

Ciclicità endogena e reattiva nel disturbo bipolare

Endogenous and reactive cyclicality in bipolar disorder

Summary

Objective

The goal of this paper is to examine the triggering factors associated with the emergence of manic episodes and see whether the cyclicality of BPI patients is driven exclusively by endogenous factors or it is determined also by exogenous triggering factors.

After a historical overview of the evolution of the concept of cyclicality and its fundamental significance in manic-depressive illness, we look at the intimate relationship between mania and depression and we discuss the hypothesis of the primacy of mania.

Methods

We reviewed the clinical charts of 100 consecutive index manias that were examined at the Centro Lucio Bini in Rome. The diagnosis was based on the DSM-IV diagnostic criteria for manic episode. We focus the search on the presence of factors recognized in literature as able to trigger a mania¹. We also examined the premorbid temperament of these patients applying Akiskal and Mallya's criteria.

Results

We found that 80 manias occurred in association with one or more triggering factors and only in 20 manias we did not find any evident triggering factor. Thirty manias were triggered by antidepressant treatments, 18 by drug abuse, 17 by withdrawal of antimanic treatments, 4 by very distressing life events, 3 by cortisone treatment, 3 by sleep deprivation, 2 by child-birth, one by jet-lag, one by excessive thyroxine dose, and one by cranial injury. As far as the temperament of these patients is concerned we found that 69 were hyperthymic, 12 cyclothymic, 8 dysthymic, and 4 irritable.

Conclusions

External factors may act on a particular excitable temperament and trigger a manic episode. Temperament is an endogenous factor, but exogenous factors may determine the cyclic course of BPI disorder.

We finally present a possible neurobiological explanation supporting the view that treatment with antidepressant drugs, by increasing dopaminergic transmission in the mesolimbic system, may trigger acute mania and destabilise long-term course.

A. Koukopoulos¹, G. Serra²,
F. Zazzara³, G. Sani^{1, 2},
A.E. Koukopoulos^{1, 2}

¹ Centro Lucio Bini Roma;

² Azienda Ospedaliera Sant'Andrea,
Dipartimento di Psichiatria,

³ Policlinico Umberto I, Sapienza
Università di Roma

Key words

Bipolar disorder, type I • Unstable course • Bipolar phases • Temperament • Rapid cycling • Triggering factors • Antidepressant treatment

Introduzione

La malattia maniaco depressiva è un fenomeno psicopatologico ciclico. La sua ciclicità non è semplicemente un tipo di decorso, come può essere osservato nelle febbri malariche o negli attacchi epilettici, ma è probabilmente il suo costituente fondamentale, perché il disturbo nelle sue manifestazioni principali appare strettamente correlato ai ritmi ciclici biologici, come il sonno e a quelli ambientali, come quelli circadiani e le variazioni stagionali.

Dal punto di vista clinico questa è la caratteristica più peculiare del disturbo, ed è più importante di ogni altro sintomo o gruppo di sintomi.

La parola "ciclo" è stata usata per la prima volta in psichiatria da Wilhelm Griesinger (1845)², nel suo libro "Patologia e terapie delle malattie psichiche": "Non di rado l'intera malattia consiste in un ciclo di entram-

Corrispondenza:

Marco Athanasios Koukopoulos, Centro Lucio Bini, via Crescenzo 42, 00193 Roma, Italia • Tel. +39 06 6874415 • Fax +39 06 68802345 • E-mail: a.koukopoulos@fastwebnet.it

be le forme (mania e melanconia), che spesso si alternano regolarmente l'una con l'altra". Prima dell'introduzione delle parole ciclo e ciclico era in uso il termine periodico, che in medicina significava anche intermittente. La parola viene dal greco *periodos* che letteralmente significa "fare un giro per strada" che acquistò l'ulteriore significato di "tornare indietro dove si è partiti", come l'orbita di un corpo celeste.

Più tardi i romani tradussero *periodos* in *circuitus* e *circularis*, che sono stati largamente usati col significato di ciclo e ciclico. La percezione del corso del tempo degli Antichi Greci e Romani era ciclica. Ulisse partì da Itaca e fece ritorno ad Itaca.

