

## Etapy przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej

### Staging of unipolar affective illness

Ewa Ferencztajn, Agnieszka Remlinger-Molenda, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

#### Summary

In this article, a concept of staging of unipolar affective illness (recurrent depression) is presented. In respective subchapters, three most important aspects of this issue have been discussed: 1) staging of unipolar affective illness; 2) staging of treatment-resistant depression; and 3) conversion of unipolar into bipolar affective illness. The evidence for so called neuroprogression of the illness, accumulated in recent years, has allowed for a classification of staging based on a concept of allostasis and allostatic load. In the course of illness, changes in neuroendocrine system (mainly hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis), immunological system, mechanisms of oxidative stress, neurotransmitters, neurotrophic factors as well as structural and functional changes of the brain occur. In their paper of 2007, Fava and Tossani elaborated a concept of staging of unipolar affective illness presenting a continuum model of five consecutive stages with specific clinical features. In the present paper, a concept of treatment-resistant depression and staging of treatment-resistance is presented in the context of several models. An important determinant of treatment-resistant depression is so called subthreshold bipolarity which is connected with worse efficacy of antidepressant drugs. In the course of illness, there is a possibility of changing diagnosis from recurrent depression into bipolar affective illness. The studies on this issue show that frequency of such diagnostic conversion is 1,5% of depressed patients per year.

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna jednobiegunowa, etapy przebiegu, depresja oporna na leczenie, konwersja do choroby afektywnej dwubiegunowej

**Key words:** unipolar affective illness, staging, treatment-resistant depression, conversion into bipolar disorder

## **Etapy przebiegu chorób psychicznych**

W ostatnich latach pojęcie etapów lub stadiów przebiegu (ang. staging) jest coraz częściej używane w odniesieniu do chorób i zaburzeń psychicznych. Za prekursora wprowadzenia tego terminu uważa się amerykańskiego patologa Alberta Brodersa, który już w latach 20. XX wieku zaproponował numerację stadiów nowotworu, z których każda ma niezależne znaczenie prognostyczne [1]. Obok onkologii, pojęcia etapów przebiegu danej choroby są powszechnie używane w takich dziedzinach medycyny jak kardiologia, nefrologia, reumatologia, hepatologia czy neurologia.

W odniesieniu do psychiatrii za najważniejszą uważa się pracę opublikowaną 20 lat temu, której autorami są Fava i Kellner [2]. Przedstawili oni propozycję etapów przebiegu dla takich chorób jak schizofrenia, choroba afektywna dwubiegunowa, depresja okresowa, zespół lęku napadowego, zaburzenia związane z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych oraz anoreksja i bulimia. W ostatnich latach największe zainteresowanie wzbudzają koncepcje etapów przebiegu schizofrenii i chorób afektywnych. Koncepcja etapów przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) została przedstawiona w „Psychiatrii Polskiej” w roku 2012 [3]. Obecny artykuł dotyczy najważniejszych aspektów koncepcji etapów przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (ChAJ), czyli depresji okresowej nawracającej. W poszczególnych podrozdziałach omówione zostaną trzy najważniejsze aspekty tego zagadnienia: 1) etapy (stadia) przebiegu ChAJ, 2) stadia oporności depresji na leczenie i 3) konwersja diagnostyczna ChAJ w ChAD.

## **Stadia przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej**

Zgromadzone w ostatnich latach dowody na tzw. neuroprogresję choroby pozwoliły na opracowanie klasyfikacji, tzw. etapów przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej na podstawie koncepcji allostazy i obciążenia allostatycznego. Stworzona w 1988 roku przez Sterlinga i Eyer koncepcja allostazy zakłada, że w organizmie zachodzą dynamiczne zmiany w parametrach tzw. mediatorów allostazy, których celem jest utrzymanie równowagi i stabilności środowiska wewnętrznego w odpowiedzi na zmieniające się fizyczne i społeczne warunki środowiska zewnętrznego [4]. Należą do nich układ neuroendokryny, autonomiczny układ nerwowy, układ immunologiczny oraz wydzielane przez nie substancje, czyli hormony osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (PPN), katecholaminy i cytokiny. Osiągnięcie ponownej równowagi, czyli stanu allostazy, manifestuje się m.in. zmienionym rytmem dobowym wydzielania kortyzolu czy przewlekłym zwiększonym stężeniem cytokin prozapalnych. Jeżeli działanie stresorów na organizm przedłuża się, a możliwości kompensacyjne zostają wyczerpane, rozwija się stan obciążenia allostatycznego, a więc szkodliwego, niekiedy nieodwracalnego wpływu na funkcjonowanie całego organizmu. Ostatecznie mózg będący nadrzędnym kontrolerem układów allostatycznych zaczyna ponosić koszty obciążenia allostatycznego, co wyraża się m.in. zaburzeniem procesów plastyczności i zmianami strukturalnymi [5].

Koncepcja neuroprogresji zakłada, że do wystąpienia pierwszego epizodu choroby prowadzą stresory psychosocjalne i fizyczne w połączeniu z istniejącą podatnością (czynniki genetyczne, uszkodzenie komórek), natomiast późniejsze epizody są w większym stopniu niezależne od pojawiających się stresorów. Po raz pierwszy koncepcję tę przedstawił Post [6] i opisał jako zjawisko kindlingu („rozniecania”), ze zwróceniem uwagi na problem narastającej lekooporności. Interakcje czynników biochemicznych prowadzą do uszkodzenia komórkowego, nasilenia apoptozy oraz zmniejszenia wzrostu i przeżywalności neuronów. Procesy te powodują nasilenie lekooporności oraz większą podatność na kolejne epizody. Ponadto każdy epizod wiąże się z postępującym obniżeniem poziomu funkcji poznawczych i funkcjonowania oraz zmianami strukturalnymi w obrębie mózgowia.

