

Aleksandra Gorostowicz¹, Marcin Siwek²

Trudności w diagnostyce choroby afektywnej dwubiegunowej

Difficulties in the diagnosis of bipolar affective disorder

¹ Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

² Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Marcin Siwek, Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 21a, 31-501 Kraków, e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Streszczenie

Choroba afektywna dwubiegunowa cechuje się wysoką nawrotowością, wczesnym początkiem, rodzinnym występowaniem i tendencją do progresji. Bardzo często zdarza się, że długo pozostaje nierozpoznana albo niewłaściwie zakwalifikowana jako inne zaburzenie (nawet 1/3 pacjentów może być błędnie zdiagnozowana przez 10 lat lub dłużej). Najczęściej mylona jest z depresją nawracającą, zaburzeniami lękowymi, schizofrenią i zaburzeniami osobowości. Zbyt późne wykrycie objawów dwubiegunowości i postawienie diagnozy choroby afektywnej dwubiegunowej pociąga za sobą istotne konsekwencje kliniczne, w tym opóźnienie rozpoczęcia właściwej farmakoterapii, wyższą liczbę nawrotów, większą częstość prób samobójczych i hospitalizacji, rozwój oporności na leczenie i ryzyko szybkiej zmiany faz. Trudności diagnostyczne wynikają m.in. z faktu, że obraz kliniczny spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej jest bardzo zróżnicowany, a choroba przebiega z nietypowymi bądź subklinicznymi objawami. Ponadto wiedza na temat kryteriów rozpoznawania zaburzeń z kręgu spektrum dwubiegunowego nie jest wystarczająco rozpowszechniona, a pacjenci i ich bliscy bywają bezkrytyczni i zbyt rzadko zgłaszają objawy maniakalne/hipomaniakalne. W celu zwiększenia precyzji procesu diagnostycznego zaleca się – m.in. u osób z diagnozą depresji – stosowanie przesiewowych kwestionariuszy oraz zwracanie szczególnej uwagi na specyficzne cechy depresji, które częściej występują w zaburzeniach ze spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. Obecnie diagnozę stawia się na podstawie wywiadu i obserwacji obrazu klinicznego. Trwają jednak poszukiwania wskaźników biologicznych (biomarkerów), które mogłyby odzwierciedlać obecność stanu chorobowego czy też korelować z fazami choroby i jej nasileniem.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, diagnostyka, zaburzenia nastroju, błędy diagnostyczne, spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej

Abstract

Bipolar affective disorder is characterised by a high recurrence, early onset, family history and predilection for progression. Frequently, it remains undiagnosed or misdiagnosed as another disorder, with as many as one third of all patients remaining misdiagnosed for 10 years or longer. It is most commonly misconstrued as recurrent unipolar depression, anxiety disorders, schizophrenia or personality disorders. A delayed recognition of bipolar symptoms is associated with significant clinical consequences, including delayed introduction of appropriate pharmacotherapy, a higher recurrence, greater suicidal attempt and hospital stay rate, developing resistance to medication and a risk for a rapid shift of moods. The diagnostic difficulties result from the fact that the clinical picture of the bipolar spectrum is very diverse, with the disease often manifesting with atypical or subclinical symptoms. Also, adequate knowledge of the diagnostic criteria tends to be missing, and patients and their families tend to lack a critical approach, rarely reporting manic/hypomaniac symptoms. To increase the accuracy of the diagnostic process, the use of screening questionnaires is recommended in the case of patients e.g. diagnosed with depression as well as vigilance for depressive symptoms more commonly experienced in the conditions from the bipolar spectrum. Currently, the diagnosis of bipolar affective disorder is based on history and careful evaluation of the clinical picture, yet research aimed at finding clinically relevant biomarkers, correlating with the condition's alternate episodes or its severity, is under way.

Keywords: bipolar affective disorder, diagnosis, mood disorders, misdiagnosis, bipolar spectrum

WSTĘP

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) to ciężkie i częste zaburzenie psychiczne, cechujące się wysoką nawrotowością, wczesnym początkiem, rodzinnym występowaniem i tendencją do progresji (Kiejna, 2012; Muneer, 2016). Śmiertelność w grupie pacjentów z ChAD jest wysoka, zarówno z powodu samobójstw (z badań obejmujących populację europejską wynika, że 21–54% osób z ChAD w ciągu całego życia podejmuje próbę samobójczą) (Fajutrao *et al.*, 2009), jak i współtowarzyszących schorzeń psychiatrycznych (uzależnienie od alkoholu lub innych substancji) czy somatycznych (m.in. choroby układu krążenia, cukrzyca, otyłość) (Fajutrao *et al.*, 2009). Wśród chorób psychicznych i zaburzeń związanych z nadużywaniem substancji ChAD jest piątą przyczyną utraty lat życia skorygowanej niepełnosprawnością (*disability-adjusted life years*, DALYs) (Ferrari *et al.*, 2016). Złożona patofizjologia ChAD nie została dotąd dobrze poznana (Hilty *et al.*, 2006), udało się jednak zidentyfikować wiele czynników, m.in. biologicznych, społecznych i psychologicznych, prawdopodobnie przyczyniających się do rozwoju choroby (Miklowitz i Johnson, 2006).

Obecnie diagnozę stawia się na podstawie wywiadu i obserwacji obrazu klinicznego (Sagar i Pattanayak, 2017). Brak obiektywizacji procesu diagnostycznego ma wpływ na opóźnione rozpoznanie ChAD (Sagar i Pattanayak, 2017). Między wystąpieniem pierwszych objawów choroby a jej rozpoznaniem mija wiele lat (bywa, że nawet ponad 10) (Dudek *et al.*, 2013; Scott i Leboyer, 2011), tymczasem we wczesnych fazach choroby odnotowuje się lepszą odpowiedź na leczenie (Swann *et al.*, 2005). Progresja ChAD wiąże się z pogorszeniem funkcji poznawczych i funkcjonowania społecznego, wzrostem ryzyka lekooporności oraz mniejszą skutecznością oddziaływań psychospołecznych i psychoedukacyjnych (Muneer, 2016; Siwek *et al.*, 2012). Według raportu za rok 2015 koszty, jakie poniosło w tymże roku społeczeństwo USA z powodu ChAD typu I, wyniosły 202,1 miliarda dolarów (Cloutier *et al.*, 2018).

INFORMACJE OGÓLNE

W obecnie stosowanych systemach kwalifikacyjnych pojęcie „zaburzenie afektywne dwubiegunowe” odnosi się do grupy schorzeń afektywnych, w których przebiegu pacjenci doświadczają epizodów obniżonego i podwyższonego (lub drażliwego) nastroju. Według 10. edycji Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD-10) zaburzenia dwubiegunowe rozpoznaje się w przypadku wystąpienia co najmniej dwóch epizodów chorobowych z wyraźnie zaburzonym nastrojem i aktywnością, przy czym co najmniej jednym przebytym epizodem musi być epizod maniakałny, hipomaniakałny lub mieszany (ICD-10, 2000). W ICD-10 nie wyróżniono poszczególnych typów ChAD.

Z kolei w 5. edycji klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5) wśród zaburzeń dwubiegunowych i pokrewnych wyróżniono: ChAD typu I (pacjent przebył co najmniej jeden typowy epizod maniakałny z dodatkowymi epizodami depresyjnymi i hipomaniakałnymi lub bez nich), ChAD typu II (pacjent miał co najmniej jeden epizod depresyjny i jeden hipomaniakałny, nie występowały pełne epizody maniakałne) oraz zaburzenie cyklotymiczne (trwające co najmniej 2 lata okresy podwyższonego i obniżonego nastroju, które nie spełniają kryteriów pełnego epizodu zaburzenia nastroju). Wyszczególniono także kategorię obejmującą zaburzenia dwubiegunowe spowodowane inną chorobą/innym problemem zdrowotnym lub substancjami psychoaktywnymi. W końcu w DSM-5 (podobnie jak w ICD-10) pojawia się możliwość zdiagnozowania „innego określonego (bądź nieokreślonego) zaburzenia dwubiegunowego i pokrewnego” – tych kategorii używa się, gdy chory nie może otrzymać bardziej sprecyzowanej diagnozy zaburzenia dwubiegunowego (Severus i Bauer, 2013).

