

## راهکارهای کاهش تشخیص‌های منفی و مثبت کاذب اختلالات دوقطبی

دکتر امیر شهبانی<sup>۱</sup>

### Strategies for Decreasing False Negative and Positive Diagnoses of Bipolar Disorders

Amir Shabani\*

#### Abstract

**Objectives:** Given the importance of refraining from under- and overdiagnosing bipolar disorders, the author has searched for appropriate diagnostic strategies. **Method:** In a selective review of literature, Medline and PsycLIT were used to cite articles in the field of bipolar spectrum disorders. Also, SID (the Scientific Information Database of Iran) was used for citing related published articles in Farsi. **Results:** The findings related to the issue's importance, the existing evidence, and the strategies for approaching an appropriate diagnosis are presented in two parts: under-diagnosis and overdiagnosis. **Conclusion:** The rates of both false negative and positive diagnoses for bipolar disorders are remarkable. Although various diagnostic strategies are available, using these strategies and current knowledge are not sufficient to assure us of an accurate diagnosis.

**Key words:** bipolar disorder; bipolar depression; diagnosis

[Received: 26 November 2008; Accepted: 16 March 2009]

#### چکیده

**هدف:** نظر به اهمیت جلوگیری از افراط و تفریط در تشخیص اختلالات دوقطبی، این مقاله به جستجوی راهکارهای مناسب تشخیصی می پردازد. **روش:** در یک مرور انتخاب شده ادبیات، جستجو در مدلاین (Medline) و سایکلیت (PsycLIT) برای استناد به مقالات حوزه اختلالات طیف دوقطبی، و در پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی (SID) برای استناد به مقالات مرتبط منتشر شده به زبان فارسی انجام شد. **یافته‌ها:** یافته‌های مرتبط با اهمیت موضوع، شواهد موجود، و راهکارهایی برای نزدیک‌تر شدن به تشخیص متناسب، در دو بخش کم‌تشخیصی و بیش‌تشخیصی ارائه گردید. **نتیجه‌گیری:** میزان تشخیص‌های منفی و مثبت کاذب اختلالات دوقطبی قابل توجه است و هرچند راهکارهای تشخیصی مختلفی در دسترس است، این راه‌کارها و دانش کنونی برای اطمینان یافتن از تشخیص درست ناکافی‌اند.

**کلیدواژه:** اختلال دوقطبی؛ افسردگی دوقطبی؛ طیف دوقطبی؛ اشتباه تشخیصی؛ کم‌تشخیصی؛ بیش‌تشخیصی

[دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۹/۶؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱۲/۲۶]

<sup>۱</sup> روانپزشک، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران. گروه پژوهشی اختلالات دوقطبی، مرکز تحقیقات بهداشت روان. تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، خیابان شهید منصور، انستیتو روانپزشکی تهران. دورنگار: ۰۲۱-۶۶۵۰۶۸۹۹ (نویسنده مسئول). E-mail: ashabani@iums.ac.ir

\* Psychiatrist, Associate Prof. of Iran University of Medical Sciences. Bipolar Disorders Research Group, Mental Health Research Centre, Tehran Psychiatric Institute, Niayesh St., Satarkhan Ave., Tehran, Iran, I R. Fax: +9821-66506899. E-mail: ashabani@iums.ac.ir

## مقدمه

موضوع اختلالات «طیف دوقطبی» دارای سابقه‌ای نسبتاً طولانی در روانپزشکی است، ولی پژوهش‌های آن در چند دهه اخیر رشد چشم‌گیری داشته و با توجه به تأثیر بالقوه‌ای که بر انتخاب دارو برای درمان بیماران خلقی می‌گذارد، شیفتگی‌ها، حساسیت‌ها و انتقاداتی را برانگیخته است. ظاهراً در ایران نیز این مدل مورد استقبال دستیاران روانپزشکی قرار گرفته و به نظر می‌رسد با توجه به قراردادن برخی از صاحب‌نظران این حوزه در میان نویسندگان اصلی کتاب‌های درسی تخصصی رشته روانپزشکی در ایران، به کارگیری آن در کار بالینی رو به افزایش است. به این ترتیب پس از آن که مطالعات زیادی غفلت پزشکان در تشخیص بسیاری از موارد اختلال دوقطبی<sup>۱</sup> (BD) را نشان دادند (کم تشخیصی)، اینک با گسترش به کارگیری مدل طیف دوقطبی می‌توان انتظار داشت که مشکل جدیدی با عنوان «بیش تشخیصی» این اختلالات بروز کند. نظر به اهمیت جلوگیری از افراط و تفریط در تشخیص اختلالات دوقطبی، این مقاله در دو بخش اصلی کم تشخیصی و بیش تشخیصی، به تبیین اهمیت موضوع، وزن شواهد موجود، و ارایه راهکارهایی برای نزدیک‌تر شدن به تشخیص متناسب می‌پردازد.

## روش

در یک مرور انتخاب‌شده ادبیات<sup>۲</sup>، جستجو در مدلاین<sup>۳</sup> و سایکلیت<sup>۴</sup> برای استناد به مقالات حوزه اختلالات طیف دوقطبی، و در SID<sup>۵</sup> برای استناد به مقالات منتشرشده مرتبط به زبان فارسی انجام شد. کلیدواژه‌های به کار برده‌شده عبارت بودند از: «bipolar spectrum disorder»، «bipolar (I/II) disorder»، «bipolar depression»، «bipolarity»، «(mixed episode) manic-depressive»، «(state(s) mixed depression»، «(mania) manic»، «(hypomania) hypomaniac»، «(cyclothyria) cyclothyria»، «(cyclothyria) cyclothyria»، «(underdiagnosis) underdiagnosis»، «(overdiagnosis) overdiagnosis»، «(misdiagnosis) misdiagnosis»، «(screening) screening»، «(temperament) temperament»، در پایگاه‌های بین‌المللی؛ و «طیف دوقطبی»، «اختلال دوقطبی»، «اپیزود مختلط»، «حالت مختلط»، «مانیا»، «مانیک»، «هیپو (هایپو) مانیا»، «هیپو (هایپو) مانیک»، «سیکلو (سایکلو) تایمیا»، «سیکلو (سایکلو) تایمیک»، «تندچرخشی»، «کم تشخیصی»، «بیش تشخیصی»، «غربالگری»، «مزاج» و «سرشت» در پایگاه‌های فارسی زبان.

## کم تشخیصی اختلالات دوقطبی

با جمع‌بندی شواهد متعدد، به نظر می‌رسد شیوع مجموع اختلالات دوقطبی قابل توجه و حدود نصف شیوع اختلال

افسردگی ماژور<sup>۶</sup> (MDD) است (کاتزو<sup>۷</sup>، هسو<sup>۸</sup> و قائمی<sup>۹</sup>، ۲۰۰۳)، هرچند حتی شیوع تقریباً برابر با MDD نیز مطرح شده است (ویسمن و همکاران، ۱۹۸۸). با این حال نشان داده شده است که نسبت قابل توجهی از بیماران BD به دلیل تشابه علائم با سایر اختلالات، تشخیص‌های دیگری - به ویژه MDD - می‌گیرند و اغلب تحت درمان با داروهای ضدافسردگی قرار می‌گیرند (بودن<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۱؛ داتر<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۳). این موضوع به ویژه در مورد اختلال دوقطبی نوع دو (BIID) صادق است که پایین بودن پایایی تشخیص آن نشان داده شده است (رایس<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۱۹۸۶). دلایل گوناگونی برای کم تشخیصی اختلالات دوقطبی - به ویژه BIID - وجود دارد: ۱- بیماران زندگی خود را بیش از آنچه در دوره‌های مانیا/هایپومانیا بگذرانند، در دوره‌های افسردگی سپری می‌کنند، به گونه‌ای که تابلوی معمول بالینی اختلالات دوقطبی نوع یک و دو، علائم یا سندرم افسردگی است و این بیماران در بیشتر موارد در دوره افسردگی به پزشک مراجعه می‌کنند و یا به پزشک ارجاع می‌شوند (جود<sup>۱۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۲؛ ۲۰۰۳ الف). ۲- از آنجا که هایپومانیا طبق تعریف باعث اختلال بارزی در عملکرد یا بروز شکایتی از جانب فرد نمی‌شود و فرد اغلب آن را حالتی طبیعی یا خوب تلقی می‌کند، از سوی بیمار یا خانواده‌اش گزارش نمی‌گردد (اکیسکال<sup>۱۴</sup> و همکاران، ۲۰۰۰). ۳- نداشتن بصیرت در دوره‌های مانیا/هایپومانیا یک قاعده به‌شمار می‌رود (کستا<sup>۱۵</sup>، پراتنا<sup>۱۶</sup> و زارزلا<sup>۱۷</sup>، ۲۰۰۰؛ کاتزو و همکاران، ۲۰۰۳). ۴- با توجه به لزوم بررسی طول عمر بیمار افسرده از نظر سابقه مانیا/هایپومانیا، دستیابی به تشخیص درست، بر قدرت حافظه بیمار و خانواده‌اش استوار است و به این ترتیب هایپومانیا سخت‌ترین سندرم روانی از نظر قابلیت ارزیابی به شیوه گذشته‌نگر است (ویتا<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۷). ۵- نسبت قابل توجهی از پزشکان (شامل روانپزشکان) آگاهی کافی به علائم تشخیصی مانیا ندارند (اسپروک<sup>۱۹</sup>، ۱۹۸۸). ۶- پزشکان در مواجهه با بیماران MDD، اغلب در مورد سابقه مانیا/هایپومانیا به‌طور مستقیم پرسش نمی‌کنند (انگست<sup>۲۰</sup> و همکاران، ۲۰۰۵ الف). ممکن

1-bipolar disorder

2- selective literature review

3- Medline

4- PsycLIT

5- Scientific Information Database

6- major depressive disorder

7- Katzow

8- Hsu

9- Ghaemi

10- Bowden

11- Dunner

12- Rice

13- Judd

14- Akiskal

15- Cuesta

16- Peralta

17- Zarzuela

18- Vieta

19- Sprock

20- Angst

هایپومانیا، در صورت پاسخ منفی بیمار به سؤال مربوط به وجود خلق بالا یا تحریک پذیر، به این سؤال اکتفا نشود و سایر علائم این اپیزود نیز بررسی گردد. اهمیت ویژه این نوع ارزیابی مربوط به ملاک «فعالیت مفرط»<sup>۱</sup> یا افزایش فعالیت هدفمند<sup>۲</sup> است؛ چرا که مشاهده شده با به خاطر آوردن دوره فعالیت مفرط (یا سایر علائم رفتاری مانیا)، وضعیت خلقی هایپومانیک مرتبط با آن نیز راحت تر به خاطر آورده می شود (بناتزی<sup>۳</sup> و اکیسکال، ۲۰۰۵ الف). البته گفتنی است که تفاوت معنی داری از نظر شاخص های دوقطبی بودن میان افراد مبتلا به «فعالیت مفرط» بدون تغییر خلق (خلق بالا یا تحریک پذیر) و افراد دوقطبی مبتلا به خلق بالا یا تحریک پذیر وجود نداشته و بنابراین پیشنهاد شده است که معیار «فعالیت مفرط» نیز در کنار معیارهای خلق بالا یا تحریک پذیر به عنوان یکی از ملاک های اصلی تشخیصی مانیا/هایپومانیا در نظر گرفته شود (انگست و همکاران، ۲۰۰۳). از آنجا که معیار زمانی «چهار روز» برای تشخیص هایپومانیا که در DSM-IV-TR<sup>۴</sup> (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) در نظر گرفته شده، معیاری قراردادی و غیر مبتنی بر شواهد بوده، و از سویی اعتبار معیار زمانی «دو روز» در چندین مطالعه نشان داده شده است (بناتزی، ۲۰۰۱؛ اکیسکال و همکاران، ۲۰۰۰؛ انگست و همکاران، ۲۰۰۳)، با در نظر گرفتن هایپومانای دوروزه می توان بسیاری از موارد هایپومانیا را که دارای پیامدهایی مشابه با هایپومانای چهارروزه است شناسایی نمود. (۶) با توجه به اهمیت شناسایی دقیق تر و جامع تر افکار سبقت گیرنده<sup>۱۱</sup> (RT) و تشابه اهمیت آن با «افکار تجمع یافته»<sup>۱۲</sup> در تشخیص مانیا/هایپومانیا (به بخش های بعد نگاه کنید)، بناتزی و اکیسکال (۲۰۰۵ الف) پیشنهاد کردند که پرسش از علائم اخیر نیز در مصاحبه روتین گنجانیده شود. آنها پیشنهاد کردند که در مصاحبه ساختاریافته بالینی DSM-IV برای اختلالات محور یک<sup>۱۳</sup> (SCID-I) (شریفی و همکاران، ۲۰۰۹)، به هنگام پرسش ساختاریافته در مورد افکار سبقت گیرنده، افکار تجمع یافته نیز بر پایه تعریف کوکوپولوس<sup>۱۳</sup> و کوکوپولوس (۱۹۹۹) (ذهن دائماً پُر از افکاری است که بیمار توان

است پزشک به ارزیابی مقطعی وضعیت بیمار بسنده کند و با توجه به لزوم بررسی طول عمر بیمار افسرده از نظر سابقه مانیا/هایپومانیا به تشخیص درست دست نیابد.

عواقب کم تشخیصی BD در بررسی های مختلف نشان داده شده است و دانر (۲۰۰۳) با مرور مطالعات به این موارد اشاره کرده است: ۱- افزایش خودکشی و اقدام به خودکشی، ۲- افزایش سوء مصرف مواد، ۳- مونوترایی<sup>۱</sup> با داروهای ضد افسردگی و در نتیجه بروز سوئیچ به اپیزود مانیا/هایپومانیا و بدتر شدن سیر اختلال با بروز تندچرخ، ۴- افت بیشتر کیفیت زندگی، و ۵- افزایش هزینه اقتصادی.

برای کاهش تشخیص های منفی کاذب اختلالات دوقطبی، راهکارهای مختلفی در ادبیات این موضوع ارائه شده است که در این جا در سه بخش ارائه می گردد: ۱- روش های مربوط به مصاحبه و گرفتن شرح حال؛ ۲- جستجوی عوامل مرتبط با دوقطبی بودن در افراد مبتلا به اختلال افسردگی: الف- علائم/ویژگی های بالینی، ب- سابقه خانوادگی، پ- ویژگی های سیر، ت- سایر ویژگی های بالینی؛ ۳- استفاده از ابزارهای غربالگری. در ادامه، این سه بخش شرح داده می شوند:

**۱- روش های مربوط به مصاحبه و گرفتن شرح حال**  
(۱) به جز پرسش از وجود علائم هایپومانیا در سراسر عمر، بهتر است در مورد بروز این علائم بلافاصله پیش و پس از یک دوره افسردگی نیز سؤال شود (بودن، ۲۰۰۱). (۲) در مورد مشاهدات دوستان یا خانواده بیمار در دوره بروز نشانه های طیف مانیک یا نظراتی که آنها در آن دوره ابراز کرده اند پرسش شود (همان جا). به کارگیری این روش به افزایش پایایی تشخیص می انجامد (اکیسکال و همکاران، ۲۰۰۰، انجمن روانپزشکی آمریکا<sup>۱۴</sup>، ۲۰۰۰) و از طرفی مشاهده شده است که افراد خانواده بیمار، بیش از دوبرابر خود بیمار علائم رفتاری مانیای او را گزارش می کنند (۴۷٪ در برابر ۲۲٪) (کیتتر<sup>۳</sup> و همکاران، ۱۹۹۶). هم چنین پرسش از بیمار در زمینه برخی از نشانه های مانیا مانند تکانشگری<sup>۴</sup> دارای حساسیت<sup>۵</sup> کمتری نسبت به مشاهده بیمار در محیط معمولی زندگی او - که بدون ساختار مرسوم بخش های بیمارستانی است - می باشد. بنابراین مصاحبه با یکی از افراد خانواده بیمار توصیه می شود (بودن، ۲۰۰۱). (۳) انکار علائم مانیا/هایپومانیا توسط بیمار همیشه به معنای عدم تمایل او به تصدیق وجود آنها نیست بلکه می تواند به دلیل ناتوانی او در ادراک رفتارهای مرتبط با بیماری باشد. بنابراین پرسش از «نوسانات» لحظه به لحظه خلق می تواند در مواردی کمک کننده تر باشد (همان جا). (۴) به هنگام ارزیابی تشخیصی اپیزود مانیا/

1- monotherapy  
2- American Psychiatric Association  
3- Keitner  
4- impulsivity  
5- sensitivity  
6- overactivity  
7- increased goal-directed activity  
8- Benazzi  
9- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.)-Text Revision  
10- racing thoughts  
11- crowded thoughts  
12- Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders  
13- Koukopoulos

متوقف کردن آنها را ندارد) ارزیابی شود. (۷) با توجه به مشکل تریودن پی‌بردن به سابقه هایپومانیا نسبت به سابقه سایر اختلالات روانپزشکی (ویتا و همکاران، ۲۰۰۷) و پایین بودن پایایی تشخیص BIID (رایس و همکاران، ۱۹۸۶)، پیشنهاد شده است که ارزیابی بیمار به‌طور مکرر و در زمان‌های مختلف انجام شود (اکیسکال، ۲۰۰۵).

## ۲- جستجوی عوامل مرتبط با دوقطبی بودن در افراد مبتلا به اختلال افسردگی

### الف- علایم/ ویژگی‌های بالینی

#### الف- ۱- همراهی سندرم افسردگی با برخی از علایم قطب مقابل: افسردگی مختلط

اپیزود مختلط<sup>۱</sup> در DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) بر پایه هم‌زمانی معیارهای اپیزود مانیا و اپیزود افسردگی ماژور (MDE)<sup>۲</sup> (به‌جز معیار مدت دو هفته) تشخیص داده می‌شود. در ICD-10<sup>۳</sup> (سازمان جهانی بهداشت<sup>۴</sup>، ۱۹۹۲) اپیزود مختلط با هم‌زمانی علایم بارز افسردگی و مانیا/ هایپومانیا و یا با تناوب‌های سریع بین دو قطب خلقی تعریف می‌شود. بنابراین این نوع اپیزود در DSM-IV-TR تنها در اختلال دوقطبی نوع یک (BID)، و در ICD-10 هم در BID و هم در BIID مصداق می‌یابد. با این حال تعاریف اولیه حالات مختلط که توسط پیشگامان این حوزه مطرح شده‌اند، با تعریف استاندارد فعلی (به‌ویژه با تعریف DSM-IV-TR) متفاوت است، چرا که آنها در تعاریف خود، وجود معیارهای کامل یک اپیزود مانیا و یک اپیزود افسردگی را برای تشخیص اپیزود مختلط لازم نمی‌دانستند؛ مانند "état mixte" ژولز فالره (هاستگن<sup>۵</sup> و اکیسکال، ۲۰۰۶)، "folie circulaire" ژان- پیر فالره (پیکات<sup>۶</sup>، ۲۰۰۶)، سایکلو تایمیای هکر (کو کپولوس، ۲۰۰۳) و بیماری مانیک-دپرسیو ویگنت و کرپلین (مارنروس<sup>۷</sup>، ۲۰۰۱). یکی از بهترین توصیف‌های موجود از حالات خلقی مختلط، توصیف کرپلین است. بیماری مانیک-دپرسیو کرپلین بر این اساس شرح داده شد که تابلوهای بالینی گوناگون آن در واقع یک بیماری هستند و زیرنوع‌هایی<sup>۸</sup> برای آن توصیف نگردید. در این تعریف بسیاری از بیماران افسرده‌ای که دوره مانیا را تجربه نمی‌کردند نیز مبتلا به بیماری مانیک-دپرسیو شمرده می‌شدند، چرا که کرپلین افزون بر آن که طیفی از حالات خلقی (از افسردگی تا مانیا) را در بسیاری از موارد به همراه هم در این بیماری مشاهده می‌کرد، ویژگی‌هایی مانند راجعه‌بودن و سابقه خانوادگی این بیماری را نیز از خصوصیات اساسی آن می‌دانست (همان‌جا). او بر پایه افزایش یا کاهش سه عامل خلق، تفکر و فعالیت، تابلوهای بالینی

گوناگون مانیک-دپرسیو را شرح داد (مک کینون<sup>۹</sup> و پایز<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۶؛ بناتزی، ۲۰۰۷). هر فرد مبتلا به این بیماری در هر زمان ممکن است در یکی از وضعیت‌های افزایش، کاهش و یا عادی سه عامل فوق قرار داشته باشد. اگر هر سه عامل افزایش داشته باشند بیمار در اپیزود مانیا، و اگر هر سه عامل کم شده باشند در اپیزود افسردگی قرار دارد. در سایر وضعیت‌ها (افزایش یا کاهش یک عامل همراه با کاهش یا افزایش دو عامل دیگر)، حالت مختلط وجود دارد (بناتزی، ۲۰۰۷). بنابراین بسیاری از بیمارانی که بر اساس ملاک‌های تشخیصی DSM-IV-TR مبتلا به اپیزود افسردگی ماژور (MDE) هستند، بنا بر تعریف کرپلین، در یک حالت مختلط به‌سر می‌برند و مبتلا به بیماری مانیک-دپرسیو هستند. البته باید این نکته را به یاد داشت که بررسی‌های کرپلین عمدتاً بر روی بیماران بستری بوده‌اند و اطلاعات مربوط به بیماران سرپایی بیشتر در دهه‌های اخیر گردآوری و تحلیل شده‌اند.

