



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

*Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia*

Tesi di laurea:

**Studio di follow-up naturalistico sull'impiego dei Sali di Litio, in monoterapia o in associazione ad altri stabilizzatori dell'umore, nel trattamento del Disturbo Bipolare**

Candidata:

Claudia Del Grande

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Liliana Dell'Osso

Anno Accademico 2010-2011

# INDICE

<b>1. Introduzione</b>	<b><i>pag 1</i></b>
1.1 Trattamento del Disturbo Bipolare: “stabilizzatori dell’umore”	<i>pag 5</i>
1.1a Ruolo del Litio nel trattamento del Disturbo Bipolare	<i>pag 8</i>
1.1b Altri stabilizzatori dell’umore nel trattamento del Disturbo Bipolare	<i>pag 20</i>
1.1c Razionale dell’utilizzo del Litio in combinazione con antiepilettici	<i>pag 34</i>
<b>2. Parte Sperimentale</b>	<b><i>pag 47</i></b>
2.1 Obiettivi dello studio	<i>pag 47</i>
2.2 Materiali e Metodo	<i>pag 48</i>
2.3 Analisi Statistiche	<i>pag 50</i>
2.4 Risultati	<i>pag 51</i>
2.5 Discussione	<i>pag 58</i>
2.6 Conclusioni	<i>pag 61</i>
2.7 Tabelle e Grafici	<i>pag 63</i>
<b>3. Bibliografia</b>	<b><i>pag 72</i></b>

# 1. Introduzione

Il Disturbo Bipolare (DB) è un disturbo dell'umore molto diffuso, complesso, eterogeneo e ricorrente, associato ad un alto tasso di comorbidità e di mortalità. Queste caratteristiche si riflettono nella necessità, ma anche nella difficoltà, di instaurare un precoce e adeguato trattamento farmacologico (Kessing e coll., 2011a).

Il DB è caratterizzato dall'alternanza di episodi depressivi, maniacali, ipomaniacali o misti, intervallati da periodi variabili di parziale o completa eutimia (Müller-Oerlinghausen e coll., 2002). La classificazione e i criteri diagnostici di questo disturbo sono cambiati nel corso del tempo; secondo i criteri del DSM-IV-TR (APA, 2000) il DB è ulteriormente suddiviso in DB I, caratterizzato da uno o più episodi maniacali o misti e, di solito, almeno un episodio depressivo maggiore, DB II, caratterizzato da uno o più episodi depressivi maggiori ed almeno un episodio ipomaniacale, Disturbo ciclotimico, un'alterazione cronica dell'umore caratterizzata dalla continua fluttuazione tra sintomi ipomaniacali e sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore, e DB non altrimenti specificato.

Il limite di questo sistema di classificazione consiste nel fatto che esso adotta un approccio rigidamente categoriale, che non consente di identificare l'intera gamma di manifestazioni cliniche del disturbo. Per colmare la distanza tra realtà clinica e categorie diagnostiche previste dai sistemi ufficiali di classificazione dei disturbi mentali, alcuni autori hanno proposto il modello di spettro, che consente di cogliere la complessità clinica della sintomatologia psichiatrica; l'adozione di questo modello permette infatti di individuare non solo le patologie psichiatriche a espressione piena che soddisfano i criteri per la diagnosi di

Asse I, ma anche le manifestazioni sottosoglia, atipiche e attenuate, i prodromi e i sintomi residui, che precedono o seguono la fase franca di malattia, e i tratti temperamentali e di personalità (Frank e coll., 1998; Cassano e coll., 1999a). Lo spettro bipolare è definito da un continuum di manifestazioni cliniche che vanno da forme di bipolarità sottosoglia, attenuate, a quadri clinici caratterizzati da depressione ricorrente alternata a brevi fasi ipomaniacali, ad altri più gravi caratterizzati da cicli rapidi o prevalenti fasi espansive con sintomi psicotici (Akiskal, 1983; Cassano e coll., 1999b; Akiskal, 2002; Dell'Osso e coll., 2002a). Sono state incluse all'interno di questo ampliamento dei confini del DB anche un gran numero di condizioni cliniche con caratteristiche psicotiche incongrue alla tonalità dell'umore, che sconfinano nel disturbo schizoaffettivo e nella schizofrenia, l'ipomania farmacologicamente indotta, la depressione associata a temperamenti ciclotimici ed ipertimici, depressioni ricorrenti (pseudo-unipolari) con anamnesi familiare positiva per il DB, o depressioni cicliche rispondenti al litio (Cassano e coll., 1992; Akiskal, 2002; Pini e coll., 2004). Sembra quindi che la presenza di numerose caratteristiche maniacali o ipomaniacali in pazienti con depressione unipolare ricorrente possa consentire di superare la tradizionale dicotomia unipolare-bipolare, costituendo l'anello di congiunzione tra queste due categorie di disturbi dell'umore (Akiskal e Pinto, 2000; Cassano e coll., 2004). Infine, anche una percentuale significativa di pazienti diagnosticati come affetti da disturbo borderline di personalità e abuso di alcool apparterebbero, in realtà, allo spettro bipolare (Akiskal, 2002).

Sebbene agli episodi acuti possano far seguito periodi di remissione, il DB assume spesso un decorso cronico e ricorrente; di conseguenza, questa malattia costituisce una delle più importanti cause di invalidità nella fascia di età compresa tra i 15 e i 44 anni (Murray e Lopez, 1997). Anche dati epidemiologici più recenti sottolineano come questo disturbo sia associato con significativi livelli di disabilità, un alto tasso di disoccupazione e una bassa qualità della vita sia per i pazienti che per i loro familiari (Fajutrao e coll., 2009). A questo

proposito, il DB è stato incluso dall'WHO tra le 20 principali cause di invalidità, insieme alla depressione e all'abuso di alcol (WHO, 2008).

Il DB spesso non viene diagnosticato correttamente all'esordio. Secondo i dati dell'American Psychiatric Association (APA, 1994) il picco di insorgenza del DB si colloca tra i 15 e i 24 anni, ma spesso deve trascorrere un periodo di tempo di 5-10 anni prima che venga iniziato un trattamento adeguato; questi dati concordano con quelli di Goodale e Lewis (2001), secondo i quali la metà dei pazienti deve aspettare almeno 5 anni dall'esordio dei sintomi prima che venga formulata una diagnosi corretta. Molto spesso il DB ad esordio nell'infanzia viene diagnosticato come Disturbo da deficit di attenzione ed iperattività (ADHD), e molti pazienti con DB II o forme di bipolarità sottosoglia ricevono inizialmente una diagnosi di disturbo borderline di personalità o di depressione unipolare e, di conseguenza, un trattamento inappropriato (Dilsaver e coll., 2003; Akiskal, 2004; Akiskal e coll., 2005; Berk e coll., 2007). Quello della diagnosi tardiva è un problema importante, che influisce negativamente sul successivo decorso della malattia: se il paziente non riceve una diagnosi tempestiva ed un trattamento adeguato può andare incontro ad un più alto numero di ricadute, spesso favorite dall'utilizzo di farmaci antidepressivi, un maggior numero di ricoveri ospedalieri e di tentativi di suicidio (Altamura e coll., 2010).

Molti studi riportano che la prevalenza del disturbo sia di circa l'1-2% con uguale distribuzione nei due sessi, ad eccezione della variante a cicli rapidi, molto più frequente nel sesso femminile (Müller-Oerlinghausen e coll., 2002). Tuttavia questo dato sottostima la reale prevalenza della malattia e, quando vengono prese in considerazione anche le manifestazioni di bipolarità sottosoglia, la prevalenza complessiva del DB è stimata attorno al 4-5% (Angst e coll., 2003; Hirschfeld e coll., 2003; Judd and Akiskal, 2003; Angst, 2004; Merikangas e coll., 2007; Angst e coll., 2010).

Il tempestivo riconoscimento di tutte le manifestazioni di malattia appartenenti allo spettro dei disturbi bipolari risulta pertanto fondamentale, dal momento che questa patologia costituisce un importante problema di salute pubblica, per il decorso cronico, la prevalenza elevata, il picco di insorgenza in giovane età, tra i 15 e i 30 anni, con importanti ripercussioni sul piano dell'adattamento socio-familiare e lavorativo, le ripetute ospedalizzazioni, la frequente condizione di comorbidità con disturbi d'ansia e con disturbi da abuso di alcol e sostanze, l'incremento della mortalità per patologie cardiovascolari e il rischio elevato di suicidio (Pini e coll., 2006; Akiskal, 2011; Dell'Osso e coll., 2011). Il tasso di mortalità per suicidio può variare tra il 10 e il 20% e la percentuale di tentato suicidio, in una recente meta-analisi, è risultata di circa il 36% nel DB I e di circa 32% nel DB II (Müller-Oerlinghausen e coll., 2002; Novick e coll., 2010). Spesso la comorbidità, ed in particolare quella con abuso di alcol e sostanze, che interessa dal 40% al 60% circa dei pazienti bipolari, peggiora il decorso della malattia, interagendo negativamente con il trattamento e diminuendo la compliance del paziente (McElroy e coll., 2001; Goodwin, 2003a; Merikangas e coll., 2007).

## **1.1 Trattamento del Disturbo Bipolare: “stabilizzatori dell'umore”**

Nel trattamento del DB gli obiettivi principali sono la remissione della sintomatologia delle fasi acute di malattia e la prevenzione di episodi futuri (ricorrenze) (Goodwin e Jamison, 1990; APA, 1994). Le caratteristiche del disturbo che rendono particolarmente complessa la gestione terapeutica di questi pazienti includono il ritardo diagnostico, l'elevato tasso di comorbidità, la scarsa aderenza al trattamento in una percentuale elevata di soggetti, l'alto rischio di ricorrenze e la persistenza di sintomi residui (Goldberg, 2008); inoltre, molti pazienti bipolari, ed in particolare quelli in fase maniacale con caratteristiche psicotiche, hanno una scarsa consapevolezza di malattia che influisce negativamente sul decorso clinico del disturbo e sull'aderenza al trattamento (Dell'Osso e coll., 2000, 2002b).

I singoli episodi depressivi o maniacali possono essere di solito trattati con successo, ma le ricadute sono frequenti e causano un significativo livello di disabilità. Data la natura ricorrente del disturbo, la significativa compromissione del funzionamento sociale e lavorativo di questi pazienti e l'alto rischio di suicidio, è pertanto fondamentale instaurare un trattamento di mantenimento a lungo termine (Goodwin, 2002; Geddes e coll., 2004; Perlis e coll., 2006; Goodwin e Jamison, 2007). Secondo le linee guida dell'APA del 1994, un paziente che abbia avuto almeno due episodi (maniacali o depressivi) in 5 anni dovrebbe iniziare un trattamento profilattico. Recenti dati dimostrano che soltanto nella metà dei pazienti si ottiene la remissione completa dei sintomi dell'episodio acuto, e circa la metà dei pazienti ricoverati presenta almeno una ricorrenza nel corso dei due anni successivi di follow-up (Perlis e coll., 2006). Il rischio di ricadute è particolarmente elevato nei primi 6 mesi che seguono la risoluzione di un episodio acuto ed è stato calcolato che, in assenza di un

trattamento di mantenimento, fino al 70-75% dei pazienti va incontro ad una ricaduta nel corso del primo anno (APA, 2002; Sachs e Rush, 2003). Pertanto, le più recenti linee guida per il trattamento del DB raccomandano di iniziare il trattamento profilattico dopo il primo episodio di malattia maniacale o misto (diagnosi di DB I), soprattutto in caso di familiarità positiva per disturbi dell'umore, piuttosto che aspettare dopo il secondo episodio affettivo, in quanto il trattamento farmacologico a lungo termine con stabilizzatori dell'umore si è dimostrato tanto più utile ed efficace nel migliorare il decorso clinico del disturbo quanto più precocemente viene iniziato (Maj e coll., 1998; APA, 2002; Grunze e coll., 2004; Keck e coll., 2004; Suppes e coll., 2005; Yatham e coll., 2005; NICE, 2006; Yatham e coll., 2006; Goodwin e Jamison, 2007; Goodwin, 2009). Un adeguato trattamento di mantenimento previene anche lo sviluppo di stati subsindromici, che spesso costituiscono i prodromi di un nuovo episodio affettivo, oltre a compromettere il funzionamento psico-sociale del paziente (Keller e coll., 1992; Altshuler e coll., 2002; McQueen e coll., 2003; Marangell, 2004; Frye e coll., 2006; Perlis e coll., 2006; Marangell e coll., 2009).

Le linee guida internazionali raccomandano l'utilizzo di stabilizzatori dell'umore, in monoterapia o in associazione, sia per il trattamento degli episodi acuti che per la terapia di mantenimento. Nonostante il termine "stabilizzatore dell'umore" sia ampiamente utilizzato in contesti clinici e di ricerca, la FDA non riconosce ufficialmente questo termine, per il quale non esiste neppure una definizione unanime tra i ricercatori (Lieberman e Goodwin, 2004; Goodwin e Malhi, 2007). Alcuni autori hanno proposto criteri restrittivi, secondo i quali uno stabilizzatore dell'umore dovrebbe essere in grado di trattare gli episodi di entrambe le polarità e di prevenire le ricorrenze sia maniacali sia depressive. Questi autori hanno concluso che, basandosi su questa definizione ideale, soltanto il litio può essere considerato uno stabilizzatore dell'umore, essendosi dimostrato potenzialmente efficace nel trattare ogni fase del disturbo (maniacale e depressiva, in fase acuta e profilattica) (Bauer e Mitchner, 2004; Goodwin e Malhi, 2007). Tuttavia, neppure il litio si è dimostrato capace di risolvere ogni

situazione clinica, rendendo spesso necessario l'impiego di altri farmaci in monoterapia o in associazione.

Altri ricercatori hanno invece adottato una definizione più ampia, secondo la quale dovrebbero essere definiti stabilizzatori dell'umore i farmaci in grado di ridurre la gravità o la frequenza degli episodi di almeno una polarità, senza aumentare il rischio di indurre episodi di polarità opposta o rapida ciclicità (Bowden, 1998; Ketter e Calabrese, 2002; Keck e coll., 2002; Harris e coll., 2003; Keck e McElroy, 2003). Inoltre, questi composti dovrebbero essere ben tollerati, dal momento che la maggior parte di essi devono essere mantenuti oltre la fase acuta di malattia. Per tale motivo non possono essere considerati stabilizzatori dell'umore farmaci come gli antidepressivi, in quanto possono indurre switch maniacali o rapida ciclicità, e farmaci neurolettici quali aloperidolo, perché il loro impiego nel trattamento della mania è stato associato alla comparsa di sintomi depressivi (Tohen e coll., 2003a).

Attualmente, i principali composti con effetto stabilizzante dell'umore approvati per il trattamento del DB includono, oltre al litio, anticonvulsivanti quali acido valproico, carbamazepina, oxcarbazepina e lamotrigina, ed antipsicotici atipici quali aripiprazolo, olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone (Altamura e coll., 2011).

## **1.1a Ruolo del Litio nel trattamento del Disturbo Bipolare**

Il litio è un catione monovalente appartenente al gruppo dei metalli alcalini. La prima descrizione del suo impiego nel trattamento della mania nel DB risale al 1949, quando John Cade pubblicò l'articolo "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement", mentre la prima attribuzione al litio di capacità stabilizzatrici dell'umore è riferibile a un lavoro di Morjen Schou del 1963. Il litio fu quindi approvato dalla FDA per il trattamento della mania nel 1970, e 4 anni dopo per la profilassi del DB. Dalla pubblicazione dei primi trials clinici negli anni 60 e 70, il litio è stato il trattamento standard di mantenimento per più di quattro decenni, e rappresenta ancora oggi lo stabilizzatore dell'umore che dispone di maggiori evidenze di efficacia nel trattamento preventivo a lungo termine del DB (Baldessarini e coll., 2002; Goodwin, 2003a; Geddes e coll., 2004; Coryell, 2009; Grof e Müller-Oerlinghausen, 2009).

Tuttavia, data l'eterogeneità delle forme cliniche appartenenti allo spettro dei disturbi bipolari, neppure il litio si è dimostrato completamente efficace in tutti i pazienti e nel trattare ogni aspetto del disturbo. Queste limitazioni, oltre al fatto che il litio possiede uno stretto indice terapeutico e quindi necessita di un attento monitoraggio, hanno stimolato la ricerca di altri trattamenti a lungo termine per il DB e sono stati quindi proposti, come alternativa o in associazione al litio, anticonvulsivanti e antipsicotici atipici, sebbene la loro sicurezza ed efficacia comparata con quella del litio sia tutt'ora oggetto di studio (Geddes e coll., 2004; Soares-Weiser e coll., 2007; Goodwin, 2009).

A seguito della comparsa sul mercato di questi nuovi farmaci, soprattutto per il trattamento delle manifestazioni non tipiche di malattia, con esordio precoce, abuso di sostanze e sintomi psicotici, alcuni anni fa si è ridotto in modo significativo l'utilizzo del litio

in monoterapia ed è aumentata la prescrizione del valproato, sia in monoterapia che in associazione al litio (Fenn e coll., 1996; Blanco e coll., 2002). I risultati di alcuni studi condotti negli USA negli anni 90 sembravano infatti non indicare più il litio come gold standard per la prevenzione delle ricadute nel DB (Harrow e coll., 1990; Tohen e coll., 1990). Il declino nei tassi di risposta al litio riscontrato in questi studi può essere spiegato da due differenti tipi di fattori: i cambiamenti nella natura della malattia e i cambiamenti nella modalità con cui sono stati condotti questi studi (Goodwin, 2003a). I cambiamenti nella natura della malattia che possono aver influito sulla risposta al trattamento con questo composto consistono nel fatto che la definizione del DB è stata ampliata nella IV edizione del DSM (APA, 1994) fino ad includere un maggior numero di quadri con caratteristiche psicotiche, l'età media di insorgenza del disturbo è diminuita dai 32 anni negli anni 60 e 70 a meno di 20 anni nei primi anni 90 (Goodwin e Jamison, 1990), e la comorbidità con abuso di sostanze è aumentata dal 20% circa negli anni 60 al 50-60% negli anni 90 (Regier e coll., 1990). Infine, negli ultimi 15 anni è aumentato l'utilizzo di farmaci antidepressivi, che possono aver influenzato il decorso del DB inducendo switch maniacali e ipomaniacali o rapida ciclicità (Ghaemi e coll., 2000). Per quanto riguarda il cambiamento nella natura degli studi, il campione era spesso rappresentato da pazienti con la forma non classica di malattia, che risulta meno responsiva al litio in monoterapia. Inoltre, questi studi sono stati condotti da ricercatori che avevano a disposizione molte alternative per il trattamento del DB ed erano stati meno formati nell'utilizzo del litio rispetto ai loro predecessori, soprattutto sotto la spinta delle industrie farmaceutiche (Goodwin, 2003a). Questo andamento nell'utilizzo del litio è stato probabilmente influenzato dall'erronea percezione tra gli psichiatri, non sempre supportata dalla letteratura, che questo sia un farmaco di difficile gestione, con un elevato rischio di tossicità e di effetti collaterali che possono causare una scarsa "compliance" del paziente (Goodwin, 2003a; Young e Hammond, 2007). Il fenomeno è stato particolarmente rilevante negli USA, dove si calcola che la prescrizione del litio in pazienti ambulatoriali si

sia quasi dimezzata tra il 1992 e il 1996, e tra il 1996 e il 1999, mentre il tasso di prescrizione del valproato è quasi triplicato (Fenn e coll., 1996; Blanco e coll., 2002).

Numerosi trials clinici controllati e studi naturalistici di follow-up che hanno indagato l'efficacia di nuovi farmaci proposti come stabilizzatori dell'umore comparata con quella del litio, hanno dimostrato come questo continui a rappresentare il trattamento di mantenimento più efficace e meglio tollerato per molti pazienti con DB, in particolar modo per la prevenzione delle ricadute maniacali, e come sia più efficace anche nel ridurre il rischio di suicidio (Geddes e coll., 2004; Smith e coll., 2007; Young e Hammond, 2007; Kessing e coll., 2011a). E' stato inoltre osservato che iniziare precocemente il trattamento con litio fornisce le maggiori possibilità di migliorare il decorso clinico della malattia (Geddes e coll., 2004; Freeman e coll., 2006). Altri stabilizzatori andrebbero presi in considerazione in soggetti in cui il litio è poco tollerato o non ha dato sufficienti prove di efficacia, oppure in fasi specifiche del disturbo (Goodwin, 2009; Salvi e coll., 2011). Sono stati recentemente confermati come fattori predittivi di un'eccellente risposta al litio in monoterapia per la profilassi del DB il sesso maschile, un basso numero di precedenti ricoveri ospedalieri, l'episodio indice maniacale e una bassa prevalenza di comorbidità mediche (Kessing e coll., 2011b).

Durante una terapia di mantenimento con litio, la brusca sospensione della sua assunzione è stata associata con un rischio elevato di ricaduta, con il 60-80% dei pazienti che va incontro ad una ripresa immediata della sintomatologia affettiva (Faedda e coll., 1993; Baldessarini e coll., 1999; Perlis e coll., 2002; Yatham e coll., 2005). Se invece il litio viene sospeso gradualmente, il rischio di una ricorrenza precoce, maniacale o depressiva, è marcatamente ridotto (Baldessarini e coll., 1999). E' importante tuttavia, considerare gli effetti a lungo termine sulla stabilità affettiva della discontinuazione anche graduale. In uno studio prospettico sono stati osservati per 9 anni 32 pazienti che erano stati sottoposti ad un

protocollo di discontinuazione controllata del litio. Da questo studio è emerso che il rischio di ricadute rimaneva comunque elevato per molti anni dopo la sospensione del farmaco, con un tasso complessivo di ricorrenze del 7% nella prima settimana, del 32% nel primo mese, del 62% nel primo anno e dell'81% al termine dei 9 anni di follow-up (Yazici e coll., 2004). Anche un recente studio naturalistico ha confermato i vantaggi della continuazione del trattamento con litio; è stato infatti osservato che i pazienti sottoposti a discontinuazione graduale, dopo due anni di stabilità del quadro clinico dalla risoluzione dell'ultimo episodio maniacale, in profilassi con litio in monoterapia, hanno sperimentato un rischio 3 volte più elevato di ricadute, e un più breve intervallo di tempo libero da malattia (1.33 anni verso 7.33 anni) rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento profilattico (Biel e coll., 2007). Si può concludere quindi che la discontinuazione graduale riduce il rischio di ricadute precoci, associate alla brusca sospensione del farmaco, ma tale rischio rimane elevato nel lungo termine, e risulta pertanto essenziale la continuità del trattamento. A tale scopo è fondamentale verificare attentamente l'aderenza al trattamento dei pazienti, che devono essere informati del rischio di ricaduta associato alla discontinuazione del farmaco (Goodwin, 1994).

