

# DIAGNOSTICUL DIFERENTIAL AL TULBURARII BIPOLARE

**Radu Vrasti<sup>1</sup> si Ioan Papava<sup>2</sup>**

Dignosticul diferential este procedura clinica prin care se evalueaza care este probabilitatea unui individ de a avea o anume tulburare/boala comparativ cu altele asemanatoare. Aceasta metoda este de fapt un procedeu de eliminare secventiala a conditiilor cu probabilitate mai mica in favoarea uneia care implineste criteriile diagnostice in cea mai mare masura. Pentru aceasta, clinicianul colecteaza si interpreteaza toate informatiile disponibile pe care le filtreaza si coroboreaza pe baza cunostintelor, experientei si mai ales pe baza taxonomiei si criteriologiei la care adera. Spre deosebire de diagnosticul pozitiv, care este o abordare “inchisa” focalizandu-se doar pe confirmarea bolii/tulburarii care este de presupus, diagnosticul diferential este un demers “deschis”, presupunand lipsa oricarei preconceptii ci doar verificarea secventiala a ipotezelor posibile. Lipsa unui “gold standard” in psihiatrie a facut ca adunarea datelor disponibile, privirea retrospectiva si expertiza clinicianului sa reprezinte impreuna un standard utilizabil si de incredere atat pentru diagnosticul pozitiv cat si pentru diagnosticu diferential (“*LEAD standard*”, Spitzer, 1983).

La prima vedere tulburarea bipolara este o tulburare lesne de inteles si detectat pe baza existentei trasaturilor maniacale si in felul acesta ea a intrat in constiinta publicului. De fapt, tulburarea bipolara este o conditie clinica foarte greu de diagnosticat. Conform studiului efectuat de National Depressive and Manic Depressive Association pe 500 bolnavi bipolari, 60% din ei nu primesc nici un diagnostic in primele 6 luni de la debut, trec in medie 5 ani de la debut pana cand se pune un diagnostic corect, 34% bipolari primesc alte diagnostice, iar 73% din bipolari sunt gresit diagnosticati macar odata (Lish et al. 1994). Inainte de a fi diagnosticati corect, bipolararii primesc in medie 3,5 alte diagnostice clinice si sunt vazuti in medie de patru specialisti (Bruckmuller & Meyer, 2009). Toate acestea subliniaza cat de important este diagnosticul diferential al acestei tulburari pentru a o distinge cu certitudine dintre alte conditii cu care ar putea fi confundata.

Desi s-au facut eforturi substantiale de a contura cu mai mare precizie criteriile diagnostice care ar trebui sa le indeplineasca o conditie clinica pentru a primi diagnosticul de tulburare bipolara

---

<sup>1</sup> Huron-Perth Healthcare Alliance, Stratford General Hospital, Crisis Intervention Program, Ontario, Canada

<sup>2</sup> Institutul de Medicina si Farmacie, Clinical de Psihiatrie Timisoara, Romania

si in ciuda eforturilor educationale si aderentei mari la aceste criterii a medicilor practicieni, problema supradiagnosticarii sau subdiagnosticarii acestei tulburari este inca actuala. Cu tot entuziasmului generat de posibilitatea existentei unor markeri diagnostici precum letenta somului REM, testul de supresie cu dexametazona sau testul cu hormonul de eliberare a tiotropinei, nu exista pana in prezent alta metoda confidenta de diagnostic decat coroborarea datelor clinice actuale cu cele istorice, colectarea lor in mod structurat si interpretarea lor de catre un expert. In aceasta situatie eroarea umana reprezinta o variabila de mare importanta. Nu se stie inca de ce unii psihiatrii "vad" asa de des tulburarea bipolară la pacientii lor, pe cand altii cu aceiasi educatie profesionala o vad mult mai de rar. Oricum ar fi, un diagnostic diferential riguros i-ar face pe toti sa se adune in jurul unei aceleasi rate de diagnostic.

Printre factorii care ii determina pe specialisti sa subdiagnosticheze tulburarea bipolară depresia este cel mai des mentionata, aceasta pentru ca depresia ii determina pe indivizii bipolari sa caute ajutor medical mai repede, pe cand mania, daca nu este insotita cu tulburari de functionare sociala, nu conduce in aceiasi masura la prezentarea la medic si astfel bipolarii vor purta mai mult timp diagnosticul de depresie (Hirshfeld & Vornik, 2004; Bowden, 2005). Al doilea factor ar fi varsta timpurie de debut. La aceasta varsta timpurie clinicienii sunt mai curand dispusi sa justifice simptomele maniacale ale adolescentilor ca fiind ale schizofreniei, tulburarii schizoafective sau ADHD (Evans, 2000). Alt factor frecvent invocat in ignorarea diagnosticului de tulburare bipolară ar fi comorbiditatea cu abuzul de alcool si droguri. Astfel studiul ECA evidentiaza ca 60% din bipolarii tip I au asociat abuz de substante din care 46% alcoolism si 40,7% droguri, iar la bipolarii II abuzul de substante este de aproape 50% iar alcoolismul este de 38% iar abuzul de droguri de 9% (Brady & Sonne, 1995). Printre alti factori ai subdiagnosticarii tulburarii bipolare mai sunt mentionati consumul anumitor medicamente, comorbiditatea cu unele afectiuni somatice sau coexistenta anumitor tulburari de personalitate.

Legata tot de un diagnostic diferential defectos este si supradiagnosticarea tulburarii bipolare. Aceasta situatie deriva mai ales din interpretarea relaxata a criteriilor de diagnostic pentru episodul maniacal/hipomaniacal, mai ales a criteriului durata, la care se mai adauga confuzia generata de utilizarea conceptului de spectru bipolar, includerea persoanelor cu tulburare borderline de personalitate printre bipolari sau inclinatia clinicienilor sa diagnosticheze ceea ce este mai comod pentru ei, luand in considerare larghetea cu care se recomanda astazi stabilizatoarele de dispozitie (Zimmerman et al. 2008).

Dupa Bruchmuller si Meyer (2009) cel mai des diagnosticul diferential esueaza in evidentierea discrepantele dintre categoriile clinice luate in calcul din lipsa unor informatii clinice relevante, atat din cauza culegerii defectoase sau superficiale a datelor clinice cat si a ignorarii surselor documentare sau colaterale. Ca si o curiozitate, acesti autori constata pe un esantion de 185 clinicienii, ca de cele mai multe ori nu se ia in considerare veselia patologica ca si simptom de manie daca pacientul ii gaseste o explicatie logic-cauzala, in schimb scurtarea nevoii de somn se listeaza totdeauna ca semn de manie/hipomanie.

Diagnosticul diferential al tulburarii bipolare porneste la fel ca si diagnosticul pozitiv de la analiza datelor clinice culese in timp real si a celor longitudinale. Datele clinice in timp real sunt cele care sunt identificate intr-un anume moment precum numarul si tipul simptomelor care apar intr-un anume episod de boala. Datele longitudinale se refera la evolutia simptomelor de-a lungul timpului, precum momentul debutului lor, durata si recurenta lor. Ignorarea datelor longitudinale duce imediat la esecul diagnosticul tulburarii bipolare in orice ipostaza ar fi ea.