در دهه‌های اخیر توجه دوباره‌ای به تعاریف اولیه شده و پژوهش‌های گسترده‌ای روی تعاریف مختلف حالات مختلط به‌عمل آمده است (کسیدی<sup>۱۱</sup>، یاتام<sup>۱۲</sup>، برک<sup>۱۳</sup> و گروف<sup>۱۴</sup>، ۲۰۰۸). در بررسی‌های گوناگون نشان داده شده است که در بین بیماران افسرده، اپیزود مختلط استاندارد DSM-IV-TR ناشایع (مک‌الروی<sup>۱۵</sup> و همکاران، ۱۹۹۲؛ اکیسکال و همکاران، ۱۹۹۸) و حالات مختلط به تعاریف دیگر شایع (۷۰-۲۰٪) هستند (بناتزی، ۲۰۰۷؛ کسیدی و همکاران، ۲۰۰۸). به عبارتی تعریف استاندارد موجود با توجه به شیوع پایین این نوع اپیزود کاربرد عملی چندانی ندارد. بنابراین تعاریف جدیدی که عمدتاً از نوشته‌های متقدمین یاد شده برگرفته شده‌اند مطرح گردیدند: مانند anxious-excited depression (کو کپولوس و همکاران، ۱۹۹۲، به‌نقل از هاستگن و اکیسکال، ۲۰۰۶)، agitated depression (سوان<sup>۱۶</sup> و همکاران، ۱۹۹۳)، unipolar depression with anger attacks (فاوا<sup>۱۷</sup> و همکاران، ۱۹۹۳)، irritable depression (پرلیس<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۴)، نوع سوم اختلال دوقطبی (مزاج هایپر تایمیک + افسردگی ماژور) (اکیسکال، ۱۹۹۲)، نوع چهارم اختلال

1- mixed episode

2- major depressive episode

3- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10th Revision

4- World Health Organization

5- Haustgen

7- Marneros

9- MacKinnon

11- Cassidy

13- Berk

15- McElroy

17- Fava

6- Pichot

8- subtypes

10- Pies

12- Yatham

14- Grof

16- Swann

18- Perlis

مطالعاتی که در پی می‌آیند نشان داده‌اند که تحریک‌پذیری در اختلال افسردگی دوقطبی شایع‌تر از افسردگی یک‌قطبی است و وجود آن حتی در موارد افسردگی یک‌قطبی با سازه‌ها و شاخص‌های دوقطبی بودن همراه است. پرلیس و همکاران (۲۰۰۴) و بناتزی و اکیسکال (۲۰۰۵ الف) در بررسی بیماران افسرده سرپایی مبتلا به MDE، نشان دادند که شیوع حملات خشم یا تحریک‌پذیری در بیماران BD تا دو برابر بیماران MDD است. در مطالعه‌ای روی بیماران MDE نوع BID (دکرسباک<sup>۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۴) نیز همراهی زیاد تحریک‌پذیری با آژیتاسیون روانی - حرکتی (به‌عنوان یکی از شاخص‌های پیش‌بینی‌کننده دوقطبی بودن MDE) گزارش شده است. هم‌چنین در بررسی‌های گوناگون نشان داده شده که تحریک‌پذیری یکی از علائم شایع هایپومانیاست که هم‌زمان با یک اپیزود افسردگی مازور بروز می‌کند (بناتزی، ۲۰۰۲ الف؛ اکیسکال و بناتزی، ۲۰۰۳). در مطالعه پیشین (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۵ الف)، بیماران افسرده تحریک‌پذیر نسبت به بیماران افسرده غیر تحریک‌پذیر، سن پایین‌تری در شروع اختلال (در BIID و MDD)، میزان بالاتر همبودی در محور یک (در BIID)، میزان بالاتر ویژگی‌های افسردگی آتییک (در BIID و MDD)، میزان بالاتر حالت افسردگی مختلط (DMX)<sup>۸</sup>؛ به ادامه مطلب مراجعه کنید (در BIID و MDD) و میزان بالاتر سابقه خانوادگی اختلال دوقطبی (در MDD) داشتند. بر پایه رگرسیون لجستیک نیز همراهی مستقل و معنی‌دار بین افسردگی تحریک‌پذیر و DMX هم در بیماران BIID و هم در موارد MDD دیده شد. در بین علائم مانیا/ هایپومانیا، تحریک‌پذیری بهترین نیم‌رخ روان‌سنجی را برای پیش‌بینی DMX در بیماران MDD داشته است (حساسیت ۶۶٪ و ویژگی ۸۶٪). بنابراین تحریک‌پذیری می‌تواند متمایزکننده MDE دوقطبی از MDE یک‌قطبی؛ و نیز پیش‌بینی‌کننده وجود DMX در یک بیمار MDD باشد.

با این حال، مطالعه جدید و بزرگ پرلیس و همکاران (۲۰۰۹) (n=۲۳۰۷) بر روی جمعیت بالینی سرپایی مبتلا به MDD غیرپسیکوتیک، نشان داده که تحریک‌پذیری در ارتباط با شدت بیشتر افسردگی و اضطراب است و از طرفی ویژگی‌های طیف دوقطبی در بیماران تحریک‌پذیر بیش از سایر بیماران نیست. به این ترتیب ظاهراً با جمعیت ناهمگنی از بیماران خلقی تحریک‌پذیر مواجهیم و زیرگروه‌های متفاوتی

دوقطبی (افسردگی هایپرتایمیک) (اکیسکال و پینتو<sup>۱</sup>، ۱۹۹۹)، mixed manic state (اکیسکال و همکاران، ۱۹۹۸)، dysphoric mania (مک‌الروی و همکاران، ۱۹۹۲)، mixed hypomania (سایز<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۵؛ ویتا و سایز، ۲۰۰۸)، dysphoric hypomania (اکیسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ الف)، depression with racing thoughts (بناتزی، ۲۰۰۳ الف)، anxious depression (پروجی<sup>۳</sup> و اکیسکال، ۲۰۰۲)، bipolarity index (ساکس<sup>۴</sup>، ۲۰۰۴) و اختلال دوقطبی مینور (انگست و همکاران، ۲۰۰۳).

همه تعاریف بالا را می‌توان در دو دسته جای داد: الف- ۱-۱) تعاریفی که بر اساس وجود برخی از علائم اختصاصی (مانند آژیتاسیون) در داخل اپیزود افسردگی مازور (MDE) شکل گرفته‌اند. الف-۱-۲) تعاریفی که بر پایه تعداد و یا نمره علائم مانیا/ هایپومانیا موجود در داخل MDE توصیف شده‌اند. در این جا توصیف و شواهد این دو دسته از حالات مختلط ارایه می‌شود و حالت‌های دیگری که به‌صورت بروز افسردگی مازور بر روی زمینه خاص مزاجی یا شخصیتی (مانند مزاج هایپرتایمیک و سایکلو تایمیک) روی می‌دهند در بخش الف-۳ شرح داده می‌شود.

**الف-۱-۱-۱- تعاریف دسته اول:** در این دسته، فرض بر این بوده که وجود برخی از علائم اختصاصی (حتی به‌تنهایی؛ مانند آژیتاسیون) در بیمار افسرده، می‌تواند به اختلال موجود ماهیت دوقطبی دهد و شاید درمان چنین اختلالی نیز مبتنی بر اصول درمان اختلالات دوقطبی استاندارد باشد. بنابراین، مطالعاتی طراحی شدند تا قدرت هر یک از این علائم اختصاصی را در پیش‌بینی وجود یک BD بسنجند.

**الف-۱-۱-۱-۱- تحریک‌پذیری:** یکی از این علائم اختصاصی، تحریک‌پذیری است. تحریک‌پذیری در نظام تشخیصی رسمی فعلی (DSM-IV-TR)، یکی از علائم تشخیصی اپیزود مانیا/ هایپومانیا است و در عین حال در DSM-IV-TR در توصیف MDE ذکر شده است که «بسیاری از افراد، افزایش تحریک‌پذیری را گزارش می‌کنند یا نشان می‌دهند» (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰). از سوی دیگر در همین سیستم، تحریک‌پذیری می‌تواند تنها علامت خلقی برای تشخیص MDE در کودکان و نوجوانان باشد (همان‌جا). به‌هر حال در طبقه‌بندی رسمی تشخیصی اختلالات خلقی بزرگسالان، بیماران افسرده تحریک‌پذیر تفاوتی با بیماران افسرده غیر تحریک‌پذیر ندارند و زیرنوعی با عنوانی مانند افسردگی تحریک‌پذیر در آن تعریف نشده است. این در حالی است که در گذشته به سندرمی با عنوان «hostile depression» توجه شده است (اورال<sup>۵</sup> و زیسوک<sup>۶</sup>، ۱۹۸۰) و

- |                |                           |
|----------------|---------------------------|
| 1- Pinto       | 2- Suppes                 |
| 3- Perugi      | 4- Sachs                  |
| 5- Overall     | 6- Zisook                 |
| 7- Deckersbach | 8- depressive mixed state |
| 9- specificity |                           |

در میان آنها قابل تصور است. در هر صورت، به شناسایی عواملی نیازمندیم که به جدا کردن بیماران افسرده تحریک‌پذیر دوقطبی از موارد افسرده تحریک‌پذیر یک‌قطبی کمک کنند.

**الف- ۱- ۱- ۲- آژیتاسیون روانی- حرکتی: علامت اختصاصی دیگر، آژیتاسیون روانی- حرکتی است.** در DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) و ICD-10 (سازمان جهانی بهداشت، ۱۹۹۲)، آژیتاسیون روانی- حرکتی هم برای MDE و هم برای اپیزود مانیا/ هایپومانیا یک نشانه تشخیصی به‌شمار می‌رود و مشخص‌کننده زیرنوع خاصی از افسردگی نمی‌باشد؛ البته این نشانه در هر دو سیستم یادشده به‌عنوان یکی از نشانه‌های «مشخصه ویژگی‌های ملانکولیک» (DSM-IV-TR) یا «سندرم سوماتیک» (ICD-10) ذکر شده، ولی در آنها نیز علامتی تعیین‌کننده یا متفاوت شمرده نشده است. برخلاف دو سیستم یادشده، در معیارهای تشخیصی پژوهشی<sup>۱</sup> (RDC) (اسپیترز<sup>۲</sup>، اندیکات<sup>۳</sup> و رابینز<sup>۴</sup>، ۱۹۷۸)، AGD<sup>۵</sup> زیرنوعی از MDD در نظر گرفته شده است و با وجود برخی مخالفان صاحب‌نام (اکسیسکال، ۲۰۰۵)، هنوز اجماع روانپزشکان بر یک‌قطبی بودن AGD می‌باشد (اکسیسکال و همکاران، ۲۰۰۰) و برخی، طبقه‌بندی آن - به‌ویژه در شکل پسیکوتیک - را به‌عنوان یک افسردگی یک‌قطبی، لازم می‌دانند (شاتزبرگ<sup>۶</sup> و راتشیلد<sup>۷</sup>، ۱۹۹۲؛ سوان و همکاران، ۱۹۹۳).

بر پایه مطالعات اخیر، AGD در بین بیماران افسرده سرپایی شایع و اغلب به‌صورت مختلط است و در بیماران BIID شایع‌تر از بیماران MDD می‌باشد (بناتزی، ۲۰۰۴؛ الییر<sup>۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۱). اعتبار AGD به‌عنوان یک سندرم طیف دوقطبی در چندین بررسی نشان داده شده است. به‌عنوان یک مطالعه شاخص می‌توان به کار اکسیسکال، بناتزی، پروچی و ریمر<sup>۹</sup> (۲۰۰۵) اشاره نمود. آنها در بررسی ۲۵۴ بیمار سرپایی MDD، میزان فراوانی AGD را حدود ۲۰٪ به‌دست آوردند. بیماران AGD نسبت به افسرده‌های غیرآزیته دارای میزان بالاتر سابقه خانوادگی BD و میزان بالاتر DMX، و نیز عود کمتر و ازمان کمتر بودند. قوی‌ترین همراهی مربوط به رابطه AGD و DMX بود (OR=۳۷)<sup>۱۰</sup>. برای توجیه تناقض‌ظاهری در نظرات موجود در ارتباط با یک‌قطبی یا دوقطبی بودن AGD، توضیحی وجود دارد: بررسی‌هایی که آن را بیشتر یک‌قطبی می‌دانند، این برتری را عمدتاً در برابر BID ذکر می‌کنند، در حالی که مطالعاتی که آن را دوقطبی می‌دانند، بر مقایسه MDD با BIID متمرکز بوده‌اند. بنابراین، هرچند مقایسه مستقیم قابل توجهی بین سه نوع اختلال عمده خلقی

صورت نگرفته است، می‌توان چنین رابطه‌ای را در مورد فراوانی AGD در انواع اختلالات خلقی در نظر گرفت: BIID > MDD > BID اما اکسیسکال (۲۰۰۵) توجیه دیگری دارد. او می‌گوید با توجه به سختی تشخیص BIID، احتمالاً در مقایسه‌های انجام‌شده بین MDD و BID، بسیاری از موارد BIID در بین بیماران «ظاهر MDD» وجود داشته و شناسایی نشده است. بنابراین شاید با حذف موارد BIID واقعی از نمونه ظاهر یک‌قطبی، دیگر میزان کنیدی روانی- حرکتی در بیماران BID بیشتر از بیماران MDD نباشد؛ به‌عبارتی شاید با این ملاحظه، فراوانی AGD حتی در بیماران BID نیز بیشتر از بیماران MDD باشد. در واقع او معتقد است که AGD کلاً در بیماران دوقطبی (انواع I و II) شایع‌تر از بیماران MDD است. به‌رحال آزمایش چنین فرضیه‌ای نیاز به مقایسه مستقیم سرعت روانی- حرکتی بین بیماران BID، BIID و MDD با در نظر گرفتن ملاحظات تشخیصی جدید برای جلوگیری از کم‌تشخیصی BIID دارد.

**الف- ۱- ۱- ۳- افکار سبقت‌گیرنده/ تجمع‌یافته: علامت اختصاصی دیگر، افکار سبقت‌گیرنده/ تجمع‌یافته<sup>۱۱</sup> (R/CrT) است.** افکار سبقت‌گیرنده (RT) بر پایه توصیف DSM-IV-TR، یک احساس ذهنی سبقت افکار است و یکی از علائم اپیزود مانیا/ هایپومانیا به‌شمار می‌رود. بر پایه توصیف کوکوپولوس و کوکوپولوس (به‌نقل از بناتزی، ۲۰۰۶)، در این حالت ذهن پیوسته پر از «افکار سریع» غیرقابل توقف است؛ در حالی که منظور از افکار تجمع‌یافته، حالتی است که ذهن به‌طور مستمر پر از «افکار غیرسریع» غیرقابل توقف می‌باشد. RT هم در بیماران BID (هیرشفلد<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۰) و هم در بیماران BIID (بناتزی و اکسیسکال، ۲۰۰۱) از علائم بسیار شایع اپیزودهای افسردگی ماژور است. شیوع RT/ پرش افکار<sup>۱۳</sup> بر پایه بررسی‌های مختلف در مانیا ۷۱ تا ۹۲ درصد، در اپیزود مختلط ۴۳ تا ۹۶ درصد (گردآوری بناتزی، ۲۰۰۳ الف) و در اپیزود افسردگی ماژور بیماران MDD و BIID به‌ترتیب بین ۴۶ تا ۵۹ درصد و بین ۷۲ تا ۷۹ درصد (بناتزی، ۲۰۰۸ الف، ۲۰۰۶، ۲۰۰۳ ب، ۲۰۰۲ الف) گزارش شده است.

در مطالعه‌ای بر روی گروهی از بیماران سرپایی در اپیزود افسردگی ماژور (BIID ۳۷۹ و MDD ۲۷۱)، بر پایه رگرسیون

- |                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| 1- research diagnostic criteria | 2- Spitzer     |
| 3- Endicott                     | 4- Robins      |
| 5- agitated depression          | 6- Schatzberg  |
| 7- Rothschild                   | 8- Allilaire   |
| 9- Rihmer                       | 10- Odds Ratio |
| 11- racing/ crowded thoughts    | 12- Hirschfeld |
| 13- flight of ideas             |                |

۵) علایم هایپومانیک داخل MDE در زمان مصاحبه وجود داشته باشند تا روایی ارزیابی افزایش یابد؛ ۶) نمره همه سنجه‌های HIG (به جز حداکثر یک سنجه) کمتر از ۴ باشد (همان‌جا). نوع خاصی از DMX نیز توسط کوکوپولوس و کوکوپولوس به صورت هم‌وقوعی یک MDE با دست کم دو علامت از سه علامت (۱) فشار روانی درونی<sup>۶</sup> (تحریک‌پذیری)، (۲) آرتیاسیون روانی - حرکتی، و (۳) R/CrT، تعریف شده و دست کم در یک مطالعه بر پایه شاخص‌های دوقطبی بودن اعتباریابی شده است (بناتزی و همکاران، ۲۰۰۴). سندرم دیگری نیز در بیماران مبتلا به MDD شامل افسردگی آرتیه و علایم کاهش وزن، فشار کلام، RT و افکار خودکشی نشان داده شده است (اکیسکال، بناتزی و همکاران، ۲۰۰۵). به هر صورت، با این که چنین تعاریفی در طبقه‌بندی‌های رسمی کنونی دیده نمی‌شود، مفهوم DMX در تعاریف قدیمی کرپلین و ویگنت که عمدتاً در مورد بیماران بستری نوعاً سایکوتیک ابراز شده بودند کاملاً آشکار است (مارنوس، ۲۰۰۱).

شیوع DMX در BIID بیش از MDD بوده (تقریباً ۶۰٪ در برابر ۳۰٪ در بیماران سرپایی) و شایع‌ترین علایم هایپومانیک DSM-IV-TR در DMX، تحریک‌پذیری، افکار سبقت‌گیرنده، آرتیاسیون روانی - حرکتی و پرحرفی بوده است (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۶؛ بناتزی، ۲۰۰۸ الف). بیش‌فعالی هدف‌مند<sup>۷</sup> در DMX ناشایع است؛ هرچند در مطالعات اخیر، در کنار تغییر خلقی<sup>۸</sup> جزئی از معیارهای اصلی مانیا/هایپومانیا دانسته شده است (سوان و همکاران، ۲۰۰۱؛ اکیسکال، آزرین<sup>۹</sup> و هنتوش<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۳). نوسانات خلقی<sup>۱۱</sup> و افزایش برانگیختگی جنسی نیز در این بیماران گزارش شده است (اکیسکال و پینتو، ۱۹۹۹).

اعتبار این تعریف بر پایه ارتباط قوی DMX با BIID و سابقه خانوادگی BD، و نیز ارتباط معنی‌دار با سن شروع پایین‌تر، عود بیشتر و افسردگی آتیپیک - که به‌عنوان ویژگی‌های متمایزکننده اختلال یک‌قطبی از دوقطبی مطرح شده‌اند - نشان داده شده است (بیوندی<sup>۱۲</sup>، پیکاردی<sup>۱۳</sup>، پاسکینی<sup>۱۴</sup>، گتانو<sup>۱۵</sup> و پانچری<sup>۱۶</sup>، ۲۰۰۵). هم‌چنین،

لجستیک متعدد، پرخوابی، افکار سبقت‌گیرنده/تجمع‌یافته (R/CrT)، تحریک‌پذیری و آرتیاسیون روانی - حرکتی عوامل مستقل پیش‌بین BIID در بیماران MDE بودند (بناتزی، ۲۰۰۶). این علایم هم‌چنین دارای همراهی معنی‌دار با سابقه خانوادگی BD (به‌عنوان اعتبارساز خارجی<sup>۱</sup>) بودند (OR بین ۱/۶ و ۲/۱). متعادل‌ترین حساسیت و ویژگی در پیش‌بینی BIID، مربوط به تحریک‌پذیری بود. آرتیاسیون روانی - حرکتی دارای بالاترین ویژگی و پایین‌ترین حساسیت؛ و R/CrT دارای بالاترین حساسیت و پایین‌ترین ویژگی بود. ارزش اخباری مثبت<sup>۲</sup> (PPV) برای پیش‌بینی BIID، در مورد هریک از علایم پرخوابی، تحریک‌پذیری، و آرتیاسیون روانی - حرکتی حدود ۷۰٪ و در مورد R/CrT ۶۵٪ بود. ارزش اخباری مثبت DMX و افسردگی آتیپیک نیز در پیش‌بینی BIID حدود ۷۰٪ بود. بنابراین با در نظر گرفتن تشابه PPV هریک از علایم فوق با PPV مجموع چند علامت (به‌صورت DMX یا افسردگی آتیپیک)، ظاهراً استفاده از این تک‌علامت‌ها در کار بالینی به‌صرفه‌تر و کاربردی‌تر است. البته همان‌طور که در ذیل می‌آید، بناتزی (۲۰۰۸ ب) در مطالعه جدیدتر خود، یافته دیگری به‌دست آورده و نشان داده است که مجموع چند علامت بارزش‌تر از هر یک از علایم به‌تنهایی است (که معقول‌تر به نظر می‌رسد).

