

İki Uçlu Depresyon ve Tedavisi

Kürşat ALTINTAŞ *, E. Timuçin ORAL **, Simavi VAHİP ***

ÖZET

İki uçlu bozukluk hastaları yaşamlarının üçte birini depresyonda geçirdikleri için depresif dönemler önemlidir. İki uçlu depresyonun tedavisiyle ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın son dönem randomize kontrollü çalışmalar ve doğal izlem çalışmalarından elde edilen yeni bilgiler, tedavilerin uygulama alanını genişletmiştir. İki uçlu depresyon tedavisindeki ana amaç, manik kaymayı ve döngü hızlanmasını önlemektir; bu durumda, manik kayma riski nedeniyle antidepresan tedavi kontrendike olabilir. İki uçlu depresyonla ilgili akut tedavi kılavuzları, duygudurum dengeleyicilerle tedaviyi vurgular. Sonuç olarak, akut iki uçlu depresyon tedavisinde en fazla randomize kontrollü çalışma lityumla yapılmıştır. Lamotrijinin de yeni çalışmalarda anlamlı etkinlik gösterdiği kanıtlanmış ve iki uçlu depresyonun tedavisinde önleyici olarak ruhsat alınmıştır.

Anahtar kelimeler: İki uçlu depresyon, döngü hızlanması, manik kayma, duygudurum dengeleyiciler, yeni kuşak antipsikotikler, koruyucu tedavi

Düşünen Adam; 2005, 18 (1): 48-54

ABSTRACT

Treatment of Bipolar Depression

Depressive episodes are significant in bipolar illness since patients can spend up to one-third of their lives in depression. Although the treatment of bipolar depression remains an understudied area, new data from randomized, controlled trials and naturalistic studies expanded the range of treatments available. The main aim in the treatment of bipolar depression is the prevention of the patient switching to mania and cycle acceleration, and antidepressant therapy may be contraindicated because of the risk for switching. Guidelines for the acute treatment of the bipolar depression emphasize treatment with a mood stabilizer, of which lithium has been the most thoroughly studied in randomized, controlled trials in acute bipolar depression. Lamotrigine had found significant efficacy in recent studies as well and got FDA approval for its effect on preventing new episodes.

Key words: Bipolar depression, cycle acceleration, manic switch, mood stabilizers, novel antipsychotics, prophylactic treatment

GİRİŞ

İki uçlu bozukluğun toplumun yaklaşık % 1'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Hastalar manik ve depresif durumlar arasında değişimle giden

duygudurum dalgalanmaları yaşamaktadırlar (1,2). Genetik çalışmalar, tek yumurta ikiz kordans yüzdelerinin % 85'e kadar yükseldiğini ve iki uçlu bozukluğun önemli ölçüde kalıtsal olduğunu göstermektedir (3). Toplumda iki uçlu

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Dr. ** Doç. Dr., *** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Prof. Dr.

bozukluğun yanlış tanı yüzdesi de yüksek görünmektedir. Hirschfeld ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada iki uçlu bozukluğu olan hastaların yaklaşık % 70'ine daha önce yanlış tanı konulduğu bildirilmiştir (4,5). Tanı zorluğunun temel sebepleri, hipomanik hatta manik dönemlerin hastalar tarafından anlatılmaması ve özellikle hipomaninin hoşa giden bir durum olmasıdır. İki uçlu bozukluğu olan hastaların %50'den fazlasında ilk hastalık dönemleri depresyon olarak yaşanır (6) ve atipik depresyon bulguları olan hiperfaji, hipersomni ve retardasyon iki uçlu depresyonda daha sık gözlemlenebilir. Bir çalışmada, tek uçlu depresyon tanı hastaların yaklaşık % 50'sinin aynı zamanda iki uçlu tip II bozukluk tanı ölçütlerini karşıladığı gösterilmiştir (7).