Il litio rimane la prima scelta anche nel trattamento dell'episodio maniacale acuto (APA, 2002; Suppes e coll., 2005; Yatham e coll., 2009; Grunze e coll., 2009), durante il quale dovrebbe essere somministrato a dosaggi più alti di quelli utilizzati per la profilassi, fino a raggiungere una concentrazione sierica di 1-1.2 mmol/L. Tuttavia, a causa della lunga latenza di risposta (7-10 giorni), il suo utilizzo in monoterapia è riservato alle forme di gravità lieve o moderata, associandolo a benzodiazepine durante i primi 7 giorni di trattamento (Müller-Oerlinghausen e coll., 2002). I pazienti che rispondono favorevolmente al litio sono quelli che hanno la forma 'classica' di mania (mania euforica, caratterizzata da umore elevato accompagnato a grandiosità, accelerazione psicomotoria, fuga delle idee, distraibilità e ridotto bisogno di sonno), un decorso tipico della malattia, caratterizzato dall'alternanza di episodi chiaramente riconoscibili di mania e depressione intervallati da periodi di remissione

completa dei sintomi (eutimia) e familiarità positiva per disturbi dell'umore (Grof e coll., 1993; Gershon e coll., 2009). In caso di mania grave o in presenza di sintomi psicotici, il litio viene solitamente somministrato in associazione con antipsicotici o anticonvulsivanti (Müller-Oerlinghausen e coll., 2002; Grunze e coll., 2009).

Gli stati misti e il DB a cicli rapidi risultano più difficili da trattare rispetto agli episodi 'tipici' di malattia e pertanto, in questi casi, il litio viene spesso utilizzato in combinazione con altri agenti farmacologici (Coryell, 2005; Muzina, 2009). I pazienti con rapida ciclicità sono quelli che presentano il più alto tasso di refrattarietà ai trattamenti profilattici, ed alcuni studi hanno dimostrato come il litio sia meno efficace rispetto ad altri farmaci anticonvulsivanti su questa variante del disturbo (Calabrese e coll., 2001). Tuttavia, da una meta-analisi effettuata da Tondo e coll. (2003) per valutare il trattamento a lungo termine con litio, carbamazepina, valproato, lamotrigina e topiramato in pazienti con rapida ciclicità, è risultato che nessuno di questi farmaci ha un chiaro vantaggio rispetto agli altri e tutti sono risultati meno efficaci sulla variante a cicli rapidi del disturbo, specialmente sulle fasi depressive.

Le prove a favore dell'efficacia del litio nel trattamento dell'episodio depressivo acuto sono più controverse. L'effetto antidepressivo del litio si verifica dopo 6-8 settimane di trattamento, rendendo spesso necessario l'impiego di altri farmaci con azione più rapida (Malhi e coll., 2009a). Per questo motivo, il litio è comunemente usato nella pratica clinica in associazione con antidepressivi per il trattamento della fase depressiva del disturbo (Gershon e coll., 2009). Tuttavia, tutte le linee guida internazionali per il trattamento del DB (Goodwin, 2009; NICE, 2009; Yatham e coll., 2009; Grunze e coll., 2010) invitano alla cautela nell'utilizzo di antidepressivi nella depressione bipolare, in quanto questi farmaci, in particolar modo i triciclici, sono associati al rischio di switch maniaco o ipomaniaco e all'induzione di rapida ciclicità o all'accelerazione dei cicli (Ghaemi e coll., 2000). Per questo è preferibile

l'impiego di un secondo stabilizzatore dell'umore per il trattamento dell'episodio depressivo, in particolar modo in pazienti con rapida ciclicità (Calabrese e coll., 1999; Young e coll., 2000).

Sulla base degli studi osservazionali e randomizzati esistenti, è ampiamente documentata la capacità del litio di ridurre il rischio di suicidio in pazienti con DB, ed è stato supposto che l'azione antisuicidaria del litio derivi sia dalla riduzione delle ricadute depressive che da un maggior controllo dei comportamenti impulsivi ed auto od etero aggressivi (Baldessarini e coll., 2003, 2006). E' inoltre possibile che lo stretto follow-up a cui sono sottoposti i pazienti in terapia con litio possa essere responsabile del suo effetto antisuicidario; un'altra possibilità è che i pazienti che mostrano una migliore aderenza al trattamento a lungo termine con litio presentino una forma meno grave del disturbo e, di conseguenza, un minor rischio di suicidio (Cipriani e coll., 2005).

Goodwin e coll. (2003) hanno osservato che i pazienti in terapia con valproato avevano un rischio di suicidio 2.7 volte maggiore rispetto a quelli in terapia con litio. Anche il confronto con altri anticonvulsivanti ha dimostrato la superiorità dell'azione antisuicidaria del litio (Kessing e coll., 2005; Sondergard e coll., 2008). Una meta-analisi comprendente 32 studi clinici randomizzati, ha evidenziato come il litio sia più efficace sia del placebo che degli altri farmaci utilizzati nei disturbi dell'umore (antidepressivi e stabilizzatori) nella prevenzione del suicidio, dei comportamenti auto lesivi e della mortalità per qualsiasi altra causa (Cipriani e coll., 2005).

Nonostante il litio riduca il rischio di suicidio in pazienti con DB, questo rimane comunque elevato, ed è stata recentemente dimostrata la sua correlazione con l'aderenza al trattamento profilattico. Infatti, il tasso complessivo di suicidio e di tentativi di suicidio è risultato del 12.5% in pazienti che aderivano al trattamento con litio e del 43.8% in quelli che mostravano una scarsa aderenza al trattamento, che si è dimostrata quindi un importante

fattore predittivo di comportamenti suicidari (Gonzalez-Pinto e coll., 2006). Colom e coll. (2003, 2005) hanno dimostrato che l'aderenza al trattamento è potenzialmente modificabile, valutando gli effetti di un programma psicoeducazionale e dei livelli sierici di litio in pazienti eutimici con DB per un periodo di due anni. In questo studio è stato osservato che i livelli sierici di litio in pazienti sottoposti al programma psicoeducazionale erano significativamente più alti rispetto al gruppo di controllo, con conseguente minor rischio di ricadute maniacali e depressive e di comportamenti suicidari.

Nonostante il gran numero di prove a sostegno dell'efficacia del litio nel DB, e nonostante la maggior parte delle linee guida per il trattamento di questo disturbo lo indichino tutt'ora come farmaco di prima scelta per la prevenzione delle recidive, soprattutto maniacali (APA, 2002; NICE, 2006; Grunze e coll., 2009; Yatham e coll., 2009), restano ancora oggetto di dibattito un certo numero di questioni fondamentali. Ad esempio, una questione ancora controversa riguarda il dosaggio ottimale del litio e la concentrazione plasmatica ottimale che consenta di mantenere la sua efficacia terapeutica con il minor numero possibile di effetti collaterali. Sono sorprendentemente poche le evidenze pubblicate su questo argomento, che necessita quindi di ulteriori ricerche (Young e Hammond, 2007; Malhi e Tanious, 2011).

Le linee guida per il trattamento del DB propongono differenti range terapeutici per la terapia di mantenimento con litio. L'APA sostiene che una concentrazione sierica compresa tra 0.4 e 0.6 mmol/L potrebbe essere sufficiente per la profilassi e che concentrazioni più alte, di 0.8-1.0 mmol/L, sarebbero necessarie solo in caso di ripresa della sintomatologia, soprattutto maniacale (APA, 2002; Severus e coll., 2008). L'APA sottolinea inoltre come la tendenza di molti psichiatri nella pratica clinica sia quella di mantenere la litiemia tra 0.6 e 0.8 mmol/L. Anche le linee guida del NICE raccomandano per la terapia di mantenimento con litio concentrazioni plasmatiche di 0.6-0.8 mmol/L, da incrementare fino a 0.8-1.0 mmol/L in caso di ricaduta (NICE, 2006). Le linee guida della CANMAT sostengono invece che il range

terapeutico dovrebbe essere più alto (0.8-1.0 mmol/L) per la profilassi (Yatham e coll., 2005). Le linee guida per il trattamento del DB raccomandano anche che la somministrazione del litio avvenga quotidianamente in dosi frazionate (due o più), in modo tale da evitare rapidi incrementi nella concentrazione plasmatica di picco, che spesso hanno come conseguenza la comparsa di effetti collaterali (APA, 2002; Yatham e coll., 2005).

Una review che ha preso in considerazione le differenti concentrazioni plasmatiche raccomandate per la terapia di mantenimento con litio, suggerisce che concentrazioni comprese tra 0.6 e 0.8 mmol/L, o anche più basse, potrebbero essere protettive, ma in letteratura esistono evidenze contrastanti a riguardo (Hopkins e Gelenberg, 2000). Numerosi studi che hanno indagato quale sia la minima concentrazione plasmatica richiesta per un'efficace azione profilattica del litio, hanno riportato che basse concentrazioni plasmatiche (0.4-0.6 mmol/L) sono associate con una percentuale più alta di ricadute, mentre a concentrazioni di 0.8-1.0 mmol/L questo rischio è significativamente più basso (Severus e coll., 2008). Mantenere la concentrazione sierica del litio tra 0.6 e 0.8 mmol/L potrebbe quindi rappresentare un buon compromesso tra efficacia e tollerabilità (NICE, 2006; Malhi e coll., 2011). In un recente studio Severus e coll. (2009) hanno dimostrato che in pazienti con una storia clinica caratterizzata da un maggior numero di ricadute depressive l'efficacia profilattica del litio può essere raggiunta a livelli sierici relativamente più bassi, compresi tra 0.4 e 0.8 mmol/L, mentre in pazienti con predominanti fasi espansive sarebbero necessari livelli più elevati di litiemia, tra 0.6 e 1.0 mmol/L, per garantire un'efficace prevenzione delle ricadute. Tuttavia, concentrazioni sieriche di litio ai limiti più alti di questo range terapeutico, pur avendo il vantaggio di fornire una maggiore efficacia profilattica, possono essere associate ad un maggior rischio di comparsa di effetti collaterali e di tossicità (Chen e coll., 2004). Risulta pertanto essenziale monitorare periodicamente i livelli ematici del litio, per ottimizzare l'efficacia del trattamento e prevenirne la tossicità (Young e Hammond, 2007; Akiskal, 2011; Malhi e coll., 2011).

Nella pratica clinica, l'uso del litio comporta una serie di problematiche, sia reali che 'immaginarie', che ne hanno spesso limitato un largo impiego (Malhi e coll., 2011). La paura della tossicità, l'incertezza sul range terapeutico ottimale e la necessità di un monitoraggio nel lungo termine non devono costituire tuttavia una ragione per trascurarne l'utilizzo, dal momento che questo trattamento si è dimostrato efficace per molti pazienti e la valutazione dei suoi livelli ematici è semplice, accurata e poco costosa (Young e Hammond, 2007). Inoltre, considerando che gli effetti collaterali del litio sono stati studiati per decenni, esistono linee guida anche per la prevenzione, il monitoraggio e il trattamento degli effetti avversi (NICE, 2006; Yatham e coll., 2006).

Gli effetti collaterali della terapia a lungo termine con litio si estrinsecano soprattutto a livello renale ed endocrino. A livello renale questo farmaco può causare sia danni tubulari che glomerulari, che possono compromettere progressivamente la funzione renale (Le Roy e coll., 2009). La disfunzione tubulare consiste in una ridotta capacità del rene di concentrare le urine, che causa la comparsa di Diabete insipido, la più comune complicanza renale della terapia con litio (Young e Macritchie, 2004). Il Diabete insipido, caratterizzato da poliuria e polidipsia, può progredire fino a determinare una severa disidratazione; inoltre, la concentrazione intraluminale del litio può aumentare fino a livelli tossici. Questa complicanza, inizialmente reversibile con la sospensione del farmaco, può diventare irreversibile in seguito a danni strutturali dei tubuli renali. Il rischio di sviluppare il Diabete insipido è ridotto somministrando il litio ai minimi dosaggi compatibili con la sua azione terapeutica. Molto più raramente il litio può danneggiare la funzione glomerulare, causando una riduzione del tasso di filtrazione renale; per questo è essenziale monitorare la funzione renale a intervalli regolari in soggetti che assumono questo farmaco (Young e Hammond, 2007).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali endocrini, numerosi studi hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con litio è associato allo sviluppo di Ipotiroidismo (Bartalena e coll., 1990; Kleiner e coll., 1999; Bocchetta e coll., 2001; Bocchetta e Loviselli, 2006). E' stata riportata una prevalenza di circa il 23% per l'Ipotiroidismo subclinico e dell'8-19% per l'Ipotiroidismo clinicamente manifesto (Kleiner e coll., 1999); in particolare, la prevalenza è più alta nel sesso femminile (Henry, 2002; Kirov e coll., 2005) ed è particolarmente elevata in presenza di autoimmunità tiroidea (Bocchetta e coll., 2001; Carta e coll., 2004).

Sebbene una disfunzione tiroidea sia l'effetto collaterale endocrino più diffuso del trattamento con litio, questo è stato associato anche allo sviluppo di ipercalcemia e di Iperparatiroidismo primario (Dalan e coll., 2007).

Se si mette in atto una rigorosa sorveglianza di questi pazienti, anche la presenza di patologie mediche concomitanti o anomalie negli indici di laboratorio non necessariamente costituiscono una controindicazione all'utilizzo del litio; richiedono tuttavia una più attenta sorveglianza medica, più frequenti determinazioni della litiemia e l'utilizzo di dosi più basse del farmaco. Nella pratica ambulatoriale, i medici devono accertarsi che i pazienti e le persone ad essi più vicine comprendano l'importanza di sottoporsi a periodici esami ematici per monitorare la litiemia e l'eventuale comparsa di effetti collaterali (Akiskal, 2011). Dal momento che il litio viene escreto quasi completamente attraverso i reni, è fondamentale valutare la funzione renale prima di iniziare il trattamento a lungo termine (Malhi e Tanious, 2011). Se l'escrezione del litio è compromessa a causa di un'insufficienza renale, i livelli ematici di questo ione possono aumentare drasticamente fino a condurre allo sviluppo di tossicità (Gitlin, 1999; Sproule e coll., 2000). I segni di intossicazione acuta, che compaiono per valori di litiemia superiori a 1.5 mmol/L, consistono nella comparsa di una disfunzione del nodo del seno (bradicardia) o di segni di neurotossicità, che possono andare da tremori

fini, astenia muscolare e fascicolazioni fino a difficoltà nell'articolazione del linguaggio (disartria), atassia, sintomi extrapiramidali e riduzione della soglia convulsivante. La neurotossicità si verifica più di frequente in pazienti che presentano concomitanti malattie neurologiche o con abuso di alcol e sostanze sedative (Akiskal, 2011).

I fattori che influiscono sulla concentrazione ematica del litio sono l'età, il sesso e il concomitante utilizzo di altri farmaci (Malhi e coll., 2011). I pazienti più giovani, che tipicamente hanno un'eccellente funzione glomerulare, richiedono dosaggi più alti di litio per raggiungere lo stesso livello di concentrazione plasmatica. Il contrario accade nei pazienti anziani, dal momento che la funzione renale diminuisce fisiologicamente con l'età, per cui può essere necessaria la somministrazione di dosi più basse del farmaco per raggiungere il range terapeutico desiderato evitando l'insorgenza di tossicità (Eastham e coll., 1998; Akiskal, 2011).

La concomitante somministrazione di diuretici, antinfiammatori non steroidei e ACE inibitori riduce la clearance renale del litio (Okusa e Crystal, 1994; Finley e coll., 1995, 1996; Phelan e coll., 2003). In particolare, è importante monitorare strettamente quei pazienti che assumono neurolettici in concomitanza al litio, dal momento che è stata evidenziata la neurotossicità di questa associazione (Fountoulakis e coll., 2008).

Infine, è stato osservato che pazienti di sesso femminile potrebbero non rispondere favorevolmente al litio come i pazienti di sesso maschile. Sebbene questa differenza legata al sesso nella risposta al trattamento con litio richieda ulteriori ricerche, è stato suggerito che possa derivare da differenti concentrazioni plasmatiche di questo ione durante il ciclo mestruale o dalla possibilità che ci sia una più elevata prevalenza di stati misti tra le pazienti di sesso femminile, sui quali il trattamento con litio ha scarsa efficacia (Leibenluft, 1996; Viguera e coll., 2000).

In conclusione, un attento monitoraggio deve essere effettuato in tutti i pazienti in terapia con litio ma, in pazienti anziani o con importanti comorbidità mediche, gli esami di laboratorio e le determinazioni della litiemia devono essere ripetuti con una frequenza più elevata, e il dosaggio del litio dovrebbe essere mantenuto al più basso livello compatibile con la sua azione profilattica (Akiskal, 2011).

Oltre ad essere fondamentale per prevenire l'insorgenza di effetti collaterali, è ampiamente documentato in letteratura come il monitoraggio del trattamento con litio influisca favorevolmente sulla sua efficacia profilattica. In alcuni studi naturalistici (Maj et al., 1998; Silverstone et al., 1998) e nella pratica clinica, infatti, l'efficacia dei Sali di Litio nella prevenzione delle ricadute è risultata nettamente inferiore a quella evidenziata nei trials clinici controllati. Questa discrepanza tra l'efficacia potenziale del trattamento e quella reale, che viene indicata come "efficacy-effectiveness gap" della performance del trattamento, è determinata in gran parte dall'aderenza al trattamento e dalla qualità del servizio impiegato nel monitoraggio del paziente, oltre che dalla tipologia del campione selezionato, che nei trials clinici controllati è spesso diversa dalla tipologia dei pazienti riscontrata nella realtà clinica, con caratteristiche atipiche di malattia e comorbidità con abuso di sostanze, fattori predittivi di scarsa risposta al litio. La scarsa "compliance" è comunque la causa principale del fallimento terapeutico; pertanto, nella pratica clinica ambulatoriale uno stretto monitoraggio ed un supporto psicoeducazionale ai pazienti in trattamento con litio hanno l'effetto di aumentare l'efficacia profilattica di questo farmaco (Schou, 1993; Guscott e Taylor, 1994; Schou, 1997; Geddes e coll., 2004; Grof e Schou, 2011).

A questo scopo sono state create le Lithium Clinic, centri di riferimento specializzati nella gestione terapeutica e nel monitoraggio nel lungo termine dei pazienti in trattamento con Sali di Litio. La funzione principale delle Lithium Clinic è quella di favorire l'aderenza al trattamento, attraverso la personalizzazione della terapia in base alle esigenze del singolo

paziente (mediante un adeguamento continuo della dose di mantenimento e periodici controlli della litiemia) e un approccio psicoeducazionale rivolto sia al paziente che ai loro familiari, con il risultato finale di ridurre gli effetti collaterali e il rischio di intossicazione (Shaw, 2004; Osher e coll., 2010).

Diverse evidenze suggeriscono come un approccio basato sulla personalizzazione del trattamento a lungo termine con Litio – in base alle caratteristiche del paziente (età, sesso e comorbidità mediche), al concomitante utilizzo di altri farmaci che possono influire sulla concentrazione ematica del litio e alle caratteristiche del disturbo, come la polarità degli episodi e la fase del disturbo in atto – ne aumenti l'efficacia profilattica minimizzando il rischio di ricadute e di tossicità (Kleindienst e coll., 2005, 2007; Malhi e coll., 2011).

## **1.1b Altri stabilizzatori dell'umore nel trattamento del Disturbo Bipolare**

Lamotrigina, valproato, carbamazepina e oxcarbazepina sono gli anticonvulsivanti attualmente riconosciuti come stabilizzatori dell'umore, mentre altri antiepilettici quali gabapentin, pregabalina e topiramato hanno dato prova di minore efficacia (Grunze, 2010). Sebbene questi anticonvulsivanti possiedano un ampio spettro d'azione nel DB, hanno dimostrato di avere un'efficacia diversa nel trattamento delle varie fasi del disturbo. In particolare, numerosi dati supportano l'utilizzo del valproato e della carbamazepina nel trattamento degli episodi maniacali e misti, mentre la lamotrigina e altri anticonvulsivanti non hanno dimostrato di avere consistenti effetti antimaniacali. La lamotrigina è risultata invece

più efficace degli altri anticonvulsivanti nel trattamento della depressione bipolare e come terapia di mantenimento in pazienti con DB II e rapida ciclicità. Sia la lamotrigina, che il valproato, l'oxcarbazepina e la carbamazepina sono indicati come stabilizzatori dell'umore nel lungo termine, per la prevenzione delle ricadute affettive (Ketter e Calabrese, 2002; Muzina e coll., 2005).

In Europa, il valproato è stato utilizzato per la prima volta nel trattamento di mantenimento del DB da Lambert nel 1966. Fino al 2000, negli USA e nel Regno Unito era considerato come farmaco di seconda linea nel trattamento profilattico del DB e come farmaco di prima linea nel DB a cicli rapidi (APA, 1994; Sachs, 1996); nel 2000, le American Expert Consensus Guidelines stabilirono che litio e valproato dovevano essere considerati come gold-standard nella prevenzione delle ricadute maniacali (Sachs, 2000). Oggi il valproato è uno degli stabilizzatori dell'umore più utilizzati in tutto il mondo; addirittura negli USA è il più utilizzato in monoterapia, seguito dal litio, sebbene le evidenze della sua efficacia non siano numerose (Baldessarini e coll., 2008; Kessing e coll., 2011a). Nonostante il suo ampio utilizzo nella pratica clinica per il trattamento a lungo termine del DB, ha ottenuto l'indicazione da parte della FDA solo per la mania acuta e gli stati misti (Macritchie e coll., 2001).