**الف - ۱ - ۲ - تعاریف دسته دوم:** حالت افسردگی مختلط، توصیفی از نوع دوم است که به‌صورت وجود دست کم دو (DMX2) یا سه (DMX3) علامت هم‌زمان هایپومانیا (به‌جز یوفوریا) در داخل یک MDE؛ و یا به‌صورت وجود نمره بیش از ۸ در HIG<sup>۳</sup> یا بیش از ۱۱ در MRS<sup>۴</sup> تعریف شده است (بناتزی، ۲۰۰۸ ب). به‌عبارتی برخلاف تعریف کلاسیک BIID که بر آن پایه، علایم هایپومانیا خارج از اپیزود MDE روی می‌دهد، در DMX این علایم در داخل یک MDE دیده می‌شود. در چندین مطالعه، برای جلوگیری از تشخیص‌های کاذب، از چندین معیار برای تشخیص بالینی DMX به این شرح بهره گرفته شده است: (۱) بروز علایم هایپومانیک در داخل MDE؛ (۲) علایم هایپومانیک داخل MDE به‌مصرف داروهای ضدافسردگی مربوط نباشد؛ (۳) علایم هایپومانیک داخل MDE به‌حالت چرخشی<sup>۵</sup> هایپومانیا-MDE مربوط نباشد، به‌عبارتی دست کم یک فاصله یک‌ماهه بین MDE و هایپومانیا یا حداقل MDEها وجود داشته باشد تا «افسردگی مختلطی که مربوط به حالت چرخشی نباشد» ارزیابی شود؛ (۴) وجود علایم هایپومانیک داخل MDE به مدت دست کم یک هفته، برای پیروی از حداقل مدت مانیا و اپیزود مختلط در DSM-IV-TR؛

- 1- external validator
- 2- positive predictive value
- 3- Hypomania Interview Guide
- 4- Mania Rating Scale
- 5- cycling
- 6- inner psychic tension
- 7- goal-directed overactivity
- 8- mood change
- 9- Azorin
- 10- Hantouche
- 11- mood lability
- 12- Biondi
- 13- Picardi
- 14- Pasquini
- 15- Gaetano
- 16- Pancheri

ویژگی‌های دوقطبی مانند سن شروع پایین و سابقه خانوادگی BD در بیماران افسرده یک‌قطبی مبتلا به DMX، بیشتر به بیماران BID شبیه بوده‌اند تا به سایر بیماران MDD (ساتو<sup>۱</sup>، باتلندر<sup>۲</sup>، اسکروترو<sup>۳</sup> و مولر<sup>۴</sup>، ۲۰۰۳). شواهد دیگری نیز که ماهیت دوقطبی DMX را نشان می‌دهند وجود دارد: مانند شیوع بیشتر در BID و BIID نسبت به MDD؛ ارتباط دوز-پاسخ بین «علائم هایپومانیک درون‌اپیزود افسردگی» و بار سابقه خانوادگی BD؛ مشابه‌بودن ساختار عاملی «علائم هایپومانیک درون‌اپیزود افسردگی» با علائم هایپومانیک بین دوره‌های افسردگی؛ احتمال بیشتر وجود افسردگی مختلط در موارد MDD که به BD شیف‌تر می‌شوند؛ شانس بیشتر سوئیچ به مانیا/هایپومانیا با داروهای ضدافسردگی در موارد افسردگی مختلط نسبت به افسردگی غیر مختلط؛ و تشدید علائم با مصرف داروی ضد افسردگی (بناتزی، ۲۰۰۷).

البته آنچه در کار بالینی از اهمیت بیشتری برخوردار است، اثر تشخیص DMX بر نحوه درمان بیمار می‌باشد. هرچند مطالعه کنترل‌شده‌ای بر اساس جستجوی انجام‌شده تا زمان نگارش این مقاله در این مورد انجام نشده است، بر پایه بررسی‌های سیر طبیعی، گذشته‌نگر و بازتحلیل‌های مطالعات کنترل‌شده (که با هدف دیگری انجام شده بودند)، داروهای ضدافسردگی در مواردی باعث تشدید علائم مانیا/هایپومانیا داخل MDE (مانند تشدید R/CrT یا آرتیاسیون که گاهی به اقدام به خودکشی می‌انجامد) و یا سوئیچ افسردگی به مانیا/هایپومانیا می‌گردند (بناتزی، ۲۰۰۸ الف؛ گلدبرگ<sup>۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۴). از طرفی FDA<sup>۶</sup> (دفتر غذا و دارو، ۲۰۰۷) در مورد مونوتراپی با داروهای ضدافسردگی و رابطه آن با گرایش به خودکشی در بیماران افسرده‌ای که دارای علائمی مانند تحریک‌پذیری و آرتیاسیون هستند هشدار داده است؛ که هم‌سو با یافته‌های فوق می‌باشد. بر این اساس، پرهیز از تجویز «داروهای ضد افسردگی بدون داروهای تثبیت‌کننده خلق» در بیماران مبتلا به DMX توصیه می‌شود.

بر پایه شواهد موجود، تعریف DMX بر پایه سه علامت هایپومانیا (DMX3) معتبرتر از تعریف دو علامتی آن (DMX2) است (بناتزی، ۲۰۰۵؛ اکیسکال و بناتزی، ۲۰۰۳)؛ در واقع، DMX3 نسبت به DMX2 دارای ویژگی بالاتری برای تشخیص BIID است (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۱) و همراهی قوی‌تری نیز با این تشخیص نشان می‌دهد (بناتزی، ۲۰۰۱). اما اعتبار DMX3 در پیش‌بینی دوقطبی‌بودن، در مقایسه با اعتبار دسته اول تعاریف حالات خلقی مختلط که

ذکر شد (تعاریف مبتنی بر وجود برخی از علائم اختصاصی در داخل MDE)، چگونه است؟ برای پاسخ به این پرسش، بناتزی (۲۰۰۸ ب) علائم هایپومانیا DSM-IV را در بیماران سرپایی مبتلا به BIID (n=۳۳۶) و MDD (n=۲۲۴) که برای درمان افسردگی مراجعه کرده بودند، به طور مقطعی ارزیابی کرد. در این مطالعه، سن پایین شروع اختلال خلقی (پیش از ۲۱ سالگی) به‌عنوان شاخص دوقطبی‌بودن در نظر گرفته شد؛ چرا که پیش از آن، در بررسی بیماران خلقی سرپایی، به‌عنوان بهترین شاخص پیش‌بینی‌کننده دوقطبی‌بودن مطرح شده بود (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۸). در این مطالعه (بناتزی، ۲۰۰۸ ب)، هیچ‌یک از علائم اختصاصی مورد بررسی، به‌طور مستقل با شاخص دوقطبی‌بودن همراهی معنی‌دار نداشت، در حالی که بهترین ترکیب حساسیت و ویژگی، مربوط به DMX3 و نمره ۸ و بالاتر در HIG بود. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که در تعیین بالینی حالات خلقی مختلط، به‌کارگیری تعاریفی که بر اساس تعداد و یا نمره علائم مانیا/هایپومانیا موجود در داخل اپیزود افسردگی مازور توصیف شده‌اند، بر تعاریفی که بر وجود برخی از علائم اختصاصی مانند آرتیاسیون (افسردگی آژیته)، تحریک‌پذیری (افسردگی تحریک‌پذیر) و یا افکار سبقت‌گیرنده بنا شده‌اند ارجحیت دارد. در مطالعه دیگری (بناتزی، ۲۰۰۳ ب) نیز با بررسی بیماران MDE سرپایی مبتلا به BIID (n=۲۰۶) و MDD (n=۱۳۰)، ویژگی‌های سایکومتربیک «MDE با تحریک‌پذیری»، «MDE با RT»، و DMX3 مقایسه شدند: DMX3 دارای بالاترین ویژگی (۰/۸۰) و پایین‌ترین حساسیت (۰/۵۶) در تشخیص BIID بود. از آنجا که در کار بالینی، اهمیت ویژگی بیش از حساسیت است، یافته‌های این مطالعه نیز از ارجحیت به‌کارگیری DMX3 حمایت می‌کند. در همین راستا، به‌دنبال پیشنهاد گودوین<sup>۷</sup> و قائمی (۲۰۰۳) مبنی بر مقایسه افسردگی آژیته مختلط، افسردگی آژیته غیرمختلط و افسردگی غیرآژیته، بناتزی (۲۰۰۴) نشان داد که افسردگی آژیته تنها هنگامی از نظر شاخص دوقطبی‌بودن (سابقه خانوادگی BD) با افسردگی غیرآژیته متفاوت است که در حالت مختلط باشد. به‌عبارتی این مطالعه از اعتبار تشخیصی افسردگی آژیته حمایت نکرد و تأکید دیگری بود بر لزوم وجود «چند» علامت هایپومانیا برای تشخیص یک حالت مختلط با ویژگی‌های دوقطبی.

1- Sato  
2- Bottlender  
3- Schroter  
4- Moller  
5- Goldberg  
6- Food and Drug Administration  
7- Goodwin



پیش‌بینی‌کنندگی برای سوئیچ بیماران MDD به مانیا/ هایپومانیا در درازمدت (اکسکال و همکاران، ۱۹۹۵)، سابقه خانوادگی بیشتر BD (بناتزی و ریمر، ۲۰۰۰؛ اکسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ ب)، رابطه دوز- پاسخ بین تعداد علائم آتیپیک طی اپیزود MDE و بار سابقه خانوادگی BD، رابطه قوی بین علائم آتیپیک leaden paralysis و پرخوابی با سابقه خانوادگی BD (اکسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ ب)، و بیشتر بودن رابطه علائم پرخوابی، پرخوری و افزایش وزن با افسردگی دوقطبی نسبت به افسردگی یک‌قطبی (میشل<sup>۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۱). بناتزی و ریمر (۲۰۰۰) نشان دادند که برای تشخیص BIID، وجود MDE با ویژگی‌های آتیپیک دارای حساسیت پایین (۴۵٪) و ویژگی‌های بالا (۷۴٪) می‌باشد و در بین علائم افسردگی آتیپیک، پرخوابی دارای بهترین ترکیب حساسیت و ویژگی (به ترتیب ۳۵ و ۸۱ درصد) است. با این حال، ATD در بیماران MDD نیز به میزان قابل توجهی مشاهده می‌شود (انگست و همکاران، ۲۰۰۳؛ بناتزی، ۲۰۰۲ ب و ۲۰۰۲ ج) و عدم تفاوت فراوانی آن در بیماران دوقطبی و یک‌قطبی دست کم در یک نمونه بیماران بستری نشان داده شده است (سیمولر و همکاران، ۲۰۰۸).

#### الف-۲-۲- افسردگی با کندی روانی- حرکتی

همان‌طور که در بخش افسردگی مختلط در مورد افسردگی آژیه آمد (بخش الف-۱-۱-۲)، بر اساس شواهد موجود، AGD در افسردگی BIID شایع‌تر از افسردگی یک‌قطبی و در آن نیز شایع‌تر از افسردگی BID است. به همین ترتیب، کندی روانی- حرکتی نیز در افسردگی BID بیشتر از MDD دیده می‌شود. با این که در پنج مطالعه مرور شده توسط میشل و مالهی<sup>۶</sup> (۲۰۰۴) [یعنی مطالعات میشل و همکاران، ۱۹۹۲؛ پریس<sup>۷</sup>، ۱۹۶۶؛ پوپسکو<sup>۸</sup>، یونسکو<sup>۹</sup> و جیسکو<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۱؛ کوهس<sup>۱۱</sup> و رسک<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۲؛ کاتز<sup>۱۳</sup>، راینسز<sup>۱۴</sup>، کروگان<sup>۱۵</sup>، سکاندا<sup>۱۶</sup> و سوان، ۱۹۸۲] بین سال‌های ۱۹۶۶ تا ۱۹۹۲، تفاوت فراوانی کندی روانی- حرکتی بین بیماران افسرده یک‌قطبی و دوقطبی معنی‌دار نبوده، دو مطالعه جدید (پارکر<sup>۱۷</sup>، روی<sup>۱۸</sup>، ویلهلم<sup>۱۹</sup>، میشل و هادزی- پاولویک<sup>۲۰</sup>،

با این حال، تعیین اهمیت نسبی هر یک از علائم مانیا/ هایپومانیا در پیش‌بینی وجود DMX نیز می‌تواند در کار بالینی کمک‌کننده باشد. چرا که در صورت وجود علامتی با ارزش اخباری مثبت بالا در پیش‌بینی DMX، یافتن آن در بالین می‌تواند ارزش قابل توجهی برای شناسایی آسان‌تر بیمارانی که با احتمال زیادتری دارای سابقه سایر علائم مانیا/ هایپومانیا بوده‌اند داشته باشد. در مطالعه بناتزی و اکسکال (۲۰۰۶) بر روی ۶۰۲ بیمار سرپایی (BIID ۳۴۸ و MDD ۲۵۴) برای نشان دادن بهترین علائم در پیش‌بینی DMX، تحریک‌پذیری دارای بهترین ترکیب حساسیت، ویژگی، و ارزش اخباری مثبت و منفی؛ و آژیتاسیون روانی- حرکتی و پر حرفی دارای بالاترین ویژگی و ارزش اخباری مثبت برای تشخیص DMX بودند (البته حساسیت علامت پر حرفی پایین بود). به بیان دیگر بیماران مبتلا به MDE که دارای علائمی مانند تحریک‌پذیری یا آژیتاسیون هستند، لازم است به‌دقت از نظر سابقه هایپومانیا مورد بررسی قرار گیرند [به نتیجه متناقض مطالعه مهم پرلیس و همکاران (۲۰۰۹) در بخش «الف-۱-۱-۱-۱» تحریک‌پذیری] نیز نگاه کنید].

#### الف-۲-۲- همراهی سندرم افسردگی با برخی از علائم ویژه

##### الف-۲-۱- افسردگی آتیپیک<sup>۱</sup> (ATD)

ATD در DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) با افسردگی واکنشی [که اخیراً اعتبار تشخیصی آن مورد تردید قرار گرفته است (سیمولر<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۸)] و دست کم دو مورد از این چهار مورد مشخص می‌شود: افزایش وزن یا اشتها، پرخوابی، leaden paralysis و صفت حساسیت بین فردی به طرد<sup>۳</sup>. این سندرم در DSM-IV-TR به‌عنوان یک اختلال مستقل شناخته نشده است، بلکه تنها به‌عنوان یک مشخصه به‌نام «با ویژگی‌های آتیپیک» برای اپیزودهای افسردگی غیرسیکوتیک و غیرملانکولیک (چه برای MDE در سیر MDD، BID یا BIID، و چه برای اختلال دیس‌تایمیک) قابل ثبت است (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰). شیوع ATD در بیماران سرپایی افسرده، بر اساس تعاریف مختلف بین ۲۵ تا ۸۳ درصد گزارش شده است (بناتزی، ۱۹۹۹). شواهد نشان می‌دهند که ATD از جهات گوناگون با افسردگی غیرآتیپیک متفاوت است؛ مانند شایع‌تر بودن در MDD فصلی، و در BID و به‌ویژه BIID (بناتزی، ۲۰۰۰، ۲۰۰۲ ب؛ اکسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ ب؛ انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰)، همراهی بیشتر با DMX (اکسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ ب)، راجعه‌تر بودن (کندلر<sup>۴</sup> و همکاران، ۱۹۹۶؛ اکسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ ب)، قدرت

1- atypical depression	2- Seemüller
3- interpersonal rejection sensitivity	
4- Kendler	5- Mitchell
6- Malhi	7- Perris
8- Popescu	9- Ionescu
10- Jipescu	11- Kuhs
12- Reschke	13- Katz
14- Robins	15- Croughan
16- Secunda	17- Parker
18- Roy	19- Wilhelm
20- Hadzi-Pavlovic	

۲۰۰۰؛ میشل و همکاران، ۲۰۰۱) فراوانی بالاتر معنی‌دار را در بیماران BID نسبت به بیماران MDD نشان دادند؛ این رجحان BID نسبت به MDD حتی در بین بیماران افسرده ملانکولیک نیز مشاهده شد (میشل و همکاران، ۲۰۰۱). این در حالی است که بین بیماران MDD و BIID سرپایی بناتزی (۲۰۰۳ ج)، تفاوت معنی‌داری از نظر فراوانی کندی روانی- حرکتی وجود نداشت.

#### الف- ۲- ۳- افسردگی پسوکوتیک

در یک مطالعه آینده‌نگر طولی روی کودکان و نوجوانان افسرده، دوقطبی شدن بیماران در طول پی‌گیری، با وجود ویژگی‌های پسوکوتیک و نیز اختلال سلوک، رفتار پرخاشگرانه، و گرایش به خودکشی<sup>۱</sup> پیش‌بینی می‌شد (کوچمن<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۵). در این مطالعه ویژگی‌های پسوکوتیک دارای همراهی قابل توجهی با مزاج سایکلو تایمیک- بیش حساس<sup>۳</sup> (CHT) بود (در ۵۷٪ افراد دارای CHT و تنها در ۶٪ افراد بدون CHT). به این ترتیب وجود ویژگی‌های پسوکوتیک به‌خصوص در صورت همراهی با CHT، پیش‌بینی‌کننده بروز BD محسوب شد.

در مطالعه‌ای روی بزرگسالان (۳۹ MDD و ۳۹ BID یکسان شده از نظر سن، جنس و ویژگی‌های ملانکولیک و دارای شدت یکسان افسردگی) نیز نشان داده شد که بیماران BID به‌طور معنی‌دار بیش از بیماران MDD، دارای سابقه اپیزود افسردگی پسوکوتیک هستند (میشل و همکاران، ۲۰۰۱). از نظر علایم کنونی نیز، در گروه BID احساس پوچی، فقدان علائق، احساس بی‌قراری، leaden paralysis، پر خوابی و کندی روانی- حرکتی بیشتر؛ و گریستن، اضطراب، کم‌خوابی ابتدای شب و گرایش به سرزنش دیگران کمتر از گروه MDD بود. تکرار یافته «بیشتر بودن فراوانی افسردگی پسوکوتیک در بیماران BD نسبت به MDD» در مطالعه‌ای روی ۸۸۰ بیمار خلقی (ریاکوفسکی<sup>۴</sup>، سووالسکا<sup>۵</sup>، لوجکو<sup>۶</sup>، ریماسزوسکا<sup>۷</sup> و کیجنا<sup>۸</sup>، ۲۰۰۷)، پایایی این یافته را افزایش داد: نسبت شانس (OR) افسردگی پسوکوتیک در BD در برابر MDD، در مردان بیمار چهار برابر و در زنان بیمار دو برابر بود.

#### الف- ۲- ۴- افسردگی ملانکولیک

پارکر و همکاران (۲۰۰۰) با بررسی داده‌های وضعیت بالینی ۸۳ بیمار BID و ۹۰۴ بیمار MDD در بیش از ۱۵ سال، نشان دادند که میزان تشخیص افسردگی ملانکولیک (با تعاریف مختلف) به‌طور معنی‌داری در گروه BID بیشتر است. در مقایسه علایم افسردگی ملانکولیک بین دو گروه نیز، پس

از رگرسیون لجستیک، اختلال روانی- حرکتی (به‌ویژه کندی آن) و احساس گناه بیمارگونه در بیماران BID به‌طور معنی‌دار بیشتر بود. همین محققان (میشل و همکاران، ۲۰۰۱) در مطالعه دیگری با مقایسه ۳۹ مورد BID و ۳۹ مورد MDD تطبیق داده شده از نظر سن و جنس و وجود ملانکولیا، فزونی شانس داشتن علایم احساس پوچی و فقدان علائق در بیماران BID نسبت به بیماران MDD را نشان دادند. آنها هم‌چنین با مقایسه ۲۰ مورد افسردگی ملانکولیک BID با ۲۰ مورد افسردگی ملانکولیک MDD تطبیق داده شده از نظر سن و جنس، مشاهده کردند که فقدان علائق و استمرار خلق افسرده (که در واکنش به محرک‌های خوشایند تغییری نمی‌کند) در گروه اول به‌طور معنی‌دار بیشتر است (میشل و مالهی، ۲۰۰۴). به این ترتیب، جدا از تفاوت در فراوانی افسردگی ملانکولیک، برخی از علایم این نوع افسردگی نیز به‌طور مستقل در بیماران BID شایع‌تر است.

#### الف- ۲- ۵- افسردگی با نوسانات خلقی:

نگاه کنید به بخش الف- ۳- ۱.

#### الف- ۲- ۶- افسردگی با علایم تجزیه‌ای<sup>۹</sup>

در بررسی ۶۵ بیمار بستری مبتلا به اختلال خلقی، شیوع بالاتر علایم تجزیه‌ای در بیماران BIID (n=۲۴) نسبت به بیماران MDD (n=۴۱) گزارش شده است (ادگارد<sup>۱۰</sup> و همکاران، ۲۰۰۸). در همین مطالعه، میزان علایم تجزیه‌ای در آن دسته از بیماران MDD که دارای مزاج سایکلو تایمیک بودند بیش از بیماران MDD بدون مزاج سایکلو تایمیک و در حد بیماران BIID بود. نمره همه ۲۲ گویه مقیاس تجربه تجزیه‌ای<sup>۱۱</sup> (DES) در بیماران BIID بیش از بیماران MDD بود، ولی بارزترین تفاوت در گویه ۲۲ دیده شد که تنها گویه پیش‌بین مستقل BD بود (گویه ۲۲: احساس این که فرد دو نفر متفاوت در موقعیت‌های متفاوت است). بنابراین نویسندگان مقاله پیشنهاد کردند که در ارزیابی بالینی روتین بیماران خلقی، مقیاس DES به‌کار رود. در مطالعه طولی اکیسکال و همکاران (۱۹۹۵) نیز یافته هم‌سویی به‌دست آمده است. در آن مطالعه، وجود «مسخ شخصیت<sup>۱۲</sup>» در بیماران مبتلا به افسردگی یک‌قطبی، یکی از عوامل پیش‌بینی‌کننده تبدیل اختلال به BIID در پی‌گیری ۱۱ ساله ۵۵۹ بیمار بود.