İki uçlu bozukluk tanısı için mani bulgularının varlığına ihtiyaç olduğu halde, hastalar manik dönemde olduklarından 3 kat daha uzun zaman depresif dönemde geçirirler (8). Manik dönemin hızlı remisyonu ve subjektif renkli görünümüne karşın; depresif dönemdeki hastaların remisyona ulaşması iki kat daha uzun zaman alabilir ve sonuç olarak ciddi sıkıntı ve yetersizlikler yaşanabilir. İki uçlu bozukluğu olanların % 10'undan fazlasının depresif dönem içindeyken suisid girişiminde bulunmaları beklenir. Depresyonun yarattığı sorunlara karşın, daha çok hastalığın manik dönemine odaklanılmıştır. Mani üzerinde yoğunlaşılmasının bazı nedenleri hastalığın gürtlü seyri yanında, tüm depresyonların aynı olduğunun düşünülmesi, yetersiz tedavi seçenekleri ve bugüne kadar ilaç endüstrisinin depresyona yeterli ilgi göstermemeleri olabilir.

Emil Kraepelin, izlediği hastaların en az yarısında depresyonun maniden daha önce olduğunu veya ardından maninin geldiğini gözlemiştir. Kraepelin'in gözlemlerine kadar yineleyen duygudurum bozuklukları şizofreniden farklı bir

durum olarak tanımlanmamıştı. Yineleyen depresyonun değişik tiplerinin manik dönem öyküsü ile ayırt edilebildiği fikri gelişmeye başladıktan sonra, tek uçlu ve iki uçlu depresyonun benzerliği de sorgulandı. Araştırmacılar, kadınlarda depresif dönemlerin maniden daha sık olduğunu ve iki uçlu bozukluğu olanların tek uçlu depresyonlularından daha fazla depresif dönemi olduğunu öne sürdüler (8,9). İlk depresif dönem daha fazla depresif yinelemeyle sonuçlanmakta ve bu hastalarda hastalık daha şiddetli seyretmektedir. Dunner ve arkadaşları tek uçlu yineleyen depresyonlu hastalarda % 5 iki uçlu bozukluk gelişme ihtimali olduğunu bildirmiştir. Sonraki çalışmalarda daha yüksek (% 20-40) dönüşüm riski bildirilmiştir (10). Akiskal ve arkadaşları tek uçlu depresyonun iki uçlu bozukluğa dönüşüm ön görücülerinin; erken başlangıç, atipik özellikler ve postpartum başlangıç veya manik kayma olduğunu bildirmiştir (11). Akiskal, duygudurum dalgalanması, gün içi değişim ve sosyal anksiyetenin iki uçlu bozukluğu, tek uçludan anlamlı derecede ayırt eden etkenler olduğunu ileri sürmüştür (12).

Tek uçlu Depresyonun İki Uçlu Depresyondan Ayrımı

Major depresif bozukluk kadınlarda erkeklere oranla 2 kat daha sık görülürken; iki uçlu bozukluğun her iki cinste yaygınlığı eşittir. İki uçlu bozukluğun depresif dönemleriyle tek uçlu depresyonu birbirinden ayırmak için; klinik seyir, hastalık öncesi ve yapısal özellikler, ailede hastalık öyküsü, biyolojik veriler ve tedaviye yanıt göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı uzmanlar yalnızca manik dönemin duygudurum bozukluğu alt tiplerini belirlediğini belirtmişlerdir. Diğerleri ise iki uçlu depresyonun tek uçlu depresyondan; artmış psikoz prevalansı, erken başlangıç yaşı, daha belirgin psikomotor retardasyon ile ayrıldığını vurgulamıştır (8).

MacQueen ve ark., iki uçlu bozukluk depresif dönem sayısının, hastaların işlevselliğinin ve iyilik halinin en güçlü belirleyicisi olduğunu bildirmiştir (13). Altshuler ve ark. ise, kronik eşikaltı depresif belirtilerin iki uçlu bozukluk hastalarında işlevsellikteki bozulmanın en güçlü öngörücüsü olduğunu bulmuştur (14). İki uçlu bozukluk hastalarında, tek uçludan daha az ajitasyon, anksiyete ve somatizasyon görülmekte ve hastalık dönemleri görece kısa, gün içi değişimi gösteren, duygudurum dalgalanması ve de-realizasyon sergilemektedir. Tek uçlu depresyon hastaları, suisid düşünceleri, aile öyküsünde daha az depresyon ve retardasyon olan; uykusuzluğun olduğu, daha uzun süren şiddetli hastalık dönemlerine sahiptir. Lester iki uçlu hastaların, tek uçlu hastalardan daha fazla suisid girişiminde bulunduğunu (15); Isometsa ve ark. da iki uçlu bozukluk hastaları arasında kendine zarar verici davranışların daha yaygın olduğunu belirtmiştir (16). Sharma ve ark. tek uçlu hastalarda eşlik eden hastalık oranının 2 kat daha fazla olduğunu kanıtlamıştır (17).