Il termine circolare è entrato in uso in psichiatria nella metà del XIX secolo quando Falret³ nel 1851 chiamò *folie circulaire* una forma caratterizzata dal ripetersi regolare di uno stato maniacale, di uno stato melanconico e di uno intervallo lucido. Questo fondamentale contributo di Falret che concepisce il ciclo come una unità organica è stato oggi abbandonato e le fasi bipolari sono considerate come episodi distinti l'uno dall'altro. Secondo gli autori questo è una delle ragioni dello scarso progresso nel campo dei disturbi dell'umore. Il termine "periodico" è rimasto in uso per le manie o le depressioni "unipolari", ed oggi, è stato anch'esso abbandonato a favore del termine "ricorrente", che è stato adottato del sistema DSM. Questo cambiamento riflette anche il cambiamento della percezione, non più ciclica, del tempo.

Nel XX secolo il concetto di ciclicità dei disturbi dell'umore cadde in disuso ed è poi riemerso negli ultimi 20 anni. Già nel 1904, nella settima edizione del suo libro Kraepelin⁴ scrisse che "il più o meno regolare ritorno di alcune alterazioni è una caratteristica generale di tutte quelle forme di malattia che nascono da uno stato di permanente debolezza ed a questo stato ritornano", e che "nei disturbi periodici, come le crisi epilettiche, tutte le condizioni sottostanti, sono presenti nell'organismo stesso". In queste parole Kraepelin esprime efficacemente il concetto di endogeno, termine coniato da Paul Moebius⁵ e affine al concetto di degenerazione di Morel e Magnan⁶. Kraepelin sottolinea maggiormente la natura endogena della malattia e meno la stretta relazione tra la ciclicità maniaco depressiva, la fisiologia umana e i cicli naturali del giorno e della notte, del caldo e del freddo, dell'estate e dell'inverno, come svariati autori avevano osservato nei secoli passati.

Le stagioni, con i loro complessi cambiamenti climatici in luce, temperatura, umidità, insieme alle variazioni circadiane, determinano la ciclicità dei ritmi biologici e sono i fattori determinanti nel creare i patterns ciclici della malattia maniaco-depressiva. F.A. Carus (1846) disse che "il sistema nervoso partecipa in maniera decisiva nella periodicità del mondo esterno"⁷.

Kay R. Jamison (1999)⁸ afferma: "Siamo, assieme al resto della vita, creature periodiche, e dobbiamo ringraziare per i nostri ritmi le rotazioni della terra attorno al sole e della luna attorno alla terra. Un orologio biologico centrale, geneticamente determinato, controlla la ciclicità dei costituenti chimici del nostro cervello e forgia le nostre risposte all'ambiente fisico esterno".

Nuovi interessi sulla ciclicità dei disturbi affettivi stagionali sono emersi, specialmente grazie al lavoro di T. Wher, F.K. Goodwin e N. Rosenthal al NIMH¹. In questo sviluppo, il trattamento con il litio e gli studi sul decorso longitudinale della malattia hanno avuto un ruolo importante nell'evidenziare le sue relazioni con le stagioni, nonostante il continuo trattamento col litio spesso cambi il *pattern* stagionale dei cicli⁹.

Kraepelin comunque ha riconosciuto l'esistenza di fattori scatenanti: "dobbiamo considerare tutti i traumi riferiti come possibili scintille in grado di scatenare il singolo attacco, ma la reale causa della malattia va ricercata nei cambiamenti interni permanenti che, molto spesso o forse sempre, sono di natura innata". I meccanismi neurobiologici sottostanti lo scatenamento degli episodi e la loro ricorrenza, sono al di là dello scopo di questo lavoro. Ne parleremo solo brevemente nella discussione.

Relazioni mania-depressione

Per secoli, mania e melanconia furono considerate due disturbi diversi, nonostante una stretta correlazione tra i due fosse sempre stata osservata. Aretaeus disse che "una volta che l'attacco di mania è terminato, i malati diventano rallentati, docili, taciturni e tristi, e quando richiamano alla mente la malattia che hanno attraversato si sentono angosciati per la loro disgrazia". Sulla melanconia scrisse: "sembra che la melanconia sia inizio e parte della mania"¹⁰.

Griesinger (1845)² certamente realizzò che l'alternarsi delle fasi era regolare e legata al ciclo delle

stagioni, descrivendo “casi in cui regolarmente in una particolare stagione – ad esempio in inverno – è sopravvenuta una profonda melancolia, che in primavera passa alla mania, ed in autunno lascia spazio gradualmente alla melancolia”.

