

Disturbo bipolare e abuso di sostanze. Una doppia diagnosi con un substrato comune?

Addiction and the Bipolar Spectrum. Dual diagnosis with a common substrate?

I. MAREMMANI^{****}
M. PACINI^{**}
G. PERUGI^{**}
H.S. AKISKAL^{****}

* PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, Ospedale «Santa Chiara», Dipartimento di Psichiatria, NFB, Università di Pisa;

** Istituto di Scienze del Comportamento «G. De Lisio», Pisa;

*** Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali (AU-CNS) Pietrasanta, LU;

**** International Mood Center, University of California at San Diego, USA

Key words

Dual diagnosis • Addiction • Bipolar Disorder • Methadone Treatment

Correspondence: Dr. Icro Maremmani, Ospedale «Santa Chiara», Dipartimento di Psichiatria, NFB, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
Tel. +39 0584 790073
Fax +39 0584 72081
E-mail: maremman@psico.med.unipi.it

Summary

Objective

The aim of this paper is to define and test the hypothesis that emotional instability, in its various expressions within the bipolar spectrum, shares with drug addiction a common substrate. This type of dual diagnosis would come to constitute the most probable association under an epidemiological standpoint, due to the presence of a converging risk, i.e., the clinical form where impulsive and dysphoric symptomatology are most prominent.

Methods

This view was adopted with a series of logical observations supported by data in literature. Drug addiction is a mental disorder acquired through the repeated exposure to specific substances and expressed with an uncontrolled desire for the same drugs. Addictive psychopathology refers to elements which were already defined in general psychiatry and which pertain to instinctuality and impulsiveness. Dual diagnosis reflects the probability of a combined course of two psychiatric disorders, hence a longitudinal association which suggests a common structure. The syndromes belonging to the bipolar spectrum present psychopathological features consistent with the drive to use substances and with vulnerability to continuous abuse. Clinical attention to the attenuated forms of the disorder, with particular reference to hypomania, to temperament and to psychopathy assimilated to cyclothymia, is crucial for assessing the impact and prevalence of the combination between bipolarity and substance use. Regarding the two poles of affectivity, it is the expansive-exploratory setting rather than the inhibited-depressive one to found an input risk on the pathogenic course leading from recreational use to drug addiction. The good response to anti-addiction treatment correlates with emotional improvement, whereas persistent dysphoria is a relapse predictor. Surprisingly, but consistently with our hypothesis, drugs which provide for addiction control (opiate agonists) appear also to be independently efficacious on emotional instability. Hence, dual diagnosis bipolar individuals may draw an amplified benefit from methadone monotherapy, which is specular with respect to the amplified damage that the association between the two disorders entails in the absence of treatment.

Results

The results of the present analysis indicate that bipolar disorder and the set of bipolar spectrum syndromes, including also a series of physiologically normal states, represent an aspecific risk factor for high risk behaviour. In the case of drug addiction, the risk shows-off in engendering a disorder that develops its independent course thereafter. Beyond the effect of the various substances on mood symptoms, the main drive for substance use appears to be the hedonic one, and the facilitating substrate appears to be the impulsive one, i.e., the characteristics of mania, hypomania and hyperthymia, in the frankly euphoric or in the dysphoric-irritable forms. On the therapeutic side, opioidergic drugs show independent psychotropic properties on bipolarity and constitute an economic and specific solution in the combined treatment of this type of dual diagnosis.

Conclusion

Concluding, the predisposition to develop emotional instability and the sensitivity to the additive effects of some substances ensue in convergent dysfunctions impinging upon the same brain metabolic system.

In una prospettiva clinico-fisiopatologica è possibile riunire i disturbi tossicomani e quelli dello spettro bipolare. Questa prospettiva, spesso assente nella letteratura che si occupa di dipendenze, offre l'opportunità di una migliore comprensione e di un migliore trattamento per i pazienti affetti da disturbo da uso di sostanze (DUS).

La tossicomania come malattia mentale

Ad oggi, nonostante le definizioni formulate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità e dall'American Psychiatric Association, che propongono la tossicomania come malattia mentale¹, un buon numero di sanitari sono di fatto ancora riluttanti ad adottare un modello di malattia per gestire i problemi inerenti la tossicomania. Così, la specificità garantita dall'approccio medico al trattamento della tossicomania è spesso oggetto di controversia e rovesciata in senso denigratorio come riduttiva e impropria *medicalizzazione* della tossicodipendenza²⁻⁷. Chi segue questa linea ritiene che la complessità con cui si presentano le situazioni di tossicodipendenza, derivi da una complessità intrinseca al nucleo del disturbo, e che tale complessità trascenda la sfera individuale del tossicomane, per coinvolgere alla sua radice il contesto familiare e dei soggetti sociali connessi. Al contrario, nell'inquadramento degli individui tossicomani, i clinici hanno l'esperienza diretta di come le dinamiche fondamentali dei comportamenti tossicomani si articolano tra l'individuo e la sostanza, e che il terreno comune a tutti i tossicomani è il disagio e la sofferenza nella sfera individuale. I sintomi cardine della tossicomania, cioè il *craving* e il recidivismo, sono connessi in dinamiche lineari, che conducono dalla comparsa del desiderio alle condotte di appetizione e di consumo, attraverso una fase di pianificazione variamente articolata, che comunque rimane sospesa essenzialmente tra una spinta primaria di ordine istintuale e tattiche comportamentali di appetizione/conquista⁸.

