

میزان عود در اختلال دوقطبی نوع یک: پیگیری ۱۷ ماههٔ بیماران مبتلا به اولین دوره مانیا

دکتر امیر شعبانی^۱

گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران،
مرکز تحقیقات بهداشت روان

دکتر مهرداد افتخار

مرکز تحقیقات بهداشت روان

دکتر بدری دانش‌آموز

مرکز تحقیقات بهداشت روان

دکتر حمیدرضا احمدخانیها

مرکز تحقیقات بهداشت روان

دکتر میترا حکیم شوشتری

مرکز تحقیقات بهداشت روان

دکتر میرفرهاد قلعه‌بندی

مرکز تحقیقات بهداشت روان

دکتر لیلی پناغی

مرکز تحقیقات بهداشت روان

هدف: با توجه به دانش ناکافی موجود در زمینه سیر و پیامد اختلال دوقطبی، و از طرفی عدم انجام ارزیابی طولی سیر این اختلال در ایران، این مطالعه مقدماتی بر روی بیماران مبتلا به اولین دوره مانیا انجام شد. **روش:** در یک بررسی طولی و آینده‌نگر، ۲۳ بیمار مبتلا به اولین دوره مانیا با تشخیص اختلال دوقطبی نوع یک (BID) که در مرکز آموزشی-درمانی روانپزشکی ایران بستری شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. در ابتدا از فهرست معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR، مقیاس ۲۴ ماده‌ای اندازه‌گیری افسردگی هامیلتون (HDRS)، مقیاس اندازه‌گیری مانیای یانگ (YMRS) و مقیاس وسواسی-اجباری ییل-براون (YBOCS) استفاده شد. سه پرسشنامه اخیر هر دو تا چهار ماه و ارزیابی دوباره تشخیصی هر شش ماه انجام می‌شد. بیماران بین ۸ تا ۲۴ ماه (۱۷/۰ ± ۵/۳) پیگیری شدند. سابقه ابتلا به اختلالات روانی در بستگان درجه یک بیمار به کمک شرح حال و مصاحبه تعیین گردید. **یافته‌ها:** تنها تشخیص یکی از بیماران (۳/۴٪) به اسکیزوفرنیا تغییر کرد. سایر بیماران شامل ۱۱ زن و ۱۱ مرد با میانگین سنی ۱۰/۴ ± ۲۸/۴ سال بودند. بیشتر بیماران مجرد و با تحصیلات کمتر از دبیرستان بودند. ۳۱/۸٪ سابقه اختلال افسردگی داشتند. سوءمصرف مواد (به جز نیکوتین) تنها در دو بیمار وجود داشت. ۹/۱٪ دچار همبودی اختلالات اضطرابی بودند. ۲۲/۷٪ دارای وابسته فامیلی مبتلا به BID و ۱۲/۶٪ دارای وابسته مبتلا به اختلال افسردگی ماژور بودند. ۴۰/۹ درصد بیماران دچار عود اپی‌زود خلقی شدند. دوسوم موارد عود در سال اول و یک‌سوم در سال دوم بروز کرد. ۱۲/۶ درصد بیماران در شش ماه اول (پس از بهبودی دوره اول مانیا) و ۳۱/۸ درصد در سال اول دچار عود شدند. هیچ موردی از اپی‌زود خلقی مختلط و یا تندچرخه‌ی بروز نکرد. آزمون‌های دو تفاوت آماری معنی‌داری در سابقه اپی‌زود خلقی پیش از اولین دوره مانیا، بین بیماران دچار عود مانیا (۷۱/۴٪) و بیماران بدون این عود (۲۰/۰٪) نشان داد. **نتیجه‌گیری:** میزان عود در اوایل سیر BID قابل توجه است و با توجه به بالاتر بودن عود در بیماران دارای سابقه ابتلا به اپی‌زودهای افسردگی، مداخله پیشگیرانه جدی، به‌ویژه در این گروه از بیماران توصیه می‌شود.

کلید واژه‌ها: اختلال دوقطبی، مانیا، افسردگی ماژور، پیامد، عود، همبودی

مقدمه

اختلال دوقطبی یک اختلال شدید روانی با شیوع حدود ۱ تا ۲ درصد است (کسلر^۲ و همکاران، ۱۹۹۴). میزان مادام‌العمر^۳ عود^۴

در این بیماران بیش از ۹۰٪ (سولومون^۵، کیتنر^۶، میلر^۷، شی^۸ و کلر^۹، ۱۹۹۵) و میزان بازگشت^{۱۰} با وجود استفاده از داروهای

2- Kessler
4- recurrence
6- Keitner
8- Shea
10- relapse

3- lifetime
5- Solomon
7- Miller
9- Keller

۱- نشانی تماس: تهران، خیابان ستارخان، خیابان نیاپش، انستیتو روانپزشکی تهران

Email: amirshabani@tehranpi.org

با این حال بیشتر مراجعان آن را، به دلیل شرایط منطقه‌ای و دولتی بودن، افراد طبقه اقتصادی-اجتماعی متوسط به پایین حومه تهران و شهرها و شهرک‌های نزدیک به آن تشکیل می‌دهند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از سن ۱۸ سال به بالا، تسلط به زبان فارسی، ابتلا به اولین دوره مانیا یا مختلط؛ تشخیص BID با نظر دو متخصص روانپزشکی بر پایه معیارهای DSM-IV-TR، سکونت در تهران، کرج یا حومه آنها و اخذ رضایت آگاهانه. در بیمارستان روانپزشکی ایران از کلیه دستیاران و اساتید روانپزشکی درخواست شده بود که در صورت مشاهده بیماران مبتلا به اولین دوره مانیا یا مختلط، مجری طرح را مطلع کنند. از ۱۳۸۲/۸/۲۳ تا ۱۳۸۴/۵/۲۶ (حدود ۲۱ ماه) بیماران یادشده پس از ارزیابی اولیه دارا بودن معیارهای ورود، وارد مطالعه شدند. هر بیمار در صورت دارا بودن تشخیص دوره اول مانیا یا مختلط در زمینه BID که توسط یک استاد روانپزشکی گذاشته می‌شد، به یکی دیگر از اساتید برای مصاحبه بالینی معرفی و در صورت تأیید تشخیص، پیگیری بیمار توسط یکی از دو فرد یادشده (ح.م. الف، م. الف، م. ح.ش، ب. د، الف. ش، م. ق.) انجام می‌شد. بیماران بین ۸ تا ۲۴ ماه (میانگین ۱۷/۰±۵/۳ ماه) پیگیری شدند و کل مطالعه حدود ۳۲/۵ ماه طول کشید. از بیماران خواسته شده بود که در سال اول حداقل ماهی یک‌بار و در سال دوم حداقل هر دو ماه یک‌بار برای ویزیت و ارزیابی مراجعه کنند. پیگیری بیماران فعالانه انجام می‌شد به گونه‌ای که در صورت عدم مراجعه به‌موقع بیمار، پزشک مسئول حداقل تا سه نوبت با تماس تلفنی، زمان مراجعه و لزوم آن را به بیمار و خانواده او گوشزد می‌نمود و باز هم در صورت عدم مراجعه، مصاحبه تلفنی با بیمار و خانواده او انجام می‌داد. در صورت عدم تمایل بیمار به ویزیت شدن توسط پزشک مسئول، پزشک دیگری از بین همکاران طرح به او معرفی می‌شد و

تثبیت‌کننده خلق حدود ۴۰٪ در یک‌سال، ۶۰٪ در دو سال و ۷۳٪ در پنج سال یا بیشتر گزارش شده است (گیتلین^۱، سوندسن^۲، هلر^۳ و هامن^۴، ۱۹۹۵).