Od ponad 20 lat rozszerzane jest znaczenie pojęcia „dwubiegunowość” (Reddy, 2012). W literaturze opisano m.in. szerszy zakres fenomenów dwubiegunowych, określane mianem „spektrum ChAD”. W ramach spektrum Akiskal i inni badacze wyróżnili kilka podtypów choroby (Akiskal, 2007; Akiskal i Pinto, 1999; Ng *et al.*, 2008):

- **typ I** – klasyczny wariant z epizodami depresyjnymi i maniakałnymi;
- **typ II** – duża depresja + spontaniczne epizody hipomaniakałne;
- **typ II 1/2** – duża depresja + cyklotymia;
- **typ III** – duża depresja + hipomania wywołana lekami przeciwdepresyjnymi;
- **typ III 1/2** – duża depresja + hipomania wywołana alkoholem lub innymi substancjami psychoaktywnymi;
- **typ IV** – duża depresja u osoby z temperamentem hipertymicznym;
- **typ V** – depresja z epizodami mieszanymi;
- **typ VI** – z cechami pseudootępienia depresyjnego (wariant o późnym początku).

Angst zasugerował stosowanie alternatywnych kryteriów hipomanii, według których do rozpoznania wystarczyłyby jakiegokolwiek objawy hipomaniakałne, a czas ich trwania byłby dowolny (zamiast określonego w aktualnych klasyfikacjach minimum – 4 dni). Wprowadził on również pojęcie „małej choroby dwubiegunowej” (*minor bipolar disorder*), na której obraz mają składać się mniej nasilone objawy depresyjne (np. dystymia, mała depresja czy krótkotrwała nawracająca depresja) oraz epizody hipomaniakałne (Angst *et al.*, 2003). W 2001 roku Ghaemi i wsp. zaproponowali heurystyczną definicję i kryteria rozpoznawania zaburzenia typu spektrum ChAD (*bipolar spectrum disorder*) (tab. 1), niebędącego chorobą dwubiegunową typu I lub II i wypełniającego przestrzeń obrazów psychopatologicznych pomiędzy chorobą jednobiegunową a ChAD typu II (Ghaemi *et al.*, 2001).

A. Wystąpienie co najmniej jednego epizodu dużej depresji
B. Brak spontanicznie występujących epizodów manii lub hipomanii
C. Jedno z poniższych + dwa z punktu D bądź oba z poniższych + jedno z punktu D <ul style="list-style-type: none"> • ChAD u krewnego pierwszego stopnia • wystąpienie epizodu manii/hipomanii wywołanego stosowaniem leków przeciwdepresyjnych
D. Jeśli nie jest spełnione żadne z kryteriów z punktu C, musi być obecne co najmniej 6 z poniższych 9 cech <ul style="list-style-type: none"> • osobowość hipertymiczna • więcej niż 3 epizody depresji w życiu • nawracające krótkotrwałe epizody depresyjne (trwające średnio krócej niż 3 miesiące) • objawy depresji atypowej • epizody depresji psychotycznej • wczesne wystąpienie epizodu depresyjnego (przed 25. rokiem życia) • depresja w okresie poporodowym • szybka utrata działania leków przeciwdepresyjnych (działanie w ostrym leczeniu epizodu, ale brak skuteczności w profilaktyce) • brak poprawy po 3 lub więcej kuracjach lekami przeciwdepresyjnymi

Tab. 1. Kryteria Ghaemiego dla zaburzenia typu spektrum ChAD

Pojęcie „spektrum ChAD” może wciąż ulegać redefinicji – w badaniach wskazuje się na znaczenie m.in. krótkotrwałej depresji nawracającej (opisano skuteczność lamotryginy w leczeniu tego zaburzenia) (Ravindran i Ravindran, 2007).

EPIDEMIOLOGIA I PRZEBIEG CHOROBY

Rozpowszechnienie zaburzeń dwubiegunowych w skali świata wynosi 2–5%, w zależności od przyjętej definicji dwubiegunowości. Szacuje się, że na ChAD typu I choruje około 1%, a na ChAD typu II – 1,1% populacji. Uwzględniając pozostałe postacie kliniczne ChAD, częstość zaburzeń ze spektrum dwubiegunowego (w jego najwęższym rozumieniu) to około 4,5% (Merikangas *et al.*, 2007). ChAD typu I występuje niemal równie często u kobiet i u mężczyzn, natomiast ChAD typu II częściej dotyczy kobiet (Hilty *et al.*, 2006). Przebieg ChAD charakteryzujący się wyłącznie nawrotami manii należy do rzadkości. Większość pacjentów z ChAD, niezależnie od podtypu choroby, doświadcza większej liczby epizodów depresyjnych niż maniackalnych czy hipomaniackalnych (Rybakowski, 2012).

TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE

Bardzo często zdarza się, że ChAD długo pozostaje nierozpoznana bądź mylnie zdiagnozowana jako inne zaburzenie. Średni czas między początkiem choroby a postawieniem właściwej diagnozy wynosi 5–10 lat (Phillips i Kupfer, 2013). Ponad 60% osób z rozpoznaniem ChAD podaje, że wcześniej otrzymało od jednej do czterech innych diagnoz (Scott i Leboyer, 2011), a nawet 1/3 pacjentów może być błędnie zdiagnozowana przez 10 lat albo dłużej (Singh i Rajput, 2006). W ramach projektu prowadzonego w 2000 roku przez National Depressive and Manic-depressive Association (NMDA) ustalono, iż ChAD najczęściej mylono z chorobą afektywną jednobiegunową (60%),

zaburzeniami lękowymi (26%), schizofrenią (18%) i zaburzeniami osobowości (17%) (Hirschfeld *et al.*, 2003). Szacuje się, że aż 20–30% pacjentów zgłaszających się do lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej z objawami depresyjnymi lub lękowymi może tak naprawdę mieć ChAD (Manning, 2010).

Zbyt późne wykrycie objawów dwubiegunowości i postawienie diagnozy ChAD pociąga za sobą istotne konsekwencje kliniczne, do których należą:

- opóźnienie rozpoczęcia właściwej farmakoterapii (wiadomo bowiem, że we wczesnych fazach choroby pacjenci lepiej reagują na leczenie) (Swann *et al.*, 2005);
- większa liczba nawrotów (Singh i Rajput, 2006);
- nieskuteczna monoterapia lekami przeciwdepresyjnymi, dodatkowo zwiększająca ryzyko przejścia fazy depresyjnej w maniackalną lub przebiegu z szybką zmianą faz (*rapid cycling*) (Singh i Rajput, 2006);
- ryzyko mniejszej skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej (Scott *et al.*, 2006);
- wzrost kosztów ekonomicznych (Singh i Rajput, 2006);
- częstsze hospitalizacje (Singh i Rajput, 2006);
- większa częstość prób samobójczych (Singh i Rajput, 2006).

Ponadto nierozpoznanie ChAD może przyczynić się do rzekomej lekooporności depresji (Correa *et al.*, 2010).

CHAD A DEPRESJA NAWRACAJĄCA

Trudność w różnicowaniu między depresją nawracającą a ChAD wynika m.in. z faktu, iż pierwszym epizodem w przebiegu ChAD jest najczęściej epizod depresyjny (Phillips i Kupfer, 2013). Co więcej, pacjenci z ChAD zarówno typu I, jak i typu II w całym okresie chorowania częściej znajdują się w fazie depresji niż manii czy hipomanii. W dwóch badaniach z około 13-letnim okresem obserwacji wykazano, że:

- osoby z rozpoznaniem ChAD typu I były w remisji przez niewiele ponad połowę czasu, objawy depresyjne występowały przez prawie 32%, a maniackalne/hipomaniackalne – przez niecałe 9% okresu obserwacji (Judd *et al.*, 2002);
- osoby z rozpoznaniem ChAD typu II były w remisji przez mniej niż połowę czasu, objawy depresyjne występowały przez około 50%, a hipomaniackalne – przez nieco ponad 1% okresu obserwacji (Judd *et al.*, 2003).

Pacjenci z ChAD typu II znacznie częściej zgłaszają się po pomoc lekarską z powodu objawów depresyjnych niż hipomaniackalnych (często ignorowanych), co dodatkowo mogłoby tłumaczyć trudności diagnostyczne (Phillips i Kupfer, 2013).

Zjawisko konwersji diagnozy z depresji nawracającej do ChAD jest szeroko opisywane w literaturze. Według opublikowanych w 2013 roku wyników badania Dudek i wsp. problem zmiany diagnozy na ChAD może dotyczyć nawet 1/3 pacjentów z wcześniej rozpoznaną depresją; średni czas do konwersji wynosił ponad 9 lat (Dudek *et al.*, 2013). Z dużego, wielośrodkowego polskiego badania DEP-BI,

przeprowadzonego na grupie chorych, którzy przebyli minimum jeden epizod dużej depresji, wynikało, że aż 61,2% pacjentów spełniało kryteria spektrum ChAD (Rybakowski *et al.*, 2005). W 2017 roku w „Bipolar Disorders” opublikowano wyniki metaanalizy badań na temat konwersji diagnozy z zaburzenia afektywnego jednobiegunowego na dwubiegunowe – jak się okazało, ryzyko takiej zmiany jest największe w pierwszych latach chorowania i maleje z czasem, a po 10 latach obserwacji średni odsetek pacjentów, u których dokonano zmiany diagnozy na ChAD, wynosił prawie 13% (Kessing *et al.*, 2017). Wykazano również, m.in. w ramach polskiego wielośrodkowego badania TRES-DEP, że u osób z depresją lekooporną częściej stwierdza się cechy spektrum zaburzeń dwubiegunowych (w porównaniu z osobami bez depresji lekoopornej) (Dudek *et al.*, 2010; Kiejna *et al.*, 2010).