ChAJ charakteryzuje się obecnością przewlekłego stanu zapalnego i aktywacją odpowiedzi komórkowej, niezależnie od obecności patogenu. W ostatnio przeprowadzonych metaanalizach potwierdzono zwiększone stężenie cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6 i TNF-alfa oraz aktywację komórek (limfocytów) T spowodowaną zwiększonym stężeniem rozpuszczalnego receptora dla IL-2 w osoczu. Ponadto zmiany stężeń markerów zapalnych, przykładowo białka C-reaktywnego, korelują z liczbą przeżytych epizodów depresyjnych [7], a stężenia IL-1 i TNF-alfa są znacznie bardziej podwyższone u pacjentów z trzema lub więcej przeżytymi epizodami depresji. Każdy epizod potęguje wystąpienie odpowiedzi zapalnej, zwiększając prawdopodobieństwo wystąpienia nowego epizodu. Nadmierne nasilenie odpowiedzi zapalnej, poprzez obniżoną ekspresję BDNF, zwiększa procesy neurotoksyczności, śmierci komórek, uszkodzenia mieliny i śródbłonna oraz produkcję wolnych rodników [8].

W ChAJ występuje obniżone stężenie związków antyoksydacyjnych, takich jak koenzym Q10, witamina E, cynk, glutation oraz zmniejszona aktywność enzymów antyoksydacyjnych, takich jak peroksydaza glutationowa [9]. Nasilony stres tlenowy i azotowy prowadzi do peroksydacji lipidów, uszkodzenia białek, DNA i mitochondriów oraz może zapoczątkować odpowiedź autoimmunologiczną skierowaną przeciwko neoepitopom kwasów tłuszczowych i białek [10]. Uszkodzenie spowodowane przez stres tlenowo-azotowy (m.in. nadmierną produkcję tlenu azotu czy upośledzenie tlenowego metabolizmu mitochondriów) oraz następową odpowiedź autoimmunologiczną jest główną przyczyną neuroprogresji choroby, powodując zaburzenia sygnalizacji komórkowej, uszkodzenie mitochondriów, upośledzenia regeneracji aksonów i nasilenie procesów apoptozy.

Nieprawidłowości neurobiologiczne spowodowane stresem, nadużywaniem substancji psychoaktywnych i kolejnymi epizodami choroby, polegające na metylacji DNA oraz metylacji lub acetylacji histonów, zostają zapisane na poziomie epigenetycznym i mogą utrzymywać się długoterminowo, stanowiąc rodzaj przetrwałej „blizny biologicznej” czy śladu pamięciowego zwiększającego podatność na wystąpienie kolejnych epizodów depresji [11].

Dysfunkcja układu serotonergicznego w ChAJ polega na zwiększonej, prawdopodobnie pod wpływem cytokin zapalnych, aktywności enzymu metabolizującego tryptofan (2,3-dioksygenazy indolowej – IDO) poprzez szlak kinureninowy, prowadząc do obniżenia stężenia serotoniny i tryptofanu, a zwiększenia stężenia

kwasy kinureninowego i cholinowego w surowicy krwi i mózgu. Szkodliwe katabolity tryptofanu powodują upośledzenie obrony antyoksydacyjnej i nasilenie stresu tlenowego, zmniejszenie produkcji ATP przez mitochondria, nasilenie procesów ekscytotoksyczności oraz osłabienie neurogenezy [12]. Wykazano także, że miana przeciwciał antyserotoninowych są znacząco wyższe u pacjentów z ChAJ, szczególnie u tych z melancholią, w porównaniu z grupą kontrolną, a procesy autoimmunologiczne są bardziej nasilone u pacjentów, którzy przebyli trzy epizody depresyjne, w porównaniu z przebyciem jednego czy dwóch epizodów. Wynika z tego, że odpowiedź autoimmunologiczna skierowana przeciw serotoninie może istotnie zaburzać jej metabolizm oraz jest w istotny sposób związana z liczbą wcześniej przebytych epizodów depresyjnych [13].

Wskazuje się na związek między objawami depresji a wpływem odpowiedzi zapalnej na układ noradrenergiczny, poprzez obniżenie gęstości aksonów neuronów adrenergicznych pod wpływem interferonu-alfa. Ponadto pacjentów z ChAJ charakteryzuje zmniejszony obrót kwasu homowanilinowego, głównego metabolitu dopaminy, a powtarzający się stres poprzez zwiększone stężenie glikokortykosteroidów może prowadzić do sensytyzacji dopaminergicznego układu mezolimbicznego [14]. Portella i wsp. [15] wykazali zmiany stężeń kwasu glutaminowego i cholicy w zależności od czasu trwania choroby. Stężenia kwasu glutaminowego w części brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej mierzone za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego były ujemnie skorelowane z czasem trwania choroby, natomiast stężenia cholicy wykazały w tym względzie dodatnią korelację.

Badania w ChAJ wskazują nadmierną aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i upośledzenie mechanizmu sprzężenia zwrotnego, manifestowane przez podwyższone stężenia kortyzolu, zaburzenie rytmu dobowego sekrecji kortyzolu, dysfunkcję receptorów glikokortykoidowych, nadmierne wydzielanie kortykoliberyny (CRH) oraz nieprawidłowe wyniki w teście hamowania deksametazonem. Maes i wsp. [16] wykazali, że nadaktywność osi PPN może być związana ze zwiększoną produkcją cytokin prozapalnych, a mechanizm upośledzonego sprzężenia zwrotnego osi PPN w depresji może być spowodowany działaniami zależnymi od IL-2 i IL-1 beta. Wykazano także korelację między brakiem hamowania sekrecji kortyzolu w teście deksametazonowym a czasem trwania choroby i ryzykiem nawrotu [17], a także korelację między zwiększoną sekrecją ACTH i kortyzolu w teście deksametazon-CRH a liczbą przebytych epizodów i ryzykiem nawrotu [18].