در چندین مطالعه عوامل مرتبط با عود و تأثیرگذار بر سیر اختلال دوقطبی بررسی شده است که همگی در کشورهای غربی انجام شده‌اند. در هر یک از این مطالعات به جنبه‌هایی از سیر اختلال پرداخته شده، برخی از آنها مربوط به گروه‌های انتخاب‌شده‌ای از بیماران دوقطبی بوده‌اند و برخی در زمان پیش از مصرف گسترده درمان‌های دارویی جدیدتر انجام شده‌اند (توهن^۵ و همکاران، ۲۰۰۳؛ برومت^۶ و همکاران، ۲۰۰۵؛ گلدبرگ^۷، هارو^۸ و گروس من^۹، ۱۹۹۵؛ نولن^{۱۰} و همکاران، ۲۰۰۴). از طرفی گاه نتایجی ناهماهنگ به‌دست آمده است که می‌تواند تا اندازه‌ای به دلیل عدم حذف اثر اپیزودهای خلقی قبلی بر عود اختلال باشد (کلر و همکاران، ۱۹۸۷). به‌رحال عواملی مانند جنسیت (کوریل^{۱۱}، اندیکات^{۱۲} و کلر، ۱۹۹۲)، سوء مصرف مواد (وینوکور^{۱۳} و همکاران، ۱۹۹۴)، همبودی (کوریل و همکاران، ۱۹۹۲)، و سابقه اپیزودهای خلقی (روی-بیرن^{۱۴}، پست^{۱۵}، اوهده^{۱۶}، پورکو^{۱۷} و دیویس^{۱۸}، ۱۹۸۵) که تا کنون در ارتباط با عود در بیماران دوقطبی مطرح شده‌اند، نیاز به تکرار ارزیابی در جمعیت‌ها و فرهنگ‌های گوناگون دارند.

به این ترتیب بررسی سیر و پیامد^{۱۹} این اختلال در بیماران دوقطبی نوع یک مبتلا به اولین اپیزود مانیا، در منطقه‌ای که تا کنون بررسی مشابهی در آن انجام نشده است می‌تواند اطلاعات مقدماتی ارزشمندی ارائه کند.

روش

در یک مطالعه مشاهده‌ای و در شرایط طبیعی^{۲۰}، وضعیت بالینی بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی نوع یک^{۲۱} (BID) که به دلیل ابتلا به اولین دوره مانیا یا مختلط^{۲۲} در مرکز آموزشی-درمانی (بیمارستان) روانپزشکی ایران بستری شده بودند به‌صورت آینده‌نگر^{۲۳} و طولی^{۲۴} ارزیابی گردید. این بیمارستان یک مرکز دانشگاهی در تهران است که پذیرای بیماران روانپزشکی از تهران و کل ایران می‌باشد و ملاک‌های خاصی برای پذیرش بیماران ندارد.

1- Gitlin	2- Swendsen
3- Heller	4- Hammen
5- Tohen	6- Bromet
7- Goldberg	8- Harrow
9- Grossman	10- Nolen
11- Coryell	12- Endicott
13- Winokur	14- Roy-Byrne
15- Post	16- Uhde
17- Porcu	18- Davis
19- outcome	20- naturalistic
21-Bipolar I Disorder	22- mixed
23- prospective	24- longitudinal

در فواصل ۳ تا ۵ ماهه، مجری طرح (الف. ش.) با بررسی پرونده بیماران نقایص احتمالی آنها را به پزشک مسئول بیمار یادآور می‌شد و به این ترتیب تلاش برای به‌حداقل رساندن نقایص صورت می‌گرفت.

روش این مطالعه مورد تأیید قطب پژوهشی انستیتو روانپزشکی تهران و مرکز تحقیقات بهداشت روان و کمیته اخلاق آن قرار گرفت.

تحلیل داده‌ها به کمک روش‌های آماری توصیفی و تحلیلی انجام شد.

یافته‌ها

طی مدت ۲۱ ماه، تعداد ۲۳ بیمار با تشخیص BID در اولین اپی‌زود مانیا (که همگی با ویژگی‌های سایکوتیک بودند) وارد مطالعه شدند. تنها تشخیص یکی از بیماران (۴/۳٪) پس از سه ماه از ارزیابی اولیه تغییر کرد (اسکیزوفرنیا) و به این ترتیب مطالعه روی ۲۲ بیمار BID انجام شد. هریک از این بیماران پیش از خروج از مطالعه، بین هشت تا ۲۴ ماه (میانگین $5/3 \pm 17/0$ ماه) پیگیری شد و پیگیری کل بیماران ۳۲/۵ ماه به طول انجامید.

جدول ۱- توزیع فراوانی آزمودنی‌ها ($n=22$) بر حسب برخی ویژگی‌های دموگرافیک

متغیرهای دموگرافیک	فراوانی (%)
تحصیلات	
بی‌سواد	۳ (۱۴/۶)
ابتدایی/ راهنمایی	۱۱ (۵۰/۰)
دبیرستان/ دینیم	۵ (۲۲/۷)
دانشگاهی	۳ (۱۳/۶)
تاهل	
مجرد	۱۲ (۵۴/۵)
متاهل	۸ (۳۶/۴)
بیوه/مطلقه	۲ (۹/۱)

ادامه پیگیری به وسیله وی انجام می‌گرفت. درمان بیماران در این مدت به‌عهده همکاران طرح بود و بابت ویزیت و درمان بیماران مبلغی از آنها دریافت نگردید.