In seguito altri autori hanno contribuito allo sviluppo del concetto di malattia maniaco-depressiva. Tra questi faremo particolare menzione di Kahlbaum (1863)¹¹ che fece una distinzione tra forme cicliche con prognosi benigna, che lui chiamò *vecordie*, e quelle che portavano alla demenza che chiamò *vesania typica*, e che in seguito divenne la kraepeliana *dementia praecox*. Nel 1882 Kahlbaum pubblicò un lavoro sulla ciclotimia che comprende anche le forme più leggere della malattia¹².

Valentin Magnan nel suo libro *Lecons Cliniques* (1891) incluse sotto il termine *folie intermittents* le forme *Simple*, *Circulaire*, *Double forme* e *Alterne* e dovrebbe essere considerato uno dei precursori di Kraepelin⁵.

La malattia maniaco-depressiva è probabilmente un'alterazione dei normali cicli fisiologici, che vengono a loro volta influenzati dalle stagioni e da altri cambiamenti ambientali.

Possiamo osservare dei cicli annuali con eccitazione in estate e depressione in inverno, dei cicli semestrali che già rappresentano rapidi cicli, dei cicli stagionali che sono strettamente connessi a cambiamenti climatici o ambientali, e dei cambiamenti mensili, molto frequenti nelle donne e connessi con il ciclo mestruale, dei cicli di 48 h, e dei cicli circadiani con cambiamenti di umore tra la mattina e la sera. Come ultima cosa abbiamo i cicli ultradiani, con improvvisi e frequenti sbalzi di umore, anche nell'arco di pochi minuti, particolarmente frequenti negli anziani, forse per l'indebolimento della loro capacità regolatrice del sistema nervoso centrale, ma anche frequenti in persone giovani con temperamento ciclotimico. Questo viene anche chiamato instabilità dell'umore. A volte, ma molto raramente, possiamo vedere pazienti con cicli pluriannuali che sono difficili da spiegare.

Il problema principale del fenomeno delle manifestazioni cicliche del disturbo dell'umore è stabilire se esso sia dovuto a fattori esterni, che scatenano gli episodi e creano un disturbo periodico o intermittente, o a meccanismi endogeni, interni al sistema nervoso stesso. In questo lavoro stiamo esaminando queste due cause di ciclicità secondo le diverse forme di bipolarità.

L'ipotesi del primato della mania

Per capire meglio l'intima relazione tra le due opposte fasi del ciclo maniaco depressivo sarebbe utile introdurre il concetto di energia, e i sottostanti processi biologici che la creano e la regolano. Senza dubbio c'è nella mania un aumento del livello di energia con iperattività e ridotto bisogno di sonno. I periodi di eccitamento nervoso certamente consumano enormi quantità di energia e potrebbero esaurire i processi biologici che la creano. La depressione post-maniacale appare come un esaurimento di questi processi. Un difetto genetico potrebbe prevenire il rapido recupero di questa energia e dare inizio ad un lungo periodo depressivo.

Questo è probabilmente il concetto che Willis¹³ e Ficino espressero comparando la mania ad un fuoco che brucia e la melancolia al suo fumo o alla sua fuliggine. Anche l'affermazione di Heinroth è notevole: “l'esaltazione non è solo una semplice manifestazione somatica, ma è il fondamentale disturbo della psiche”¹⁴. Una conferma del primato della mania nel ciclo è il fatto che tutti i trattamenti profilattici contro gli episodi e le ricorrenze maniacali e depressive, come il litio, gli anticonvulsivanti ed i neurolettici sono tutti fondamentalmente degli agenti antimaniacali che, nel prevenire o sopprimere la mania, prevengono anche la depressione. Questo spiega la migliore risposta alla profilassi di quei casi che iniziano con la mania¹⁵.

Ulteriori evidenze del ruolo primario della mania nella malattia maniaco-depressiva sono le ricadute dopo l'interruzione della terapia di mantenimento con il Litio. Le ricadute che avvengono durante i primi mesi sono episodi di eccitamento e non di depressione¹⁶. Le depressioni compaiono dopo, e seguono le ricadute maniacali o il naturale corso della malattia. Tutti gli episodi di apparente depressione che compaiono poco dopo l'interruzione di trattamenti profilattici sono infatti stati misti. D'altro canto, i trattamenti antimaniacali, soprattutto i neurolettici, peggiorano e prolungano la depressione che segue la mania¹⁵.