- |   |                 |
|---|-----------------|
| 1- suicidality                            | 2- Kochman      |
| 3- cyclothymic hypersensitive temperament |                 |
| 4- Rybakowski                             | 5- Suwalska     |
| 6- Lojko                                  | 7- Rymaszewska  |
| 8- Kiejna                                 | 9- dissociative |
| 10- Oedegaard                             |                 |
| 11- Dissociative Experience Scale         |                 |
| 12- depersonalization                     |                 |

الف-۳- افسردگی در زمینه ویژگی های مزاجی / شخصیتی  
الف-۳-۱- افسردگی با مزاج سایکلو تایمیک<sup>۱</sup> (CT) یا  
هایپر تایمیک<sup>۲</sup> (HT)

مزاج هم می تواند کارکردی انطباقی داشته باشد و هم ممکن است زمینه ساز اختلالات روانپزشکی مانند اختلالات خلقی باشد. تاریخچه نخستین توصیف مزاج به نوشته بقراط در سال ۴۰۰ پیش از میلاد برمی گردد که در آن مزاج را به چهار نوع ملانکولیک، بلغمی<sup>۳</sup>، صفاوی<sup>۴</sup> و دموی<sup>۵</sup> تقسیم نمود (مندلوویکز<sup>۶</sup> و همکاران، ۲۰۰۵). ولی مفاهیم جدید مرتبط با مزاج به کارهای کرپلین برمی گردد که چهار حالت اساسی افسردگی، مانیک، تحریک پذیر و سایکلو تایمیک را شرح داد. در دیدگاه کرپلین مزاج ها می توانند به صورت علائم تحت بالینی درازمدت که زمینه ساز اختلالات خلقی می شوند تظاهر کنند (همان جا). در دهه ۱۹۷۰، مجدداً دیدگاه های کرپلین توسط برخی محققان - به ویژه هاگوب اکیسکال - به شیوه ای نوین مطرح شد و معیارهای تشخیصی برای مزاج های سایکلو تایمیک (CT)، هایپر تایمیک (HT)، تحریک پذیر و افسرده به وجود آمد (ادگارد، نکلمن<sup>۷</sup> و فاسمر<sup>۸</sup>، ۲۰۰۶).

یکی از انواع توصیف شده مزاج که بیشتر مرتبط با BD است، CT و مزاج مرتبط دیگر که بیشتر مطرح شده HT می باشد. سایکلو تایمیا واژه ای است که هم به معنی یک اختلال تحت عاطفی<sup>۹</sup> و هم به معنای نوعی مزاج عاطفی در ادبیات روانپزشکی بسیار به کار می رود. این اصطلاح در DSM-II (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۱۹۶۸) نوعی اختلال شخصیت تلقی می شد ولی در DSM-III (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۱۹۸۰) به عنوان یک اختلال مزمن خلقی طبقه بندی گردید. ویژگی های اصلی CT عبارتند از «ناپایداری در خلق، رفتار، تفکر، انرژی و خواب که معمولاً هر چند روز یک بار در حال تغییر هستند» (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۵ ب). افراد دارای HT، ویژگی های پایدار خفیف تری نسبت به علائم هایپومانیا نشان می دهند: انرژی بالا، سرحالی و سرزندگی، فصاحت و شوخ طبعی، بیش خوش بینی<sup>۱۰</sup> و بی غمی، بیش از حد به خود مطمئن بودن، ظرفیت زیاد برای عملکرد پربار، پربرنامه بودن و با فعالیتهای بدون آینده نگری، داشتن علائق گسترده و همه فن حریف بودن<sup>۱۱</sup>، ناشکیبایی، زودرنجی، مداخله گر و فضول بودن، و رفتارهای بدون مهار و مخاطره آمیز (اکیسکال و پینتو، ۱۹۹۹؛ بودن، ۲۰۰۱). در این جا به بازمینی یافته های مربوط به CT و در لابه لای آن به یافته های HT می پردازیم. شواهدی وجود دارد که نشان می دهد CT: ۱- در بیماران MDE دارای سابقه خانوادگی

BD بیشتر از بیماران MDE بدون چنین سابقه ای است (اکیسکال، اکیسکال و همکاران، ۲۰۰۵). ۲- در بین افراد سالم، در موارد دارای سابقه خانوادگی BID شایع تر از موارد دارای سابقه خانوادگی کل اختلالات خلقی و در گروه اخیر نیز شایع تر از موارد بدون سابقه خانوادگی اختلال خلقی است (چیارونی<sup>۱۲</sup>، هنتوش، گوورنت<sup>۱۳</sup>، آزرین و اکیسکال، ۲۰۰۵). ۳- دارای حساسیت بالا در شناسایی BD است (هنتوش و همکاران، ۱۹۹۸؛ اکیسکال و همکاران، ۱۹۹۵)؛ ۴- در مقایسه با سایر مزاج ها، دارای ارتباط اختصاصی با BD (مندلوویکز و همکاران، ۲۰۰۵) (به ویژه BIID) (اکیسکال و همکاران، ۲۰۰۶) است؛ ۵- پیش بینی کننده بروز BD در آینده است (کوچمن و همکاران، ۲۰۰۵)؛ ۶- برخی از جنبه های آن دارای رابطه اختصاصی با سابقه خانوادگی BD است (هنتوش و اکیسکال، ۲۰۰۶)؛ و ۷- (همانند مزاج هایپر تایمیک) تسهیل کننده وارد شدن<sup>۱۴</sup> ویژگی های هایپومانیک به داخل اپیزود MDE است (اکیسکال و پینتو، ۱۹۹۹؛ اکیسکال، ۱۹۹۶). این موارد در ادامه بیشتر توضیح داده می شوند. در مطالعه چندمرکزی ملی فرانسه<sup>۱۵</sup> به نام EPIDEP (هنتوش و همکاران، ۱۹۹۸)، با بررسی ۲۵۰ بیمار بستری و سرپایی MDE، حساسیت CT برای شناسایی بیماران BIID برابر ۸۸٪ و حساسیت مزاج افسرده برای شناسایی بیماران MDD (با تعریف سخت گیرانه) برابر ۷۲٪ به دست آمد. به عبارتی چرخش های خلقی<sup>۱۶</sup> در بین اپیزودهای خلقی بیماران BD به مراتب بیش از بیماران افسرده یک قطبی است. در مقایسه پنج زیرمقیاس TEMPS-A<sup>۱۷</sup> بین بیماران MDD و BD (نوع I و II به نسبت تقریباً مساوی) نیز تنها CT به طور معنی دار افتراق دهنده این دو دسته از بیماران بود (مندلوویکز و همکاران، ۲۰۰۵). در این مطالعه، فراوانی CT در بیماران BIID به طور معنی دار بیش از بیماران MDD بود (به ترتیب ۴۴/۴ و ۴/۴ درصد)، در حالی که فراوانی HT در BIID بیشتر از MDD نبود (به ترتیب ۱۵/۱ و ۱۷/۱ درصد). در مطالعه دیگری از همین گروه (EPIDEP) روی ۴۵۰ بیمار MDE یک قطبی و دوقطبی نوع دو، در بین مزاج های مورد

- 1- cyclothymic temperament
- 2- hyperthymic temperament
- 3- phlegmatic
- 4- choleric
- 5- sanguine
- 6- Mendlowicz
- 7- Neckelmann
- 8- Fasmer
- 9- subaffective
- 10- overoptimistic
- 11- versatile
- 12- Chiaroni
- 13- Gouvernet
- 14- intrusion
- 15- French national multi-site study
- 16- mood shifts
- 17- Temperament Evaluation of Memphis Pisa Paris and San Diego Auto-questionnaire

نوسان خلقی با تشخیص BIID در ارتباط بود. در این مطالعه از دو پرسش برای بررسی وجود نوسان خلقی استفاده شد که در صورت پاسخ مثبت به یکی از آن‌دو، نتیجه مثبت تلقی می‌گردد: ۱) آیا شما فردی هستید که در زندگی خود به دفعات دچار روحیه بالا و پایین می‌شوید؟ ۲) آیا این تغییرات روحیه بدون دلیل خاصی اتفاق می‌افتند؟ در صورت تکرار یافته این مطالعه، شاید بتوان با به‌کارگیری این شیوه ساده سرند، به شناسایی بهتر موارد مشکوک به BIID پرداخت.

### الف-۳-۲- رفتار تیپ A

جنکینز<sup>۷</sup> الگوی رفتاری نوع A<sup>۸</sup> را به صورت یک سندرم رفتاری یا نوعی شیوه زندگی تعریف کرده است که با ویژگی‌های رقابت‌جویی بی‌حد<sup>۹</sup>، تکاپو برای موفقیت<sup>۱۰</sup>، پرخاشگری، ناشکیبایی<sup>۱۱</sup>، شتابزدگی<sup>۱۲</sup>، بی‌قراری، احساس به چالش کشیده شدن در اثر مسئولیت، و احساس زیر فشار زمان بودن مشخص می‌شود (ادگارد و همکاران، ۲۰۰۶). مطرح شدن این الگوی رفتاری در ابتدا عمدتاً بر پایه ارتباط آن (جنکینز، زیرانسکی<sup>۱۳</sup>، روزمن<sup>۱۴</sup> و کلوند<sup>۱۵</sup>، ۱۹۷۱) یا دست‌کم ارتباط برخی از ویژگی‌های آن (بلومنتال<sup>۱۶</sup>، بارفوت<sup>۱۷</sup>، برگ<sup>۱۸</sup> و ویلیامز<sup>۱۹</sup>، ۱۹۸۷) با بیماری کرونری قلب بوده است. با در نظر گرفتن تشابهات این الگوی رفتاری با برخی از ویژگی‌های بیماران BD، هم‌چنین این مشاهده که رابطه افسردگی با بیماری کرونری قلب در بیماران BD قوی‌تر است (شارما<sup>۲۰</sup> و مارکار<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۴)، این فرضیه مطرح شد که ممکن است بتوان با بررسی بالینی ویژگی‌های الگوی رفتاری نوع A به شناسایی بهتر بیماران BD پرداخت. ادگارد و همکاران (۲۰۰۶) با مقایسه ۴۲ بیمار افسرده MDD و ۲۳ بیمار افسرده BIID بر اساس فرم C پرسش‌نامه ۵۲ ماده‌ای خود-گزارشی JAS<sup>۲۲</sup> (جنکینز، روزمن و فریدمن<sup>۲۳</sup>، ۱۹۶۷)، نشان دادند که نمره بیماران BIID در این پرسش‌نامه (شاخص

بررسی، این بار هم CT و هم HT به طور معنی‌دار در بیماران دوقطبی بیشتر بودند ولی تنها مزاج سایکلو تایمیک بود که به‌طور معنی‌دار در بیماران دارای سابقه خانوادگی BD افزایش داشت (اکیسکال، اکیسکال و همکاران، ۲۰۰۵) [در مطالعات پیش از آن نیز، هم افزایش (اکیسکال و همکاران، ۲۰۰۰) و هم عدم افزایش (کاسانو و همکاران، ۱۹۹۹) سابقه خانوادگی BD در بیماران دارای HT گزارش شده بود]. در یک پی‌گیری ۲ تا ۴ ساله ۸۰ کودک و نوجوان مبتلا به MDD، نشان داده شد که ۴۳ درصد آنها در انتهای پی‌گیری مبتلا به BD هستند (کوچمن و همکاران، ۲۰۰۵). در این مطالعه از پرسش‌نامه CHT برگرفته از مقیاس سایکلو تایمیک TEMPS-A (منطبق شده برای کودکان) جهت ارزیابی مزاج سایکلو تایمیک - بیش حساس با نقطه برش ۱۳ (از ۲۵ نمره کل) استفاده شد. میزان سوئیچ به اپیزود کامل هایپومانیا در گروه‌های «MDD با CT» و «MDD بدون CT» به ترتیب ۶۴٪ و ۱۵٪ بود ( $p < 0.0001$ ). در بررسی رابطه هر یک از مواد مقیاس مزاج سایکلو تایمیک با سابقه خانوادگی BD نیز مواد مربوط به «واکنش پذیری خلق»، «انرژی» و «فعالیت روانی - حرکتی و روانی<sup>۲</sup>» دارای رابطه معنی‌دار بودند و «شیفت‌های سریع در خلق و انرژی» دارای بالاترین خطر نسبی ( $OR = 3.42$ ) برای سابقه خانوادگی BD بود (هنتوش و اکیسکال، ۲۰۰۶). هم‌سو با این یافته‌ها، مطالعه NIMH<sup>۲۴</sup> با پی‌گیری ۱۱ ساله بزرگسالان نیز نشان داد که وجود صفت شخصیتی «نوسان خلقی» (ویژگی عمده CT) در ابتدای مطالعه، پیش‌بینی‌کننده ابتلا به BIID با ویژگی عالی ۸۶/۲٪ (ولی حساسیت ۴۲٪) در انتهای مطالعه است (اکیسکال و همکاران، ۱۹۹۵). آنها وجود «نوسان خلقی همراه با شیفت‌های سریع» در قطب افسردگی را ویژگی عمده<sup>۴</sup> بیماران یک‌قطبی که به BIID سوئیچ می‌کنند دانستند. با این که در DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) نوسان خلقی از ویژگی‌های افتراق‌دهنده اختلال شخصیت مرزی از BIID دانسته شده است، در بررسی بیماران سرپایی MDE مبتلا به BIID یا MDD، نشان داده شد که نوسان خلقی خود-گزارشی توانایی پیش‌بینی وجود BIID با حساسیت ۶۲/۹٪ و ویژگی ۶۲/۷٪ را دارد (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۵ ب) (حساسیت بالاتر و ویژگی پایین‌تر نسبت به روش مورد استفاده در مطالعه NIMH (اکیسکال و همکاران، ۱۹۹۵)). هم‌چنین نوسان خلقی با سن پایین بیمار در شروع افسردگی، عودهای افسردگی، ویژگی‌های افسردگی آتیبیک و DMX3 همراهی داشت که هم‌سو با فرضیه دوقطبی بودن نوسانات خلقی است. حتی با کنترل این متغیرهای مخدوش‌کننده نیز

- 1- mood reactivity
- 2- psychomotor and mental activity
- 3- The National Institute of Mental Health
- 4- hallmark
- 5- Are you a person who frequently experiences ups and downs in mood over life?
- 6- Do these mood swings occur without cause?
- 7- Jenkins
- 8- Type A behavior pattern
- 9- extreme competitiveness
- 10- striving for achievement
- 11- impatience
- 12- haste
- 13- Zyzanski
- 14- Rosenman
- 15- Cleveland
- 16- Blumenthal
- 17- Barefoot
- 18- Burg
- 19- Williams
- 20- Sharma
- 21- Markar
- 22- Jenkins Activity Survey
- 23- Friedman

خلقی) نیز از نظر میزان همبودی با OCD، اختلال دوقطبی نسبت به افسردگی یک‌قطبی برتری داشت. اما در مقایسه BID و BIID از نظر میزان همبودی با OCD، شعبانی، شریفی و همکاران (۱۳۸۵) با ارزیابی تشخیصی ۱۲۴ مورد MDD و ۱۱۵ مورد BID (بیماران سرپایی و بستری)، غلبه معنی‌دار میزان ابتلای همه عمر به OCD را در بیماران MDD (۱۸٪) نسبت به بیماران BID (۷٪) نشان دادند. بنابراین به نظر می‌رسد غلبه میزان همراهی OCD با اختلال دوقطبی که نسبت به میزان همراهی آن با افسردگی یک‌قطبی در مطالعات متعددی نشان داده شده، عمدتاً به همراهی OCD با BIID (و نه BID) مرتبط است.

#### الف-۴-۲- محتوای علایم وسواس و اجبار و نسبت

**وسواس به اجبار:** در چند مطالعه، الگوی علایم وسواسی-اجباری (OC) در بیماران مبتلا به BD در مقایسه با سایر بیماران بررسی شده است. پروجی و همکاران (۱۹۹۷، ۲۰۰۲) و فانر و همکاران (۱۹۹۶) با بررسی الگوی علایم OC در بیماران سرپایی افسرده دوقطبی و غیر دوقطبی مبتلا به OCD، نشان دادند که در گروه بیماران دوقطبی وسواس‌های جنسی و مذهبی بیشتر، و اجبارهای وارسی و نظم و ترتیب کمتر از بیماران یک‌قطبی است. شعبانی و علیزاده (۲۰۰۸) نیز در مقایسه بیماران OCD دوقطبی نوع یک و غیر دوقطبی نشان دادند که در گروه دوقطبی وسواس‌های پرخاشگری، جنسی، و مذهبی بیشتر، وسواس آلودگی کمتر، و اجبارهای شستشو کمتر است. در مطالعه اخیر، برخی از عوامل مداخله‌کننده مانند اپیزود حاد خلقی و وجود سایر همبودی‌ها حذف شده بودند. در همین رابطه یافته جالب دیگری نیز در دو مطالعه تکرار گردید. ماسی و همکاران (۲۰۰۴) با مقایسه نوجوانان در دو گروه BD-OCD و OCD خالص نشان دادند که میانگین تعداد تم‌های وسواسی در گروه اول (غیر معنی‌دار)، و میانگین تعداد تم‌های اجباری در گروه دوم (معنی‌دار) بالاتر است. همین دو یافته در مطالعه شعبانی و علیزاده (۲۰۰۸) نیز به دست آمد (ولی به ترتیب معنی‌دار و غیر معنی‌دار). با توجه به هم‌سویی یافته‌های فوق، هرچند هنوز در حد مقدماتی تلقی می‌شوند، می‌توان این احتمال را مطرح کرد که در صورت یافتن برخی از انواع وسواس مانند وسواس‌های جنسی و

الگوی رفتاری نوع A) به‌طور معنی‌دار بالاتر است و نمره JAS قادر به تمیز دادن بیماران افسرده یک‌قطبی از بیماران افسرده دوقطبی نوع دو می‌باشد. به هر حال، این هنوز یافته‌ای مقدماتی به‌شمار می‌رود.

#### الف-۴-۱- عوامل وسواسی-اجباری

ارتباط وسواس و اختلالات دوقطبی از جنبه‌های گوناگون مورد بحث بوده است؛ مانند القای هایپومانیا و مانیا در بیماران مبتلا به اختلال وسواسی-اجباری (OCD) به دنبال مصرف داروی ضد افسردگی (برک<sup>۲</sup>، کوپوویتز<sup>۳</sup> و سزابو<sup>۴</sup>، ۱۹۹۶)، پیامد OCD در بیماران سایکلو تایمیک به صورت شدت بیشتر علایم و میزان بیشتر عود دوره‌های خلقی، نسبت بالاتر اقدام به خودکشی و بستری، و نیز وجود سیر دوره‌های<sup>۵</sup> وسواس در بیماران دوقطبی (هنتوش و همکاران، ۲۰۰۳)، شدت متفاوت وسواس در دوره‌های مانیا و افسردگی بیماران دوقطبی (کک<sup>۶</sup>، لیپینسکی<sup>۷</sup> و وایت<sup>۸</sup>، ۱۹۸۶؛ شعبانی، افتخار و عابدیان، ۲۰۰۷؛ شعبانی، عطایی و پناغی، ۱۳۸۴)، میزان متفاوت همبودی OCD با اختلالات خلقی یک‌قطبی و دوقطبی نوع یک و دو (پروجی و همکاران، ۱۹۹۷، ۱۹۹۹؛ الف؛ حبیبی، شعبانی و نجومی، ۲۰۰۷؛ شعبانی، شریفی و همکاران، ۱۳۸۵)، همبودی بیشتر با OCD در بیماران دچار مانیای مختلط نسبت به مانیای خالص (مک‌الرووی و همکاران، ۱۹۹۵)، اثربخشی داروهای تثبیت‌کننده خلق برای درمان OCD در بیماران دوقطبی (رجا<sup>۹</sup> و اتزونی<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۴)، الگوی اختصاصی علایم وسواسی-اجباری در بیماران BD (فانر<sup>۱۱</sup> و همکاران، ۱۹۹۶؛ پروجی و همکاران، ۲۰۰۲؛ شعبانی و علیزاده، ۲۰۰۸) و افزایش نسبت تعداد تم‌های وسواسی به تعداد تم‌های اجباری در بیماران BD (ماسی<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۴؛ شعبانی و علیزاده، ۲۰۰۸). در جستجوی عوامل پیش‌بینی‌کننده BD در بیماران OCD، شاید بتوان در بین موارد فوق، به دو دسته از شواهد موجود استناد نمود:

#### الف-۴-۱- همبودی OCD با اختلالات دوقطبی: بر

خلاف یافته‌های قدیمی که OCD را در بیماران دوقطبی نادر می‌دانستند (کارنو<sup>۱۳</sup>، گلدینگ<sup>۱۴</sup>، سورنسون<sup>۱۵</sup> و بورنام<sup>۱۶</sup>، ۱۹۸۸)، بر پایه مطالعات متعدد اخیر، همراهی OCD با اختلال دوقطبی (نوع دو) شایع‌تر از همراهی آن با MDD است (پروجی و همکاران، ۱۹۹۹؛ الف؛ لنزی<sup>۱۷</sup> و همکاران، ۱۹۹۶). این دسته از مطالعات بر روی بیماران مبتلا به OCD انجام شده بودند و در حالتی معکوس، مطالعاتی نیز با بررسی بیماران خلقی به ارزیابی میزان ابتلای آنها به OCD پرداختند. بر پایه بررسی‌های نوع دوم (بررسی همبودی با OCD در بیماران

1- obsessive-compulsive disorder

2- Berk	3- Koopowitz
4- Szabo	5- episodic
6- Keck	7- Lipinski
8- White	9- Raja
10- Azzoni	11- Pfanner
12- Masi	13- Karno
14- Golding	15- Sorenson
16- Burnam	17- Lensi

مذهبی، و نیز بالاتر بودن نسبت شمار تم‌های وسواسی به تعداد تم‌های اجباری در بیماران افسرده مبتلا به OCD، احتمال وجود سابقه مانیا/ هایپومانیا افزایش می‌یابد و بنابراین در چنین مواردی جستجوی دقیق‌تر چنین سابقه‌ای لازم می‌گردد.

