

I cicli rapidi nel disturbo bipolare

Rapid cycling in Bipolar Disorder

G. PERUGI* **
G. RESTUCCIA*

* Dipartimento di Psichiatria, NFB,
Università di Pisa; ** Istituto
di Scienze del Comportamento
«G. De Lisio», Carrara-Pisa

Key words

Rapid cycling • Bipolar disorder • Anticonvulsants • Atypical antipsychotics

Correspondence: Dr. Giulio Perugi,
Dipartimento di Psichiatria, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
Tel. + 39 050 835414
Fax + 39 050 21581
E-mail: gperugi@med.unipi.it

Summary

Objectives

To review current literature on rapid cycling bipolar disorder.

Methods

Pubmed search of the last 10 years publications with key words Rapid Cycling, Bipolar Disorder. Manual research for previous relevant papers and chapter of books.

Results

Rapid cycling (RC) is an evolution of bipolar disorder and is present when four or more episodes of mania, hypomania or major depression were identified during the last twelve months. Episodes are demarcated either by partial or full remission for at least 2 months or a switch to an episode of opposite polarity. As concern length of cycles, RC can be divided into the classical type (between 3 days and 12 weeks), the ultra-rapid type (less than 3 days) and the ultra-ultra rapid or ultradian type (24 hours or less). Moreover, it is possible to distinguish between RC with early or late onset and between RC characterized by the presence or absence of precipitating factors, such as pharmaceutical interventions or other factors. The ultradian type has been proposed as separate subtype due to its possibly specific epidemiological and clinical characteristics and the overlap with mixed states. Mixed states and severe mood instability are very common in youths and among drug abusers. On the contrary, classic RC is somehow rare in youths, unipolar depressives and in patients with drug abuse. 10-20% of bipolar patients develop RC; 70-90% of RC are women and they have a depressive onset after 40 years; the most frequent diagnosis is bipolar II. Hypothyroidism and the role of female sexual hormones have been suggested to explain the high prevalence of women in RC. Modification of biological rhythms seems to play a role in the induction and the maintenance of RC, particularly sleep-wake manipulations, such as sleep deprivation, although the exact mechanism of such influences is still unknown. It has been hypothesized that antidepressants might induce (and maintain) RC. Tricyclics and older monoamine oxidase inhibitors probably do not differ in their risk of inducing switches. It is unclear whether selective serotonin reuptake inhibitors have a lower risk of switching than tricyclics. The use of anticonvulsants such as valproate and carbamazepine are of great importance in the prophylaxis and treatment of RC. Among the new anticonvulsants lamotrigine has been shown as the most promising. Atypical antipsychotics such as olanzapine will probably have an increasing role. ECT and levothiroxine are important options in treatment-resistant cases of RC. In many treatment-resistant cases drug combinations are utilized even though related empirical data are scarce.

Conclusion

Rapid cycling can be considered a not infrequent variant form of bipolar disorders. Ultrarapid and ultradian forms probably represent a distinct clinical and epidemiological group (probably placed on top of mixed states). Diagnosis and treatment for rapid cycling should be further refined to reduce the overall morbidity and mortality of patients with this stable course modifier.

Il disturbo bipolare ha morbilità e mortalità elevate; più della metà dei pazienti con episodio depressivo e più dell'80% di quelli con un episodio maniacale presenterà un nuovo episodio durante il decorso della malattia¹. Questo rischio è ridotto dalla farmacoterapia;

in una rassegna della letteratura recente, la probabilità di ricorrenza è stata stimata in un range dal 10 al 30%, qualora i pazienti aderiscano ad un trattamento profilattico². In alcuni pazienti il decorso del disturbo assume caratteristiche di elevata ciclicità

con numerosi episodi di entrambe le polarità depressive ed espansive.

Secondo la definizione classica proposta da Dunner e Fieve nel 1974, si può parlare di presentazione del disturbo bipolare a cicli rapidi (RC) quando sono presenti almeno quattro o più episodi di mania, ipomania o depressione maggiore nell'ultimo anno³. Il medesimo criterio, quattro o più episodi distinti di mania, ipomania, depressione o stato misto negli ultimi 12 mesi, è utilizzato per la diagnosi di RC secondo il DSM-IV. Affinché gli episodi siano considerati separati, è necessario che sia presente un viraggio («switch») in un episodio contropolare o un periodo di remissione clinica parziale o totale di almeno due mesi; la remissione parziale è definita come la presenza di sintomi di un episodio depressivo maggiore o maniacale senza che siano soddisfatti tutti i criteri per la presenza del disturbo⁴.

Nel DSM-IV, i RC sono considerati un decorso specifico del disturbo dell'umore e non un sottotipo distinto della malattia⁴. Secondo la durata media del ciclo (per esempio il periodo che va dall'esordio di un episodio a quello di un nuovo episodio della stessa polarità) i RC possono essere distinti in: a) *forma classica*, la durata del ciclo va da tre giorni a 12 settimane, con almeno quattro episodi l'anno; b) *forma ultra-rapida*, durata del ciclo fino a tre giorni; con quattro o più episodi al mese; c) *forma ultra-ultra rapida o rapida ultradiana*, la durata del ciclo è inferiore a 24 ore⁵. Quest'ultima forma è stata proposta come un sottotipo separato⁶ in quanto sembra presentare caratteristiche epidemiologiche e cliniche specifiche. Inoltre le forme ultrarapida ed ultradiana sono difficilmente distinguibili da alcuni stati misti e da quadri bipolari ad esordio in età evolutiva o associati ad uso di sostanze che sono caratterizzati da grande instabilità dell'umore con marcata reattività ed oscillazioni continue. È verosimile che la distribuzione delle varie forme nelle diverse casistiche studiate possa influire sui risultati delle ricerche cliniche, patogenetiche e sulla risposta ai trattamenti.

I RC possono essere anche ulteriormente distinti in relazione alla presenza di fattori precipitanti e possono essere classificati come: a) spontanei o b) in relazione a fattori esterni come farmaci, abuso di sostanze, gravidanza e vari disturbi fisici e mentali^{5,7,8}. I fattori esterni, tuttavia, possono essere più o meno facilmente individuabili. Infine, per quanto riguarda l'età d'insorgenza, si possono distinguere: a) esordio molto precoce (< 20 anni), b) esordio precoce (< 30 anni) ed esordio tardivo (< 40 anni)⁵.

Caratteristiche epidemiologiche e cliniche

La prevalenza di RC tra i pazienti affetti da disturbo bipolare si aggira intorno al 10-20%; il 70-90% dei

pazienti con RC è costituito da donne^{9,10}. Alcuni studi non sono stati in grado di documentare la prevalenza nel sesso femminile¹¹, anche se una meta-analisi delle ricerche condotte ha mostrato, su di un totale di 2.057 pazienti, una prevalenza delle donne (72% vs. 28%) con un rapporto di circa 3 a 1¹⁰. È verosimile che le differenze osservate siano riferibili a casistiche con un numero elevato di forme ultrarapide o ultradiane, nelle quali il sesso maschile è più rappresentato. Ipotiroidismo, maggiore utilizzo di antidepressivi e ruolo degli steroidi gonadici sono stati chiamati in causa come una possibile spiegazione della prevalenza maggiore di RC nelle donne¹².

I RC sono una condizione rara nei pazienti con decorso unipolare del disturbo dell'umore e, qualora siano presenti, di solito si associano ad una storia familiare positiva per i disturbi bipolari¹³. Gli episodi di solito non presentano una periodicità predefinita; le manifestazioni cliniche, infatti, includono un ampio spettro di situazioni dove ad un estremo si collocano casi con disturbo bipolare con caratteristiche classiche in cui il numero degli episodi per anno è occasionalmente elevato e dall'altro i casi con un umore estremamente instabile, caratterizzati da rapidi viraggi da una polarità all'altra nell'arco di poche ore¹⁴.

La maggior parte dei pazienti bipolari che presenta una fase del loro disturbo caratterizzata da RC, presenterà anche dei periodi liberi da essi¹⁵⁻¹⁷. La prognosi relativamente al tempo totale trascorso in fase di malattia, pertanto, non sembra essere influenzata dalla presenza del pattern RC, nonostante che i pazienti i cui episodi sono caratterizzati da viraggi in fasi contropolari abbiano una prognosi peggiore rispetto a coloro la cui malattia è caratterizzata da intervalli liberi inter-episodici^{18,19}.

Gli individui con depressione maggiore, che presentano un temperamento ciclotimico premorbo, presentano una considerevole vulnerabilità allo sviluppo di mania e soprattutto ipomania e sembrano presentare anche un rischio elevato per lo sviluppo di RC, soprattutto all'inizio della loro sintomatologia affettiva^{20,21}. Gli individui con temperamento ipertimico, soprattutto di sesso femminile, presentano solitamente un esordio tardivo dei RC²².