Diagnosticul diferential al tulburarii bipolare porneste de la episodul curent asa cum si definitia acestei tulburari se bazeaza pe identificarea episodului afectiv. In tabelul Nr. 1 se prezinta episoadele afective asa cum pot fi diagnosticate in timp real conform criteriologiei DSM-IV-TR si corespondenta lor cu un diagnostic de tulburare atunci cand se iau in considerare si datele longitudinale (Bauer, 2008).

| <b>Episodul</b>  | <b>Tulburarea</b>                           |
|--|---|
| Episod depresiv major  | Tulburare depresiva majora, episod singular |
| Episod depresiv major + episod depresiv major                | Tulburare depresive majora, recurenta       |
| Episod depresiv major + episoade maniacal/mixt               | Tulburare bipolara, tip I                   |
| Episod maniacal/mixt   | Tulburare bipolara,,tip I                   |
| Episod depresiv major + episoade hipomaniacal                | Tulburare bipolara, tip II                  |
| Depresie cronica subsindromala                               | Tulburare distimica                         |
| Alternanta cronica intre hipomania si depresie subsindromala | Tulburare ciclotimica                       |

Tabelul Nr. 1: Relatia dintre episod si tulburare si tulburile afective (Bauer, 2008)

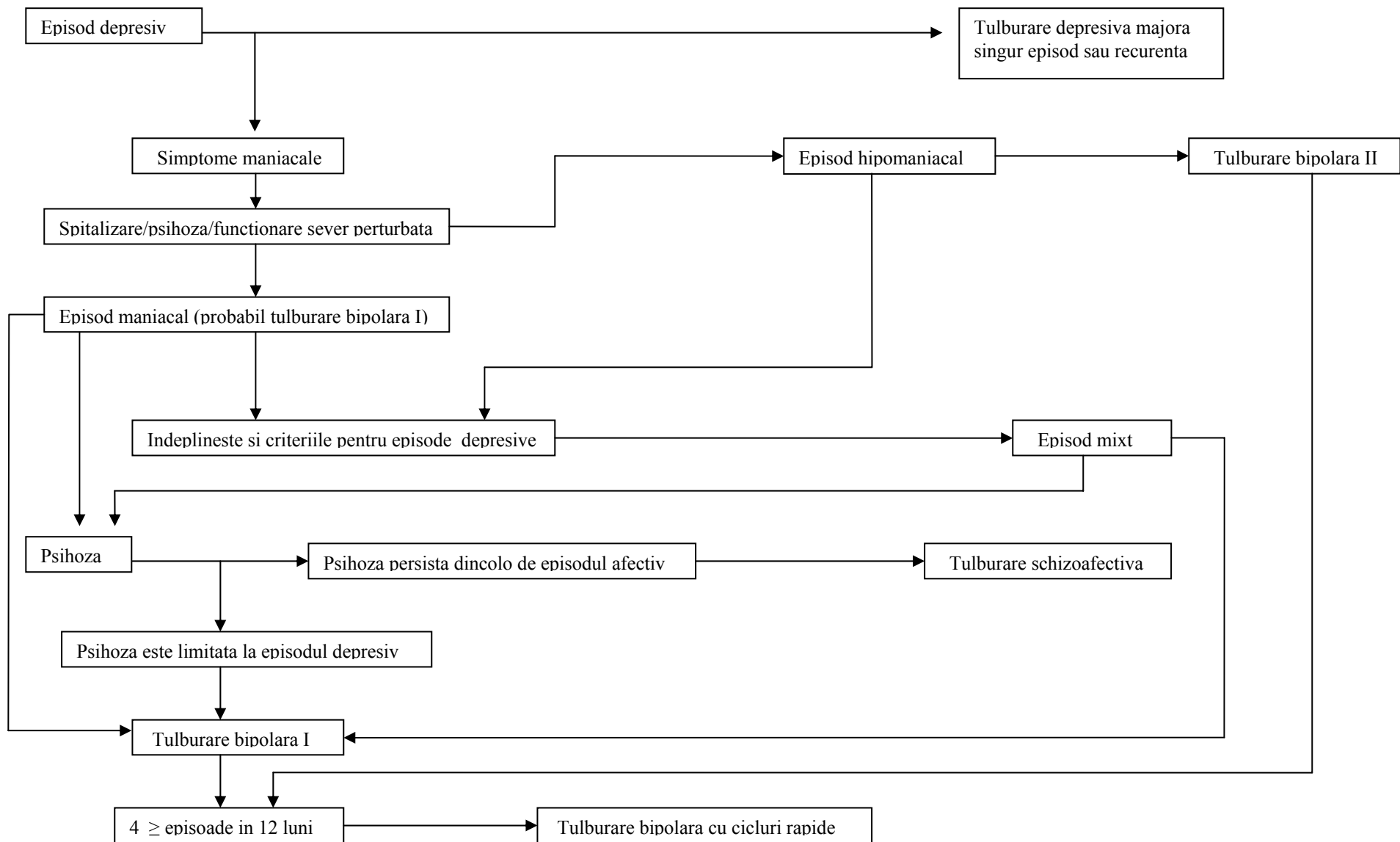


Figura Nr. 1: Arborele decizional pentru tulburarea bipolară (dupa Bauer, 2008)

Relatia diagnostica dintre episod si tulburare in cadrul categoriei largi a tulburarii afective bipolare este prezentata in Fig. Nr. 1. Aici se gaseste arborele decizional pe care clinicianul trebuie sa-l parcurga pentru a face un diagnostic corect (Bauer, 2008).

In cele ce urmeaza diagnosticul diferential al tulburarii bipolare va fi tratat diferit mai intai pornind de la episoadele care compun aceasta tulburare si apoi de la tulburarea bipolara ca intreg. Trebuie subliniat de la inceput ca diagnosticul corect de episod reprezinta etapa cruciala a diagnosticului in tulburarea afectiva bipolara.

## **1. Diagnosticul diferential al episoadelor ce compun tulburarea bipolara**

### **1.1. Diagnosticul diferential al episodului de depresie bipolara.**

Swann (2002) noteaza ca depresia este reponsabila in majoritatea cazurilor de suferinta bipolarului. Autorul crede ca multe din problemele nerezolvate ale diagnosticului tulburarii bipolare tin de diagnosticul depresiei. In plus, el arata ca exista bipolarari care au experimentat doar episoade depresive clinic manifeste inainte de aparitia unor manifestari hipo/maniacale si ca exista pericolul ca ele sa fie luate ca si tulburare depresiva unipolara si sa tratate ca atare, lucru care ar avea implicatii nefaste pentru evolutia ulterioara a tulburarii bipolare. Astfel, diagnosticul diferential al episodului depresiv din tulburarea bipolara are ca scop inlaturarea celorlalte conditii psihopatologice cu manifestare depresiva pentru ca episodul curent sa poate fi atribuit cu certitudine tulburarii afective bipolare.