Tedavi

İki uçlu depresyonun tedavisiyle ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın, son dönem randomize kontrollü çalışmalar ve doğal izlem çalışmalarından elde edilen yeni bilgiler, tedavilerin uygulama alanını genişletmiştir. İki uçlu depresyon tedavisindeki (a) var olan tedavi seçeneklerinin başarı derecesi (b) tek başına kullanıldığında duygudurum dengeleyicilerin etkinliği (c) depresyon tedavisinde antidepresanların etkisi (etkinlik, manik kaymaya sebep olma ve uzunlamasına seyri kötüleştirme) ve farklı sınıf antidepresanlar arasında bu etkilerin farklılığı (d) manik kaymayı ve döngü hızlanmasını önlemede duygudurum dengeleyicilerinin rolü; kritik konu başlıklarıdır (18). Bu alanlarda son zamanlarda daha fazla veri elde edilebilir hale gelmiş

tir. İki uçlu bozukluk tedavisinde kullanılan ilaçlar için yeni bir sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre, sınıf A (above = yukarı kelimesine göndermeyle) ajanlar mani bulgularının kontrolünde ve sınıf B (below = aşağı kelimesine göndermeyle) ajanlar ise, depresif bulguların kontrolünde etkilidir (19,20). Lamotrijin ve antidepresanlar Sınıf B ajanlar olarak sayılırken; Litium, valproat sodyum, olanzapin ise sınıf A ajanlar sayılırlar ve manik duygudurum dengeleyicileri olarak sınıflandırılırlar. İki uçlu bozukluk için uygun koruyucu tedavi seçimi sınıf A ve sınıf B ajanların kombinasyonundan oluşabilir.

Duygudurum Dengeleyicileri

Tedavi kılavuzları; iki uçlu depresyonun tedavisinde duygudurum dengeleyicilerinin önemini vurgulamaktadır (8,20). Bunun nedeni, duygudurum dengeleyicilerinin antidepresan etkiye sahip olduğuna inanılması ve bu ilaçların döngü hızlanmasına ve manik kaymaya sebep olmamasıdır (21). Sonuç olarak, akut iki uçlu depresyon tedavisinde en fazla randomize kontrollü çalışma lityumla yapılmıştır (22). Lityum tedavisi sırasında kan düzeyi <0,80 mmol/l olan hastalarda tedaviye imipramin veya paroksetin eklenmesi, plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı yarar sağlamamıştır (23). Serum konsantrasyonu >0,80 olan hasta grubunda ise, paroksetin eklenmesinin plaseboya kıyasla daha üstün antidepresan etkinlik gösterdiği görülmüştür. Hastaların rastgele bir duygudurum dengeleyicisi veya paroksetin ile duygudurum dengeleyicisi kullandığı bir çalışmada, iki tedavi grubu arasında antidepresan etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamış; iki grupta da başlangıca göre anlamlı düzelme görülmüştür (24). Fakat bazı çalışmalarda lityumun sürdürüm tedavisinde kullanıldığı sırada depresif bulguları kötüleştirmediği; ek olarak karma ve hızlı döngülü tip hastalarda ve madde kullanımıyla ilişkili iki uçlu bozukluğun