Bardziej szczegółowo różnicowanie między depresją jedno- i dwubiegunową opisano w dalszej części artykułu.

CHAD A SCHIZOFRENIA

Jak już wspomniano, część osób z ChAD otrzymuje błędną diagnozę schizofrenii. Wynika to z występowania podczas epizodów zaburzeń nastroju cech psychotycznych: urojeń lub halucynacji (zgodnych bądź niezgodnych z nastrojem), dezorganizacji myślenia i zachowania oraz objawów negatywnych (Demily *et al.*, 2009). Objawy psychotyczne w trakcie pierwszych epizodów maniakałnych częściej są niezgodne z nastrojem niż na późniejszym etapie choroby, co zwiększa ryzyko postawienia początkowej błędnej diagnozy (Swann *et al.*, 2005). Nawet u 10–20% pacjentów będących w manii psychotycznej stwierdza się objawy pierwszorzędowe według Schneidera, tradycyjnie traktowane jako patognomoniczne dla schizofrenii (Rosen *et al.*, 2011; Siwek *et al.*, 2012).

Dodatkowe obszary, w których może dochodzić do trudności diagnostycznych i postawienia błędnej diagnozy zaburzeń z kręgu schizofrenii, to (Siwek *et al.*, 2012):

- trudność w rozróżnieniu między formalnymi zaburzeniami myślenia a charakterystyczną dla manii gonitwą myśli;
- brak obecności pełnych remisji między epizodami ChAD, co może zostać błędnie zakwalifikowane jako objawy deficytowe schizofrenii;
- możliwość występowania paranoicznych cech osobowości u pacjenta z ChAD;
- obecność objawów wtórnych do występujących w przebiegu manii: deprivacji snu, ograniczenia przyjmowania płynów i pokarmów;
- błędne kwalifikowanie objawów katatonicznych jako charakterystycznych dla schizofrenii.

CHAD A ZABURZENIA OSOBOWOŚCI

Charakterystyczny dla pacjentów z ChAD jest wysoki wskaźnik współwystępowania zaburzeń osobowości z wiązki B (osobowość antyspołeczna, histrioniczna,

narcystyczna, z pogranicza) oraz C (unikająca, zależna, obsesyjno-kompulsyjna) (NICE Clinical Guidelines, 2006). Według niektórych badań prawie 40% pacjentów z ChAD będących w fazie eutmii spełnia kryteria rozpoznania zaburzenia osobowości (Kay *et al.*, 1999). W szczególności zaburzenie osobowości typu borderline (osobowość z pogranicza – *borderline personality disorder*, BPD) następcza trudności w diagnostyce różnicowej ChAD. Wiadomo bowiem, że jedną z głównych cech tego zaburzenia jest nadmierna reaktywność nastroju i niestabilność afektywna, co może przypominać przebieg ChAD, zwłaszcza w wariacie *ultra-rapid cycling* (NICE Clinical Guidelines, 2006). Nawet do 80% pacjentów z BPD wykazuje pewne cechy dwubiegunowości, stąd część autorów stawia pytanie, czy to zaburzenie może być uznane za element spektrum ChAD (Deltito *et al.*, 2001). U około 10–20% chorych z ChAD rozpoznaje się współistniejące BPD, a u około 20% pacjentów z BPD rozpoznawano ChAD (Zimmerman i Morgan, 2013). BPD wydaje się częściej współistnieć z ChAD typu II niż typu I (Zimmerman i Morgan, 2013).

Podczas różnicowania ChAD z zaburzeniami osobowości warto wziąć pod uwagę następujące wskazówki:

- u pacjentów ze zmiennym nastrojem i zaburzeniami funkcjonowania w pierwszej kolejności trzeba rozważyć diagnozę ChAD, a dopiero później – zaburzenia osobowości;
- rozpoczynając leczenie farmakologiczne u osoby z podejrzeniem ChAD, najpierw należy się upewnić, że leczenie jest adekwatne (by ustabilizować objawy), a następnie rozważyć współistniejące zaburzenie osobowości (NICE Clinical Guidelines, 2006).

W tab. 2 i 3 zaprezentowano podobieństwa i różnice między ChAD a BPD.

CHAD A ZABURZENIA LĘKOWE I NADUŻYWANIE SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH

Najczęstszymi zaburzeniami psychicznymi towarzyszącymi ChAD są zaburzenia lękowe oraz uzależnienie od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych (Jaeschke *et al.*, 2011). Ryzyko wystąpienia zaburzeń lękowych (zwłaszcza zaburzenia lękowego uogólnionego, lęku napadowego, fobii społecznej i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego) u pacjentów z ChAD jest znacznie (nawet dwukrotnie) większe niż u pacjentów z depresją nawracającą (Jaeschke *et al.*, 2011; Singh i Rajput, 2006; Siwek *et al.*, 2012). Największe ryzyko zaburzeń lękowych dotyczy kobiet i osób z rozpoznaniem ChAD typu II (McIntyre *et al.*, 2006). Współistnienie zaburzeń lękowych u pacjentów z ChAD oznacza wzrost ryzyka nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych (McIntyre *et al.*, 2006). W przypadku chorych z depresją i objawami lękowymi powinno się więc – z uwagi na wysokie wskaźniki współwystępowania lęku i ChAD – rozszerzyć badanie w kierunku niezdiagnozowanej do tej pory ChAD.

ChAD	BPD
<ul style="list-style-type: none"> • Dodatni wywiad rodzinny w kierunku dwubiegunowości • Większa skuteczność leków normotymicznych • Bardziej nasilona deterioracja funkcji poznawczych • Większa częstość samobójstw dokonanych • Większe ubytki istoty białej i szarej mózgu • Spadek aktywności w grzbietowo-bocznej i grzbietowo-przysródkowej korze przedczołowej • Częstsze występowanie dysfunkcji mitochondrialnych 	<ul style="list-style-type: none"> • Zaburzony obraz samego siebie (<i>self</i>) • Niestalość w stosunkach interpersonalnych, skutkująca znacznym zaburzeniem relacji • Większa impulsywność • Większa częstość prób samobójczych • Częstsze zmiany nastroju

Tab. 2. Cechy różniące ChAD i BPD (Bassett, 2012)

Nadużywanie substancji psychoaktywnych (SPA) także często współistnieje z ChAD (nawet około 40% pacjentów nadużywa alkoholu lub SPA) (Singh i Rajput, 2006) i wiąże się z ryzykiem rozwoju uzależnienia. W niektórych badaniach wykazano, że czas do wystąpienia kolejnego epizodu zaburzenia nastroju jest krótszy u osób z towarzyszącym uzależnieniem od alkoholu (Merikangas *et al.*, 2008). Podkreśla się szczególnie znaczne ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych związane z obecnością objawów maniакаlnych (Merikangas *et al.*, 2008). U pacjentów z ChAD nadużywanie SPA wiąże się z młodszym wiekiem zachorowania, większą liczbą epizodów choroby i hospitalizacji, wzrostem impulsywności i nasileniem zachowań samobójczych, gorszą odpowiedzią na terapię litem, spadkiem poziomu funkcjonowania oraz częstszym występowaniem epizodów mieszanych, zaburzeń lękowych i zaburzeń osobowości, które to czynniki pogarszają przebieg choroby (Siwek *et al.*, 2012; Tolliver i Anton, 2015). Uzależnienie od alkoholu bądź SPA może maskować objawy zaburzeń nastroju, prowadzić do błędów diagnostycznych i nierozpoznanie ChAD, co skutkuje częstszymi nawrotami choroby i zwiększonym ryzykiem samobójczym (Tolliver i Anton, 2015). Intoksykacja czy odstawienie alkoholu lub SPA może indukować objawy zводniczo podobne do objawów „pierwotnych” zaburzeń nastroju (Tolliver i Anton, 2015). Ustalając plan leczenia u pacjenta z ChAD i nadużywaniem SPA/uzależnieniem, należy uwzględnić obie diagnozy.