Come sopra riportato, ciclicità ultra-rapida ed ultradiana sono caratteristiche peculiari del disturbo bipolare in età evolutiva. In uno studio recente, la durata degli episodi risultava molto breve nell'80% di 26 bambini e adolescenti bipolari di età compresa tra i 7 e 18 anni; l'età media di esordio era intorno agli otto anni e mezzo, mentre erano spesso riscontrati iperattività, stati misti, suicidi e caratteristiche psicotiche²³. I RC, nella manifestazione ultra-rapida e ultradiana, rappresentavano il fenotipo più frequente anche in un'altra ricerca condotta su 60 bambini bipolari in età prepubere e nella prima adolescenza²³. Infine, in

una casistica più ampia di 90 bambini ed adolescenti, di età tra i 5 ed i 17 anni, che soddisfacevano i criteri del DSM-IV per la diagnosi di disturbo bipolare I, la storia longitudinale era caratterizzata da una frequenza elevata di episodi (50%), con pochi intervalli liberi²⁴.

Il fatto che la variante ultradiana dei RC sia più comune tra i giovani bipolari I, con un rapporto maschi femmine di 1 a 1, sembra indicare una influenza di fattori evolutivi nella loro patogenesi, poiché dopo il completamento dello sviluppo pediatrico, la prevalenza dei RC raggiunge quella dei soggetti bipolari adulti²⁵. Inoltre, in età adulta prevalgono le forme classiche, che sono tipiche del sesso femminile con un disturbo bipolare II piuttosto che bipolare I²⁶⁻²⁷.

Nei pazienti con RC la malattia abitualmente inizia con la depressione ed è seguita dalla mania e dall'eutimia (D-M-E)²⁸⁻²⁹. In alcuni studi il pattern D-M-E si è dimostrato abbastanza costante durante il follow-up dei pazienti con RC²⁰⁻²⁹, mentre in altri studi questa modalità non è stata osservata³⁰⁻³². In uno studio recente, che ha esaminato le caratteristiche cliniche e il decorso di pazienti bipolari in relazione agli episodi depressivi seguiti da eutimia o mania, non sono state trovate differenze tra i due gruppi riguardante la lunghezza degli episodi depressivi e la loro predisposizione alla ciclicità³³.

Nella maggioranza degli studi, le casistiche di RC sono costituite prevalentemente da pazienti affetti da disturbo bipolare II con un esordio dopo 40 anni di tipo depressivo^{30-31 34-36}. In queste forme classiche l'uso di sostanze e gli stati misti sono molto rari, gli episodi hanno una chiara demarcazione l'uno dall'altro e, indipendentemente dalla durata, che comunque è quasi sempre compresa tra alcuni giorni e qualche settimana, sono separati da viraggi contropolari o fasi di remissione. I risultati di due ricerche recenti sono in linea con queste osservazioni. In una casistica di 320 pazienti bipolari, quelli con episodi depressivi all'esordio della malattia avevano un rischio significativamente più elevato di RC; d'altra parte quelli che presentavano uno stato misto all'esordio mostravano più spesso un decorso cronico, con episodi misti prevalenti ed assenza di RC. In questa popolazione clinica, stati misti e RC sembravano rappresentare evoluzioni diverse del disturbo bipolare³⁵. Nel secondo studio, condotto su 360 pazienti (218 BP I e 42 BP II) inseriti in un follow-up della durata di 13,3 anni, il rischio per lo sviluppo di RC (15,6% dei casi) era più elevato nei bipolari II (30,3%) che nei bipolari I (6,0%). I pazienti con RC mostravano più spesso ciclotimia premorbosa, primo episodio di tipo depressivo ed età di esordio più tardiva³⁴.

Per quanto riguarda altre caratteristiche cliniche, la rapida ciclicità è stata associata alla comorbidità con

altri disturbi di asse I, soprattutto disturbi di ansia ed abuso di sostanze³⁷. È poco chiaro se l'assunzione di alcool o droghe sia direttamente coinvolta nell'induzione di RC³⁸. Un ruolo dell'uso di sostanze nella patogenesi dell'instabilità affettiva e della ciclicità ultradiana sembrano confermati dal fatto che entrambi questi fenomeni sono legati al disturbo bipolare ad esordio giovanile ed al sesso maschile; comunque, i RC con disturbo di uso di sostanze non sono stati studiati adeguatamente. A questo proposito, Calabrese et al. hanno recentemente suggerito che l'associazione tra RC e bipolari II di sesso femminile sia legata alla presentazione senza comorbidità. In uno studio su 110 pazienti con RC che avevano abusato recentemente o erano dipendenti da alcool, cannabinoidi o cocaina (crack), la prevalenza maggiore era tra i bipolari I di sesso maschile³⁸⁻³⁹.

Patogenesi

La maggior parte della ricerca si è focalizzata sul ruolo dell'ereditarietà, sull'influenza della funzione tiroidea, del ciclo riproduttivo e dei ritmi biologici e sociali così come sulla possibilità che i RC siano provocati e mantenuti dall'impiego di trattamenti antidepressivi. Interessante, per quanto ancora speculativa, appare, infine, l'ipotesi del kindling.

FAMILIARITÀ

È stato osservato che una storia familiare positiva per disturbi dell'umore è più frequente nei pazienti bipolari con RC rispetto quelli senza questo tipo di evoluzione del disturbo³⁰. Altre ricerche hanno mostrato che i familiari di primo grado di pazienti con RC presentano più frequentemente un decorso omologo, alcolismo ed abuso di sostanze rispetto a familiari di primo grado di bipolari senza RC. D'altro lato, altri studi non hanno riscontrato differenze nella storia familiare di pazienti con o senza RC ed hanno concluso che i pazienti con questo tipo di decorso non presentano un'aggregazione familiare specifica^{5 16 17 40}.

Recentemente, sono stati studiati 110 pazienti senza e 55 pazienti con RC con tecniche di biologia molecolare ed è stata dimostrata un'associazione tra questi ultimi ed una bassa attività dell'allele del gene per le catecol-o-metiltransferasi (COMT), localizzato sul cromosoma 22q11.2. I portatori dell'allele con bassa attività mostrerebbero un rischio aumentato di RC⁴¹. Questa associazione era stata anche osservata in 6 pazienti bipolari con cicli ultradiani, 5 dei quali erano omozigoti per la bassa attività dell'allele⁴². Questi risultati sono da considerare preliminari e sono necessarie ulteriori indagini per definire meglio il ruolo che l'ereditarietà gioca nello sviluppo di RC.

FUNZIONE TIROIDEA

In pazienti con RC, sono stati osservati valori bassi di ormoni tiroidei o valori di TSH elevati, così come altre evidenze di ipofunzione tiroidea^{43,44}. In particolare, è stata riscontrata una frequenza di ipotiroidismo più elevata nelle donne con RC⁴⁵, ma è stato anche ipotizzato che la maggiore prevalenza di donne tra i RC potrebbe aumentare la presenza di ipotiroidismo, senza che ci sia una reale associazione tra queste due condizioni⁴³. Inoltre, i pazienti che assumono litio e terapia sostitutiva tiroidea sono maggiormente predisposti a sviluppare questo tipo di decorso⁴⁶. Sulla base di queste osservazioni, è stata avanzata l'ipotesi che l'ipotiroidismo rappresenti un fattore di rischio per lo sviluppo di RC⁴³.

Diversi studi, tuttavia, non sostengono una relazione diretta tra RC ed alterazioni della funzione tiroidea^{29,31,32}. In particolare, in uno studio NIMH, non sono state dimostrate importanti differenze nella presenza di ipotiroidismo nei pazienti bipolari con o senza RC (rispettivamente 47% vs. 37%)²⁹. La mancanza di associazione tra ipotiroidismo e RC è stata recentemente riportata anche in altri studi^{47,48} e non sono state osservate differenze significative dei valori di FT4 e FT3 e TSH in pazienti con e senza RC⁴. Infine, in uno studio su pazienti che assumevano terapia profilattica con litio, non è stata osservata una prevalenza più elevata di RC tra le donne con un ipotiroidismo subclinico⁴⁹, ed è stata anche avanzata l'ipotesi che le disfunzioni tiroidee in pazienti RC siano un epifenomeno dovuto all'assunzione di litio²⁹.