Bowden e coll. (2000) in un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, hanno comparato l'efficacia di valproato, litio e placebo come terapia di mantenimento. Il valproato è risultato più efficace in quel sottogruppo di pazienti il cui episodio maniacale all'ingresso nello studio era stato gestito per libera scelta dello psichiatra con valproato. Tra i pazienti il cui episodio maniacale era stato trattato con litio, quest'ultimo era altrettanto efficace durante la fase di mantenimento in cieco rispetto al valproato. Il tempo di ricaduta in un qualsiasi episodio affettivo non era significativamente diverso tra i due gruppi, e in questo studio il valproato è risultato anche il farmaco meglio tollerato. Lo studio di Bowden ha l'importanza

di fornire dati sul trattamento in fase acuta e in quella di mantenimento con gli stessi regimi terapeutici, e dimostra i vantaggi della continuazione, in mantenimento, di un trattamento efficace in fase acuta. Se l'episodio acuto era di natura prevalentemente maniacale, è giustificata la diminuzione del dosaggio dello stabilizzatore per la prevenzione delle ricadute. Per il litio e il valproato sono disponibile alcuni dati a supporto di dosaggi e livelli sierici del 25% più bassi rispetto a quelli necessari per il controllo della mania (Maj e coll., 1998; Bowden e coll, 2000)

Uno studio naturalistico condotto da Kessing ha messo a confronto l'efficacia del trattamento con litio e valproato, valutando sia la percentuale di pazienti in cui era necessario un adeguamento del regime terapeutico, prescrivendo un nuovo farmaco in monoterapia o in associazione a litio e valproato, sia la percentuale di ricoveri ospedalieri psichiatrici. Da questo studio è emerso che, nella pratica clinica quotidiana, il trattamento con litio è in genere superiore a quello con valproato, e il vantaggio del litio è risultato più evidente in pazienti con episodio indice depressivo (Kessing e coll., 2011a).

Il valproato è considerato, insieme al litio, un farmaco di prima scelta nel trattamento dell'episodio maniacale (APA, 2002). Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia del valproato nel trattamento della mania acuta (Pope e coll., 1991; Bowden e coll., 1994; Bowden e coll., 2006) e la maggiore efficacia del valproato rispetto al litio nel trattamento degli stati misti (Freeman e coll., 1992; Bowden e coll., 1994; Swann e coll., 1997; Bowden e coll., 2000).

Bowden e coll. (1997) hanno confrontato l'efficacia del valproato con quella del litio nel trattamento dell'episodio maniacale. Il valproato si è dimostrato sovrapponibile al litio ed associato a miglioramenti più rapidi rispetto a quest'ultimo; il miglioramento del sonno, dell'elevazione dell'umore, delle componenti psicotiche e del senso di elevazione/grandiosità era maggiore tra i pazienti trattati con valproato che con litio. Altri studi non hanno

evidenziato tuttavia differenze significative di efficacia tra litio e valproato (Bowden e coll., 2008), oppure hanno riscontrato un'efficacia leggermente superiore del litio (Freeman e coll., 1992; Macritchie e coll., 2003).

In alcuni studi, inoltre, il valproato si è dimostrato ugualmente efficace in pazienti con o senza cicli rapidi e, dal momento che molti pazienti con rapida ciclicità non rispondono adeguatamente al litio, ciò ha suggerito che il valproato potesse avere un ruolo preferenziale nella gestione terapeutica di questa variante del disturbo (Bowden e coll., 1994; Goodwin, 2003a). Due studi di Calabrese hanno messo in evidenza che il valproato, in monoterapia o in associazione ad altri agenti farmacologici, era capace di prevenire gli episodi maniacali nel 75% circa dei pazienti con DB a cicli rapidi, gli episodi depressivi nel 35% e gli stati misti nel 95% dei pazienti (Calabrese e coll., 1990; Calabrese e coll., 1992). Tuttavia, uno studio più recente che ha valutato l'efficacia profilattica del valproato in confronto al litio in pazienti con DB a cicli rapidi, non ha riscontrato differenze significative tra i due tipi di trattamento (Calabrese e coll., 2005).

Possono essere considerati fattori predittivi della risposta al valproato, e di scarsa risposta al litio, gli stati misti, la rapida ciclicità, la comorbidity con abuso di sostanze e con disturbi d'ansia, l'assenza di familiarità per disturbi dell'umore, la presenza di un disturbo schizoaffective, un decorso della malattia caratterizzato dall'alternanza di depressione-mania-eutimia, la mania secondaria a malattie neurologiche o traumi cranici e una storia di scarsa tolleranza al trattamento con litio (Bowden, 2001; Post e Leverich, 2008).

Di recente, il valproato ha dimostrato di essere efficace anche sulle componenti depressive del disturbo, sia in acuto che per la profilassi (Bowden, 2009). L'efficacia e la tollerabilità del valproato nel trattamento della fase depressiva acuta del DB è stata dimostrata da una recente meta-analisi di quattro trials clinici controllati (Smith e coll., 2010). Alcuni studi hanno evidenziato che il valproato possiede anche un effetto antidepressivo nel lungo

termine (Ghaemi e Goodwin, 2001; Winsberg e coll., 2001); questo farmaco ha dimostrato un'efficacia superiore a quella del litio o del placebo quando somministrato in combinazione con un antidepressivo nella profilassi della depressione bipolare (Gyulai e coll., 2003).

L'efficacia della carbamazepina per il trattamento degli stati maniacali è stata scoperta nei primi anni 70 e la prima relazione internazionale sugli effetti antimaniacali e profilattici della carbamazepina nel DB è stata pubblicata da Ballenger e Post nel 1980. Solo recentemente sono stati realizzati due studi multicentrici che hanno valutato l'efficacia della carbamazepina a rilascio prolungato nella mania acuta. Sono stati presi in considerazione pazienti con DB I con episodio maniacale o misto, e al termine dello studio la carbamazepina ha dimostrato di essere efficace nel trattare la mania acuta, soprattutto nei pazienti con episodio maniacale misto (Weisler e coll., 2004, 2005). In seguito a questi studi, la carbamazepina ha ricevuto l'approvazione dalla FDA per il trattamento dello stato maniacale acuto e dello stato misto.

I fattori predittivi della risposta alla carbamazepina sono gli stessi associati con un più alto tasso di risposta al valproato (Bowden, 2001; Post e Leverich, 2008).

Sulla rapida ciclicità anche la carbamazepina ha dimostrato di avere un'efficacia superiore rispetto a quella del litio, in particolar modo in pazienti con DB II, prevalenti episodi misti e comorbidità (Greil e coll., 1998; Goodwin, 2003a). Da una meta analisi di 23 trials clinici su un totale di 196 pazienti con cicli rapidi in trattamento con la carbamazepina, è emerso che la percentuale di risposta era del 57% per la profilassi degli episodi depressivi e del 59% per quelli maniacali (Calabrese e coll., 1994). Tuttavia, a fronte dei risultati dei primi studi, che suggerivano come la carbamazepina potesse essere più efficace in pazienti con rapida ciclicità, studi successivi hanno dimostrato che anche la carbamazepina, come il litio, è meno efficace sulla variante a cicli rapidi del disturbo (Post e coll., 2000).

Le evidenze riguardo all'efficacia della carbamazepina nel trattamento di mantenimento del DB sono scarse, e recenti review dimostrano come questo stabilizzatore non riduca significativamente il rischio di ricorrenze (Smith e coll., 2007; Soares-Weiser e coll., 2007). Il ruolo della carbamazepina per la profilassi del DB è stato dimostrato per la prima volta da Okuma e coll. (1981), in uno studio controllato con placebo, dal quale è emerso che il 60% dei pazienti in trattamento con carbamazepina mantenevano un buon equilibrio psico-affettivo per oltre un anno. I risultati di questo studio contrastano, tuttavia, con quelli di due studi naturalistici successivi, nei quali è stato riscontrato che i pazienti in terapia di mantenimento con carbamazepina, seguiti per un periodo di 3-4 anni, andavano incontro ad un numero elevato di ricadute, richiedendo la somministrazione del litio o di altri stabilizzatori dell'umore (Frankenburg e coll., 1988; Post e coll., 1990). Due studi che hanno messo a confronto la capacità profilattica della carbamazepina con quella del litio hanno dato risultati analoghi. Kleindienst e Greil (2002) hanno dimostrato una percentuale di buona risposta clinica (indicata da una minor morbilità interepisodica e dalla mancanza di nuove ospedalizzazioni e di drop-out) significativamente maggiore nel gruppo in trattamento con litio rispetto al gruppo trattato con carbamazepina (40% vs 24%). Hartong e coll. (2003) hanno riscontrato una maggiore efficacia del litio rispetto alla carbamazepina in termini di tassi di ricaduta a 24 mesi (27% vs 42%) in soggetti con DB II o I lieve.

L'oxcarbazepina è un 10-cheto analogo della carbamazepina, che è stato sviluppato allo scopo di ottenere un farmaco che avesse efficacia simile alla carbamazepina, ma un miglior profilo di effetti collaterali. L'oxcarbazepina infatti non subisce la trasformazione a livello epatico in metabolita epossido, responsabile degli effetti neurotossici della carbamazepina e, pertanto, possiede un miglior profilo di tollerabilità e meno interazioni farmacologiche. Queste caratteristiche non rendono necessario il monitoraggio della sua concentrazione plasmatica (Centorrino e coll., 2003; Hirshfeld e Kasper, 2004).

L'oxcarbazepina è attualmente considerata una valida alternativa per il trattamento di pazienti con DB e disturbo schizoaffective che sono refrattari ai trattamenti di prima linea stabiliti dall'APA e dalle altre linee guida (APA, 2002; Grunze e coll., 2003; Fountoulakis e coll., 2005; Suppes e coll., 2005; Yatham e coll., 2006).

Alcuni studi che hanno comparato l'efficacia dell'oxcarbazepina in monoterapia nel trattamento dell'episodio maniacale con quella del litio, del valproato e dell'aloiperidolo, hanno riportato tassi di risposta simili e un miglior profilo di tollerabilità nel gruppo di pazienti in trattamento con oxcarbazepina (Emrich e coll., 1985; Emrich, 1990; Reinstein e coll., 2001). Questi studi, tuttavia, avevano importanti limitazioni metodologiche (Popova e coll., 2007).

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'oxcarbazepina come terapia di mantenimento nel DB, due trials clinici controllati hanno valutato la sua efficacia in confronto al litio; Cabrera e coll. (1986) hanno riscontrato una diminuzione del tasso di ricadute sia maniacali che depressive con entrambi questi farmaci, mentre Wildgrube (1990) ha messo in evidenza come i pazienti in terapia con oxcarbazepina sperimentassero un più alto tasso di ricadute affettive. Studi più recenti suggeriscono, tuttavia, che l'oxcarbazepina possa essere utile nella profilassi del DB, soprattutto quando somministrata in associazione al litio in pazienti che non rispondono a questo farmaco in prima linea (Ghaemi e coll., 2003; Benedetti e coll., 2004). Teitelbaum (2001) ha riportato il caso di un giovane paziente con DB I resistente a diversi trattamenti profilattici, che ha mantenuto un soddisfacente equilibrio psico-affettivo nel tempo con l'oxcarbazepina.

Nonostante le evidenze derivate da trials clinici controllati che possano supportare l'utilizzo dell'oxcarbazepina per la profilassi del DB, sia in monoterapia che in associazione, siano ancora insufficienti, questo anticonvulsivante viene comunemente usato nella pratica clinica come alternativa alla carbamazepina in virtù del suo favorevole profilo

farmacocinetico, e viene raccomandato il suo utilizzo anche dalle linee guida per il trattamento del DB (Goodwin, 2003b; Vasudev e coll., 2008).

La lamotrigina ha dato prova di maggiore efficacia nel trattamento e nella profilassi delle fasi depressive del DB. I dati a disposizione sul suo utilizzo nell'episodio maniacale acuto sono poco numerosi e contrastanti (Muzina e coll., 2005); uno studio suggerisce che possa avere un'efficacia simile a quella del litio (Ichim e coll. 2000), mentre altri non hanno dimostrato differenze significative tra lamotrigina e placebo (Bowden e coll., 2003; Goldsmith e coll., 2003).

Diversi studi sostengono invece l'efficacia della lamotrigina nel trattamento dei sintomi depressivi, come è risultato anche da una recente meta-analisi (Geddes e coll., 2009).

Le fasi depressive del disturbo sono tre o quattro volte più frequenti di quelle maniacali e sono associate a livelli significativamente elevati di morbidità e di mortalità per suicidio; si ritiene che la continua presenza di una sintomatologia depressiva sottosoglia possa rappresentare la regola piuttosto che l'eccezione nei pazienti bipolari (Judd e coll., 2002; Calabrese e coll., 2004; Kupka e coll., 2007; Judd e coll., 2008). Nonostante il peso della depressione nel DB, sono relativamente pochi i trials clinici controllati che hanno valutato specificamente i trattamenti a disposizione per la depressione bipolare, in confronto a quelli che sono stati effettuati per la depressione unipolare e per il trattamento delle fasi maniacali (Smith e coll., 2010). Questo ha contribuito alla mancanza di consenso nelle attuali linee guida su quello che dovrebbe essere il trattamento di prima linea per l'episodio depressivo nel DB (Hirschfeld, 2002; Goodwin, 2003b; Australian and New Zeland College of Psychiatrists, 2004; Yatham e coll., 2006; Calabrese e coll., 2008a).

Una delle sfide principali nel trattamento della depressione bipolare è la risoluzione dei sintomi della fase depressiva senza l'induzione di switch maniacale o cicli rapidi. Questa preoccupazione riguarda soprattutto l'utilizzo degli antidepressivi in fase acuta (Smith e coll.,

2010). Alcuni studi riportano che il 14% dei pazienti con depressione bipolare in terapia con un antidepressivo e uno stabilizzatore dell'umore vanno incontro a viraggio in fase maniacale o ipomaniacale (Post e coll., 2001, 2006). Una meta-analisi ha rilevato che questo rischio è più alto con la venlafaxina rispetto agli SSRI (Leverich e coll., 2006). Sembra inoltre che senza il concomitante utilizzo di un agente antimaniacale il rischio di switch sia di circa il 25% (Bottlender e coll., 2001).

Gli agenti farmacologici che sono stati approvati dalla FDA per il trattamento della depressione bipolare sono la quetiapina in monoterapia e l'olanzapina associata a fluoxetina. Sebbene ci siano delle differenze nelle raccomandazioni proposte dalle diverse linee guida, le più recenti linee guida della CANMAT (Yatham e coll., 2009) raccomandano come prima linea per il trattamento della depressione bipolare litio, lamotrigina o quetiapina in monoterapia, litio, olanzapina o valproato associati a un SSRI, litio o valproato associati a bupropione, o litio più valproato; le linee guida della WFSBP (Grunze e coll., 2010) raccomandano come prima linea quetiapina, olanzapina in monoterapia o in combinazione con fluoxetina, lamotrigina, litio in combinazione con lamotrigina in pazienti già in trattamento con litio, e valproato in monoterapia.

Nonostante la lamotrigina venga indicata dalle linee guida come farmaco di prima scelta per il trattamento della depressione bipolare, le evidenze in favore della sua efficacia sono controverse. Nel primo studio multicentrico, controllato con placebo, condotto da Calabrese, è stata valutata l'efficacia della lamotrigina nel trattamento dell'episodio depressivo maggiore in pazienti con DB I. In questo studio sono stati riscontrati miglioramenti significativi della sintomatologia depressiva da quando i pazienti avevano iniziato ad assumere 50 mg/die di lamotrigina per 1 settimana. La lamotrigina è stata studiata sia a 50 che a 200 mg/die; entrambe le dosi erano efficaci, ma la risposta antidepressiva era maggiore con un dosaggio di 200 mg/die (Calabrese e coll., 1999). Studi clinici più recenti,

tuttavia, non hanno evidenziato differenze significative tra lamotrigina in monoterapia e placebo sul miglioramento della sintomatologia depressiva (Calabrese e coll., 2008b)

Nel lungo termine, la lamotrigina è lo stabilizzante dell'umore che possiede le migliori evidenze nella prevenzione delle ricorrenze depressive. L'evidenza della maggiore efficacia della lamotrigina rispetto al litio nella prevenzione delle ricadute depressive deriva da due studi a lungo termine che hanno confrontato l'efficacia di lamotrigina, litio e placebo nella prevenzione delle ricorrenze, su un periodo di 18 mesi; il primo studio includeva pazienti con recente episodio maniacale, il secondo pazienti con recente episodio depressivo. Gli studi hanno dato risultati analoghi: in entrambi, sia litio sia lamotrigina si dimostravano più efficaci del placebo nel ritardare la comparsa di nuovi episodi affettivi. In particolare, la lamotrigina era più efficace del litio nel ritardare l'insorgenza di un episodio depressivo, mentre il litio ritardava maggiormente la comparsa di un episodio maniacale o ipomaniacale. Questa osservazione ha fatto ipotizzare che litio e lamotrigina siano due stabilizzatori con azione complementare nella profilassi delle recidive: la lamotrigina ha un maggior effetto nel prevenire le ricorrenze depressive, il litio quelle maniacali (Bowden e coll., 2003; Calabrese e coll., 2003; Goodwin e coll., 2004). In seguito a questi studi la lamotrigina ha ricevuto l'approvazione dalla FDA nel 2003 come terapia di mantenimento in pazienti con DB I che hanno ricevuto un trattamento standard per un episodio depressivo acuto.

E' stato inoltre osservato in uno studio (McElroy e coll., 2004) che i pazienti che hanno continuato in mantenimento la terapia con lamotrigina dopo aver ottenuto la risoluzione dell'episodio depressivo acuto, hanno sperimentato un miglioramento sostenuto nel tempo e un minor numero di episodi maniacali rispetto all'anno precedente. Questo fa supporre che la lamotrigina abbia una certa efficacia anche nella prevenzione della mania, seppure di grado minore rispetto a quella osservata nella prevenzione delle ricorrenze depressive.

La lamotrigina ha dimostrato inoltre di essere superiore al placebo in uno studio randomizzato e controllato con placebo sul mantenimento dei pazienti bipolari con cicli rapidi. I maggiori vantaggi della lamotrigina rispetto al placebo erano riscontrabili nei pazienti con DB II, ma non in quelli con DB I, e i dati suggerivano una marcata efficacia della lamotrigina nella depressione bipolare, ma nessuna o solo scarsa efficacia nella mania. Questo profilo è opposto a quello del litio e del valproato (Calabrese e coll., 2000).

Possono essere considerati fattori predittivi di una buona risposta alla terapia con lamotrigina una storia personale e familiare positiva per disturbi d'ansia e la rapida ciclicità (Passmore e coll., 2003).

Tra gli antipsicotici atipici che sono stati approvati come stabilizzatori dell'umore per il trattamento del DB troviamo l'olanzapina, l'aripirazolo, la quetiapina, il risperidone e lo ziprasidone. L'aripirazolo ha dimostrato di essere efficace nella prevenzione delle ricadute maniacali, ma non sono state riscontrate differenze statisticamente significative rispetto al placebo nella prevenzione delle ricadute depressive (Keck e coll., 2006, 2007). E' stata recentemente valutata anche la sua efficacia come terapia di mantenimento in associazione a litio o valproato, in pazienti che non rispondono a questi due farmaci in prima linea, in uno studio clinico randomizzato, controllato con placebo. L'associazione dell'antipsicotico ha prodotto notevoli benefici in termini di tempo di ricaduta per un qualsiasi episodio affettivo (Marcus e coll., 2011).

L'olanzapina si è dimostrata efficace nella prevenzione delle ricadute sia maniacali che depressive e degli episodi misti in uno studio clinico controllato con placebo (Tohen e coll., 2006); in confronto al litio, ha dimostrato di essere superiore nella profilassi degli episodi maniacali e misti e di avere un'efficacia simile nella prevenzione di quelli depressivi (Tohen e coll., 2005). Sulla base della YMRS (Young Mania Rating Scale), l'olanzapina è risultata leggermente più efficace anche del valproato nella prevenzione degli episodi maniacali

(Tohen e coll., 2003b). In uno studio retrospettivo, è stato evidenziato che in pazienti con DB I in uno stadio precoce di malattia (2 precedenti episodi maniacali o misti in anamnesi), ma non in quelli con 3 o più episodi in anamnesi, il trattamento di mantenimento con olanzapina era associato ad un più basso tasso di ricadute maniacali e miste rispetto al litio. E' stato quindi suggerito che l'olanzapina possa essere particolarmente efficace per la profilassi degli episodi maniacali e misti quando somministrata precocemente nel decorso del disturbo (Ketter e coll., 2006). E' stato visto inoltre che l'aggiunta di olanzapina a litio o valproato determinerebbe risultati migliori rispetto ai singoli agenti farmacologici in monoterapia, nel trattamento dell'episodio maniacale e nella prevenzione delle ricadute (Tohen e coll., 2002, 2004), e potrebbe ridurre il tasso di suicidalità in pazienti con DB I con episodio misto in atto (Houston e coll., 2006). Nel complesso, la somministrazione dell'olanzapina può essere particolarmente utile in pazienti con predominanti fasi espansive (Colom e coll., 2006; Rosa e coll., 2008).

La quetiapina ha dimostrato, in studi clinici controllati con placebo, di avere proprietà stabilizzatrici dell'umore, ed ha ottenuto l'indicazione da parte della FDA per l'utilizzo in associazione al litio o al valproato come terapia di mantenimento del DB (Ketter, 2010). E' stata indagata la sua efficacia profilattica sia in monoterapia che in associazione a litio o valproato. In entrambi questi casi, la quetiapina si è dimostrata superiore al placebo durante la terapia di mantenimento in pazienti con DB I nella prevenzione delle ricadute maniacali, depressive o degli episodi misti (Vieta e coll., 2008c; Suppes e coll., 2009; Weisler e coll., 2009). Ketter ha condotto uno studio naturalistico per valutare l'efficacia della quetiapina nel lungo termine nella pratica clinica in pazienti ambulatoriali, più dell'80% dei quali aveva una storia di comorbidità con altri disturbi psichiatrici e più dei due terzi aveva già assunto almeno due tipi di stabilizzatori dell'umore come terapia di mantenimento. La quetiapina ha dimostrato di avere un basso tasso di discontinuazione e di essere efficace nella pratica clinica, sia in monoterapia che in associazione ad altri stabilizzatori, nel mantenere lo stato di

eutimia e nel ridurre i sintomi depressivi e maniacali. La maggior parte dei pazienti non ha richiesto trattamenti farmacologici aggiuntivi durante il periodo di osservazione (Ketter e coll., 2010).