Primul pas in diagnosticul episodului depresiv ar fi distingerea episod depresiv actual de depresia provocata de tulburari somatice, conditie numita si "pseudodepresie". Clinicianul trebuie sa ia in considerare probabilitatea ca plangerile somatice care insotesc depresia sa nu reflecte de fapt o suferinta somatica subjacentă. Doar inlaturarea cauzelor organice ne poate face sa credem ca ne aflam in fata unui tablou de depresie genuina. Importanta acestui diagnostic diferential este subliniata de datele epidemiologice care arata ca in timp de prevalenta depresiei in comunitate este de 4-5%, simptomele de depresie gasite la indivizii cu tulburari somatice poate atinge procentajul de 12-36% (Goldstein & Gruenberg, 2006).

Diagnosticului de "pseudodepresie" poate fi luat in considerare cand exista o pierdere functionala datorita unei tulburari somatice, tulburari vegetative (pierderea apetitului, pierdere in greutate, tulburari de somn, etc.) ca manifestari ale bolii somatice subjacente, stress si pierderea sperantei din cauza bolii somatice si tratamentelor ei, durere sau reactii medicamentoase adverse. somatice urmate pentru ca exista o serie intreaga de medicamente care induc depresia.

În aceste condiții, depresia poate fi determinată direct de boala somatică prin mecanisme fiziopatologice specifice, poate fi doar favorizată de boala somatică la indivizi cu vulnerabilitate genetică pentru depresie sau poate fi un rasnet psihologic la suferința organică. Printre cele mai frecvente boli somatice care generează depresie secundară organică amintim accidentele vasculare cerebrale, boala Alzheimer, boala Parkinson, epilepsia, diabetul, tulburările endocrine tiroidiene și suprarenaliene, cardiopatia coronariană cronică și infarctul miocardic, lupusul eritematos diseminat, porfirie cronică, fibromialgia. Eliminarea acestor boli organice se poate face printr-o anamneză îngrijită, examen clinic minuțios și examinări paraclinice și nu în ultimul rând printr-un consult interclinic.

Atunci când se ia în considerare probabilitatea unei tulburări organice subjacente trebuie să se culegă și informații asupra tratamentelor. Medicamente care induc depresia sunt prezentate în tabelul Nr. 2.

| <b>Medicamente cardiovasculare</b> | <b>Hormoni</b>        | <b>Psihotrope</b> | <b>Altele</b>      |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| Metildopa                          | Contraceptive orale   | Benzodiazepine    | Levodopa           |
| Rezerpina                          | Glococorticoizi       | Neuroleptice      | Cimetidina         |
| Propranolol                        | Steroizi anabolizanti |                   | Ranetidina         |
| Guanetidina                        |                       |                   | Antiinflamatoarele |
| Clonidina                          |                       |                   | Etambutol          |
| Diuretice tiazidice                |                       |                   | Disulfiram         |
| Digitalicele                       |                       |                   | Sulfonamidele      |
| Medicamente anticanceroase         |                       |                   | Baclofen           |
| Cicloserina                        |                       |                   | Metoclopramidul    |

Tabelul Nr. 2: Medicamente asociate cu depresia (Goldstein & Gruenberg, 2006)

După ce depresia organică a fost eliminată, următorul pas ar fi diferențierea episodului depresiv actual de depresia ca și comorbiditate la diferite alte tulburări psihiatrice. Se știe că aproximativ 40% din subiecții cu depresie majoră au și alte tulburări psihiatrice. După Rush et al. (2005) această comorbiditate conduce la creșterea severității și la cronicizarea depresiei. Atunci când depresia se asociază cu tulburări anxioase nu este clar care dintre ele este tulburarea primară sau dacă nu cumva este vorba de un sindrom anxios-depresiv mixt. Un interviu clinic riguros și o evaluare a istoriei familiale are șanse să clarifice lucrurile doar parțial. Mai important este să se determine care dintre suferințe cauzează cel mai mare distress subiectului în cauză și aceasta reprezintă ținta predilectă a intervenției medicale.

O situație asemănătoare este și în cazul comorbidității cu alcoolismul. Atât anxietatea cât și alcoolismul au o comorbiditate cu depresia în jur de 40% pe durata vieții (Hasin et al. 2005). Pentru

a fi siguri ca episodul curent de depresie nu apartine unui tulburari afective induse de uzul de substante, trebuie sa se studieze corelatia etiologica si temporala intre abuzul substante, de exemplu alcoolul, precum si evolutia celor doua conditii, respectiv daca consumul substantei continua si dupa remiterea episodului depresiv sau nu. Un exemplu tipic este atunci cand depresia apare doar in conditiile unui sindrom de sevraj la o substanta si dispare dupa remiterea sevrajului.

Diferentierea episodului depresiv curent de depresia din tulburarea distimica se bazeaza pe criterii de severitate, cronicitate si persistenta. In episodul depresiv major depresia este prezenta aproape toata ziua, aproape in fiecare zi si pentru o perioada de 2 saptamani, pe cand in tulburarea distimica depresia nu este zilnica daca continua pentru cel putin doi ani (American Psychiatric Association, 2000).

Mai multi autori au evidentiat pagubele mari pe care le provoaca initierea tratamentului cu antidepresive al bipolararii gresiti diagnosticati ca depresivi unipolari printre care aparitia de cicluri rapide sau dezvoltarea de rezistanta la tratamentul de stabilizare a dispozitiei (Ghaemi et al. 2000; Altshuler et al. 1995). Astfel distinctia dintre depresia bipolară si depresia unipolară apare ca piatra unghiulară a diagnosticului diferential din tulburarea bipolară.

Pentru Moller et al (2001) depresia bipolară nu poate fi deosebită de depresia din depresia unipolară. Aproximativ 75% din depresivi bipolarari experimentează scăderea apetitului și insomnie în timp ce 25% din ei au simptome atipice precum creșterea apetitului și a somnului (Robertson et al, 1996). Bowden (2005) într-o trecere în revista a literaturii și ulterior Perlis et al. (2006) utilizând scalele Montgomery-Asberg și Hamilton de evaluare a depresiei, găsesc câteva criterii de diferențiere între cele două tipuri de depresie care sunt prezentate în tabelul Nr. 3.

| <b>Depresia bipolară</b>                               | <b>Depresia unipolară</b>                        |
|--|--|
| Rata Masculin/Feminin echilibrată                      | Rata M/F mult în favoarea femeilor               |
| Istorie familială de tulburări bipolare                | Lipsa istorie familială de tulburare bipolară    |
| Debut timpuriu   | Debut tardiv                                     |
| Episoade hipo/maniacale în antecedente                 | Lipsa antecedentelor de hipo/manie               |
| Episoade depresive anterioare numeroase                | Episoade puține și bine conturate în antecedente |
| Labilitate a dispozitiei în timpul episodului depresiv | Tristete accentuată                              |
| Hipersomnie  | Insomnie accentuată                              |
| Lentoare motorie accentuată                            | Lentoare cognitivă accentuată                    |
| Plangeri somatice puține                               | Plangeri somatice frecvente                      |
| Creșterea apetitului și a greutății                    | Scăderea apetitului și a greutății               |
| Asociere frecventă a consumului de substanțe           | Asociere redusă cu consumul de substanțe         |
| Scor înalt la extraversie                              | Scor înalt la neuroticism                        |