lityum tedavisine iyi yanıt vermediği belirtilmiştir (25). Tedaviye dirençli iki uçlu depresyon hastalarında, akut depresyonda karbamazepinin etkinliği 3 küçük plasebo kontrollü çalışmayla kanıtlanırken; valproat plaseboya göre anlamlı fark göstermemiştir (26,27). Valproat ile karşılaştırıldığında lityum, intihardan korumada daha büyük etkinliğe sahiptir (28). İki uçlu bozukluğun sürdürüm tedavisinde altın standart sayılan lityum, manik depresyemi geciktirmede depresif depresyeme göre daha etkili olabilir, ancak valproat ve karbamazepinin depresyonu önlemedeki etkinliği için yeterli kanıt yoktur (29). Randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda, lamotrijinin akut iki uçlu depresyonda manik kaymaya yol açmadan etkili olduğu gösterilmiştir (30,31). Lamotrijin 2003 yılında iki uçlu tip I bozukluğun sürdürüm tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi FDA'nın onayını aldığı halde, henüz akut depresyon tedavisinde onay almamıştı. Çalışmalarda lamotrijinin depresif dönemleri önlediği gösterilmiştir (29). Diğer duygudurum dengeleyicilerle tedavinin yetersiz kalabildiği bir alan olan iki uçlu depresyonda, lamotrijin yine de ilk sırada akla gelmektedir (28). Çeşitli çalışmalar lamotrijinin iki uçlu bozukluğun uzun dönem sürdürüm tedavisinde olduğu kadar akut iki uçlu depresyon tedavisinde de etkin olduğunu güçlü bir şekilde vurgulamıştır. Lamotrijinin duygudurum dengeleyici etkisinin altında yatan mekanizma günümüzde tam olarak bilinmemektedir, fakat son zamanlardaki çalışmalar ilgi çekici bilgiler sunmaktadır. Lamotrijin, lityuma benzer şekilde glutamat salınımını inhibe etmektedir ama duygudurum dengeleyici ve olası antidepresan etkisi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (32). Ayrıca lamotrijinin bazolateral amigdala GABA-A reseptörlerinin aracılık ettiği sinaptik iletiyi presinaptik kalsiyum girişi üzerinde direkt ya da indirekt bir etki yaparak baskıladığı da belirtilmiştir (33).

Antidepresanlar ve Manik Kayma Süreci

İki uçlu depresyonlu hastalarda manik kayma riski nedeniyle, tek başına antidepresan tedavi kontrendike olabilir. İki uçlu bozukluk hastalarının çoğunluğu sürdürüm tedavisinde en az iki ilaç kullanırlar. Duygudurum dengeleyicinin tek başına kullanılması yeterli antidepresan yanıt elde edemeyen hastalarda; sıklıkla antidepresanlar tedaviye eklenmekte fakat, bunun da 'ünlü' manik kayma sorununa neden olduğu iddia edilmektedir. Bazı çalışmalar antidepresanla birlikte duygudurum dengeleyici kullanımının, manik kayma riskini ortadan kaldırmadığını ancak bu riski azalttığını göstermektedir (34,35). Öte yandan, manik kayma fenomeninin "Hastalığın doğal seyri içinde bir evre mi?" yoksa ilaçların neden olduğu "İndüklenmiş bir tablo mu?" olduğu sorusunun yanıtı bugün de bilinmemektedir. Antidepresanlar arasında monamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), iki uçlu depresyonda daha etkili oldukları için trisiklik ajanlara tercih edilirler. İki uçlu depresyon hastalarında tranilsipromin ve imipraminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki tedavi grubunda da manik kayma oranları yaklaşık % 25 ve tranilsipromin daha etkili bulunmuştur (9). Bu çalışma bir tarafa bırakılırsa, iki uçlu depresyonda bir antidepresanın veya antidepresan sınıfının diğerleriyle karşılaştırıldığında daha etkili olduğunu gösteren kontrollü veya açık çalışma yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde bupropion kullanımı yaygın olmasına rağmen, iki uçlu depresyonda daha etkili olduğunu destekleyen pek fazla veri bulunmamaktadır.

