

# **Fattori predittivi del decorso e dell'outcome del Disturbo Bipolare**

William H. Coryell, M.D.

---

È di fondamentale importanza per i pazienti con Disturbo Bipolare, i loro familiari e i medici curanti sapere quanto durerà la malattia, se e quando potrebbe presentarsi una ricaduta, come potrebbe evolvere nel tempo, e in che modo potrebbe condizionare la loro vita. Negli studi sul decorso del Disturbo Bipolare, ma soprattutto negli studi che valutano l'importanza prognostica delle caratteristiche che variano tra gli individui con il Disturbo Bipolare è possibile trovare risposta a queste domande. Tali caratteristiche comprendono caratteristiche demografiche, sintomatologia presente, decorso iniziale della malattia, personalità, risposta a pregressi trattamenti farmacologici e storia familiare.

Il Collaborative Depression Study (CDS) è una fonte dal valore unico per la descrizione della prognosi del Disturbo Bipolare considerate la dimensione del campione, la durata del follow-up e l'accuratezza delle valutazioni standardizzate, sia di quelle eseguite nel baseline sia di quelle eseguite nel follow-up. Come molti altri studi precedenti, lo studio CDS ha descritto i tempi di remissione dall'episodio indice, gli episodi di malattia e le ricorrenze, e i rispettivi fattori predittivi. Lo studio CDS ha descritto inoltre le ricorrenze a lungo termine, il decorso a lungo termine e la possibile evoluzione della malattia nel corso dei decenni, soprattutto in termini di durata dei cicli e persistenza dei sintomi.

Sono stati descritti inoltre altri aspetti correlati al Disturbo Bipolare come i sintomi psicotici, l'abuso di alcol, l'efficacia del trattamento e la stabilità diagnostica. In particolare, nel Capitolo 7 Fiedorowicz et al. si sono concentrati sulla polarità, e nel Capitolo 4 Judd et al. si sono concentrati sul tempo trascorso nelle specifiche categorie di polarità e gravità della malattia, tassi di cambi di polarità, l'effetto psicosociale dei diversi livelli di gravità dei sintomi dello spettro depressivo e maniacale, e l'importanza fondamentale della persistenza dei sintomi residui durante i periodi di remissione. In questo capitolo viene invece sottolineata l'importanza delle caratteristiche demografiche, della fenomenologia, del decorso iniziale della malattia, della storia familiare nell'andamento a lungo termine del Disturbo Bipolare.

## Metodi

---

Nel Capitolo 2, Endicott descrive in generale i metodi dello studio CDS, ma alcuni aspetti dovrebbero essere affrontati ora. I criteri RDC (Research Diagnostic Criteria) per un episodio maniacale sono sostanzialmente sovrapponibili ai criteri del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association 2000), ma i criteri RDC non escludono gli episodi indotti da terapia somatica o dagli effetti di una sostanza o di un farmaco. I criteri RDC per episodio ipomaniacale richiedono due dei sette sintomi, oppure tre se l'umore è solo irritabile, mentre nel DSM-IV-TR sono necessari tre sintomi, oppure quattro se l'umore è solo irritabile.

La definizione del Disturbo Schizoaffettivo secondo i criteri RDC è più ampia rispetto ai criteri del DSM-IV-TR e richiede la presenza di un solo sintomo schneideriano di primo livello (per esempio, deliri e trasmissione del pensiero) (Rosen et al. 2011) in aggiunta ad un sintomo maniacale. Molti pazienti con una diagnosi di Disturbo Schizoaffettivo secondo i criteri RDC riceverebbero invece una diagnosi di Disturbo Maniacale con caratteristiche psicotiche incongruenti rispetto all'umore secondo i criteri del DSM-IV-TR. In alcune analisi dello studio CDS sul Disturbo Bipolare venivano esclusi i pazienti con diagnosi di Mania Schizoaffettiva, mentre in altre analisi venivano esclusi solo coloro che presentavano principalmente il sottotipo schizofrenico, una categoria che presenta ampia sovrapposizione con il Disturbo Schizoaffettivo secondo i criteri del DSM-IV-TR. Nella Tabella 13.1 viene brevemente descritto il campione di pazienti bipolari del CDS. È importante notare come molti dei pazienti che al termine dello studio presentavano una diagnosi di Disturbo Bipolare non manifestavano tale diagnosi all'ingresso nello studio. In alcune analisi del CDS venivano presi in considerazione solo quei pazienti che presentavano una diagnosi di Disturbo Bipolare all'ingresso nello studio, mentre altre analisi prendevano in considerazione anche coloro che presentavano episodi maniacali o ipomaniacali nel corso del follow-up, pur con una storia pregressa silente per Disturbo Bipolare.