در ابتدای مطالعه از پرسشنامه‌های اطلاعات دموگرافیک، فهرست معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR (شامل اختلالات خلقی، سایکوتیک، اضطرابی و مصرف مواد)، مقیاس ۲۴ ماده‌ای اندازه‌گیری افسردگی هامیلتون^۱ (HDRS) (هامیلتون^۲، ۱۹۶۰)، مقیاس اندازه‌گیری مانیای یانگ^۳ (YMRS) (یانگ^۴، بیگز^۵، زیگلر^۶ و میر^۷، ۱۹۷۸) و مقیاس سواسی-اجباری ییل-براون^۸ (YBOCS) (گودمن^۹ و همکاران، ۱۹۸۹) استفاده شد و پرسشنامه‌های HDRS، YMRS و YBOCS هر دو تا چهار ماه در صورت مراجعه بیمار مورد استفاده قرار می‌گرفتند. پرسشنامه‌ها برای افزایش دقت مصاحبه بالینی در تعیین موارد عود استفاده می‌شدند. علاوه بر موارد فوق، در هر ویزیت، نکات مهم وضعیت بالینی بیمار ثبت می‌شد.

برای ارزیابی تشخیصی، به‌جز مصاحبه بالینی با بیمار، از مصاحبه با افراد خانواده یا دوستان بیمار نیز بهره گرفته می‌شد. برای تشخیص عود دوره خلقی، از معیارهای بروز اپی‌زود افسردگی مازور و مانیا (یا مختلط) پس از گذشت حداقل دو ماه از بهبودی^{۱۰} قابل توجه علائم خلقی دوره پیشین مشابه، و یا بروز هر یک از اپی‌زودهای فوق به دنبال اپی‌زود قبلی غیرمشابه استفاده شد. معیار بهبودی نیز نمره کمتر یا مساوی چهار در مقیاس YMRS و نمره هفت یا کمتر در مقیاس HDRS در کنار قضاوت بالینی پزشک مسئول درمان بیمار بود. ارزیابی کامل تشخیصی از نظر نوع اختلالات خلقی و سایکوتیک هر شش ماه توسط همان پزشک مسئول پیگیری بیمار تکرار می‌شد.

سابقه ابتلا به اختلالات روانی در بستگان درجه یک بیمار طی اخذ شرح حال و مصاحبه بالینی با بیمار و خانواده او جستجو و در صورت وجود مورد، از فرد مورد نظر برای انجام مصاحبه بالینی دعوت می‌شد. این مصاحبه نیز بر پایه معیارهای تشخیصی DSM-IV-TR (شامل اختلالات خلقی و سایکوتیک) و توسط یکی از پزشکان پیگیری‌کننده بیماران طرح انجام می‌شد.

1- Hamilton Depression Rating Scale
2- Hamilton
3- Young Mania Rating Scale
4- Young
5- Biggs
6- Ziegler
7- Meyer
8- Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale
9- Goodman
10- remission

جدول ۳- زمان عود دوره‌های خلقی نسبت به تاریخ شروع بهبودی اولین دوره مانیا (n = ۲۲)

فرآوانی نسبی (%)	زمان عود دوره‌های خلقی فراوانی هر یک از انواع عود
سال اول	۸ مورد (۶۶/۶۷)
نیمه اول سال	یک مورد افسردگی* و ۲ مورد مانیا ۳ مورد (۲۵/۱۰۰)
نیمه دوم سال	۴ مورد مانیا و یک مورد افسردگی* ۵ مورد (۴۱/۶۷)
سال دوم	۴ مورد (۳۳/۳۳)
نیمه اول سال	یک مورد مانیا و ۲ مورد افسردگی* ۳ مورد (۲۵/۰۰)
نیمه دوم سال	یک مورد افسردگی* ۱ مورد (۸/۳۳)

* این زود افسردگی ماژور؛ فراوانی عود/تعداد کل عود × ۱۰۰

در ارزیابی همبودی‌های محور یک DSM-IV-TR (به جز اختلالات مصرف مواد که بیشتر ذکر شد)، تنها در دو بیمار (۹/۱٪) همبودی یافت شد که همه موارد آن در دسته اختلالات اضطرابی بودند؛ یک مورد مبتلا به فوبی اجتماعی^۶ و فوبی اختصاصی^۷ از انواع ترس از ارتفاع و خون- تزریق- جراحی^۸، و مورد دیگر مبتلا به اختلال وسواسی- اجباری^۹ (OCD).

میانگین مدت اولین اپی‌زود مانیا (n=۲۱) $44/2 \pm 66/8$ روز (بین ۱۴ تا ۱۵۰ روز) و میانگین مدت بستری در اولین اپی‌زود مانیا (n=۲۱) $29/0 \pm 35/2$ روز (بین ۵ تا ۱۴۷ روز) بود.

نه تن (۴۰/۹۱٪) از بیماران دچار عود اپی‌زود خلقی شدند (جدول ۲)؛ اولین عود در شش نفر (۶۶/۷٪) مانیا و در سه نفر (۳۳/۳٪) افسردگی ماژور بود. پنج نفر (۲۲/۷۳٪) فقط عود اپی‌زود مانیا (بدون افسردگی ماژور) و دو نفر (۹/۰۹٪) تنها بروز اپی‌زود افسردگی ماژور (بدون مانیا) را تجربه کردند. در مجموع هفت بار بروز مانیا (چهار مورد در مذکر و سه مورد در مؤنث) و پنج بار بروز افسردگی ماژور (چهار مورد در مذکر و یک مورد در مؤنث) مشاهده شد و هیچ موردی از اپی‌زود خلقی مختلط بروز نکرد.

بر اساس فاصله زمانی از تاریخ شروع بهبودی دوره اول مانیا - که توسط پزشک مسئول درمان بیمار تعیین می‌شد و در قسمت روش تعریف شده است - موارد عود دسته‌بندی شدند. دوسوم موارد عود در سال اول و یک‌سوم موارد عود در سال دوم بروز

جدول ۲- موارد عود دوره خلقی طی ۱۷ ماه در بین ۲۲ آزمودنی مبتلا به اولین اپی‌زود مانیا

فرآوانی (%)	نوع عود دوره خلقی
۴ مورد (۱۸/۲)	۱- یک‌بار بروز مانیا، بدون بروز افسردگی ماژور
۲ مورد (۹/۱)	۲- یک‌بار بروز مانیا و یک‌بار بروز افسردگی ماژور
۱ مورد (۴/۵)	۳- بدون بروز مانیا، یک‌بار بروز افسردگی ماژور
۱ مورد (۴/۵)	۴- بدون بروز مانیا، دو بار بروز افسردگی ماژور
۱ مورد (۴/۵)	۵- یک‌بار بروز مانیا به دنبال مصرف کانابیس، بدون بروز افسردگی ماژور

بیماران شامل ۱۱ زن و ۱۱ مرد در طیف سنی ۱۹/۵ تا ۵۹ سال ($28/4 \pm 10/4$) بودند. بیشتر بیماران مجرد و با تحصیلات کمتر از دبیرستان بودند (جدول ۱). ۴۵/۵٪ طی سه ماه قبل از ورود به مطالعه شاغل بودند. والدین بیماران به‌طور متوسط دارای ۵/۵ فرزند بودند و بیشترین فراوانی رتبه تولد^۱ بیماران، رتبه چهارم بود (هفت مورد از ۲۲ بیمار). تعداد افراد هم‌خانه بیماران به‌طور متوسط ۴/۱ نفر بود.