In uno studio abbastanza recente, la presenza di anticorpi antitiroperossidasi (TPO-Abs) in pazienti bipolari era associata con un'insufficienza tiroidea, ma non con RC; l'insufficienza tiroidea era stata anche osservata durante l'esposizione al litio, specialmente in presenza di TPO-Abs, ma non era comunque associata a RC, anche tenendo conto dell'impiego sostitutivo di ormone tiroideo⁴⁸. D'altro lato, è possibile che l'ipotiroidismo sia da porre in relazione all'esordio dei RC i quali in seguito potrebbero avere un'evoluzione autonoma, indipendentemente dal fatto che si mantenga l'ipotiroidismo o si venga a ripristinare uno stato eutiroideo⁴³. L'osservazione di una frequenza elevata di disfunzioni tiroidee durante l'anno precedente l'esordio di RC è compatibile con questa ipotesi (Bauer et al., 1990). In aggiunta, è stata riportata un'associazione tra sviluppo di TPO-Abs e storia di RC³⁰.

In conclusione, il rapporto tra ipotiroidismo e RC rimane poco chiaro; gli studi più vecchi hanno suggerito l'esistenza di una relazione tra queste due condizioni, che alcuni studi più recenti non sembrano confermare e perciò è stata proposta una sua rivalutazione⁴⁷. A questo proposito, va tenuto conto del fatto che nelle casistiche più recenti potrebbero essere in-

clusi in misura maggiore pazienti con cicli ultra rapidi ed ultradiani che potrebbero mascherare l'influenza delle disfunzioni tiroidee. Queste ultime sembrano infatti più comuni nelle donne, bipolari II, sopra i 40 anni con decorso RC classico.

CICLO RIPRODUTTIVO

È stato osservato che le donne affette da disturbo bipolare a RC presentano maggiormente sindrome premenstruale rispetto ai controlli. In aggiunta, questo tipo di decorso è frequente nel periodo post-partum o durante la fase post-menopausale^{22,50}, ed anche l'utilizzo della terapia estrogenica è stato messo in relazione con i RC⁵. Altri studi, in ogni modo, hanno concluso che i cicli maniaco-depressivi, nelle donne con e senza RC, sono indipendenti dal ciclo mestruale³⁰; anche la fase premenopausale e menopausale non sembra mostrare alcuna relazione con questo tipo di decorso²⁹. Uno studio prospettico su 25 pazienti bipolari con RC in fase pre-menopausale non ha messo in evidenza importanti influenze del ciclo mestruale sulle oscillazioni dell'umore⁴³.

In conclusione, anche se un qualche ruolo del ciclo riproduttivo nella genesi dei RC non può essere completamente escluso, certamente non sembra essere uno dei fattori più importanti.

RITMI BIOLOGICI E SOCIALI

Alterazioni del ritmo sonno/veglia così come del ritmo circadiano si associano di regola ai disturbi dell'umore^{51,52}. Alterazioni del profilo ipnico nei pazienti depressi o (ipo)maniacali non sono soltanto sintomi di malattia, ma sembrano avere significato patogenetico, poiché il sonno viene considerato dotato di proprietà depressogene⁵³, mentre la deprivazione di sonno ha un effetto antidepressivo e può indurre viraggi espansivi⁵².

La relazione tra profilo ipnico e disturbo dell'umore è stata studiata per un periodo di 18 mesi in 11 bipolari con RC. Tra i parametri indagati, l'alterazione quantitativa del profilo ipnico e il risveglio precoce erano considerati fattori prognostici per lo sviluppo di mania ed ipomania nel giorno successivo⁵⁴. Inoltre, variazioni diurne dei viraggi sono state osservate in 15 pazienti con RC; il viraggio verso la polarità maniacale si realizzava preferibilmente durante il giorno, mentre quello verso la polarità depressiva durante la notte⁵⁵.

Anche le alterazioni del ritmo circadiano potrebbero favorire l'evoluzione verso la ciclicità rapida, come è stato riportato in un caso ad esordio improvviso di un ciclo di 48 ore instauratosi a seguito di un volo transatlantico⁵⁶. Comunque, la relazione tra disturbo bipolare e ritmo circadiano è meno caratterizzata rispetto a quella esistente tra oscillazioni dell'umore ed alterazioni del ritmo sonno-veglia⁵⁷. In studi condotti su animali, è stata osservata che la durata del

sonno nel cambiamento di stagione è regolata da un pacemaker fotoperiodico, contenente due oscillatori di cui uno relativo al crepuscolo/notte (oscillatore serale) e l'altro relativo alla luce (oscillatore mattutino)⁵⁸. I dati di studi effettuati sull'uomo sono concordi con quanto osservato negli animali⁵⁷. La regolazione abnorme degli oscillatori, anche quando secondaria ad alterazioni della tiroide, potrebbe svolgere un ruolo importante nella patogenesi dei RC⁴⁵. Secondo la teoria delle interazioni colinergiche/monoaminergiche, per la piena regolazione del sonno/veglia e della attività circadiana, lo squilibrio disfunzionale dei due sistemi avrebbe un ruolo nella patogenesi dei RC dopo l'utilizzo di antidepressivi⁵⁹. Anche il sistema dopaminergico potrebbe essere coinvolto nel viraggio dell'umore, poiché è stato osservato lo sviluppo dei RC dopo la somministrazione di L-dopa⁶⁰.

Per quanto riguarda il ritmo circadiano più lungo, un paziente bipolare con RC è stato osservato ogni settimana per un periodo di un anno per valutare se gli ormoni plasmatici e le catecolamine urinarie fossero in grado di predire gli episodi affettivi. È stato osservato che valori elevati di cortisolo nelle urine erano in relazione alla comparsa di umore depresso, mentre valori elevati di dopamina nelle urine con l'umore maniacale. La noradrenalina urinaria era associata alla gravità dell'episodio in corso e la prolattina era diminuita durante la fase depressiva⁶¹.

Lo sconvolgimento del ritmo sociale è stato ben proposto come modello eziologico per lo sviluppo dell'episodio depressivo negli individui che presentano una vulnerabilità genetica⁶². In pazienti bipolari con RC ci sono tre sintomi costantemente presenti durante l'episodio depressivo, la facile affaticabilità, una riduzione delle attività lavorative e l'ipersonnia⁶³, ciò supporta l'ipotesi che i RC possano essere un disturbo di iperattivazione ed il suo management deve essere orientato verso la normalizzazione del livello funzionale del paziente⁶⁴. La relazione tra ritmo sociale e disturbo dell'umore a cicli rapidi sembra esplicitare un ruolo importante, poiché markers ridotti di livello funzionale quotidiano sono stati osservati nei pazienti rispetto ai controlli⁶⁵. Inoltre, il tempo dedicato alle attività quotidiane mattutine è ritardato durante la fase depressiva, in confronto alle fasi (ipo)maniacoali⁶⁵. Tutto ciò sostiene l'ipotesi che l'oscillatore della mattina, piuttosto che quello serale è coinvolto nella patogenesi del disturbo bipolare a RC^{64 66}.

ANTIDEPRESSIVI

Secondo alcuni Autori la prevalenza dei RC sarebbe drammaticamente aumentata dopo l'introduzione e l'utilizzo di farmaci antidepressivi²². È stato, infatti, osservato come questi farmaci abbiano la capacità potenziale di indurre viraggi maniacoali^{20 35 68}. Le donne sembrano avere un rischio più elevato per lo svi-

luppo di mania indotta da antidepressivi⁶⁴, mentre la storia personale di un episodio maniacoale rappresenta il predittore più importante per l'induzione di viraggi⁶⁹.

I farmaci antidepressivi potrebbero provocare e mantenere i RC nei pazienti bipolari⁷⁰, verosimilmente attraverso l'aumento di biodisponibilità di catecolamine a livello sinaptico^{27 71}. Ghaemi et al. riportano un rischio pari a 48,8% di viraggio maniacoale durante il trattamento con antidepressivi nei pazienti bipolari, una terapia stabilizzante in associazione a quella antidepressiva riduceva marcatamente questo rischio (31,6% contro 84,2%). Ci sono ormai molte evidenze cliniche che depongono per un rapporto rischio/beneficio sfavorevole sull'impiego di antidepressivi nei bipolari, infatti questi ultimi, non solo hanno un rischio elevato di indurre mania durante la loro somministrazione, ma anche durante la loro sospensione, soprattutto se brusca. Altri studi hanno riportato un peggioramento del decorso del disturbo bipolare, che si riflette in una peggiore risposta profilattica al litio⁷² ed in un aumento della frequenza e del numero di cicli⁷³.

È stato suggerito anche che l'induzione di RC da antidepressivi sia dovuta soprattutto a farmaci ad azione noradrenergica (desipramina) e in misura minore a farmaci ad azione serotoninergica⁷⁴, mentre non è stata osservata alcuna differenza tra antidepressivi triciclici (TCA) e MAOIs^{75 76}. Per quanto riguarda i RIMA (moclobemide), è stato riportato un basso rischio di induzione di switch⁷⁷. I farmaci inibitori specifici del reuptake della serotonina (SSRI) sembrano presentare un rischio minore rispetto ai TCA di provocare viraggi contropolari⁷⁸⁻⁸⁰, ma in alcuni studi non sono state osservate chiare differenze in proposito³² e ci sono difficoltà per il raggiungimento di conclusioni solide. Il Bupropione si è rivelato dotato di un basso profilo attivante viraggi espansivi in un solo studio su una casistica limitata di 19 pazienti bipolari⁸¹.