**TABELLA 13.1** Pazienti bipolari del Collaborative Depression Study che presentano almeno un anno di follow-up

	Pazienti bipolari di tipo II	Pazienti bipolari di tipo I
<i>N</i>	144	282
Sesso,% di femmine	66,0	53,9
Età, media (DS)	35,9 (13,4)	36,5 (13,1)
Diagnosi iniziale, <i>n</i>		
Unipolare	62	40
Bipolare II	80	15
Bipolare I	–	216
Pazienti ricoverati all'ingresso nello studio (%)	66,0	90,4

## Indici di outcome

### Durata degli episodi

Per quanto riguarda la descrizione della durata degli episodi di malattia, inizialmente le analisi descrivevano gli episodi riportati all'ingresso nello studio (Coryell et al. 1989; Keller 1988; Keller et al. 1986, 1992), in seguito gli episodi osservati in maniera prospettica nel corso dello studio (Coryell et al. 1989, 2001; Fiedorowicz et al. 2012; Keller et al. 1993; Turvey et al. 1999a), e infine venivano effettuate analisi che combinavano entrambe le descrizioni (Mysels et al. 2007; Solomon et al. 2009, 2010).

In uno dei primi studi emerse che gli episodi di malattia che presentavano i tempi di guarigione più lunghi erano gli episodi misti o a cicli rapidi, seguiti dagli episodi depressivi puri e poi dagli episodi maniacali puri (Keller 1988; Keller et al. 1986). La percentuale di pazienti che a un anno dall'insorgenza dell'episodio non era ancora guarita era rispettivamente del 32%, 22% e 7%. In una successiva analisi condotta dopo 5 anni di follow-up, si notò che i tempi di guarigione erano ampiamente sovrapponibili tra i Disturbi Bipolari di tipo I, II e non Bipolari, e che la guarigione era più rapida nel primo anno rispetto agli anni successivi (Coryell et al. 1989). La probabilità di guarigione aumentava con il diminuire dei punteggi settimanali di gravità, a conferma del fatto che il processo di guarigione si sviluppa gradualmente (Keller et al. 1992).

In uno studio effettuato sugli episodi di malattia osservati in maniera prospettica veniva smentita l'ipotesi che l'interruzione del trattamento con il litio condizionasse poi una perdita di risposta al trattamento con litio nell'episodio successivo (Coryell et al. 1998). Anzi, veniva osservata una risoluzione più rapida dei nuovi episodi maniacali dopo la riassunzione del litio, rispetto alla somministrazione di litio nell'episodio indice. Tale argomento viene discusso anche nel Capitolo 9.

In seguito vennero analizzati i tempi di risoluzione dall'episodio in relazione alla polarità dell'episodio di esordio del Disturbo Bipolare di tipo I e l'eventuale presenza di stabilità tra gli episodi successivi (Turvey et al. 1999b). Dalle analisi emerse che era presente una certa stabilità, in quanto i pazienti che avevano esordito con un episodio maniacale avevano maggiore probabilità di presentare una fase maniacale anche nei successivi episodi osservati in maniera prospettica, e lo stesso valeva per i pazienti che avevano esordito con un episodio depressivo. Si notava inoltre che i pazienti che esordivano con episodio depressivo presentavano episodi di durata maggiore. I pazienti che esordivano con episodi misti o a cicli rapidi presentavano tempi di risoluzione più lunghi anche per gli episodi successivi (Keller et al. 1993).