CHAD A ZABURZENIA NASTROJU WYWOŁANE CHOROBA SOMATYCZNĄ LUB PRZYJMOWANIEM SUBSTANCJI

Przy podejrzeniu ChAD w diagnostyce różnicowej trzeba wziąć pod uwagę zaburzenia wywołane przez choroby ogólnomedyczne i zażywanie leków/innych substancji, mogą one bowiem przypominać endogenne zaburzenia afektywne (Siwek, 2016; Siwek *et al.*, 2012) (tab. 4 i 5). Podsumowując zebrane wyżej informacje: podczas diagnostyki i leczenia schorzeń psychicznych należy pamiętać o możliwości występowania dotychczas

<ul style="list-style-type: none"> • Dysregulacja afektywna • Częstsze niż w dużej depresji (<i>major depressive disorder</i>, MDD) występowanie atypowych cech depresyjnych • Wysoki stopień dziedziczności • Dokonywanie samookalecezeń • Możliwość pojawienia się cech psychotycznych • Występowanie traumatycznych przeżyć we wczesnych okresach życia • Podobieństwa neurobiologiczne: zmniejszona objętość hipokampa i ciała modzelowatego, zwiększona aktywność jądra migdałowatego

Tab. 3. Podobieństwa między ChAD a BPD (Bassett, 2012)

niediagnozowanej ChAD. Nieuwzględnienie tej choroby w diagnostyce różnicowej prowadzi do opóźnienia rozpoczęcia adekwatnego leczenia, a wiadomo, że we wczesnych fazach ChAD pacjenci lepiej odpowiadają na interwencje terapeutyczne. Opóźnienie leczenia niesie ze sobą ryzyko zwiększonej nawrotowości i przewlekłości epizodów (Singh i Rajput, 2006). Progresja ChAD wiąże się z pogorszeniem funkcji poznawczych i spadkiem poziomu funkcjonowania społecznego (aż do stadium inwalidyzacji, w którym pacjent wymaga opieki) (Kapczinski *et al.*, 2009).

Czynniki, które dodatkowo przyczyniają się do niewystarczająco efektywnej diagnostyki ChAD, to m.in.:

- kryteria diagnostyczne dla epizodu depresyjnego identyczne dla choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej – może to prowadzić do błędnej diagnozy depresji nawracającej (Phillips i Kupfer, 2013);
- brak wystarczającej wiedzy lekarzy na temat kryteriów rozpoznawania zaburzeń ze spektrum dwubiegunowego (Siwek *et al.*, 2012);
- zbyt rzadkie zadawanie pacjentom pytań o objawy związane z dwubiegunowością (Siwek *et al.*, 2012);
- bezkrytyczność chorych i ich bliskich, zbyt rzadkie zgłaszanie objawów maniакаlnych/hipomaniакаlnych – pacjenci częściej szukają pomocy lekarskiej z powodu objawów depresyjnych (Siwek *et al.*, 2012);
- zróżnicowanie obrazu klinicznego chorób ze spektrum ChAD, częste występowanie objawów nietypowych i subklinicznych (Siwek *et al.*, 2012).

WSKAZÓWKI DIAGNOSTYCZNE

Ta część artykułu zawiera informacje, których przyswojenie pozwoli praktykom zajmującym się chorobami psychicznymi na bardziej precyzyjne diagnozowanie ChAD.

Ponieważ chorzy często są bezkrytyczni wobec objawów maniакаlnych/hipomaniакаlnych, lekarz badający powinien w miarę możliwości poszerzać wywiad o informacje od rodziny, znajomych, bliskich pacjenta. Ryzyko niediagnozowania ChAD można zmniejszyć poprzez zebranie dokładnych informacji o podługym przebiegu choroby, czyli o występowaniu w przeszłości objawów depresyjnych, hipomaniакаlnych, maniакаlnych. Klinicyści powinni być w pełni zaznajomieni z definicjami ChAD według aktualnie obowiązujących kryteriów kwalifikacyjnych (ICD-10 i DSM-5). U osób, u których rozpoznaje się epizod depresji czy manii/hipomanii, należy w pierwszej kolejności **wykluczyć**

Stany chorobowe, które mogą indukować objawy maniakalne (przykłady)	Leki i substancje, które mogą indukować objawy maniakalne (przykłady)
<ul style="list-style-type: none"> • AIDS • Choroba Huntingtona • Choroba Picka • Choroba Wilsona • Guzy ośrodkowego układu nerwowego • Migrena • Mocznicza • Nadczynność tarczycy • <i>Neurosyphilis</i> • Opryszczkowe zapalenie mózgu • Padaczka skroniowa • Stany poudarowe • Stany pooperacyjne • Stwardnienie rozsiane • Zespół Cushinga 	<ul style="list-style-type: none"> • Baklofen • Benzodiazepiny • Bromokryptyna • Cyklosporyna • Cymetydyna • Izoniazyd • Kaptopril • Leki antycholinergiczne • Leki endokrynologiczne: kortykosteroidy, lewotyroksyna, ACTH • Leki przeciwdepresyjne (szczególnie trójcykliczne) • Lewodopa • Metylofenidat • Odstawienie interferonu • SPA – m.in. alkohol, amfetamina, kokaina, LSD, kanabinoles, fencyklidyna • Zatrucie rćcią

Tab. 4. Przykładowe stany chorobowe oraz leki i SPA, które mogą indukować objawy maniakalne

schorzenia somatyczne i wpływ substancji egzogennych (leków, SPA), które mogą wywoływać epizody afektywne, a w przypadku obecności tych czynników – rozważyć, w jakim stopniu obserwowane objawy afektywne mają charakter endogenne, a w jakim zostały wyindukowane lub nasilone. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi nadużywających SPA (albo uzależnionych) i z zaburzeniami osobowości trzeba zawsze brać pod uwagę współistnienie zaburzenia afektywnego, w szczególności ChAD (Siwek *et al.*, 2012).

Najwięcej trudności diagnostycznych przysparza różnicowanie między **depresją nawracającą a ChAD** (przed wszystkim ChAD typu II). Wydaje się, że nawet około 50% osób z depresją nawracającą może wykazywać pewne cechy dwubiegowości (Lara *et al.*, 2015). U każdego pacjenta

z chorobą jednobiegową należy więc poszerzyć wywiad o pytania dotyczące objawów hipomaniakalnych/maniakalnych – obecnych w przeszłości bądź obecnie.

Powinno się zwracać uwagę na specyficzne cechy depresji, które częściej występują w zaburzeniach ze spektrum ChAD (tab. 6) (Carta *et al.*, 2006; Dudek i Siwek, 2012; Dudek *et al.*, 2010, 2016, 2015; Fornaro i Perugi, 2010; McElroy *et al.*, 2011; Patel *et al.*, 2015; Petri *et al.*, 2017; Rothschild, 2013; Sharma i Khan, 2010; Sharma *et al.*, 2010; Siwek, 2016; Siwek *et al.*, 2013, 2015a, 2015b; Wildes *et al.*, 2008).

W celu uzupełnienia badania i zwiększenia precyzji procesu diagnostycznego w przypadku osób z diagnozą depresji zaleca się stosowanie przesiewowych kwestionariuszy wykrywających cechy dwubiegowości: Kwestionariusza Zaburzeń Nastroju (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) oraz Kwestionariusza Objawów Hipomaniakalnych (Hypomania Checklist, HCL-32). Oba narzędzia dostępne są także w języku polskim (Siwek *et al.*, 2012).

MDQ może być wypełniony samodzielnie przez pacjenta lub przez lekarza, zajmuje to jedynie kilka minut. Kwestionariusz składa się z 13 pytań o objawy maniakalne/hipomaniakalne oraz dwóch pytań dodatkowych: „Czy część objawów zdarzyła się w tym samym czasie?” i „Jak znaczny problem w funkcjonowaniu spowodowały objawy?”. Przyjmuje się, że na obecność cech spektrum dwubiegowości wskazują: wynik ≥ 7 w części „objawowej” i występowanie co najmniej dwóch objawów w tym samym czasie. Dodatkowo objawy te powinny powodować co najmniej umiarkowany problem w funkcjonowaniu (Siwek *et al.*, 2009). W wielu badaniach oceniano czułość MDQ, ale wyniki są niejednoznaczne (od niewiele ponad 20% do około 90%) (Boschloo *et al.*, 2013). Wydaje się, iż narzędzie to jest szczególnie pomocne w wykrywaniu objawów ostatniego epizodu maniakalnego/hipomaniakalnego (Boschloo *et al.*, 2013).