Lo sviluppo di RC si realizza più verosimilmente durante il primo anno dopo l'assunzione di antidepressivi^{64 67}. È possibile che i RC siano provocati dall'utilizzo di antidepressivi e mantenuti dalla continuazione della loro assunzione, oppure potrebbero avere un'evoluzione indipendente anche dopo la loro sospensione, come sembra suggerire uno studio nel quale, al momento dell'esordio dei RC, il 73% dei pazienti assumeva antidepressivi, mentre il mantenimento dei RC era in relazione all'utilizzo di antidepressivi solo nel 51% dei casi²⁹. D'altra parte, alcuni studi suggeriscono che l'utilizzo di antidepressivi in molti casi non sembra responsabile di viraggi espansivi o induzione di RC⁸², ma che questi fenomeni compaiono in pazienti che avrebbero presentato comunque questa modalità evolutiva^{31 79}.

Visto che molti casi di RC risultano comunque collegati al trattamento con antidepressivi, bisognerebbe

limitare il loro impiego solo a casi selezionati; pertanto se la depressione è lieve e non c'è alcun rischio di suicidio si può continuare con la sola terapia stabilizzante, attendendo la risoluzione spontanea dell'episodio. Qualora sia indispensabile ricorrere ad un antidepressivo, sarebbe opportuno che fossero impiegati dosaggi bassi per periodi limitati di tempo, e dovrebbero essere utilizzati composti con un rischio minore di indurre viraggi, per arrivare solo in ultima ratio ad utilizzare molecole con un rischio elevato di indurre switch maniacali come i triciclici (TCA) ²⁷ ed interrompere la somministrazione non appena possibile.

ALTRI FARMACI

Gli antipsicotici tipici utilizzati per il trattamento della mania possono essere responsabili di depressione ⁸³ e il loro utilizzo cronico appare aumentare il rischio di depressioni ricorrenti ⁸⁴, ma non sembrano agire come *trigger* e, quindi, non potrebbero essere in grado di slantizzare, precipitare o, addirittura, causare RC. Gli antipsicotici atipici non sembrano indurre RC, questi farmaci posseggono un effetto stabilizzante dell'umore, sono ampiamente utilizzati come augmentation nella terapia della depressione resistente e nel trattamento profilattico a lungo termine delle forme che non rispondono ai soli stabilizzatori ^{75 85 86}.

Per quanto riguarda gli stabilizzanti dell'umore, vecchi e nuovi, in vari studi a doppio cieco ed in studi case report non ci sono evidenze che il loro utilizzo possa causare RC ⁶⁹. Anche l'impiego a lungo termine di sali di litio, con l'induzione di ipotiroidismo iatrogeno non sembra associarsi in misura significativa all'induzione di ciclicità rapida.

L'IPOTESI DEL «KINDLING»

Molti fattori ambientali sembrano associarsi all'esordio del disturbo dell'umore ⁸⁷. Gli stressors psicosociali giocherebbero un ruolo rilevante nelle fasi iniziali della malattia e negli episodi iniziali, mentre sembrerebbero svolgere un ruolo minore nello sviluppo degli episodi successivi durante il decorso naturale del disturbo. Eventi di separazione nell'infanzia, eventi di uscita ed induttori di bassa autostima ⁸⁸, attraverso una facilitazione di meccanismi neurobiologici a livello limbico-diencefalico, potrebbero rendere più vulnerabili gli individui predisposti ad eventi che si verificano in epoche successive. I nuovi episodi potrebbero essere scatenati anche in presenza di stress di lieve entità fino allo sviluppo di una ciclicità «spontanea», sganciata da eventi esterni ⁸⁹.

Basandosi su queste osservazioni, sembra che un sottogruppo di pazienti divenga più vulnerabile, o «sensibile» alla ricorrenza degli episodi affettivi; inoltre i sintomi presenti durante e tra gli episodi producono un effetto «Kindling» o di «sensibilizzazione», perciò la presenza di queste ultime caratteristiche conduce progressivamente ad una soglia più bassa per

l'instaurarsi di nuovi episodi. Secondo la teoria proposta da Post ^{89 90}, i processi biochimici e fisiologici coinvolti nel disturbo divengono progressivamente trigger per l'instaurarsi di episodi affettivi in maniera spontanea ed autonoma. L'esperienza di un episodio affettivo e le sue alterazioni a livello di neurotrasmettitori e di peptidi, lascia tracce mnemoniche che predispongono ad ulteriori episodi.

La «memoria» neurobiologica per la vulnerabilità agli stress potrebbe rappresentare un marker perenne per l'individuo ⁸⁹. Gli stressor psicosociali, in determinate circostanze, potrebbero essere responsabili di alterazioni permanenti nella modulazione dell'espressione genica, pertanto rimangono memorizzati elementi di vulnerabilità che predispongono al ripetersi della malattia affettiva ⁸⁹.

L'ipotesi di sensitization-conditioning suggerisce che i componenti simbolici di triggers precedenti ad una risposta depressiva potrebbero essere codificati o condizionati per cui sono capaci di provocare depressione in assenza di stimoli condizionati; per esempio «vero» stress o un evento di perdita.

I cicli rapidi potrebbero essere considerati il risultato degli effetti del fenomeno del Kindling, come frutto di una graduale e progressiva riduzione della lunghezza del ciclo. Attualmente la frequenza della ricorrenza e i RC aumentano non solo con l'età, ma anche in funzione del numero di episodi precedenti, ciò sta ad indicare che, la malattia evolve con una certa ritmicità e spontaneità, indipendentemente dalla presenza di life events nei pazienti che hanno sviluppato rapidità dei cicli ^{91 92}.

Dall'altro canto, in ogni modo, non è stata osservata una riduzione della lunghezza del ciclo in uno studio di follow-up durato 7 anni ⁹³; perciò, il ruolo del Kindling o dei comportamenti di sensibilizzazione nell'eziologia dei cicli maniaco-depressivi rimane una teoria che ad oggi non è supportata da dati empirici.

Conseguentemente, a fronte del suo valore scientifico, l'ipotesi dovrebbe essere vista come un tentativo per raccogliere elementi ulteriori che depongano a suo favore.

Trattamento

L'impiego di composti stabilizzanti in tutte le fasi del disturbo bipolare è da considerare un dato acquisito e riportato in tutte le linee guida internazionali. Gli obiettivi centrali del trattamento sono, oltre alla risoluzione dell'episodio ed alla prevenzione delle ricorrenze, anche quello di ridurre la frequenza dei cicli e l'instabilità dell'umore.

Un primo intervento per trattare le forme a RC consiste nel valutare e trattare le condizioni mediche predisponenti che possono contribuire questo tipo di evoluzione quali, ad esempio, l'impiego di antide-

pressivi, l'ipotiroidismo e l'uso di sostanze o di alcool. La raccolta anamnestica accurata deve fornire informazioni utili per identificare un'eventuale correlazione tra uso di farmaci e RC. In particolare, l'utilizzo di antidepressivi può risultare un fattore destabilizzante in molti pazienti con depressione bipolare e può essere responsabile di viraggi ipomaniacali e maniacali, dell'induzione di stati misti e dell'accelerazione dei cicli con sviluppo di RC⁹⁴. Per le ragioni sopra esposte, gli stabilizzanti dell'umore vengono considerati come prima scelta nella depressione bipolare, con l'aggiunta di antidepressivi nelle forme più gravi e di antipsicotici, soprattutto atipici, in quelle con sintomi psicotici o gravi condotte aggressive ed impulsive.

SALI DI LITIO

Le forme a RC sembrano rispondere meno favorevolmente al litio⁵⁰. Nello studio nel quale, inizialmente, Dunner e Lieve identificarono e definirono i RC, l'82% dei pazienti con questo tipo di decorso non avevano risposto alla terapia con litio a confronto del 41% dei pazienti non RC. Nonostante la frequenza elevata di insuccessi terapeutici, alcuni pazienti avevano presentato, tuttavia, un periodo di benessere maggiore con allungamento del ciclo. Da allora, numerosi studi hanno messo in evidenza un'efficacia minore dei sali di litio nei RC e negli stati misti^{76 84} anche se, alcuni Autori⁴⁶, hanno riportato una risposta adeguata anche in questo tipo di pazienti. Koukopoulos et al.⁶⁷ hanno osservato che, tra i pazienti che mostrano una scarsa risposta al litio, è più comune la presenza di cicli depressione-mania-intervallo libero (DMI). Questo tipo di andamento del ciclo è più comune tra i pazienti con RC. A questo proposito, Faedda et al.⁹⁵ hanno condotto una meta-analisi dei risultati di cinque studi e la loro conclusione sostiene la scarsa risposta ai sali di litio nei pazienti con DMI. Essi osservarono anche che i bipolari II sembravano presentare più spesso una risposta favorevole rispetto ai bipolari I (49,3% vs. 37,6%), e che, almeno in una minoranza di casi, la sospensione degli antidepressivi era in grado di migliorare la risposta ai sali di litio nei pazienti con RC.