La lunga durata del follow-up consentiva di osservare in maniera prospettica un numero crescente di episodi, a tal punto che al termine dello studio era stato possibile osservare almeno un episodio per 219 pazienti con Disturbo Bipolare di tipo I e almeno cinque episodi per 102 pazienti (Solomon et al. 2009, 2010), per un totale di 1.208 episodi. La durata media degli episodi depressivi maggiori era di 15 settimane, il doppio rispetto alla durata media degli episodi maniacali (7 settimane) e degli episodi depressivi minori (7 settimane) e cinque volte maggiore rispetto agli episodi ipomaniacali (3 settimane). I tempi di risoluzione dell'episodio erano molto maggiori per gli episodi a rapidi cicli che presentavano sia Depressione Maggiore sia Mania (42 settimane), soprattutto se erano presenti caratteristiche miste (61 settimane). La tipologia dell'episodio venne presa in considerazione in un'analisi di sopravvivenza condotta con modello a effetti misti e raggruppamento in base al tempo, nella quale emergeva che i principali fattori predittivi di una risoluzione più lenta dell'episodio erano una maggiore gravità dell'episodio di esordio e la presenza di una maggiore morbilità cumulativa espressa come persistenza dei sintomi.

## Ricorrenza di malattia

In accordo con quanto riportato in letteratura, anche nello studio CDS i pazienti con Disturbo Bipolare presentavano tassi di ricaduta maggiore rispetto ai pazienti unipolari (Coryell et al. 1987, 1989; Winokur et al. 1993a). Sia per le Depressioni Unipolari sia per quelle Bipolari il tempo trascorso dall'episodio più recente era fortemente associato al rischio di ricorrenza a breve termine (Coryell et al. 1995). La probabilità di ricorrenza nei 6 mesi successivi per i Disturbi Bipolari di tipo I presentava un range dal 36%, quando l'episodio precedente era terminato 4-12 mesi prima, al 18%, se erano trascorsi circa 1-2 anni, al 10%, se erano trascorsi almeno 3 anni. Quindi, la probabilità di ricaduta era alta anche per quei pazienti che avevano presentato un periodo di remissione di almeno 3 anni. A 7 anni, l'87% dei pazienti aveva sviluppato un nuovo episodio di Mania o Depressione Maggiore. Anche i pazienti in trattamento con litio presentavano alti tassi di ricorrenza, così come quelli con buona compliance al trattamento, come testimoniato dai dosaggi plasmatici.

Il rischio di ricaduta a breve termine era influenzato anche dal tipo di episodio precedente, in particolare precedenti episodi misti o a cicli rapidi condizionavano tassi di ricaduta maggiori (Keller et al. 1993). Un altro fattore che aumentava il rischio di ricaduta a 5

anni era la familiarità per Mania (Winokur et al. 1993b). Ciò che è più interessante è il fatto che, come descritto nel Capitolo 7, il collegamento tra una famiglia bipolare e il rischio di ricorrenza è stato valutato anche in una recente analisi di pazienti che hanno preso parte allo studio CDS con una diagnosi di Disturbo Unipolare e hanno in seguito sviluppato un episodio di Mania o di Ipomania (Fiedorowicz et al. 2012). In un'analisi multivariata con l'età di esordio, i fattori correlati ad un minore tempo di ripresentazione di un nuovo episodio di Mania o di Ipomania erano la presenza di trattamento antidepressivo al momento dello switching, di caratteristiche psicotiche, di familiarità per Disturbo Bipolare.

Grazie alla lunga durata del follow-up e all'elevata frequenza con cui venivano effettuate le valutazioni, lo studio CDS permetteva di valutare l'ipotesi del "kindling" (Post et al. 1986). Secondo tale ipotesi episodi bipolari ripetuti rendono un individuo maggiormente vulnerabile allo sviluppo di episodi successivi, in particolare ciò si basa sull'osservazione del fatto che il tempo che intercorre tra un episodio e l'altro si riduce man mano che aumenta il numero degli episodi di malattia. Tale ipotesi viene confermata principalmente da studi retrospettivi (Roy-Byrne et al. 1985), anche se tali studi prevedono la possibilità di artefatti in quanto non vengono riportati gli episodi avvenuti in tempi più remoti. Al contrario, nelle osservazioni prospettiche dello studio CDS non è emerso alcun trend di diminuzione del tempo di ricorrenza attraverso episodi bipolari multipli e osservati in maniera prospettica (Turvey et al. 1999b; Winokur et al. 1994).

Ventisette pazienti hanno preso parte allo studio durante un episodio maniacale e non avevano mai presentato alcun episodio depressivo (Solomon et al. 2003). Di questi pazienti, solo 7 non svilupparono alcun episodio depressivo nei 15-20 anni di follow-up, a testimonianza del fatto che solo una piccola percentuale di pazienti con Disturbo Bipolare di tipo I presenta una vera Mania Unipolare.