Çelişkili sonuçlar olduğu halde, serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) daha güvenli olduğuna ve trisiklik antidepresanların (TSA) ise manik kaymaya neden olabileceğine inanılmaktadır (36-38). Diğer taraftan, şiddetli depresyonda SSRI'nın etkinliği de sorgulandığı (39,40), iki

uçlu depresyonun daha şiddetli olduğu gerçeği, hekimlerin SSRI reçete etmelerini zorlaştırmaktadır. Bazı yeni çalışmalar TSA ve SSRI'nın duyudurum dengeleyicilerle birlikte kullanılması sırasında görülen manik kayma oranlarının eşit olduğunu bildirmekte, depresyonun şiddetinin ve kişisel manik kayma öyküsünün manik kayma için asıl gösterge olduğunu ileri sürmektedir. Altshuler ve ark. uzun dönem antidepresan tedavisinin en azından iki uçlu hastaların küçük bir grubunda depresif depreşmeleri önlemede gerekliliğini sorgulamışlardır (41).

Yeni Antipsikotikler

Birinci ve ikinci kuşak antipsikotikler bazı ortak özelliklere sahip olsalar da, yeni kuşak ilaçlar daha iyi tolere edilmektedirler. Klasik antipsikotikler genellikle maniye kontrol etmede kullanılmaktadır fakat depresyon veya disforiye neden olabilirler (42,43). Yeni kuşak antipsikotikler, klasik antipsikotiklerle karşılaştırıldığında daha az depresyona yol açan özellikleri ve daha az ekstra piramidal yan etkileri nedeniyle akut iki uçlu depresyon tedavisinde seçilebilecek ilaçlardır. Olanzapinin plaseboyla karşılaştırıldığı bir çalışmada; olanzapin, tedavinin ilk haftasında plasebodan anlamlı derecede daha yüksek etkinliğe sahip bulunmuş ve manik kayma oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (44). Yayınlamamış çalışmalarda, olanzapinin depresif yinelemeleri önlemedeki etkinliği kanıtlanmamışken, manik yinelemeleri önlemedeki etkinliği gösterilmiştir (29). Son zamanlardaki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidonun hem monoterapi hem sürdürüm tedavisinde lityum ya da valproata ek olarak antidepresan ve antimanik etkinlik gösterdiğini bildirmiştir (25). Çalışmalar henüz tamamlanmamış olsa da klozapin ile ziprasidon ve aripiprazol gibi yeni kuşaktan diğer antipsikotiklerin de antidepresan

etkinliği olduğu iddia edilmektedir. Klozapin, şizofreni hastalarında psikotik bulgularda etkili olmasının yanı sıra depresif bulgularda ve saldırganlıkta da tedavi edici etkilere sahip olup; bu hastalarda intihara eğilimi azaltmaktadır (45). Aripiprazol ise dopamin D2 ve serotonin 5-HT1A reseptörlerine parsiyel agonistik, 5-HT2A reseptörlerine ise antagonistik etkisiyle farklı bir etki mekanizmasına sahiptir (46). Tedaviye dirençli psikotik özellikli olmayan tek uçlu depresyon hastalarında da antidepresan tedaviyi güçlendirmek amaçlı atipik antipsikotikler kullanılmaktadır. Barbee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; tedaviye dirençli tek uçlu depresyonlularda aripiprazolün antidepresan tedaviyi güçlendirmede etkili olduğu saptanmıştır (47). Ziprasidon ile ilgili sonuçlar da benzerdir. SSRI tedavisine dirençli depresyon hastalarında antidepresanlara eklendiğinde etkili olduğu belirtilmektedir (48). Ayrıca 1999-2003 yılları arasında ziprasidon tedavisiyle indüklenmiş 11 hipomani veya mani vakası bildirmiştir (49). Ancak literatürde hem ziprasidonun hem de aripiprazolün tek uçlu veya iki uçlu depresyonda etkinlikleriyle ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Diğer Tedavi Seçenekleri

Olanzapin-Fluoksetin kombinasyonu (OFC) kontrollü klinik bir çalışmada plaseboya üstün bulunmuştur ve iki uçlu depresyon tedavisindeki etkinliği FDA tarafından onaylanmıştır (50). OFC aynı çalışmada olanzapin monoterapisine de üstün bulunmuştur. Bununla birlikte, fluoksetinin uzun yarı ömrü ve aktif metaboliti nedeniyle OFC'nin manik kaymaya neden olabileceği endişeleri de vardır. İki uçlu depresyonun sürdürüm tedavisinde EKT'nin etkinliğine ilişkin çift kör kontrollü çalışma olmadığı halde, iki uçlu depresyon tedavisinde EKT de seçenekler arasında ön sıralarda yer alır (14). Diğer alternatif yöntemleri dopamin agonistlerinin (pramipe-

xol) kullanımı (51), fototerapi, bilişsel terapi veya grup eğitimini içeren psikoterapi (52,53) ve son zamanlarda omega-3 yağ asitlerinden oluşmaktadır (54). Ancak bunlardan hiçbirisinin akut dönem tedavide kesin etkisi gösterilememiştir.

