chronic neuroleptic exposure in bipolar outpatients. *J Clin Psychiatry.* 58 193-195.
 80. SILBERMAN E. K., REUS V. I., JIMERSON D. C., LYNOTT A. M., POST R. M. (1981): Heterogeneity of amphetamine response in depressed patients. *Am J Psychiatry.* 138:(10) 1302-1307.
 81. SONNE S. C., BRADY K. T. (1999): Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin No Am.* 22 609-627.
 82. STEER R. A., KOTZER E. (1980): Affective changes in male and female methadone patients. *Drug Alcohol Depend.* 5 115-122.
 83. STONE M. M. (1988): Toward a psychobiological theory of Borderline Personality Disorder: Is irritability the red thread that run through borderline condition. *Dissociation.* 1 1-2.
 84. STRAKOWSKI S. M., SAX K. W., SETTERS M. J., STANTON S. P., KECK P. E. J. (1997): Lack of enhanced response to repeated d-amphetamine challenge in first-episode psychosis: implications for a sensitization model of psychosis in humans. *Biol Psychiatry.* 42:(9) 749-755.
 85. STROBER M., CARLSON G. (1982): Bipolar illness in adolescents with major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 39 549-555.
 86. SULTZER D. L., CUMMINGS J. L. (1989): Drug-induced mania—causative agents, clinical characteristics and management. A retrospective analysis of the literature. *Med Toxicol Adv Drug Exper.* 4 127-143.
 87. TOHEN M., JACOBS T. G., GRUNDY S. L., MCELROY S. L., BANOV M. C., JANICAK P. G., SANGER T. M., RISSER R., ZHANG F., TOMA V., FRANCIS J., TOLLEFSON G. D., BREIER A. (2000): Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 57:(9) 841-849.
 88. TOHEN M., SANGER T. M., MCELROY S. L., TOLLEFSON G. D., CHENGAPPA K. N., DANIEL D. G., PETTY F., CENTORRINO F., WANG R., GRUNDY S. L., GREANEY M. G., JACOBS T. G., DAVID S. R., TOMA V. (1999): Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry.* 156:(7) 702-709.
 89. VEREBEY K. (1982): *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities,* The New York Academy of Sciences, New York, N.Y.
 90. VIETA E., REINARES M., CORBELLA B., BENABARRE A., GILABERTE I., COLOM F., MARTINEZ-ARAN A., GASTO C., TOHEN M. (2001): Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 21:(5) 469-473.
 91. WEHR T. A., GOODWIN F. K. (1987): Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry.* 144 1403-1411.
 92. WEISS R. D., MIRIN S. M. (1989): Tricyclic antidepressants in the treatment of alcoholism and drug abuse. *J Clin Psychiatry.* 50 Suppl 4-9; discussion 9-11.
 93. WEISSMAN M. M., BLAND R. C., CANINO G. J., FARAVELLI C., GLEENWALD S., HWU H. G., JOYCE F. R., KARAM E. G., LEE C. K., LELLOUCH J., LEPINE J. P., NEWMAN S. C., RUBIO-STIPEC M., WELLS J. E., WICKRAMATNE P. J., WITTCHEN H., YEH E. K. (1996): Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA.* 276 2939.
 94. WEISSMAN M. M., SLOBETZ F., PRUSOFF B. A., MESRITZ M., HOWARD P. A. T. (1976): Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community. *Am J Psychiatry.* 133 1434-1438.
 95. WELCH S. S., LINEHAN M. M. (2002): High-risk situations associated with parasuicide and drug use in borderline personality disorder. *J Personal Disord.* 16:(6) 561-569.
 96. WHO (1992): *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines,* World Health Organization, Geneva.
 97. WIELAND W. F., SOLA S. (1970): Depression in opiate addicts measured by objective tests. *Proceedings of the III National Conference on Methadone Treatment.* AMTA, New York. pp. 187-202.
 98. WINOKUR G., CORYELL W., ENDICOTT J., AKISKAL H. S. (1993): Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar) and primary depressive disorder (unipolar). *Am J Psychiatry.* 150 1176-1181.
 99. WINOKUR G., TURVEY C., AKISKAL H. S., 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:(2-3) 81-89.

There is still someone singing, Lubeck, Germany, 1977