## Peso dei sintomi

Nella descrizione dell'andamento del Disturbo Bipolare spesso sono stati utilizzati come unica misura basata sui sintomi i tempi di remissione dall'episodio e la ricorrenza dell'episodio. Questo approccio, seppur utile, non prende in considerazione la gravità dei sintomi nel corso di un intero episodio e nel corso stesso della malattia. Abou-Saleh e Coppen (1986) hanno per primi proposto un approccio che tenesse conto della gravità dei sintomi che oggi è noto come *morbilità affettiva* o *peso dei sintomi*. Lo studio CDS nel suo lungo follow-up ha utilizzato molto tale approccio, utile a quantificare la sintomatologia su lunghi periodi.

Con tale approccio un gruppo di pazienti con Disturbo Bipolare di tipo I che presentavano un episodio depressivo maggiore o di Mania per tutta la durata del quindicesimo anno di follow-up veniva identificato come un gruppo con prognosi negativa (Coryell et al. 1998). In un'analisi di regressione emergeva che gli unici fattori che distinguevano il gruppo di pazienti con prognosi negativa rispetto agli altri erano la presenza di una compromissione del funzionamento globale nei 5 anni precedenti l'ingresso nello studio e la persistenza di sintomi depressivi nei primi 2 anni di follow-up.

Veniva in seguito utilizzata una misurazione della persistenza dei sintomi per valutare se la presenza di familiarità per Disturbo Bipolare fosse associata alla qualità della risposta al litio, così come era accaduto per il livello della sintomatologia durante il trattamento con litio (Coryell et al. 2000). A differenza degli studi precedenti (Grof et al. 1994, 2002), non emergeva alcuna correlazione tra la familiarità per Disturbo Bipolare e il livello di gravità dei sintomi. Un maggior livello di gravità dei sintomi era invece associato alla presenza di familiarità per Depressione Maggiore Ricorrente senza Disturbo Bipolare.

Invece, la presenza di sintomi psicotici non era associata ai tempi di remissione o di ricaduta ma alla quantità di tempo trascorsa in corso di episodio depressivo o maniacale nel corso dei 15 anni di osservazione (Coryell et al. 2001) e alla presenza di una maggiore gravità della sintomatologia depressiva (Capitolo 6). Tra il gruppo unipolare e bipolare non si notava alcuna differenza nel numero di settimane di follow-up con presenza di psicosi attiva in relazione alla presenza di sintomi psicotici nella valutazione iniziale. Tuttavia, la presenza di sintomi psicotici nella valutazione iniziale di un episodio depressivo era fortemente predittiva della durata della Psicosi attiva. Al contrario, la presenza di sintomi psicotici nella valutazione iniziale di un episodio maniacale non condizionava la persistenza di una Psicosi attiva.

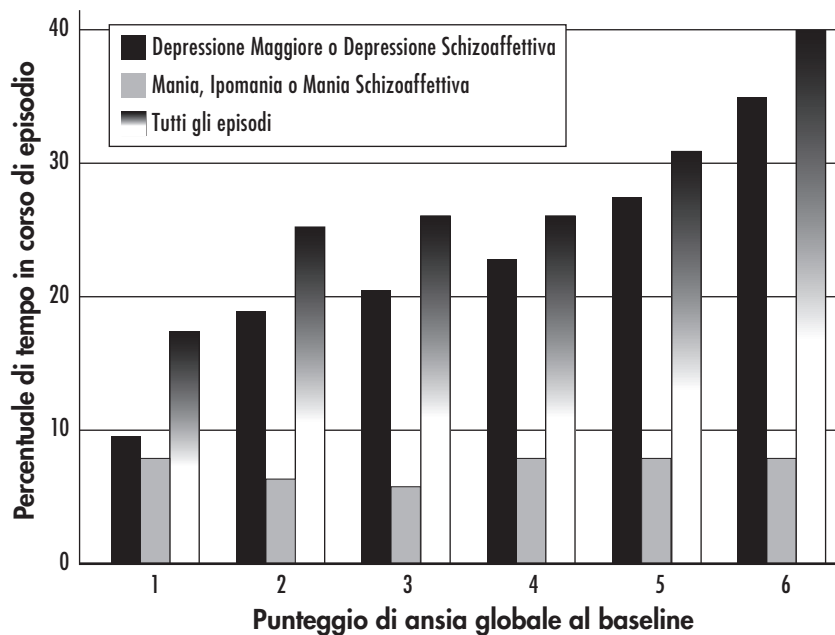
Abbiamo valutato anche il valore prognostico della durata degli episodi di malattia nei rapidi ciclatori (Coryell et al. 2003). La presenza di rapidi cicli era correlata ad una maggior persistenza di sintomi depressivi nel follow-up, anche se nel corso dello studio quattro dei cinque casi individuati interrompevano l'andamento a rapidi cicli nel corso dei 2 anni successivi di follow-up.