Tabelul Nr. 3: Criterii clinice de diferențiere între depresia bipolară și depresia unipolară

În final, după ce s-au eliminat condițiile în care episodul depresiv ar aparține unei tulburări organice sau a tratamentului ei, a unui consum de substanțe sau a tulburării distimice, clinicianul trebuie să atribuie episodul depresiv uneia dintre tipurile de tulburări afective cunoscute. Într-un model reductionist, putem spune că atunci când avem un episod de depresie și nu se găsesc indici de hipomanie sau manie în antecedentele pacientului și nici la rudele de gradul întâi putem să considerăm că ne aflăm în fața unui episod de depresie unipolară, iar atunci când există indici de manie în trecutul bolnavului diagnosticul înclină în favoarea unei tulburări bipolare I. Dacă a fost vorba doar de hipomanie, diagnosticul probabil este de tulburare bipolară tip II. Prezența în antecedente de episoade mixte conduce diagnosticul tot în favoarea tulburării bipolare de tip I.

### **1.2. Diagnosticul diferential al episodului de manie/hipomanie**

Se obișnuiește să se considere mania ca opusul depresiei și astfel caracteristicile ei, precum veselie, optimismul, grandiozitatea sunt opuse celor ale depresiei precum tristetea, pesimismul sau lipsa de speranță. Cu toate acestea, cele mai multe studii au arătat că și în manie sau hipomanie există simptome de depresie (Bauer et al. 2005).

Un episod maniacal este definit în mod obișnuit de o dispoziție afectivă caracterizată de veselie, expansivitate sau iritabilitate anormală ce conduc la afectarea funcționării sociale și ocupationale împreună cu o grandiozitate excesivă, creșterea stimei de sine, planuri irealizabile, infatigabilitate și hiperactivitate. Episodul hipomaniacal este identic în privința structurii simptomatologice doar că simptomele sunt mai sterse, mai puțin intense. După Bauer (2008) o persoană este trecută din categoria “hipomanie” în categoria “manie” dacă îndeplinește unul din următoarele trei criterii: i) prezenta trasaturilor de psihoză, ii) simptomele sunt suficient de severe ca să necesite spitalizare și iii) afectare semnificativă a funcționării sociale și ocupationale. Aceste criterii nu sunt întru totul satisfăcătoare dar comunitatea științifică încă nu a putut contura altele. În fond “promovarea” unui bolnav de la hipomanie la manie înseamnă și trecerea lui de la diagnosticul de bipolar II la cel de bipolar I. Aceasta tradează încă odată fragilitatea acestei distincții care nu are încă statutul de “categorial” ci mai curând cele două forme se plasează pe un continuum.

Diagnosticul diferential al episodului de manie/hipomanie începe cu eliminarea cauzelor organice care au putea conduce la apariția unui sindrom clinic asemănător. Aceasta formă de manie a fost denumită “manie secundară” de Krauthammer și Kereman (1978). Ei au găsit-o întâi la pacienții care au luat steroizi, isoniazida, levodopa sau bromuri. Ulterior s-au descoperit o serie de afecțiuni somatice care conduc la un tablou psihopatologic superpozabil cu cel al maniei, precum în cazul

hipertiroidiei sau a diferitelor afectiuni neurologice. O lista a acestor afectiuni ce conduc la manie secundara este prezentata in tabelul Nr. 4.

| <b>Boli neurologice</b>       | <b>Boli endocrine</b> | <b>Alte conditii clinice</b> |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Accidente vasculare cerebrale | Hipertiroidism        | Diabet                       |
| Traumatisme cerebrale         | Stari postpartum      | Neoplasme                    |
| Tumori cerebrale              |                       | Infectii                     |
| Sindromul paraneoplazic       |                       | Hemodializa                  |
| Scleroza multipla             |                       |                              |
| Boala Huntington              |                       |                              |

Tabelul N. 4: Conditii clinice somatice care pot genera manie secundara

Ca si criteriile clinice de diferentiere autorii mentioneaza: i) debutul tardiv la mania secundara, ii) lipsa de istorie familiala de tulburari afective, iii) simptomele se amelioreaza odata cu ameliorarea bolii somatice subjacente.

Toate aceste considerente faca ca codurile de bune practici pentru tulburarea bipolară si recomandarile de screening pentru bipolarari sa recomande o examinare clinica somatica minutioasa si examinari paraclinice pentru depistarea unei afectiuni tiroidiene, diabet sau neoplazii.

Ramane deschisa problema daca o stare maniacala poate fi declansata de administrarea de antidepresive, ceea ce se numeste “mania farmacologica”. Inca exista controverse daca antidepresivele provoaca manie sau numai cicluri rapide. Oricum, un consens practic exista si administrarea antidepresivelor se face cu cea mai mare precautie la pacientii afectivi, considerati a fi cei mai vulnerabili la actiunea “maniacala” a antidepresivelor (Altshuler et al. 1995). Alte medicamente care pot determina virarea spre o stare maniacale sunt prezentate in tabelul Nr. 5 (Bauer, 2008).

| <b>Agenti antidepresivi</b> | <b>Agenti dopaminergici</b> | <b>Agenti adrenergici</b> | <b>Stimulanti</b> | <b>Alti agenti</b>     |
|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------|------------------------|
| Antidepresive               | Levodopa                    | Decongestionanti          | Alcool            | Izoniazida             |
| Terapia electroconvulsiva   |                             | Bronhodilatatori          | Cocaina           | Corticosteroizii       |
| Terapia prin lumina         |                             |                           | Amfetamine        | Steroizii anabolizanti |
|                             |                             |                           | Cofeina           | Disulfiram             |

Tabelul Nr. 5: Lista medicamentelor si terapiilor ce pot induce manie (Bauer, 2008)

Ca și în cazul depresiei, comorbiditatea episodului de manie poate incurca foarte mult diagnosticul diferential. Mania se asociază cel mai frecvent cu consumul de alcool, cu tulburările anxioase, tulburarea de atenție cu hiperkinezii și cu tulburările de personalitate. Aproape 45% din stările maniacale au comorbiditate cu alcool abuz și dependență și 41% cu abuz/dependență de droguri (Regier et al, 1990), iar după Cassidy et al (2001) comorbiditate cu alcoolismul ajunge la peste 60% cazuri. Diagnosticul de tulburare afectivă indusă de substanțe se face în acest caz numai dacă simptomele maiacale/hipomaniacale sunt judecate ca etiologic legate de consumul de substanțe, de exemplu, dacă ele apar doar în contextul intoxicației sau sevrajului cu cocaina, amfetamine sau cu alcool. Tot aici poate fi listată și mania după administrarea de medicamente precum antidepressive, corticosteroizi, anabilizanti sau levodopa.

Cu câțiva ani în urmă nu se cunoscuse cât de frecvente sunt tulburările anxioase concomitent cu tulburarea bipolară, însă în timpul episodului maniacal ele sunt puțin evidente, în afara simptomelor de panică care pot fi găsite printre simptomele de manie.