### ب- سابقه خانوادگی

میزان ابتلای هر دو قل دوقلوهای تک‌تخمکی (۷۰٪) و دوتخمکی (۳۰٪) به BD قابل توجه و نشان‌دهنده نقش قوی ژنتیک در اتیولوژی این اختلال است (کلسو<sup>۱</sup>، ۲۰۰۳). حدود هفت درصد بستگان درجه اول بیماران BD، مبتلا به BD، و نزدیک به ده درصد بستگان درجه اول بیماران MDD، مبتلا به MDD هستند که تلویحاً می‌تواند به معنای وجود BD به‌میزان هفت برابر جمعیت عمومی در بستگان بیماران BD، و وجود MDD به‌میزان دو برابر جمعیت عمومی در بستگان بیماران MDD باشد (همان‌جا). بنابراین وجود BD در بستگان درجه اول بیمار مبتلا به افسردگی ماژور، شانس دوقطبی‌بودن اختلال را افزایش می‌دهد.

در بررسی نمونه‌ای از بیماران سریایی MDE، بیماران دارای سابقه خانوادگی BD نسبت به موارد بدون این سابقه، بیشتر مبتلا به BIID بودند و سن شروع پایین‌تر، عود بیشتر و افسردگی آتیپیک بیشتر داشتند (بناتزی، ۲۰۰۵). هر سه شاخص آخر، از ویژگی‌های مرتبط با دوقطبی‌بودن محسوب می‌شوند (قائمی، کو<sup>۲</sup> و گودوین، ۲۰۰۲). در این مطالعه، بیماران MDD با سابقه خانوادگی BD نسبت به موارد MDD بدون این سابقه، بیشتر دچار افسردگی مختلط یا علائم هایپومانیا بودند و در کل نمونه بیماران، هرچه تعداد علائم هایپومانیک در داخل اپیزود افسردگی ماژور بیشتر بود، بار سابقه خانوادگی BD نیز افزایش نشان می‌داد. هم‌سو با آن، در یک مطالعه بزرگ کوهورت بر روی افراد ۱۷ تا ۲۴ ساله نشان داده شد که وجود علائم هایپومانیک حتی در سطحی پایین‌تر از ملاک‌های تشخیصی، با سابقه خانوادگی BD همراه است (لویسون<sup>۳</sup>، کلین<sup>۴</sup> و سیلی<sup>۵</sup>، ۱۹۹۵). در مطالعه اکیسکال و همکاران (۱۹۸۳) وجود سابقه خانوادگی BD در بیماران افسرده، با ویژگی ۹۸٪ پیش‌بینی‌کننده تشخیص نهایی BD بود. بر پایه این شواهد، سابقه خانوادگی BD در بیشتر مطالعات به‌عنوان اعتبارساز خارجی اصلی تشخیص BD به‌کار رفته است (مانند اکیسکال و بناتزی، ۲۰۰۵ الف؛ بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۵ ب؛ بناتزی، ۲۰۰۶). در معیارهای پیشنهادی قائمی و همکاران (۲۰۰۲) برای تشخیص اختلال طیف دوقطبی<sup>۶</sup> (BSD) نیز سابقه خانوادگی BD در کنار معیار «مانیا یا هایپومانیا ناشی از مصرف دارو» به‌عنوان دو معیار مهم‌تر به‌کار رفته است.

### پ- ویژگی‌های سیر

#### پ-۱- افسردگی زود-آغاز<sup>۷</sup>

جایگزین شدن مفهوم یکپارچه<sup>۸</sup> بیماری مانیک-دپرسیو کرپلین مربوط به دهه ۱۹۲۰ با مفهوم «یک‌قطبی-دوقطبی» لئونارد و سپس انگست، پریس و ویناکر در دهه‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۶۰، هنوز بر طبقه‌بندی اختلالات خلقی در DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) سایه افکنده است (بناتزی، ۲۰۰۷). اعتبار مفهوم یک‌قطبی-دوقطبی در ابتدا بر پایه تفاوت این دو نوع اختلال خلقی (یک‌قطبی و دوقطبی) از نظر میزان بالاتر سابقه خانوادگی مانیا، سن شروع پایین‌تر و راجعه‌تربودن BD تبیین شده بود (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۸). سن شروع نخستین مانیا حدود ۱۰ سال زودتر از سن شروع اختلال افسردگی یک‌قطبی است (میشل و مالهی، ۲۰۰۴). میانگین سنی بیماران در اولین اپیزود مانیا بر پایه مطالعات مدرن اولیه بین ۲۸ تا ۳۳ سالگی (انگست و سلارو<sup>۹</sup>، ۲۰۰۰) و بر پایه بررسی‌های نوین [و البته یافته قدیمی کرپلین (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۸)] در اوایل دهه ۲۰ (برک و همکاران، ۲۰۰۷؛ جود و همکاران، ۲۰۰۳) است و حتی گزارش شده که علائم (نه الزاماً اپیزود کامل) مانیا به‌طور شایعی در نوجوانی آغاز می‌گردد (ویسمن و همکاران، ۱۹۸۸) و ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران بزرگسال BD، شروع اختلال خود را در کودکی یا نوجوانی گزارش می‌کنند (لیش<sup>۱۰</sup> و همکاران، ۱۹۹۴). بنابراین طبیعی است که بیماران افسرده دوقطبی نیز تابلوی افسردگی را در سنینی پایین‌تر از بیماران افسرده یک‌قطبی نشان دهند.

وجود سابقه MDD پیش از بلوغ، شاخصی قوی برای پیش‌بینی ابتلا به BD در بزرگسالی است (با شانس بیش از یک‌سوم موارد) (گلر<sup>۱۱</sup>، زیمرمن<sup>۱۲</sup>، ویلیامز، بولهوفر<sup>۱۳</sup> و کرانی<sup>۱۴</sup>، ۲۰۰۱). در مطالعات آینده‌نگر طولی روی نوجوانان و جوانان افسرده یک‌قطبی نیز میزان بروز مانیا یا هایپومانیا در پی‌گیری‌های چندین ساله بین ۲۰ (رائو<sup>۱۵</sup> و همکاران، ۱۹۹۵؛ بیرماهر<sup>۱۶</sup> و همکاران، ۱۹۹۶) تا ۴۶ درصد (گلدبرگ، هارو<sup>۱۷</sup> و وایت‌ساید<sup>۱۸</sup>، ۲۰۰۱) گزارش شده است. بنابراین سن شروع پایین در کنار شاخص‌هایی مانند سابقه خانوادگی BD و عود زیاد، خطر تبدیل MDD به BD را در درازمدت افزایش

- |                |                              |
|----------------|------------------------------|
| 1- Kelsoe      | 2- Ko                        |
| 3- Lewinsohn   | 4- Klein                     |
| 5- Seeley      | 6- bipolar spectrum disorder |
| 7- early-onset | 8- unitary                   |
| 9- Sellaro     | 10- Lish                     |
| 11- Geller     | 12- Zimmerman                |
| 13- Bolhofner  | 14- Craney                   |
| 15- Rao        | 16- Birmaher                 |
| 17- Harrow     | 18- Whiteside                |

می‌دهد و این در مطالعات گوناگون با پی‌گیری طولانی‌مدت بزرگسالان نشان داده شده است (مانند گلر و همکاران، ۲۰۰۱؛ کوریل<sup>۱</sup> و همکاران، ۱۹۹۵). در نوع دیگری از مطالعات نیز ارزش شاخص «سن شروع پایین» در افتراق مقطعی بیماران BIID از موارد MDD ارزیابی شده است. در بررسی بیماران افسرده سرپایی، پس از سابقه خانوادگی BD، سن شروع پایین دارای بیشترین ارزش اخباری مثبت (PPV) (۷۵/۲٪) در پیش‌بینی تشخیص BIID بود (بناتزی، ۲۰۰۷). البته فراوانی این شاخص در بین آزمودنی‌های این مطالعه پایین بود (۳۷/۰٪) که ارزش کاربردی آن را کم می‌کند. البته نمونه یادشده از نوع سرپایی بوده و برخلاف آن، در بررسی شاخص‌های یادشده در یک نمونه بستری (شعبانی، زلفی گل و اکبری، ۲۰۰۹)، در بین ۱۰۰ بیمار MDD، این شاخص دارای بیشترین فراوانی بود؛ هرچند برخلاف شاخص‌های «افسردگی کوتاه‌مدت»، «افسردگی مقاوم به درمان» و «افسردگی راجعه»، سن شروع پایین (کمتر از ۲۵ سالگی) قادر به پیش‌بینی وجود اختلال طیف دوقطبی [BSD؛ به تعریف قائمی و همکاران (۲۰۰۲)] نبود. در مطالعه دیگری (بناتزی و اکیسکال، ۲۰۰۸) روی بیماران افسرده سرپایی، شاخص سن شروع پایین اولین MDE (کمتر از ۲۱ سالگی) مانند سایر شاخص‌های دوقطبی بودن مورد بررسی، به‌طور مستقل پیش‌بینی‌کننده وجود BIID بود. یافته ویژه این پژوهش این بود که عامل «سن شروع پایین»، در پیش‌بینی وجود نوعی از MDD که از نظر شاخص‌های مختلف دوقطبی بودن به BIID نزدیک بود، بر شاخص «عود» (بیش از چهار MDE) برتری داشت.

#### پ-۲- افسردگی راجعه

بر پایه یک مطالعه اپیدمیولوژیک، ۶۹ درصد بیماران BD بیش از هفت اپیزود و ۴۲ درصد آنها بیش از ۱۱ اپیزود خلقی را تجربه می‌کنند (اسوالد<sup>۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۷). بنابراین BD اختلالی بسیار راجعه - حتی در اوایل سیر خود (شعبانی، افتخار و همکاران، ۱۳۸۵) - می‌باشد، به طوری که میانگین شمار اپیزودهای افسردگی این بیماران «هشت» گزارش شده است (تن‌هاو<sup>۳</sup>، ولبرگ<sup>۴</sup>، بیجل<sup>۵</sup> و نولن<sup>۶</sup>، ۲۰۰۲). با این که در DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰) ویژگی اصلی متمایزکننده دو دسته عمده اختلالات خلقی، قطبیت<sup>۷</sup> یا به عبارتی «وجود یا فقدان سابقه مانیا/هایپومانیا» دانسته شده، برخی صاحب‌نظران (همان‌جا) پیشنهاد کرده‌اند که ویژگی «عود» در طبقه‌بندی اختلالات خلقی مهم‌تر از ویژگی قطبیت است و بهتر است آنها به دو دسته راجعه و غیرراجعه تقسیم شوند. در بیماران خلقی سرپایی نشان داده شده است که میزان ویژگی‌های دوقطبی بودن با افزایش تعداد اپیزودهای خلقی در

بر پایه پی‌گیری‌های بلندمدت بیماران افسرده، میزان بالای عود در کنار شاخص‌هایی مانند سابقه خانوادگی BD و سن شروع پایین، خطر تبدیل MDD به BD را در درازمدت افزایش می‌دهد (گلدبرگ و همکاران، ۲۰۰۱؛ انگست، سلارو، استاسن<sup>۱۲</sup> و گاما<sup>۱۳</sup>، ۲۰۰۵ ب). در یک بررسی مقطعی بیماران افسرده سرپایی (بناتزی، ۲۰۰۷)، در بین شاخص‌های مهم دوقطبی بودن، میزان بالای عود دارای بیشترین فراوانی (۷۰/۴٪) و کمترین PPV در پیش‌بینی تشخیص BIID بود. با این حال میزان PPV قابل توجه بود (۶۶/۵٪) و به دلیل فراوانی بالای این شاخص در بیماران افسرده، دارای ارزش کاربردی بالینی تلقی گردید. هم‌چنین ارزش «افسردگی یک‌قطبی راجعه» در میان ۱۱ ماده تشخیصی اختلال طیف دوقطبی [BSD؛ به تعریف قائمی و همکاران (۲۰۰۲)] برای پیش‌بینی وجود BSD، با بررسی ۱۰۰ بیمار MDD بستری ارزیابی گردید (شعبانی، زلفی گل و همکار، ۲۰۰۹). در این مطالعه، افسردگی راجعه در ۴۰ درصد بیماران گزارش شد و یکی از سه ماده فرعی تشخیصی بود که به‌طور معنی‌دار و مستقل پیش‌بینی‌کننده وجود BSD بودند. از آن‌جا که طبق تعریف، BSD با وجود ترکیب خاصی از مواد مذکور مشخص می‌شود، این یافته که افسردگی راجعه پیش‌بینی‌کننده قوی وجود BSD است، نشان‌دهنده همراهی قابل توجه آن با سایر شاخص‌های دوقطبی بودن و در نتیجه نشان‌دهنده اعتبار آن در این راستاست.

- |             |               |
|-------------|---------------|
| 1- Coryell  | 2- Oswald     |
| 3- ten Have | 4- Vollebergh |
| 5- Bijl     | 6- Nolen      |
| 7- polarity | 8- Kessing    |
| 9- Andersen | 10- Mortensen |
| 11- Jamison | 12- Stassen   |
| 13- Gamma   |               |

## پ-۳- اپیزود کوتاه افسردگی

بیماران BD با سابقه بستری، نزدیک به ۲۰ درصد زندگی خود را در اپیزودهای خلقی می‌گذرانند (انگست و سلارو، ۲۰۰۰) و پی‌گیری وضعیت بیماران BID (جود و همکاران، ۲۰۰۲) و BIID (جود و همکاران، ۲۰۰۳ الف) نشان داده است که به ترتیب در ۳۲ و ۵۰ درصد عمر خود علائم افسردگی را تجربه می‌کنند. با این حال، برپایه مطالعات سیر طبیعی بیماری‌ها، میانگین مدت اپیزودهای افسردگی در بیماران خلقی درمان‌نشده نوع دوقطبی (۳ تا ۶ ماه) کمتر از نوع یک‌قطبی (۶ تا ۱۲ ماه) بوده (قائمی و همکاران، ۲۰۰۲) و در بیماران BD که اپیزودهای متعددی را با فاصله کم تجربه می‌کنند، اپیزودها می‌توانند کوتاه‌تر از سایر بیماران باشند (انگست و سلارو، ۲۰۰۰). در بررسی فراوانی دوره‌های بسیار کوتاه افسردگی (کوتاه‌تر از معیار اپیزود افسردگی ماژور) در بیماران BD نیز بر پایه گزارش روزانه خود بیماران میزان بالایی به دست آمد؛ به طوری که با تغییر دادن معیار مدت اپیزود افسردگی به دو روز، تعداد افراد مبتلا به اپیزود افسردگی به حدود دو و نیم برابر رسید (بائر<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۷). جالب است که یافته‌های مقدماتی در ارتباط با پاسخ درمانی بهتر به لیتیم (که به داروهای سه‌حلقه‌ای افزوده شده بود) در بیماران مبتلا به «اپیزودهای بسیار کوتاه افسردگی» وجود دارد (بسکور<sup>۲</sup>، کاناتا<sup>۳</sup>، مولر-ارلینگهاوزن<sup>۴</sup> و بائر، ۲۰۰۱) که می‌تواند مطرح‌کننده ارتباط نزدیک‌تر این نوع افسردگی با BD باشد. ارزش نسبی این شاخص در میان سایر شاخص‌های تشخیصی اختلال طیف دوقطبی [BSD؛ به تعریف قائمی و همکاران (۲۰۰۲)] برای پیش‌بینی وجود BSD، در یک مطالعه ارزیابی شده است (شعبانی، زلفی‌گل و همکار، ۲۰۰۹). در این مطالعه، با بررسی بیماران بستری MDD، اپیزود کوتاه افسردگی ماژور (> سه ماه) در ۲۷ درصد بیماران مشاهده شد. این شاخص در میان ۹ شاخص فرعی تشخیصی، دارای بیشترین وزن در پیش‌بینی وجود BSD بود و همراه با دو شاخص «افسردگی مقاوم به درمان» و «افسردگی بسیار راجعه»، جمعاً ۲۱ تا ۳۰ درصد واریانس BSD را تبیین می‌کرد.

## پ-۴- افسردگی پس از زایمان

هرچند رابطه بروز پس‌یکوز پس از زایمان با ابتلا به BD مطرح شده (لوسکین<sup>۵</sup>، پوندیاک<sup>۶</sup> و حبیب<sup>۷</sup>، ۲۰۰۷)، یافته‌های موجود در زمینه رابطه افسردگی پس از زایمان با BD یک‌دست نبوده است. برخی شیوع بیشتر افسردگی پس از زایمان را در بیماران BD مطرح کرده‌اند (کادرماس<sup>۸</sup>، وینوکر<sup>۹</sup> و کرو<sup>۱۰</sup>، ۱۹۷۹؛ رایش<sup>۱۱</sup> و وینوکر، ۱۹۷۰؛ گودوین

و جمیسون، ۱۹۹۰) - به گونه‌ای که حتی برخی صاحب‌نظران از آن به عنوان ملاکی برای تشخیص اختلال طیف دوقطبی بهره گرفته‌اند (قائمی و همکاران، ۲۰۰۲) - و برخی نیز افزایش شیوع آن را در بیماران MDD (پین<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۷؛ پین، ۲۰۰۳) گزارش کرده‌اند. در بررسی جدیدی در کشور لهستان، با ارزیابی ۸۸۰ بیمار خلقی، نسبت شانس (OR) افسردگی پس از زایمان در بیماران BD در برابر بیماران MDD حدود ۲/۵ به دست آمد (ریباکوفسکی و همکاران، ۲۰۰۷).

## ت- سایر ویژگی‌های بالینی

## ت-۱- سابقه هایپومانیا ناشی از داروهای ضد افسردگی

روز مانیا یا هایپومانیا به دنبال مصرف داروهای گوناگون، به ویژه داروهای محرک و استروئیدها مشاهده شده (چان<sup>۱۳</sup> و دانر، ۲۰۰۴) و در میان داروهای ضد افسردگی، داروهای سه‌حلقه‌ای بیش از بقیه دارای این عارضه شناخته شده‌اند (ماندو<sup>۱۴</sup>، کاتانو<sup>۱۵</sup>، روسو<sup>۱۶</sup> و آلتامورا<sup>۱۷</sup>، ۲۰۰۶). میزان سوئیچ به مانیا/هایپومانیا طی درمان افسردگی دوقطبی با داروهای ضد افسردگی در مطالعات مختلف تا ۷۰ درصد گزارش شده (همان‌جا) و این میزان در BID بیش از BIID بوده است (هیملهوک<sup>۱۸</sup>، تیس<sup>۱۹</sup>، مالینگر<sup>۲۰</sup> و هوک<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۱؛ آمستردام<sup>۲۲</sup> و برونسویک<sup>۲۳</sup>، ۲۰۰۳).

با این که بر پایه معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR (انجمن روانپزشکی آمریکا، ۲۰۰۰)، بروز «اپیزود مانیا یا هایپومانیا ناشی از مصرف داروی ضد افسردگی» در فرد دارای سابقه ابتلا به افسردگی ماژور به تشخیص BD نمی‌انجامد، شواهد نشان می‌دهند بروز چنین اپیزودی دارای ارتباط نزدیک با وجود یک BD اولیه است. در مطالعه اکیسکال و همکاران (۱۹۸۳) هایپومانیا همراه با مصرف داروی ضد افسردگی<sup>۲۴</sup> با ویژگی ۱۰۰٪ پیش‌بینی‌کننده تشخیص نهایی BD در بیماران افسرده بود که از این نظر حتی عامل «سابقه خانوادگی BD» با ویژگی ۹۸٪ را در این مطالعه پشت سر می‌گذاشت. چان و دانر (۲۰۰۴) با مرور مطالعات

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1- Bauer                                | 2- Bschor               |
| 3- Canata                               | 4- Muller-Oerlinghausen |
| 5- Lusskin                              | 6- Pundiak              |
| 7- Habib                                | 8- Kadrmias             |
| 9- Winokur                              | 10- Crowe               |
| 11- Reich                               | 12- Payne               |
| 13- Chun                                | 14- Mundo               |
| 15- Cattaneo                            | 16- Russo               |
| 17- Altamura                            | 18- Himmelhoch          |
| 19- Thase                               | 20- Mallinger           |
| 21- Houck                               | 22- Amsterdam           |
| 23- Brunswick                           |                         |
| 24- antidepressant-associated hypomania |                         |



وارپانس BSD را تبیین کرد (شعبانی، زلفی گل و همکار، ۲۰۰۹).

### ت-۳- سایر موارد

موارد دیگری نیز به عنوان تفاوت‌های BD و MDD مطرح شده است (ساکس، ۲۰۰۴؛ قائمی و همکاران، ۲۰۰۲؛ شعبانی و افتخار، ۲۰۰۷؛ شریعت و شعبانی، ۲۰۰۷؛ حبیبی و همکاران، ۲۰۰۷؛ شین<sup>۷</sup>، شافر<sup>۸</sup>، لویت<sup>۹</sup> و بویل<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۵؛ دلتیتو<sup>۱۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۱؛ مگیل<sup>۱۲</sup>، ۲۰۰۴؛ پاریس<sup>۱۳</sup>، گاندرسون<sup>۱۴</sup> و اینبرگ<sup>۱۵</sup>، ۲۰۰۷؛ بناتری، ۲۰۰۶؛ پروجی، تونی<sup>۱۶</sup> و اکیسکال، ۱۹۹۹؛ ب؛ مک کینون و زامویسکی<sup>۱۷</sup>، ۲۰۰۶؛ مک اینتایر<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۶؛ میشل و ماهلی، ۲۰۰۴) که در زیر نام برده می‌شود:

سیر فصلی<sup>۱۹</sup>؛ همبودی با اختلالات مصرف مواد، اختلالات اضطرابی و اختلالات خوردن؛ نداشتن بصیرت به بیماری؛ تشدید علائم خلقی در دوران قاعدگی؛ پاسخ تقریباً کامل و فوری به داروی ضدافسردگی؛ عدم پذیرش راجعه درمان دارویی<sup>۲۰</sup>؛ سوئیچ به مانیا یا هایپومانیا با قطع مصرف داروی ضدافسردگی؛ پاسخ حاد به داروی ضدافسردگی و عود سریع روی دارو<sup>۲۱</sup>؛ همبودی با اختلال شخصیت مرزی؛ تشدید دیسفوریا یا علائم مختلط زیرآستانه‌ای طی درمان ضدافسردگی؛ مسخ واقعیت<sup>۲۲</sup>؛ علائم هایپومانیک وابسته به خواب.