Se il ciclo inizia con una depressione, e noi la trattiamo con antidepressivi, potrebbe avvenire un rimbalzo verso la mania. Come discuteremo in seguito, questi pazienti, sono soprattutto persone con un temperamento ipertimico o ciclotimico, cioè persone caratterizzate da una grande vitalità. Gli antidepressivi probabilmente attivano i processi biologici che tendono ad aumentare i livelli

di energia. È concepibile che, in persone geneticamente predisposte, i livelli di energia possano diventare eccessivi sotto l'azione di agenti stimolanti.

Il nostro organismo generalmente tende a mantenere la sua omeostasi. La regolazione del sistema cardiovascolare è un ottimo esempio di questa complessa funzione. In particolare il sistema nervoso centrale tende spontaneamente a spingere l'umore depresso in alto verso l'eutimia, e l'eccitamento verso livelli più bassi. I nostri trattamenti antimaniacali e antidepressivi sicuramente interferiscono con questo processo e questo spiega almeno in parte l'aumento dei casi circolari e della ciclicità in generale, osservata negli ultimi anni. L'intuizione di Heinroth sembra una vera prescienza quando dice: "il medico deve stare particolarmente attento a non andare agli estremi. Egli potrebbe facilmente portare il paziente alla depressione trattando temporanei episodi d'ira o, al contrario, potrebbe eccitare un paziente il cui prevalente umore sia melanconico"¹³.

Temperamento e ciclicità

"Ci sono uomini", afferma Heinroth, "che, sebbene non siano completamente indifferenti o ottusi, non sono marcatamente affetti da gioia o dispiacere. Altri urlerebbero di gioia o si disperderebbero in lacrime alla più piccola provocazione, e altri ancora sono mossi solo da poche cose, ma in modo più profondo e duraturo. Tutto ciò indica che c'è qualcosa che decide gli umori dell'anima: questo è il grado di vitalità del temperamento"¹³. Questa variazione in risposta agli stimoli emozionali e il differente grado di energia vitale delle persone è stato notato e descritto nella teoria dei temperamenti sin da Ippocrate¹⁷, Aretaeus¹⁰ e Galenus¹⁸.

I quattro temperamenti di base erano melancolico, sanguigno (ipertimico), colerico (irritabile), e flemmatico. Tramite i contributi in tempi moderni di Kraepelin³, Kretschmer¹⁹, K. Schneider²⁰ e, in anni recenti di Akiskal et al.²¹ i temperamenti di base sono oggi considerati il depresso o distimico, l'ipertimico, l'irritabile ed il ciclotimico. Il ciclotimico non è certamente l'equivalente del flemmatico; infatti è il suo opposto in ogni aspetto. Il temperamento flemmatico, nonostante sopravviva nell'uso comune, ha perso il suo interesse clinico. Questo è probabilmente importante e sembra for-

nire un'ulteriore conferma che i disturbi affettivi sorgono in modo predominante in persone con grande reattività emozionale.

Abbiamo osservato una correlazione fra il temperamento e la ciclicità ed anche fra il temperamento e la sequenza del ciclo maniaco-depressivo.

I pazienti BPI, la maggioranza dei quali presenta un ciclo mania-depressione-intervallo (MDI), sono soprattutto di temperamento ipertimico, pieni di energia ed iperattivi, ma con una maggiore stabilità dell'umore durante gli intervalli. Solo il 25% di loro diventa circolare continuo¹⁵. Una parte più piccola dei pazienti Bipolari di tipo I ha temperamento premorbo distimico e spesso soffre di manie disforiche miste²².

La relazione più caratteristica ed evidente tra temperamento e ciclicità è vista nei pazienti Bipolari II, cioè in quei pazienti che soffrono di gravi depressioni ma che presentano solo ipomanie. La più frequente sequenza in questo tipo di ciclo è depressione-ipomania-intervallo (DMI). Il 52% dei pazienti BPII sviluppa un ciclo circolare continuo¹¹. La grande maggioranza dei rapidi ciclici sono BPII.

Il temperamento premorbo dei pazienti BPII è caratterizzato da un'energia psichica considerevole, da vivacità e da una notevole reattività emotiva e instabilità dell'umore e qualche volta comportamenti volatili, stili di vita irrequieti e vite sentimentali tempestose²³. Il temperamento prevalente è il ciclotimico.