Un episod de manie/hipomanie trebuie deosebit și de hiperkinezia din tulburarea de atenție la adolescenți sau forma reziduală de la adulți. Relația dintre tulburarea bipolară și tulburarea de atenție (ADHD) este foarte complexă și se consideră că aceasta din urmă poate fi o stare precursoră a tulburării bipolare. Prevalența pe durata vieții a comorbidității dintre tulburarea bipolară și ADHD este de aproximativ 9,5%, mai mare la bărbați decât la femei (Nierenberg et al, 2005). Evaluarea cronologică a apariției simptomelor și profilul simptomatologic fac să se poată oarecum deosebi cele două entități clinice, precum debutul devreme la ADHD, înainte de 7 ani, simptomatologie cu o evoluție continuă, fără ciclicitate, predominantă iritabilității și a tulburărilor de conduită și absența dispoziției exuberante (Biederman et al. 1996).

O altă problemă diagnostică este diferențierea episodului maniacal de un episod de psihoză mai ales la tineri. Dificultatea rezidă din faptul că ambele pot împărtăși un număr de simptome precum idei delirante de grandoare, iritabilitate, agitație dar o evaluare îngrijată atât a evoluției longitudinale cât și profilului simptomatic cross-sectional, precum și a arborelui genetic poate transa diagnosticul în favoarea uneia sau alteia din tulburări.

### **1.3. Probleme de diagnostic diferential în cazul episodului mixt**

Stările mixte au fost descrise prima oară de Kraepelin. Pentru el boala maniaco-depresivă este determinată de polaritatea dintre excitație și inhibiție în trei domenii psihologice : dispoziție, gândire și activitate. Astfel o stare maniacală poate fi chiar și cu dispoziție joasă dacă celelalte două domenii, gândirea și activitatea sunt crescute. Trăsătura nucleară după Kraepelin era recurentă,

cursul episodic si polaritatea, dar el accepta si existanta in acelasi episod a unei mixturi a simptomelor opozit-polare, ceea ce se intelege astazi prin episodele mixte (Benazzi, 2007). Descoperirea existentei simptomelor depresive in starile maniacale, incapacitatea de a deosebi mania de hipomanie decat printr-un criteriu de functionare, existenta tulburarii ciclotime si a starilor sublinice, temperamentale de spectru, etc. au facut ca depresia bipolară si mania/hipomania sa fie considerate mai mult ca expresii ale unui continuum decat ca entitati categoriale iar starile mixte sunt exact piesa care lipsea pentru a le aseza pe toate pe un continuum afectiv. In tabelul Nr. 6 sunt prezentate criteriile de diagnostic propuse de Benazzi (2005) si Bauer et al. (2005) pentru episodul mixt.

|  |
|--|
| <b>A. Episod depresiv major conform DSM-IV-TR</b>  |
| <b>B. 2-3 din simptomele de manie/hipomanie conform DSM-IV-TR</b>  |
| <b>C. Criterii specifice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stare tranzitorie dintre manie/hipomanie si depresie</li> <li>- episod independent, nelegat de ciclicitate</li> <li>- cu agitatie psihomotorie (depresie agitata) si iritabilitate</li> <li>- asociata cu administrarea de antidepresive</li> <li>- care poate aparea atat in tulburarea bipolară tip I cat si de tip II</li> </ul> |

Tabelul 6: Propunere de criterii de diagnostic pentru episodul mixt (dupa Benazzi, 2005)

Diagnosticul diferential al starii mixte se face cu episoadele de distress emotional din tulburarea borderline de personalitate si cu tulburarea de atentie cu hiperekinezie tocmai din lipsa ciclicitatii si prin prezenta iritabilitatii si agitatiei psihomotorii. Criteriile de diagnostic diferential cu aceste conditii vor fi prezentate mai departe.

## **2. Diagnosticul diferential al tulburarii bipolare**

Odata ce diagnosticul pozitiv a furnizat un diagnostic de boala bipolară prin colectarea si coroborarea datelor cross-sectionale cu cele longitudinale, diagnosticului diferential isi muta tinta de la episodul afectiv la tulburarea afectiva ca atare, respectiv la diagnosticul diferential al tulburarii afective. Dupa Ellen Frank (2005) in diagnosticul diferential al tulburarii bipolare sunt doua feluri de probleme, ambele putand fi rezolvate prin aplicarea pacientului a unui interviu structurat: i) determinarea daca pacientul are actualment o tulburare bipolară genuina, o tulburare diferita sau

ambele tulburari concomitent si ii) diferentierea dintre tulburarea bipolară tip I, tip II, tulburarea ciclotimă si tulburarea bipolară fara alte specificatii (conform DSM-IV-TR).

Dupa cum spunea Bauer (2008), diagnosticul diferential al tulburării bipolare este mai curand o problema de “si” decat o problema de “sau”, cu alte cuvinte este mai mult o problema de a include decat de a exclude alte tulburari. Mai bine sa se includa mai multe tulburari pe axa I de diagnostic alaturi de tulburarea bipolară decat sa se caute sa se excluda acestea.

### **2.1. Eliminarea bolilor somatice si a consumului medicamentelor pentru boli somatice**

Primul pas in diagnosticul diferential al tulburării bipolare, la fel ca si in cazul episodului afectiv ori care ar fi el, il reprezinta eliminarea cauzelor organice care ar putea furniza tablouri clinice similare in care expresia afectiva este instabila. Dupa Engelman (2006) trebuie mentionate tulburările endocrine tiroidiene, paratiroidiene, suprarenaliene, diabetul sau boli neurologice precum sindromul de lob frontal. Apoi trebuie luate in considerare si medicamentele pe care le ia subiectul pentru diferite afectiuni organice, in special antidepresivele si stimulantele. Criteriul important este concomitenta simptomelor afective cu boala somatica sau administrarea medicatiei, respectiv debutul, variatia acestora si disparitia lor in functie de evolutia tulburării organice subjacente.

Nu trebuie neglijata constatarea ca 80% din bipolari au cel putin o tulburare somatica concomitenta si aproximativ 35-50% din ei au trei sau mai multe afectiuni somatice (Fenn et al, 2005), iar peste jumatate din ei sunt supraponderali si mai mult de o patrimă sunt obezi (Wang et al. 2006).

### **2.2. Diagnosticul diferential al tulburării bipolare cu tulburarea afectiva data de consumul de alcool si alte substante**

Al doilea pas important al diagnosticului diferential este eliminarea tulburarilor afective date de consumul de alcool si alte substante precum amfetaminele, cocaina si altele. Aceste doua tulburari impartasesc multe din criteriile de diagnostic pentru manie (de exemplu, dipozitie expansiva sau iritabila), pentru episodul mixt sau pentru episodul depresiv major (de ex. diminuarea motivatiei pentru activitati placute, tristete), dar se deosebesc de tulburarea bipolară endogenă prin faptul ca simptomele afective debuteaza exclusiv in asociatie cu intoxicatia cu alcool, amphetamine, cocaina, halucinogene, inhalanti, fenciclidina, sedative, hipnotice sau debutul apare consecutiv simptomelor de sevraj, nu mai tarziu de o luna de la debutul sevrajului.