سابقه طبی عمده‌ای در هیچ‌یک از موارد وجود نداشت (به جز یک مورد مصرف کوتاه‌مدت لووتیروکسین). وابستگی به نیکوتین در چهار مورد، سوء مصرف الکل در یک مورد و مسمومیت اخیر با کانابیس در یک مورد وجود داشت. در بررسی اختلالات خلقی و سایکوتیک در بستگان درجه یک بیمار (والد، برادر، خواهر، فرزند)، هشت بیمار (۳۶/۴٪) دارای وابسته فامیلی مبتلا بودند: پنج مورد (۲۲/۷٪) دارای پدر مبتلا به BID (در دو مورد دارای یک خواهر مبتلا به BID نیز بودند) و سه مورد (۱۳/۶٪) دارای یک وابسته مبتلا به اختلال افسردگی ماژور^۲ (MDD) (یک مورد مادر، یک مورد برادر و یک مورد خواهر).

هفت بیمار (۳۱/۸٪) سابقه اختلال افسردگی داشتند؛ چهار مورد (۱۸/۲٪) MDD، دو مورد (۹/۱٪) اختلال افسردگی که به‌گونه‌ای دیگر مشخص نشده^۳ و یک مورد (۴/۵٪) اختلال انطباقی^۴. از هفت مورد فوق، پیش از شروع اولین مانیا، شش مورد در بهبودی بودند و یک مورد MDD بدون فاصله زمانی به اولین اپی‌زود مانیا تبدیل^۵ شد.

1- birth order
2- Major Depressive Disorder
3- depressive disorder-NOS
4- adjustment disorder
5- switch
6- social phobia
7- specific phobia
8- blood-injection-injury
9- Obsessive Compulsive Disorder

متوسط دارای ۵/۵ فرزند بودند، شواهدی بر استنباط فوق است. البته، ابتلا به این اختلال بیشتر در همین طبقه اجتماعی-اقتصادی دیده می‌شود (کوگان^۴ و همکاران، ۲۰۰۴)، هرچند میانگین سطح تحصیلی این بیماران در ایالات متحده آمریکا بالاتر از میانگین افراد آن جامعه گزارش شده است (همان‌جا، ۲۰۰۴؛ ساپز^۵ و همکاران، ۲۰۰۱).

نسبت جنسی در این بیماران یک به یک بود که هم‌سو با بیشتر مطالعات پیشین است (کوگان و همکاران، ۲۰۰۴). میانگین سنی بیماران $28/4 \pm 10/4$ سال بود که بیشتر از میانگین سنی در نمونه هزار نفری مطالعه STEP-BD^۶ (همان‌جا، ۲۰۰۴) $17/4 \pm 8/6$ (سال) و نمونه ۲۶۱ نفری مطالعه SFBN^۷ (ساپز و همکاران، ۲۰۰۱) $22/9 \pm 10/4$ (سال) است.

۳۶ درصد بیماران دارای وابسته فامیلی درجه یک مبتلا به اختلال خلقی، و اختصاصاً ۲۳ درصد دارای وابسته فامیلی درجه یک مبتلا به BID بودند. بر پایه متون موجود، ابتلا به اختلال دوقطبی در ۳/۵ تا ۸ درصد این افراد دیده می‌شود (کلوزه^۸، ۲۰۰۳) و بالا بودن این نسبت در نمونه حاضر، با توجه به محدودیت‌های موجود، قابل استناد نیست.

همبودی اختلالات روانپزشکی در BID شایع است و وجود آن با کمتر بودن پذیرش درمان از جانب بیمار (کولوم^۹ و همکاران، ۲۰۰۰)، بدتر بودن پاسخ به درمان (بلک^{۱۰}، وینکور، هالبرت^{۱۱} و نصراله^{۱۲}، ۱۹۸۸)، بدتر بودن پیامد اختلال و سن شروع پایین‌تر (سون^{۱۳}، برادی^{۱۴} و مورتون^{۱۵}، ۱۹۹۴؛ کاسانو^{۱۶}، پینی^{۱۷}، ساتونی^{۱۸}، راجی^{۱۹} و دل‌اسو^{۲۰}، ۱۹۸۸؛ استراکوسکی^{۲۱} و همکاران، ۱۹۸۸) همراه است. بر پایه پژوهش‌های پیشین، سوء مصرف الکل، کوکائین و کانابیس در بیماران دوقطبی شایع است و در ۱۸ تا ۷۵ درصد بیماران دیده می‌شود (کوگان و همکاران، ۲۰۰۴؛ مارمانی^۱،

کرد (جدول ۳). ۱۳/۶ درصد (سه نفر) بیماران در شش ماه اول (پس از بهبودی دوره اول مانیا) و ۳۱/۸ درصد (هفت نفر) در سال اول دچار عود شدند. هیچ موردی از تندچرخشی^۱ وجود نداشت.

توزیع فراوانی آزمودنی‌ها به تفکیک عود و عدم عود مانیا بر حسب جنس، میزان تحصیل، وضعیت تأهل، شاغل بودن، وجود همبودی، سابقه اپی‌زود افسردگی مازور پیش از اولین دوره مانیا، و سابقه اپی‌زود خلقی (شامل موارد اپی‌زود افسردگی مازور، اختلال افسردگی NOS و اختلال انطباقی) پیش از اولین دوره مانیا بررسی شد. آزمون‌های دو تفاوت آماری معنی‌داری در هیچ‌یک از این موارد (به‌جز سابقه اپی‌زود خلقی پیش از اولین دوره مانیا) بین بیماران دچار عود مانیا و بیماران بدون عود مانیا نشان نداد. ۷۱/۴ درصد بیماران دارای سابقه اپی‌زود خلقی و ۲۰/۰ درصد بیماران بدون این سابقه، دچار عود مانیا شدند ($p < 0/05$, $df=1$, $t=5/4$).

توزیع فراوانی آزمودنی‌ها به تفکیک عود و عدم عود اپی‌زود افسردگی مازور و نیز عود و عدم عود کل اپی‌زود های خلقی بر حسب متغیرهای فوق بررسی شد. آزمون‌های دو تفاوت آماری معنی‌داری در هیچ‌یک از این موارد بین بیماران دچار عود و بیماران بدون عود نشان نداد.

در پایان پیگیری، ۱۴ بیمار (۶۳/۶٪) در بهبودی کامل^۲، سه بیمار (۱۳/۶٪) در بهبودی نسبی^۳، دو بیمار (۹/۱٪) در اپی‌زود افسردگی مازور، و یک بیمار (۴/۵٪) در اپی‌زود مانیک بودند.