VALPROATO

Il Valproato (VPA) ha rivelato una efficacia sulla mania euforica analoga al litio, inoltre è risultato più efficace nel trattamento dei RC⁷⁸. I dati disponibili sul trattamento della depressione bipolare con VPA in monoterapia sono, invece, limitati e la sua azione antidepressiva è da considerarsi modesta. In una rassegna della letteratura^{96 97}, hanno concluso che il valproato ha un effetto antimaniacale acuto marcato ed un effetto antidepressivo limitato.

Tra i predittori di risposta favorevole al VPA sono stati riportati il disturbo bipolare II, lo stato misto,

l'assenza di assunzione di litio precedente, una storia familiare positiva per disturbi dell'umore. Il VPA sembra mostrare una azione favorevole anche in quei pazienti con ciclicità ultrapida ed ultradiana dove è presente una notevole instabilità affettiva ed una certa resistenza ai sali di litio.

CARBAMAZEPINA

Secondo alcuni studi la carbamazepina (CBZ) presenterebbe un buon profilo di efficacia nei RC⁹⁸. Questi ultimi assieme a stati misti, condizioni neurologiche associate, ritardo mentale, storia di traumi cranici, presenza di alterazioni EEGrafiche, familiarità negativa per disturbi dell'umore sono stati riconosciuti come predittori di risposta favorevole alla CBZ ed insufficiente al litio. Secondo Joffe⁹⁹ i pazienti con RC potrebbero trarre beneficio dalla combinazione di litio e carbamazepina. Altri Autori hanno riportato dati simili circa la necessità di combinare la carbamazepina con il litio¹⁰⁰. Esistono comunque anche osservazioni nelle quali è riportata una scarsa efficacia della CBZ nel trattamento della rapida ciclicità¹⁰¹.

NUOVI ANTIEPILETTICI

I nuovi antiepilettici sembrano rappresentare degli strumenti promettenti per il trattamento del disturbo bipolare, nei casi in cui siano presenti episodi depressivi resistenti agli stabilizzanti classici, stati misti e RC. Questi farmaci potrebbero, inoltre, svolgere un ruolo importante in molti casi di comorbidità con disturbi d'ansia, abuso di alcool/sostanze e disturbi della condotta alimentare. Il profilo maggiore di tollerabilità e di sicurezza di questi nuovi composti ci consente, infine, il loro utilizzo anche in popolazioni speciali come bambini, adolescenti ed anziani.

Nonostante gli studi in aperto siano tutti concordi nell'affermare l'efficacia della *gabapentina* (GBP) nei disturbi dello spettro bipolare, i risultati delle prove cliniche controllate, sono negativi. In uno studio di confronto in cross-over fra GBP, LTG e placebo¹⁰² condotto su pazienti bipolari resistenti, tra i quali molti presentavano RC, la LTG risultava superiore sia al placebo che al GBP. In una sperimentazione controllata con placebo, in doppio cieco, condotta su di un piccolo campione di pazienti con Disturbo Bipolare resistente (n = 18), Guille et al. non hanno trovato differenze statisticamente significative fra i due gruppi in relazione alla sintomatologia maniacale, tuttavia, quella depressiva, è risultata significativamente migliorata con GBP. Recentemente, Perugi et al.¹⁰³ hanno valutato i predittori di risposta a GBP, impiegata in aperto come terapia aggiuntiva in 43 pazienti con disturbo bipolare I (DSM-III-R) resistente. Il farmaco era somministrato in combinazione ad altri stabilizzanti, benzodiazepine, antidepressivi o neurolettici, per un periodo di 8 settimane ed a dosaggi compresi fra 600 e 2.400 mg/die. Predittori di

risposta favorevole sono risultati la presenza in comorbidità di fobia sociale, disturbo da panico ed abuso di alcol. Nei pazienti bipolari con comorbidità con disturbi d'ansia o da uso di sostanze può essere vantaggioso aggiungere un secondo stabilizzante allo scopo di ottimizzare la risposta terapeutica. In questi casi il GBP sembra offrire interessanti prospettive, sia per quanto riguarda la tollerabilità che un possibile meccanismo di azione sinergico a quello di altri antiepilettici o del litio. Pertanto GBP continua ad essere utilizzato in alcuni pazienti bipolari generalmente come terapia aggiuntiva.

Tra i nuovi antiepilettici, la *lamotrigina* (LTG) sembra mostrare una efficacia specifica nel trattamento della depressione bipolare. In uno studio¹⁰⁴ in doppio cieco, della durata di 7 settimane, condotto su 195 pazienti bipolari in fase depressiva, è stata dimostrata l'efficacia di LTG a dosi di 50 mg e di 200 mg/die rispetto al placebo. Secondo i punteggi del CGI, il 48% dei pazienti che assumevano 50 mg/die ed il 56% di quelli trattati con 200 mg/die di LTG riportavano una remissione clinica, contro il 29% dei pazienti che avevano assunto placebo¹⁰⁴. Successivamente, in un altro studio in doppio cieco¹⁰⁵, lamotrigina (n = 103) è stata confrontata con placebo (n = 103) in pazienti depressi bipolari I e II. Il farmaco attivo risultava significativamente efficace nei bipolari I e non nei bipolari II; tuttavia nell'interpretare i risultati di questo studio è importante tenere conto del fatto che il placebo mostrava una risposta del 49%. Questa elevata risposta al placebo complicava l'interpretazione dei risultati e rendeva difficile l'evidenziazione di una efficacia differenziale di LTG. In entrambi questi studi, LTG non mostrava una associazione significativa con viraggi ipomaniacali o maniacali, né propensione per l'induzione di RC.

L'efficacia di LTG nella terapia di mantenimento nei pazienti con disturbo bipolare a RC è stata valutata nello studio in doppio cieco sopra riportato, nel quale sono stati confrontati LTG, GBP e placebo¹⁰⁴. La maggior parte dei pazienti (23 su 31) presentavano una forma a RC, lo studio prevedeva la somministrazione di LTG, GBP o placebo in monoterapia, i risultati hanno mostrato un miglioramento globale alla GGI (moderato o marcato) nel 52% dei casi trattati con LTG, nel 26% di quelli con GBP e nel 23% con placebo. Anche per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute, LTG è risultata efficace nell'allungare l'intervallo di tempo tra gli episodi depressivi, meno consistenti invece sono i risultati relativi all'efficacia del farmaco nel ritardare la comparsa degli episodi maniacali, ipomaniacali o misti¹⁰⁶. Esistono, infine, dati interessanti anche sull'efficacia della LTG nel trattamento di pazienti con disturbo bipolare tipo II a RC¹⁰⁷.

Verosimilmente utile nel trattamento della mania acuta e nella prevenzione della mania¹⁰⁸, il *topira-*

mato sembra meno efficace nel trattamento delle depressioni acute e nella prevenzione delle depressioni bipolari; non esistono studi controllati sul suo impiego nella profilassi a lungo termine di episodi depressivi o maniacali. Il farmaco è considerato, da alcuni, utile come terapia aggiuntiva in pazienti bipolari con aumento del peso e problemi di obesità iatrogena e nei casi in comorbidità con bulimia nervosa e disturbi del controllo degli impulsi.

L-TIROXINA

Sebbene il ruolo dell'ipotiroidismo nello sviluppo dei RC non sia ancora definito chiaramente, l'aggiunta di L-tiroxina, indipendentemente dalla presenza di una disfunzione tiroidea sembra migliorare la capacità profilattica dell'associazione litio ed anticonvulsivanti. Alcuni ricercatori hanno documentato la risposta positiva alla L-tiroxina di pazienti RC¹⁰⁹⁻¹¹¹ alle dosi di 0,5 mg/die. Esistono tuttavia anche osservazioni negative con questo tipo di trattamento⁴⁵. Nonostante i dati al momento siano contraddittori, la maggior parte delle esperienze cliniche riportate è concorde nel sostenere che in alcuni pazienti con RC, soprattutto quando questo tipo di decorso è insorto in seguito alla perdita di efficacia del litio, si possono trarre dei vantaggi terapeutici dall'introduzione come potenziamento di una terapia sostitutiva tiroidea. Questa strategia terapeutica dovrebbe essere impiegata anche in pazienti con funzione tiroidea normale, in quanto la risposta favorevole non è stata messa in relazione alla comparsa di alterazioni della funzione tiroidea spontanee o indotte da litio. Il potenziamento con ormone tiroideo sembra essere più efficace nel sesso femminile rispetto a quello maschile.