Diferentierea celor doua entitati este o chestiune foarte delicata datorita inaltei comorbiditati intre consumul de substante si tulburarea bipolară. Astfel rata de alcoolism la bipolarii I este de peste

trei ori mai mare decat in populatia generala (Regier et al. 1990) si chiar mai mare pentru consumul de droguri (Bauer, 2008).

### **2.3. Diagnosticul diferential cu psihoza (schizofrenia, tulburarea schizoafectiva si tulburarile delirante)**

Atat tulburarea bipolară tip I cat si celelalte psihoze pot avea deliruri cu teme de grandoare sau persecutorii. La fel, gandirea poate prezenta dezorganizare conceptuala sau relaxarea asociatiilor de idei. Ambele mai pot include iritabilitate si agitatie. Dupa Reiser si Thompson (2005) criteriile de diferentiere dintre tulburarea bipolară (TB) si psihoze (P) ar putea fi:

- predominenta simptomelor afective (TB > P)
- intre episoade continua simptome psihotice in absenta simptomelor afective (TB < P)
- istorie familiala de tulburari afective la rudele de gradul intai (TB > P)
- functionare premorbida mai inalta (TB > P)
- intoarcerea la nivelul premorbid de functionare (TB > P)
- comportament dezorganizat (TB < P)
- debut lent sau insidios (TB < P)

Dupa Marneros (2003) tulburarea schizoafectiva se deosebeste de tulburarea bipolară mai ales prin aspectul "mixt" al simptomelor afective, prin suicidalitatea ridicata si prin afectarea functionarii multe mai devreme decat la bipolarii.

Ellen Frank (2005), care a studiat mai bine de 25 ani bipolarii, spune ca este aproape imposibil de a diferentia bipolarii de psihoze si doar luarea in considerare a evolutiei longitudinale poate sa le separe. Se intampla ca pacientii cu tulburare bipolară sa fie gresit diagnosticati la prima internare tabloul lor clinic fiind luat ca schizofrenie sau alte psihoze si numai dupa o analiza longitudinala diagnosticul sa fie corectat.

### **2.4. Diagnosticul diferential dintre tulburarea bipolară I si II si tulburarea borderline de personalitate (TBP)**

Diferentierea tulburării bipolare, fie de tip I sau de tip II de TBP este o piatra de incercare pentru fiecare clinician pentru ca multe din criteriile de diagnostic sunt impartasite de ambele entitati clinice. Problema diagnosticului diferential devine si mai problematica daca ne aflam in fata unei tulburari bipolare cu cicluri rapide. Dupa Frank (2005) trasaturile cardinale care deosebesc cele doua entitati ar fi pentru bipolarii perioadele afective mai lungi acompaniate de modificari vegetative in cazul depresiei sau de tulburari de judecata in manie iar pentru TBP ar fi eforturile disperate de a

preveni abandonul si comportamentul parasuicidar. In tabelul Nr. 7 prezentam dupa Frank (2005) caracteristicile comune si particulare ale tulburarii bipolare si a tulburarii borderline de personalitate. Dupa Reiser si Thompson (2005) cele doua entitati s-ar mai deosebi prin faptul ca TBP prezinta impulsivitate, semnificative perioade de depresie si dificultati majore de controlare a emotiilor. Acesti pacienti mai prezinta frecvent accese de manie si ideatie suicidara, sentiment de neimplinire si instabilitate in formarea de relatii interpersonale.

| <b>Simptom</b>  | <b>Bipolar</b> | <b>Ambele</b> | <b>Borderline</b> |
|---|----------------|---------------|-------------------|
| Dispozitie depresiva  |                | x             |                   |
| Instabilitate afectiva  |                | x             |                   |
| Perioada distincta si persistenta de dispozitie crescuta                              |                | x             |                   |
| Instabilitate afectiva dat de o reactivitate crescuta a dispozitiei                   |                |               | x                 |
| Stima de sine crescuta  | x              |               |                   |
| Stima de sine scazuta   |                | x             |                   |
| Tulburari de identitate (instabilitate a sinelui)                                     |                |               | x                 |
| Grandiozitate   | x              |               |                   |
| Sentimente cronice de gol interior  |                |               | x                 |
| Insomnie  |                | x             |                   |
| Hipersomnie   | x              |               |                   |
| Descresterea nevoii de somn   | x              |               |                   |
| Excesiva implicare in activitati generatoare de placere dar si de consecinte negative |                | x             |                   |
| Agitatie psihomotorie   |                | x             |                   |
| Presiunea vorbirii  | x              |               |                   |
| Episoade de manie si dificultati de control al ei                                     |                | x             |                   |
| Oboseala si pierderea energiei  |                | x             |                   |
| Fuga de idei  | x              |               |                   |
| Simptome paranoide tranzitorii  |                | x             |                   |
| Sentimente de lipsa de valoare personala  |                | x             |                   |
| Distractibilitate   | x              |               |                   |
| Simptome disociative  |                |               | x                 |
| Lipsa de concentrare  |                | x             |                   |
| Instabilitate in relatiile interpersonale   |                | x             |                   |
| Comportament suicidar   |                |               | x                 |
| Automutilare  |                |               | x                 |
| Hiperactivitate   | x              |               |                   |

Tabelul Nr. 7: Caracteristici comune si particulare ale tulburarii bipolare si a TBP (dupa Frank, 2005)

## **2.5. Diagnosticul diferential dintre tulburarea bipolara I si tulburarea antisociala de personalitate**

Atat in cazul episodului maniacal al tulburarii bipolare cat si in cazul tulburarii antisociale de personalitate subiectul poate prezenta momente de comportament disfunctional si antisocial, precum comportamente excesiv de cautare a placerii si a riscului, comportament sexual dezinhibat, ignorarea cutumelor sociale si a interesului altora, lucruri de natura sa provoace dificultati celor din jur. La toate acestea se poate adauga concomitenta consumului abuziv de alcool si droguri ce pot insoti

ambele tulburari. Cu toate acestea, tulburarea antisociala de personalitate nu trebuie diagnosticata atunci cand comportamentul antisocial se petrece in cadrul episodului maniacal. Astfel de comportamente dispar treptat odata cu remiterea episodului maniacal si ceea ce diferentiaza cele doua entitati clinice este ca in timp ce in tulburarea bipolară indivizii vor avea regrete si sentimente de vinovatie dupa trecerea episodului afectiv, indivizii cu tulburare antisociala nu vor manifesta niciodata asemenea sentimente.