SONUÇ

Manik kayma riskini azalttıkları ve olası depresif depresme veya yinelemelere karşı korudukları için, duygudurum dengeleyicileri iki uçlu depresyonun tedavisinde köşetaşlarıdır. Lityum, olanzapin ve lamotrijinin ise antidepresan ve koruyucu etkileri olduğunu öne sürmek için yeterli kanıt bulunmaktadır. Antidepresan monoterapisinin iki uçlu tip I bozukluğu olan hastalarda manik kaymayı kolaylaştırma riski nedeniyle göreceli olarak kontrendike olması, iki uçlu depresyonda atipik antipsikotiklerin antidepresan etkinliklerini de araştırma konusu haline getirmektedir. İki uçlu depresyonun uzun dönem tedavisinde, depresif depresme ve manik kayma riski arasında denge kurmak için, "Bir hasta remisyonundan sonra ne kadar süre daha antidepresanla sürdürüm tedavisine devam etmeli?" sorusu akla gelmektedir. İki uçlu depresyon tedavisinde önemli yaklaşımlar sıralandığı halde halen yeterince tanı konulmadığından da söz edilebilir; bu durum tanınal duyarlılığı düzeltmek için yeni eleme yöntemlerinin son zamanlardaki hazırlığıyla geliştirilebilir (8).

KAYNAKLAR

1. Keck PE Jr, McElroy SL, Arnold LM: Bipolar disorder. *Med Clin North Am* 85: 645-661, 2001.
2. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, et al: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276: 293-299, 1999.
3. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 60: 497-502, 2003.
4. 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*, 64: 161-174, 2003.
5. Ghaemi SN, Bohman EE, Goodwin FK: Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 61:804-808, 2000.
6. Angst J, Sellaro R: Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 48:445-457, 2000.
7. Benazzi F: Prevalence of bipolar II disorder in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord*. 43:163-166, 1997.
8. Thase ME, Sachs GS: Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry*. 48:558-572, 2000.
9. Himmelhoch JM: Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord*. 50(2-3):203-13, 1998.
10. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P: Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 148:910-916, 1991.
11. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR: The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am J Psychiatry*. 133:905-8, 1976.
12. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M: Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord*. 5: 115-28, 1983.
13. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F: Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 52: 114-23, 1995.
14. MacQueen GM, Young RT, Robb JC, Marriott M, Cooke RG, Joffe RT: Effect of number of episodes on wellbeing and functioning of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 101: 374-381, 2000.
15. Altshuler LL, Gitlin MJ, Mintz J, Leight KL, Frye MA: Subsyndromal depression is associated with functional impairment in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 63: 807-811, 2002.
16. Lester D: Suicidal behavior in bipolar and unipolar affective disorders: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 27: 117-21, 1993.
17. Isometsa E, Heikkinen M, Henriksson M, Aro H, Lonnqvist J: Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major Depressive suicides. *J Affect Disord*. 33: 99-106, 1995.
18. Sharma V, Mazmanian D, Persad E, Kueneman K: A comparison of comorbid patterns in treatment-resistant unipolar and bipolar depression. *Can J Psychiatry*. 40: 270-4, 1995.
19. Vahip S: Koruyucu sağaltımında yanıtın belirlenebilirliği üzerine. *3P Dergisi*. 8(S2): 19-22, 2000.
20. Ketter TA, Calabrese JR: Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. *J Clin Psychiatry*. 63: 146-151, 2002.
21. Herman E: Lamotrigine: a depressive mood stabiliser. 16th European College of Neuropsychopharmacology Congress. Prague, 2003.
22. Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN: The treatment of bipolar depression. *Bipol Disord* 2: 256-260, 2000.
23. Keck PE Jr, Nelson EB, McElroy SL: Advances in the pharmacologic treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*