Goldberg e coll. (2008) hanno indagato l'efficacia a lungo termine di questo antipsicotico in pazienti con rapida ciclicità. In questo studio preliminare la quetiapina, sia in monoterapia che in associazione ad altri stabilizzatori, ha prodotto una significativa riduzione della sintomatologia, soprattutto maniacale. Tuttavia, molti pazienti hanno dovuto interrompere precocemente il trattamento, e il più delle volte è stato necessario somministrare altri farmaci aggiuntivi.

La quetiapina viene anche indicata dalle più recenti linee guida internazionali (NICE, 2009; Yatham e coll., 2009; Grunze e coll., 2010) come farmaco di prima scelta per il trattamento della depressione bipolare.

Anche se non sono ancora stati effettuati studi clinici randomizzati e controllati con placebo al fine di indagare l'efficacia profilattica del risperidone in monoterapia, diversi studi suggeriscono che possa essere efficace come terapia aggiuntiva a litio o valproato nel migliorare la sintomatologia sia maniacale che depressiva (Vieta e coll., 2001; Yatham, 2003). E' disponibile una formulazione a rilascio prolungato di risperidone, che potrebbe essere utile in soggetti con scarsa compliance, ad alto rischio di ricadute maniacali (Malempati e coll., 2008; Vieta e coll., 2008b).

Le linee guida della CANMAT (Yatham e coll., 2009) suggeriscono come anche lo ziprasidone possa essere utilizzato come terapia aggiuntiva ad altri stabilizzatori dell'umore per il trattamento a lungo termine del DB. Un recente studio randomizzato e controllato con placebo ha dimostrato la superiorità dello ziprasidone rispetto al placebo come terapia aggiuntiva a litio o valproato sulla prevenzione delle recidive (Bowden e coll., 2010). L'utilizzo di questo farmaco in mantenimento sarebbe indicato in particolar modo in pazienti

con sintomi psicotici persistenti e dopo il fallimento di terapie di combinazione standard con altri stabilizzatori dell'umore (Dubovsky e Dubovsky, 2011).

Vista la grande disponibilità di farmaci per il trattamento a lungo termine del DB, la scelta iniziale della strategia terapeutica ottimale dovrebbe basarsi sui sintomi target del paziente e sull'eventuale presenza di comorbidità mediche e psichiatriche; si dovrebbe inoltre scegliere il farmaco, tra quelli disponibili e potenzialmente efficaci nel caso specifico, che possiede il miglior profilo di tollerabilità nel lungo termine (Post, 2011). E' stato osservato che molti pazienti proseguono con successo il trattamento, a dosaggi più bassi, con lo stabilizzatore assunto durante la fase acuta di un episodio. Per la scelta dello stabilizzatore è importante anche definire il tempo di malattia trascorso con depressione rispetto a quello con mania (Bowden, 2004). Appare evidente, infine, come molti pazienti traggono vantaggio da una terapia di combinazione, sempre più spesso utilizzata nella pratica clinica (Post, 2011).

## **1.1c Razionale dell'utilizzo del Litio in combinazione con antiepilettici**

Dal momento che non esiste un unico stabilizzatore dell'umore in grado di risolvere ogni situazione clinica, e in virtù della complessa natura del DB, si rende spesso necessario il ricorso a terapie combinate, per ottenere sia il controllo dei sintomi maniacali acuti sia la remissione clinica (Goodwin, 2003a); la combinazione di due o più stabilizzatori dell'umore appare inoltre spesso necessaria per assicurare un'ottimale profilassi degli episodi futuri (Frye e coll., 2000; Lin e coll., 2006; Salvi e coll., 2011). Poiché il litio è il farmaco che possiede le maggiori evidenze di efficacia nel trattamento a lungo termine del DB, rappresenta sicuramente il candidato migliore da usare in combinazione con altri stabilizzatori dell'umore (Lieberman e Goodwin, 2004). La combinazione più sicura ed efficace sembra essere quella del litio con anticonvulsivanti, ed in particolar modo con il valproato (Freeman e Stoll, 1998). Resta da stabilire se l'associazione di più stabilizzatori possa permettere di ridurre i dosaggi somministrati, sulla base di una sinergia d'azione o di un effetto farmacologico additivo tra litio e anticonvulsivanti, così da ridurre il rischio di comparsa di effetti collaterali e tossicità e aumentare la compliance del paziente. Il meccanismo d'azione degli stabilizzatori dell'umore è ancora in gran parte sconosciuto; tuttavia, dal momento che gli effetti clinici prodotti da questi farmaci sono simili, è stato ipotizzato che un meccanismo d'azione comune o target molecolari comuni possano essere alla base della loro azione terapeutica, e l'identificazione di questo meccanismo potrebbe far luce sulle origini molecolari del DB (Lieberman e Goodwin, 2004).

Molte ipotesi sono state formulate per tentare di spiegare le modalità con cui il litio modifica in acuto il tono dell'umore e, nel tempo, previene le ricorrenze nei pazienti bipolari.

Numerosi e recenti lavori dimostrano gli effetti neurotrofici e neuroprotettivi del litio; è stato infatti proposto il suo possibile utilizzo anche in diverse malattie neurodegenerative (Ictus ischemico, Malattia di Alzheimer, Malattia di Huntington, SLA, Demenza HIV-associata, Atassia spinocerebellare) (Machado-Vieira e coll., 2009). Il litio migliora la capacità di sopravvivenza delle cellule nervose a vari insulti e induce la formazione di nuove connessioni tra neuroni, stimolando l'aumento delle ramificazioni dendritiche, lo sviluppo di nuove sinapsi e la neurogenesesi (Kim e coll., 2004). Questa azione del litio, inaspettata, di mantenere e proteggere la funzionalità neuronale potrebbe risultare determinante nel comprendere la sua azione terapeutica. Alcuni autori (Machado-Vieira e coll., 2009) hanno ipotizzato che se si riuscisse ad attuare una terapia neurotrofica capace di agire sui meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza del DB, rallentando o arrestando la progressione della perdita neuronale, questa potrebbe influenzare favorevolmente il decorso clinico del disturbo e, ipoteticamente, rappresentarne lo standard di trattamento.

Sebbene il DB non sia una tipica malattia neurodegenerativa, in questi ultimi anni diversi studi morfometrici postmortem e studi di neuroimaging strutturale (MRI) e funzionale (MRS) hanno messo in evidenza l'associazione di questa malattia con l'atrofia e la perdita neuronale e gliale. Studi postmortem e studi di neuroimaging strutturale hanno evidenziato nei soggetti con DB una significativa riduzione del volume di materia grigia in diverse aree cerebrali coinvolte nella regolazione dei processi cognitivi ed emozionali, come la corteccia prefrontale, il giro cingolato anteriore, l'amigdala e l'ippocampo (Rajkowska, 2000; Brambilla e coll., 2005; Konarski e coll., 2007). In particolare, quello che emerge dagli studi di neuroimaging strutturale è la capacità del litio di invertire questo processo patologico; il trattamento a lungo termine con questo farmaco è stato infatti associato ad un aumento del volume di materia grigia in diverse aree cerebrali direttamente coinvolte nella regolazione dell'umore (Yucel e coll., 2007; Philips e coll., 2008). Moore e coll. (2009) hanno osservato che soltanto i pazienti che rispondevano favorevolmente al litio mostravano un incremento

della materia grigia nell'area prefrontale; questo dimostra la diretta rilevanza terapeutica degli effetti neurotrofici del litio nel DB.

Gli studi di neuroimaging funzionale (MRS) hanno messo in evidenza anomalie regionali di N-acetil-aspartato (NAA), colina e mioinositolo in pazienti con DB, specialmente nella corteccia prefrontale e cingolata anteriore, nell'ippocampo e nei gangli della base (Yildiz-Yesiloglu e Ankerst, 2006). In particolare, i pazienti con DB mostrano livelli di mioinositolo più alti del normale in diverse aree cerebrali durante gli episodi maniacali e depressivi; tali livelli non sono stati osservati durante le fasi di eutimia, nei controlli sani e dopo trattamento con litio (Silverstone e coll., 2005). Inoltre, questo disturbo presenta uno specifico pattern di perdita gliale probabilmente associato con la riduzione di NAA e con l'incremento dei livelli di colina, entrambi descritti nei soggetti bipolari (Winsberg e coll., 2000; Rajkowska, 2002). Il litio ha dimostrato di produrre un aumento dei livelli di NAA dopo 4 settimane di trattamento in diverse aree cerebrali (Moore e coll., 2000; Silverstone e coll., 2003), e una riduzione dei livelli di colina e mioinositolo in soggetti con DB in trattamento da lungo tempo con questo farmaco (Moore e coll., 1999; Silverstone e coll., 2005).

Il litio esercita la sua azione anche su diverse cascate di trasduzione intracellulare del segnale. In particolare, in questi ultimi anni l'interesse dei ricercatori si è focalizzato sulla GSK-3, una serina/treonina/kinasi coinvolta nella regolazione di numerosi processi cellulari, molti dei quali sono stati implicati nella fisiopatologia dei disturbi dell'umore (Machado-Vieira e coll., 2009). Benedetti e coll. (2004) hanno dimostrato come un polimorfismo nel gene della GSK-3 sia associato con un esordio precoce del DB. L'interesse per la GSK-3 come possibile target per lo sviluppo di nuovi farmaci per il DB nasce dal fatto che questa proteina di trasduzione intracellulare del segnale esercita un ruolo chiave in numerose

funzioni centrali, come la trascrizione genica, la plasticità sinaptica, il mantenimento della struttura cellulare e soprattutto l'apoptosi cellulare (Jope, 2003).

L'inibizione della GSK-3, influenzando direttamente la trascrizione genica, induce effetti anti-apoptotici ed un miglioramento della stabilità strutturale della cellula, con il risultato di produrre effetti neurotrofici (Chin e coll., 2005). E' stato dimostrato in diversi studi che il litio inibisce potentemente la GSK-3, conferendo protezione neuronale nei confronti di diversi insulti (Jope e Bijur, 2002; Gould e coll., 2004a). Inoltre, è stato evidenziato come la GSK-3 sia coinvolta, direttamente o indirettamente, nel meccanismo d'azione anche di altri stabilizzatori dell'umore (Gould e coll., 2004b).

In sintesi, queste scoperte suggeriscono come l'inibizione della GSK-3 svolga un ruolo chiave per gli effetti antimaniacali e antidepressivi del litio, e fornisca un target molecolare promettente per il possibile sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento del DB (Machado-Vieira e coll., 2009).

Il litio esercita i suoi effetti neurotrofici anche agendo su un altro sistema di secondi messaggeri, quello dei fosfatidil inositoli (PI). La via dei PI porta alla produzione di due secondi messaggeri: l'inositolo-1,4,5-trifosfato (IP3) e il diacilglicerolo (DAG), che è un attivatore endogeno della PKC (Gould e Manji, 2002a). Il litio, attraverso l'inibizione dell'inositolo monofosfatasi (IMPase), che converte l'inositolo-1-fosfato (IP1) in mioinositolo, determina una ridotta formazione di IP3 e DAG e, in ultima analisi, dal momento che il DAG è un attivatore della PKC, una downregulation di questa proteina chinasi e una minore espressione del suo principale substrato, il substrato miristolato ricco di alanina della proteina kinasi C (MARCKS), attraverso una ridotta espressione del suo mRNA (Watson e Lenox, 1996). Questo substrato è implicato nella plasticità di membrana; pertanto, l'effetto finale prodotto dal litio è la stabilizzazione della membrana neuronale (Machado-Vieira e coll., 2009).

Il litio agisce anche sulla cascata delle ERK/MAP (mitogen-activated protein) kinasi e sulla via di segnalazione del PI3K/Akt, che sono coinvolte nella regolazione della sopravvivenza e della funzionalità neuronale, e nella modulazione della trasmissione e della plasticità sinaptica. La somministrazione cronica di litio ha dimostrato di incrementare, *in vivo*, l'attività della cascata delle ERK/MAP kinasi nella corteccia frontale e nell'ippocampo, che ha come risultato un aumento della trascrizione di fattori di neurogenesi e sopravvivenza cellulare, come il Bcl-2 e il BDNF (Einat e coll., 2003). Diversi studi *in vivo* e *in vitro* suggeriscono come gli effetti neurotrofici e terapeutici del litio siano mediati anche dall'espressione del BDNF. In particolare, Yasuda e coll. (2009) hanno dimostrato che l'esposizione a concentrazioni terapeutiche di litio di colture di neuroni corticali di ratto incrementa i livelli di mRNA per il BDNF e l'attività del promoter del BDNF.

Sulla base di queste nuove scoperte, Machado-Vieira e coll., (2009) hanno ipotizzato che gli effetti neurotrofici del litio potrebbero essere visti come ipotesi unificante capace di spiegare diversi aspetti della fisiopatologia dei disturbi dell'umore e la sua efficacia terapeutica nel trattamento del DB. La piena comprensione dei bersagli terapeutici del litio potrebbe inoltre favorire lo sviluppo di nuovi farmaci con proprietà litio-mimetiche, dotati di maggiore tollerabilità ed efficacia.

Nel corso dell'ultimo decennio, diversi studi hanno dimostrato l'esistenza di effetti neuroprotettivi sinergici del litio, attraverso l'inibizione della GSK-3, e del valproato, attraverso l'inibizione dell'istone deacetilasi (HDAC); il valproato, infatti, inibisce indirettamente la GSK-3 attraverso l'inibizione della HDAC (Bowden e Singh, 2011). E' stato quindi ipotizzato da diversi autori che l'inibizione dell'istone deacetilasi sia fondamentale per l'azione terapeutica del valproato nel DB (Leng e coll., 2008; Wu e coll., 2008; Yasuda e coll., 2009). I risultati di questi studi consentono inoltre di supporre che altre molecole con

meccanismo d'azione simile a questi due farmaci possano essere efficaci nel trattamento del DB e di altre malattie del SNC (Bowden e Singh, 2011).

Il valproato ha dimostrato di avere solo alcuni degli effetti neurotrofici che sono stati riscontrati per il litio. Ad esempio, Silverstone e coll. (2003) hanno osservato, mediante l'impiego della MRS, che il trattamento con valproato, a differenza di quello con litio, non determina un aumento dei livelli di NAA. Al contrario, l'esposizione a concentrazioni terapeutiche di valproato di neuroni corticali di ratto, così come l'esposizione al litio, determina un aumento dell'espressione dell'mRNA per il BDNF (Yasuda e coll., 2009). Il meccanismo d'azione primario di questi due farmaci, che ha come risultato finale l'aumento dei livelli del BDNF, consiste nell'inibizione della GSK-3 da parte del litio e del valproato e nell'inibizione dell'istone deacetilasi (HDAC) da parte del valproato.

Altri meccanismi d'azione in comune tra litio e valproato che conducono ad effetti neurotrofici includono l'inibizione della fosfolipasi A-2 e della sintesi di inositolo, l'inibizione della PKC e l'attivazione di varie cascate di trasduzione del segnale, come la cascata delle ERK/MAP kinasi e la via di segnalazione del PI3K/Akt. Almeno alcuni di questi effetti indotti dal valproato appaiono essere la diretta conseguenza dell'inibizione della HDAC (Einat e coll., 2003). L'attivazione della cascata di trasduzione del segnale delle ERK/MAP kinasi è implicata nella mediazione degli effetti antimaniacali degli stabilizzatori dell'umore (Gould e Manji, 2002b), ed incrementa l'espressione del gene per Bcl-2 nel SNC *in vivo* e in cellule neuronali di origine umana (Gray e coll., 2003). Il valproato agisce anche sulla proteina MARCKS, inducendo effetti simili a quelli prodotti dal litio. E' stato suggerito che questo substrato della PKC possa svolgere un ruolo fondamentale per l'efficacia terapeutica nel lungo termine degli stabilizzatori dell'umore (Watson e Lenox, 1996; Watson e coll., 1998). Infine, litio e valproato hanno dimostrato di avere anche degli effetti in comune su diversi sistemi neuronali coinvolti nel mantenimento della stabilità dell'umore e dello stato

di allerta, che non sono stati osservati per la carbamazepina o per gli antipsicotici di seconda generazione (Harwood e Agam, 2003).

Una volta compreso il meccanismo d'azione degli stabilizzatori dell'umore, un approccio più razionale alla terapia di combinazione potrebbe essere basato sulla sinergia d'azione tra questi farmaci (Freeman e Stoll, 1998).

Le evidenze in favore della necessità di instaurare complesse terapie di combinazione per il trattamento a lungo termine del DB sono sostanziali e in aumento. Tuttavia, le combinazioni di due o più stabilizzatori dell'umore sono usate frequentemente nella pratica clinica ma poco studiate, per cui manca al momento attuale un sistematico database di studi clinici controllati che abbiano confrontato l'efficacia e la sicurezza di tali associazioni farmacologiche con quella dei singoli stabilizzatori in monoterapia, e che possano guidare nella scelta della strategia terapeutica ottimale a seconda delle caratteristiche cliniche del paziente (Lin e coll., 2006; Post, 2011).

Bisogna considerare, inoltre, che molto spesso i pazienti che hanno comorbidità o forme particolarmente gravi di malattia, con elevato numero di tentativi di suicidio, sono esclusi dai trials clinici controllati. Queste forme complicate, tuttavia, rappresentano una parte sostanziale del disturbo nella pratica clinica e per questo motivo i risultati dei trials clinici non sono generalizzabili all'intera popolazione dei pazienti bipolari (March e coll., 2005; Malhi e coll., 2009b; Post, 2011). Post (2011) sostiene che se il nostro obiettivo è quello di ottenere una remissione a lungo termine del disturbo nella realtà clinica caratterizzata in gran parte da forme complicate, è necessario ricercare nella pratica il regime terapeutico ottimale, superando le approvazioni fornite dalla FDA e le raccomandazioni delle linee guida, che si basano su evidenze derivate da trials clinici controllati esistenti in letteratura, assai carenti per quel che riguarda le terapie di combinazione e le forme complicate del disturbo.

Da alcuni studi è emerso come sia particolarmente difficile ottenere la stabilizzazione dell'episodio in fase acuta in pazienti con DB a cicli rapidi (Calabrese e coll., 2005) e in comorbidità con abuso di sostanze (Kemp e coll., 2009), anche utilizzando litio e valproato in combinazione. Findling e coll. (2006) hanno dimostrato che molto spesso il DB ad esordio nell'infanzia richiede una terapia di combinazione con litio e valproato per ottenere la risoluzione dell'episodio maniacale acuto. L'Autore ha inoltre osservato che due terzi dei pazienti che avevano ottenuto la stabilizzazione dell'episodio in fase acuta successivamente andavano incontro ad una ricaduta con ciascuno di questi farmaci in monoterapia, ma venivano rapidamente stabilizzati ripristinando la combinazione terapeutica.

La terapia di combinazione con litio e altri stabilizzatori dell'umore per la profilassi del DB, dovrebbe essere presa in considerazione in particolar modo per quei pazienti che si sono dimostrati scarsamente responsivi al litio in monoterapia (Post, 2011). Gli stabilizzatori dell'umore che più spesso vengono somministrati in associazione al litio sono il valproato, la carbamazepina e la lamotrigina, sulla base delle raccomandazioni delle linee guida per il trattamento del DB (NICE, 2006; Yatham e coll., 2006). Anche i pazienti che presentano un recupero interepisodico incompleto necessitano spesso di una terapia aggiuntiva al litio per la risoluzione dei sintomi residui (Juruena e coll., 2009).

Il problema della farmaco-resistenza nel DB è stato ampiamente sottostimato e potrebbe rappresentare in molti casi la causa del fallimento terapeutico. Una parte consistente di pazienti non va incontro ad una risoluzione completa dei sintomi nonostante l'utilizzo di più farmaci in combinazione, e molti studi hanno evidenziato come questi pazienti con sintomatologia residua abbiano un più alto rischio di ricadute affettive ed una bassa qualità della vita con significativa compromissione del funzionamento sociale, familiare e lavorativo (Judd e coll., 2002; Post e coll., 2003; Nolen e coll., 2004; Piccinni e coll., 2007; Judd e coll., 2008; Post e coll., 2010).

Dal momento che molti pazienti bipolari refrattari a farmaci di prima linea necessitano di una polifarmacoterapia (comunemente tre o più farmaci), alcuni trials clinici hanno indagato gli effetti di una terapia aggiuntiva al litio con oxcarbazepina o carbamazepina allo scopo di ottenere la risoluzione della sintomatologia residua. I risultati di questi studi sembrano suggerire l'utilità di questo tipo di associazione in pazienti scarsamente responsivi al litio in monoterapia. In particolare, dal momento che l'oxcarbazepina è un farmaco ben tollerato e con poche interazioni farmacologiche, il suo utilizzo potrebbe essere preferibile a quello della carbamazepina (Frye e coll., 2000; Vasudev e coll., 2008).

Riguardo all'associazione del litio con la carbamazepina, già diversi anni fa Denicoff e coll. (1997) avevano evidenziato la maggiore efficacia di questa combinazione terapeutica rispetto alla monoterapia con entrambi questi farmaci nella profilassi del DB, in pazienti che presentavano una forma particolarmente grave del disturbo (il 61% dei soggetti avevano un disturbo a cicli rapidi e il 52% presentava sintomi psicotici durante gli episodi). Questo studio ha rilevato un più lungo periodo senza ricadute maniacali con la combinazione litio-carbamazepina (26 settimane) in confronto a litio (13 settimane) o carbamazepina (9 settimane) in monoterapia. Anche studi più recenti dimostrato i benefici della combinazione del litio con la carbamazepina; tuttavia, quest'associazione terapeutica è associata ad un maggior rischio di effetti collaterali (Baethge e coll., 2005).