Ciclicità esogena: risultati

In 15 casi, la mania indice era il primo episodio di mania. In 80 casi, l'episodio maniaco è stato seguito da un episodio depressivo senza intervallo o dopo un breve intervallo di poche settimane. Negli altri 20 casi la mania è stata seguita da un intervallo libero lungo di durata variabile.

Solo in 20 manie non abbiamo trovato alcun evidente fattore scatenante. Le altre 80 manie si sono manifestate in associazione con uno o più fattori scatenanti.

La Tabella I mostra analiticamente il numero di manie associate a ciascun fattore scatenante.

L'esordio di episodi maniacali, in relazione alle stagioni, è stato per 60 pazienti nel periodo primavera-estate (da marzo fino ad agosto), ed in 40 casi nel periodo autunno-inverno (da settembre a di-

TABELLA I.

Fattori innescenti e numero di episodi maniacali associati. *Triggering factors and number of associated manias.*

Tricyclic antidepressant	16
SSRI's	14
Lithium withdrawal	12
Cocaine	6
Cannabis	6
Polysubstance abuse	4
Sleep deprivation	3
Cortisone	3
Bereavement	2
Neuroleptic withdrawal	2
Atypical antipsychotic withdrawal	2
Childbirth	2
Tyroxine (excessive dose)	1
Alcohol abuse	1
Coffee abuse	1
Head injury	1
Carbamazepine withdrawal	1
Separation	1
Jet-lag	1
Religious pilgrimage	1

cembre). Questa differenza sarebbe stata probabilmente maggiore nel decorso naturale del disturbo. Il gran numero di manie scatenate da agenti chimici certamente influenza il momento d'esordio. Il numero di manie spontanee è troppo piccolo per trarre qualsiasi conclusione. Comunque, 14 manie spontanee hanno avuto inizio in primavera-estate e solo 6 in autunno-inverno.

Esaminando il temperamento premorboso di questi pazienti e applicando i criteri di Akiskal and Mallya (1987)²⁴, abbiamo trovato che la maggior parte di questi pazienti (n = 69) erano ipertimici, 12 erano ciclotimici, 8 erano distimici e 4 erano irritabili. Cinque pazienti erano caratterizzati da tratti di ansia e due erano caratterizzati da un temperamento ben bilanciato. La grande prevalenza di pazienti con temperamento ipertimico tra i pazienti Bipolari I è conforme con i dati presenti in letteratura^{25 20 23}.

Discussione

È comune nella pratica clinica vedere una mania emergere in associazione ad un fattore scatenante. Molti di questi casi sono stati considerati dalla letteratura come "manie secondarie". Il DSM-IV esclude dalla diagnosi di disturbo bipolare mania e ipomania indotte da trattamenti antidepressivi, droghe d'abuso, condizioni e trattamenti medici. Gli autori non concordano con questa visione nosologica. In effetti attualmente anche David Dunner²⁶, uno dei consulenti del DSM-IV, riconosce che questi pazienti dovrebbero essere considerati bipolari. Vorremmo sottolineare che le manie riportate in questo studio sono fasi maniacali di pazienti bipolari. Soltanto 15 erano primi episodi di mania, e in 12 di questi la mania fu seguita da una fase depressiva. Comunque nei nostri casi, i fattori elencati in Tabella I hanno avuto un effetto scatenante su un genuino disturbo affettivo.

La tesi proposta è che le manie siano in un modo o in un altro, provocate da fattori esterni in individui ipertimici e predisposti e che le ricorrenze cicliche non siano dovute a meccanismi neurobiologici intrinseci. È concepibile che l'alto livello di energia che caratterizza i pazienti bipolari ipertimici possa reagire a fattori scatenanti sviluppando uno stato maniacale. Infatti l'azione profilattica del litio e degli altri stabilizzatori dell'umore è probabilmente compiuta tramite la riduzione del grado di ipertimia di questi pazienti durante i loro intervalli liberi²⁷.

Questo meccanismo di scatenamento spiegherebbe anche i lunghi intervalli che di solito separano il ricorrere delle manie.

Kraepelin ha individuato 3,3 anni per il primo intervallo, 4,5 per il secondo, e 2 per il terzo ed i seguenti intervalli³.