Nel corso dello studio CDS veniva individuata una serie di variabili che, se misurate nei primi 5 anni di follow-up, avevano valore predittivo della gravità dei sintomi nei successivi 5 anni di follow-up (Mysels et al. 2007). Venivano prese in considerazione diverse variabili tra cui il tempo trascorso in corso di episodi di malattia, l'intensità della sintomatologia nel corso degli episodi, la frequenza e la caratteristica degli switch di malattia, il numero di episodi, le settimane di abuso di alcol e di sostanze. In un'analisi multivariata si rilevò che le uniche variabili che, se misurate nei primi 5 anni di follow-up avevano valore predittivo della gravità sintomi nei successivi 5 anni di malattia, erano il numero di settimane di Mania, Ipomania o stato misto, e soprattutto il numero di settimane di un episodio depressivo maggiore o minore. Le altre variabili non avevano alcun valore predittivo, anche se in una successiva analisi univariata emergeva un certo grado di correlazione di queste variabili con la successiva morbilità affettiva.

Grazie alle dimensioni del campione dello studio CDS e alla sua durata, è stato possibile valutare se la persistenza dei sintomi nel Disturbo Bipolare di tipo I si modificasse nel corso degli anni, e se fossero quindi presenti differenze tra i gruppi di pazienti più giovani, di età adulta e più anziani (Coryell et al. 2009). Dalle analisi emerse che era presente una significativa maggiore morbilità depressiva, ma non maniacale o ipomaniacale, nei gruppi di pazienti più giovani (18-29 anni) e di età adulta (30-44 anni) in 4 periodi quinquennali, mentre non era presente per quei pazienti che all'ingresso nello studio avevano più di 44 anni.

È stato di recente valutato il valore prognostico della presenza di sintomatologia ansiosa nella valutazione iniziale sul successivo decorso di malattia (Coryell et al. 2009). L'intensità della sintomatologia ansiosa riportata dal paziente viene quantificata da due item della scala a 6 punti dell'intervista diagnostica iniziale, un item che riporta l'ansia somatica (per esempio, la presenza di sintomi fisici correlati all'ansia) e un item che riporta l'ansia psichica. La somma dei punteggi dei due item è fortemente correlata al numero di settimane trascorse in corso di episodio depressivo nei successivi due decenni di follow-up, e con una correlazione solo lievemente inferiore per le decadi successive. È importante sottolineare che la presenza di un Disturbo d'Ansia concomitante non era risultata predittiva della morbilità depressiva.

È stato inoltre valutato il valore predittivo della somma dei sei punteggi individuali sui sintomi ansiosi in relazione alla successiva morbilità depressiva (Coryell et al. 2012). È emersa una correlazione per gradi anche tra l'intensità dei sintomi ansiosi nella valutazione di base e la successiva morbilità sia nei pazienti unipolari sia in quelli bipolari (Figura 13.1). Tale correlazione era mantenuta anche nelle valutazioni eseguite nei 5 anni di valutazione compresi tra i 20 e i 25 anni. Tali risultati indicano che la presenza di un elevato livello di sintomatologia ansiosa durante un episodio depressivo individuano non solo un tipo particolare di episodio, ma un tipo particolare di malattia, le cui caratteristiche persistono poi nella morbilità depressiva.



**FIGURA 13.1** Il punteggio di ansia globale nella valutazione iniziale e percentuale di tempo successivo trascorso in corso di episodio depressivo o maniaco in 427 pazienti con Disturbo Bipolare.