بحث

این مطالعه به ارزیابی سیر BID عمدتاً بر پایه عود دوره‌های خلقی پرداخت و هرچند به دلیل حجم نمونه کم تعمیم یافته‌ها با دشواری روبرو است، اطلاعات مقدماتی با ارزشی در مورد بیماران این حوزه جغرافیایی و فرهنگی به دست می‌دهد.

بیماران مورد بررسی عمدتاً مربوط به حاشیه شهر تهران یا شهرهای کوچک اطراف آن بودند و با توجه به مراجعین مرسوم این بیمارستان، می‌بایست در طبقه اجتماعی-اقتصادی متوسط به پایین قرار می‌داشتند. این که حدود ۶۵ درصد آنها تحصیلات کمتر از دبیرستان داشتند و در خانواده‌هایی بزرگ شده بودند که به‌طور

1- rapid cycling	2- full remission
3- partial remission	4- Kogan
5- Suppes	
6- Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder	
7- Stanley Foundation Bipolar Network	8- Kelsoe
9- Colom	10- Black
11- Hulbert	12- Nasrallah
13- Sonne	14- Brady
15- Morton	16- Cassano
17- Pini	18- Sacttoni
19- Rucci	20- Dell'osso
21- Strakowski	

در ۲۷/۳ درصد بیماران، اختلال با اپیزود افسردگی (با معیارهای افسردگی ماژور و یا اختلال افسردگی NOS) شروع شده بود. این میزان در هر دو مطالعه STEP-BD (کوگان و همکاران، ۲۰۰۴) و SFBN (سایز و همکاران، ۲۰۰۱) ۵۲٪ به دست آمده بود. در مطالعه حاضر، هیچ موردی از اپیزود مختلط دیده نشد. نسبت بروز این نوع اپیزود در سایر مطالعات بین ۱۳/۵ تا ۳۳ درصد بیماران مبتلا به اولین دوره مانیا یا مختلط گزارش شده است (توئن و همکاران، ۲۰۰۳؛ گریگ^{۱۱} و همکاران، ۲۰۰۴؛ استراکوسکی^{۱۱}، ویلیامز^{۱۲}، فلک^{۱۳} و دلبلو^{۱۴}، ۲۰۰۰). عدم بروز اپیزود مختلط در نمونه حاضر، می‌تواند به نسبت پایین سوء مصرف مواد مربوط باشد. همچنین بروز زیاد اپیزود مختلط در سنین نوجوانی این بیماران گزارش شده است (گلر^{۱۵} و همکاران، ۲۰۰۰؛ ورنیاک^{۱۶} و همکاران، ۱۹۹۵)، در حالی که سن همه بیماران نمونه حاضر بالاتر از ۱۸ سال بود.

میزان متوسط مانیای مختلط^{۱۷} در متون حدود ۳۹٪ و در طیف پنج تا ۷۵ درصد (بر اساس تعاریف مختلف این نوع اپیزود) گزارش شده است (هانتوش^{۱۸}، آکسیکال^{۱۹}، آزرین^{۲۰}، چانت-داچن^{۲۱} و لانکرنن^{۲۲}، ۲۰۰۶). با در نظر گرفتن دو مطالعه با حجم نمونه بالای بیماران دوره اول مانیا در پژوهش‌های کریگ و همکاران (۲۰۰۴) و توئن و همکاران (۲۰۰۳) که فراوانی اپیزود مختلط را به ترتیب ۱۳/۵ و ۲۵ درصد به دست آورده‌اند و با مقایسه این نسبت‌ها با میانگین فراوانی این نوع اپیزود در کل نمونه‌های دوقطبی موجود در ادبیات مربوطه (۳۹٪) (هانتوش و همکاران، ۲۰۰۶)، شاید بتوان نتیجه گرفت که در اوایل سیر BID نسبت اپیزودهای مختلط پایین‌تر است و با ازمان اختلال، این نسبت افزایش می‌یابد. یافته پژوهش حاضر نیز هم‌سو با این نتیجه‌گیری است.

پروگی^۲، پاچینی^۳ و اکسکال^۴، ۲۰۰۶؛ سینگ^۵ و زاراته^۶، ۲۰۰۶). همبودی اختلالات مصرف مواد در بیماران مبتلا به اپیزود اول مانیا نیز قابل توجه بوده است؛ در مطالعه توئن و همکاران (۲۰۰۳) ۱۸/۷ درصد بیماران مبتلا به همبودی اختلال مصرف مواد، و در مطالعه کونوس^۷ و همکاران (۲۰۰۶) ۳۲/۲ درصد مبتلا به سوء مصرف/وابستگی مواد و ۶/۹ درصد مبتلا به سوء مصرف/وابستگی الکل بودند. در پژوهش حاضر در بین اختلالات مصرف مواد، به جز نیکوتین، تنها یک مورد سوء مصرف الکل و یک مورد مسمومیت اخیر با کانابیس وجود داشت. پایین بودن نسبی همبودی اختلالات مصرف مواد در نمونه ایرانی، در صورتی که در پژوهش‌های آینده تکرار و تأیید شود، می‌تواند بیانگر تابلوی بالینی متفاوت این بیماران در این حوزه جغرافیایی باشد.

سینگ و زاراته (۲۰۰۶) در جمع‌بندی نتایج پژوهش‌های گوناگون، میزان همبودی اختلالات اضطرابی در بیماران دوقطبی را ۵۵٪ گزارش کردند؛ به تفکیک: فوبی اجتماعی ۴۷٪، اختلال استرس پس از سانحه^۸ (PTSD) ۱۶٪، اختلال پانیک ۱۱٪ و OCD ۱۰٪. در مطالعات STEP-BD (کوگان و همکاران، ۲۰۰۴) و SFBN (سایز و همکاران، ۲۰۰۱) نیز همبودی اختلالات اضطرابی به ترتیب ۴۷/۵ و ۴۴ درصد به دست آمد. همچنین در مطالعه‌ای روی یک نمونه چند مرکزی ایرانی همبودی OCD در بیماران BID حدود ۷٪ بود (شعبانی و همکاران، ۱۳۸۵). در پژوهش حاضر همبودی اختلالات اضطرابی ۹/۱ درصد و کمتر از مطالعات انجام شده روی بیماران دوقطبی (که تعداد اپیزودهای خلقی بیمار را در نظر نگرفته‌اند)، می‌باشد. در مطالعه‌ای روی بیماران اپیزود اول مانیا (n = ۵۶) همبودی اختلالات اضطرابی (به جز OCD) ۲۶/۸٪ و OCD ۱/۸٪ گزارش شد (پاشینیان^۹ و همکاران، ۲۰۰۶) که باز هم فراوانی اختلالات اضطرابی را بیش از نمونه حاضر نشان می‌دهد. برای نتیجه‌گیری صحیح، لازم است متغیرهای اثرگذار بر همبودی حذف و بررسی در حجم نمونه کافی انجام شود. فرضیه‌ای که بر اساس پژوهش حاضر مطرح می‌گردد و نیاز به ارزیابی وسیع‌تری دارد، کم بودن همبودی اختلالات اضطرابی در بیماران اپیزود اول مانیا و افزایش آن در ادامه سیر اختلال دوقطبی است.