### ۳- استفاده از ابزارهای غربال‌گری

تشخیص BD برای بالینگران، به چندین دلیل اغلب ساده نیست که پیشتر ذکر گردید. با توجه به بار و اثر اقتصادی قابل توجه اختلالات دوقطبی بر جمعیت عمومی [هشتمین علت منجر به ناتوانی طبی در جهان (موری<sup>۲۳</sup> و لوپز<sup>۲۴</sup>، ۱۹۹۶)] و این که اخیراً شیوع آنها - شامل موارد طیف دوقطبی - بیش از آنچه پیش از این تخمین زده می‌شد برآورد شده است (اللیور و همکاران، ۲۰۰۱؛ انگست و گاما، ۲۰۰۲؛ قائمی، ساکس، چیسو<sup>۲۵</sup>، پاندورانگی<sup>۲۶</sup> و گودوین، ۱۹۹۹؛ انگست، ۲۰۰۶؛

مرتبط، نشان دادند که در ۹۰ درصد بررسی‌های انجام‌شده روی داروهای ضدافسردگی و نیز در سه مطالعه بزرگی که روی بیماران مبتلا به افسردگی مزمن انجام شده، هیچ موردی از هایپومانیا ناشی از درمان گزارش نشده است. بنابراین نتایج آنها حاکی از آن بود که میزان هایپومانیا ناشی از دارو در بیماران MDD، در محدوده میزان‌های گزارش‌شده «تشخیص‌های اشتباه MDD به جای BD» است که این می‌تواند بیانگر این واقعیت باشد که بسیاری از بیماران مبتلا به هایپومانیا ناشی از داروی ضدافسردگی در واقع مبتلا به BD هستند. با این حال گزارش‌هایی وجود دارد مبنی بر این که تجویز داروهای ضدافسردگی در BIID حتی بدون تجویز هم‌زمان داروهای تثبیت‌کننده خلق کمک‌کننده بوده (چان و دانر، ۲۰۰۴؛ آمستردام، شولتس<sup>۱</sup>، برونسویک و هوندرت<sup>۲</sup>، ۲۰۰۴) و یا کاهش دوز داروی ضدافسردگی باعث برطرف شدن القای اپیزود هایپومانیا در درازمدت شده است (شعبانی، ۲۰۰۷ الف).

### ت-۲- افسردگی مقاوم به درمان

یکی از دلایل بروز مقاومت به درمان با داروهای ضدافسردگی در بیماران افسرده، دوقطبی بودن عنوان‌شده است. میزان تشخیص BD در بیماران مبتلا به افسردگی مقاوم به درمان را شارما<sup>۳</sup>، کان<sup>۴</sup> و اسمیت<sup>۵</sup> (۲۰۰۵) ۴۵٪ و اینو<sup>۶</sup> و همکاران (۲۰۰۶) ۳۸٪ به دست آورده‌اند. مطالعه اینو و همکاران که به صورت پی‌گیری به مدت حدود ۶ سال (میانگین) روی ۲۱ بیمار MDD مقاوم به درمان انجام شد، حاکی از تبدیل ۲۴ درصد موارد MDD به BD بود؛ در حالی که پی‌گیری ۱۱ ساله بیماران MDD (بدون در نظر گرفتن پاسخ به درمان) ۱۲/۵ درصد به دست آمده است (اکیسکال و همکاران، ۱۹۹۵). ریاکوفسکی و همکاران (۲۰۰۷) نیز نشان دادند که شانس وجود افسردگی مقاوم به درمان در بیماران BD بیش از بیماران MDD است (OR حدود ۱/۵ در زنان و ۱/۷ در مردان). بنابراین شواهدی وجود دارد که بر آن پایه می‌توان توصیه نمود در صورت عدم پاسخ مطلوب درمانی به داروهای ضد افسردگی، ارزیابی مجدد تشخیصی از نظر وجود احتمالی BD انجام شود. هم‌چنین قائمی و همکاران (۲۰۰۲) در فهرست معیارهای تشخیصی اختلال طیف دوقطبی (BSD)، «افسردگی مقاوم به درمان» را به عنوان یکی از معیارهای فرعی قرار داده‌اند. در ارزیابی سهم این شاخص در میان نُه شاخص فرعی تشخیصی BSD، با بررسی ۱۰۰ بیمار MDD بستری، «افسردگی مقاوم به درمان» در ۳۸ درصد بیماران مشاهده شد و همراه با دو شاخص «اپیزود کوتاه افسردگی» و «افسردگی بسیار راجعه»، جمعاً ۲۱ تا ۳۰ درصد

- |   |                   |
|---|-------------------|
| 1- Shults                               | 2- Hundert        |
| 3- Sharma                               | 4- Khan           |
| 5- Smith                                | 6- Inoue          |
| 7- Shin                                 | 8- Schaffer       |
| 9- Levitt                               | 10- Boyle         |
| 11- Deltito                             | 12- Magill        |
| 13- Paris                               | 14- Gunderson     |
| 15- Weinberg                            | 16- Toni          |
| 17- Zamoiski                            | 18- McIntyre      |
| 19- seasonality                         |                   |
| 20- recurrent medication non-compliance |                   |
| 21- antidepressant wear-off             | 22- derealization |
| 23- Murray                              | 24- Lopez         |
| 25- Chiou                               | 26- Pandurangi    |

قائمی و همکاران، ۲۰۰۲) از یک طرف، و با در نظر گرفتن نکاتی مانند مشکلات موجود در تشخیص بالینی این اختلالات، ضرورت صرف وقت کافی توسط بالینگران و نیاز به مصاحبه با خانواده بیمار برای رسیدن به تشخیص، و نیز پیامد بد عدم تشخیص یا تشخیص اشتباه آنها به عنوان اختلال افسردگی یک‌قطبی و در نتیجه درمان اشتباه با داروهای ضد افسردگی (دانر، ۲۰۰۳) از طرف دیگر، ساخت و به کارگیری یک ابزار برای غربالگری BD ضروری بود. به این ترتیب ابزارهایی ساخته شدند که در ذیل به تفکیک توضیح داده می‌شوند. البته به جز ابزارهای زیر، ابزارهای خود-گزارشی دیگری نیز ساخته شده‌اند که بیشتر برای نمره‌دادن به شدت مانیا در ایزود حاد خلقی یا نشان‌دادن تغییر شدت این علائم در طول پی‌گیری به کاررفته‌اند؛ مانند ISS<sup>۱</sup> (بائر و همکاران، ۱۹۹۱)، SRMI<sup>۲</sup> (شوگار<sup>۳</sup>، شرترز<sup>۴</sup>، تونر<sup>۵</sup> و دی گاسبارو<sup>۶</sup>، ۱۹۹۲)، مقیاس مانیای خودسنجی آلتمن<sup>۷</sup> (آلتمن<sup>۸</sup>، هدکر<sup>۹</sup>، پترسون<sup>۱۰</sup> و دیویس<sup>۱۱</sup>، ۱۹۹۷)، مقیاس کوتاه اختلال دوقطبی<sup>۱۲</sup> (BDSS) (دنهی<sup>۱۳</sup> و همکاران، ۲۰۰۴) و زیرمقیاس هایپومانیا<sup>۱۴</sup> نسخه تجدیدنظرشده سیاهه ۹۰ ماده‌ای علائم<sup>۱۴</sup> (SCL-90-R) (هانتر<sup>۱۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۰).

### الف - پرسش‌نامه اختلال خلقی<sup>۱۶</sup> (MDQ)

هیرشفلد و همکاران (۲۰۰۰) MDQ را بر اساس علائم مانیا/هایپومانیا در سیستم تشخیصی DSM-IV ساختند. MDQ یک ابزار خود-گزارشی کوتاه است که به سادگی قابل استفاده می‌باشد و سندرم مانیا/هایپومانیا را به صورت مادام‌العمر غربال می‌کند. پرسش‌نامه دارای سه بخش است: بخش اول شامل ۱۳ پرسش بله/نه برای غربال سریع علائم مانیا/هایپومانیا است. بخش دوم، یک پرسش بله/نه است که در مورد وجود هم‌زمان چند علامت گزارش شده در بخش اول طی یک دوره زمانی سؤال می‌کند. در بخش سوم، میزان اختلال عملکرد ناشی از علائم فوق، توسط فرد پاسخ‌دهنده درجه‌بندی می‌شود. اگر فرد نمره کافی از بخش اول پرسش‌نامه به دست آورد [نقطه برش نسخه انگلیسی ۷ (همان‌جا) و نقطه برش نسخه فارسی ۵ (شعبانی، حبیبی و همکاران، ۲۰۰۹؛ هرمزی، ۱۳۸۶) به دست آمده است]، به سؤال بخش دوم، پاسخ بلی بدهد و میزان اختلال عملکرد را در پاسخ به بخش سوم، متوسط تا شدید ارزیابی کند، احتمالاً مبتلا به یک BD است و لازم است مورد ارزیابی بالینی قرار گیرد.

MDQ اصلی (به زبان انگلیسی) در برابر معیار طلایی مصاحبه SCID، بر روی یک نمونه بالینی دارای حساسیت

خوب (۰/۷۳) و ویژگی عالی (۰/۹۰) بوده است (هیرشفلد و همکاران، ۲۰۰۰). در مجموع، حساسیت و ویژگی نسخه‌های مختلف به زبان‌های انگلیسی (نسخه اصلی)، فنلاندی (ایزومتسا<sup>۱۷</sup> و همکاران، ۲۰۰۳)، فرانسوی (روژه<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۵)، ایتالیایی (هاردوی<sup>۱۹</sup> و همکاران، ۲۰۰۵)، ترکی (کونوک<sup>۲۰</sup> و همکاران، ۲۰۰۷)، اسپانیایی (ویتا و همکاران، ۲۰۰۷) و فارسی (شعبانی، حبیبی و همکاران، ۲۰۰۹) به ترتیب بین ۰/۵۸ تا ۰/۹۰ و ۰/۵۸ تا ۰/۹۱ در نمونه‌های بالینی بوده است. همچنین این پرسش‌نامه در برابر نسخه خلاصه شده SCID بر روی نمونه‌ای از جمعیت عمومی دارای حساسیت پایین (۰/۲۸) و ویژگی عالی (۰/۹۰) بود (هیرشفلد، هولزر<sup>۲۱</sup> و کالابرس<sup>۲۲</sup>، ۲۰۰۳). از سوی دیگر میلر<sup>۲۳</sup>، کلوگمن<sup>۲۴</sup>، برو<sup>۲۵</sup>، روزنکوئیست<sup>۲۶</sup> و قائمی (۲۰۰۴) آن را دارای حساسیت خوب (۰/۶۹) برای BID ولی حساسیت پایین (۰/۳۰) برای BIID و اختلال دوقطبی که به گونه‌ای دیگر مشخص نشده<sup>۲۷</sup> (NOS) گزارش کردند.

در کار بالینی، آنچه مهمتر از حساسیت و ویژگی یک ابزار غربالگری است، ارزش اخباری مثبت (احتمال بیمار بودن هنگامی که نتیجه آزمون مثبت شده است) و منفی (احتمال بیمار نبودن هنگامی که نتیجه آزمون منفی شده است) می‌باشد. در ارزیابی نسخه فارسی MDQ بر روی ۱۸۱ بیمار بزرگسال سرپایی مراجعه‌کننده به یک درمانگاه روانپزشکی دانشگاهی تهران، بهترین نقطه برش برای شناسایی بیماران مبتلا به BD، نمره ۵ گزارش گردید و حساسیت، ویژگی، و ارزش اخباری مثبت و منفی آزمون در این نقطه برش، به ترتیب برابر با ۰/۶۳، ۰/۷۱، ۰/۷۸ و ۰/۵۳ بود (شعبانی، حبیبی و همکاران، ۲۰۰۹). بنابراین نسخه فارسی MDQ در شرایط بالینی یادشده، توان تعیین بیماران BD را با احتمال بالا دارد.

- 1- Internal State Scale
- 2- Self-Report Manic Inventory
- 3- Shugar
- 4- Schertzer
- 5- Toner
- 6- di Gasbarro
- 7- Altman Self-rating Mania Scale
- 8- Altman
- 9- Hedeker
- 10- Peterson
- 11- Davis
- 12- Brief Bipolar Disorder Symptom Scale
- 13- Dennehy
- 14- Symptom Checklist-90-Revised
- 15- Hunter
- 16- Mood Disorder Questionnaire
- 17- Isometsa
- 18- Rouget
- 19- Hardoy
- 20- Konuk
- 21- Holzer
- 22- Calabrese
- 23- Miller
- 24- Klugman
- 25- Berv
- 26- Rosenquist
- 27- not otherwise specified

**ب- مقیاس تشخیصی طیف دوقطبی<sup>۱</sup> (BSDS)**

با توجه به نقص MDQ در شناسایی بیماران دوقطبی غیر BID، برای افزایش شناسایی بیماران طیف دوقطبی و تعمیم غربال بیماران به موارد BIID و اختلال دوقطبی NOS (علاوه بر BID)، مقیاسی به نام BSDS ساخته شد (قائم و همکاران، ۲۰۰۵؛ بالداسانو<sup>۲</sup>، ۲۰۰۵). این نیز یک ابزار خود-گزارشی داستان وار است که توسط رونالد پایز ابداع شده و توسط قائمی و همکاران (۲۰۰۵) مورد تجدیدنظر و اعتباریابی قرار گرفته است. بخش اول ابزار به صورت یک داستان یک صفحه ای و بخش دوم آن یک پرسش چندگزینه ای ساده است. در بخش اول ۱۹ جمله با بار مثبت به صورت سوم شخص و شامل برخی نوسان های تیپیک خلقی وجود دارد. تنها پرسش بخش دوم برای اندازه گیری این است که چقدر داستان توانسته حالات بیمار را به خوبی توصیف کند.

حساسیت و ویژگی نسخه تصحیح شده آن بر روی ۶۸ بیمار سرپایی مبتلا به اختلالات طیف دوقطبی (۴۴ نفر BID، ۳ نفر BIID و ۲۱ نفر NOS) بررسی شد (قائم و همکاران، ۲۰۰۵). در نقطه برش ۱۳، حساسیت ابزار ۰/۶۷ بود که تقریباً در موارد BID (۰/۷۵) و BIID/NOS (۰/۷۹) یکسان بود. ویژگی ابزار ۰/۸۵ به دست آمد. ویژگی های نسخه فارسی BSDS نیز بر روی یک نمونه سرپایی از یک درمانگاه روانپزشکی دانشگاهی (۱۰۳ نفر BID، ۱۰ نفر سایر اختلالات دوقطبی، ۴۱ نفر اختلالات افسردگی و ۲۷ نفر سایر اختلالات) ارزیابی شد (شعبانی، حبیبی و همکاران، ۲۰۰۹). بهترین ترکیب حساسیت و ویژگی آن در نقطه برش ۱۴ بود (به ترتیب ۰/۵۲ و ۰/۷۹). در نسخه اصلی BSDS، ارزش اخباری مثبت کمتر از ارزش اخباری منفی (به ترتیب ۰/۳۶ و ۰/۹۷) بود و در نسخه فارسی آن برعکس، ارزش اخباری مثبت بیشتر از ارزش اخباری منفی (به ترتیب ۰/۸۱ و ۰/۴۹) بود. بنابراین هم سو با نتایج نسخه فارسی MDQ، نسخه فارسی BSDS نیز در شرایط بالینی یادشده، با احتمال بالا قادر به تعیین بیماران BD خواهد بود. روش دیگری که برای کاهش مجموع موارد مثبت کاذب و منفی کاذب ناشی از به کارگیری هر یک از ابزارهای MDQ و BSDS پیشنهاد شده است، به کارگیری موازی این دو ابزار می باشد (همان جا). به این معنی که برای هر بیمار این دو ابزار با هم به کار روند و افرادی که نتیجه هر یک از آزمون های MDQ یا BSDS آنها مثبت است، به عنوان مشکوک به ابتلا به BD تلقی گردد. این روش باعث افزایش حساسیت، کاهش ویژگی و کاهش مجموع موارد مثبت و منفی کاذب شد (همان جا).

**پ- مقیاس شخصیت هایپومانیک<sup>۳</sup> (HPS)**

بسیاری از بیماران خلقی دارای ویژگی های مزاجی خاصی هستند که به آن، «شخصیت هایپومانیک یا هایپر تایمیک» و یا به قول ون زرسن «Typus Manicus» گفته شده است و با ویژگی هایی مانند این موارد مشخص می گردد: سرحالی و سرزندگی، فصاحت و شوخ طبعی، بیش خوش بینی، بیش از حد مطمئن بودن، پرانرژی بودن، پربرنامه و با فعالیت های بدون آینده نگرایی بودن، همه فن حریف و با علائق گسترده بودن، بدون مهار و مخاطره آمیز بودن (اسمیت، هاریسون<sup>۴</sup>، مویرا<sup>۵</sup> و بلکوود<sup>۶</sup>، ۲۰۰۵). مقیاس HPS، ابزاری ۴۸ ماده ای و خود-گزارشی است که نسخه اصلی آن (نسخه آمریکایی) توسط اکبلاد<sup>۷</sup> و چاپمن<sup>۸</sup> (۱۹۸۶) طراحی شده و وجود صفت های<sup>۹</sup> پایدار هایپومانیک را ارزیابی می کند. اعتباریابی آن بر روی نمونه دانشجوی (میر<sup>۱۱</sup> و هاتزینگر<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۳) و نمونه نوجوان (کلین<sup>۱۲</sup>، لوینسون<sup>۱۳</sup> و سیلی<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۶) انجام شده است. مایر و همکاران (به نقل از میر و هاتزینگر، ۲۰۰۳) در پی گیری سه ساله بیماران، پیش بینی علایم افسردگی را توسط این مقیاس نشان دادند در حالی که در همین مطالعه، مقیاس HPS پیش بینی کننده علایم اضطرابی نبود. قدرت مقیاس HPS در پیش بینی BD نیز طی یک مطالعه طولی ۱۳ ساله (کوپیل<sup>۱۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۰) نشان داده شده است: ۲۵ درصد افراد گروه در خطر به اختلال دوقطبی مبتلا شدند، در حالی که هیچ یک از افراد گروه شاهد در طول پی گیری دچار این اختلال نشدند. ارزیابی نسخه آلمانی (میر و هاتزینگر، ۲۰۰۳) این مقیاس نیز نشان دهنده قدرت پیش بینی کننده اختصاصی برای BD بود. به هر حال، به نظر می رسد که این ابزار با در نظر گرفتن ماهیت دوره های هایپومانیا و توجه نکردن به پیامدهای بالقوه منفی تغییرات رفتاری بیماران هایپومانیک (انگست و همکاران، ۲۰۰۵ الف) دارای نواقصی است. هم چنین به نظر می رسد کاربرد مقیاس HPS برای غربال بیماران که در خطر ابتلا به BD هستند، در شرایط بالینی روانپزشکی بیش از پزشکی عمومی است (بالداسانو، ۲۰۰۵).

- 1- Bipolar Spectrum Diagnostic Scale
- 2- Baldassano
- 3- Hypomanic Personality Scale
- 4- Harrison
- 5- Muira
- 6- Blackwood
- 7- Eckblad
- 8- Chapman
- 9- traits
- 10- Meyer
- 11- Hautzinger
- 12- Klein
- 13- Lewinsohn
- 14- Seeley
- 15- Kwapil

## ت- سیاهه ۳۲ ماده‌ای هایپومانیا (HCL-32)

HCL-32 ابزار خود-گزارشی دیگری است که توسط انگست و همکاران (۲۰۰۵ الف) با هدف تعیین علایم هایپومانیا در بیماران MDD و برای کمک به تشخیص BIID و سایر اختلالات طیف دوقطبی در کار بالینی طراحی شده است. آنها (همان‌جا) با بررسی یک نمونه بالینی از دو کشور سوئد و ایتالیا، بر اساس نقطه برش ۱۴ نشان دادند که این سیاهه دارای حساسیت بیشتر و ویژگی کمتری برای شناسایی بیماران BD نسبت به پرسش‌نامه MDQ می‌باشد (حساسیت ۰/۸۰ و ویژگی ۰/۵۱ برای HCL-32). ارزش اخباری مثبت و منفی برای شناسایی بیماران BD در نقطه برش ۱۴ به ترتیب ۰/۷۳ و ۰/۶۱ بود. هم‌چنین مشاهده شد که وضعیت روانی کنونی بیمار اثری بر نتیجه این سیاهه ندارد. بالاتر بودن حساسیت و پایین‌تر بودن ویژگی HCL-32 نسبت به MDQ در مطالعه ویتا و همکاران (۲۰۰۷) روی نسخه اسپانیایی و مطالعه کارتا<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۶) روی نسخه ایتالیایی این سیاهه نیز به‌دست آمد؛ هرچند میزان همبستگی این دو ابزار بسیار بالا بود (۰/۸۴،  $p < ۰/۰۱$ ). حساسیت و ویژگی HCL-32 برای شناسایی موارد BD در بررسی نسخه اسپانیایی (ویتا و همکاران، ۲۰۰۷) به ترتیب ۰/۸۵ و ۰/۸۳ در نقطه برش ۱۵، در بررسی نسخه ایتالیایی (کارتا و همکاران، ۲۰۰۶) به ترتیب ۰/۸۵ و ۰/۶۱ در نقطه برش ۱۲ (برای BIID) به ترتیب ۰/۸۰ و ۰/۵۴) و در بررسی نسخه چینی (وو<sup>۳</sup>، انگست، او<sup>۴</sup>، چن<sup>۵</sup> و لو<sup>۶</sup>، ۲۰۰۸) به ترتیب ۰/۸۲ و ۰/۶۷ در نقطه برش ۱۴ بود. نسخه اخیر (چینی) قادر به افتراق موارد BID از BIID با حساسیت ۰/۶۴ و ویژگی ۰/۷۳ در نقطه برش ۲۱ بود (همان‌جا).