- atry. 53:671-679, 2003.
24. Zornberg GL, Pope HG Jr: Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol.* 13: 397-408, 1993.
 25. Vacheron-Trystram MN, Braitman A, Cheref S, Auffray L: Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale.* 30(5): 417-24, 2004.
 26. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD: Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 158: 906-912, 2001.
 27. Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I: Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry.* 157:124-127, 2000.
 28. Lieberman DZ, Goodwin FK: Separate and concomitant use of lamotrigine, lithium, and divalproex in bipolar disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 6(6): 459-65, 2004.
 29. Baldassano CF, Ballas CA, O'Reardon JP: Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management.
 30. Sachs GS, Collins MC: A placebo-controlled trial of divalproex sodium in acute bipolar depression. 40th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Hawaii, 2000.
 31. Keck PE Jr, McElroy SL: New approaches in managing bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 64(suppl 1): 13-18, 2003.
 32. Hahn CG, Gyulai L, Baldassano CF, Lenox RH: The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. *J Clin Psychiatry.* 65(6): 791-804, 2004.
 33. Braga MF, Aroniadou-Anderjaska V, Post RM, Li H: Lamotrigine reduces spontaneous and evoked GABA-A receptor-mediated synaptic transmission in the basolateral amygdala: implications for its effects in seizure and affective disorders. *Neuropharmacology* 42: 522-9, 2002.
 34. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD: A double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry.* 60: 79-88, 1999.
 35. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh DA, Cora-Ocatelli G, Leverich GS, Post RM: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 20: 607-614, 2000.
 36. Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M: Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry.* 62: 249-255, 2001.
 37. Peet M: Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *British Journal of Psychiatry.* 164: 549-550, 1994.
 38. Parker G, Parker K: Which antidepressants flick the switch? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 37: 464-468, 2003.
 39. Vahip S, Kandemir C, Akdeniz F, Gönül A S&Vahip I: Manic switch rates and possible risk factors: 5-year retrospective evaluation from a university clinic. *Poster Abstracts. Bipol Disord* 6(s1): 25-41, 2004.
 40. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord.* 18: 289-99, 1990.
 41. Parker G: Is differential effectiveness of the newer and older antidepressants mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression? *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 106: 168-170, 2002.
 42. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, et al: Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry.* 160: 1252-62, 2003.
 43. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Denicoff KD, Leverich GS, Kupka R, Nolen WA: Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord.* 3: 259-265, 2001.
 44. Keck PE Jr, Mendlewicz J, Calabrese JR, Fawcett J, Suppes T, Vestergaard PA, Carbonell C: A review of randomized, controlled clinical trials in acute mania. *J Affect Disord.* 59 (suppl 1):S31-S37, 2002.
 45. Keck PE Jr, Strakowski SM, McElroy SL: The efficacy of atypical antipsychotics in the treatment of depressive symptoms, hostility, and suicidality in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 61 Suppl 3:4-9, 2000.
 46. Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, Stringfellow J, Ingenito G, Marder SR: Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 681-69, 2003.
 47. Barbee JG, Conrad EJ, Jamhour NJ: Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. *Ann Clin Psychiatry.* 16(4): 189-94, 2004.
 48. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, Murakami JL, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M: Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 65(2): 217-21, 2004.
 49. Rachid F, Bertschy G, Bondolfi G, Aubry JM: Possible induction of mania or hypomania by atypical antipsychotics: an updated review of reported cases. *J Clin Psychiatry.* 65(11): 1537-45, 2004.
 50. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM: Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 59 (suppl 6): 74-81, 1998.
 51. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, et al: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry.* 60: 1079-88, 2003.
 52. Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ: A placebo-controlled trial of pramipexole for bipolar depression. *American Psychiatric Association 155th Annual Meeting. Philadelphia,* 2002.
 53. Zaretsky A, Segal ZV, Gemar M: Cognitive therapy for bipolar depression. *Can J Psychiatry.* 44: 491-494, 1999.
 54. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parraon G, Corominas J: A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry.* 60:402-407, 2003.