Da un punto di vista medico, la tossicomania è un disturbo del comportamento che si costruisce attraverso l'esposizione prolungata ad alcune sostanze dotate di proprietà tossicomaniaca intrinseca. Come malattia, la tossicomania essenzialmente compromette la capacità dell'individuo di raggiungere qualsiasi condizione di stabilità e soddisfazione, cosicché il comportamento di ricerca del piacere diviene controproducente e disfunzionale. Diversamente da uno stile di vita estremo, o da una scelta personale di marginalità in qualche modo gratificante, la tossicomaniaca non regala mai un equilibrio di alcuna sorta, neanche in una dimensione deviante o antisociale. Piuttosto, essa si configura come una malattia cerebrale metabolica che si esprime essenzialmente attraverso un'alterazione ipertrofica del comportamento, indi-

pendentemente da tutto il complesso di questioni sociali che di regola si sollevano intorno ad essa⁹⁻¹¹.

Verso una psicopatologia delle condotte tossicomaniache costruita su nozioni di psichiatria generale

La psicopatologia tossicomaniaca consiste di elementi, come il *craving* e la perdita del controllo sulle spinte istintuali, comuni anche nel campo della psichiatria generale. 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 stimolazione¹². Il decorso cronico e circolare, auto-perpetuante, della tossicomania, lungo il quale gli individui procedono di ricaduta in ricaduta, è un tipo di andamento comunemente osservato anche negli altri disturbi mentali. Gli elementi di fondo della sintomatologia tossicomaniaca di per sé giustificano l'inclusione di questa malattia nel campo della psichiatria, al di là dei quadri di intossicazione/astinenza o del disagio psicosociale. A proposito del legame tra la psichiatria e il campo delle dipendenze, un comune punto di fraintendimento è quello dell'automedicazione^{13 14}. In realtà, i tossicomani per i quali la fisiopatologia autoterapica è verosimile sono un sottogruppo dei tossicomani con malattia mentale preesistente, per i quali l'abuso di sostanze è interpretabile anche come una strategia per contrastare il disagio prodotto dalla malattia mentale stessa. Nella maggioranza dei casi, comunque, questi tossicomani autoterapici continuano ad utilizzare sostanze anche quando la psicopatologia è estinta o controllata in altro modo, o quando i sintomi psichici sono esacerbati per effetto dell'abuso stesso. L'evoluzione verso la malattia metabolica è la regola anche nei casi per i quali la dinamica autoterapica può essere stata chiara in passato tra la stessa sostanza e lo stesso individuo, ma ad uno stadio più precoce della patogenesi tossicomaniaca¹⁵.

Durante lo stadio della tossicomania conclamata, l'uso di sostanze dovrebbe essere sempre contrastato mediante uno strumento psicotropo dotato di proprietà anti-*craving* e normalizzanti sul comportamento. Ciononostante, si possono evidenziare alcune somiglianze tra la psicopatologia generale e la sintomatologia tossicomaniaca. Le descrizioni tradizionali delle sindromi tossicomaniache si concentrano sulla perdita di risorse e dei legami con la società da parte dell'individuo, così come dell'abilità di gestire i problemi comuni, suggerendo quindi un parallelo con i disturbi affettivi. In un'ottica fondata sulla psicopatologia le spinte legate al *craving* e le condotte tese a conquistare la sostanza somigliano da vicino all'eccitamento ipomaniacale dei pazienti bipolari. La sostanza stessa assume il ruolo dell'idea prevalente e dello scopo prioritario, e ad essa l'individuo tende seguendo una spinta appetitiva

che oscura ogni altra. Così, al di là delle similitudini tra i quadri clinici, la mania e la tossicomania condividono l'aspetto dell'eccitamento comportamentale e dell'iperattività impulsiva. Al contrario, la concezione comune della tossicodipendenza come una condotta compulsiva abituale, fondata su un bisogno irresistibile che ogni volta provoca la ricaduta nell'uso di droga, è di fatto fuorviante. Gli individui che si autosomministrano droghe imparano a ripetere questo comportamento per riprodurre il piacere sperimentato, in linea quindi con un obiettivo soggettivamente percepito come positivo. Ciò configura per l'appunto un comportamento impulsivo di tipo egosintonico. Diversamente, la compulsività richiama l'idea di una incapacità di trattenersi da determinate azioni che sono tese a neutralizzare pensieri ossessivi ricorrenti, senza alcun oggetto da conquistare. La compulsività corrisponde in altre parole ad una dinamica di evitamento del danno. In sintesi, il *craving* non è una compulsione, ma un impulso che spinge l'individuo affetto all'autostimolazione.