---

## Implicazioni cliniche

---

- Gli episodi dell'umore che includono un viraggio di fase, soprattutto quelli che esordiscono con una fase depressiva, presentano una durata maggiore rispetto agli altri episodi.
  - Il tempo trascorso dall'ultimo episodio e la presenza di viraggio di fase nell'episodio precedente sono fattori predittivi del rischio di ricorrenza a breve termine.
  - La persistenza di sintomi depressivi è un fattore predittivo di maggiore morbilità nel lungo termine.
  - La presenza di sintomi psicotici in un episodio maniacale è associato ad una maggiore gravità dei sintomi nel decorso a lungo termine, ma non risulta associata ad una maggiore probabilità di persistenza di psicosi.
  - Nel corso di successivi episodi non si verifica un accorciamento del tempo di ricorrenza.
  - La presenza di cicli rapidi nella maggior parte dei casi tende a cessare, ma condiziona una maggiore gravità dei sintomi nel decorso a lungo termine.
  - La presenza di grave sintomatologia ansiosa individua un particolare tipo di malattia bipolare caratterizzata da una maggiore morbilità depressiva nel lungo termine.
- 

## Bibliografia

---

- Abou-Saleh MT, Coppen A: Who responds to prophylactic lithium? *J Affect Disord* 10:115-125, 1986
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 [trad. it. Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 4a ed. Milano, Masson, 2002]
- Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, et al: The significance of past mania or hypomania in the course and outcome of major depression. *Am J Psychiatry* 144:309-315, 1987
- Coryell W, Keller M, Endicott J, et al: Bipolar II illness: course and outcome over a fiveyear period. *Psychol Med* 19:129-141, 1989
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al: The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: the importance of episode recency. *J Affect Disord* 33:201-206, 1995
- Coryell W, Solomon D, Leon AC, et al: Lithium discontinuation and subsequent effectiveness. *Am J Psychiatry* 155:895-898, 1998
- Coryell W, Akiskal H, Leon AC, et al: Family history and symptom levels during treatment for bipolar I affective disorder. *Biol Psychiatry* 47:1034-1042, 2000
- Coryell W, Leon AC, Turvey C, et al: The significance of psychotic features in manic episodes: a report from the NIMH collaborative study. *J Affect Disord* 67:79-88, 2001
- Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al: The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60:914-920, 2003



- Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG, et al: Anxiety and outcome in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 166:1238-1243, 2009
- Coryell W, Solomon D, Leon A, et al: A dissection of the effects of anxiety features on the long-term course of depressive disorders. *Br J Psychiatry* 200:210-215, 2012
- Fiedorowicz JG, Endicott J, Solomon DA, et al: Course of illness following prospectively observed mania or hypomania in individuals presenting with unipolar depression. *Bipolar Disord* 14:664-671, 2012
- Grof P, Alda M, Grof E, et al: Lithium response and genetics of affective disorders. *J Affect Disord* 32:85-95, 1994
- Grof P, Duffy A, Carazzoni P, et al: Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 63:942-947, 2002
- Keller MB: The course of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 49 (suppl):4-7, 1988
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al: Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 255:3138-3142, 1986
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, et al: Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: a 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 49:809-816, 1992
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al: Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 181:238-245, 1993
- Mysels DJ, Endicott J, Nee J, et al: The association between course of illness and subsequent morbidity in bipolar I disorder. *J Psychiatr Res* 41:80-89, 2007
- Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC: Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 149:191-201, 1986
- Rosen C, Grossman LS, Harrow M, et al: Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia. *Compr Psychiatry* 52:126-131, 2011
- Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, et al: The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 317:1-34, 1985
- Solomon DA, Leon AC, Endicott J, et al: Unipolar mania over the course of a 20-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 160:2049-2051, 2003
- Solomon DA, Leon AC, Endicott J, et al: Empirical typology of bipolar I mood episodes. *Br J Psychiatry* 195:525-530, 2009
- Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, et al: Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry* 67:339-347, 2010
- Turvey CL, Coryell WH, Arndt S, et al: Polarity sequence, depression, and chronicity in bipolar I disorder. *J Nerv Ment Dis* 187:181-187, 1999a
- Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, et al: Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 99:110-119, 1999b
- Winokur G, Coryell W, Endicott J, et al: Further distinctions between manic-depressive illness (bipolar disorder) and primary depressive disorder (unipolar depression). *Am J Psychiatry* 150:1176-1181, 1993a
- Winokur G, Coryell W, Keller M, et al: A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 50:457-465, 1993b
- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, et al: Manic-depressive (bipolar) disorder: the course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatr Scand* 89:102-110, 1994