Stany chorobowe, które mogą indukować objawy depresyjne (przykłady)	Leki i substancje, które mogą indukować stany depresyjne (przykłady)
<ul style="list-style-type: none"> • Bezdech nocny • Choroby zakaźne i stany z nimi związane, np. AIDS, wirusowe zapalenie wątroby, gruźlica, kiła trzeciorzędowa, mononukleozę zakaźną • Choroba Addisona • Choroba Alzheimera • Choroba Cushinga • Choroba Huntingtona • Choroba niedokrwienności serca i stany pozawałowe • Choroba Parkinsona • Cukrzyca • Guz mózgu • Migrena • Niedobór witamin (kwasu foliowego, B₁, B₁₂, PP, D₃) i mikroelementów (cynku, magnezu) • Niedoczynność/nadczynność tarczycy • Niewydolności narządowe • Nowotwory (np. rak głowy trzustki) • Padaczka • Porfirię • Stwardnienie rozsiane • Toczeń rumieniowaty układowy i inne choroby autoimmunologiczne • Udar mózgu • Zespoły bólowe/choroby przebiegające z bólem (np. fibromialgia, neuropatie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Acetazolamid • Alfa-blokery • Beta-blokery: propranolol, metoprolol • Blokery kanału wapniowego • Inne leki kardiologiczne: furosemid, klonidyna, metyldopa • Benzodiazepiny i ich odstawianie • Buprenorfina, kodeina • Disulfiram • Indometacyna • Leki endokrynologiczne: doustne środki antykoncepcyjne, glikokortykosteroidy, octan cyproteronu, progesteron, gestrionol itd. • Leki immunosupresyjne lub stosowane w nowotworach: interferony, takrolimus, letrozol • Leki przeciwpadaczkowe: topiramę, wigabatryna, lewetyracetam • Leki stosowane w chorobach zakaźnych: gancyklowir, efawirenz • Niektóre leki przeciwpsychotyczne: haloperidol, zyklopentisol, chlorpromazyna • Odstawianie: amfetaminy, heroiny, alkoholu, kokainy, nikotyny • Zatrucie talem, 6łowiem

Tab. 5. Przykładowe stany chorobowe oraz leki i SPA, które mogą indukować objawy depresyjne

<p>Depresja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atypowa • sezonowa • psychotyczna • poporodowa • z natłokiem i goniwą myśli, drażliwością czy labilnością emocjonalną • lekooporna • w której szybko i/lub często dochodzi do utraty działania leków przeciwdepresyjnych • z nadmiernym wzrostem nastroju i napędu, drażliwością w reakcji na kurację lekami przeciwdepresyjnymi • z pobudzeniem seksualnym • ze spowolnieniem psychoruchowym • u osób wybitnie utalentowanych w danej dziedzinie oraz kreatywnych/uzdolnionych artystycznie • u osób uprawiających sporty ekstremalne lub sporty podwyższonego ryzyka
<p>Przebieg depresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wczesny początek choroby (20.–35. rok życia) • liczne epizody (>3–5) • gwałtowny rozwój objawów i ich szybkie ustępowanie
<p>Temperament pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklotymiczny • hipertymiczny
<p>Dodatni wywiad w kierunku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • występowania w rodzinie choroby afektywnej dwubiegunowej i jednobiegunowej • hipomanii poporodowej • krótkotrwałych (1–3 dni), samoistnych objawów hipomaniakalnych, niespełniających kryteriów czasowych hipomanii wg ICD-10 lub DSM-5
<p>Współchorobowość:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADHD (w tym ADHD u dorosłych) • zaburzenia lękowe • zaburzenia osobowości (z wiązki B lub C) • patologiczne używanie alkoholu i/lub substancji psychoaktywnych • otyłość • zaburzenia odżywiania (<i>binge eating</i>, <i>bulimia</i>, <i>anorexia nervosa</i>) • fibromialgia • przedmiesiączkowe zaburzenie dysforyczne

Tab. 6. Cechy depresji, które mogą wskazywać na ChAD

HCL-32 to kwestionariusz samooceny. Składa się z siedmiu części: 1) pytanie o aktualny nastrój pacjenta, 2) ocena temperamentu, 3) pytania TAK/NIE o 32 objawy hipomaniakalne, 4) ocena wpływu okresów „wyżu” w samopoczuciu na różne obszary funkcjonowania, 5) pytanie o komentarze i reakcje innych na występujące objawy hipomaniakalne, 6) i 7) pytania o czas trwania okresów „wyżu” oraz łączny czas ich trwania w ciągu ostatniego roku. Badania wskazują na wysoką czułość i swoistość HCL-32 w diagnostyce cech dwubiegunowości u osób z depresją (Łojko *et al.*, 2010). Zasadne wydaje się łączne stosowanie obu kwestionariuszy. Tłumaczy się to obserwacją, iż MDQ jest bardziej przydatny do diagnozy ChAD typu I, a HCL-32 – do wykrywania hipomanii, ChAD typu II i zaburzeń ze spektrum dwubiegunowości (Siwek *et al.*, 2012). Należy zwrócić uwagę na fakt, że kwestionariusze służą do identyfikacji pacjentów z cechami dwubiegunowości, a nie do ustalenia rozpoznania ChAD (Siwek *et al.*, 2012).

W 2004 roku Sachs i wsp. opracowali Indeks Dwubiegunowości (Bipolarity Index, BI), który miał zwiększyć precyzję diagnozy ChAD. BI ocenia stopień nasilenia dwubiegunowości w pięciu aspektach (Aiken *et al.*, 2015). Są to: 1) charakterystyka epizodów, 2) wiek w momencie zachorowania, 3) przebieg choroby i jej dodatkowe cechy kliniczne, 4) odpowiedź na dotychczasowe leczenie, 5) wywiad rodzinny. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100 punktów – im wyższa punktacja, tym większe

prawdopodobieństwo obecności cech dwubiegunowości. Z dotychczasowych badań wynika, że BI można stosować w codziennej praktyce i że jest to użyteczne narzędzie: pomaga usystematyzować wywiad diagnostyczny oraz dokonać ilościowej oceny prawdopodobieństwa występowania zaburzenia ze spektrum ChAD (Aiken *et al.*, 2015).

W 2005 roku Akiskal zaproponował „regułę trzech”, ułatwiającą identyfikację cech dwubiegunowości u pacjentów z depresją nawracającą. Autor skupił się na markerach behawioralnych przydatnych w diagnostyce różnicowej. Nazwa „reguła trzech” odnosi się do powtarzalności, cykliczności pewnych cech biograficznych i zachowań, które zaobserwował badacz (tab. 7) (Akiskal, 2005).

Nawiązując do pracy Akiskala, Lara i wsp. w 2015 roku opublikowali badanie, w którym wśród kilkudziesięciu tysięcy osób z populacji Brazylii badano przydatność wskaźników behawioralnych jako markerów dwubiegunowości. W grupie pacjentów z ChAD w porównaniu z pacjentami z depresją statystycznie istotnie częściej stwierdzano obecność 11 cech (tab. 7 – oznaczone gwiazdką) (Lara *et al.*, 2015). Zaobserwowanie wymienionych markerów behawioralnych u chorego z depresją powinno zwrócić uwagę klinicysty na możliwość istnienia ukrytej dwubiegunowości. Trzeba jednak pamiętać, że nieobecność tych markerów nie wyklucza ChAD.

Jednym z czynników mogących przyczynić się do błędów diagnostycznych przy różnicowaniu chorób afektywnych

Reguła trzech + dodatkowe cechy z badania Lary i wsp. (2015) (oznaczone *)

- więcej niż 3 epizody depresyjne
 - 3 nieudane małżeństwa
 - 3 nieudane terapie lekami przeciwdepresyjnymi
 - 3 krewni pierwszego stopnia z zaburzeniami afektywnymi
 - obecność w wywiadzie rodzinnym zaburzeń afektywnych w 3 pokoleniach
 - wybitne osiągnięcia członków rodziny w 3 różnych obszarach
 - wykonywanie równocześnie 3 zawodów
 - płynność w 3 językach (w grupie osób urodzonych w USA)
 - 3 różne profesje (wykonywane jednocześnie)
 - 3 współistniejące zaburzenia lękowe
 - triada wcześniejszych diagnoz zaburzeń osobowości (histrionicznej, psychopatycznej lub borderline)
 - triada cech: labilność nastroju, energia–aktywność, śnienie na jawie
 - ekstrawagancja wyrażająca się triadą jaskrawych kolorów
 - nadużywanie 3 substancji psychoaktywnych
 - 3 zaburzenia związane z kontrolą impulsów
 - jednoczesne umawianie się na randki z 3 osobami
- zamiana rytmu dzień–noc przez ponad miesiąc*
 - posiadanie wysokich kredytów*
 - wśród mężczyzn: więcej niż 3 spowodowane w ciągu całego życia wypadki samochodowe, talent poetycki*
 - wśród kobiet: 3 zmiany religii, 60 lub więcej partnerów seksualnych w ciągu życia, patologiczne zakochanie min. 2 razy w życiu, przeklinanie, gonitwa myśli w ciągu nocy, częste czytanie książek, ekstrawagancja w sposobie ubierania*