ANTIPISICOTICI

Gli antipsicotici sono ampiamente utilizzati nel trattamento a breve e lungo termine di pazienti bipolari soprattutto nelle forme più gravi o in quelle con sintomi psicotici. È ormai ampiamente riconosciuto che, nei pazienti bipolari, i neurolettici tipici favoriscono e prolungano le fasi depressive, si associano spesso a gravi effetti extrapiramidali e ad un rischio elevato di discinesie tardive. Sotto questi aspetti gli antipsicotici atipici si sono dimostrati parimenti efficaci ma meglio tollerati dei neurolettici tipici. Per quanto riguarda l'efficacia nei RC i dati disponibili non sono numerosi, sono stati riportati comunque dati in favore dell'utilità di clozapina¹¹²⁻¹¹⁴ ed olanzapina; tali composti, non solo si associano ad un ridotto rischio di discinesie tardive, ma sarebbero dotati di proprietà stabilizzanti. In un report¹¹² la clozapina ha ridotto la frequenza, durata e gravità degli episodi in due pazienti bipolari con RC, che precedentemente non avevano ottenuto alcuna risposta con l'utilizzo dei neurolettici tipici in associazione ad altri farmaci. L'olanzapina è stata studiata anche nel trattamento di

pazienti bipolari in fase depressiva. Due prove cliniche sono risultate indicative di una buona efficacia antidepressiva del composto, sia in monoterapia che in associazione a fluoxetina. Shelton et al.¹¹⁵ hanno condotto uno studio in doppio cieco con 28 pazienti con diagnosi di depressione ricorrente, unipolare, resistente ai trattamenti, senza sintomi psicotici. La resistenza era definita con la mancata risposta ad almeno 2 cicli di trattamento precedenti con antidepressivi di classi diverse a dosi adeguate. I soggetti erano assegnati in maniera randomizzata a tre gruppi: olanzapina più placebo, fluoxetina più placebo o olanzapina più fluoxetina. La monoterapia con olanzapina produceva solo miglioramenti modesti nei punteggi di gravità della depressione, quando associata a fluoxetina, invece, produceva un miglioramento significativamente superiore rispetto ad entrambi i farmaci utilizzati in monoterapia. Più recentemente Tohen et al.¹¹⁶ hanno riportato i risultati di uno studio multicentrico su di un campione vasto di pazienti bipolari trattati con olanzapina monoterapia (n = 370), olanzapina più fluoxetina (n = 86) e placebo (n = 377). Il composto attivo sia in monoterapia, che soprattutto in associazione con fluoxetina, risultava più efficace del placebo. Le percentuali di risposta erano del 48,2% per olanzapina in monoterapia, del 64,8% per olanzapina più fluoxetina e del 36,1% per il placebo; complessivamente questi risultati indicavano un'efficacia, almeno parziale, di olanzapina sulla depressione bipolare. Da questi studi non emergevano differenze di efficacia tra RC e non RC.

CALCIO ANTAGONISTI

I bloccanti dei canali al calcio come la nimodipina e la nifedipina possiedono un'alta lipofilia¹¹⁷ ed alcuni dati clinici suggeriscono un possibile effetto antimaniacale di questi composti, soprattutto negli individui che rispondono al litio, ma che non possono tollerarlo. L'efficacia di questi agenti nel trattamento dei disturbi bipolari a RC al momento è poco convincente. Kilzieh et al.¹¹⁸ non hanno riscontrato effetti favorevoli con verapamil e nifedipina in pazienti con RC. Uno studio¹¹⁹ controllato preliminare, invece, ha evidenziato l'utilità della nimodipina negli RC. In questo report, tuttavia, i pazienti che rispondevano meglio erano quelli con cicli ultrarapidi e marcata instabilità; ovvero pazienti con episodi affettivi della durata inferiore ad una settimana.

TERAPIA ELETTROCONVULSIVANTE

La terapia elettroconvulsivante (TEC) è usata generalmente nei pazienti bipolari in fase maniacale o depressiva acuta, quando gli strumenti farmacologici non sono stati efficaci oppure ben tollerati, in particular modo nei pazienti anziani che, a causa degli effetti collaterali, non sopportano altre terapie. La TEC risulta molto utile in caso in cui è presente un rischio elevato

ed immediato di suicidio, per cui non è possibile attuare provvedimenti terapeutici che potrebbero aiutare il paziente in tempi abbastanza rapidi. L'Expert Consensus considera l'ECT un valido presidio terapeutico nei casi di RC caratterizzati dalla presenza di episodi depressivi resistenti alla farmacoterapia. Alcuni dati¹²⁰ indicano che, in caso di fallimento degli interventi di profilassi farmacologica, è ancora possibile ottenere la stabilizzazione dell'umore ricorrendo, come cura di mantenimento, alla terapia elettroconvulsivante. Sono stati descritti casi di rapida ciclicità resistente a trattamenti farmacologici in cui la TEC ha dimostrato una notevole efficacia sia nella fase acuta che di mantenimento^{60 121}. Molte evidenze cliniche indicano che nei casi non complicati di depressione maggiore grave, la TEC produce un miglioramento sostanziale in almeno 80 pazienti depressi su 100, migliorando il loro decorso, rispetto agli antidepressivi¹²².

Conclusioni

Il decorso classico a RC del disturbo bipolare è più comune nel sesso femminile, dopo 40 anni di età, in pazienti affetti da disturbo bipolare II, con decorso di tipo DMI e con aspetti temperamentali ipertimici o ciclotimici. Le forme ultrarapide ed ultradiane rappresentano verosimilmente un sottogruppo distinto dal punto di vista epidemiologico e clinico, più collegato alla presenza di stati misti e di grande instabilità affettiva. Queste forme sono più comuni nei giovani e nei pazienti che abusano di alcol o sostanze. Non esistono evidenze che i RC rappresentino una diagnosi distinta; perciò possono essere considerati una variante del decorso del disturbo bipolare.

Gli studi sulla patogenesi dei RC non sono giunti ad una posizione univoca. Una serie di fattori sono stati associati allo sviluppo ed al mantenimento di questo tipo di decorso: una probabile disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide, alterazioni degli ormoni del ciclo femminile, modificazioni dei ritmi biologici, fenomeni di Kindling e la farmacoterapia con antidepressivi. Alcuni di questi fattori probabilmente interagiscono sinergicamente tra di loro e conducono all'instaurazione ed al mantenimento dei RC.

La diagnosi appropriata ed il trattamento adeguato della depressione bipolare sono elementi cruciali per la profilassi dei RC. Gli antidepressivi si sono rivelati, infatti, un fattore importante nell'induzione di viraggi espansivi, RC e resistenza ai trattamenti. Non ci sono evidenze che privilegino l'utilizzo di una classe di antidepressivi rispetto ad altre e questi farmaci dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti bipolari.

Come per altre forme bipolari il trattamento farmacologico dei RC si fonda sull'impiego di stabilizzanti dell'umore. In particolare, gli anticonvulsivanti come

il valproato e la carbamazepina si sono rivelati più efficaci del litio in alcuni studi^{9 123}. Tra i nuovi antiepilettici la lamotrigina potrebbe assumere un'importante posizione nel trattamento del disturbo bipolare a RC, come pure l'impiego degli antipsicotici atipici come l'olanzapina che ha rivelato proprietà stabilizzanti in diversi studi controllati^{116 124}. Gli antipsicotici atipici molto probabilmente in futuro avranno un ruolo maggiore nella profilassi dei RC. Infine la terapia aggiuntiva con L-Tiroxina e la TEC sono opzioni terapeutiche importanti nei casi resistenti. Nei casi in cui il primo farmaco stabilizzante risulti parzialmente efficace può essere utile aggiunge-

re altri stabilizzanti. Nella pratica clinica i RC sono trattati spesso con l'associazione di diversi farmaci, anche se non esistono ricerche sistematiche che supportino questa modalità di intervento. Il razionale di questa strategia terapeutica è quella di ottenere un ulteriore beneficio e di massimizzare l'effetto terapeutico aggiungendo un farmaco che agisca su sistemi neurotrasmettitoriali differenti. Sono necessarie, tuttavia, ricerche cliniche specifiche per delineare i dosaggi, la sequenza ottimale d'utilizzazione nelle varie fasi del disturbo bipolare, nonché le migliori associazioni di stabilizzanti da utilizzare.