Sul concetto di doppia diagnosi

Intuitivamente, il concetto di doppia diagnosi corrisponde ad un livello maggiore di complessità. Tuttavia, la perplessità rispetto a quale disciplina medica sia competente in questi casi non appare giustificata, poiché la complessità è interna allo stesso ambito psichiatrico. 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. Ciò chiarisce la differenza esistente tra le condizioni di doppia diagnosi e un semplice e più comune stato di comorbidità tra due disturbi: se i disturbi in comorbidità possono eventualmente originare da un substrato comune, le malattie in comorbidità originano da due processi indipendenti, seppur con un'influenza reciproca. Inoltre, le categorie a cui appartengono le due malattie mentali condividono un comune terreno metabolico, il sistema nervoso centrale come organo-bersaglio, cosicché le interazioni reciproche tra esse non sono soltanto un aspetto clinico ulteriore, ma un elemento di fondo su cui pensare un comune modello fisiopatologico¹⁶. La tossicomania e le altre malattie mentali possono intersecarsi e venire a rappresentare una condizione di «doppio danno» che insiste sulle stesse strutture e sugli stessi circuiti cerebrali. Quindi, la sfida posta dal concetto di doppia diagnosi consiste nella necessità di mettere in campo una doppia abilità medica in modo da poter rispondere adeguatamente al dimorfismo del problema.

Le diverse condizioni psichiatriche possono avere diverso impatto sull'uso di sostanze: diverse sono le interazioni con le sostanze psicotrope, e diverse le dinamiche che legano i disturbi alle pratiche di auto-somministrazione o di astensione. Alcune, come i disturbi dell'umore, hanno la stessa natura egosintonica e lo stesso meccanismo riverberante, auto-perpetuante e auto-amplificante delle tossicomanie. Ne consegue che la concomitanza dei quadri clinici produrrà un effetto catalizzante reciproco di un substrato sull'altro. Le malattie che *corrono parallele* con la tossicomania a livello biologico finiscono per essere quelle che con maggiore probabilità si riscontrano nelle popolazioni di tossicomani. Da un lato, i disturbi affettivi amplificano il rinforzo comportamentale indotto dalle sostanze d'abuso, e quindi la probabilità di un nuovo uso. Dall'altro, l'esposizione continuata alle sostanze d'abuso, e l'acquisizione di una nuova «taratura» del sistema edonico sul livello dell'euforia rappresenta un'ulteriore compromissione dell'equilibrio affettivo.

Lo Spettro Bipolare

I Disturbi Bipolari sono un gruppo di disturbi cronici a decorso ricorrente, caratterizzati dal persistere a lungo termine di una instabilità affettiva, con tendenza a sviluppare fasi di depressione o eccitamento. Se l'oscillare alternatamente tra depressione e euforia è tipico, possono verificarsi episodi che rappresentano una combinazione di sintomi opposti di eccitamento e inibizione (stati misti). Le oscillazioni timiche variano in quanto a gravità, durata, e sequenza. L'eccitamento patologico in reazione a eventi vitali, e, più recentemente, l'eccitamento patologico indotto da sostanze, sono considerati segni di costituzione bipolare, cosicché la dicotomia un tempo esistente tra euforia spontanea e indotta da sostanze è di fatto superata¹⁷.

Nonostante l'apparente «stabile instabilità», gli stati affettivi dei soggetti bipolari sono cangianti per definizione. Le oscillazioni maggiori possono essere intervallate da periodi liberi da sintomi, anche se la ricerca ha evidenziato la frequenza e l'importanza clinica di quadri sintomatologici residui, premorbosi e sotto-soglia. I viraggi da uno stato affettivo all'altro possono essere gradualmente o repentini, e possono verificarsi in seguito a stimoli esterni o essere spontanei e a innesco autonomo. Le diverse forme di disturbo bipolare sono classificati in base alla presenza di episodi di eccitamento minori (ipomania, disturbo bipolare II) o maggiori (mania, disturbo bipolare I) e sono riuniti in un unico gruppo che si può illustrare secondo uno spettro di gravità, dal temperamento alla psicosi, con l'idea che un'unica predisposizione biologica è comune a una serie graduabile di fenotipi¹⁸.