Benedetti e coll. (2004) hanno condotto uno studio di follow-up naturalistico allo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'oxcarbazepina come terapia aggiuntiva in 18 pazienti con diagnosi di episodio maniacale, depressivo o misto che non rispondevano in modo soddisfacente al litio. L'oxcarbazepina si è dimostrata efficace e ben tollerata in una percentuale significativa di questi pazienti, sia nel breve che nel lungo termine. Nonostante alcune limitazioni, questo studio sembra suggerire la potenziale utilità dell'associazione dell'oxcarbazepina al litio sia per il trattamento dell'episodio acuto che per la profilassi del

DB. Non è ancora chiaro se questo stabilizzante dell'umore abbia una maggiore efficacia nella prevenzione delle ricorrenze maniacali e miste rispetto a quelle depressive. In questo studio, la maggior parte delle ricorrenze era di tipo depressivo, suggerendo quindi che l'oxcarbazepina possa essere più efficace nella prevenzione delle ricorrenze maniacali e miste (Ghaemi e coll., 2002; Benedetti e coll., 2004).

L'efficacia e la tollerabilità della terapia di combinazione con litio e oxcarbazepina nel trattamento a lungo termine del DB, in pazienti scarsamente responsivi al litio, è stata valutata anche in un altro studio condotto da Vieta. Nonostante il limitato potere statistico di questo studio, i risultati suggeriscono che l'oxcarbazepina, somministrata in aggiunta al litio, possa avere un'efficacia profilattica nei confronti dell'impulsività e forse anche delle ricorrenze depressive (Vieta e coll., 2008a).

Un recente trial clinico randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato gli effetti dell'oxcarbazepina e della carbamazepina come terapia aggiuntiva al litio in pazienti con sintomatologia residua, in terapia di mantenimento con litio. I risultati di questo studio dimostrano che entrambi questi anticonvulsivanti sono capaci di migliorare i sintomi depressivi, maniacali e ipomaniacali resistenti al trattamento con litio, e l'oxcarbazepina è risultata più efficace e meglio tollerata rispetto alla carbamazepina. Anche questi dati suggeriscono quindi la potenziale utilità dell'oxcarbazepina in associazione al litio, sia in acuto che per il trattamento a lungo termine del DB, sebbene siano necessari ulteriori trials clinici controllati con placebo per confermare questi risultati (Juruena e coll., 2009).

Alcuni autori hanno indagato l'efficacia del trattamento con litio associato alla lamotrigina (van der Loos e coll., 2006) e all'acido valproico (Geddes e coll., 2010) per la profilassi del DB.

E' opinione di molti autori che la combinazione del litio con la lamotrigina possa rappresentare una buona strategia terapeutica, dal momento che questi due farmaci hanno

dimostrato di avere un'azione complementare sulla prevenzione delle recidive nel DB (Goodwin, 2003a; Muzina e coll., 2005; Lin e coll., 2006).

Il vantaggio di questa combinazione terapeutica è stato dimostrato da un recente studio nel quale 124 pazienti con depressione bipolare hanno ricevuto lamotrigina o placebo in associazione al litio; tale associazione è stata mantenuta per 68 settimane dopo la risoluzione dell'episodio acuto in modo da valutarne l'efficacia profilattica sulle ricorrenze depressive e maniacali. Nel gruppo di pazienti che ha ricevuto la combinazione terapeutica litio-lamotrigina è stato riscontrato un più lungo periodo senza ricadute (10 mesi) in confronto al gruppo di pazienti con la combinazione litio-placebo (3.5 mesi) (van der Loos e coll., 2011).

L'associazione del valproato al litio è spesso consigliata dopo il fallimento della terapia di prima di linea; infatti, litio carbonato e valproato di sodio sono entrambi raccomandati come monoterapia per la prevenzione delle ricadute nel DB ma, singolarmente, non risultano essere pienamente efficaci in molti pazienti (APA, 2002; Goodwin, 2009).

La combinazione di questi due stabilizzatori dell'umore ha ottenuto consensi crescenti nel corso degli ultimi anni e sembra essere efficace e ben tollerata. In uno studio in doppio cieco controllato con placebo è stato osservato che i pazienti in trattamento con litio associato a valproato presentavano meno ricadute rispetto a quelli che avevano ricevuto litio e placebo; non sono state riscontrate differenze nell'azione preventiva verso le ricadute maniacali o depressive (Solomon e coll., 1997).

Dal momento che recenti studi evidenziano un'azione sinergica di litio e valproato sull'inibizione della GSK-3, se si dimostrasse che questa associazione ha effetti farmacologici additivi, e risultasse migliore rispetto alla monoterapia con entrambi questi agenti farmacologici, potrebbe essere proposta come una valida terapia di prima linea e, di conseguenza, molte ricadute e l'invalidità che ne deriva potrebbero essere evitate (Geddes e Goodwin, 2001; Zarate e coll., 2006; Geddes e coll., 2010).

Lo studio BALANCE (Bipolar Affective Disorder: Lithium/ANTiconvulsivant Evaluation) è stato concepito per stabilire se l'associazione di litio con valproato possa essere migliore della monoterapia con entrambi questi farmaci nella prevenzione delle ricadute nel DB I (Geddes e coll., 2010). Questo studio randomizzato, in aperto, è stato condotto su 330 pazienti con diagnosi di DB I (sulla base dei criteri diagnostici del DSM-IV-TR), di cui 110 trattati in monoterapia con litio, 110 in monoterapia con acido valproico e 110 in terapia combinata con litio più acido valproico. Dallo studio è emerso che il 54% dei pazienti trattati con terapia combinata hanno avuto una ricaduta di malattia contro il 59% e il 69% dei pazienti trattati rispettivamente in monoterapia con litio e con valproato; inoltre, era evidenziabile una differenza tra terapia combinata e monoterapia con valproato ( $p=.002$ ), terapia combinata vs litio ( $p=.279$ ) e monoterapia con litio vs monoterapia con valproato ( $p=.047$ ). Ciò evidenzia che per i pazienti con DB I, per i quali è indicata una terapia di mantenimento a lungo termine, sia la terapia combinata con litio e acido valproico, sia la monoterapia con litio, sono più efficaci della monoterapia con acido valproico nella prevenzione delle ricadute. Questo beneficio sembra essere indipendente dalla gravità della malattia di base, è stato mantenuto fino a due anni, ed è più evidente nella prevenzione delle ricadute maniacali. Questo studio non può né confermare con sicurezza né escludere che la terapia combinata sia più efficace della monoterapia con litio. Dal momento che lo studio è stato concepito principalmente per confrontare la terapia di combinazione con la monoterapia, le conclusioni sull'efficacia comparativa dei due agenti dovrebbero essere prudenti. Nonostante ciò, la monoterapia con litio è risultata essere leggermente più efficace di quella con valproato. Il margine di differenza più piccolo segnalato dopo la monoterapia rispetto alla terapia di combinazione, suggerisce che possa esistere un effetto additivo quando i due farmaci vengono somministrati insieme. Studi precedenti non hanno dimostrato differenze inequivocabili tra litio e valproato.

Dall'analisi dei risultati di questo studio rimangono quindi due interrogativi ancora aperti: se l'associazione litio-valproato possa dare maggiori benefici rispetto alla monoterapia con litio (e in caso affermativo quali vantaggi può avere, e verso quale tipologia di pazienti), e se la combinazione dei due farmaci possa permettere una riduzione dei rispettivi dosaggi senza ridurre l'efficacia terapeutica.

## **2. Parte Sperimentale**

### **2.1 Obiettivi dello studio**

Obiettivo del nostro studio di follow-up naturalistico prospettico, che nasce dalla collaborazione tra la Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa e la sezione di Farmacologia del Dipartimento di Neuroscienze, è stato quello di monitorare i pazienti con Disturbo Bipolare (DB) in trattamento di mantenimento con Sali di Litio afferenti presso il Day Hospital della Clinica Psichiatrica di Pisa.

Ci siamo inoltre proposti di valutare il rapporto tra valori di litiemia e decorso clinico del DB e i possibili vantaggi dell'associazione del Litio ad altri stabilizzatori dell'umore.

Infine, sulla base delle numerose evidenze che dimostrano i benefici di un attento monitoraggio del trattamento con Litio sul decorso del DB (Lithium Clinic), ulteriore obiettivo di questo progetto è quello di raccogliere dati utili per un'equipe multidisciplinare, comprendente specialisti sia in campo psichiatrico che farmacologico, destinata allo specifico monitoraggio dei pazienti in trattamento con Sali di Litio presso la Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa.

## 2.2 Materiali e Metodo

Dal maggio 2010 al maggio 2011 la sezione di Farmacologia ha analizzato un totale di 663 campioni ematici per valutare la litiemia di 325 pazienti seguiti presso il Day Hospital o ricoverati nel Reparto della Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa. 98 di questi pazienti, afferenti presso il Day Hospital per effettuare periodici controlli della situazione clinica e della litiemia, sono stati reclutati nel presente studio.

La raccolta dei dati al momento dell'inserimento (valutazione basale) si è svolta durante un'intervista della durata di circa un'ora, spesso alla presenza di un familiare o di un convivente, avvalendosi di strumenti di valutazione strutturati e semistrutturati. Le valutazioni sono state effettuate da medici interni della Clinica Psichiatrica di Pisa e della sezione di Farmacologia del Dipartimento di Neuroscienze, previo addestramento all'utilizzo delle scale impiegate nello studio.

Dei 98 pazienti con valutazione basale, 77 hanno effettuato una o più valutazioni cliniche nel periodo successivo e sono stati seguiti in maniera naturalistica in un follow-up prospettico. Sono state previste successive valutazioni standardizzate dell'andamento della sintomatologia ad ogni esecuzione della litiemia. La frequenza dei controlli ematici e delle valutazioni cliniche è stata stabilita in base al giudizio di uno psichiatra indipendente al quale erano affidate le decisioni riguardo alla gestione terapeutica.

Tutti i soggetti, maggiorenni, sono stati informati sulla natura dello studio ed hanno espresso un consenso informato scritto prima di partecipare. Sono stati reclutati i pazienti con diagnosi di DB I o II secondo i criteri del DSM-IV-TR (APA, 2000), in trattamento di mantenimento da almeno 3 mesi con Sali di Litio in monoterapia o in associazione agli stabilizzatori dell'umore appartenenti alla classe degli anticonvulsivanti (valproato,

carbamazepina, lamotrigina). I pazienti sono stati selezionati indipendentemente dai precedenti ricoveri e/o da precedenti trattamenti con farmaci antidepressivi, antipsicotici e stabilizzatori dell'umore, indipendentemente dall'aver avuto uno o più episodi di malattia. Sono stati esclusi i pazienti che abbiano fatto uso di sostanze psicoattive nei tre mesi precedenti l'inserimento nello studio.

Le valutazioni diagnostiche e sintomatologiche hanno previsto l'utilizzo dei seguenti strumenti:

1) La SCID-I (*Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders*) è una scala di valutazione diagnostica che consente di stabilire le diagnosi di asse I secondo i criteri del DSM-IV-TR (First e coll., 2002). E' stata vagliata la presenza delle seguenti diagnosi: Disturbo bipolare (essenziale per l'inclusione nello studio), Disturbo depressivo maggiore, Disturbo di panico, Disturbo ossessivo-compulsivo, Disturbo da abuso di alcol e sostanze. Per completare l'inquadramento diagnostico, oltre alla SCID-I, sono state utilizzate informazioni ottenute da ogni fonte disponibile: il colloquio anamnestico, precedenti documentazioni mediche e informazioni dai parenti di primo grado.

2) CGI-BP (CGI Bipolar Version). La CGI-BP è una versione modificata della Clinical Global Impression Scale, creata appositamente per l'utilizzo nei pazienti con DB (Spearing e coll., 1997). La CGI (Guy, 1976) consente la formazione di un giudizio clinico globale in tre aree: la gravità della malattia (CGI-G), il miglioramento globale (CGI-M) e gli indici di efficacia terapeutica. Il giudizio di gravità deve essere espresso ad ogni valutazione, compresa quella basale, gli altri due giudizi sono formulati soltanto nelle valutazioni successive alla prima. Il giudizio di miglioramento è espresso facendo riferimento alla prima valutazione. La CGI-BP differisce dalla CGI in quanto consente di esprimere un giudizio sulla gravità dell'episodio in atto (depressione, eutimia, mania euforica, mania disforica, ciclico) con un punteggio che va da 1 a 7 (1 = normalmente sano, 2 = minimamente malato, 3 = lievemente

malato, 4 = moderatamente malato, 5 = marcatamente malato, 6 = gravemente malato, 7 = molto gravemente malato), e sul grado di cambiamento dalla fase immediatamente precedente e dalla fase peggiore di malattia con un punteggio che va da 1 a 8 (1 = fortemente migliorato, 2 = molto migliorato, 3 = migliorato minimamente, 4 = nessun mutamento, 5 = peggiorato minimamente, 6 = molto peggiorato, 7 = peggiorato moltissimo, 8 = scala non applicabile).

Nel nostro studio abbiamo considerato come miglioramento del quadro clinico una condizione caratterizzata dal recupero dello stato di eutimia o da una riduzione di almeno 2 punti della gravità dell'episodio in atto o di specifiche dimensioni sintomatologiche; come peggioramento, la perdita dello stato di eutimia (ricaduta affettiva) o un aumento di almeno 2 punti della gravità dell'episodio in atto o di specifici aspetti sintomatologici del disturbo; abbiamo infine definito come stabilità del quadro clinico una condizione caratterizzata da nessun mutamento o da una variazione di 1 punto della gravità della sintomatologia in atto.

Alla valutazione basale sono stati somministrati gli strumenti numero 1 e 2, le successive valutazioni della situazione clinica prevedevano la somministrazione della CGI-BP.

## **2.3 Analisi Statistiche**

Per le analisi inerenti il confronto tra le variabili categoriali tra due gruppi è stato impiegato il test chi-quadro; per il confronto tra variabili dimensionali tra due gruppi è stato utilizzato il test ANOVA. Una probabilità (p) inferiore a 0.05 è stata considerata statisticamente significativa. Tutte le analisi sono state eseguite con il programma *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versione 16.0.

## 2.4 Risultati

### Caratteristiche demografiche e cliniche

Dei 98 soggetti inseriti nello studio di follow-up naturalistico, 52 (53.1%) sono donne, 37 (38.5%) sono coniugati (55.2% celibi o nubili; 6.2% separati o divorziati) e 39 (41.5%) hanno un lavoro a tempo pieno (14.9% studenti; 11.7% pensionati; 31.9% disoccupati). L'età media del campione è di 40.65 anni ( $40.65 \pm 13.34$ ) e gli anni di istruzione sono risultati in media 14.02 ( $14.02 \pm 3.42$ ).

Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche del campione, 86 (87.8%) pazienti soddisfano i criteri per la diagnosi di DB I e 12 (12.2%) per DB II.

L'età media di esordio del disturbo è di 25.74 anni ( $25.74 \pm 9.76$ ). La polarità di esordio è stata di tipo depressivo nel 54.3% ( $n=38$ ) dei soggetti, maniacale nell'8.6% ( $n=6$ ) e misto nel 37.1% ( $n=26$ ); dei rimanenti 28 pazienti non siamo riusciti ad acquisire notizie anamnestiche riguardanti la polarità dell'esordio. Nel campione dello studio, il numero di episodi depressivi in anamnesi è in media di 5.69 ( $5.69 \pm 2.82$ ), quello degli episodi maniacali 3.52 ( $3.52 \pm 3.07$ ) e gli episodi misti sono in media 5.90 ( $5.90 \pm 2.82$ ). La percentuale di pazienti con rapida ciclicità è risultata essere dell'11.2% ( $n=11$ ). Una sintomatologia psicotica lifetime è stata rilevata in 42 pazienti (42.9 %).

Il 41.9% ( $n=41$ ) dei pazienti ha effettuato almeno un ricovero; l'età media del primo ricovero è di 32.77 anni ( $32.77 \pm 12.67$ ). Il 23.5% ( $n=23$ ) dei soggetti ha compiuto almeno un tentativo di suicidio (TS), con un'età media del primo TS di 29.32 anni ( $29.32 \pm 10.01$ ).

Per quanto riguarda la comorbidità psichiatrica di asse I il 45.9% ( $n=45$ ) del campione presenta un Disturbo di Panico, il 33.7% ( $n=33$ ) un Disturbo Ossessivo Compulsivo e il 13.3% ( $n=13$ ) un pregresso uso di alcol e sostanze.

Al momento dell'inserimento nello studio, 26 soggetti (26.5%) presentavano un episodio depressivo in atto, 49 (50%) un episodio misto, 8 (8.2%) un episodio maniacale ed i restanti 15 (15.3%) erano eutimici.

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico in atto al momento del reclutamento nello studio, 36 pazienti assumevano litio in monoterapia (36.7%) e 62 pazienti in associazione ad un altro stabilizzatore dell'umore (63.3%) (valproato, carbamazepina o lamotrigina); nello specifico, 41 erano i pazienti in terapia con litio e valproato (41.8%), 16 con litio e carbamazepina (16.3%) e 5 con litio e lamotrigina (5.1%). Il dosaggio medio giornaliero è risultato di 622 mg±193 per il litio, 865 mg±331 per il valproato, 557 mg±195 per la carbamazepina e 150 mg±86 per la lamotrigina.

Non sono emerse differenze significative per quanto riguarda le caratteristiche cliniche e anamnestiche tra il gruppo di pazienti in trattamento con solo litio (n=36) e i pazienti con litio associato ad un altro stabilizzatore dell'umore (n=62).

### **Monitoraggio nel tempo dei livelli di litiemia**

I 98 pazienti reclutati nello studio hanno effettuato complessivamente 274 litiemie. La litiemia media riscontrata sul totale delle litiemie è risultata di 0.49 mEq/L±0.20; l'intervallo di tempo medio tra due valutazioni successive della litiemia è risultato di 63 giorni.

Dai nostri dati è emerso come la litiemia media tenda ad aumentare nel tempo con l'aumento del numero di litiemie effettuate (litiemia media 0.45 mEq/L in pazienti che hanno una sola litiemia vs 0.54 mEq/L in pazienti con 5 litiemie effettuate) e come l'intervallo di tempo tra una litiemia e la successiva tenda invece a ridursi (frequenza media delle litiemie: 67 giorni tra la prima e la seconda litiemia vs 43 giorni tra la quarta e la quinta litiemia). (grafico 1 e 2)

### **Rapporto tra valori di litiemia e fase di malattia**

Confrontando i valori di litiemia tra pazienti in differenti fasi di malattia è emerso come i pazienti eutimici abbiano valori di litiemia significativamente inferiori ai pazienti con episodio in atto (0.42 mEq/L vs 0.51 mEq/L;  $F=7.297$ ;  $p=.007$ ). Abbiamo inoltre osservato che in pazienti in fase depressiva i livelli di litiemia tendono ad essere più bassi rispetto a pazienti in fase maniacale o mista (0.49 mEq/L vs 0.52 mEq/L;  $F=1.536$ ;  $p=.217$ ). (grafico 3)

### **Rapporto tra valori di litiemia e associazione farmacologica ad un altro stabilizzatore dell'umore**

Confrontando i valori di litiemia tra pazienti in trattamento con differenti associazioni farmacologiche, abbiamo riscontrato che i pazienti con litio associato ad un altro stabilizzatore presentano valori di litiemia superiori ai pazienti in trattamento con solo litio (0.52 mEq/L vs 0.45 mEq/L;  $p=.007$ ); in particolare, i soggetti in trattamento con litio associato a valproato hanno una litiemia di 0.52 mEq/L, quelli con litio associato a carbamazepina di 0.53 mEq/L, mentre i pazienti con litio associato a lamotrigina presentano valori di litiemia di 0.50 mEq/L. (grafico 4)

Tra i pazienti eutimici, abbiamo riscontrato valori di litiemia significativamente più bassi nel gruppo di soggetti in trattamento con solo litio rispetto al gruppo in cui il litio è associato ad un altro stabilizzatore dell'umore (0.36 mEq/L vs 0.46 mEq/L;  $p=.039$ ). Anche nei pazienti con episodio in atto i valori di litiemia sono superiori nel gruppo in trattamento con litio associato ad un altro stabilizzatore (0.53 mEq/L vs 0.47 mEq/L;  $p=.028$ ). (grafico 5)

## **Rapporto tra litiemia media dei pazienti e caratteristiche cliniche del disturbo**

Per indagare il possibile rapporto tra valori di litiemia e caratteristiche cliniche del DB abbiamo innanzitutto suddiviso il nostro campione in due gruppi in base al valore di litiemia media che ogni paziente ha presentato durante il periodo di osservazione. Dei 98 pazienti reclutati nello studio, 47 (48%) hanno una litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L, mentre 51 (52%) presentano una litiemia media inferiore al range terapeutico. I due gruppi differiscono per alcune caratteristiche cliniche del disturbo. In particolare, possiamo osservare come nel gruppo di soggetti con litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L l'episodio d'esordio del disturbo sia stato più frequentemente di tipo maniacale o misto (chi-square=5.579; p=.017); inoltre, tale gruppo presenta caratteristiche di rapida ciclicità in percentuale significativamente superiore rispetto al gruppo di pazienti con litiemia media inferiore al range terapeutico (chi-square=5.692; p=.018), un numero maggiore di episodi lifetime di malattia (chi-square=5.527; p=.023) ed un numero superiore sia di episodi maniacali/misti (chi-square=7.477; p=.009) che di episodi depressivi (chi-square=7.075; p=.013). Di converso i soggetti con valori di litiemia media inferiori a 0.50 mEq/L mostrano più frequentemente una stagionalità del disturbo (chi-square=4.143; p=.045). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda le altre variabili demografiche e cliniche analizzate. (tab. 1 e 2)

## **Rapporto tra litiemia media dei pazienti e decorso clinico del disturbo**

Durante il periodo di osservazione abbiamo monitorato il decorso clinico dei pazienti al fine di individuare un eventuale rapporto tra valori di litiemia e andamento nel tempo del DB.