Bibliografia

- ¹ NIMH/NIH Consensus Development Conference Statement. *Mood disorders, pharmacologic prevention of recurrences*. Am J Psychiatry 1985;142:469-76.
- ² Hirschfeld RMA. *Clinical importance of long-term antidepressant treatment*. Br J Psychiatry 2001;179(Suppl 42):4-8.
- ³ Dunner DC, Fieve RR. *Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure*. Arch Gen Psychiatry 1974;30:229-33.
- ⁴ APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th revision (DSM-IV)*. American Psychiatric Press 1994.
- ⁵ Alarcon RD. *Rapid cycling affective disorders: a clinical review*. Compr Psychiatry 1985;26:522-40.
- ⁶ Kramlinger KG, Post RM. *Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness*. Br J Psychiatry 1996;168:314-23.
- ⁷ Kilzieh N, Akiskal HS. *Rapid-cycling bipolar disorder: an overview of recent research and clinical experience*. Psychiatr Clin North Am 1999;22:585-607.
- ⁸ Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. *Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark*. J Clin Psychiatry 2001;62:34-41.
- ⁹ Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. *Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment*. J Affect Disord 2001;67:241-55.
- ¹⁰ Tondo L, Baldessarini LU. *Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders*. Am J Psychiatry 1998;155:1434-6.
- ¹¹ Joffe R, Kutcer S, MacDonald C. *Thyroid function and bipolar affective disorder*. Psychiatry Res 1987;21:117-21.
- ¹² Leibenluft E. *Women with bipolar illness: clinical and research issues*. Am J Psychiatry 1996a;153:163-73.
- ¹³ Tay LK, Dunner DL. *A report of three patients with «rapid cycling» unipolar depression*. Compr Psychiatry 1992;33:253-5.
- ¹⁴ Maj M, Pirozzi R, Formicola AMR, Tortorella A. *Reliability and validity of four alternative definitions of rapid cycling bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1999;156:1421-4.
- ¹⁵ Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. *Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients*. Am J Psychiatry 1988;145:179-84.
- ¹⁶ Coryell W, Endicott J, Keller M. *Rapidly cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history and course*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:126-31.
- ¹⁷ Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. *Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1994;151:1015-9.
- ¹⁸ Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB, et al. *Long-term prognosis of bipolar I disorder*. Acta Psychiatr Scand 1999;99:110-9.
- ¹⁹ Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. *The prognostic significance of «switching» in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study*. Am J Psychiatry 2002;159:1711-7.
- ²⁰ Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment*. Pharmacopsychiatr Neuro-psychopharmacol 1980;13:156-67.
- ²¹ Baldessarini LU, Tondo L, Floris G, Hennen J. *Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and bipolar II disorder patients*. J Affect Dis 2000;61:13-22.
- ²² Kukopulos A, Caliarì B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D, et al. *Rapid cyclers, temperament and antidepressants*. Compr Psychiatry 1983;24:249-58.
- ²³ Geller B, Sun K, Zimmerman B, Luby J, Frazier J, Williams M. *Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study*. J Affect Disord 1995;34:259-68.
- ²⁴ Findling RL, Gracious BL, McNamara NK, Youngstrom EA, Demeter CA, Branicky LA, et al. *Rapid, continuous cycling and psychiatric co-morbidity in pediatric bipolar I disorder*. Bipolar Disord 2001;3:202-10.
- ²⁵ Geller B, Cook EH. *Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with Val/Met COMT alleles*. Biol Psychiatry 2000;47:605-9.
- ²⁶ Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. *Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment*. J Affect Disord 2001;67:241-55.
- ²⁷ Tondo L, Baldessarini LU. *Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders*. Am J Psychiatry 1998;155:1434-6.
- ²⁸ Kilzieh N, Akiskal HS. *Rapid-cycling bipolar disorder: an overview of recent research and clinical experience*. Psychiatr Clin North Am 1999;22:585-607.

- 29 Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. *Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients*. Am J Psychiatry 1988;145:179-84.
- 30 Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, et al. *Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV*. Am J Psychiatry 1994;151:506-15.
- 31 Coryell W, Endicott J, Keller M. *Rapidly cycling affective disorder: demographics, diagnosis, family history and course*. Arch Gen Psychiatry 1992;49:126-31.
- 32 Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. *Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1994;151:1015-9.
- 33 Gitlin M, Boerlin H, Fairbanks L, Hammen C. *The effect of previous mood states on switch rates: a naturalistic study*. Bipolar Disord 2003;5:150-2.
- 34 Baldessarini LU, Tondo L, Floris G, Hennen J. *Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and bipolar II disorder patients*. J Affect Dis 2000;61:13-22.
- 35 Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. *Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients*. Compr Psychiatry 2000;41:13-8.
- 36 Suppes T, Dennehy EB. *Evidence-based long-term treatment of bipolar II disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl 10):29-33.
- 37 McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, et al. *Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2001;158:420-6.
- 38 Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. *Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment*. J Affect Disord 2001;67:241-55.
- 39 Shelton MD, Rappaport DJ, Youngstrom E, Packer K, Sak-Jackson K, Bilali S, et al. *Substance use disorders and their response to treatment in dual diagnosis bipolar disorder*. Presented at the 2003 Meeting of the International Conference on Bipolar Disorders, Pittsburgh, PA, USA.
- 40 Nurnberger J, Guroff J, Hamovit J, Berrettini W, Gershon E. *A family study of rapid-cycling bipolar illness*. J Affect Disord 1988;15:87-91.
- 41 Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Cunugi H, et al. *Low activity allele of catecholamine-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder*. Mol Psychiatry 1998;3:342-5.
- 42 Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. *Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele*. Mol Psychiatry 1998;3:346-9.
- 43 Bauer M, Whybrow P, Winokur A. *Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism*. Arch Gen Psychiatry 1990;47:427-32.
- 44 Kusalic M. *Grade II and grade III hypothyroidism in rapid cycling bipolar patients*. Neuropsychobiology 1992;25:177-81.
- 45 Cowdry R, Wehr T, Zis A, Goodwin F. *Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness*. Arch Gen Psychiatry 1983;40:414-20.
- 46 Cho J, Bone S, Dunner D, Colt E, Fieve R. *The effect of lithium treatment on thyroid function in patients with primary affective disorder*. Am J Psychiatry 1979;136:115-6.
- 47 Post RM, Kramlinger KG, Joffe RT, Roy-Byrne P, Rosoff A, Frye MA, et al. *Rapid cycling bipolar affective disorder: lack of relation to hypothyroidism*. Psychiatry Res 1997;72:1-7.
- 48 Kupka RW, Nolen WA, Post RM, McElroy SL, Altshuler LL, Denicoff KD, et al. *High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure*. Biol Psychiatry 2002;51:305-11.
- 49 Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. *The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests*. Clin Endocrinol 1996;45:215-23.
- 50 Dunner DC, Fieve RR. *Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure*. Arch Gen Psychiatry 1974;30:229-33.
- 51 Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, Brasseur M, Houbain Ph, Goldstein J, et al. *The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness*. J Clin Endocrinol Metab 1985;61:429-38.
- 52 Riemann D, Voderholzer U, Berger M. *Sleep and sleep-wake manipulations in bipolar depression*. Neuropsychobiology 2002;45(Suppl 1):7-12.
- 53 Berger M, Vollmann J, Hohagen F, Koning A, Lohner H, Voderholzer U, et al. *Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients*. Am J Psychiatry 1997;154:870-2.
- 54 Leibenluft E. *Women with bipolar illness: clinical and research issues*. Am J Psychiatry 1996a;153:163-73.
- 55 Feldman-Naim S, Turner EH, Leibenluft E. *Diurnal variation in the direction of mood switches in patients with rapid-cycling bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 1997;58:79-84.
- 56 Voderholzer U, Weske G, Ecker S, Riemann D, Gann H, Berger M. *Neurobiological findings before and during successful lithium therapy of a patient with 48-hour rapid-cycling bipolar disorder*. Neuropsychobiology 2002;45(Suppl 1):13-9.
- 57 Frank E, Swartz HA, Kupfer DJ. *Interpersonal and social rhythm therapy: managing the chaos of bipolar disorder*. Biol Psychiatry 2000;48:593-604.
- 58 Illnerova H, Vanecek J. *Two-oscillator structure of the pacemaker controlling the circadian rhythm of N-acetyltransferase in the rat pineal gland*. J Compr Physiol 1982;145:539-48.
- 59 Dilsaver SC, Greden GF. *Antidepressant withdrawal-induced activation (hypomania and mania): is withdrawal-induced cholinergic overdrive causally significant?* J Clin Psychopharmacol 1984;4:174-5.
- 60 Kho KH. *Treatment of rapid cycling bipolar disorder in the acute and maintenance phase with ECT*. J ECT 2002;18:159-61.
- 61 Joyce PR, Fergusson DM, Woolard G, Abbott RM, Horwood LJ, Upton J. *Urinary catecholamines and plasma hormones predict mood state in rapid cycling bipolar affective disorder*. J Affect Disord 1995;33:233-43.
- 62 Ehlers CL, Frank E, Kupfer DJ. *Social zeitgebers and biological rhythms*. Arch Gen Psychiatry 1988;45:948-52.