Wykazano także nieprawidłowe stężenia czynników neurotrofowych w depresji, głównie obniżone stężenie czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (brain derived neurotrophic factor – BDNF), prowadzące do zaburzeń neurogenezy w hipokampie i zmniejszenia przeżywalności komórek poprzez nasilenie apoptozy. Ponadto BDNF zdaje się korelować z ciężkością i nawrotowością ChAJ, jego stężenie jest niższe u osób nieleczonych w porównaniu z osobami przyjmującymi leki przeciwdepresyjne, a spadek może wpływać na opóźnienie osiągnięcia poprawy. Zmniejszona ekspresja BDNF może powodować podatność na chorobę, będąc konsekwencją zmniejszonej rezerwy neuronalnej i zmniejszonego przeżycia neuronów [19].

Wszystkie omówione składowe obciążenia allostatycznego związane są z występowaniem zależnych od stadium choroby zmian w mózgu, przynosząc dowody na strukturalną neuroprogresję. Jedną z najczęściej powtarzanych obserwacji, potwierdzoną w kilku metaanalizach, jest zmniejszenie objętości hipokampa w związku z liczbą przeżytych epizodów, ale też z czasem trwania choroby [20, 21]. Donoszono też o zmianach strukturalnych w innych obszarach mózgu, m.in. w jądrze migdałowatym, korze oczodołowo-czołowej, przednim zakręcie obręczy, zwojach podstawy i przysadce mózgowej [22]. Wykazano również, że istnieje korelacja między liczbą przeżytych epizodów a spadkiem objętości istoty szarej wyspy oraz ujemna korelacja z metabolizmem w części podkolanowej przedniego zakrętu obręczy mierzonym za pomocą badania PET [23].

W pracy z 2007 roku Fava i Tossani [24] rozwinęli koncepcję etapów przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej, przedstawiając model kontinuum pięciu następujących po sobie stadiów. Etap pierwszy (inaczej faza prodromalna) polega na obecności czynników ryzyka bez objawów depresyjnych (faza 1a) lub występowaniu objawów subdepresyjnych nieosiągających rozmiaru epizodu depresji (faza 1b). Do najczęstszych należą lęk, niepokój i drażliwość, a także anhedonia i zaburzenia snu. Objawy, które w największym stopniu korelują z wystąpieniem epizodu depresji, to poczucie bezwartościowości i życzenie śmierci. Na tym etapie stresujące wydarzenia życiowe oddziałują na objawy prodromalne, a osoby z objawami chorobowymi, które doświadczyły trudności życiowych, są bardziej podatne na wystąpienie depresji [25]. Objawy prodromalne (np. niepokój, drażliwość) związane są z osłabieniem metabolizmu serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym, zaburzeniem funkcji receptora 5HT1A i 5HT2 oraz osi PPN [26].

Jeżeli objawy subdepresyjne osiągną odpowiednie nasilenie, dochodzi do rozwoju pierwszego epizodu depresji (faza 2). Następnie dochodzi do fazy rezydualnej (faza 3), gdzie występuje pełna remisja i objawy chorobowe są nieobecne (faza 3a) lub rozpoznaje się dystymię (faza 3b). Obecność objawów rezydualnych wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, ryzykiem nawrotu, samobójstwa czy przejścia w fazę przewlekłą [27]. Model przebiegu podkreśla również podobieństwo pomiędzy objawami prodromalnymi i rezydualnymi oraz zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu depresji przy ich obecności. Okazało się że 70% objawów rezydualnych występuje w fazie prodromalnej choroby, a w przypadku lęku uogólnionego i drażliwości wskaźnik ten wynosi 90% [28]. Pozostałe najczęstsze objawy rezydualne to zmniejszenie codziennej aktywności, obniżony nastrój, poczucie winy, brak apetytu, zmęczenie oraz bezsenność.

W fazie 4 dochodzi do nawrotu choroby (stadium 4a), a jeżeli obecna była wcześniej dystymia, rozpoznaje się tzw. „podwójną depresję” (stadium 4b). Najistotniejszymi czynnikami ryzyka nawrotu jest obecność objawów rezydualnych oraz zmienionych parametrów markerów biologicznych (np. w teście hamowania deksametazonem). W stadium 5 dochodzi do przewlekłego przebiegu choroby, gdzie epizod depresji trwa dłużej niż 2 lata bez występowania okresów remisji.

Współistniejące z depresją choroby somatyczne mogą być traktowane jako pochodna liczby przeżytych epizodów. W tym kontekście współchorobowości ma ścisły związek z przedwczesnymi zgonami chorych, gdyż liczba potencjalnie utraconych lat

życia, spowodowana głównie chorobami sercowo-naczyniowymi, szacowana jest na 13–28 lat [29]. Depresja jest również czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia: stwierdzono związek między liczbą przebytych epizodów a ryzykiem rozwoju otępienia w ciągu życia, które było 2-krotnie większe przy przebyciu 4 epizodów, a każdy kolejny epizod dodatkowo zwiększał to ryzyko [30]. Cusci i wsp. [31] wykazali, że liczba przebytych epizodów korelowała ze spadkiem poziomu empatii, a Gorwood i wsp. [32] obserwowali korelację między zaburzeniami pamięci odroczonej (przypominanie odroczone) a liczbą przebytych epizodów i czasem trwania choroby.

Metoda „stagingu” ChAJ pozwala nie tylko na ocenę ciężkości choroby, ale uwzględnia także inne czynniki, takie jak obecność wsparcia społecznego, mechanizmów adaptacyjnych, odporności, reakcji na sytuacje stresowe czy utraty w przeszłości, osobowości przedchorobowej i cech osobowościowych, a także motywacji i współpracy pacjenta w leczeniu. Oprócz postawienia diagnozy w trakcie trwania obecnego epizodu określa ona pacjenta w perspektywie kontinuum przebiegu choroby i pozwala na dobór optymalnej dla danej osoby strategii terapeutycznej i ocenę rokowania. W odpowiedzi na te potrzeby w kolejnych latach powstały także modele stadiów choroby afektywnej jednobiegunowej w zależności od stopnia lekooporności.