È difficile concepire un ritmo interno che determini questo decorso, mentre è accettabile che nel corso della vita di pazienti BPI ci possa essere un fattore esterno che possa scatenare ogni tanto un episodio maniacale ad intervalli variabili. Oggi, i trattamenti antidepressivi, l'abuso di sostanze e l'interruzione del trattamento di mantenimento, scatenano frequentemente nuove manie.

Secondo l'ipotesi del "primato della mania", la seconda parte del ciclo, cioè la fase depressiva, dovrebbe essere considerata la conseguenza stessa della mania, cioè di un eccessivo dispendio di energia durante la fase maniacale. Infatti la fase depressiva che segue senza intervallo o a breve

distanza la fase maniacale in ottanta casi su cento è una ulteriore prova della validità di questa ipotesi.

Tutti i fattori scatenanti provocano la mania agendo sul temperamento ipertimico dei pazienti bipolari, e questo è provato dall'azione profilattica del litio che previene la mania riducendo il livello dell'ipertimia. Sfortunatamente questa è anche la ragione per cui i pazienti spesso interrompono il litio, così come gli altri trattamenti profilattici.

Nei pazienti BPII, spesso un preesistente *pattern* ciclotimico di oscillazioni dell'umore è decisivo per il successivo decorso del disturbo. Gli episodi affettivi di questi pazienti con intensa reattività nervosa, sono spesso scatenati da fattori esterni, ma la caratteristica labilità emotiva determina l'alta frequenza anche di episodi non provocati e, infine, della rapida ciclicità.

Il modello di questo tipo di disturbo bipolare è il temperamento ciclotimico ed il disturbo ciclotimico. Senza dubbio, alcuni BPII sono di base ipertimici. Si potrebbe avanzare l'ipotesi dell'esistenza di due tipi di temperamento ipertimico: uno più stabile, da cui deriva il decorso BPI, e un altro più instabile, più vicino al temperamento ciclotimico, da cui deriva lo spettro dei disturbi BPII. Certamente il decorso di molti pazienti BPII assomiglia al decorso dei BPI. Probabilmente, una distinzione del disturbo bipolare secondo il temperamento e il tipo di decorso sarebbe più utile rispetto all'attuale distinzione BPI-BPII, basata sulla severità dell'episodio maniacale.

Nella realtà clinica dei pazienti bipolari le fasi vengono provocate da fattori scatenanti che agiscono su una predisposizione costituzionale. Un esempio di intreccio di fattori esogeni ed endogeni è la risposta di molti pazienti depressi al trattamento con farmaci antidepressivi.

Gli antidepressivi sono oggi, assieme alle droghe d'abuso, il fattore maggiormente responsabile della destabilizzazione del decorso della malattia maniaco depressiva.

Questo fenomeno si presenta nei pazienti bipolari, ma spesso anche in pazienti che, non avendo mai sofferto di episodi maniacali, sono nosologicamente inquadrabili come unipolari e diventano bipolari sotto l'effetto di antidepressivi.

Il trattamento con antidepressivi (di tutte le classi) per 2-3 settimane, induce negli animali da laboratorio un potenziamento della trasmissione dopa-

minergica^{28,29}. È stato ipotizzato che questo effetto sia il responsabile sia degli effetti terapeutici degli antidepressivi sia della loro capacità di provocare viraggio dalla depressione alla mania.

L'anfetamina promuove il rilascio di dopamina causando euforia, ipomania, mania e mania con manifestazioni psicotiche. La sindrome causata dall'anfetamina può essere bloccata dagli antipsicotici, i più potenti farmaci antimaniacali.

Numerose sono le prove cliniche e sperimentali che un eccesso di attività di questo neurotrasmettitore è tra i responsabili della sindrome sopraccitata.

Lo stesso meccanismo sarebbe responsabile, in "soggetti vulnerabili" (BP, falsi unipolari, soggetti con temperamento ipertimico o ciclotimico) dello *switch* da depressione a mania-ipomania, che causerebbe il decorso a rapidi cicli³⁰.

La prevenzione del potenziamento della trasmissione dopaminergica è essenziale per bloccare i rapidi cicli. Tuttavia l'utilizzo corrente degli stabilizzanti dell'umore (litio e antiepilettici) ha fallito nel prevenire la trasmissione dopaminergica indotta da antidepressivi, come prova la resistenza di questi casi alla prevenzione.