Dei 77 pazienti che possiedono almeno due valutazioni cliniche, 34 (44.2%) hanno una litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L e 43 (55.8%) presentano valori di litiemia media inferiore al range terapeutico. Durante il follow-up 22 (28.6%) dei 77 pazienti sono andati incontro ad un miglioramento del quadro clinico, 39 (50.6%) non hanno mostrato cambiamenti della sintomatologia in atto, 9 (11.7%) sono andati incontro ad un peggioramento del quadro clinico ed infine 7 (9.1%) pazienti, facenti parte dei 15 entrati nello studio in fase eutimica, hanno mantenuto lo stato di eutimia. I nostri dati evidenziano come i soggetti con litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L siano andati incontro ad un miglioramento clinico in percentuale significativamente superiore rispetto ai soggetti con litiemia media inferiore al range terapeutico (45.5% vs 18.9%; chi-square=5.699; p=.016); inoltre, dei 9 pazienti che hanno presentato un peggioramento del quadro clinico, solo uno (3%) apparteneva al gruppo di soggetti con litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L (chi-square=5.381; p=.022). (tab.3)

Dei 44 pazienti che hanno presentato un episodio maniacale o misto durante il periodo di osservazione, 41 si trovavano in tale fase di malattia all'ingresso nello studio, mentre 3 sono andati incontro ad una ricaduta maniacale o mista dallo stato di eutimia. Di questi 44 pazienti, 14 (15%) hanno presentato un netto miglioramento del quadro clinico, 25 (41.7%) hanno mantenuto la stabilità della sintomatologia in atto e 5 (8.3%) sono andati incontro ad un peggioramento del quadro clinico. Nel gruppo di pazienti con litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L abbiamo riscontrato una percentuale di miglioramento del quadro

clinico maniacale o misto superiore rispetto al gruppo con litiemia media inferiore al range terapeutico (43.5% vs 19%; chi-square=3.020; p=.078). (tab. 3)

I pazienti che si trovavano in fase depressiva al momento del reclutamento nello studio sono 23, mentre 3 pazienti, inizialmente eutimici, hanno presentato un episodio depressivo maggiore durante il follow-up. Di questi 26 pazienti, 8 (30.8%) sono andati incontro ad un miglioramento della sintomatologia depressiva, 14 (53.8%) non hanno presentato nessun mutamento del quadro clinico e infine 4 (15.4%) sono andati incontro ad un peggioramento. Degli 8 pazienti che sono andati incontro ad un miglioramento dell'episodio depressivo, 5 (50%) appartenevano al gruppo con valori di litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L (chi-square=2.821; p=.108). (tab. 3)

### **Effetti dell'associazione tra Sali di Litio ed un altro stabilizzatore dell'umore**

Abbiamo valutato gli effetti dell'associazione dei Sali di Litio ad un altro stabilizzatore dell'umore, ed in particolare a valproato o carbamazepina, sul decorso clinico del disturbo. Dei 70 pazienti seguiti nel follow-up con episodio affettivo in atto, 29 (41.4%) erano in trattamento con solo litio e 41 (58.6%) con litio associato a valproato o carbamazepina. Indipendentemente dalla polarità dell'episodio in atto, in 52 di questi pazienti sono stati rilevati aspetti sintomatologici maniacali o misti e in 67 pazienti era presente una sintomatologia depressiva.

Dai nostri dati non emergono differenze significative sul miglioramento del quadro clinico complessivo tra i soggetti con solo litio e i soggetti con litio associato a valproato o carbamazepina (p=.582); questo è stato evidenziato sia nei pazienti in fase maniacale o mista (p=.612) che depressiva (p=.664). (tab. 4)

Tuttavia, l'associazione di un secondo stabilizzatore produce un miglioramento di specifici aspetti sintomatologici; in particolare, questi pazienti presentano una significativa

riduzione della sintomatologia maniacale o mista (75.8% litio+stabilizzatore vs 31.6% litio *alone*; chi-square=9.775; p=.002) e dell'impulsività (p=.038) ed un trend non significativo di riduzione della sintomatologia ansiosa (p=.076). Per quanto riguarda gli aspetti sintomatologici depressivi, al contrario, abbiamo riscontrato un trend non significativo di peggioramento in soggetti con litio associato a valproato o carbamazepina (39.5% litio+stabilizzatore vs 20.7% litio *alone*; chi-square=2.697; p=.083). (tab. 5)

Infine abbiamo confrontato i pazienti con litio, i pazienti con litio associato a carbamazepina e i pazienti con litio associato a valproato per valutare eventuali differenze di efficacia dei due antiepilettici su specifici aspetti sintomatologici. I risultati indicano che entrambe le associazioni portano ad un maggiore miglioramento degli aspetti maniacali e misti rispetto ai soggetti in cui il litio non è associato (litio *alone* 37.5% vs litio+valproato 71.4% vs litio+carbamazepina 83.3%; chi-square=7.252; p=.027) e presentano un trend di significatività sugli aspetti impulsivi (litio *alone* 35.7% vs litio+valproato 65% vs litio+carbamazepina 60%) e sull'ansia (litio *alone* 32% vs litio+valproato 51.7% vs litio+carbamazepina 41.7%). Non sono emerse differenze significative tra i soggetti con litio associato a valproato e i soggetti con litio associato a carbamazepina.

## 2.5 Discussione

Nel maggio 2010 la Clinica Psichiatrica dell'Università di Pisa ha avviato, in collaborazione con la sezione di Farmacologia del Dipartimento di Neuroscienze, uno studio di follow-up prospettico naturalistico con l'obiettivo di raccogliere informazioni relative all'impiego dei Sali di Litio nel trattamento del Disturbo Bipolare. Il progetto è stato avviato sulla base di numerose evidenze presenti in letteratura che dimostrano come un attento e continuo monitoraggio ed un supporto psicoeducazionale ai soggetti in cura con Litio abbiano l'effetto di determinare una maggiore aderenza al trattamento farmacologico e, di conseguenza, un aumento della sua efficacia ed un significativo miglioramento del decorso clinico del disturbo (Guscott e Taylor, 1994; Schou, 1997; Maj e coll., 1998; Osher e coll., 2010; Grof e Schou, 2011)

Pertanto è stata creata un'equipe multidisciplinare, comprendente specialisti in campo psichiatrico e farmacologico, che ha seguito per più di un anno un campione di 98 pazienti bipolari in trattamento con Sali di Litio afferenti presso il Day Hospital della Clinica Psichiatrica.

Il gruppo di lavoro ha innanzitutto monitorato l'andamento nel tempo dei valori di litiemia dei pazienti per approfondire le modalità con cui questo farmaco viene utilizzato nella comune pratica clinica. Un primo dato interessante è che meno della metà del campione (48%) ha mantenuto durante il follow-up valori medi di litiemia compresi nel range terapeutico indicato dalle linee guida internazionali (Grunze e coll., 2004; NICE, 2006; Yatham e coll., 2006); anche la media di tutte le litiemie effettuate dai 98 pazienti è risultata inferiore al range terapeutico ottimale (0.49 mEq/L).

I valori ematici di litio di ciascun paziente sono inoltre correlati alla fase di malattia in atto al momento della valutazione clinica e del controllo ematico: i pazienti in fase maniacale e mista presentano livelli di litiemia più elevati rispetto ai pazienti eutimici o depressi.

Questi dati sembrano indicare come nella pratica clinica il dosaggio di litio sia modulato in funzione della fase del disturbo in atto e come venga spesso somministrato a dosaggi che consentano di mantenerne i livelli ematici ai limiti inferiori del range terapeutico; questa tendenza è probabilmente finalizzata a ridurre il rischio di effetti avversi e di tossicità causati dal trattamento a lungo termine con Sali di litio. I risultati raggiunti sono in accordo con numerosi studi che hanno indagato la relazione tra livelli ematici di litio e polarità delle ricorrenze o fase del disturbo, e con le numerose evidenze che suggeriscono come un approccio basato sulla personalizzazione del trattamento con litio possa aumentarne l'efficacia terapeutica minimizzando il rischio di tossicità (Kleindienst e coll., 2005,2007; Severus e coll., 2008, 2009, Malhi e coll., 2011)

I dati indicano inoltre come la storia anamnestica e le caratteristiche cliniche dei pazienti influenzino il dosaggio e i valori di litiemia di ciascun soggetto; nella pratica clinica, infatti, il litio viene somministrato a dosaggi più elevati nei pazienti con una storia di maggiore gravità di Disturbo Bipolare (Grof e coll., 1993; Gershon e coll., 2009; Kessing e coll., 2011b). I pazienti con valori di litiemia entro il range terapeutico presentano più frequentemente una polarità di esordio del disturbo di tipo maniacale o misto, un maggior numero di episodi di malattia in anamnesi (sia maniacali/misti che depressivi) e una percentuale più elevata di rapida ciclicità; i soggetti con caratteristiche cliniche, come la stagionalità delle ricadute, che suggeriscono la presenza di una forma attenuata del disturbo (DB tipo II, spettro bipolare), presentano al contrario valori di litiemia mediamente inferiori al range terapeutico.

Abbiamo poi cercato di approfondire la relazione esistente tra i valori di litiemia del paziente e decorso clinico del Disturbo Bipolare. In accordo con la letteratura (Geddes e coll., 2004; Young e Hammond, 2007; Coryell, 2009; Grof e Müller-Oerlinghausen, 2009; Post e Altshuler, 2009), i nostri risultati sottolineano i benefici prodotti da una corretta somministrazione del litio entro il range terapeutico sul decorso nel lungo termine: i pazienti con valori medi di litiemia superiore a 0.50 mEq/L hanno difatti presentato durante il follow-up un miglioramento del decorso clinico in percentuale superiore rispetto ai soggetti con litiemia media inferiore al range terapeutico ( $p=.016$ ); il miglioramento del decorso clinico è risultato particolarmente evidente nei pazienti che al momento del reclutamento presentavano una fase maniacale e mista.

Abbiamo inoltre approfondito le modalità con cui il litio viene somministrato quando è associato ad un altro stabilizzatore dell'umore. Più della metà dei soggetti reclutati presenta infatti una terapia in cui il litio viene associato ad un farmaco antiepilettico (63.3%); questi soggetti presentano valori più elevati di litiemia, suggerendo ancora una volta come nella pratica clinica ad una maggiore gravità del disturbo corrisponda un dosaggio di litio più elevato.

Abbiamo infine analizzato gli effetti sul decorso clinico del Disturbo Bipolare derivanti dall'associazione di un antiepilettico, ed in particolare di acido valproico e carbamazepina. In letteratura esistono dati contrastanti riguardo l'efficacia e l'eventuale potenziamento terapeutico derivante dall'associazione di un secondo stabilizzatore dell'umore al litio. Diversi studi hanno evidenziato come la terapia di combinazione determini un miglioramento del decorso clinico dei pazienti bipolari e sia spesso necessaria sia per ottenere un'ottimale profilassi degli episodi futuri che una più efficace risoluzione dell'episodio acuto e dei sintomi residui (Denicoff e coll., 1997; Solomon e coll., 1997; Benedetti e coll., 2004; Baethge e coll., 2005; Findling e coll., 2006; Vieta e coll., 2008a; van der Loos e coll., 2011).

Un recente ed importante studio clinico controllato (BALANCE) non ha tuttavia evidenziato differenze significative derivanti dall'associazione ai sali di litio di un secondo stabilizzatore (valproato) (Geddes e coll.,2010).

I dati da noi raccolti sembrano in linea con quest'ultima ipotesi, in quanto non mostrano significative differenze tra i soggetti in trattamento con litio e soggetti in cura con litio associato ad un antiepilettico. Tuttavia l'associazione della carbamazepina e del valproato determina significativi miglioramenti di specifiche dimensioni sintomatologiche degli episodi in atto. In particolare, abbiamo osservato come il secondo stabilizzatore determini una riduzione significativa dei sintomi maniacali e misti ( $p=.002$ ) e dell'impulsività ( $p=.038$ ); al contrario, questi due stabilizzatori dell'umore sembrano non essere efficaci sugli aspetti depressivi.

## **2.6 Conclusioni**

Nonostante nel corso degli anni si siano moltiplicati i farmaci proposti come sua alternativa terapeutica, il nostro studio ha evidenziato come, nella pratica clinica, il litio sia un farmaco ancora ampiamente usato e considerato di prima scelta nel trattamento del Disturbo Bipolare; il suo utilizzo appare fondamentale in particolare nel trattamento delle forme più gravi di Disturbo Bipolare, caratterizzate da frequenti ricadute e marcati aspetti maniacali.

I nostri risultati hanno evidenziato miglioramenti sul decorso clinico del disturbo in pazienti che durante il periodo di osservazione hanno mantenuto valori di litiemia entro il range terapeutico indicato dalle linee guida.

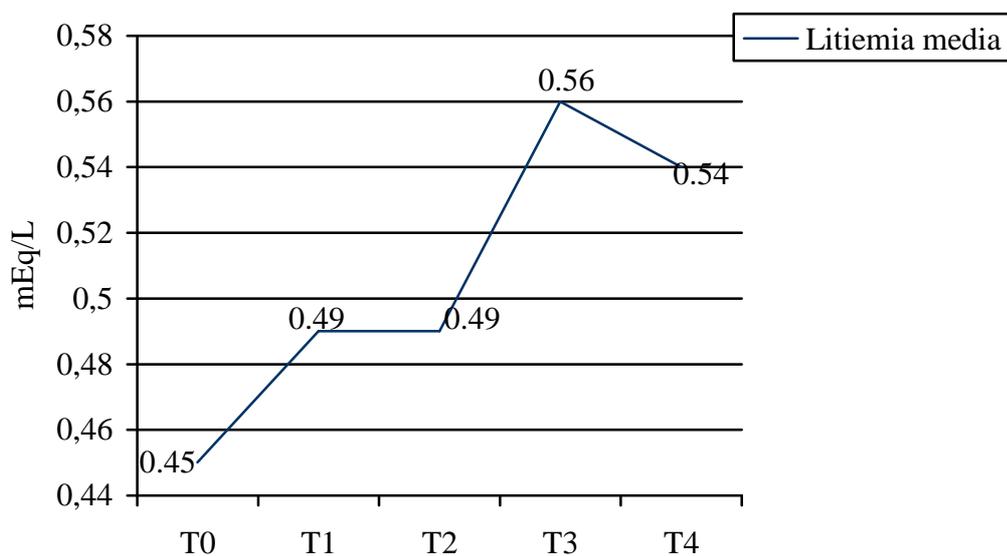
Nel nostro campione il litio è stato frequentemente somministrato in associazione ad un altro stabilizzatore dell'umore con l'obiettivo di potenziarne l'efficacia terapeutica;

l'associazione di un antiepilettico (valproato o carbamazepina) ha prodotto un miglioramento di specifiche dimensioni sintomatologiche, come gli aspetti maniacali e misti e l'impulsività. Interessante notare come nella pratica clinica l'associazione di un secondo stabilizzatore non solo non porti ad una riduzione del dosaggio di litio, ma anzi sia correlata ad un aumento dei valori di litiemia.

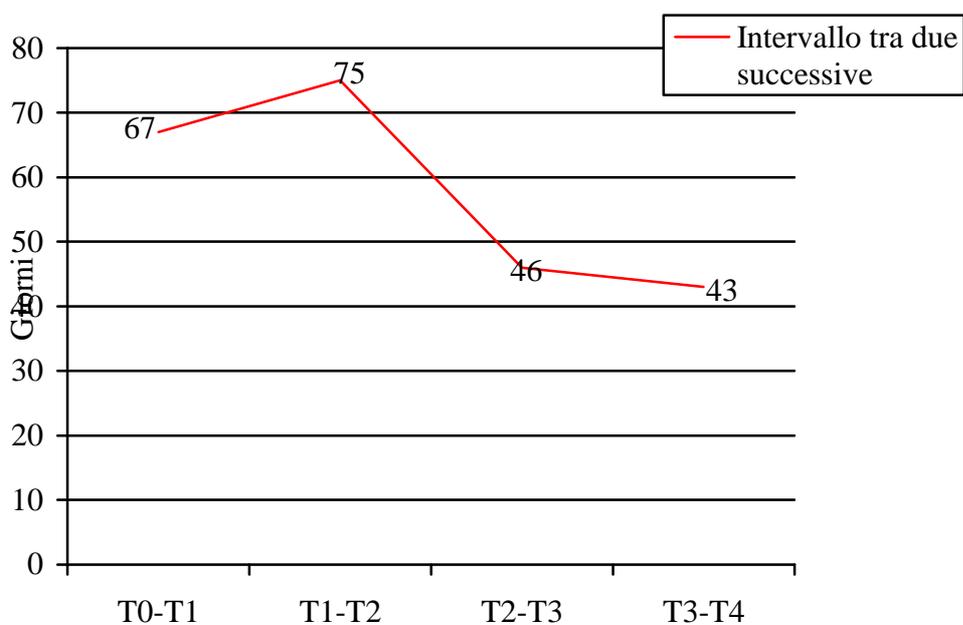
A tale proposito, obiettivo futuro del nostro progetto sarà quello di approfondire l'ipotesi che l'associazione di un secondo stabilizzatore possa consentire di ridurre il dosaggio del litio mantenendo invariata l'efficacia terapeutica

## 2.7 Tabelle e Grafici

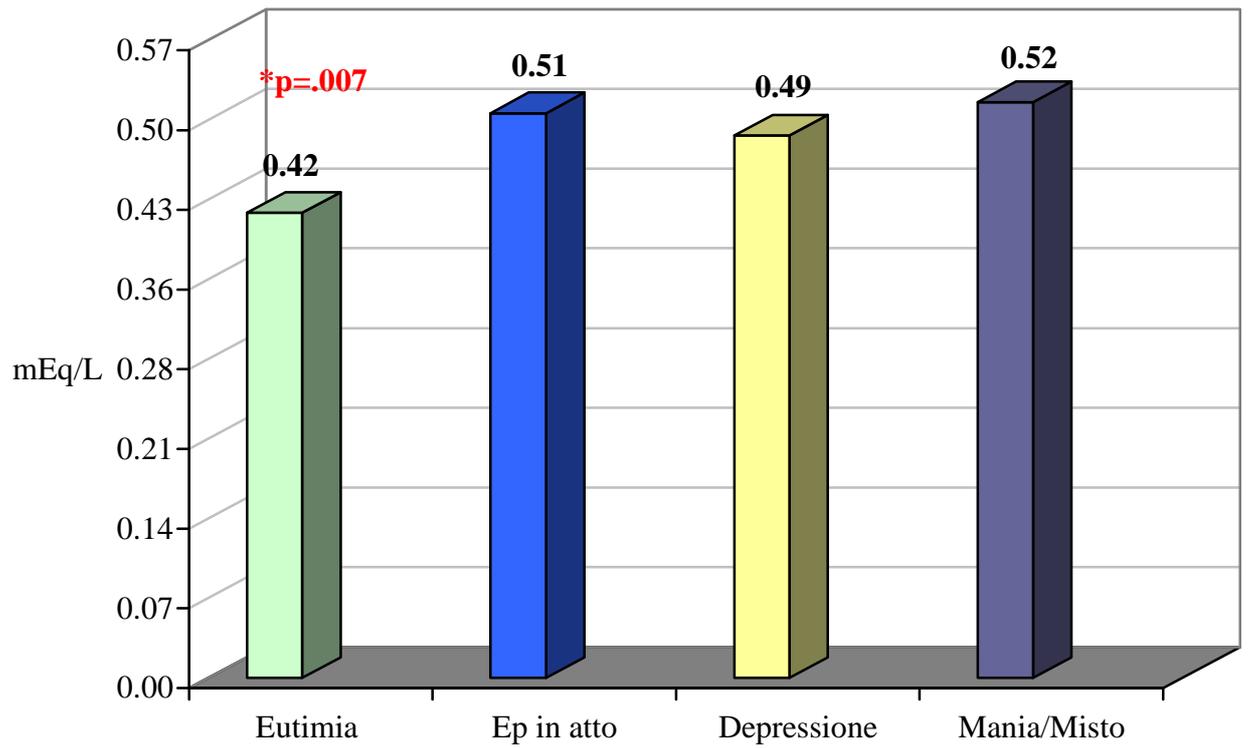
**Grafico 1. Andamento nel tempo della litiemia media**



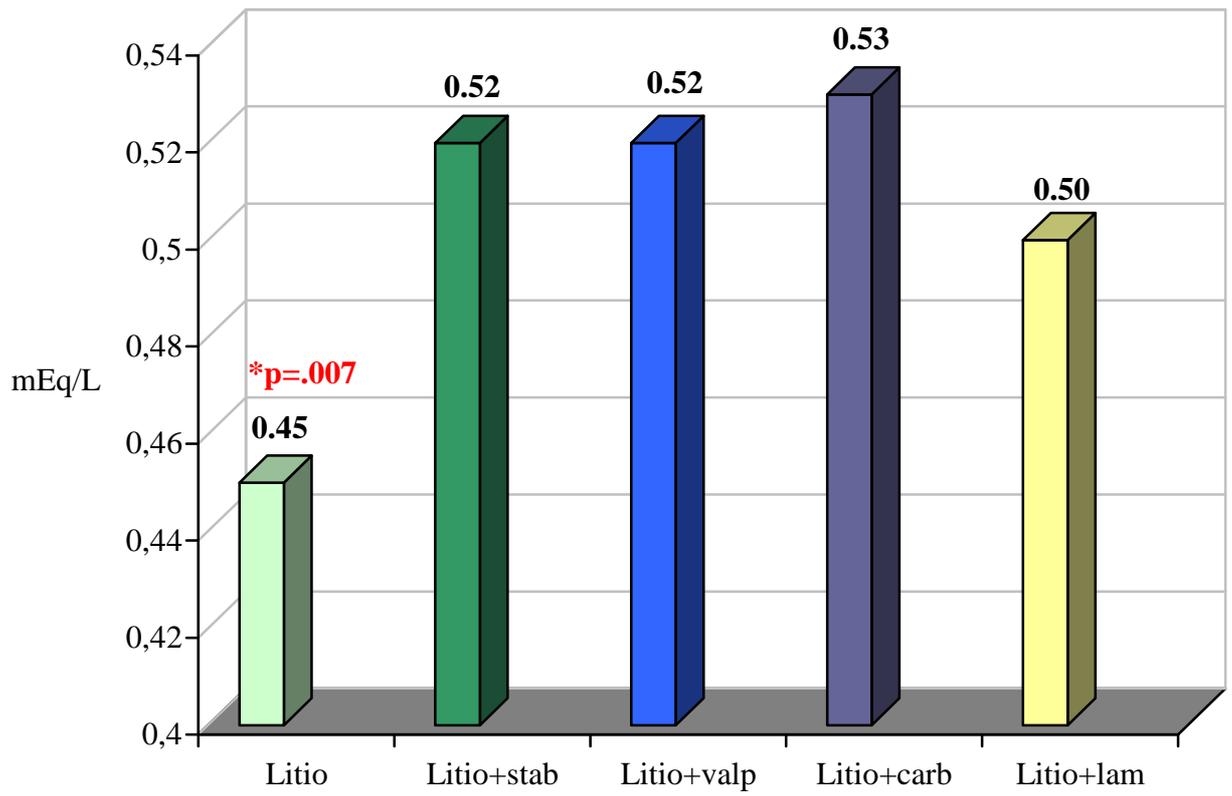
**Grafico 2. Andamento nel tempo della frequenza media delle litiemie**