Tabela 1. **Koncepcja etapów przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej (zmodyf., wg Fava i Tossani, 2007)**

Stadium choroby	Opis
Stadium 1	Obecność czynników ryzyka bez objawów depresyjnych (faza 1a) lub występowanie objawów subdepresyjnych nieosiągających rozmiaru epizodu depresji (faza 1b)
Stadium 2	Pierwszy epizod depresji
Stadium 3	Faza rezydualna z pełną remisją (faza 3a) lub dystymia (faza 3b).
Stadium 4	Nawrót choroby (faza 4a) lub „podwójna depresja”, jeżeli wcześniej występowała dystymia (faza 4b).
Stadium 5	Przewlekły przebieg choroby (epizod depresji trwa ponad 2 lata)

### Stadia oporności depresji na leczenie

Od momentu wprowadzenia 40 lat temu idei depresji lekoopornej [33], wiele uwagi poświęca się jej kryteriom i strategiom terapeutycznym. Ustalanie stadiów oporności depresji na leczenie jest częścią szerszego podejścia do koncepcji etapów przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających. Znając stadia choroby, można optymalizować leczenie i przewidywać dalszy przebieg schorzenia u pacjentów, którzy dotychczas byli postrzegani pod względem prognostycznym czy terapeutycznym tak samo ze względu na tę samą diagnozę [34].

Najczęściej stosowana definicja depresji lekoopornej (treatment-resistant depression – TRD) określa ją jako brak remisji po 2 kolejnych kuracjach lekami przeciwdepresyjnymi o odmiennych mechanizmach działania, stosowanymi w odpowiednich

dawkach i przez odpowiednio długi okres, przy pełnej współpracy ze strony pacjenta. Część badaczy proponuje włączenie do kryteriów rozpoznania depresji lekoopornej nieskuteczność terapii elektrowstrząsowej oraz nawrót objawów tego samego epizodu po okresie istotnej poprawy klinicznej [35, 36].

Przez odpowiednio długi czas trwania kuracji rozumie się okres przynajmniej 6–8 tygodni stosowania maksymalnych tolerowanych dawek terapeutycznych leków przeciwdepresyjnych właściwie dobranych dla konkretnego pacjenta, to znaczy z uwzględnieniem rodzaju depresji, typu choroby afektywnej, ograniczeń i przeciwwskazań.

Czas leczenia przeciwdepresyjnego koniecznego do osiągnięcia odpowiedniego efektu terapeutycznego u pacjentów z depresją lekooporną może sięgać 10 tygodni, a u osób w wieku podeszłym do momentu uzyskania zadowalającej poprawy może upłynąć 12 lub więcej tygodni. Ustalono również, by depresję lekooporną rozpoznawać wtedy, gdy w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HDRS) pacjent uzyskuje co najmniej 16 punktów [37].

Na oporność depresji na farmakologiczne leczenie wpływają różne dodatkowe czynniki kliniczne, biologiczne i społeczno-demograficzne. Należy zwrócić uwagę na podtyp depresji (melancholiczna, psychotyczna, atypowa), współwystępowanie zaburzeń psychicznych (szczególnie zaburzeń lękowych, zaburzeń osobowości, nadużywania alkoholu i innych substancji psychoaktywnych) oraz płeć i wiek zachorowania. Niektóre dane wskazują, że u kobiet występuje słabsze niż u mężczyzn działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), ale lepsze inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO). W niektórych badaniach wykazano, że występowanie chorób afektywnych u członków rodziny wiązało się z wcześniejszym zachorowaniem i przewlekłym przebiegiem, co z kolei zwiększa ryzyko wystąpienia depresji lekoopornej [38, 39].

W ostatnim przeglądzie tego zagadnienia dokonany w 2012 roku Ruhe i wsp. [40] wymieniają kilka modeli stadiów lekooporności depresji. Pierwszy model, który w roku 1997 zaproponowali Thase i Rush, wyodrębnia 5 stopni lekooporności [41]. Klasyfikacja ta opiera się na liczbie i grupach leków przeciwdepresyjnych, które okazały się nieskuteczne, w kolejności od częściej stosowanych (TLPD i SSRI) do rzadszych metod leczenia (IMAO, elektrowstrząsy – EW). Stopień 1 to co najmniej 1 nieskuteczna próba adekwatnego leczenia 1 LPD z głównych grup. Stopień 2 to co najmniej 2 nieskuteczne próby adekwatnego leczenia co najmniej 2 LPD z różnych grup. Stopień 3 spełnia kryteria 2 stopnia oporności oraz niepowodzenie adekwatnego leczenia przy zastosowaniu TLPD. Stopień 4 spełnia kryteria 3 stopnia oporności oraz niepowodzenie adekwatnego leczenia lekiem z grupy IMAO. Stopień 5 spełnia kryteria 4 stopnia oporności oraz niepowodzenie leczenia EW. Ograniczenie tej metody wynika z tego, że nie uwzględnia ona intensywności terapii w odniesieniu do dawek i czasu trwania każdej próby leczenia, a także roli potencjalizacji i leczenia skojarzonego.

Drugim rodzajem klasyfikacji jest European Staging Method [42]. Podstawą tego modelu jest brak istotnej poprawy po 1 adekwatnej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym podawanym w dawkach terapeutycznych przez 6-8 tygodni. Depresja lekooporna to oporność na dwie lub więcej próby adekwatnego leczenia, gdzie czas trwania terapii: TRD 1: 12–16 tyg., TRD 2: 18–24 tyg., TRD 3: 24–32 tyg., TRD 4: 30–40 tyg., TRD

5: 36 tyg.–1 rok. Depresja przewlekła lekooporna to oporność na różne próby leczenia, w tym metody potencjalizacji terapii, a czas trwania leczenia wynosi co najmniej 12 miesięcy. Klasyfikacja europejska wprowadza pojęcie depresji przewlekłej lekoopornej, za którą uznaje się oporny na leczenie epizod depresji trwający powyżej roku mimo prawidłowo prowadzonego leczenia.