Le diagnosi di più antica definizione e meglio consolidate in ambito psichiatrico sono: il disturbo bipolare I, in cui si verificano episodi maggiori di tipo depressivo, maniacale o misto, con possibile presenza di sintomi psicotici come allucinazioni e deliri; il disturbo bipolare II, che alterna ipomania e depressione maggiore; il disturbo ciclotimico, che alterna episodi minori di entrambe le polarità¹⁹ e condizioni fisiologiche e temperamentali che si collocano sul confine sotto la soglia diagnostica di un disturbo mentale sono, comunque, associate a disturbi affettivi come espressioni precoci di una predisposizione costituzionale all'instabilità affettiva. Inoltre, alcuni quadri clinici tradizionalmente descritti come disturbi di personalità sono stati più recentemente riproposti come una combinazione di disturbi bipolari e assetti temperamentali. In particolare, questo risulta per il disturbo borderline di personalità e i quadri di psicopatia ad esso correlati²⁰. Il concetto di spettro bipolare comprende poi anche alcuni disturbi d'ansia a esordio precoce e alcuni disturbi della condotta, che risulterebbero predittivi di più tardive oscillazioni affettive, in soggetti con un assetto temperamentale congruo. Sulla base di questo inquadramento, i disturbi d'ansia a esordio nell'infanzia e nell'adolescenza possono essere predittivi di mania o ipomania a venire durante l'età giovane o adulta. Su un altro versante, nel gruppo delle sindromi bipolari si possono definire alcuni sottogruppi tra loro distinti su base genetica e clinica: così ad esempio, il disturbo bipolare I risponde ad un modello di disturbo psicotico, mentre una serie di condizioni di tipo nevrotico, accomunate dalla disforia cronica o ricorrente, comportamenti impulsivi e condotte a rischio sembrano segregare a parte in un modello che ruota intorno al fenotipo bipolare II²¹⁻²⁴.

La tossicodipendenza e lo Spettro Bipolare

I pazienti bipolari abusano spesso di alcool, eroina e cannabis²⁵⁻³⁵ specialmente durante le fasi espansive^{28 29 32 35-38} e con frequenza decisamente maggiore dei soggetti affetti da depressione unipolare^{27 28}. D'altro canto, i disturbi dell'umore sono il tipo di disturbo psichiatrico più spesso in comorbidità con i quadri di dipendenza³⁹⁻⁴⁶. Gli episodi depressivi sono comuni nelle varie fasi d'una storia di dipendenza, sia prima che durante il trattamento, mentre le fasi maniacali sembrano piuttosto rare⁴⁷⁻⁵⁰. In considerazione delle note proprietà anti-disforiche degli oppiacei, si è ipotizzato e speculato che l'eroina sia inizialmente assunta per combattere la disforia, e più tardi divenga un bisogno per la condizione di tolleranza acquisita alla sua azione anti-disforica, e la conseguente suscettibilità alla disforia in assenza di eroina. Gli oppiacei

d'abuso possono così legare gli utilizzatori ad un meccanismo di automedicazione, con il quale le risorse endogene sono progressivamente danneggiate¹⁴. Alternativamente, il PISA-SIA Group (Study and Intervention on Addictions) propone un diverso punto di vista, sulla base della propria esperienza clinica: la maggioranza dei tossicomani indica l'euforia come il motivo originale dell'uso di droghe, e sembrano in qualche modo rincorrere l'idea d'un piacere dall'eroina, anche quando hanno sviluppato un elevato livello di tolleranza. Peraltro, gli stessi individui non mostrano alcuna appetizione, tanto meno preferenza, verso sostanze cross-reattive, utili come anti-astinenziali, come il metadone, che non è in grado di produrre euforia agendo su cervelli cross-tolleranti. Pertanto, la teoria dell'automedicazione non sembra una chiave omnicomprensiva per ricostruire le dinamiche della tossicomania, nonostante essa possa aiutare a capire il meccanismo con cui la droga è divenuta un oggetto quotidianamente desiderabile per un sottogruppo di individui con disturbo mentale preesistente quando ancora non erano tossicomani veri e propri come sarebbero divenuti in seguito.

Nell'esperienza del PISA-SIA Group, i disturbi bipolari di asse I sono i disturbi mentali più comuni tra gli eroinomani ammessi in un programma di trattamento metadonico^{25 26}, 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, anche se in questo caso prevale il tipo II, meno grave in termini di intensità dell'eccitamento⁵¹.

Sempre nell'esperienza del PISA-SIA Group, la valutazione di pazienti psicotici con e senza una storia di uso di cannabinoidi ha evidenziato come gli psicotici bipolari, abbiano maggiore probabilità di essere utilizzatori attuali o avere un passato di uso di cannabinoidi, rispetto agli schizofrenici. Inoltre, i bipolari avevano una maggiore probabilità rispetto agli altri di proseguire l'uso di cannabinoidi dopo l'episodio, nonostante le conseguenze. L'interruzione spontanea dell'abuso quindi finiva per essere sintomatico d'una psicosi non affettiva⁵².

Insomma, il disturbo bipolare ha una frequenza che non dipende dalla gravità della tossicomania, ed è paragonabile tra i tossicomani non gravi, per i quali è proponibile un trattamento naltrexonico, e quelli di gravità medio-elevata, per i quali il trattamento metadonico è la prima scelta⁵³.