## بیش تشخیصی اختلالات دوقطبی

با این که کم‌تشخیصی اختلالات دوقطبی بارها در مطالعات مختلف نشان داده شده و مکرراً مورد تأکید صاحب‌نظران این حوزه قرار گرفته، بیش تشخیصی یا میزان تشخیص‌های مثبت کاذب و عواقب چنین خطایی کمتر مورد توجه آنان بوده است. شواهدی مبنی بر میزان قابل توجه تشخیص‌های مثبت کاذب BD وجود دارد. در بررسی مجدد تشخیصی نمونه‌ای از افراد مبتلا به همبودی سوء‌مصرف/وابستگی مواد و BD، ۴۳ درصد آنها دچار «اختلال خلقی ناشی از مصرف مواد» بودند و نه مبتلا به BD (استوارت و الملک، ۲۰۰۷). بررسی مجدد تشخیصی در مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی جمعیت عمومی نیز انجام شده است. نمونه‌ای از این مطالعات در هلند به کمک مصاحبه SCID-I به بررسی نتایج حاصل از مصاحبه CIDI<sup>۷</sup> پرداخته است (رژیر<sup>۸</sup> و

همکاران، ۲۰۰۴). در این مطالعه، SCID-I به‌عنوان معیار طلایی و روشی معتبرتر که به کار بالینی روانپزشکان نزدیک‌تر است به کار گرفته شده بود. ارزیابی مجدد تشخیصی نشان داد که در میان افرادی که با CIDI تشخیص BD یا BID گرفته بودند، به ترتیب تنها ۴۰/۵ و ۲۲ درصد مبتلا به BD یا BID بودند. یافته‌های مطالعه NCS<sup>۹</sup> (کسلر<sup>۱۰</sup>، روبینو<sup>۱۱</sup>، هولمز<sup>۱۲</sup>، ابلسون<sup>۱۳</sup> و زائو<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۷) نیز هم‌سو با مطالعه هلند بود. هم‌چنین، از آنجا که در مطالعه هلند (رژیر و همکاران، ۲۰۰۴) ۲۰ درصد تشخیص‌های اولیه MDD نیز در بررسی مجدد به BD تبدیل شدند، وجود قابل توجه هر دو مورد کم‌تشخیصی و بیش تشخیصی BD مورد تأیید قرار گرفت.

در همین راستا، میزان رو به افزایشی از تشخیص BD در مراکز دانشگاهی ایران گزارش شده است (شعبانی، حسن‌زاده، دانش‌آموز، اکبری و تابان، ۲۰۰۹). ارزیابی میزان سرند مثبت کاذب BD در نمونه بالینی ایرانی نیز به کمک ابزارهای MDQ و BSDS به ترتیب نسبت‌های ۲۹ و ۲۱ درصد را نشان داد (به ترتیب در نقطه برش ۵ و ۱۴) (شعبانی، حبیبی و همکاران، ۲۰۰۹). هرچند این ابزارها برای تشخیص نیستند، یافته‌های یادشده می‌توانند تلویحاً بر این دلالت کنند که به کارگیری پرسش‌های سطحی و بهره‌بردن ماهرانه از قضاوت بالینی (مانند به کارگیری ابزارهای خود-گزارشی فوق)، می‌تواند به تشخیص کاذب BD بیانجامد.

با این که پیامدهای بیش تشخیصی BD به‌طور سیستماتیک ارزیابی نشده است، موارد زیر را می‌توان به‌عنوان عواقب بالقوه این اشتباه تشخیصی در نظر گرفت (شعبانی، ۲۰۰۷ ب):

- ۱- محروم شدن بیمار از مؤثرترین درمان، ۲- برقراری اشتباه درمان نگهدارنده درازمدت، ۳- تحمیل عوارض دارویی بیشتر بر بیمار و کاهش کیفیت زندگی او، ۴- افزایش میزان استیگما (انگ بیماری روانی) بر بیمار و خانواده‌اش، و ۵- هدایت پزشکان به سمت تشخیص اختلال طیف دوقطبی در بستگان افسرده بیمار.

به این ترتیب می‌توان بر اهمیت جلوگیری از تشخیص کاذب BD تأکید نمود و در این جا راهکارهایی برای کاهش بیش تشخیصی اختلالات دوقطبی مطرح می‌گردد: ۱- پایبندی

- |   |             |
|---|-------------|
| 1- Hypomania Checklist-32                       | 2- Carta    |
| 3- Wu   | 4- Ou       |
| 5- Chen   | 6- Lu       |
| 7- Composite International Diagnostic Interview |             |
| 8- Regeer                                       |             |
| 9- National Comorbidity Survey                  |             |
| 10- Kessler                                     | 11- Rubinow |
| 12- Holmes                                      | 13- Abelson |
| 14- Zhao  |             |

and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders*, 59 (Suppl 1), S5-S30.

Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., Bourgeois, M. L., Azorin, J. M., Sechter, D., Allilaire, J. F., Lancrenon, S., Fraud, J. P., & Châtenet-Duchêne, L. (1998). Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *Journal of Affective Disorders*, 50, 175-186.

Akiskal, H. S., Kilzieh, N., Maser, J. D., Clayton, P. J., Schettler, P. J., Traci Shea, M., Endicott, J., Scheftner, W., Hirschfeld, R. M., & Keller, M. B. (2006). The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 92, 19-33.

Akiskal, H. S., Walker, P., Puzantian, V. R., King, D., Rosenthal, T. L., & Dranon, M. (1983). Bipolar outcome in the course of depressive illness. *Journal of Affective Disorders*, 5, 115-128.

Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2005a). Toward a clinical delineation of dysphoric hypomania: Operational and conceptual dilemmas. *Bipolar Disorders*, 7, 456-464.

Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2005b). Atypical depression: A variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *Journal of Affective Disorders*, 84, 209-217.

Akiskal, H. S., Azorin, J. M., & Hantouche, E. G. (2003). Proposed multidimensional structure of mania: Beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *Journal of Affective Disorders*, 73, 7-18.

Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, IV. *Psychiatric Clinics of North America*, 22, 517-534.

Akiskal, K., Akiskal, H. S., Allilaire, J. F., Azorin, J. M., Bourgeois, M. L., Sechter, D., Châtenet-Duchêne, L., Lancrenon, S., Perugi, G., & Hantouche, E. G. (2005). Validating affective temperaments in their subaffective and socially positive attributes: Psychometric, clinical and familial data from a French national study. *Journal of Affective Disorders*, 85, 29-36.

Allilaire, J. F., Hantouche, E. G., Sechter, D., Lancrenon, S., Châtenet-Duchêne, L., & Akiskal, H. S. (2001). Frequency and clinical aspects of BP-II: Data from the French multi-site study EPIDEP. *Encephale*, 27, 149-158.

Altman, E., Hedeker, D., Peterson, J. L., & Davis, J. M. (1997). The Altman Self-Rating Mania Scale. *Biological Psychiatry*, 42, 948-955.

به ضوابط تشخیصی و شواهد مستند موجود در ادبیات موضوع برای تکیه بر عوامل مرتبط با BD، ۲- جلوگیری از تعمیم مفرط شواهد موجود، ۳- در نظر گرفتن تشخیص‌های افتراقی اختلالات دوقطبی، ۴- به کارگیری مصاحبه تشخیصی نیمه‌ساختاریافته به جای مصاحبه تشخیصی ساختاریافته.

## منابع

شعبانی، امیر؛ افتخار، مهرداد؛ دانش‌آموز، بدری؛ احمدخانها، حمیدرضا؛ حکیم‌شوشتری، میترا؛ قلعه‌بندی، میرفرهاد؛ پناغی، لیلی (۱۳۸۵). میزان عود در اختلال دوقطبی نوع بک: پی‌گیری ۱۷ ماههٔ بیماران مبتلا به اولین دوره مانیا. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، سال هشتم، شماره ۳، ۴۲-۳۳.

شعبانی، امیر؛ شریفی، ونادا؛ علاقی‌نادراد، جواد؛ شهرپور، زهرا؛ امینی، همایون؛ کاویانی، حسین؛ حکیم‌شوشتری، میترا؛ شیرازی، الهام؛ داوری آشتیانی، رزینا؛ عربگل، فریبا (۱۳۸۵). آیا همراهی اختلال وسواسی- اجباری با اختلال دوقطبی نوع بک کمتر از اختلال افسردگی اساسی است؟ *فصلنامه اندیشه و رفتار*، سال دوازدهم، شماره ۲، ۱۲۳-۱۱۷.

شعبانی، امیر؛ عطایی، مینا؛ پناغی، لیلی (۱۳۸۴). هم‌ابتلایی اختلال وسواسی- جبری در دوره‌های مانیا و بهبودی بیماران دوقطبی. *مجله دانشکده پزشکی، سال شصت و سوم*، شماره ۵، ۳۹۱-۳۸۶.

هرمزی، محمد رضا (۱۳۸۶). *بررسی پایایی و روایی نسخه فارسی پرسشنامه اختلال خلقی (MDQ)* پایان نامه دستیاری تخصصی روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران.

Akiskal, H. S. (1992). The distinctive mixed states of bipolar I, II and III. *Clinical neuropharmacology*, 15, 632-633.

Akiskal, H. S. (1996). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16 (suppl. 1), 4S-14S.

Akiskal, H. S., Maser, J. D., Zeller, P. J., Endicott, J., Coryell, W., Keller, M., Warshaw, M., Clayton, P., & Goodwin, F. (1995). Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Archives of General Psychiatry*, 52, 114-123.

Akiskal, H. S. (2005). The dark side of bipolarity: Detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *Journal of Affective Disorders*, 84, 107-115.

Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G., & Rihmer, Z. (2005). "Unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: Implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders*, 85, 245-258.

Akiskal, H. S., & Benazzi, F. (2003). Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *Journal of Affective Disorders*, 73, 113-122.

Akiskal, H. S., Bourgeois, M. L., Angst, J., Post, R., Moller, H. J., & Hirschfeld, R. (2000). Re-evaluating the prevalence

- American Psychiatric Association (1968). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (2nd. ed.). Washington, DC.: APA.
- American Psychiatric Association (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (3rd. ed.). Washington, DC.: APA.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Text revision (DSM-IV-TR), (4th. ed.). Washington, DC. American Psychiatric Association.
- Amsterdam, J. D., & Brunswick, D. J. (2003). Antidepressant monotherapy for bipolar type II major depression. *Bipolar Disorders*, 5, 388-395.
- Amsterdam, J. D, Shults, J., Brunswick, D. J., & Hundert, M. (2004). Short-term fluoxetine monotherapy for bipolar type II or bipolar NOS major depression-low manic switch rate. *Bipolar Disorders*, 6, 75-81.
- Angst, J. (2006). Do Many Patients With Depression Suffer From Bipolar Disorder? *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 3-5.
- Angst, J., & Gamma, A. (2002). A new bipolar spectrum concept: a brief review. *Bipolar Disorders*, 4 (Suppl.1), 11-14.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rossler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*, 73, 133-146.
- Angst, J., Adolfsson, R., Benazzi, F., Hantouche, E., Meyer, T., Skeppar, P., Vieta, E., & Scott, J. (2005a). The HCL-32: Towards a self-assessment European tool for hypomanic symptoms in clinical populations in Italy and Sweden. *Journal of Affective Disorders*, 88, 217-233.
- Angst, J., Sellaro, R., Stassen, H. H., & Gamma, A. (2005b). Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: Results of a longterm prospective study of hospital admissions. *Journal of Affective Disorders*, 84, 149-157.
- Angst, J. & Sellaro, R. (2000). Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48, 445-457.
- Baldassano, C. F. (2005). Assessment tools for screening and monitoring bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7 (Suppl. 1), 8-15.
- Bauer, M. S., Crits-cristoph, P., Ball, W. A., Dewees, E., McAllister, T., Alahi, P., Cacciola, J., & Whybrow, P. C. (1991). Independent assessment of manic and depressive symptoms by self-rating. *Archives of General Psychiatry*, 48, 807-812.
- Bauer, M., Glenn, T., Grof, P., Pfenning, A., Rasgon, N. L., Marsh, W., Munoz, R. A., Sagduyu, K., Alda, M., Quiroz, D., Sasse, J., & Whybrow, P. C. (2007). Self-reported data from patients with bipolar disorder: frequency of brief depression. *Journal of Affective Disorders*, 101 (1-3), 227-233.
- Benazzi, F., & Akiskal, H. S. (2008). How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: Superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *Journal of Affective Disorders*, 107, 77-88.
- Benazzi, F. (2004). Agitated depression: A valid depression subtype? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28, 1279-1285.
- Benazzi F. (2007). Bipolar disorder-focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet*, 369, 935-945.
- Benazzi, F., & Rihmer, Z. (2000). Sensitivity and specificity of DSM-IV atypical features for bipolar II disorder diagnosis. *Psychiatry Research*, 93, 257-262.
- Benazzi, F. (1999). Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: A 467-case study. *Psychiatry Research*, 86, 259-265.
- Benazzi, F. (2005). Bipolar family history of the hypomanic symptoms and dimensions of mixed depression. *Comprehensive Psychiatry*, 46, 399-404.
- Benazzi, F. (2006). Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30, 471-477.
- Benazzi, F. (2008a). Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *European Psychiatry*, 23, 40-48.
- Benazzi, F. (2008b). Defining mixed depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 932-939.
- Benazzi, F., & Akiskal, H. S. (2006). Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry Research*, 141, 81-88.
- Benazzi, F. (1999a). A comparison of the age of onset of bipolar I and bipolar II outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 154, 249-253.
- Benazzi, F. (1999b). Is atypical depression a moderate severity depression? A 536-case study. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 24, 244-247.
- Benazzi, F. (2000). Depression with DSM-IV atypical features: A marker for bipolar II disorder. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 250, 53-55.

- Benazzi, F. (2001). Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 251, 32-34.
- Benazzi, F. (2002a). Which could be a clinically useful definition of depressive mixed state? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 1105-1111.
- Benazzi, F. (2002b). Can only reversed vegetative symptoms define atypical depression? *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 252, 288-293.
- Benazzi, F. (2002c). Should mood reactivity be included in the DSM-IV atypical features specifier? *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 252, 135-140.
- Benazzi, F. (2002d). Highly recurrent unipolar may be related to bipolar II. *Comprehensive Psychiatry*, 43, 263-268.
- Benazzi, F. (2003a). Depression with racing thoughts. *Psychiatry Research*, 120, 273-282.
- Benazzi, F. (2003b). Bipolar II depressive mixed state: Finding a useful definition. *Comprehensive Psychiatry*, 44, 21-27.
- Benazzi, F. (2003c). Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: Lack of an effect of age. *Journal of Affective Disorders*, 75, 191-195.
- Benazzi, F., & Akiskal, H. S. (2001). Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: The relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *Journal of Affective Disorders*, 67, 115-122.
- Benazzi, F., & Akiskal, H. (2005a). Irritable-hostile depression: Further validation as a bipolar depressive mixed state. *Journal of Affective Disorders*, 84, 197-207.
- Benazzia, F., & Akiskal, H. S. (2005b). A downscaled practical measure of mood lability as a screening tool for bipolar II. *Journal of Affective Disorders*, 84, 225-232.
- Benazzi, F., Koukopoulos, A., & Akiskal, H. S. (2004). Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *European Psychiatry*, 19, 85-90.
- Berk, M., Dodd, S., Callaly, P., Berk, L., Fitzgerald, P., de Castella, A. R., Folia, S., Folia, K., Tahtalian, S., Biffin, F., Kelin, K., Smith, M., Montgomery, W., & Kulkarni, J. (2007). History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 103, 181-186.
- Berk, M., Koopowitz, L. F., & Szabo, C. P. (1996). Anti-depressant induced mania in obsessive compulsive disorder. *European Psychopharmacology*, 6, 9-11.
- Biondi, M., Picardi, A., Pasquini, M., Gaetano, P., & Pancheri, P. (2005). Dimensional psychopathology of depression: detection of an activation dimension in unipolar depressed outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 84, 133-139.
- Birmaher, B., Ryan, N. D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Kaufman, J., Dahl, R. E., Perel, J., & Nelson, B. (1996). Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35, 1427-1439.
- Blumenthal, J. A., Barefoot, J., Burg, M. M., & Williams, R. B. (1987). Psychological correlates of hostility among patients undergoing coronary angiography. *British Journal of Medical Psychology*, 60, 349-355.
- Bowden, C. L. (2001). Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatric Services*, 52, 51-55.
- Bschor, T., Canata, B., Muller-Oerlinghausen, B., & Bauer, M. (2001). Predictors of response to lithium augmentation in TCA-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 261-265.
- Carta, M. G., Hardoy, M. C., Cadeddu, M., Murru, A., Campus, A., Morosini, P., Gamma, A., & Angst, J. (2006). The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2, 2.
- Cassano, G. B., Dell'Osso, L., Frank, E., Miniati, M., Fagiolini, A., Shear, K., Pini, S., & Maser, J. (1999). The bipolar spectrum: A clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *Journal of Affective Disorders*, 54, 319-28.
- Cassidy, F., Yatham L. N., Berk M., & Grof, P. (2008). Pure and mixed manic subtypes: A review of diagnostic classification and validation. *Bipolar Disorders*, 10, 131-143.
- Chiaroni, P., Hantouche, E. G., Gouvenet, J., Azorin, J. M., & Akiskal, H. S. (2005). The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: Endophenotype for genetic studies? *Journal of Affective Disorders*, 85, 135-145.

- Chun, B. J., & Dunner, D. L. (2004). A review of anti-depressant-induced hypomania in major depression: Suggestions for DSM-V. *Bipolar Disorders*, 6, 32-42.
- Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Keller, M. B., Leon, A. C., & Akiskal, H. S. (1995). Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 152, 385-390.
- Cuesta, M., Peralta, V., & Zarzuela, A. (2000). Reappraising insight in psychosis. Multi-scale longitudinal study. *British Journal of Psychiatry*, 177, 233-240.
- Deckersbach, T., Perlis, R. H., Frankle, W. G., Gray, S. M., Grandin, L., Dougherty, D. D., Nierenberg, A. A., & Sachs, G. S. (2004). Presence of irritability during depressive episodes in bipolar disorder. *CNS Spectrums*, 9, 227-231.
- Deltito, J., Martin, L., Riefkohl, J., Austria, B., Kissilenko, A., Corless, P., & Morse, C. (2001). Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *Journal of Affective Disorders*, 67, 221-228.
- Dennehy, E. B., Suppes, T., Crismon, M. L., Toprac, M., Carmody, T. J., & Rush, A. J. (2004). Development of the brief bipolar disorder symptom scale for patients with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 127, 137-145.
- Dunner, D. L. (2003). Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disorders*, 5, 456-463.
- Eckblad, M., & Chapman, L. J. (1986). Development and validation of a scale for hypomanic personality. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 214-222.
- Fava, M., Rosenbaum, J. F., Pava, J. A., McCarthy, M. K., Steingard, R. J., & Bouffides, E. (1993). Anger attacks in unipolar depression: clinical correlates and response to fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1158-1168.
- Food and Drug Administration (2007). [http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/antidepressants\\_label\\_change\\_2007.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/antidepressants_label_change_2007.pdf) (accessed 29 July 2008).
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., & Craney, J. L. (2001). Bipolar disorder at prospective follow-up of adults who had prepubertal major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 158, 125-127.
- Ghaemi, S. N., Miller, C. J., Berv, D. A., Klugman, J., Rosenquist, K. J., & Pies, R. W. (2005). Sensitivity and specificity of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale for detecting bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 84, 273-277.
- Ghaemi, S. N., Sachs, G. S., Chiou, A. M., Pandurangi, A. K., & Goodwin, F. K. (1999). Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *Journal of Affective Disorders*, 52, 135-144.
- Ghaemi, S. N., Ko, J. Y. & Goodwin, F. K. (2002). "Cade's disease" and beyond: Misdiagnosis, Antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47, 125-134.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Whiteside, J. E. (2001). Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1265-1270.
- Goldberg, J. F., Truman, C. J., Fordis, J., Wisniewski, S., Thase, M. E., & Sachs, G. S. (2004). Antidepressant use during mixed states: naturalistic outcome data from the STEP-1000. *Neuropsychopharmacology*, 29, S144.
- Goodwin, F. K., & Ghaemi, S. N. (2003). The course of bipolar disorder and the nature of agitated depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2077-2079.
- Goodwin, F. K., & Jamison, K. R. (1990). *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press.
- Habibi, L. K., Shabani, A., & Nojomi, M. (2007). Anxiety disorders comorbidity in Iranian patients with mood disorders and its relationship with suicidal attempt. *Iranian Journal of Psychiatry*, 2, 96-101.
- Hantouche, E. G., Akiskal, H. S., Lencrenon, S., Allilaire, J. F., Sechter, D., Azorin, J. M., Bourgeois, M., Fraud, J. P., & Chatenet-Duchene, L. (1998). Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *Journal of Affective Disorders*, 50, 163-173.
- Hantouche, E. G., Angst, J., Demonfaucou, C., Perugi, G., Lancrenon, S., & Akiskal, H. S. (2003). Cyclothymic OCD: A distinct form? *Journal of Affective Disorders*, 75, 1-10.
- Hantouche, E. G., & Akiskal, H. S. (2006). Toward a definition of a cyclothymic behavioral endophenotype: Which traits tap the familial diathesis for bipolar II disorder? *Journal of Affective Disorders*, 96, 233-237.
- Hardoy, M. C., Cadeddu, M., Murru, A., Carpinello, B., Morosini, P. L., Calabrese, J. R., & Carta, M. G. (2005). Validation of the Italian version of the "Mood Disorder Questionnaire" for the screening of bipolar disorders. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 1, 8.