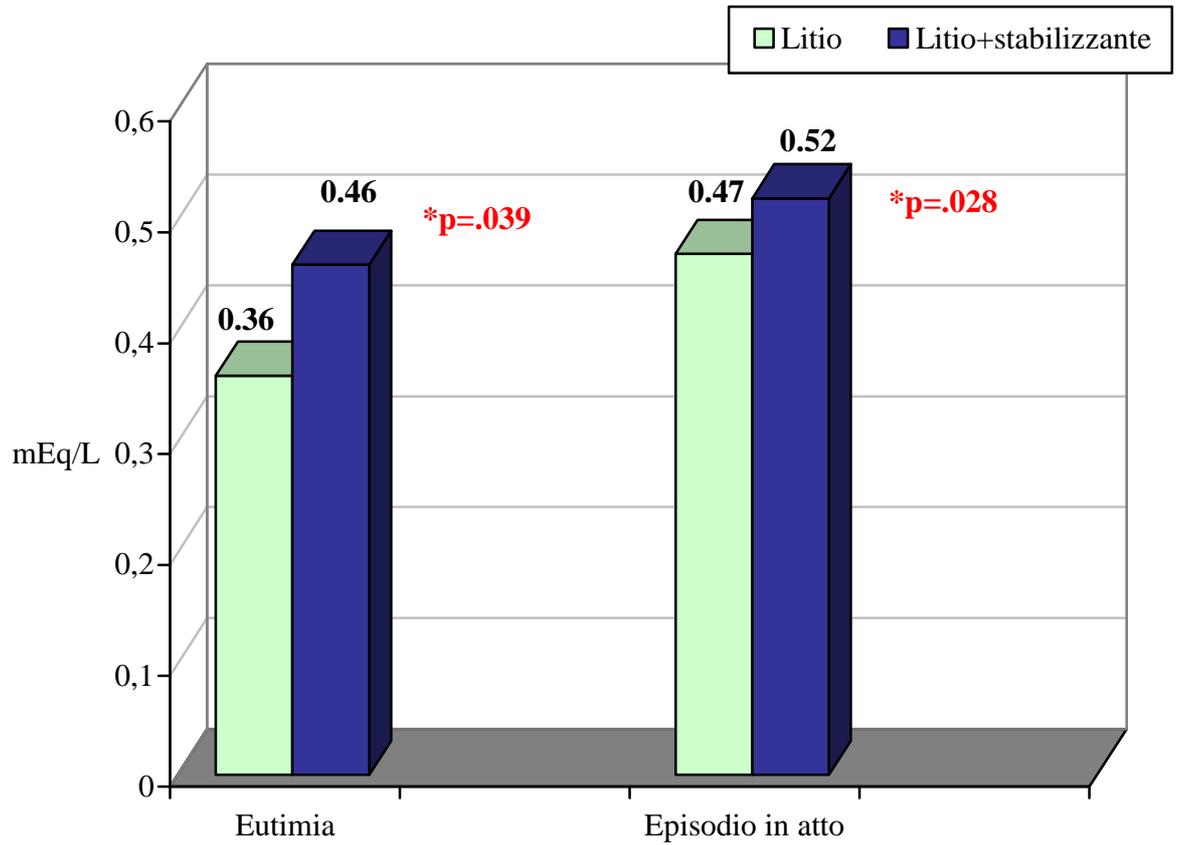
**Grafico 3. Confronto dei valori di litiemia tra pazienti in differenti fasi di malattia in atto**



**Grafico 4. Confronto tra i valori di litiemia di pazienti in trattamento con solo litio e pazienti con litio associato ad un altro stabilizzatore dell'umore**



**Grafico 5. Confronto dei valori di litiemia tra pazienti in trattamento con solo litio e pazienti con litio associato ad un altro stabilizzatore in differenti fasi di malattia in atto**



**Tabella 1. Confronto delle caratteristiche cliniche del campione tra soggetti con litiemia media inferiore a 0.50 mEq/L e soggetti con litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L**

	Litiemia media <0.50 mEq/L (n=51)	Litiemia media ≥0.50 mEq/L (n=47)	Chi-square	P value
	n (%)	n (%)		
DB I	39 (76.5%)	41 (87.2%)	1.890	.133
Polarità esordio* maniacale/mista	12 (32.4%)	20 (60.6%)	5.579	.017
Polarità esordio depressiva	25 (67.6%)	13 (39.4%)	5.579	.017
Episodio indice** maniacale/misto	25 (64.1%)	32 (72.7%)	.715	.271
Episodio indice depressivo	14 (35.9%)	12 (27.3%)	.715	.271
Comorbidità DP	24 (47.1%)	21 (44.7%)	.056	.487
Comorbidità OCD	17 (33.3%)	16 (34.0%)	.006	.555
Stagionalità	10 (47.6%)	2 (14.3%)	4.143	.045
Sintomi psicotici	22 (43.1%)	20 (42.6%)	.003	.558
Cicli rapidi	2 (3.9%)	9 (19.1%)	5.692	.018

\* Dei rimanenti 28 pazienti non siamo riusciti ad acquisire notizie anamnestiche riguardanti la polarità d'esordio del disturbo

\*\* I rimanenti 15 pazienti erano eutimici al momento dell'ingresso nello studio

**Tabella 2. Confronto delle caratteristiche cliniche del campione tra soggetti con litiemia media inferiore a 0.50 mEq/L e soggetti con litiemia media uguale o superiore a 0.50 mEq/L**

	Litiemia media <0.50 mEq/L (n=51)	Litiemia media ≥0.50 mEq/L (n=47)	F	P value
	M±DS	M±DS		
Età d'esordio	26.82±11.01	24.53±8.14	.983	.325
Età 1° ricovero	32.61±13.47	33.06±11.56	1.105	.296
Età 1° TS	28.73±9.65	30.12±11.11	.086	.773
<i>N episodi in anamnesi</i>				
Totali	7.57±4.75	11.27±6.13	5.527	.023
Depressivi	4.95±2.83	7.33±1.55	7.075	.013
Maniacali/Misti	4.20±3.76	7.31±4.05	7.477	.009

**Tabella 3. Rapporto tra litiemia media dei pazienti durante il periodo di follow-up e decorso clinico del DB**

	Litiemia media <0.50 mEq/L	Litiemia media ≥0.50 mEq/L	Chi- square	P value
<i>Pz con episodio in atto</i> (n=70)				
% pz migliorati*	7 (18.9%)	15 (45.5%)	5.699	.016
% pz stabili/peggiorati*	30 (81.1%)	18 (54.5%)	5.699	.016
<i>Pz con episodio maniacale/misto in atto</i> (n=44)				
% pz migliorati	4 (19%)	10 (43.5%)	3.020	.078
% pz stabili/peggiorati	17 (81%)	13 (56.5%)	3.020	.078
<i>Pz con episodio depressivo in atto</i> (n=26)				
% pz migliorati	3 (18.8%)	5 (50%)	2.821	.108
% pz stabili/peggiorati	13 (81.2%)	5 (50%)	2.821	.108

\*Il miglioramento del quadro clinico è stato valutato con la CGI-BP e definito dal recupero dello stato di eutimia o da una riduzione di almeno 2 punti della gravità dell'episodio in atto; il peggioramento è stato definito come una ricaduta affettiva o un aumento di almeno 2 punti della gravità dell'episodio in atto; il quadro clinico è stato considerato stabile in caso di nessun mutamento o di una variazione di 1 punto della gravità dell'episodio in atto.

**Tabella 4. Rapporto tra l'associazione del Litio ad un altro stabilizzatore dell'umore (valproato, carbamazepina) e decorso clinico del disturbo**

	Litio	Litio+stab	Chi-square	P value
<i>Pz con episodio in atto (n=70)</i>				
% pz migliorati*	9 (31.0%)	13 (31.7%)	.004	.582
% pz stabili/peggiorati*	20 (69.0%)	28 (68.3%)	.004	.582
<i>Pz con episodio maniacale/misto in atto (n=44)</i>				
% pz migliorati	5 (31.2%)	9 (32.1%)	0.004	.612
% pz stabili/peggiorati	11 (68.8%)	19 (67.9%)	0.004	.612
<i>Pz con episodio depressivo in atto (n=26)</i>				
% pz migliorati	4 (30.8%)	4 (30.8%)	0.000	.664
% pz stabili/peggiorati	9 (69.2%)	9 (69.2%)	0.000	.664

\*Il miglioramento del quadro clinico è stato valutato con la CGI-BP e definito dal recupero dello stato di eutimia o da una riduzione di almeno 2 punti della gravità dell'episodio in atto; il peggioramento è stato definito come una ricaduta affettiva o un aumento di almeno 2 punti della gravità dell'episodio in atto; il quadro clinico è stato considerato stabile in caso di nessun mutamento o di una variazione di 1 punto della gravità dell'episodio in atto.

**Tabella 5. Effetti dell'associazione tra Litio e un secondo stabilizzatore dell'umore (valproato, carbamazepina) su specifiche dimensioni sintomatologiche del disturbo**

	Litio	Litio+stab	Chi-square	P value
<i>Pz con sintomi depressivi</i> (n=67) (% miglioramento)*	11 (37.9%)	12 (31.6%)	.294	.388
<i>Pz con sintomi maniacali/misti</i> (n=52) (% miglioramento)	6 (31.6%)	25 (75.8%)	9.775	.002
<i>Pz con ansia</i> (n=69) (% miglioramento)	8 (28.6%)	20 (48.8%)	2.818	.076
<i>Pz con impulsività</i> (n=46) (% miglioramento)	5 (31.2%)	19 (63.3%)	4.305	.038
<i>Pz con sintomi psicotici</i> (n=26) (% miglioramento)	6 (46.2%)	8 (61.5%)	5.619	.348

\*Il miglioramento di specifiche dimensioni sintomatologiche del disturbo è stato valutato con la CGI-BP e definito dalla remissione completa o da una riduzione di almeno 2 punti della gravità della sintomatologia in atto.

### 3. Bibliografia

- Akiskal HS. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis, in *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*, Vol II (ed. Grinspoon L), 1983.
- Akiskal HS, Pinto O. The soft bipolar spectrum: footnotes to Kraepelin on the interface of hypomania, temperament and depression, in *Bipolar Disorders* (eds. Marneros A, Angst J.). Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academic 2000, pp 37-62.
- Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders, in *Bipolar Disorder* (eds. Maj M, Akiskal HS, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N), First Edition 2002.
- Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2004;110:401-407.
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed states: implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders* 2005;85:245-258.
- Akiskal HS. The Scope of Bipolar Disorders, in *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the patient* (eds. Akiskal HS and Tohen M), Second Edition 2011.
- Altamura AC, Dell’Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2010;260(5):385-391.
- Altamura AC, Lietti L, Dobreá C, Benatti B, Arici C, Dell’Osso B. Mood stabilizers for patients with bipolar disorder: the state of the art. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2011;11(1):85-99.
- Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA. Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:807-811.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 1994;151(suppl.12):1-36.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *American Journal of Psychiatry* 2002;159(suppl.4):1-50.

- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders* 2003;73:133-146.
- Angst J. Bipolar disorder a seriously underestimated health burden. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2004;254:59-60.
- Angst J, Cui L, Swendsen J, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry* 2010;167(10):1194-201.
- Australian and New Zealand College of Psychiatrists. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004;38:280-305.
- Baethge C, Baldessarini R, Mathiske-Schmidt K, et al. Long-term combination therapy versus monotherapy with lithium and carbamazepine in 46 bipolar I patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:174-182.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disorders* 1999;1:17-24.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J, et al. Is lithium still worth using? An update of selected recent research. *Harvard Review of Psychiatry* 2002;10:59-75.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(suppl.5):44-52.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili L, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders* 2006;8:625-639.
- Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatric Services* 2008;59:1175-1183.
- Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *American Journal of Psychiatry* 1980;137(7):782-790.
- Bartalena L, Pellegrini L, Meschi M, Antonangeli L, Bogazzi F, Dell'Osso L, Pinchera A, Placidi GF. Evaluation of thyroid function in patients with rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Research* 1990;34(1):13-17.
- Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:3-18.
- Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *Journal of Affective Disorders* 2004;79:273-277.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Lorenzi C, Tubazio V, Smeraldi E. A glycogen synthase kinase 3-beta promoter gene single nucleotide polymorphism is associated with age at

- onset and response to total sleep deprivation in bipolar depression. *Neuroscience Letters* 2004;368:123-126.
- Berk M, Dodd S, Callaly P, et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders* 2007;103(1-3):181-186.
- Biel MG, Peselow E, Mulcare L, Case BG, Fieve R. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. *Bipolar Disorders* 2007;9:435-442.
- Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:1005-10.
- Bocchetta A, Mossa P, Veluzzi F, Mariozzi S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2001;21(6):594-598.
- Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2006;12:2-23.
- Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ. Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *Journal of Affective Disorders* 2001;63:79-83.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994;271:918-924.
- Bowden CL, Davis J, Morris D, Swann A, Calabrese J, Lambert M, Goodnick P. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. *Depression and Anxiety* 1997;6:26-30.
- Bowden CL. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:194-9.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG, Chou JC-Y, Keck PE, Rhodes LJ, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Archives of General Psychiatry* 2000;57:481-489.
- Bowden CL. Clinical correlates of therapeutic response in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2001;67:257-265.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:392-400.
- Bowden CL. Trattamento farmacologico del disturbo bipolare: una review, in *Disturbo Bipolare* (ed. Maj M, Akiskal HS, López-Ibor JJ, Sartorius N), I edizione italiana 2004.

- Bowden CL, Swann AC, Clabrese JR, Rubenfaer LM, Wozniak PJ, Collins MA, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1501-1510.
- Bowden C, Göğüş A, Grunze H, Haggstrom L, Rybakowski J, Vieta E. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *International Clinical Psychopharmacology* 2008;23:254-262.
- Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disorders* 2009;11(suppl.2):20-33.
- Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71(2):130-137.
- Bowden CL, Singh V. Valproate: Clinical Pharmacological Profile, in *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the patient* (ed. Akiskal HS and Tohen M), Second Edition 2011.
- Brambilla P, Stanley JA, Nicoletti MA, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy investigation of the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders* 2005;86:61-67.
- Cabrera JF, Muhlbauer HD, Schley J, Stoll KD, Muller-Orlinghausen B. Long-term randomized clinical trial of oxcarbazepine vs. lithium in bipolar and schizoaffective disorder: preliminary results. *Pharmacopsychiatry* 1986;19:282-283.
- Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 1990;147:431-434.
- Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE et al. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1992;12(suppl.1):53S-56S.
- Calabrese JR, Bowden C, Woysville MJ. Lithium and anticonvulsants in bipolar disorder, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress* (eds. Bloom FE, Kupfer DJ). New York, NY: Raven Press; 1994:1099-1111.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:79-88.
- Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:841-850.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling disorder and its treatment. *Journal of Affective Disorders* 2001;67:241-255.

- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:1013-24.
- Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML. Impact of depressive symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:1499-1504.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(11):2152-2161.
- Calabrese JR, Kasper S, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Yatham LN, Young AH. International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008a;69:1632-1646.
- Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Asher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disorders* 2008b;10:323-333
- Carta MG, Loviselli A, Hardoy MC, Massa S, Cadeddu M, Sardu C, Carpiniello B, Dell'Osso L, Mariotti S. The link between thyroid autoimmunity (antithyroid peroxidase autoantibodies) with anxiety and mood disorders in the community: A field of interest for public health in the future. *BMC Psychiatry* 2004;4:25.
- Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G, Soriani A. Proposed subtypes of bipolar II disorder: With hypomanic episodes and/or with hyperthymic temperament. *Journal of Affective Disorders* 1992;26:127-140.
- Cassano GB, Banti S, Mauri M, Dell'Osso L, Miniati M, Maser JD, Shear MK, Frank E, Grochocinski V, Rucci P. Internal consistency and discriminant validity of the structured clinical interview for panic agoraphobic spectrum (SCI-PAS). *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 1999a;8:138-145.
- Cassano GB, Dell'Osso L, Frank E, Miniati M, Fagiolini A, Shear K, Pini S, Maser J. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *Journal of Affective Disorders* 1999b;54:319-328.
- Cassano GB, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Dell'Osso L, Shear MK, Kupfer DJ. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161(7):1264-1269.
- Centorrino F, Albert MJ, Berry JM, Kelleher JP, Fellman V, Line G, Koukopoulos AE, Kidwell JE, Fogarty KV, Baldasserini RJ. Oxcarbazepine: clinical experience with hospitalized psychiatric patients. *Bipolar Disorders* 2003;5:370-374.
- Chen KP, Shen WW, Lu ML, et al. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2004;58(1):25-29.
- Chin PC, Majdzadeh N, D'Mello SR. Inhibition of GSK3beta is a common event in neuroprotection by different survival factors. *Brain Research. Molecular Brain Research* 2005;137:193-201.

- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the Prevention of Suicidal Behavior and All-Cause Mortality in Patients With Mood Disorders: A Systematic Review of Randomized Trials. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1805-1819.
- Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry* 2003;60:402-407.
- Colom F, Vieta E, Sanchez-Moreno J, et al. Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. *Bipolar Disorders* 2005;7(suppl.5):32-36.
- Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2006;93:13-17.
- Coryell W. Rapid cycling bipolar disorder: clinical characteristics and treatment options. *CNS Drugs* 2005;19(7):557-569.
- Coryell W. Maintenance treatment in bipolar disorder: a reassessment of lithium as the first choice. *Bipolar Disorders* 2009;11(suppl.2):77-83.
- Dalan R, Leow MK, Jong M. Multiple endocrinopathies associated with lithium therapy. *Endocrine practice* 2007;13(7):758-763.
- Dell'Osso L, Pini S, Tundo A, Sarno N, Musetti L, Cassano GB. Clinical characteristics of mania, mixed mania and bipolar depression with psychotic features. *Bipolar Disorders* 2000;4(5):315-322.
- Dell'Osso L, Armani A, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Corretti G, Shear MK, Grochocinski VJ, Maser JD, Endicott J, Cassano GB. Measuring mood spectrum: comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments. *Comprehensive Psychiatry* 2002a;43(1):69-73.
- Dell'Osso L, Pini S, Cassano GB, Mastrocinque C, Seckinger RA, Sacttoni M, Papasogli A, Yale SA, Amador XF. Insight into illness in patients with mania, mixed mania, bipolar depression and major depression with psychotic features. *Bipolar Disorders* 2002b;4(5):315-322.
- Dell'Osso L, Carmassi C, Corsi M, Pergentini I, Socci C, Marenmani AI, Perugi G. Adult separation anxiety in patients with complicated grief versus healthy control subjects: relationships with lifetime depressive and hypomanic symptoms. *Annals of General Psychiatry* 2011;10(1):29.
- Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58:470-478.
- Dilsaver SC, Henderson-Fuller S, Akiskal HS. Occult mood disorders in 104 consecutively presenting children referred for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a community mental health clinic. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:1170-1176.

- Dubovsky SL, Dubovsky AN. Ziprasidone for maintenance treatment of bipolar I disorder in adults. *Expert opinion in pharmacotherapy* 2011;12(5):817-824.
- Eastham JH, Jeste DV, Young R. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs Aging* 1998;12(3):205-224.
- Einat H, Yuan P, Gould TD, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. *The Journal of Neuroscience* 2003; 23(19):7311-7316.
- Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 1985;8:243-250.
- Emrich HM. Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. *International Clinical Psychopharmacology* 1990;5:83S-88S.
- Faedda GL, Tondo L, Baldessarini RJ, et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(6):448-55.
- Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, et al. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2009;5:3.
- Fenn HH, Robinson D, Luby V, et al. Trends in pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorders: a 5-year naturalistic study. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:711-713.
- Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006;45(2):142-148.
- Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;29(3):172-191.
- Finley PR, O'Brien JG, Coleman RW. Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evaluation of a potential interaction. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16:68-71.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition*. (SCID-I/P) (ed. Biometrics Research) 2002; New York State Psychiatric Institute: New York.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Sanchez-Moreno J, Kaprinis SG, Goikolea JM, Kaprinis GS. Treatment guidelines for bipolar disorder: a critical review. *Journal of Affective Disorders* 2005;86:1-10.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, et al. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;11:269-287.