- 63 Leibenluft E, Clark CH, Myers FS. *The reproducibility of depressive and hypomanic symptoms across repeated episodes in patients with rapid-cycling bipolar disorder*. J Affect Disord 1995;33:83-8.
- 64 Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA. *Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder*. Psychiatry Res 1996b;63:161-8.
- 65 Ashman SB, Monk TH, Kupfer DJ, Clark CH, Myers FS, Frank E, et al. *Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder*. Psychiatry Res 1999;86:1-8.
- 66 Papadimitriou GN, Christodoulou GN, Katsouyanni K, Stefanis CN. *Therapy and prevention of affective disorders by sleep deprivation*. J Affect Disord 1993;27:107-16.
- 67 Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment*. Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol 1980;13:156-67.
- 68 Wehr TA, Goodwin FK. *Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants*. Arch Gen Psychiatry 1979;36:555-9.
- 69 Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. *Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients*. Arch Gen Psychiatry 1981;38:902-7.
- 70 Kusumakar V. *Antidepressants and antipsychotics in the long-term treatment of bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl 10):23-8.
- 71 Altshuler L, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Roogg A, Ackerman L. *Antidepressant-induced manic and cyclic acceleration: a controversy revisited*. Am J Psychiatry 1995;152:1130-8.
- 72 Reginaldi D, Tondo L, Floris G, Pignatelli A, Kukopulos A. *Poor prophylactic lithium response due to antidepressants*. Int Pharmacopsychiatry 1981;16:124-8.
- 73 Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, Baldassano CF, Kontos NJ, Baldessarini RJ. *Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression*. Am J Psychiatry 2004;161:163-5.
- 74 Extein I, Potter WZ, Wehr TA. *Rapid mood cycles after a noradrenergic but not a serotonergic antidepressant*. Am J Psychiatry 1979;136:1602-3.
- 75 Yatham LN, Calabrese JR, Kusumakar V. *Bipolar depression: criteria for treatment selection, definition of refractoriness, and treatment options*. Bipolar Disord 2003;5:85-97.
- 76 Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. *Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy*. Eur Neuropsychopharmacology 1999;(Suppl 4):109-12.
- 77 Silverstone T. *Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial*. Acta Psychiatr Scand 2001;104:104-9.
- 78 Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. *Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark*. J Clin Psychiatry 2001;62:34-41.
- 79 Altshuler L, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Roogg A, Ackerman L. *Antidepressant-induced manic and cyclic acceleration: a controversy revisited*. Am J Psychiatry 1995;152:1130-8.
- 80 Peet M. *Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants*. Br J Psychiatry 1994;164:549-50.
- 81 Haykal RF, Akiskal HS. *Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients*. J Clin Psychiatry 1990;51:450-5.
- 82 Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E. *Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression*. Am J Psychiatry 1988;145:804-8.
- 83 Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V. *Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness: a comparison with lithium*. Acta Psychiatr Scand 1981;64:226-37.
- 84 Ghaemi SN. *On defining 'mood stabilizer'*. Bipolar Disord 2001;3:154-8.
- 85 Thase ME. *What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression?* J Clin Psychiatry 2002;63:95-103.
- 86 Vieta E. *Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders*. Curr Opin Psychiatry 2003;16:23-7.
- 87 Paykel ES, Tanner J. *Life-events, depressive relapse and maintenance treatment*. Psychol Med 1976;6:481-5.
- 88 Papadimitriou GN, Dikeos DG, Daskalopoulou EG, Stefanis CN. *Affective disorders and self-esteem: a clinical study*. XX1st CINP Congress (Abstr) 1998:294.
- 89 Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. Am J Psychiatry 1992;149:999-1010.
- 90 Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. *Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness*. Br J Psychiatry 1986;149:191-201.
- 91 Zis A, Goodwin F. *Major affective disorder as a recurrent illness*. Arch Gen Psychiatry 1979;36:835-9.
- 92 Cutler NR, Post RM. *Life course of illness in untreated manic-depressive patients*. Compr Psychiatry 1982;23:101-15.
- 93 Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB, et al. *Long-term prognosis of bipolar I disorder*. Acta Psychiatr Scand 1999;99:110-9.
- 94 Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. *Tranlycypromine versus imipramine in anergic bipolar depression*. Am J Psychiatry 1991;148:910-6.
- 95 Faedda GL, Baldessarini RJ, Tohen M, Strakowski SM, Waternaux C. *Episode sequence in bipolar disorder and response to lithium treatment*. Am J Psychiatry 1991;148:1237-9.
- 96 Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ. *Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate*. Can J Psychiatry 1993;38(Suppl 2):S57-S61.
- 97 Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. *Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling*. J Clin Psychiatry 1993;13:280-3.
- 98 Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive Illness*. New York: Oxford University Press 1990.
- 99 Joffe R, Kutcer S, MacDonald C. *Thyroid function and bipolar affective disorder*. Psychiatry Res 1987;21:117-21.
- 100 Di Costanzo E, Schifano F. *Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder*. Acta Psychiatr Scand 1991;83:456-9.
- 101 Okuma T. *Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders*. Neuropsychobiology 1993;27:138-45.
- 102 Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. *A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders*.

- J Clin Psychopharmacol 2000;20:607-14.
- ¹⁰³ Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, et al. *Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity?* J Clin Psychopharmacol 2002;22:584-91.
- ¹⁰⁴ Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. *A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group.* J Clin Psychiatry 1999;60:79-88.
- ¹⁰⁵ Bowden CL. *Novel treatments for bipolar disorder.* Expert Opin Investig Drugs 2001;10:1205.
- ¹⁰⁶ Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al.; Lamictal 605 Study Group. *A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder.* J Clin Psychiatry 2003;64:1013-24.
- ¹⁰⁷ Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE Jr, Cookson J, et al. *The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder.* Biol Psychiatry 1999;45:953-8.
- ¹⁰⁸ Erfurth A, Kuhn G. *Topiramate monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder: effects on mood, weight and serum lipids.* Neuropsychobiology 2000;42(Suppl 1):50-1.
- ¹⁰⁹ Bauer MS, Whybrow PC. *Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study.* Arch Gen Psychiatry 1990;47:435-40.
- ¹¹⁰ Stancer HC, Persad E. *Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Clinical observations.* Arch Gen Psychiatry 1982;39:311-2.
- ¹¹¹ O'Shanick GJ, Ellinwood EH. *Persistent elevation of thyroid-stimulating hormone in women with bipolar affective disorder.* Am J Psychiatry 1982;139:513-4.
- ¹¹² Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ. *Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder.* J Clin Psychopharmacol 1991;11:396-7.
- ¹¹³ Suppes T, Phillips KA, Judd CR. *Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases.* Biol Psychiatry 1994;36:338-40.
- ¹¹⁴ Novac A. *Atypical antipsychotics as enhancement therapy in rapid cycling mood states: a case study.* Ann Clin Psychiatry 1998;10:107-11.
- ¹¹⁵ Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. *A novel augmentation strategy for treating resistant major depression.* Am J Psychiatry 2001;158:131-4.
- ¹¹⁶ Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. *Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:62-9.
- ¹¹⁷ Brunet G, Cerlich B, Robert P, Dumas S, Souetre E, Darcourt G. *Open trial of a calcium antagonist, nimodipine, in acute mania.* Clin Neuropharmacol 1990;13:224-8.
- ¹¹⁸ Kilzieh N, Akiskal HS. *Rapid-cycling bipolar disorder: an overview of recent research and clinical experience.* Psychiatr Clin North Am 1999;22:585-607.
- ¹¹⁹ Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB. *Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation.* Psychiatr Res 1993;49:257-72.
- ¹²⁰ Vanelle JM, Loo H, Galinowski A, de Carvalho W, Bourdel MC, Brochier P, et al. *Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders.* Convuls Ther 1994;10:195-205.
- ¹²¹ Berman E, Wolpert E. *A intractable manic-depressive psychosis with rapid cycling in an 18-year-old woman successfully treated with electroconvulsive therapy.* J Nerv Ment Dis 1987;4.
- ¹²² Kukopulos A, Reginaldi D, Tondo L, Bernabei A, Caliri B. *Spontaneous length of depression and response to ECT.* Psychol Med 1977;7:625-9.
- ¹²³ Erfurth A, Loew M, Wendler G, Floreanu A. *Depressive disorders in neurologic rehabilitation: therapy with paroxetine.* Psychiatr Prax 2001;1.
- ¹²⁴ Vieta E, Calabrese JR, Hennen J, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, et al. *Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar I manic patients during treatment with olanzapine: analysis of pooled data.* J Clin Psychiatry 2004;65:1420-8.