Kolejną klasyfikacją lekooporności depresji jest Massachusetts General Hospital Staging Method (MGH-S) [43]. W modelu tym uwzględniana jest liczba nieudanych prób leczenia oraz ich intensywność, a także działania mające na celu optymalizację każdej podejmowanej interwencji terapeutycznej, ze szczególnym uwzględnieniem braku skuteczności leczenia EW. Metoda ta w największym stopniu uwzględnia różne czynniki wpływające na lekooporność depresji, przez co jest bardziej miarodajna od innych klasyfikacji. Jej ograniczeniem jest jakość uzyskiwanych danych (od pacjenta, z dokumentacji medycznej). Zastrzeżenia budzi też punktacja odpowiadająca poszczególnym próbom leczenia, która została ustalona w sposób umowy, a nie potwierdzony empirycznie: 1) brak odpowiedzi na każde adekwatne (co najmniej 6 tyg. stosowania odpowiedniej dawki LPD) leczenie zarejestrowanym LPD daje łączny wynik oceniający nasilenie oporności (1 pkt za każdą próbę); 2) optymalizacja dawki i czasu trwania terapii, potencjalizacja każdej z prób leczenia lub terapia skojarzona (oceniane na podstawie Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment Response Questionnaire) zwiększa łączny wynik (0,5 pkt za każdą próbę lub potencjalizację); 3) terapia elektrowstrząsowa zwiększa łączny wynik o 3 pkt. Wyniki badania porównującego klasyfikację z Massachusetts General Hospital oraz model Thase'a i Rusha wskazują na znacznie większą zdolność przewidywania braku remisji tej pierwszej klasyfikacji, chociaż wyniki uzyskane dzięki zastosowaniu obu tych podejść były silnie skorelowane.

Ostatnią klasyfikacją jest Maudsley Staging Method (MSM) [44]. Jest to model wielowymiarowy, uwzględniający ilość nieskutecznych kuracji (w tym stosowanie potencjalizacji i EW) oraz czynniki związane z samą depresją, takie jak natężenie objawów i czas trwania danego epizodu. Metoda ta przedstawia zaawansowanie aktualnego epizodu jako wynik cyfrowy między 3 a 15. Dla modelu MSM potwierdzono przydatność do określania wyników zarówno krótko-, jak i długoterminowych leczenia depresji – pacjenci z wyższą punktacją przy przyjęciu mieli większe prawdopodobieństwo, że nie osiągną remisji przy wypisie oraz że wyższy wynik MSM związany był z dłuższym utrzymywaniem się objawów depresji w ciągu 7 lat od wypisania ze szpitala. Punktowane parametry w modelu MSM to: długość trwania epizodu depresji – za przebieg przewlekły (> 24 miesięcy) przyznaje się 3 punkty, nasilenie objawów – od podprogowych, którym przypisuje się 1 punkt, do bardzo nasilonych z objawami psychiatrycznymi – te punktuje się na 5; następnie uwzględnia się ilość nieudanych kuracji – tu wyróżnia się 5 poziomów, np. poziom I to nieudane kuracje 2 lekami przeciwdepresyjnymi i dostaje się za niego 1 punkt, a poziom V to powyżej 10 nieskutecznych kuracji przeciwdepresyjnych i otrzymuje on 5 punktów. Kolejne punkty – po jednym – dostaje się za zastosowanie potencjalizacji leczenia oraz za leczenie EW.



W ostatnich latach problem lekooporności depresji rozpatrywany jest coraz częściej w kontekście populacji pacjentów, u których rozpoznaje się zaburzenie typu spektrum ChAD lub tzw. dwubiegunowość podprogową (subthreshold bipolarity). Wykazano, że populacja ta stanowi istotny odsetek chorych, u których rozpoznaje się pierwszy lub kolejny epizod depresyjny. Publikacja badaczy niemieckich z 2009 roku dotyczyła oceny 2 210 osób w wieku 14–24 lat z okręgu monachijskiego. Wśród 488 osób, u których obecnie lub w przeszłości stwierdzano epizod depresyjny, u 41,4% wykazano cechy „dwubiegunowości podprogowej” [45]. W roku 2011 Angst i wsp. [46] przedstawili rezultaty badania BRIDGE wykonanego w grupie 5 635 pacjentów z epizodem depresyjnym. W grupie tej 903 pacjentów (16%) spełniało kryteria DSM-IV dla choroby afektywnej dwubiegunowej, natomiast dodatkowo u 31% pacjentów wykazano pewne cechy dwubiegunowości (bipolar specifier criteria).

Korespondują z tym wyniki polskiego badania TRES-DEP, które miało na celu ocenę użyteczności kwestionariusza Mood Disorder Questionnaire (MDQ) i skali Hypomania Checklist-32 (HCL-32) dla rozpoznania dwubiegunowości u pacjentów z pierwszym lub nawracającym epizodem depresyjnym oraz ocenę znaczenia dwubiegunowości u takich pacjentów w kontekście gorszego efektu terapeutycznego leków przeciwdepresyjnych. W badaniu uczestniczyło 150 ośrodków psychiatrycznych ze wszystkich regionów Polski, a końcowa analiza obejmowała 1 051 pacjentów (299 mężczyzn, 752 kobiety). W badanej grupie kryteria dwubiegunowości wg HCL-32 spełniło 37,5%, a wg MDQ – 20% badanych. Osoby, które uzyskały pozytywne wyniki w skalach HCL-32 i MDQ, charakteryzowały się większym obciążeniem rodzinnym zaburzeniami psychicznymi (depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, alkoholizm, samobójstwa) oraz cięższym przebiegiem choroby (wcześniejszy początek choroby, większa liczba epizodów depresyjnych, większa liczba hospitalizacji i większa liczba prób samobójczych). Istotnie większe nasilenie cech dwubiegunowości mierzone skalami HCL-32 i MDQ występowało w grupie pacjentów z depresją, w której działanie leków przeciwdepresyjnych było mniej korzystne [47].