## **2.6. Diagnosticul diferential al tulburarii bipolare I sau II si tulburarea de atentie**

Exista multe simptome care sunt comune celor doua tulburari clinice precum hiperactivitatea, distractibilitatea si impulsivitatea. Dupa Reiser si Thompson (2005) simptomele care nu sunt comune si care astfel reusesc sa deosebeasca cele doua entitati sunt simptomele afective. Astfel bipolarii prezinta idei de grandoare sau stima de sine crescuta ceea ce nu este comun tulburarii de atentie. In tabelul Nr. 8 sunt prezentate succint simptomele comune si cele specifice celor doua afectiuni dupa Frank (2005) si Birmaher (2004)

| <b>simptom</b>                          | <b>Tulburare bipolara</b> | <b>Tulburare de atentie cu hiperkinezie (ADHD)</b> |
|---|---------------------------|--|
| Debut foarte timpuriu                   |                           | x  |
| Hiperactivitate                         | x                         | x  |
| Distractibilitate                       | x                         | x  |
| Impulsivitate                           | x                         | x  |
| Idei de grandoare                       | x                         |  |
| Stima de sine crescuta                  | x                         |  |
| Fuga de idei                            | x                         |  |
| Incapacitate de sustinere a atentiei    |                           | x  |
| Descresterea nevoii de somn             | x                         | x  |
| Perioade de veselie patologica          | x                         |  |
| Idei delirante                          | x                         |  |
| Raspunde la administrarea de stimulanti |                           | x  |
| Istorie familiala de tulburari afective | x                         |  |

Tabelul Nr. 8: Caracteristici comune si particulare ale tulburarii bipolare si a ADHD

Ellen Frank (2005) atrage atentia ca cele doua tulburari pot coexista la acelasi individ. Cand aceastea coexistenta, precum la copii si adolescenti, situatia conduce la multa confuzie si la multe probleme terapeutice si de prognostic. O analiza amanuntita si raspunsul la tratament (stimulanti) si persistenta nucleului comun (hiperactivitate, distractibilitate si impulsivitate) dupa disparitia

elementelor afective poate transa diagnosticul in favoarea ADHD. Oricum nu trebuie uitat ca aceste tulburari coexista si pot incepe alaturi pe axa 1 de diagnostic.

## **2.7. Diagnosticul diferential dintre tulburarea bipolară de tip I si tulburarea bipolară de tip II**

Tulburarea bipolară tip I (TB-I) se distinge de cea de tip II (TB-II) prin prezenta a unui sau mai multe episoade maniacale sau mixte. Acest criteriu este esential pentru diagnostic in asa masura incat daca un pacient este diagnosticat cu tulburare bipolară de tip doi si face un episod maniacal/mixt franc, diagnosticul trebuie automat schimbat in tulburare bipolară de tip I.

Se intelege ca evaluarea longitudinală pentru gasirea unui episoade maniacal/mixt in antecedente este etapa cu care se incepe pentru a stabili diferentierea intre cele doua tipuri de tulburare bipolară. Apoi se trece la construirea unei genograme pentru aprecierea incarcarii arborelui genealogic cu rude cu tulburari afective bipolare. Acestea sunt doar doua din motivele pentru care interviul structurat este solutia cea mai confidenta pentru diagnosticul retrospectiv, pentru ca anamneza clasica poate lasa deoparte criteriile importante de diagnostic.

Atunci cand ne aflam in fata unui episoade maniacal/mixt diagnosticul diferential este usor de facut si nu sunt comentarii.

De ce este asa importanta diferentierea dintre tulburarea bipolară tip I si cea de tip II? Stabilirea cu precizie a tipului de tulburare bipolară deschide usa utilizarii antidepresivelor care pot fi utilizate in tulburarea de tip II dar pot conduce la recadere maniacala sau mixta la bipolarii de tip I si la inrautatarea prognosticului.

Redam mai jos tabloul sinoptic al diagnosticului diferential asa cum l-au conceput Reiser si Thompson (2005) pe baza criteriologiei din DSM-IV-TR:

- durata episoadei curente si a celor trecute (4 zile pentru TB-II versus 7 zile pentru TB-I)
- severitatea episoadei curente/trecute indicata prin durata spitalizarii sau a trasaturilor psihotice (TB-I > TB-II);
- afectare marcata a functionarii in timpul episoadei (TB-I > TB-II);
- tendinta de cronicitate a episoadelor depresive (TB-II > TB-I);
- temperament ciclotimic (TB-II > TB-I);
- note mari de anxietate atunci cand este comorbiditate (TB-II > TB-I);
- risc inalt de suicid (TB-II > TB-I);
- nota ridicata la lentoare psihomotorie, hipersomnie si cresterea greutatii in timpul episoadelor depresive (TB-II > TB-I);

- durata mai lunga si tendinta de cronicitate a episoadelor depresive (TB-II > TB-I);

## **2.7. Diagnosticul diferential dintre tulburarea afectiva bipolară si tulburarea afectiva unipolară**

Deși la prima vedere această deosebire ar fi superflua din cauza că decelarea unui episod maniacal transează pentru totdeauna diagnosticul în favoarea tulburării bipolare, diferențierea dintre cele două forme majore de tulburări afective pune serioase probleme mai ales atunci când subiectul se prezintă doar pentru un episod depresiv. Confundarea celor două entități reprezintă una din situațiile cele mai frecvente ce duc la un diagnostic greșit. Se întâmplă foarte frecvent ca subiecții bipolari aflați în stare depresivă să treacă cu vederea episoadele hipo/maniacale din trecut atunci când sunt chestionați, depresivii având tendința de a colora întreaga istorie în aceeași notă afectivă. Se recomandă evaluări succesive ale subiectului în diferite faze ale depresiei și folosirea informanților proximali, respectiv rude sau cunostinte apropiate pentru a se completa datele oferite de subiect. În plus, prezenta de tulburări bipolare la rudele de gradul întâi ale subiectului trebuie să pună accentul mai mult pe evaluarea longitudinală decât cea cross-sectională a subiectului.

Criteriile de diagnostic diferential între depresia unipolară și depresia bipolară au fost prezentate mai sus, în secțiunea dedicată diagnosticului diferential de episod.

## **2.8. Diagnosticul diferential dintre tulburarea bipolară si tulburarea ciclotimică**

Această diferențiere ar reprezenta ultimul pas în diagnosticul diferential al tulburării bipolare. Și aici important este să se coroboreze evaluarea cross-sectională, acum și aici, cu evaluarea longitudinală, istorică. Astfel ne vom feri de ispita de a subsuma orice bipolaritate cu tulburarea afectivă bipolară.

Diferențierea celor două entități se face în mod principal în funcție de severitatea episodelor prezente și trecute și în funcție de durata afecțiunii. Astfel, dacă ne aflăm în fața unui episod hipomaniacal și constatăm că subiectul a avut în trecut episoade depresive minore, deci care nu îndeplinesc criteriile de severitate și durata ale episodului depresiv major și toată această evoluție durează de peste doi ani atunci ne aflăm în fața unei tulburări ciclotime. Dacă după această evoluție de minimum doi ani se suprapune un episod maniacal/mixt franc, atunci ambele tulburări trebuie diagnosticate separat, respectiv tulburarea bipolară tip I și tulburarea ciclotimică.

Dacă ne aflăm în fața unui episod depresiv care nu îndeplinește criteriile de episod depresiv major și care a alternat cel puțin odată cu un episod hipoman pe o durată de minimum doi ani, atunci putem lua în considerare tulburarea ciclotimică. Dacă după această evoluție de minimum doi ani se

suprapune un episod depresiv major tipic, atunci ambele tulburari trebuie diagnosticate separat, respectiv tulburarea bipolara tip II si tulburarea ciclotimica (APA, DSM-IV-TR, 2000).