- Hauptgen, T., & Akiskal, H. (2006). French antecedents of "contemporary" concepts in the American Psychiatric Association's classification of bipolar (mood) disorders. *Journal of Affective Disorders, 96*, 149-163.
- Himmelhoch, J. M., Thase, M. E., Mallinger, A. G., & Houck, P. (1991). Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *American Journal of Psychiatry, 148*, 910-916.
- Hirschfeld, R. M. A., Holzer, C., & Calabrese, J. R. (2003). Validity of the Mood Disorder Questionnaire: A general population study. *American Journal of Psychiatry, 160*, 178-180.
- Hirschfeld, R. M., Williams, J. B., Spitzer, R. L., Calabrese, J. R., Flynn, L., Keck, P. E. Jr., Lewis, L., McElroy, S. L., Post, R. M., Rappport, D. J., Russell, J. M., Sachs, G. S., & Zajecka, J. (2000). Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *American Journal of Psychiatry, 157*, 1873-1875.
- Hunter, E. E., Powell, B. J., Penick, E. C., Nickel, E. J., Othmer, E., & DeSouza, C. (2000). Development and validation of a mania scale for the Symptom Checklist 90. *Journal of Nervous and Mental Disease, 188*, 176-179.
- Inoue, T., Nakagawa, S., Kitaichi, Y., Izumi, T., Tanaka, T., Masui, T., Kusumi, I., Denda, K., & Koyama, T. (2006). Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: the relevance of unrecognized bipolarity. *Journal of Affective Disorders, 95*, 61-67.
- Isometsa, E., Suominen, K., Mantere, O., Valtonen, H., Leppämäki, S., Pippingsköld, M., & Arvilommi P. (2003). The mood disorder questionnaire improves recognition of bipolar disorder in psychiatric care. *BMC Psychiatry, 3*, 8.
- Jenkins, C. D., Rosenman, R. H., & Friedman, M. (1967). Development of an objective psychological test for determination of the coronary-prone behaviour pattern in employed men. *Journal of Chronic Diseases, 20*, 371-379.
- Jenkins, C. D., Zyzanski, S.J., Rosenman, R. H., & Cleveland, G. L. (1971). Association of coronary-prone behaviour pattern scores with recurrence of coronary heart disease. *Journal of Chronic Diseases, 24*, 601-611.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D. A., Leon, A. C., Rice, J. A., & Keller, M. B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry, 59*, 530-537.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J. D., Solomon, D. A., Leon, A. C., & Keller, M. B. (2003a). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry, 60*, 261-269.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Coryell, W., Maser, J., Rice, J. A., Solomon, D. A., & Keller, M. B. (2003b). The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: A clinical spectrum or distinct disorders? *Journal of Affective Disorders, 73*, 19-32.
- Kadmas, A., Winokur, G. & Crowe, R. (1979). Postpartum mania. *British Journal of Psychiatry, 135*, 551-554.
- Karno, M., Golding, J. M., Sorenson, S. B., & Burnam, M. A. (1988). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Archives of General Psychiatry, 45*, 1094-1099.
- Katz, M. M., Robins, E., Croughan, J., Secunda, S., & Swann, A. (1982). Behavioural measurement and drug response characteristics of unipolar and bipolar depression. *Psychological Medicine, 12*, 25-36.
- Katzow, J. J., Hsu, D. J., & Ghaemi, S. N. (2003). The bipolar spectrum: A clinical perspective. *Bipolar Disorders, 5*, 436-442.
- Keck, P. E., Lipinski, J. F., & White, K. (1986). An inverse relationship between mania and obsessive-compulsive disorder: A case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 6*, 123-124.
- Keitner, G. I., Solomon, D. A., Ryan, C. E., Miller, I. W., Mallinger, A., Kupfer, D. J., & Frank, E. (1996). Prodromal and residual symptoms in bipolar I disorder. *Comprehensive Psychiatry, 37*(5), 362-367.
- Kelsoe, J.R. (2003). Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *Journal of Affective Disorders, 73*, 183-197.
- Kendler, K. S., Eaves, L. J., Walters, E. E., Neale, M. C., Heath, A. C., & Kessler, R. C. (1996). The identification and validation of distinct depressive syndromes in a population-based sample of female twins. *Archives of General Psychiatry, 53*, 391-399.
- Kessing, L. V., Andersen, P. K., & Mortensen, P. B. (1998). Predictors of recurrence in affective disorder. A case register study. *Journal of Affective Disorders, 49*, 101-108.

- Kessler, R. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M., & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological Medicine*, 27, 1079-1089.
- Klein, D. N., Lewinsohn, P. M., & Seeley, J. R. (1996). Hypomanic personality traits in a community sample of adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 38, 135-143.
- Kochman, F. J., Hantouche, E. G., Ferrari, P., Lancrenon, S., Bayart, D., & Akiskal, H. S. (2005). Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 85 (1-2), 181-189.
- Konuk, N., Kiran, S., Tamam, L., Karaahmet, E., Aydin, H., & Atik, L. (2007). Validation of the Turkish version of the Mood Disorder Questionnaire for screening bipolar disorders. *Turk Psikiyatri Derg*, 18(2), 1-7.
- Koukopoulos, A. (2003). Ewald Hecker's description of cyclothymia as a cyclical mood disorder: Its relevance to the modern concept of bipolar II. *Journal of Affective Disorders*, 73, 199-205.
- Koukopoulos, A., & Koukopoulos, A. (1999). Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. In: H. S. Akiskal (Ed.), *Bipolarity: Beyond classic mania. Psychiatric Clinics of North America*, 22, 547-564.
- Kuhs, H., & Reschke, D. (1992). Psychomotor activity in unipolar and bipolar depressive patients. *Psychopathology*, 25, 109-116.
- Kwapil, T. R., Miller, M. B., & Zinser, M. C., Chapman, L. J., Chapman, J., & Eckblad, M. (2000). A longitudinal study of high scores on the Hypomanic Personality Scale. *Journal of Abnormal Psychology*, 109, 222-226.
- Lensi, P., Cassano, G. B., Correddu, G., Ravagli, S., Kunovac, J. L., & Akiskal, H. S. (1996). Obsessive-compulsive disorder: Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. *British Journal of Psychiatry*, 169, 101-107.
- Lewinsohn, P., Klein, D., & Seeley, J. R. (1995). Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: Prevalence, phenomenology, comorbidity and course. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 34, 454-463.
- Lish, J. D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P. C., Price, R. A., & Hirschfeld, R. M. (1994). The national depressive and manic-depressive association (DMDA) survey of bipolar members. *Journal of Affective Disorders*, 31, 281-294.
- Lusskin, S. I., Pundiak, T. M., & Habib, S. M. (2007). Perinatal depression: Hiding in plain sight. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52, 479-488.
- MacKinnon, D. F., & Pies, R. (2006). Affective instability as rapid cycling: Theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disorders*, 8, 1-14.
- MacKinnon, D. F., & Zamoiski, R. (2006). Panic comorbidity with bipolar disorder: What is the manic-panic connection? *Bipolar Disorders*, 8, 648-664.
- Magill, C. A. (2004). The boundary between borderline personality disorder and bipolar disorder: Current concepts and challenges. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49, 551-556.
- Marneros, A. (2001). Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *Journal of Affective Disorders*, 67, 229-240.
- Masi, G., Perugi, G., Toni, C., Millepiedi, S., Mucci, M., Bertini, N., & Akiskal, H. S. (2004). Obsessive-compulsive bipolar comorbidity: Focus on children and adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 78, 175-183.
- McElroy, S. L., Keck, P. E., Pope, H. G., Hudson, J. I., Faedda, G. L., & Swann, A. C. (1992). Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *American Journal of Psychiatry*, 149, 1633-1644.
- McElroy, S. L., Strakowski, S. M., Keck, P. E., Tugrul, K. L., West, S. A., & Lonczak, H. S. (1995). Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comprehensive Psychiatry*, 36, 187-194.
- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Bottas, A., Bordbar, K., Konarski, J. Z., & Kennedy, S. H. (2006). Anxiety disorders and bipolar disorder: A review. *Bipolar Disorders*, 8, 665-676.
- Mendlowicz, M. V., Akiskal, H. S., Kelsoe, J. R., Rapaport, M. H., Girardin, J. L., & Gillin, J. G. (2005). Temperament in the clinical differentiation of depressed bipolar and unipolar depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 84, 219-223.
- Meyer, T. D., & Hautzinger, M. (2003). Screening for bipolar disorders using the Hypomanic Personality Scale.

- Journal of Affective Disorders*, 75, 149-154.
- Miller, C. J., Klugman, J., Berv, D. A., Rosenquist, K. J., & Ghaemi, S. N. (2004). Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 81, 167-171.
- Mitchell, P., Parker, G., Jamieson, K., Wilhelm, K., Hickie, Brodaty, H., Boyce, P., Hadzi-Pavlovic, D., & Roy, K. (1992). Are there any differences between bipolar and unipolar melancholia? *Journal of Affective Disorders*, 25, 97-105.
- Mitchell, P. B., & Malhi, G. S. (2004). Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*, 6, 530-539.
- Mitchell, P. B., Wilhelm, K., Parker, G., Austin, M. P., Rutgers, P., & Malhi, G. S. (2001). The clinical features of bipolar depression: A comparison with matched major depressive disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 212-216.
- Mundo, E., Cattaneo, E., Russo, M., & Altamura, A. C. (2006). Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 92, 227-230.
- Murray, C., & Lopez, A. (1996). Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274, 740-743.
- Oedegaard, K. J., Neckelmann, D., & Fasmer, O. B. (2006). Type A behaviour differentiates bipolar II from unipolar depressed patients. *Journal of Affective Disorders*, 90, 7-13.
- Oedegaard, K. J., Neckelmann, D., Benazzi, F., Syrtstad, V. E. G., Akiskal, H. S., & Fasmer, O. B. (2008). Dissociative experiences differentiate bipolar-II from unipolar depressed patients: The mediating role of cyclothymia and the Type A behaviour speed and impatience subscale. *Journal of Affective Disorders*, 108, 207-216.
- Oswald, P., Souery, D., Kasper, S., Lecrubier, Y., Montgomery S., Wyckaert, S., Zohar, J., & Mendlewicz, J. (2007). Current issues in bipolar disorder: A critical review. *European Neuropsychopharmacology*, 17, 687-695.
- Overall, J. E., & Zisook, S. (1980). Diagnosis and the phenomenology of depressive disorders. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 48, 626-634.
- Paris, J., Gunderson J., & Weinberg I. (2007). The interface between borderline personality disorder and bipolar spectrum disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 48, 145-154.
- Parker, G., Roy, K., Wilhelm, K., Mitchell, P., & Hadzi-Pavlovic, D. (2000). The nature of bipolar depression: Implications for the definition of melancholia. *Journal of Affective Disorders*, 59, 217-224.
- Payne, J. L., Roy, P. S., Murphy-Eberenz, K., Weismann, M. M., Swartz, K. L., McInnis, M. G., Nwulia, E., Mondimore, F. M., MacKinnon, D. F., Miller, E. B., Nurnberger, J. I., Levinson, D. F., DePaulo, J. R. Jr., & Potash, J. B. (2007). Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 99, 221-229.
- Payne, J. L. (2003). The role of estrogen in mood disorders in women. *International Review of Psychiatry*, 15, 280-290.
- Perlis, R. H., Smoller, J. W., Fava, M., Rosenbaum, J. F., Nierenberg, A. A., & Sachs, G. S. (2004). The prevalence and clinical correlates of anger attacks during depressive episodes in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 79, 291-295.
- Perlis, R. H., Fava, M., Trivedi, M. H., Alpert, J., Luther, J. F., Wisniewski, S. R., & John Rush, A. (2009). Irritability is associated with anxiety and greater severity, but not bipolar spectrum features, in major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119 (4), 282-289.
- Perris, C. (1966). A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 42, 1-18.
- Perugi, G., Akiskal, H. S., Pfanner, C., Presta, S., Gemignani, A., Milanfranchi, A., Lensi, P., Ravagli, S., & Cassano, G. B. (1997). The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 46, 15-23.
- Perugi, G., & Akiskal, H. S. (2002). The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatric Clinics of North America*, 25, 713-737.
- Perugi, G., Toni, C., Frare, F., Traverso, M. C., Hantouche, E., & Akiskal, H. S. (2002). Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: A systematic exploration of clinical features and treatment outcome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63, 1129-1134.
- Perugi, G., Akiskal, H. S., Ramacciotti, S., Nassini, S., Toni, C., Milanfranchi, A., & Musetti, L. (1999a). Depressive co-morbidity of panic, social phobic and obsessive-compulsive disorders re-examined: Is there a bipolar connection? *Journal of Psychiatric Research*, 33, 53-61.
- Perugi, G., Toni, C., & Akiskal, H. S. (1999b). Anxious-bipolar comorbidity: Diagnostic and treatment challenges. *Psychiatric Clinics of North America*, 22, 565-583.

- Perugi, G., Toni, C., Traverso, M. C., & Akiskal, H. S. (2003). The role of cyclothymia in atypical depression: Toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *Journal of Affective Disorders, 73*, 87-98.
- Pfanner, C., Presta, S., Gemignani, A., Milanfranchi, A., Lensi, P., Ravagli, S., Marazziti, D., Marenmani, I., & Perugi, G. (1996). Comorbidity between obsessive compulsive disorder and unipolar and bipolar disorders. *European Neuropsychopharmacology, 6*, 4.
- Pichot, P. (2006). Tracing the origins of bipolar disorder: From Falret to DSM-IV and ICD-10. *Journal of Affective Disorders, 96*, 145-148.
- Popescu, C., Ionescu, R., & Jipescu, I. (1991). Psychomotor functioning in unipolar and bipolar affective disorders. *Romanian Journal of Neurology and Psychiatry, 29*, 17-33.
- Quitkin, F. M., McGrath, P. J., Stewart, J. W., & Klein, D. F. (2003). A reappraisal of atypical depression. *American Journal of Psychiatry, 160*, 798-800.
- Raja, M., & Azzoni, A. (2004). Clinical management of obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: A case series. *Bipolar Disorders, 6*, 264-270.
- Rao, U. M., Ryan, N. D., Birmaher, B., Dahl, R. E., Williamson, D. E., Kaufman, J., Rao, R. M., & Nelson, B. (1995). Unipolar Depression in Adolescents: Clinical Outcome in Adulthood. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry, 34*, 566-578.
- Regeer, E. J., ten Have, M., Rosso, M. L., Hakkaart-van Roijen, L., Vollebergh, W., & Nolen, W. A. (2004). Prevalence of bipolar disorder in the general population: A Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 110*, 374-382.
- Reich, T., & Winokur, G. (1970). Postpartum psychoses in patients with manic depressive disease. *Journal of Nervous and Mental Disease, 151*, 60-68.
- Rice, J. P., McDonald-Scott, P., Endicott, J., Coryell, W., Grove, W. M., Keller, M. B., & Altis, D. (1986). The stability of diagnosis with an application to bipolar II disorder. *Psychiatry Research, 19*, 285-296.
- Rouget, B. W., Gervasoni, N., Dubuis, V., Gex-Fabry, M., Bondolfi, G., & Aubry, J. (2005). Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Journal of Affective Disorders, 88*, 103-108.
- Rybakowski, J. K., Suwalska, A., Lojko, D., Rymaszewska, J., & Kiejna, A. (2007). Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: Results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology, 40*, 153-158.
- Sachs, G. S. (2004). Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 110* (Suppl. 422), 7-17.
- Sato, T., Bottlender, R., Schroter, A., & Moller, H. J. (2003). Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar depressive mixed state as bipolar spectrum. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 107*, 268-274.
- Schatzberg, A. F., & Rothschild, A. J. (1992). Psychotic (delusional) major depression. Should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *American Journal of Psychiatry, 149*, 733-745.
- Seemüller, F., Riedel, M., Wickelmaier, F., Adli, M., Mundt, C., Marneros, A., Laux, G., Bender, W., Heuser, I., Zeiler, J., Gaebel, W., Jäger, M., Möller, H. J., & Henkel, V. (2008). Atypical symptoms in hospitalised patients with major depressive episode: Frequency, clinical characteristics, and internal validity. *Journal of Affective Disorders, 108*, 271-278.
- Shabani, A. (2007a). Confusion in Diagnosing Bipolar Disorders: Underdiagnosed or Overdiagnosed? ISBD Global: *The Official Newsletter of the International Society for Bipolar Disorders, 8*, 6-7.
- Shabani, A. (2007b). Mood stabilizing effect of twice-weekly administration of fluoxetine in a bipolar II patient. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, 9*, 392-393.
- Shabani, A., & Eftekhari, M. (2007). Non-compliance after first episode of manic or mixed state: A 17 months follow-up. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences, 1*, 46-49.
- Shabani, A., Eftekhari, M., & Abedian, S. (2007). Changes in obsessive-compulsive symptoms during manic episodes: A case series. *Iranian Journal of Psychiatry, 2*, 158-161.
- Shabani, A., & Alizadeh, A. (2008). The specific pattern of obsessive-compulsive symptoms in patients with bipolar disorder. *Journal of Research in Medical Sciences, 13*, 48-54.
- Shabani, A., Habibi, L. K., Nojomi, M., Chimeh, N., Ghaemi, S. N., & Soleimani, N. (2009). The Persian Bipolar Spectrum Diagnostic Scale and Mood Disorder Questionnaire in screening the patients with bipolar disorder. *Archives of Iranian Medicine, 12*, 41-47.

- Shabani, A., Zolfigol, F., & Akbari, M. (2009). Brief major depressive episode as an essential predictor of the bipolar spectrum disorder. *Journal of Research in Medical Sciences*, 14, 29-35.
- Shabani, A., Hassanzadeh, M., Daneshamouz, B., Akbari, M., & Taban, M. (2009). False positive diagnosis of mood disorders in an Objective Structured Clinical Examination setting. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*, 3 (1), 15-18.
- Shariat, S. V., & Shabani, A. (2007). Sleep-related hypomanic symptoms as a predictor of bipolar spectrum disorder. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 9, 233-234.
- Sharifi, V., Assadi, S. M., Mohammadi, M. R., Amini, H., Kaviani, H., Semnani, Y., Shabani, A., Shahrivar, Z., Davari-Ashtiani, R., Hakim Shooshtari, M., Seddigh, A., & Jalali, M. (2009). Psychometric properties of a Persian Translation of the Structured Diagnostic Interview for DSM-IV (SCID). *Comprehensive Psychiatry*, 50, 86-91.
- Sharma, R., & Markar, H.R. (1994). Mortality in affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 31, 91-96.
- Sharma, V., Khan, M., & Smith, A. (2005). A closer look at treatment resistant depression: Is it due to a bipolar diathesis? *Journal of Affective Disorders*, 84, 251-257.
- Shin, K., Schaffer, A., Levitt, A. J., & Boyle, M. H. (2005). Seasonality in a community sample of bipolar, unipolar and control subjects. *Journal of Affective Disorders*, 86, 19-25.
- Shugar, G., Schertzer, S., Toner, B. B., & di Gasbarro, J. (1992). Development, use, and factor analysis of a self-report inventory for mania. *Comprehensive Psychiatry*, 33, 325-331.
- Smith, D. J., Harrison, N., Muira, W., & Blackwood, D. H. R. (2005). The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework. *Journal of Affective Disorders*, 84, 167-178.
- Spitzer, R. L., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria. *Archives of General Psychiatry*, 35, 773-782.
- Sprock, J. (1988). Classification of schizoaffective disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 29(1), 55-71.
- Stewart, C., & El-Mallakh, R. S. (2007). Is bipolar disorder overdiagnosed among patients with substance abuse? *Bipolar Disorders*, 9, 646-648.
- Suppes, T., Mintz, J., McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Kupka, R. W., Frye, M. A., Keck, Jr. P. E., Nolen, W. A., Leverich, G. S., Grunze, H., Rush, A. J., & Post, R. M. (2005). Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1089-1096.
- Swann, A. C., Secunda, S. A., Katz, M. M., Croughan, J., Bowden, C. L., Koslow, S. H., Berman, N., & Stokes, P. E. (1993). Specificity of mixed affective states: Clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *Journal of Affective Disorders*, 28, 81-89.
- ten Have, M., Vollebergh, W., Bijl, R., & Nolen, W. A. (2002). Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Journal of Affective Disorders*, 68 (2-3), 203-213.
- Vieta, E., Sánchez-Moreno, J., Bulbena, A., Chamorro, L., Ramos, J. L., Artal, J., Pérez, F., Oliveras, M. A., Valle, J., Lahuerta, J., Angst, J., & EDHIPO (Hypomania Detection Study) Group. (2007). Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: The 32 item hypomania symptom check list (HCL-32). *Journal of Affective Disorders*, 101, 43-55.
- Vieta, E., & Suppes, T. (2008). Bipolar II disorder: Arguments for and against a distinct diagnostic entity. *Bipolar Disorders*, 10, 163-178.
- Weissman, M. M., Leaf, P. J., Tischler, G. L., Blazer, D. G., Karno, M., Bruce, M. L., & Florio, L. P. (1988). Affective disorders in five United States communities. *Psychological Medicine*, 18, 141-153.
- World Health Organization (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. Geneva: World Health Organization.
- Wu, Y., Angst, J., Ou, C., Chen, H., & Lu, R. (2008). Validation of the Chinese version of the Hypomania Checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypo (mania) in patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 106, 133-143.