1- Marenmani	2-Perugi
3- Pacini	4- Akiskal
5- Singh	6- Zarate
7- Conus	8- Posttraumatic Stress Disorder
9- Pashinian	10- Craig
11- Strakowski	12- Williams
13- Fleck	14- Delbello
15- Geller	16- Wozniak
17- mixed mania	18- Hantouche
19- Akiskal	20- Azorin
21- Chatenet- Duchene	22- Lancrenon

طبیعی نسبت به مطالعات کنترل شده، نشان دهنده وضعیت بدتر شاخص‌های پیش‌آگهی است. مثلاً گزارش شده است که پاسخ بیماران دوقطبی به لیتیوم در شرایط تیپیک پژوهشی حدود ۶۶٪ و در شرایط طبیعی دنیای واقعی حدود نصف این میزان است (اسکو^۱، ۱۹۷۷).

دانسته‌های کنونی در مورد متغیرهای مرتبط با عود دوره‌های خلقی در بیماران دوقطبی، زیاد نیست. با این حال تا کنون مواردی مانند نکات زیر گزارش شده است: ارتباط جنسیت مؤنث با افزایش عود و بروز تندچرخشی (کوریل و همکاران، ۱۹۹۲)، تعداد بیشتر بستری بیماران BID نسبت به بیماران BIID (کوریل و همکاران، ۱۹۸۹)، تندچرخشی بیشتر در BIID نسبت به BID (کوریل و همکاران، ۱۹۹۲)، ارتباط تعداد بیشتر اپیزودهای خلقی گذشته با بیشتر بودن تعداد اپیزودهای خلقی آینده (روی-بیرن و همکاران، ۱۹۸۵)، رابطه تعداد بیشتر اپیزودهای افسردگی گذشته با بروز تندچرخشی (کوریل و همکاران، ۱۹۹۲)، ارتباط علایم خلقی باقیمانده^۲ در اوایل بهبودی اپیزود خلقی با عود به‌ویژه عود افسردگی (پرلیس^۳ و همکاران، ۲۰۰۶)، همراهی الکلیسم پس از بروز اختلال دوقطبی با عود بیشتر (وبنوکور و همکاران، ۲۰۰۴)، ارتباط همبودی اختلال پانیک با احتمال بیشتر تندچرخشی (کوریل و همکاران، ۱۹۹۲)، و رابطه سابقه خانوادگی سوء مصرف مواد با عود (نولز و همکاران، ۲۰۰۴). در پژوهش حاضر، عمدتاً به دلیل حجم نمونه کم، تنها در یک مورد همبستگی معنی‌دار بین تعداد عود و یکی از متغیرهای مورد بررسی به دست آمد؛ عود مانیا در بیماران دارای سابقه ابتلا به اپیزود خلقی پیش از اولین دوره مانیا، به‌طور معنی‌داری بیش از بیماران بدون چنین سابقه‌ای بود (۷۱٪ در برابر ۲۰٪) و این در تأیید مطالعه‌ای است که عود را در بیماران دارای سابقه تجربه اپیزودهای خلقی، بیشتر گزارش کرده است (روی-بیرن و همکاران، ۱۹۸۵). این یافته هم‌چنین در تأیید توصیه مداخله زودرس برای پیش‌گیری از عود در بیماران دوقطبی است، چرا که بروز عود می‌تواند به عود بیشتر منجر شود (همان‌جا).

در مطالعه حاضر، هیچ موردی از تندچرخشی دیده نشد. شیوع مادام‌العمر تندچرخشی در بیماران دوقطبی ۱۳ تا ۲۰ درصد گزارش شده است (ماج^۱، ماگلیانو^۲، پیروزی^۳، ماراسکو^۴ و گارنری^۵، ۱۹۹۴؛ کوریل و همکاران، ۱۹۹۲) و در بین عوامل خطر بروز آن در بیماران دوقطبی، جنسیت مؤنث، مصرف داروهای ضدافسردگی به‌ویژه سه‌حلقه‌ای‌ها، شروع اختلال با اپیزود افسردگی، شروع اختلال پیش از سن ۱۷ سالگی و عوامل ارگانیک مانند صدمات مغزی^۶ و هیپوتیروئیدسم مطرح شده است (مکین^۷ و یانگ، ۲۰۰۴). در نمونه پژوهش حاضر، با توجه به این که تنها یکی از بیماران مصرف اخیر داروی سه‌حلقه‌ای داشته، هیچ‌یک از بیماران بیماری فعلی طبی عمده‌ای نداشته، فراوانی شروع اختلال با اپیزود افسردگی کمتر از سایر مطالعات بوده (به سطرهای بالا مراجعه کنید)، و همگی در اوایل سیر اختلال دوقطبی بوده‌اند، نبود موردی از تندچرخشی غیر عادی تلقی نمی‌شود.

در این مطالعه ۲۳ بیمار مبتلا به BID با ویژگی‌های سایکوتیک مستقیماً به‌وسیله روانپزشکانی که سابقه قابل توجهی در درمان بیماران مبتلا به این اختلال داشتند پیگیری شدند. این پیگیری همراه با امتیازهای ویژه‌ای برای بیماران بود. مثلاً برای ملاقات با روانپزشک در انتظار نمی‌ماندند و ویزیت روانپزشک هزینه‌ای برایشان نداشت؛ در صورت عدم مراجعه به‌موقع، روانپزشک با آنها تلفنی تماس می‌گرفت؛ در صورت عدم رضایت از خدمات، روانپزشک دیگری به آنها معرفی می‌شد؛ و در صورتی که روانپزشک مسئول بیمار در تصمیم‌گیری برای انتخاب رژیم دارویی یا سایر مشکلات نیاز به مشورت داشت، از مشورت سایر اعضای طرح پژوهشی برخوردار می‌شد. یافته عمده پژوهش حاضر این است که با وجودی که بیماران پروژه از سرویس ویژه‌ای متفاوت با سرویس درمانی سایر بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان برخوردار بودند، طی شش ماه اول در ۲۵ درصد موارد و طی کل مدت پیگیری در ۴۱ درصد موارد دچار عود شدند. این یافته - هرچند نیاز به تکرار دارد - می‌تواند بیانگر نیاز جدی به استفاده از سایر خدمات روانی-اجتماعی در مراکز درمانی ایران باشد که اکنون بسیار اندک و دسترسی کافی بیماران به آنها بسیار دشوار و اغلب غیر ممکن است. البته اصولاً بررسی BID در مطالعات شرایط