In linea con quest'ottica, l'evidenza che la predisposizione all'abuso di sostanze abbraccia l'intero spettro bipolare. In effetti, non sono soltanto i bipolari I ad avere un'elevata probabilità di sviluppare un abuso di sostanze. Una storia familiare di disturbo bipolare II si associa ad abuso d'alcool in pazienti socialfobici⁵⁴, e si configura come il segno della predisposizione

biologica che giustifica la maggiore impulsività e le condotte a rischio in pazienti HIV-positivi, nel paragone con controlli HIV-negativi⁵⁵. I profili temperamentali possono contribuire a comprendere il ruolo dell'umore nei fenomeni droga-correlati. I temperamenti ipertimico e irritabile sono assetti a rischio per l'uso di sostanze in un campione di 1010 individui mentalmente sani, valutati secondo il TEMPS-I^{20 56} di Akiskal & Mallya e un questionario che indaga l'abitudine all'uso di sostanze. Più elevato è il punteggio sulla scala dell'ipertimia, maggiore l'abitudine all'uso d'alcool (dati non pubblicati). Inoltre, il temperamento ciclotimico correla con l'abuso alcolico in un gruppo di pazienti con depressione atipica⁵⁷.

Per quanto concerne gli eroinomani, valutando i temperamenti affettivi con una versione in autovalutazione della scala di Akiskal & Mallya's scale (TEMPS-A) 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'unico discriminante tra eroinomani e controlli^{51 58}. Inoltre, l'associazione tra tossicomania e ciclotimia è risultata indipendente dalla presenza o assenza di doppia diagnosi, suggerendo così un modello esplicativo secondo il quale l'assetto fisiologico, e non quello patologico, sarebbero la chiave del diverso destino. Per quanto concerne il profilo temperamentale globale, 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 è l'assenza di un disturbo affettivo insieme all'assenza di familiarità per disturbi affettivi e di temperamento affettivo⁵¹.

I pazienti *borderline* sono caratterizzati da un insieme di tratti che include il comportamento impulsivo, l'abuso di sostanze, con la possibilità che la le reazioni o oscillazioni disforiche facciano da innesco per il ricorso alle sostanze. Il fenotipo *borderline* è stato recentemente reinquadrato come una variante del disturbo bipolare, data la sua stretta somiglianza con i quadri di ciclotimia in comorbidità con disturbi d'ansia o da abuso di sostanze^{17 19 20}. 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 l'uso, piuttosto che invece sulla scorta di emozioni soggettivamente spiacevoli, quali quelle che invece preludono alle condotte autolesive⁵⁹.

Il ruolo attuale della costituzione bipolare nel problema della tossicodipendenza si delinea poi ulteriormente nel senso già indicato, quando si consideri il legame tra temperamento e sieropositività HIV⁵⁵: gli assetti temperamentali ciclotimico e ipertimico sono infatti discriminanti rispetto alla sieropositività, così

da suggerire un'influenza diretta sul decorso e la prognosi della tossicodipendenza stessa, in quanto fattori costituzionali di inclinazione a condotte a rischio. 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 biologica di tipo bipolare si distinguono dagli altri, a parità di sintomi trasversali, in relazione alla qualità e all'intensità della reazione affettiva provocata chimicamente: in un gruppo di pazienti con depressione, i soggetti con diagnosi longitudinale di disturbo bipolare, ma non gli altri, sviluppano euforia da amfetamina⁶⁰.

Il fronte terapeutico: gli oppiacei tonici come regolatori dell'umore

L'uso degli oppiacei nei trattamenti dei disturbi mentali è ad oggi un fronte ancora fermo, nonostante le prove delle loro proprietà anti-disforiche, ansiolitiche e antiaggressive¹⁶. 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 correntemente utilizzati in individui già tolleranti, e nel trattamento del dolore e dei quadri clinici da abuso di oppiacei stessi. D'altro canto invece, solo un piccolissimo corpo di dati è disponibile per quanto concerne l'efficacia antidepressiva⁶¹⁻⁶³, 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 individui 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 favorevole del comportamento. Anche se durante le fasi di astinenza i sintomi psichiatrici si esacerbano, essi sono comunque presenti, ed essenzialmente legati ad un'esposizione ripetuta e continuata a oppiacei «rapidi» (p.e. l'eroina). specularmente, gli stessi sintomi tendono a ridursi o scomparire parallelamente alla riduzione del *craving* e delle ricadute. I soggetti in mantenimento metadonico, che iniziano il trattamento con elevati livelli di compromissione psicopatologica, richiedono dosaggi più elevati di metadone per raggiungere la stabilizza-

zione. In particolare, i dosaggi tendono ad essere maggiori per i soggetti aggressivi e irritabili, con condotte violente o intensi vissuti di rabbia e ostilità⁶⁴. Analogamente, dosi maggiori sono utili per costruire in pazienti psicotici o paranoici una sorta di ammortizzatore comportamentale, per fornire propulsione all'apparato ipotrofico di alcuni soggetti distimici, e per estinguere una serie di disagi somatoformi. Inoltre, quelle stesse condizioni che mostrano di richiedere un maggior livello 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 con naltrexone in un regime di mantenimento (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.

Il *PISA-SIA Group* ha inoltre studiato l'impatto del mantenimento metadonico sulla doppia diagnosi, confrontando gli esiti dei programmi per i tossicomani con altra malattia mentale e per i tossicomani semplici. I tossicomani con doppia diagnosi necessitano di dosi di stabilizzazioni più elevate, ma i risultati sono equivalenti²⁶. Sembra quindi che, nella misura in cui sono impiegati dosaggi adeguati e si attende un certo tempo, i tossicomani con doppia diagnosi sono ugualmente destinati a ridurre le proprie condotte tossicomane 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 semplici: questa 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 tossicomane, ma anche legata all'altro disturbo mentale⁵⁸.