Tab. 7. Wskaźniki behawioralne dla dwubiegunowości

jest nierozpoznanie epizodu mieszanego. Jak wspomniano wcześniej, zgodnie z kryteriami ICD-10 wystąpienie u pacjenta z depresją nawracającą epizodu mieszanego powinno prowadzić do zmiany diagnozy na ChAD. Co więcej, obecność epizodów mieszanych w ChAD wiąże się z gorszym przebiegiem choroby, większym ryzykiem samobójczym, większą współchorobowością (szczególnie z zaburzeniami lękowymi czy nadużywaniem substancji) i opornością na leczenie (Muneer, 2017). Według klasyfikacji ICD-10 epizod mieszany obejmuje „objawy manii, hipomanii i depresji lub szybkie zmiany takiego obrazu klinicznego”. Nastrojowi depresyjnemu mogą towarzyszyć wzmożona aktywność i wielomówność, a nastrojowi maniakalnemu – pobudzenie lub utrata energii i libido. Objawy depresyjne i maniakalne/hipomaniakalne mogą również występować naprzemiennie i zmieniać się nawet z godziny na godzinę. Długość trwania takiego epizodu konieczna do rozpoznania epizodu mieszanego to minimum 2 tygodnie (ICD-10). W klasyfikacji DSM-5 zamiast epizodu mieszanego wydzielono dodatkowy wyróżnik „z cechami mieszanymi”, stosowany do różnych epizodów zaburzenia nastroju (Severus i Bauer, 2013).

ZASADY FARMAKOTERAPII

Rozpoznanie zaburzeń dwubiegunowych ma istotne implikacje terapeutyczne. W tab. 8–10, bazując na polskich i zagranicznych zaleceniach, przedstawiono standardy leczenia farmakologicznego różnych podtypów i faz ChAD.

PROBLEM NADROZPOZNAWALNOŚCI CHAD?

Mimo że ChAD nierzadko bywa chorobą niedodiagnozowaną (zwłaszcza w populacji pacjentów z depresją nawracającą), coraz częściej w literaturze pojawiają się informacje

o nadrozpoznowalności tego zaburzenia w niektórych sytuacjach klinicznych (Ghouse *et al.*, 2013). Problem ten może dotyczyć przede wszystkim następujących grup:

- chorych z zaburzeniami osobowości (w szczególności z osobowością typu borderline) (Zimmerman i Morgan, 2013);
- osób nadużywających substancji psychoaktywnych (Bassett, 2012);
- dzieci z objawami zespołu nadpobudliwości z deficytem uwagi (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) (Ghouse *et al.*, 2013).

Zdaniem części autorów dokładność diagnostyczną można zwiększyć poprzez wstępną – dokonywaną przed zastosowaniem kryteriów diagnostycznych – ocenę prawdopodobieństwa występowania ChAD u danego pacjenta (Phelps i Ghaemi, 2012). Na taką ocenę pozwalają precyzyjne identyfikowanie cech dwubiegunowości oraz dokładna analiza wywiadu rodzinnego (Phelps i Ghaemi, 2012).

PERSPEKTYWY

Obecnie diagnoza ChAD stawiana jest na podstawie wywiadu i obserwacji obrazu klinicznego. Ponieważ jednak brak możliwości uzyskania pełnej obiektywizacji przyczynia się do błędów w procesie diagnostycznym, we współczesnej psychiatrii – na wzór medycyny somatycznej – poszukuje się wskaźników biologicznych (biomarkerów), które mogłyby wskazywać na obecność stanu chorobowego (markery cechy) czy też korelować z fazami choroby i jej nasileniem (markery stanu). Pod pojęciem biomarkera kryją się zmiany morfologiczne (możliwe do wykrycia w badaniach neuroobrazowych), markery genetyczne i biochemiczne markery obwodowe (Sagar i Pattanayak, 2017; Siwek i Rybakowski, 2012).

Kapczinski i wsp. przedstawili w 2009 roku pięciostopniowy model progresji ChAD (*staging*), w którym wyszczególnili

Faza choroby	Zalecana farmakoterapia
<p>Epizod depresyjny u pacjenta z ChAD typu I lub II z przewagą epizodów manii/hipomanii lub zmianą fazy po poprzednim leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi</p>	<p>Postępowanie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • optymalizacja dawki/stężenia leku normotymicznego • monoterapie: <ul style="list-style-type: none"> – kwetiapina (300–600 mg) – lit – lamotrygina <p>Postępowanie w razie braku poprawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwetiapina + lit • kwetiapina + lamotrygina • kwetiapina + walproinian • lit + lamotrygina • lit + walproinian • olanzapina • olanzapina + lek normotymiczny • olanzapina + fluoksetyna • olanzapina + fluoksetyna + lek normotymiczny <p>W razie braku poprawy: elektrowstrząsy (metoda może być stosowana jako leczenie pierwszego wyboru w głębokiej depresji, w przypadku wyniszczenia, ryzyka samobójstwa, w razie depresji psychotycznej)</p>
<p>Epizod depresyjny u pacjenta z ChAD typu I lub II z przewagą faz depresyjnych lub pacjenci z zaburzeniem typu spektrum ChAD</p>	<p>Postępowanie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kontrola stężenia/optimalizacja dawki leku normotymicznego • lek przeciwdepresyjny (SSRI, bupropion) + lek normotymiczny <p>Postępowanie w razie braku poprawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwetiapina (300–600 mg) • kwetiapina XR (300–600 mg) • kwetiapina + lek przeciwdepresyjny • kwetiapina + lek normotymiczny • inny lek przeciwdepresyjny + lamotrygina • inny lek przeciwdepresyjny + lit • inny lek przeciwdepresyjny + walproinian • lek normotymiczny + lek przeciwdepresyjny + atypowy lek przeciwpsychotyczny <p>W razie braku poprawy: elektrowstrząsy (metoda może być stosowana jako leczenie pierwszego wyboru w głębokiej depresji, w przypadku wyniszczenia, ryzyka samobójstwa, w razie depresji psychotycznej)</p>
<p>Epizod maniakalny o umiarkowanym nasileniu</p>	<p>Postępowanie początkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lit • karbamazepina • walproinian • olanzapina • kwetiapina <p>W razie braku poprawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klasyczny lek normotymiczny + olanzapina • klasyczny lek normotymiczny + kwetiapina • klasyczny lek normotymiczny + aripiprazol • klasyczny lek normotymiczny + risperidon
<p>Epizod maniakalny o znacznym nasileniu</p>	<p>Przy akceptacji leczenia doustnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lit/walproinian + atypowy lek przeciwpsychotyczny (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol, risperidon) <p>Przy odmowie leczenia doustnego – iniekcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • haloperidol • zyklopentiksol • olanzapina • aripiprazol <p>Postępowanie w razie braku poprawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klozapina w monoterapii • klozapina + klasyczny lek normotymiczny (lit, walproinian) • elektrowstrząsy
<p>Stan mieszany maniakalny</p>	<p>Postępowanie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • walproinian • olanzapina <p>Postępowanie drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • olanzapina + lit • olanzapina + lamotrygina • olanzapina + walproinian <p>Postępowanie trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klozapina w monoterapii • klozapina + lit/walproinian/lamotrygina

Tab. 8. Zasady farmakoterapii ChAD według standardów polskich (Rybakowski et al., 2015)