Bibliografia

- 1 Goodwin FK, Jamison KR. *Maniac-depressive illness*. Oxford University Press 1990.
- 2 Griesinger W. *Pathologie und therapie der psychischen krankheiten*. Stuttgart: Adolf Krabbe Verlag 1845.
- 3 Falret JP. *Marche de la folie*. Gaz Hop 1851;24.
- 4 Kraepelin E. *Psychiatrie*. 7th edn. Leipzig: J.A. Barth 1904.
- 5 Moebius PJ. *Abriss der Lehre von den Nervenkrankheiten*. Leipzig: Abel 1893, p. 140.
- 6 Magnan V. *Leçons cliniques sur les maladies mentales*. Orleans: Imp. G. Morand 1891.
- 7 Carus CG. *Psyche. Zur Entwicklungsgeschichte der Seele*. Leipzig: Kröner 1846.
- 8 Jamison KR. *Night Falls Fast*. New York: Alfred A. Knopf 1999.
- 9 Kukopoulos A (variant form: Koukopoulos A), Reginaldi D, Girardi P, Tondo L. *Course of manic-depressive recurrences under lithium*. Compr Psychiatry 1975;16:517-24.
- 10 Aretaeus. *De causis et signis acutorum et diuturnorum morborum*. Lugduni Batavorum: J. Vander 1735 trans.

- ¹¹ Kahlbaum KL. *Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die eintheilung der seelenstoerungen*. Kafemann: Danzig 1863.
- ¹² Kahlbaum, KL. *Ueber cyklisches Irresein*. Der Irrenfreund 1882;24:145-57.
- ¹³ Willis T. *De anima brutorum, impensis ric*. Davis: Oxonii 1672.
- ¹⁴ Heinroth JCA. *Lehrbuch der Stoerungen des Seelenlebens*. Leipzig: Vogel 1818.
- ¹⁵ Koukopoulos A (variant form: Koukopoulos A), Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments*. *Pharmakopsychiatr Neuro-psychopharmacol* 1980;13:156-67.
- ¹⁶ Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. *Risk of recurrence following discontinuation of lithium in bipolar disorder*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:1082-8.
- ¹⁷ Hippocrates, 1967b trans. *Nature of man*. Loeb Classical Library. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- ¹⁸ Galenus. *Omnia quae Extant Opera*. Venetia: Apud Haeredes Lucae Antonii Juntae Florentini 1550 trans.
- ¹⁹ Kretschmer E. *Koerperbau und Charakter*. 7-8th edn. Berlin: Springer 1929.
- ²⁰ Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart: Thieme Verlag 1962.
- ²¹ Akiskal HS, Akiskal K. *Cyclothymic, hyperthymic and epressive temperaments as subaffective variants of mood disorders*. In: Tasman A, Riba MB, editors. *Annual review*. Washington, DC: American Psychiatric Press 1992, pp. 43-62.
- ²² Akiskal HS, Hantouche E, Bourgeois M, Azorin JM, Sechter D, Allilaire JF, et al. *Gender, temperament and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN)*. *J Affect Disord* 1998;50:175-86.
- ²³ Akiskal HS, Benazzi F. *The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and Bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum*. *J Affect Disord* 2006;92:45-54.
- ²⁴ Akiskal HS, Mallya G. *Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications*. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- ²⁵ Cassano GB, Akiskal HS, Musetti L, Perugi G, Soriani A, Mignani V. *Psychopathology, temperament, and past course in primary major depressions. 2. Toward a redefinition of bipolarity with a new semistructured interview for depression*. *Psychopathology* 1989;22:278-88.
- ²⁶ David L. Dunner, comunicazione personale.
- ²⁷ Koukopoulos A. *The primacy of mania*. In: Akiskal HS, Tohen M, editors. *Bipolar psychopharmacotherapy-caring for the patient*. Chichester: John Wiley & Sons 2006.
- ²⁸ Serra G, Collu M, D'Aquila PS, and Gessa GL. *Role of mesolimbic dopamine system in the mechanism of action of antidepressants*. *Pharmacology & Toxicology* 1992;71(Suppl I):72-85.
- ²⁹ D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. *The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs*. *Eur J Pharmacol* 2000;405:365-7.
- ³⁰ Koukopoulos A (variant of Koukopoulos), Caliri B, Tundo A, Floris G, Reginaldi D, Tondo L. *Rapid cyclers, temperament and antidepressants*. *Compr Psychiatry* 1983;24:249-58.