Jedną z najbardziej istotnych konsekwencji dwubiegunowości podprogowej jest gorsza reakcja terapeutyczna na stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Autor niniejszego artykułu dokonał analizy badań wykonanych w ostatnich latach dotyczących reakcji na leki przeciwdepresyjne w zależności od cech dwubiegunowości, jak również potencjalizacji działania leków przeciwdepresyjnych przez leki normotymiczne (mood stabilizers) stosowane w ChAD [48]. Analiza wykazała istotny związek między słabszą skutecznością leków przeciwdepresyjnych a występowaniem cech dwubiegunowości u pacjentów, u których rozpoznawano depresję. Okazało się, że skuteczność w zakresie potencjalizacji leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej wykazują nie tylko leki normotymiczne I generacji (głównie sole litu), ale również II generacji, takie jak lamotrygina oraz atypowe leki przeciwpyschotyczne (głównie kwetiapina, olanzapina czy aripiprazol). Niektóre z tych ostatnich zyskały już oficjalne rekomendacje do takiego stosowania.

Tabela 2. **Modele lekooporności choroby afektywnej jednobiegunowej**

Klasyfikacja lekooporności	Zasady
Model według Thase'a i Rusha [41]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 5 stopni lekooporności</li> <li>1. nieskuteczna <math>\geq 1</math> próba adekwatnego leczenia LPD z głównych grup;</li> <li>2. nieskuteczne <math>\geq 2</math> próby adekwatnego leczenia LPD z różnych grup;</li> <li>3. stopień 2 oporności + nieskuteczne adekwatne leczenie TLDP;</li> <li>4. stopień 3 oporności + nieskuteczne adekwatne leczenie lekiem z grupy IMAO;</li> <li>5. stopień 4 oporności + niepowodzenie leczenia EW</li> </ul>
European Staging Method [42]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– brak istotnej poprawy po 1 adekwatnej kuracji LPD podawanym przez 6–8 tygodni</li> <li>– TRD – oporność na <math>\geq 2</math> próby adekwatnego leczenia; TRD 1: 12–16 tyg., TRD 2: 18–24 tyg., TRD 3: 24–32 tyg., TRD 4: 30–40 tyg., TRD 5: 36 tyg.–1 rok</li> <li>– przewlekła TRD – oporność na różne próby leczenia, w tym potencjalizacji przy czasie trwania leczenia minimum 12 miesięcy</li> </ul>
Massachusetts General Hospital Staging Method (MGH-S) [43]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– uwzględnia liczbę nieudanych prób leczenia i ich intensywność oraz działania mające na celu optymalizację każdej podejmowanej interwencji terapeutycznej, ze szczególnym uwzględnieniem braku skuteczności leczenia EW</li> </ul>
Maudsley Staging Method (MSM) [44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>– uwzględnia liczbę nieskutecznych kuracji (w tym stosowanie potencjalizacji i EW) oraz nasilenie objawów i czas trwania epizodu depresji</li> <li>– punktowane parametry: długość trwania epizodu depresji, nasilenie objawów, liczba nieskutecznych kuracji</li> <li>– 5 poziomów: poziom 1: nieskuteczne kuracje 2 LPD poziom 5: nieskutecznych <math>\geq 10</math> kuracji LPD</li> <li>– punkty uzyskuje się również za zastosowanie potencjalizacji i leczenie EW</li> </ul>

LPD – lek przeciwdepresyjny; TLDP – trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny; IMAO – inhibitor monoaminooksydazy (nieselektywny); EW – elektrowstrząsy; TRD – depresja lekooporna (treatment-resistant depression)

### Konwersja diagnostyczna depresji okresowej w chorobę afektywną dwubiegunową

Istotnym elementem przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej jest możliwość jej konwersji w chorobę afektywną dwubiegunową. Tak jak jednym z elementów oporności depresji na stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest subkliniczna dwubiegunowość, tak depresja oporna na leczenie stanowi czynnik ryzyka konwersji diagnostycznej z depresji jednobiegunowej do choroby afektywnej dwubiegunowej. Największe badanie w tym zakresie na dwóch dużych kohortach pacjentów z depresją (1 485 osób w 2000 roku i 2 459 osób w 2003 roku) w kontekście późniejszej konwersji w ChAD wykonali ostatnio badacze z Tajwanu. U 7,6–12,1% badanych doszło do konwersji w ChAD w ciągu 2–3 lat, częściej z depresją lekooporną (ok. 26%) niż z depresją nielekooporną (ok. 8%) [49].

Choroba afektywna dwubiegunowa w 50% przypadków rozpoczyna się od epizodu depresji. Do czasu wystąpienia ewidentnego i rozpoznanego epizodu hipomaniakalnego lub maniakalnego występuje różna liczba epizodów depresyjnych i stawia się rozpoznanie depresji okresowej. Sytuacja ta może trwać przez wiele lat. Odzwierciedla to wyniki badań epidemiologicznych wskazujących, że u 1/3 pacjentów okres od pierwszych objawów (głównie depresji) do rozpoznania ChAD wynosi ok. 10 lat [50].

Badanie NIMH Collaborative Depression Study obejmujące 559 chorych na depresję wykazało, że w trakcie 11-letniej katamnezy u 8,6% nastąpiła zmiana rozpoznania na ChAD II, a u 3,9% na ChAD I [51]. Dużo wyższe wyniki uzyskali Goldberg i wsp. [52] u 74 chorych na depresję obserwowanych przez 15 lat, z których u 27% nastąpiła zmiana rozpoznania na ChAD II i u 19% na ChAD I.