Faza choroby	Zalecana farmakoterapia
Stan mieszany depresyjny	<p>Postępowanie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapie: <ul style="list-style-type: none"> – kwetiapina – lit – lamotrygina • kwetiapina + lek przeciwdepresyjny • lit + lek przeciwdepresyjny <p>Postępowanie drugiego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lek przeciwdepresyjny (SSRI, moklobemid, bupropion) + dwa leki normotymiczne • kojarzenie leków normotymicznych <p>Postępowanie trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie olanzapiny • dodanie aripirazolu
Przebieg choroby z szybką zmianą faz (<i>rapid cycling</i>) ChAD typu I	<p>Postępowanie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lit + karbamazepina • lit + walproinian <p>Postępowanie drugiego rzutu – inne leczenie skojarzone niż powyżej</p> <p>Postępowanie trzeciego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dodanie atypowego leku przeciwpsychotycznego (olanzapina, kwetiapina, aripirazol, risperidon) • wprowadzenie nimodypiny (w przypadku ultraszybkiej zmiany faz)
Przebieg choroby z szybką zmianą faz (<i>rapid cycling</i>) ChAD typu II	<p>Postępowanie pierwszego rzutu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lamotrygina • lit • walproinian <p>Postępowanie drugiego rzutu – leczenie skojarzone lekami normotymicznymi</p> <p>Postępowanie trzeciego rzutu – jak w ChAD typu I z szybką zmianą faz</p>
Leczenie podtrzymujące w ChAD typu I	<p>Przebieg klasyczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lit w monoterapii • lit + karbamazepina • lit + lek przeciwpsychotyczny II generacji (np. olanzapina, kwetiapina, aripirazol) • lit + lamotrygina <p>Przebieg z dominującą manią: olanzapina + lek normotymiczny I generacji</p> <p>Przebieg z dominującą depresją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwetiapina w monoterapii • lamotrygina w monoterapii • lamotrygina + kwetiapina • lamotrygina lub kwetiapina + lit lub inny klasyczny lek normotymiczny <p>Przebieg atypowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina w monoterapii • walproinian w monoterapii • walproinian lub karbamazepina + lit lub atypowy lek przeciwpsychotyczny <p>Przebieg z szybką zmianą faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapie kombinowane: lit + karbamazepina/walproinian + typowy lek przeciwpsychotyczny <p>Lekooporność:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klozapina w monoterapii • klozapina + klasyczny lek normotymiczny
Leczenie podtrzymujące w ChAD typu II	<p>Przebieg klasyczny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lit w monoterapii • lit + karbamazepina/walproinian <p>Przebieg atypowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • karbamazepina w monoterapii • walproinian w monoterapii • karbamazepina/walproinian + lit <p>Szybka zmiana faz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lamotrygina w monoterapii • lamotrygina + lit lub inny klasyczny lek normotymiczny • lamotrygina + atypowy lek przeciwpsychotyczny

SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*).

Tab. 8. Zasady farmakoterapii ChAD według standardów polskich (Rybakowski et al., 2015) (cd.)

fazy zaawansowania klinicznego i biologicznego choroby:

- fazę latentną;
- stadium I – występują okresy wyraźnej eutymin/remisji objawowej, bez towarzyszącego upośledzenia funkcji poznawczych;
- stadium II – między epizodami widoczne są objawy współistniejących zaburzeń psychicznych; w stadium II dopuszczono również możliwość przebiegu z szybką

zmianą faz; obserwuje się przejściowe pogorszenie funkcji poznawczych;

- stadium III – pojawia się wyraźna deterioracja funkcji poznawczych oraz poziomu funkcjonowania pacjenta;
- stadium IV – nasilają się cechy typowe dla stadium III, co prowadzi do inwalidyzacji chorego, uniemożliwia mu samodzielne funkcjonowanie (Kapczinski et al., 2009).

Faza choroby	Zalecana farmakoterapia
Epizod maniakalny	<ul style="list-style-type: none"> • Leki antydopaminergiczne • Walproinian • Sole litu
Epizod depresyjny	<ul style="list-style-type: none"> • Kwetiapina • Olanzapina (ewentualnie + fluoksetyna) • Leki przeciwdepresyjne • Lurasidon + lamotrygina
Leczenie podtrzymujące	<ul style="list-style-type: none"> • Sole litu (zapobieganie objawom manii i depresji, zmniejszanie ryzyka samobójstwa) • Antagoniści/częściowi agoniści dopaminy, walproinian (głównie w zapobieganiu objawom maniakalnym) • Lamotrygina (w zapobieganiu objawom depresyjnym)

Tab. 9. Rekomendacje British Association for Psychopharmacology (BAP) (Goodwin et al., 2016)

Faza i podtyp choroby	Zalecana farmakoterapia (pierwsza linia)
Depresja w przebiegu ChAD typu I	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: sole litu, lamotrygina, kwetiapina, kwetiapina XR • Terapia złożona: sole litu lub walproinian + SSRI (poza paroksetyną); olanzapina + SSRI (poza paroksetyną); sole litu + walproinian; sole litu lub walproinian + bupropion
Depresja w przebiegu ChAD typu II	Kwetiapina, kwetiapina XR
Mania	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: sole litu, walproinian, olanzapina, risperidon, kwetiapina, kwetiapina XR, aripiprazol, ziprazidon, asenapina, paliperidon ER • W terapii złożonej z solami litu lub walproinianem: risperidon, kwetiapina, olanzapina, aripiprazol, asenapina
Leczenie podtrzymujące w ChAD typu I	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: sole litu, lamotrygina (ograniczona skuteczność w zapobieganiu objawom maniakalnym), walproinian, olanzapina, kwetiapina, risperidon LAI, aripiprazol • W terapii złożonej z solami litu lub walproinianem: kwetiapina, risperidon LAI, aripiprazol, ziprazidon
Leczenie podtrzymujące w ChAD typu II	Sole litu, lamotrygina, kwetiapina
SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>).	

Tab. 10. Wytyczne Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (Yatham et al., 2013)

W tab. 11 zawarto podsumowanie aktualnej wiedzy na temat objawów morfologicznych i zmian stężeń obwodowych markerów biochemicznych w zależności od stadium choroby. Intensywne badania przynoszą wiele interesujących doniesień, nie tylko poszerzając naszą wiedzę na temat patofizjologii ChAD, lecz także dając nadzieję na opracowanie paneli użytecznych klinicznie biomarkerów tej choroby (Sagar i Pattanayak, 2017).

PODSUMOWANIE

Diagnostyka ChAD to jedno z najbardziej złożonych zagadnień psychiatrii. ChAD cechuje się wysoką nawrotowością,

dziedzicznością, niekorzystnym rokowaniem i postępującym przebiegiem. Patofizjologia choroby nie została dołąd w pełni poznana, co poniekąd znajduje odzwierciedlenie w trudnościach diagnostycznych. Obraz kliniczny bywa bardzo zróżnicowany, a objawy – subkliniczne i nietypowe. Mimo pewnej nadrozpoznowalności ChAD, stwierdzanej w nielicznych grupach pacjentów, choroba w dużym stopniu pozostaje niedodiagnozowana, szczególnie w populacji osób z depresją nawracającą. Wskazówki zawarte w niniejszym artykule pozwalają poprawić precyzję procesu diagnostycznego, przynajmniej do czasu opracowania użytecznych klinicznie biomarkerów ChAD i obiektywizacji rozpoznania.

Stadium ChAD według Kapczinskiego	Biomarkery
I	Wczesne stadium zaawansowania choroby ↑ TNF-α, ↑ 3-NT, ↑ IL-6, IL-10, ↓ Cu
II	↑ TBARS w ostrych epizodach i normalizacja poziomu w remisji ↑ TNF-α, ↑ 3-NT, ↑ IL-6, IL-10, ↓ BDNF
III	Późne/zaawansowane stadium choroby Mogą być obecne zmiany morfometryczne w mózgu ↑ TNF-α, ↑ 3-NT, ↑ IL-6, IL-10, ↓ BDNF
IV	↑ TBARS, brak normalizacji poziomu w remisji ↓ Zn w depresji ↓ IL-2sr ↑ S-TNF-R80 Wzrost objętości komór, hiperintensywność istoty białej ↑ TNF-α, ↑ 3-NT, ↓ BDNF, ↑ reduktazy i transferazy glutationu, ↓ IL-6, IL-10
TNF-α – czynnik martwicy nowotworu; 3-NT – 3-nitrotyrozyna; IL-6 – interleukina 6; IL-10 – interleukina 10; Cu – miedź; TBARS – substancje reagujące z kwasem tiobarbiturowym; BDNF – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; Zn – cynk; IL-2sr – rozpuszczalny receptor dla interleukiny 2; S-TNF-R80 – receptor dla czynnika martwicy guza o masie 80 kDa.	