1- Maj

3- Pirozzi

5- Guarneri

7- Mackin

9- residual

2- Magliano

4- Marasco

6- brain insults

8- Schou

10- Perlis

اول مانیا انجام شده (از جمله پژوهش حاضر)، بیش از پژوهش پرلیس و همکاران (۲۰۰۶) است که از درمان‌های جامع دارویی و روانی- اجتماعی بر اساس دستورالعمل مشخص درمانی بر روی بیماران دوقطبی (اعم از اپی‌زود اول یا غیر آن) استفاده کرده است. این یافته می‌تواند بیانگر سیر مطلوب‌تر اختلال در اوایل ابتلا به آن، و لزوم شروع هرچه زودتر مداخلات درمانی باشد. به‌هرحال، یافته مشترک همه مطالعات، عود زیاد دوره‌های خلقی و عدم بهبودی طولانی‌مدت در بسیاری از بیماران است. به این ترتیب، استفاده از درمان دارویی زود هنگام و استفاده کمکی از درمان‌های روانی- اجتماعی، با توجه به اثربخشی آنها در بررسی‌های کنترل شده (کولوم^۱ و همکاران، ۲۰۰۳؛ میکلوویتز^۲، جورج^۳، ریچارد^۴، سیمونه^۵ و سادات^۶، ۲۰۰۳)، توصیه می‌شود.

سیاسگزاری

بودجه انجام این طرح با عنوان «بررسی سیر و پیامدهای اختلال دوقطبی نوع یک در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان روانپزشکی ایران» توسط قطب پژوهشی انستیتو روانپزشکی تهران و مرکز تحقیقات بهداشت روان تأمین شده است. هم‌چنین از همه همکاران محترم روانپزشک و دستیار روانپزشکی ارجاع کننده بیماران و نیز بیماران محترم و خانواده‌های گرامی‌شان که در انجام طرح یاری کردند سپاسگزاری می‌کنیم.

در مطالعه برومت و همکاران (۲۰۰۵) ۱۰۳ بیمار سایکوتیک مبتلا به BID در اولین بستری روانپزشکی، به مدت چهار سال پیگیری شدند. تا شش ماه ۲۴٪، تا یک سال ۳۶٪، و تا چهار سال ۶۱ درصد بیماران دچار عود شدند. بیماران این مطالعه محدود به موارد اپی‌زود اول مانیا نبود. میزان عود در مطالعه اخیر توهن و همکاران (۲۰۰۳) طی دو سال پیگیری ۱۵۴ بیمار مبتلا به اولین دوره مانیا ۳۴٪ به‌دست آمد و به‌عبارتی ۶۶ درصد بیماران طی این مدت در بهبودی سندریمی^۱ باقی ماندند. البته ارزیابی سیر و پیش‌آگهی BID با تکیه صرف بر بهبودی سندریمی گمراه کننده است. در مطالعه فوق، ۹۸ درصد بیماران بهبودی سندریمی، ۷۲٪ بهبودی علامتی^۲ و تنها ۴۳٪ بهبودی عملکردی^۳ را تجربه کردند. در مطالعه کونوس و همکاران (۲۰۰۶) نیز طی ۱۲ ماه پیگیری ۸۷ بیمار مبتلا به اولین دوره مانیا سایکوتیک، ۹۰ درصد بیماران به بهبودی سندریمی و تنها ۶۰ درصد بیماران به بهبودی علامتی رسیدند. در پژوهش حاضر، ۱۰۰ درصد بیماران به بهبودی سندریمی رسیدند، ولی بهبودی علامتی و عملکردی به‌صورت سیستماتیک ارزیابی نشد. به‌این ترتیب، برای نشان دادن دقیق‌تر تابلوی بالینی در BID، پرداختن به حوزه‌های مختلف بهبودی و حتی پرداختن به سطح کیفیت زندگی بیماران (سیرا^۴، لی‌ویانوس^۵ و روجو^۶، ۲۰۰۵) ضروری است.

تنها پژوهشی که به ارزیابی طولی و آینده‌نگر کارایی^۷ دستورالعمل‌های درمانی^۸ جامعی برای بیماران دوقطبی - شامل درمان‌های دارویی و مداخلات روانی- اجتماعی - در یک نمونه بزرگ پرداخته است، مطالعه پرلیس و همکاران (۲۰۰۶) (STEP-BD) است. البته این نمونه شامل تشخیص‌های BID، BHD^۹، اختلال دوقطبی NOS و اختلال اسکیزوافکتیو نوع دوقطبی بود. طی دو سال پیگیری، از ۱۴۶۹ بیمار، ۸۵۸ نفر (۵۸٪) بهبودی (بر اساس معیارهای DSM-IV) را تجربه کردند. از این عده (۸۵۸ نفر) نیز ۴۱۶ نفر (۴۸/۵٪) طی دو سال پیگیری دچار عود شدند؛ اولین عود در ۳۵ درصد موارد افسردگی و در ۱۴ درصد موارد مانیا بود.

هرچند معیارهای نمونه‌گیری در مطالعات فوق متفاوت و مقایسه نتایج آنها دشوار است، به‌نظر می‌رسد میزان رسیدن به بهبودی سندریمی در پژوهش‌هایی که روی بیماران مبتلا به اپی‌زود

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۰/۲ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۳

1- syndromal recovery	2- symptomatic recovery
3- functional recovery	4- Sierra
5- Livianos	6- Rojo
7- effectiveness	8- guideline
9- Bipolar II Disorder	10- Colom
11- Miklowitz	12- George
13- Richards	14- Simoneau
15- Suddath	