Per quanto riguarda i pazienti con Disturbo Bipolare I in mantenimento metadonico, ci sono osservazioni aneddotiche su come il metadone favorisca la stabilizzazione timica⁶⁵ e contrasti la labilità psicotica⁶⁶. La ritenzione a breve termine è, dunque problematica per questi pazienti: essi necessitano di dosaggi decisamente più elevati durante la fase di stabilizzazione rispetto a tossicomani non affetti da

altra malattia mentale di asse I. Coloro che sopravvivono all'attrito precoce tendono a stare in trattamento come i tossicomani semplici, ma il Disturbo Bipolare I è la diagnosi che correla con il minor tasso di ritenzione⁶⁷.

Conclusioni

Sulla base della letteratura e delle nostre personali osservazioni, si può ipotizzare che la bipolarità sia un fattore di rischio per i disturbi da dipendenza. Questo vale per tutta la gamma fenotipica della bipolarità, dalla forma più classica e grave del disturbo bipolare I³⁷ alle forme meno gravi, fino ai quadri sottosoglia e al livello temperamentale¹⁹. La bipolarità degli individui tossicomani è spesso misconosciuta all'esame del caso, anche perché i temperamenti affettivi non sono indagati nella pratica clinica. Invece, il disturbo bipolare I, che è solitamente misconosciuto e giudicato rilevante nell'inquadramento dei soggetti tossicomani, ed emerge come la punta dell'iceberg della bipolarità. Ciononostante, sembrano essere i temperamenti, piuttosto che non i quadri maggiori, a indicare il vero livello di predisposizione all'abuso di sostanze in individui sani⁵⁸. Nelle popolazioni cliniche, infatti, il disturbo Bipolare I e II sono le condizioni di doppia diagnosi più comuni tra gli eroinomani e tra gli psicotici abusatori di cannabinoidi. Il nostro lavoro ha comunque dimostrato che la distinzione tra eroinomani e controlli sani è fattibile solo sulla base dell'assetto affettivo a livello temperamentale, e che tossicomani con e senza bipolarità di asse I sono comunque omogenei a livello di ciclotimia temperamentale rispetto agli stessi controlli sani. Concludendo, si può suggerire che la bipolarità ciclotimica, l'impulsività *borderline* e le condotte sociopatiche primarie, affondino le radici nello stesso substrato genetico-biologico^{20 57}.

Gli eroinomani costituiscono un modello unico per lo studio e la descrizione degli effetti legati al danno oppioide cronico e alla disfunzione conseguente: essi offrono unitamente una visuale di tipo clinico e biologico. Gli eroinomani in quanto tali, in base alla natura dei sintomi specifici e prominenti (*craving* e recidivismo), rientrano appieno nel concetto di soggetti affetti da malattia mentale. Ad ogni modo, le conoscenze farmacologiche meglio consolidate sulle proprietà psicotrope dei farmaci oppioidergici sembrano combaciare con il più giovane corpo di informazioni acquisite nell'esperienza sugli eroinomani con doppia diagnosi. Le proprietà psicotossiche degli oppiacei ad azione rapida e la proprietà terapeutica degli oppiacei «lenti», sono quindi elementi cruciali sia nei quadri semplici che in quelli complicati da doppia diagnosi. I farmaci oppioidergici 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. Infine, essi costituiscono una possibile risorsa nel trattamento di pazienti non tossicomani con altri una serie di altri disturbi mentali.