La aceste considerente trebuie adaugat evolutia lenta si putin dizabilitanta a tulburarii ciclotimice, cu putina interferenta in viata sociala si vocationala a subiectului, cu un comportament de cautare a ajutorului medical mai scazut si cu un numar mai mic de spitalizari.

In aceasta situatie clinicianul ar putea cade in capcana conceptului de “spectru bipolar” care incearca sa faca un continuum al severitatii fenotipului bipolar (energie crescuta, veselie excesiva si supraconfidenta) avand la un capat formele “moi” (incluzand aici si “temperamentele hipertimice) si la celalalt capat formele “tari”, respectiv tulburarea bipolare de tip I (Muzina, 2007). Luarea in bloc a manifestarilor ciclice afective si tratarea lot ca o singura entitate reprezinta cel mai mare pericol al diagnosticului diferential. Recunoasterea heterogenitatii clinice, a incarcaturii genetice, a rapunsului la tratament si a deznodamantului clinic si functional da dreptul la existenta a unor categorii clinice distincte care trebuie deosebite cu acuratete unele de altele in vederea unui tratament adecvat.

### **Bibliografie:**

Altshuler, L.L., Post, R.M., Leverich, G.S. et al. (1995): *Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited*. American Journal of Psychiatry 152:1130– 1138.

American Psychiatric Association (2000): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, USA.

Bauer, M.S., Simon, G.E., Ludman, E., et al. ( 2005 ): “*Bipolarity” in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population* . British Journal of Psychiatry 187 ; 87 – 88.

Bauer, M.S. (2008): *Bipolar (Manic-Depressive) Disorder*, in A.Tasman, J.Kay, J.A. Lieberman et al (Eds.): *Psychiatry*, 3<sup>rd</sup> Ed., Chichester, England: John Wiley & Sons

Benazzi, F. (2005): Atypical depression and its relation to bipolar spectrum. In: Marneros A, Goodwin F, eds. *Bipolar Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 2005: 131–56.

Benazzi, F. (2007): *Bipolar disorder—focus on bipolar II disorder and mixed depression* Lancet, 369: 935–945.

Biederman, J., Faraone, S.V., Mick, E., et al (1996): *Attention deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: An overlooked comorbidity?* Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 35:997–1008.

Birmaher, B. (2004): *New hope for children with bipolar disorder*, New York: Three River Press

Bowden, C.L. (2005) *A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression*. Journal of Affective Disorder 84:117-125.

- Brady, K.T. & Sonne, S.C. (1995): *The relationship between substance abuse and bipolar disorder*, Journal of Clinical Psychiatry, 56 (Suppl.3):19-24
- Bruchmuller, K, Meyer, T.D. (2009): *Diagnostically irrelevant information can affect the likelihood of a diagnosis of bipolar disorder*, Journal of Affective Disorder, 116:148-151.
- Cassidy, F., Ahearn, E.P., Carroll, B.J. (2001): *Substance abuse in bipolar disorder*. Bipolar Disorder, 3:181-188.
- Engelman, D.H. (2006): *Neuropsychology of bipolar disorder*, [www.CollaborativePsychology.com](http://www.CollaborativePsychology.com)
- Evans, D.L. (2000): *Bipolar disorder: diagnostic challenges and treatment consideration*. Journal of Clinical Psychiatry 61 (Suppl. 13):26-31.
- Fenn, H.H., Bauer, M.S., Altshuler, L., et al. ( 2005 ): *Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span* . Journal of Affective Disorders 86:47 – 60 .
- Frank, E., (2005): *Treating Bipolar Disorder: A clinician's guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy*, New York: The Guilford Press
- Ghaemi, S.N., Sachs, G.S., Chiou, (1999): *Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?* Journal of Affective Disorder 52:135– 144.
- Goldstein, R.D., Grunberg, A.M. (2006): *Mood disorders: Depressive disorders*, in M.B. First & A. Tasman (Eds.): Clinical Guide to the diagnosis and treatment of mental disorders, Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd.
- Hasin, D.S., Goodwin, R.D., Stinson, F.S., et al. (2005): *Epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions*. Archives of General Psychiatry 62:1097–1106.
- Hirschfeld, R. & Vornik, L.A. (2004) *Recognition and diagnosis of bipolar disorder*. Journal of Clinical Psychiatry 65 [suppl 15]:5-9.
- Lish, J.D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P.C. et al. (1994): *The National Depressive and Manic-Depressive Association (NDMDA) survey of bipolar members*, Journal of Affective Disorders, 31:281-294.
- Marneros A (2003): *Schizoaffective Disorder: Clinical Aspects, Differential Diagnosis, and Treatment*, Current Psychiatry Reports, 5:202–205.
- Moller, J.H., Bottlender, R., Grunze, H., et al. ( 2001 ): *Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression?* Journal of Affective Disorders 67:141 – 146.
- Muzina D.J., (2007): *Bipolar Spectrum Disorder: Differential Diagnosis and Treatment*, Primary Care: Clinics in Office Practice 34: 521–550.

- Nierenberg, A.A., Miyahara, S., Spencer, T., et al (2005): *Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: Data from the First 1000 STEP-BD Participants*, *Biologic Psychiatry*, 57:1467–1473
- Perlis, R. H., Brown, E., Backer, R.W., Nierenberg, A.A. (2006): *Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials*, *American Journal of Psychiatry*, 163:225–231
- Reiser, R.. & Thompson, L.W. (2005): *Bipolar Disorder: Advances in Psychotherapy- Evidence-Based Practice*. Hogrefe & Huber Publishers: Cambridge, MA.
- Regier, D., Farmer, M., Rae, D. et al. ( 1990 ): *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drugs. Results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study* . *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* 264: 2511 – 2518 .
- Robertson, H.A., Lam, R.W., Stewart, J.N., et al. ( 1996 ): *Atypical depressive symptoms and clusters in unipolar and bipolar depression* . *Acta Psychiatrica Scandinavica* 94: 421- 427.
- Rush, A.J., Zimmerman, M., Wisniewski, S.R., et al. (2005) *Comorbid psychiatric disorders in depressed outpatients: Demographic and clinical features*. *Journal of Affective Disorders* 87: 43–55.
- Spitzer, R.L. (1983) *Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary?* *Comprehensive Psychiatry*, 24(5):399-411.
- Swann, A.C. (2002): *In Search for a Definition for Bipolar Disorder*. In Maj, M, Akiskal, H.S., Lopez-Ibor, J.J., Sartorius, N. (Eds.): *Bipolar Disorder, WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry* Vol. 5, Chichester, England:. John Wiley & Sons, Ltd.
- Wang, P.W., Sachs, G.S., Zarate, C.A., et al. ( 2006 ): *Overweight and obesity in bipolar disorders* . *Journal of Psychiatric Research* 40:762 – 764 .
- Zimmerman, M., Ruggero, C.M., Chelminski, I., Young, D. (2008): *Is bipolar disorder overdiagnosed?* *Journal of Clinical Psychiatry*, 69:935-940.