- Frank E, Cassano GB, Shear MK, Rotondo A, Dell'Osso L, Mauri M, Maser J, Grochocinski V. The spectrum model: A more coherent approach to the complexity of psychiatric symptomatology. *CNS spectrums* 1998;3:23-34.
- Frankenburg FR, Tohen M, Cohen BM, Lipinski JF Jr. Long-term response to carbamazepine: a retrospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1988;8:130-132.
- Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(1):12-21.
- Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *The American Journal of Medicine* 2006;119(6):478-481.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *American Journal of Psychiatry* 1992;149:108-111.
- Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, Huggins T, Lantz C, Denicoff DK, et al. The increasing use of polypharmacology for refractory mood disorders: 22 years of study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:9-15.
- Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, Adams BE, Thompson TR. Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1721-1728.
- Geddes J, Goodwin G. Bipolar disorder: clinical uncertainty, evidence-based medicine and large-scale randomised trials. *The British Journal of Psychiatry* 2001;178(suppl.41):S191-194.
- Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Psychiatry* 2004;161(2):217-222.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *The British Journal of Psychiatry* 2009;194:4-9.
- Geddes JR, Goodwin GM, Rendel J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385-395.
- Gershon S, Chengappa KN, Malhi GS. Lithium specificity in bipolar illness: a classic agent for the classic disorder. *Bipolar Disorders* 2009;11(suppl.2):33-44.
- Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000;61:804-808.
- Ghaemi SN and Goodwin FK. Long-term naturalistic treatment of depressive symptoms in bipolar illness with divalproex vs. lithium in the setting of minimal antidepressant use. *Journal of Affective Disorders* 2001;65:281-287.

- Ghaemi SN, Ko JK, Katzow JJ. Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disorders* 2002;4:70-74.
- Ghaemi SN, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Hsu DJ. Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:43-45.
- Gitlin M. Lithium and the kidney – an updated review. *Drug Safety* 1999;20(3):231-243.
- Goldberg JF. Optimizing treatment outcomes in bipolar disorder under ordinary conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(suppl.3):11-19.
- Goldberg JF, Kelley ME, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Filkowski MM, Nassir Ghaemi S. Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder: a preliminary study. *Journal of Affective Disorders* 2008;105(1-3):305-310.
- Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003;63:2029-2050.
- Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disorders* 2006;8:618-624.
- Goodale LC, Lewis L. Perception and impact of bipolar disorder: how far have we really come? *Bipolar Disorders* 2001;3(suppl):19-22.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness. New York, NY: Oxford University Press, 1990.
- Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63(suppl.10):5-12.
- Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003a;64(suppl.5):18-24.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* 2003;290:1467-1473.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression (2<sup>nd</sup> ed.). New York, NY: Oxford University Press, 2007.
- Goodwin GM. Recurrence of mania after lithium withdrawal: implications for the use of lithium in the treatment of bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry* 1994;164:149-152.
- Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2003b;17(2):149-173; discussion 147.
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-months trials of lamotrigine and lithium in bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:432-441.

- Goodwin GM, Malhi GS. What is a mood stabilizer? *Psychological Medicine* 2007;37:609-614.
- Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 2009;23:346-88.
- Gould TD, Manji HK. Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Journal of Psychosomatic Research* 2002a;53:687-697.
- Gould TD, Manji HK. The Wnt signalling pathway in bipolar disorder. *Neuroscientist* 2002b;8(5):497-511.
- Gould TD, Chen G, Manji HK. *In vivo* evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology* 2004a;29:32-38.
- Gould TD, Zarate CA, Manji HK. Glycogensynthase kinase-3: a target for novel bipolar disorder treatments. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004b;65:10-21.
- Gray NA, Zhou R, Du J, et al. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(suppl.5):3-17.
- Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1998;18:455-460.
- Grof P, Alda M, Grof E, et al. The challenge of predicting response to stabilising lithium treatment: the importance of patient selection. *The British Journal of Psychiatry* 1993;163(suppl.21):16-19.
- Grof P, Müller-Oerlinghausen B. A critical appraisal of lithium's efficacy and effectiveness: the last 60 years. *Bipolar Disorders* 2009;11(suppl.2):10-19.
- Grof P, Schou M. Lithium Treatment: Focus on Long-Term Prophylaxis, in *Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the patient* (ed. Akiskal HS and Tohen M), Second Edition 2011.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Moller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part II: treatment of mania. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2003;4:5-13.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2004;5:120-135.
- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10(2):85-116.

- Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:81-109.
- Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. *Journal of Mental Health* 2010;19(2):127-141.
- Guscott R, Taylor L. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness: efficacy, effectiveness and efficiency. *The British Journal of Psychiatry* 1994;164:741-764.
- Guy W. Clinical Global Impression, in *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised*. National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976;76-338,.
- Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1374-1382.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 1997;170:205-228.
- Harris M, Chandran S, Chakraborty N, et al. Mood-stabilizers: the archaeology of the concept. *Bipolar Disorders* 2003;5:446-452.
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. *Archives of General Psychiatry* 1990;47:665-671.
- Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA; LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:144-151.
- Harwood AJ, Agam G. Search for a common mechanism of mood stabilizers. *Biochemical Pharmacology* 2003;66(2):179-189.
- Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2002;27:104-107.
- Hirshfeld RM. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *American Journal of Psychiatry* 2002;159:1-50.
- Hirshfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:161-174.
- Hirshfeld RM, Kasper S. A review of the evidence for carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2004;7(4):507-522.
- Hopkins HS, Gelenberg AJ. Serum level in the long-term treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2000;2:174-179.

- Houston JP, Ahl J, Meyers AL, Kaiser CJ, Tohen M, Baldessarini RJ. Reduced suicidal ideation in bipolar I disorder mixed-episode patients in a placebo-controlled trial of olanzapine combined with lithium or divalproex. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:1246-1252.
- Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 2000;12:5-10.
- Jope RS, Bijur GN. Mood stabilizers, glycogen synthase kinase-3 $\beta$  and cell survival. *Molecular Psychiatry* 2002;7(suppl.1):35-45.
- Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends in Pharmacological Sciences* 2003;24:441-443.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry* 2002;59(6):530-537.
- Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the U.S. population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders* 2003;73:123-131.
- Judd LL, Shettler PJ, Akiskal HS, et al. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Archives of General Psychiatry* 2008;65(4):386-394.
- Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N, Marquardt AR, Fleig SS, Broilo L, Busnello EA. Bipolar I and II disorder residual symptoms: Oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;33:94-99.
- Keck Jr.PE, McElroy SL, Richtand N, Tohen M. What makes a drug a primary mood stabilizer? *Molecular Psychiatry* 2002;7(suppl.1):S8-S14.
- Keck Jr.PE, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *Journal of Affective Disorders* 2003;73:163-169.
- Keck PE, Perlis RH, Otto MW, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Bipolar Disorder 2004. Postgraduate Medicine, Special Report 2004:1-120.
- Keck Jr.PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:626-637.
- Keck Jr.PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2007;68:1480-1491.

- Keller MB, Lavori PW, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Walzer EA, Baker LA. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder. A comparison of standard and low serum levels of lithium. *Archives of General Psychiatry* 1992;49:371-376.
- Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70(1):113-121.
- Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:860-866.
- Kessing LV, Hellmund G, Geddes JR, Goodwin GM, Andersen PK. Valproate v. lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *The British Journal of Psychiatry* 2011a;199:57-63.
- Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. Predictors of excellent response to lithium: results from a nationwide register-based study. *International Clinical Psychopharmacology* 2011b;23:323-328.
- Ketter TA, Calabrese JR. Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002;63:146-151.
- Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ, Tohen M. Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2006;67:95-101.
- Ketter TA, Brooks JO 3rd, Hoblyn JC, Holland AA, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC. Long-term effectiveness of quetiapine in bipolar disorder in a clinical setting. *Journal of Psychiatric Research* 2010;44:921-929.
- Kim JS, Chang MY, Yu IT, et al. Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *Journal of Neurochemistry* 2004;89:324-336.
- Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *Journal of Affective Disorders* 2005;87:313-317.
- Kleindienst N, Greil W. Inter-episodic morbidity and drop-out under carbamazepine and lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychological Medicine* 2002;32:493-501.
- Kleindienst N, Severus WE, Möller HJ, Greil W. Is polarity of recurrence related to serum lithium level in patients with bipolar disorder? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2005;255:72-74.
- Kleindienst N, Severus WE, Greil W. Are serum lithium levels related to the polarity of recurrence in bipolar disorders? Evidence from a multicenter trial. *International Clinical Psychopharmacology* 2007;22(3):125-131.

- Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1999;60:249-255.
- Kornarski J, McIntyre RS, Soczynska JK, Kennedy SH. Neuroimaging approaches in mood disorders: technique and clinical implications. *Annals of Clinical Psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 2007;19:265-277.
- Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, Frye MA, Keck PE, McElroy SL, Grunze H, Post RM. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders* 2007;9:531-535.
- Le Roy V, Delmas Y, Verdoux H. Chronic renal complications induced by lithium. *Encephale* 2009;35(6):605-610.
- Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *American Journal of Psychiatry* 1996;153:163-173.
- Leng Y, Liang MH, Marinova Z, et al. Synergistic neuroprotective effects of lithium and valproic acid or other histone deacetylase inhibitors in neurons: roles of glycogen synthesis kinase-3 inhibition. *The Journal of Neuroscience* 2008;28(5):2576-2588.
- Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck Jr. PE, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:232-239.
- Lieberman DZ, Goodwin FK. Separate and concomitant use of lamotrigine, lithium and divalproex in bipolar disorders. *Current Psychiatry Reports* 2004;6(6):459-465.
- Lin D, Mok H, Yatham LN. Polytherapy in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2006;20(1):29-42.
- Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disorders* 2009;11(suppl.2):92-109.
- Macritchie KA, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;3:CD003196.
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam DR, de LM, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;1:CD004052.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:30-35.
- Malempati RN, Bond DJ, Yatham LN. Depot risperidone in the outpatient management of bipolar disorder: a 2-year study of 10 patients. *International Clinical Psychopharmacology* 2008;23:88-94.

- Malhi GS, Adams D, Berk M. Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2009a;43:1093-1104.
- Malhi GS, Adams D, Cahill CM, Dodd S, Berk M. The management of individuals with bipolar disorder: a review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs* 2009b;69(15):2063-2101.
- Malhi GS, Tanious M. Optimal Frequency of Lithium Administration in the Treatment of Bipolar Disorder: Clinical and Dosing Consideration. *CNS drugs* 2011;25(4):289-298.
- Malhi GS, Tanious M, Gershon S. The *lithiumeter*: a measured approach. *Bipolar Disorders* 2011;13:219-226.
- Marangell LB. The importance of subsyndromal symptoms in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65(suppl.10):24-27.
- Marangell LB, Dennehy EB, Miyahara S, Wisniewski SR, Bauer MS, Rapaport MH, Allen MH. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data from STEP-BD. *Journal of Affective Disorders* 2009;114:58-67.
- March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(5):836-846.
- Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, Sanchez R. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disorders* 2011;13(2):133-144.
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(3):420-426.
- McElroy SL, Zarate CA, Cookson J, et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:204-210.
- McQueen GM, Marriot M, Begin H, Robb J, Joffe RT, Young LT. Subsyndromal symptoms assessed in longitudinal, prospective follow-up of a cohort of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2003;5:349-355.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(5):543-552.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, et al. Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1902-1908.
- Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000;356:1241-1242.

- Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA, et al. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2009;70(5):699-705.
- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar Disorder. *Lancet* 2002;359:241-247.
- Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
- Muzina DJ, Elhaj O, Gajwani P, Gao K, Calabrese JR. Lamotrigine and antiepileptic drugs as mood stabilizers in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2005;111(suppl.426):21-28.
- Muzina DJ. Pharmacologic treatment of rapid cycling and mixed state in bipolar disorder: an argument for the use of lithium. *Bipolar Disorders* 2009;11(suppl.2):84-91.
- National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder. The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society, 2006.
- NICE clinical guidelines. Bipolar disorder. The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. National Institute of Health and Clinical Excellence, update 2009.
- Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: results from the Stanley Foundation Bipolar Network. *American Journal of Psychiatry* 2004;161(8):1447-1454.
- Novick DM, Swartz HA, Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar I disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disorders* 2010;12(1):1-9.
- Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology* 1981;73:95-96.
- Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *American Journal of Psychiatry* 1994;97:383-389.
- Osher Y, Bersudsky Y, Belmaker RH. The new lithium clinic. *Neuropsychobiology* 2010;62(1):17-26.
- Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C, Teehan A, Alda M. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disorders* 2003;5(2):110-114.
- Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *American Journal of Psychiatry* 2002;159:1155-1159.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB; Zhang H, Winsniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the

- Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry* 2006;163:217-224.
- Phelan KM, Mosholder AD, Lu S. Lithium interaction with the cyclooxygenase 2 inhibitors rofecoxib and celecoxib and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64:1328-1334.
- Philips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer D. Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 2008;165:313-320.
- Piccinni A, Catena M, Del Debbio A, Marazziti D, Monje C, Schiavi E, Mariotti A, Bianchi C, Palla A, Roncaglia I, Carlini M, Pini S, Dell'Osso L. Health-related quality of life and functioning in remitted bipolar I outpatients. *Comprehensive Psychiatry* 2007;48(4):323-328.
- Pini S, De Queiroz V, Dell'Osso L, Abelli M, Mastrocinque C, Sacttoni M, Catena M, Cassano GB. Cross-sectional similarities and differences between schizophrenia, schizoaffective disorder and mania or mixed mania with mood-incongruent psychotic features. *European Psychiatry* 2004;19(1):8-14.
- Pini S, Maser JD, Dell'Osso L, Abelli M, Muti M, Gesi C, Cassano GB. Social anxiety disorder comorbidity in patients with bipolar disorder: a clinical replication. *Journal of Anxiety Disorders* 2006;20(8):1148-1157.
- Pope Jr HG, McElroy SL, Keck Jr PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry* 1991;48:62-68.
- Popova E, Leighton C, Benabarre A, Bernardo M, Vieta E. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2007;7:617-626.
- Post RM, Leverich GS, Rosoff AS, Altshuler LL. Carbamazepine prophylaxis in refractory affective disorders: a focus on long-term follow-up. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1990;10:318-327.
- Post RM, Frye MA, Denicoff KD, et al. Emerging trends in the treatment of rapid cycling bipolar disorder: a selected review. *Bipolar Disorders* 2000;2:305-315.
- Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck Jr. PE, McElroy SL, Denicoff KD, Leverich GS, Kupka R, Nolen WA. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disorders* 2001;3:259-265.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, et al. Morbidity in 258 bipolar outpatients followed for 1 year with daily prospective ratings on the NIMH life chart method. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(6):680-690.
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *The British Journal of Psychiatry* 2006;189:124-131.

- Post RM, Leverich GS. *Treatment of Bipolar Illness: A Casebook for Clinicians and Patients* 2008 NY, W.W. Norton Press, pp. 1-666.
- Post RM, Altshuler LL. Mood Disorders: Treatment of Bipolar Disorders, in *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (eds. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P) Volume I, Ninth Edition 2009; pp1743-1813.
- Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, et al. Complexity of pharmacological treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2010;71(9):1176-1186.
- Post RM. Complex Combination Therapy for Long-Term Stability in Bipolar Disorder, in *Bipolar Psychopharmacotherapy* (eds. Akiskal HS and Tohen M) Second Edition 2011.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry* 2000;48:766-777.
- Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2002;4:105-116.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. *JAMA* 1990;264:2511-2518.
- Reinstein MJ, Sonnenberg JG, Chasarov MA, Mohan SC, Patel SA, Jones LE, Reyngold P. Oxcarbazepine and divalproex sodium: a comparison of efficacy and side effects for mania. Abstract N NR354, in 154<sup>th</sup> Annual Meeting of the APA, New Orleans, Louisiana, 5-10 May 2001.
- Rosa AR, Andreazza Ac, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Colom F, Vieta E, Kapczinski F. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *Journal of Affective Disorders* 2008;107(1-3):45-51.
- Sachs GS. Bipolar mood disorder: Practical strategies for acute and maintenance phase treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16(2):32-46.
- Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: Medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgraduate Medicine* 2000; Spec No:1-104.
- Sachs GS, Rush AJ. Response, remission, and recovery in bipolar disorders: what are the realistic treatment goals? *The Journal of Clinical Psychiatry* 2003;64(suppl.6):18-22.
- Salvi V, Cat Berro A, Bechon E, Bogetto F, Maina G. Lithium and anticonvulsants in the treatment of mania and in the prophylaxis of recurrences. *Rivista di Psichiatria* 2011;46(3):172-181.
- Schou M. Lithium prophylaxis: about 'naturalistic' or 'clinical practice' studies. *Lithium* 1993; 4:77-81.
- Schou M. The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997;95:361-363.

- Severus WE, Kleindienst N, Seemuller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder: a review? *Bipolar Disorders* 2008;10:231-237.
- Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G, et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *Journal of Affective Disorders* 2009;115:466-470.
- Shaw M. The role of lithium clinics in the treatment of bipolar disorder. *Nursing Times* 2004;100(27):42-46.
- Silverstone PH, Wu RH, O'Donnell T, Ulrich M, Asghar SJ, Hanstock CC. Chronic treatment with lithium, but not sodium valproate, increases cortical N-acetyl-aspartate concentrations in euthymic bipolar patients. *International Clinical Psychopharmacology* 2003;18:73-79.
- Silverstone PH, McGrath BM, Kim H. Bipolar disorder and myo-inositol: a review of the magnetic resonance spectroscopy findings. *Bipolar Disorders* 2005;7:1-10.
- Silverstone T, McPherson H, Hunt N, Romans S. How effective is lithium in the prevention of relapse in bipolar disorder? A prospective naturalistic follow-up study. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 1998;32(1):61-66.
- Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disorders* 2007;9:394-412.
- Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, Bowden CL. Valproate for the treatments of acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2010;122:1-9.
- Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technology Assessment* 2007;11(39):1-226.
- Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1997;58(3):95-99.
- Sondergard L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorder and risk of suicide. *Bipolar Disorders* 2008;10:87-94.
- Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) scale for the use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Research* 1997;73(3):159-171.
- Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000;16(3):165-177.
- Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden C, Calabrese JR, Crismon ML, Ketter Ta, Sachs Gs, Swann Ac. The Texas Implementation of medication

algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:870-886.

- Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (Trial 127). *American Journal of Psychiatry* 2009;166:476-488.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of General Psychiatry* 1997;54:37-42.
- Teitelbaum M. Oxcarbazepine in bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2001;40(9):993-994.
- Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, et al. Four-year follow-up of twenty-four first-episode manic patients. *Journal of Affective Disorders* 1990;19:79-86.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate Jr.CA, Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Baker RW, Risser RC, 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. *Archives of General Psychiatry* 2002;59:62-69.
- Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry* 2003a;60:1218-1226.
- Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, Zajecka J, Schuh LM, Risser RC, Brown E, Baker RW. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *American Journal of Psychiatry* 2003b;160:1263-1271.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:337-345.
- Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1281-1290.
- Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry* 2006;163:247-256.
- Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Rapid-cycling bipolar disorder: effects of long-term treatments. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2003;108:4-14.
- Van der Loos M, Nolen WA. Lamotrigine as add-on to lithium in bipolar depression. Fifth European Stanley Conference on Bipolar Disorder 2006.

- Van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, Blom MB, Vergouwen AC, van Noorden MS, Timmermans MA, Vieta E, Nolen VA; LamLit Study Group. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disorders* 2011;13:111-117.
- Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;1:CD005171.
- Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: result from a 6-month, multicenter, open study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2001;62(10):818-825.
- Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Vallès V, Pérez-Blanco J, Roca E, Manuel Olivares J, Moríñigo A, Fernández-Villamor R, Comes M. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008a;11(4):445-452.
- Vieta E, Nieto E, Autet A, Rosa AR, Goikolea JM, Cruz N, et al. A long-term prospective study on the outcome of bipolar patients treated with long-acting injectable risperidone. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2008b;9(3):219-224.
- Vieta E, Suppes T, Eggen I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (International Trial 126). *Journal of Affective Disorders* 2008c;109:251-263.
- Viguera AC, Tondo L, Baldessarini RJ. Sex differences in response to lithium treatment. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:1509-1511.
- Watson DG, Lenox RH. Chronic lithium-induced down-regulation of MARCKS in immortalized hippocampal cells: potentiation by muscarinic receptor activation. *Journal of Neurochemistry* 1996;67:767-777.
- Watson DG, Watterson JM, Lenox RH. Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C-mediated mood stabilizers. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;285(1):307-316.
- Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA; the SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2004;65:478-484.
- Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2005;66:323-330.
- Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine, in Eight international conference on bipolar disorder, Pittsburgh, 2009.

- WHO. The Global burden of disease: 2004 update. WHO, Geneva, Switzerland 2008.
- Wildgrube C. Case studies on prophylactic long-term effects of oxcarbazepine in recurrent affective disorders. *International Clinical Psychopharmacology* 1990;5:89S-94S.
- Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2000;47:475-481.
- Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, Ketter TA. Divalproex therapy in medication-naive and mood-stabilizer-naive bipolar II depression. *Journal of Affective Disorders* 2001;67:207-212.
- Wu X, Chen PS, Dallas S, et al. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008;11(8):1123-1134.
- Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, et al. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Molecular Psychiatry* 2009;14(1):51-59.
- Yatham LN. Acute and maintenance treatment of bipolar mania: the role of atypical antipsychotics. *Bipolar Disorders* 2003;5(suppl.2):7-19.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorders* 2005;7(suppl.3):5-69.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Beaulieu S, Alda M, Baruch P, Daigneault A, Milev R, Young TL, Ravindran A, Shaffer A, Connolly M, Gorman CP. Guidelines Group, CANMAT. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disorders* 2006;8:721-739.
- Yatham LN, Kennedy SH, Shaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009;11(3):225-255.
- Yazici O, Kora K, Polat A, Saylan M. Controlled lithium discontinuation in bipolar patients with good response to long-term lithium prophylaxis. *Journal of Affective Disorders* 2004;80:269-271.
- Yildiz-Yesiloglu A, Ankerst DP. Neurochemical alterations of the brain in bipolar disorder and their implications for pathophysiology: a systematic review of the in vivo proton magnetic resonance spectroscopy findings. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30:969-995.
- Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an

initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *American Journal of Psychiatry* 2000;157:124-126.

Young AH, Macritchie KAN. Adverse syndromes associated with lithium, in *Adverse Syndromes and Psychiatric Drugs: A Clinical Guide* (eds. Haddad P, Dursun S, Deakin B) 2004, pp.89-124. Oxford University Press.

Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *The British Journal of Psychiatry* 2007;191:474-476.

Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology* 2007;195:357-367.

Zarate J, Singh J, Manji HK. Cellular plasticity cascades: targets for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2006;59:1006-1020.