Angst i wsp. [53] oceniali 406 pacjentów, których badano średnio przez 20 lat od ujawnienia się pierwszego epizodu depresji. Zmiana rozpoznania na ChAD typu I wynosiła 1% pacjentów na rok, a na ChAD typu II 0,5% pacjentów na rok. Czynniki ryzyka konwersji do ChAD I była płeć męska i wczesny początek choroby, a do ChAD II płeć żeńska, późniejszy początek choroby i obciążenie rodzinne stanami (hipo) maniakalnymi. Autorzy konkludują, że ryzyko konwersji diagnostycznej z depresji nawracającej w chorobę afektywną dwubiegunową jest stałe i wynosi 1,5% populacji pacjentów na rok, a każdy nowy epizod depresji zwiększa ryzyko wystąpienia stanu manii lub hipomanii

W roku 2013 opublikowano jak dotychczas jedyne polskie badanie pochodzące z ośrodka krakowskiego poświęcone konwersji diagnostycznej depresji okresowej do choroby afektywnej dwubiegunowej. Było to badanie retrospektywne historii chorób 122 pacjentów z początkowym rozpoznaniem depresji. Okres obserwacji wynosił 5–37 lat (średnio 18 lat). Konwersję diagnostyczną stwierdzono u 40 pacjentów (32,8%), średnio po 9,3 roku ( $\pm 8,6$ ). Konwersja ta wynosiła 1,8% na rok i była częstsza u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, częstszymi epizodami choroby, częstszymi hospitalizacjami oraz u osób z depresją oporną na stosowanie leków przeciwdepresyjnych [54].

Ostatnia metaanaliza tego zagadnienia, którą wykonali Baldessarini i wsp. [55], obejmowała 12 badań, włączając również badanie polskie wykonane przez Dudek i wsp. [54]. Ogólna populacja pacjentów wynosiła 58 tys., na co największy wpływ miało badanie, jakie wykonali Martin i wsp. [56], obejmujące 50 tys. pacjentów oraz wspomniane już badanie Li i wsp. [49]. Analiza ta wykazała średnią roczną częstość konwersji z ChAJ w ChAD jako 1,79% (CI 1,1–2,48), co jest zbieżne z wynikami badań Angsta i wsp. [53], jak również wynikami badania polskiego [54].

Opublikowana w roku 2013 praca autorów duńskich obejmowała 8 588 pacjentów z depresją jednobiegunową z objawami psychiatrycznymi, którzy byli obserwowani w latach 1995–2007. W tym czasie u 609 z nich (7,1%) nastąpiła zmiana rozpoznania na chorobę afektywną dwubiegunową. Jako czynniki ryzyka konwersji diagnostycznej stwierdzono wczesny początek choroby, częste nawroty depresji, samotne zamieszkiwanie, pobieranie renty, jak również niższy poziom wykształcenia [57].

### Uwagi końcowe

Jak wykazano w niniejszym artykule, etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej można rozpatrywać w kilku aspektach: patogenetycznym, terapeutycznym i diagnostycznym. Aspekt patogenetyczny związany jest z neuroprogresją choroby, której podstawą jest koncepcja allostazy i obciążenia allostycznego. Pozwala to na wyodrębnienie stadiów przebiegu choroby o określonych cechach klinicznych i zmianach biochemicznych. Aspekt terapeutyczny związany jest z lekoopornością depresji i może być rozpatrywany w kontekście kilku modeli w tym zakresie. Ważnym elementem lekooporności depresji jest tzw. dwubiegunowość podprogowa związana ze słabszym działaniem leków przeciwdepresyjnych. Aspekt diagnostyczny dotyczy możliwości zmiany rozpoznania depresji okresowej na rozpoznanie choroby afektywnej dwubiegunowej w przebiegu trwania choroby. Badania przeprowadzone w tym zakresie wskazują, że częstość takiej konwersji diagnostycznej wynosi 1,5% populacji chorych na depresję w ciągu roku.

### Piśmiennictwo

1. Wright JR Jr, Albert C. *Broders' paradigm shifts involving the prognostication and definition of cancer*. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012; 136: 1437–1446.
2. Fava GA, Kellner R. *Staging: a neglected dimension in psychiatric classification*. Acta Psychiatr. Scand. 1993; 87: 225–230.
3. Ferensztajn E, Rybakowski J. *Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2012; 46(4): 613–626.
4. Sterling P, Eyer J. *Allostasis: A new paradigm to explain arousal pathology*. W: Fisher S, Reason. red. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: John Wiley & Sons; 1988. s. 629–649.
5. McEwen BS. *Mood disorders and allostatic load*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 200–207.
6. Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 999–1010.
7. Copeland WE, Shanahan L, Worthman C, Angold A, Costello EJ. *Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis*. Biol. Psychiatry 2012; 71: 15–21.
8. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK. i wsp. *A meta-analysis of cytokines in major depression*. Biol. Psychiatry 2010; 67: 446–457.
9. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K. i wsp. *Oxidative stress markers in affective disorders*. Pharmacol. Rep. 2013; 65: 1558–1571.
10. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Leunis JC, Geffard M. *IgM-mediated autoimmune responses directed against multiple neoepitopes in depression: new pathways that underpin the inflammatory and neuroprogressive pathophysiology*. J. Affect. Disord. 2011; 135: 414–418.
11. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. *Epigenetic regulation in psychiatric disorders*. Nat. Rev. Neurosci. 2007; 8: 355–367.
12. Maes M, Leonard BE, Myint AM, Kubera M, Verkerk R. *The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to*

- lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35: 702–721.
13. Maes M, Ringel K, Kubera M, Berk M, Rybakowski J. *Increased autoimmune activity against 5-HT: a key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression.* J. Affect. Disord. 2012; 136: 386–392.
  14. Lambert G, Johansson M, Agren H, Friberg P. *Reduced brain norepinephrine and dopamine release in treatment-refractory depressive illness: evidence in support of the catecholamine hypothesis of mood disorders.* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 787–793.
  15. Portella MJ, de Diego-Adeliño J, Gómez-Ansón B, Morgan-Ferrando R, Vives Y, Puigdemont D. i wsp. *Ventromedial prefrontal spectroscopic abnormalities over the course of depression: a comparison among first episode, remitted recurrent and chronic patients.* J. Psychiatr. Res. 2011; 45: 427–434.
  16. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E, Suy E, Calabrese J. i wsp. *Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression.* Psychiatry Res. 1993; 49: 11–27.
  17. Coryell W. *DST abnormality as a predictor of course in major depression.* J. Affect. Disord. 1990; 19: 163–169.
  18. Appelhof BC, Huyser J, Verweij M, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E. i wsp. *Glucocorticoids and relapse of major depression (dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in relation to relapse of major depression.* Biol. Psychiatry 2006; 59: 696–701.
  19. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW, Kenis G, Prickaerts J. i wsp. *Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment.* Mol. Psychiatry 2011; 16: 1088–1095.
  20. Videbech P, Ravnkilde B. *Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies.* Am. J. Psychiatry 2004; 161: 1957–1966.
  21. McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. *A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder.* J. Psychiatry Neurosci. 2009; 34: 41–54.
  22. Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, Pujol J, Urretavizcaya M, Deus J, Harrison BJ. i wsp. *Cross-sectional and longitudinal assessment of structural brain alterations in melancholic depression.* Biol. Psychiatry 2011; 69: 318–325.
  23. Kimbrell TA, Ketter TA, George MS, Little JT, Benson BE, Willis MW. i wsp. *Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression.* Biol. Psychiatry 2002; 51: 237–252.
  24. Fava GA, Tossani E. *Prodromal stage of major depression.* Early Interv. Psychiatry 2007; 1: 9–18.
  25. Hammen C, Mayol A, deMayo R, Marks T. *Initial symptom levels and the life-event-depression relationship.* J. Abnorm. Psychol. 1986; 95: 114–122.
  26. Van Praag HM. *Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (SeCA depression).* Psychiatry Res. 1996; 65: 143–157.
  27. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. *The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder.* J. Affect. Disord. 1997; 45: 5–17.
  28. Mahnert FA, Reicher H, Zalandek K, Zapotoczky HG. *Prodromal and residual symptoms in recurrent depression.* Eur. Neuropsychopharmacol. 1997; 7: 158–159.

29. Colton CW, Manderscheid RW. *Congruencies in increased mortality rates, years of potential life lost, and causes of death among public mental health clients in eight states*. *Prev. Chronic Dis.* 2006; 3: A42.
30. Kessing LV, Andersen PK. *Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder?* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1662–1666.
31. Cusi AM, Macqueen GM, Spreng RN, McKinnon MC. *Altered empathic responding in major depressive disorder: relation to symptom severity, illness burden, and psychosocial outcome*. *Psychiatry Res.* 2011; 188: 231–236.
32. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. *Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients*. *Am. J. Psychiatry* 2008; 165: 731–739.
33. Heimann H. *Therapy-resistant depression: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes*. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 1974; 7: 139–144.
34. Berlim MT, Turecki G. *Definition, assessment and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods*. *Can. J. Psychiatry* 2007; 52: 46–54.
35. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. *Treatment-refractory depression: definitions and characteristics*. *Depress. Anxiety* 1997; 5: 154–164.
36. Fava M. *Diagnosis and definition of treatment-resistant depression*. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 649–659.
37. Rush AJ, Thase ME, Dube S. *Research issues in the study of difficult-to-treat depression*. *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 743–753.
38. Kornstein SG, Schneider RK. *Clinical features of treatment-resistant depression*. *J. Clin. Psychiatry* 2001; 62(supl. 16): 18–25.
39. Fagiolini A, Kupfer DJ. *Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression?* *Biol. Psychiatry* 2003; 53: 640–648.
40. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. *Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review*. *J. Affect. Disord.* 2012; 137: 35–45.
41. Thase ME, Rush AJ. *When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders*. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58(supl. 13): 23–29.
42. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O. i wsp. *Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999; 9: 83–91.
43. Petersen T, Papakostas GI, Posternak MA, Kant A, Guyker WM, Iosifescu DV. i wsp. *Empirical testing of two models for staging antidepressant treatment resistance*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 336–341.
44. Fekadu A, Wooderson S, Markopoulou K, Cleare AJ. *A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley Staging Method*. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 177–184.
45. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU. i wsp. *Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 1341–1352.
46. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A. i wsp. *Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68: 791–798.

47. Rybakowski JK, Dudek D, Pawłowski T, Łojko D, Siwek M, Kiejna A. *Use of the Hypomania Checklist-32 and The Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1,051 patients with major depressive disorder*. Eur. Psychiatry 2012; 27: 577–581.
48. Rybakowski JK. *Bipolarity and inadequate response to antidepressant drugs. Clinical and psychopharmacological perspective*. J. Affect. Disord. 2011; 136: e13–e19.
49. Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY. i wsp. *Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study*. Br. J. Psychiatry 2012; 200: 45–51.
50. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. *Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64: 161–174.
51. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M. i wsp. *Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 114–123.
52. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. *Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression*. Am. J. Psychiatry 2001; 158: 1265–1270.
53. Angst J, Sellaro R, Stassen HH, Gamma A. *Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions*. J. Affect. Disord. 2005; 84: 149–157.
54. Dudek D, Siwek M, Zielińska D, Jaeschke R, Rybakowski J. *Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review*. J. Affect. Disord. 2013; 144: 112–115.
55. Baldessarini RJ, Faedda GL, Offidani E, Vázquez GH, Marangoni C, Serra G. i wsp. *Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder: a review*. J. Affect. Disord. 2013; 148: 129–135.
56. Martin A, Young C, Leckman JF, Mukonoweshuro C, Rosenheck R, Leslie D. *Age effects on antidepressant-induced manic conversion*. Arch. Ped. Adolesc. Med. 2004; 158: 773–780.
57. Ostergaard SD, Straszek S, Petrides G, Skadhede S, Jensen SO, Munk-Jørgensen P. i wsp. *Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2014; 16(2): 180–189.

Adres: Ewa Ferencztajn  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 4.02.2014  
Zrecenzowano: 1.03.2014  
Otrzymano po poprawie: 12.03.2014  
Przyjęto do druku: 14.10.2014