Bibliografia

- 1 A.P.A. *DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental Disorders*. Washington: American Psychiatric Association 1994.
- 2 Nye RA. *The evolution of the concept of medicalization in the late Twentieth Century*. *J Hist Behav Sci* 2003;39:115-29.
- 3 Berridge V. *Histories of harm reduction: illicit drugs, tobacco, and nicotine*. *Subst Use Misuse* 1999;34:35-47.
- 4 Levine RJ. *Medicalization of psychoactive substance use and the doctor-patient relationship*. *Milbank Q* 1991;69:623-40.
- 5 Ray L. *Problems of Substance abuse: exploitation and control*. *Soc Sci Med* 1985;20:1225-33.
- 6 Blum A. *Nicotine chewing gum and the medicalization of smoking*. *Ann Intern Med* 1984;101:121-3.
- 7 Vuori H. *Medicalization of social phenomena*. *Scand J Soc Med Suppl* 1982;31:95-110.
- 8 Ludwig AM, Wikler A. «Craving» and relapse to drink. *Quart J Stud Alcohol* 1974;35:108-30.
- 9 Dole VP, Nyswander ME. *Heroin addiction: a metabolic disease*. *Arch Intern Med* 1967;120:19-24.
- 10 Tagliamonte A. *Heroin addiction as normal illness*. *Heroin Add Rel Clin Probl* 1999;1:9-12.
- 11 Tagliamonte A, Maremmani I. *The problem of drug dependence*. *Heroin Add Rel Clin Probl* 2001;3:7-20.
- 12 Rozin P, Stoess C. *Is there a general tendency to become addicted?* *Addict Behav* 1993;18:81-7.
- 13 Khantzian EJ, Treece C. *DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: recent findings*. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:1067-77.
- 14 Khantzian EJ. *The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence*. *Am J Psychiatry* 1985;142:1259-64.
- 15 Maremmani I, Zolesi O, Daini L, Castrogiovanni P. *Disturbi correlati a sostanze. Oppiacei*. In: Cassano GB, Pancheiri P, Pavan L, et al. eds. *Trattato italiano di Psichiatria*. Milano: Masson 1999, pp. 1352-1377.
- 16 Verebey K. *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. New York, NY: The New York Academy of Sciences 1982.
- 17 Perugi G, Akiskal HS. *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* 2002;25:713-37.
- 18 Akiskal HS, Mallya G. *Criteria for the «soft» bipolar spectrum: treatment implications*. *Psychopharmacol Bull* 1987;23:68-73.
- 19 Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH. *Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the Bipolar Affective Group*. *Am J Psychiatry* 1977;134:1227-33.
- 20 Akiskal HS. *Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the «borderline» realm*. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
- 21 Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS. *The prevalence, clinical relevance and public health significance of subthreshold depressions*. *Psychiat Clin North Am* 2002;25:685-98.
- 22 Cassano GB, Savino M, Perugi G, Musetti L, Akiskal HS. *Major depressive episode: unipolar and bipolar II*. *Encephale* 1992;1:15-8.
- 23 Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G, Soriani A. *Proposed subtypes of bipolar II disorder: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament*. *J Affect Disord* 1992;26:127-40.
- 24 Akiskal HS, Judd LL, Gillin JC, Lemmi H. *Subthreshold depressions: clinical and polysomnographic validation of dysthymic, residual and masked forms*. *J Affect Disord* 1997;45:53-63.
- 25 Maremmani I, Canoniero S, Pacini M, Lazzeri A, Placidi GF. *Opioids and cannabinoids abuse among bipolar patients*. *Heroin Add Rel Clin Probl* 2000;2:35-42.
- 26 Maremmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman MS, et al. *Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with Axis I psychiatric comorbidity*. *J Addict Dis* 2000;19:29-41.
- 27 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse*. *JAMA* 1990;19:2511-8.
- 28 Bernadt MW, Murray RM. *Psychiatric disorder, drinking and alcoholism: what are the links?* *Br J Psychiatry* 1986;148:393-400.
- 29 Estroff TW, Dackis CA, Gold MS, Pottash ALC. *Drug abuse and bipolar disorders*. *Int J Psychiatry Med* 1985;15:37-40.
- 30 Hensel B, Dunner DL, Fieve RR. *The relationship of family history of alcoholism to primary affective disorder*. *J Affect Disord* 1979;1:105-13.
- 31 Dunner DL, Hensel BM, Fieve RR. *Bipolar illness: factors in drinking behavior*. *Am J Psychiatry* 1979;136:583-5.
- 32 Freed EX. *Alcohol abuse by manic patients*. *Psychological Report* 1969;25:280.
- 33 Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE. *Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania*. *J Affect Disord* 1999;56:75-81.
- 34 Miller FT, Busch F, Tanenbaum JH. *Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorders*. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989;15:291-5.
- 35 Weiss RD, Mirin SM. *Tricyclic antidepressants in the treatment of alcoholism and drug abuse*. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl):4-9.
- 36 Strakowski SM, Sax KW, Setters MJ, Stanton SP, Keck PEJ. *Lack of enhanced response to repeated D-amphetamine challenge in first-episode psychosis: implications for a sensitization model of psychosis in humans*. *Biol Psychiatry* 1997;42:749-55.
- 37 Winokur G, Turvey C, Akiskal HS, Coryell W, Solomon D, Leon A, et al. *Alcoholism and drug abuse in three groups: bipolar I, unipolars and their acquaintances*. *J Affect Disord* 1998;50:81-9.