منابع

- شعبانی، ا.، شریفی، و.، علاقی‌نادر، ج.، شهرپور، ز.، امینی، ه.، کاویانی، ح.، حکیم شوشتری، م.، شیرازی، ا.، داوری‌آشتیانی، ر.، و عربگل، ف. (۱۳۸۵). آیا همراهی اختلال وسواسی - جبری با اختلال دو قطبی نوع یک کمتر از اختلال افسردگی اساسی است؟ *فصلنامه اندیشه و رفتار*، ۲، ۱۱۷-۱۲۳.
- Black, D. W., Winokur, G., Hulbert, J., & Nasrallah, A. (1988). Predictors of immediate response in the treatment of mania: The importance of comorbidity. *Biological Psychiatry*, 24, 191-198.
- Bromet, E. J., Finch, S. J., Carlson, G. A., Fochtmann, L., Mojtabai, R., Craig, T. J., Kang, S., & Ye, Q. (2005). Time to remission and relapse after the first hospital admission in severe bipolar disorder. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 40, 106-113.
- Cassano, G. B., Pini, S., Sacttoni, M., Rucci, P., & Dell'Osso, L. (1998). Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in patients with psychotic disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 60-68.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Ara'n, A., Reinares, M., Benabarre, A., & Gasto, C. (2000). Clinical factors associated to treatment non-compliance in euthymic bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 549-555.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., Torrent, C., Comes, M., Corbella, B., Parramon G., & Corominas J. (2003). A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 60, 402-407.
- Conus, P., Cotton, S., Abdel-Baki, A., Lambert, M., Berk, M., & McGorry, P. D. (2006). Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychotic mania: Barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disorders*, 8, 221-231.
- Coryell, W., Endicott, J., & Keller, M. (1992). Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Archives of General Psychiatry*, 49, 126-131.
- Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., Andreasen, N., Clayton, P., & Hirschfeld, R. (1989). Bipolar II illness: Course and outcome over a five-year period. *Psychological Medicine*, 19, 129-141.
- Craig, T. J., Grossman, S., Mojtabai, R., Gibson, P. J., Lavelle, J., Carlson, G. A., & Bromet, E. J. (2004). Medication use patterns and 2-year outcome in first-admission bipolar disorder with psychotic features. *Bipolar Disorders*, 6, 406-415.
- Geller, B., Zimmerman, B., Williams, M., Bolhofner, K., Craney, J. L., Delbello, M. P., & Soutullo, C. A. (2000). Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescence Psychopharmacology*, 10, 57-164.
- Gitlin, M. J., Swendsen, J., Heller, T. L., & Hammen, C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1635-1640.
- Goldberg, J. F., Harrow, M., & Grossman, L. S. (1995). Course and outcome in bipolar affective disorder: A longitudinal follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 152, 379-384.
- Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1989). The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006-1011.
- Hamilton, M. A. (1960). Rating scale for depression. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 23, 56-62.
- Hantouche, E. G., Akiskal, H. S., Azorin, J. M., Chatenet-Duchene, L., & Lancrenon, S. (2006). Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: A report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *Journal of Affective Disorders*, 96, 225-232.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Friedmann, B., Nielsen, E., Endicott, J., McDonald-Scott, P., & Andreasen, N. C. (1987). The longitudinal interval follow-up evaluation: A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*, 44, 540-548.
- Kelsoe, J. R. (2003). Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 73, 183-197.
- Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51, 8-19.
- Kogan, J. N., Otto, M. W., Bauer, M. S., Dennehy, E. B., Miklowitz, D. J., Zhang, H. W., Ketter, T., Rudorfer, M. V., Wisniewski, S. R., Thase, M. E., Calabrese, J., & Sachs, G. S. (2004). STEP-BD Investigators. Demographic and diagnostic characteristics of the first 1000 patients enrolled in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Bipolar Disorders*, 6, 460-469.
- Mackin, P., & Young, A. H. (2004). Rapid cycling bipolar disorder: Historical overview and focus on emerging treatments. *Bipolar Disorders*, 6, 523-529.
- Maj, M., Magliano, L., Pirozzi, R., Marasco, C., & Guarneri, M. (1994). Validity of rapid cycling as a course specifier for

bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 151, 1015-1019.

Maremmani, I., Perugi, G., Pacini, M., & Akiskal, H. S. (2006). Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: Opiate addiction as a paradigm. *Journal of Affective Disorders*, 93, 1-12.

Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., & Suddath, R. L. (2003). A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 904-912.

Nolen, W. A., Luckenbaugh, D. A., Altshuler, L. L., Suppes, T., McElroy, S. L., Frye, M. A., Kupka, R. W., Keck, P. E. Jr., Leverich, G. S., & Post, R. M. (2004). Correlates of 1-Year Prospective Outcome in Bipolar Disorder: Results From the Stanley Foundation Bipolar Network. *American Journal of Psychiatry*, 161, 1447-1454.

Pashinian, A., Faragian, S., Levi, A., Yeghyan, M., Gasparyan, K., Weizman, R., Weizman, A., Fuchs, C., & Poyurovsky, M. (2006). Obsessive-compulsive disorder in bipolar disorder patients with first manic episode. *Journal of Affective Disorders*, 94, 151-156.

Perlis, R. H., Ostacher, M. J., Patel, J. K., Marangell, L. B., Zhang, H., Wisniewski, S. R., Ketter, T. A., Miklowitz, D. J., Otto, M. W., Gyulai, L., Reilly-Harrington, N. A., Nierenberg, A. A., Sachs, G. S., & Thase, M. E. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: Primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *American Journal of Psychiatry*, 163, 217-224.

Roy-Byrne, P., Post, R. M., Uhde, T. W., Porcu, T., & Davis, D. (1985). The longitudinal course of recurrent affective illness: Life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplement*, 317, 1-34.

Schou, M. (1997). The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 361-363.

Sierra, P., Livianos, L., & Rojo, L. (2005). Quality of life for patients with bipolar disorder: Relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disorders*, 7, 159-165.

Singh, J. B., & Zarate, Jr. C. A. (2006). Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: A review of controlled trials. *Bipolar Disorders*, 8, 696-709.

Solomon, D. A., Keitner, G. I., Miller, I. W., Shea, M. T., & Keller, M. B. (1995). Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 56, 5-13.

Sonne, S. C., Brady, K. T., & Morton, W. A. (1994). Substance abuse and bipolar affective disorder. *Journal of Nerve and Mental Disease*, 182, 349-352.

Strakowski, S. M., Keck, P. E. Jr., McElroy, S. L., West, S. A., Sax, K. W., Hawkins, J. M., Kmetz, G. F., Upadhyaya, V. H., Tugrul, K. C., & Bourne, M. L. (1998). Twelve-month outcome after a first hospitalization for affective psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 55, 49-55.

Strakowski, S. M., Williams, J. R., Fleck, D. E., & Delbello, M. P. (2000). Eight-month functional outcome from mania following a first psychiatric hospitalization. 34, 193-200.

Suppes, T., Leverich, G. S., Keck, P. E., Nolen, W. A., Denicoff, K. D., Altshuler, L. L., McElroy, S. L., Rush, A. J., Kupka, R., Frye, M. A., Bickel, M., & Post, R. M. (2001). The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network: II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *Journal of Affective Disorders*, 67, 45-59.

Tohen, M., Zarate, C. A. Jr., Hennen, J., Khalsa, H. M. K., Strakowski, S. M., Gebre-Medhin, P., Salvatore, P., & Baldessarini, R. J. (2003). The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of recovery and first recurrence. *American Journal of Psychiatry*, 160, 2099-2107.

Winokur, G., Coryell, W., Akiskal, H.S., Endicott, J., Keller, M., & Mueller, T. (1994). Manic-depressive (bipolar) disorder: The course in light of a prospective ten-year follow-up of 131 patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 89, 102-110.

Wozniak, J., Biederman, J., Kiely, K., Ablon, J.S., Faraone, S. V., Mundy, E., & Mennin, D. (1995). Mania-like symptoms suggestive of childhood-onset bipolar disorder in clinically referred children. *Journal of American Academy of Child and Adolescence Psychiatry*, 34, 867-876.

Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., & Meyer, D. A. (1978). A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, 133, 429-435.