Tab. 11. Biomarkery dla poszczególnych stadiów ChAD według kryteriów Kapczinskiego (Siwek i Rybakowski, 2012; Siwek et al., 2016a, 2016b, 2017a, 2017b)

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Aiken CB, Weisler RH, Sachs GS: The Bipolarity Index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence. *J Affect Disord* 2015; 177: 59–64.
- Akiskal HS: Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the “red sign,” the “rule of three” and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disord* 2005; 84: 279–290.
- Akiskal HS: The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. *Psychopharmacol Bull* 2007; 40: 99–115.
- Akiskal HS, Pinto O: The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 517–534.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F et al.: Toward a re-definition of sub-threshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73: 133–146.
- Bassett D: Borderline personality disorder and bipolar affective disorder. Spectra or spectre? A review. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46: 327–339.
- Bipolar disorder and its diagnosis. In: National Collaborating Centre for Mental Health (UK): *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. NICE Clinical Guidelines, No. 38. British Psychological Society, Leicester 2006.
- Boschloo L, Nolen WA, Spijker AT et al.: The Mood Disorder Questionnaire (MDQ) for detecting (hypo)manic episodes: its validity and impact of recall bias. *J Affect Disord* 2013; 151: 203–208.
- Carta MG, Cardia C, Mannu F et al.: The high frequency of manic symptoms in fibromyalgia does influence the choice of treatment? *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 19: 36.
- Cloutier M, Greene M, Guerin A et al.: The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord* 2018; 226: 45–51.
- Correa R, Akiskal H, Gilmer W et al.: Is unrecognized bipolar disorder a frequent contributor to apparent treatment resistant depression? *J Affect Disord* 2010; 127: 10–18.
- Deltito J, Martin L, Riefkohl J et al.: Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord* 2001; 67: 221–228.
- Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M: [How to differentiate schizophrenia from bipolar disorder using cognitive assessment?] *Encephale* 2009; 35: 139–145.
- Dudek D, Siwek M: Depresja w chorobie afektywnej dwubiegunowej. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012: 37–54.
- Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M et al.: Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 2010; 126: 268–271.
- Dudek D, Siwek M, Jaeschke R et al.: A web-based study of bipolarity and impulsivity in athletes engaging in extreme and high-risk sports. *Acta Neuropsychiatr* 2016; 28: 179–183.
- Dudek D, Siwek M, Jaeschke R et al.: Relationships between obesity, bipolar spectrum features, and personality traits: a case-control study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 4235–4240.
- Dudek D, Siwek M, Zielińska D et al.: Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *J Affect Disord* 2013; 144: 112–115.
- Fajtrao L, Locklear J, Prialux J et al.: A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5: 3.
- Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP et al.: The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord* 2016; 18: 440–450.
- Fornaro M, Perugi G: The impact of premenstrual dysphoric disorder among 92 bipolar patients. *Eur Psychiatry* 2010; 25: 450–454.
- Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK: The bipolar spectrum and the anti-depressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 287–297.
- Ghouse AA, Sanches M, Zunta-Soares G et al.: Overdiagnosis of bipolar disorder: a critical analysis of the literature. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013: 297087.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN et al.: Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 495–553.
- Hilty DM, Leamon MH, Lim RF et al.: A review of bipolar disorder in adults. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3: 43–55.
- Hirschfeld 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. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 161–174.
- ICD-10. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne*. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków – Warszawa 2000.
- Jaeschke R, Siwek M, Grabski B et al.: *Łęk w zaburzeniach psychicznych*. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Kraków 2011.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al.: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261–269.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al.: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530–537.
- Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant’Anna M et al.: Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 957–966.
- Kay JH, Altshuler LL, Ventura J et al.: Prevalence of axis II comorbidity in bipolar patients with and without alcohol use disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 187–195.
- Kessing LV, Willer I, Andersen PK et al.: Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2017; 19: 324–335.
- Kiejna A: *Epidemiologia zaburzenia dwubiegunowego u osób dorosłych*. W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012: 11–20.
- Kiejna A, Pawłowski T, Dudek D et al.: The utility of Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar diathesis in treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2010; 124: 270–274.
- Lara DR, Bisol LW, Ottoni GL et al.: Validation of the “rule of three”, the “red sign” and temperament as behavioral markers of bipolar spectrum disorders in a large sample. *J Affect Disord* 2015; 183: 195–204.
- Łojko D, Rybakowski J, Dudek D et al.: [Hypomania Check List (HCL-32) – hypomania symptoms questionnaire: description and application]. *Psychiatr Pol* 2010; 44: 39–46.
- Manning JS: Tools to improve differential diagnosis of bipolar disorder in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12 (Suppl 1): 17–22.
- McElroy SL, Frye MA, Helleman G et al.: Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 128: 191–198.
- McIntyre RS, Soczynska JK, Bottas A et al.: Anxiety disorders and bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 665–676.
- Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al.: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543–552.
- Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J et al.: Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance

- use disorders: results from the Zurich cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 47–52.
- Miklowitz DJ, Johnson SL: The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2: 199–235.
- Munee A: Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry Investig* 2016; 13: 18–33.
- Munee A: Mixed states in bipolar disorder: etiology, pathogenesis and treatment. *Chonnam Med J* 2017; 53: 1–13.
- Ng B, Camacho A, Lara DR et al.: A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? *J Affect Disord* 2008; 107: 307–315.
- Patel R, Reiss P, Shetty H et al.: Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e008341.
- Petri E, Bacci O, Barbuti M et al.; BRIDGE-II-Mix Study: Obesity in patients with major depression is related to bipolarity and mixed features: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord* 2017; 19: 458–464.
- Phelps J, Ghaemi SN: The mistaken claim of bipolar ‘overdiagnosis’: solving the false positives problem for DSM-5/ICD-11. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 126: 395–401.
- Phillips ML, Kupfer DJ: Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 2013; 381: 1663–1671.
- Ravindran LN, Ravindran AV: Lamotrigine in the treatment of recurrent brief depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 121–123.
- Reddy MS: The bipolar spectrum. *Indian J Psychol Med* 2012; 34: 1–4.
- Rosen C, Grossman LS, Harrow M et al.: Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2011; 52: 126–131.
- Rothschild AJ: Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophr Bull* 2013; 39: 787–796.
- Rybakowski J: Spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012: 21–36.
- Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J: Choroby afektywne. In: Jarema M (ed.): *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. 2nd ed., Via Medica, Gdańsk 2015: 55–133.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D et al.: Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J Affect Disord* 2005; 84: 141–147.
- Sagar R, Pattanayak RD: Potential biomarkers for bipolar disorder: Where do we stand? *Indian J Med Res* 2017; 145: 7–16.
- Scott J, Leboyer M: Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders. *Encephale* 2011; 37 Suppl 3: S173–S175.
- Scott J, Paykel E, Morriss R et al.: Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 313–220.
- Severus E, Bauer M: Diagnosing bipolar disorders in DSM-5. *Int J Bipolar Disord* 2013; 1: 14.
- Sharma V, Khan M: Identification of bipolar disorder in women with postpartum depression. *Bipolar Disord* 2010; 12: 335–340.
- Sharma V, Burt VK, Ritchie HL: Assessment and treatment of bipolar II postpartum depression: a review. *J Affect Disord* 2010; 125: 18–26.
- Singh T, Rajput M: Misdiagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry (Edgmont)* 2006; 3: 57–63.
- Siwek M: Dekalog leczenia depresji. *Poradnik lekarza praktyka*. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
- Siwek M, Rybakowski J: Markery biologiczne choroby afektywnej dwubiegunowej. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012: 185–212.
- Siwek M, Dudek D, Arciszewska A et al.: [The analysis of the bipolarity features in students of arts and the students of technology]. *Psychiatr Pol* 2013; 47: 787–797.
- Siwek M, Dudek D, Drozdowicz K et al.: Temperamental dimensions of the TEMPS-A in male and female subjects engaging in extreme or/and high risk sports. *J Affect Disord* 2015a; 170: 66–70.
- Siwek M, Dudek D, Jaeschke R et al.: Bipolar spectrum features in obese individuals. *Psychiatr Pol* 2015b; 49: 993–1004.
- Siwek M, Dudek D, Rybakowski J: Diagnostyka kliniczna choroby afektywnej dwubiegunowej. *Proces dochodzenia do rozpoznania*. In: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (eds.): *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012: 65–102.
- Siwek M, Dudek D, Rybakowski J et al.: [Mood Disorder Questionnaire – characteristic and indications]. *Psychiatr Pol* 2009; 43: 287–299.
- Siwek M, Sowa-Kucma M, Styczeń K et al.: Thiobarbituric acid-reactive substances: markers of an acute episode and a late stage of bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2016a; 73: 116–122.
- Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K et al.: Associations of serum cytokine receptor levels with melancholia, staging of illness, depressive and manic phases, and severity of depression in bipolar disorder. *Mol Neurobiol* 2017a; 54: 5883–5893.
- Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K et al.: Decreased serum zinc concentration during depressive episode in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016b; 190: 272–277.
- Siwek M, Styczeń K, Sowa-Kućma M et al.: The serum concentration of copper in bipolar disorder. *Psychiatr Pol* 2017b; 51: 469–481.
- Swann AC, Geller B, Post RM et al.: Practical clues to early recognition of bipolar disorder: a primary care approach. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 15–21.
- Tolliver BK, Anton RF: Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Dialogues Clin Neurosci* 2015; 17: 181–190.
- Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A: Prevalence and correlates of eating disorder co-morbidity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161: 51–58.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al.: 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 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1–44.
- Zimmerman M, Morgan TA: The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 155–169.