- ³⁸ Helzer JE, Pryzbeck TR. *The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment*. J Stud Alcohol 1988;49:219-24.
- ³⁹ Wieland WF, Sola S. *Depression in opiate addicts measured by objective tests*. In: Proceedings of the I National Conference on Methadone Treatment. New York: AMTA 1970:187-202.
- ⁴⁰ Weissman MM, Slobetz F, Prusoff BA, Mesritz M, Howard PAT. *Clinical depression among narcotic addicts maintained on methadone in the community*. Am J Psychiatry 1976;133:1434-8.
- ⁴¹ Steer RA, Kotzer E. *Affective changes in male and female methadone patients*. Drug Alcohol Depend 1980;5:115-22.
- ⁴² Senay EC. *Multimodality programming in Illinois: evolution of a public health concept*. In: Lowinson JH, Ruiz P, eds. *Substance abuse: clinical problem and perspectives*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1981, pp. 365-382.
- ⁴³ Rounsaville BJ, Weissman MM, Rosenberger PH, Wilbur CH, Kleber HD. *Detecting depressive disorders in drug abusers: a comparison of screening instruments*. J Affect Disord 1979;1:255-67.
- ⁴⁴ Robins PR. *Depression and drug addiction*. Psychoanal Q 1974;48:375-86.
- ⁴⁵ Lehman WX, De Angelis GC. *Adolescents, methadone, and psychotherapeutic agents*. In: Proceedings of the Fourth National Conference on Methadone Treatment. New York, NY: National Association for the Prevention of the Addiction to Narcotics 1972:95-104.
- ⁴⁶ Dorus W, Senay EC. *Depression demographic dimensions, and drug abuse*. Am J Psychiatry 1980;137:669-704.
- ⁴⁷ Rounsaville BJ, Weissman MM, Crits-Christoph K, Wilber CH, Kleber HB. *Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts: course and relationship to treatment outcome*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:156-61.
- ⁴⁸ Mirin SM, Weiss RD. *Psychiatric comorbidity in drug/alcohol addiction*. In: Miller NS, ed. *Comprehensive handbook of drug and alcohol addiction*. White Plains, New York: Marcel Dekker, Inc 1991, pp. 65-77.
- ⁴⁹ Mason BJ, Kocsis JH, Melia D, Khuri ET, Sweeney J, Wells A, et al. *Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients*. J Addict Dis 1998;17:75-89.
- ⁵⁰ Mirin SM, Weiss R, Michael J, Griffin M. *Psychopathology in substance abusers: diagnosis and treatment*. Am J Drug Alcohol Abuse 1988;14:139-57.
- ⁵¹ Maremmani I, Capone MR, Aglietti M, Castrogiovanni P. *Heroin dependence and bipolar disorders*. New Trends Exp Clin Psychiatry 1994;X:179-82.
- ⁵² Maremmani I, Lazzeri A, Lovrecic M, Placidi GF, Perugi G. *Diagnostic and symptomatological features in chronic psychotic patients according to cannabis use status*. J Psychoactive Drugs 2004;36:235-41.
- ⁵³ Martin WR, Jasinski DR, Haertzen CA. *Methadone – a reevaluation*. Arch Gen Psychiatry 1973;28:286-95.
- ⁵⁴ Perugi G, Frare F, Madaro D, Maremmani I, Akiskal HS. *Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection?* J Affect Disord 2002;68:33-9.
- ⁵⁵ Perretta P, Akiskal HS, Nisita C, Lorenzetti C, Zaccagnini E, Della Santa M, et al. *The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients*. J Affect Disord 1998;50:215-24.
- ⁵⁶ Placidi GF, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Maremmani I, Akiskal HS. *The semi-structured affective temperament interview (Temps-I). Reliability and psychometric properties in 1010 14-26 year-old students*. J Affect Disord 1998;47:1-10.
- ⁵⁷ Perugi G, Toni C, Traverso MC, Akiskal HS. *The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection*. J Affect Disord 2003;73:87-98.
- ⁵⁸ Maremmani I, Pacini M, Lubrano S, Lovrecic M, Perugi G. *Dual diagnosis heroin addicts. The clinical and therapeutic aspects*. Heroin Add Rel Clin Probl 2003;5:7-98.
- ⁵⁹ Welch SS, Linehan MM. *High-risk situations associated with parasuicide and drug use in borderline personality disorder*. J Personal Disord 2002;16:561-9.
- ⁶⁰ Silberman EK, Reus VI, Jimerson DC, Lynott AM, Post RM. *Heterogeneity of amphetamine response in depressed Patients*. Am J Psychiatry 1981;138:1302-7.
- ⁶¹ Extein I, Pickard D, Gold MS, Gold PW, Pottash ALC, Sweeney DR, et al. *Methadone and morphine in depression*. Pharmacological Bull 1981;17:29-33.
- ⁶² McKenna GJ. *The use of methadone as a psychotropic agent*. Nat Conf Methadone Treat Proc 1973;5:1317-24.
- ⁶³ McKenna GJ. *Methadone and opiate drugs: psychotropic effect and self-medication*. In: Verebey K, ed. *Opioids in mental illness: theories, clinical observations and treatment possibilities*. New York: The New York Academy of Sciences 1982, pp. 33-43.
- ⁶⁴ Maremmani I, Zolesi O, Agueci T, Castrogiovanni P. *Methadone doses and psychopathological symptoms during methadone maintenance*. J Psychoactive Drugs 1993;25:253-63.
- ⁶⁵ Pani PP, Agus A, Gessa GL. *Methadone as a mood stabilizer [Letter]*. Heroin Add Rel Clin Probl 1999;1:43-4.
- ⁶⁶ Levinson I, Rosenthal RN. *Methadone withdrawal psychosis*. J Clin Psychiatry 1995;56:73-6.
- ⁶⁷ Maremmani I, Canoniero S, Pacini M. *Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with bipolar I disorder comorbidity. Preliminary results*. Heroin Add Rel Clin Probl 2000;2:39-46.