

Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką, ultraszybką lub okołodobową zmianą faz

Rapid, ultra-rapid and ultradian cycling bipolar disorder

Agnieszka Kraszewska, Paweł Wójciak, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2013; 8, 2: 56–64

Adres do korespondencji:

lek. med. Agnieszka Kraszewska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: agnieszka_jan_84@tlen.pl

Streszczenie

Tematem pracy jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) z szybką oraz ultraszybką i okołodobową zmianą faz. Czwarta edycja amerykańskiego systemu diagnostycznego (*Diagnostic and Statistical Manual – DSM-IV*) definiuje ChAD z szybką zmianą faz (*rapid cycling bipolar disorder – RC*) jako ChAD o specyficznym przebiegu, obejmującym co najmniej cztery epizody dużej depresji, manii, stanu mieszanego lub hipomanii w ciągu roku, występujące w dowolnej konfiguracji. Częstość występowania RC wśród pacjentów z ChAD wynosi 13–20%. Jako ChAD z ultraszybką zmianą faz (*ultra-rapid bipolar disorder – uRC*) określają się naprzemienne fazy chorobowe trwające od kilku dni do kilku tygodni. Choroba afektywna dwubiegunowa z okołodobową zmianą faz (*ultradian cycling bipolar disorder – udRC*) definiowana jest jako zmiany faz chorobowych w ciągu tego samego dnia, co kilka godzin. Dwa ostatnie podtypy ChAD (uRC i udRC) nie zostały ujęte w klasyfikacji DSM-IV, a żadna z tych postaci ChAD nie została uwzględniona w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD-10*).

W niniejszym artykule dokonano próby podsumowania ww. podtypów ChAD z częstą zmianą faz, w tym uRC i udRC, ze szczególnym uwzględnieniem obrazu klinicznego, czynników patogenetycznych i wyzwalających, diagnostyki różnicowej oraz możliwości leczenia. Choroba afektywna dwubiegunowa z częstą zmianą faz może być uważana za jedną z najbardziej ekstremalnych postaci choroby i z tego względu wymaga szczególnego podejścia terapeutycznego.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, szybka zmiana faz, ultraszybka zmiana faz, okołodobowa zmiana faz.

Abstract

The aim of this paper is to review recent literature on rapid, ultra-rapid cycling and ultradian bipolar disorder (BD). The fourth edition of the American diagnostic system (DSM-IV, the Diagnostic and Statistical Manual) defines rapid cycling bipolar disorder (RC) as a specific course, including at least four episodes of major depression, hypomania, mania, or mixed state within one year, occurring in any configuration. Rapid cycling bipolar disorder incidence among patients with bipolar disorder is 13-20%. Ultra-rapid cycling bipolar disorder (uRC) is defined as alternating phases of illness lasting from several days to several weeks. Ultradian cycling bipolar disorder (udRC) is defined as phase changes during the same day, every few hours. The last two subtypes of bipolar disorder (uRC and udRC) are not included in the DSM-IV, and none of these forms of BD is included in the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10).

The paper presents a summary of above-mentioned subtypes of rapid cycling bipolar disorder, including uRC and udRC, with particular focus on clinical picture, pathogenic and triggering factors, differential diagnosis and treatment possibilities. Rapid cycling BD can be considered as one of the most extreme forms of the illness and therefore requires a specific therapeutic approach.

Key words: bipolar disorder, rapid cycling, ultra-rapid cycling, ultradian rapid cycling.

Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz

Historia

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) z szybką zmianą faz (*rapid cycling* – RC) po raz pierwszy została opisana niemal 40 lat temu jako wariant ChAD, charakteryzujący się występowaniem w ciągu 12 miesięcy co najmniej 4 epizodów maniakalnych, hipomaniakalnych lub depresyjnych trwających przynajmniej 2 tygodnie (Dunner i Fieve 1974). Definicja ta została dołączona również do klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM-IV) (1994). Koncepcja ChAD z szybką zmianą faz pojawiła się już 120 lat wcześniej, gdy w 1854 r. francuski lekarz Jean Pierre Falret opisał zaburzenie nazwane przez niego *la folie circulaire*, które charakteryzowało się występowaniem biegunowo przeciwnych stanów (manii i melancholii) (Falret 1854). Zauważył on również, że choroba ta częściej dotyka kobiet, występuje rodzinnie i jest trudna do opanowania. Również Kraepelin (1913) założył, że labilność nastroju, jaka występuje w ChAD z szybką zmianą faz, jest nieodzownym elementem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

Częstość występowania RC wśród pacjentów z ChAD wynosi 13–20%. Objawy kliniczne poszczególnych faz nie różnią się znacząco od występujących w klasycznej postaci ChAD, nie ma też znaczących różnic dotyczących przeszłości chorych czy też wywiadu rodzinnego (Alarcon 1985; Coryell i wsp. 1992).

Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz była w ostatnich latach przedmiotem szeregu prac przeglądowych (Kramlinger i Post 1996; Tillman i Geller 2003; Bauer i wsp. 2008). W Polsce praca pogładowa na ten temat ukazała się niemal 20 lat temu (Bierkowska i Rybakowski 1994).

Obserwacje kliniczne wykazały, że czas trwania fazy chorobowej w RC nie musi odpowiadać 2-tygodniowemu okresowi podanemu w definicji, jaką zaproponowali Dunner i Fieve (1974). Kramlinger i Post (1996) wprowadzili pojęcie ChAD z ultraszybką zmianą faz (*ultra-rapid cycling bipolar disorder*, zwana dalej uRC) jako epizody trwające kilka dni do kilku tygodni oraz *ultradian cycling bipolar disorder* (zwana dalej udRC) jako zmiany nastroju występujące w okresie 24–48 godz.

W pierwszej części niniejszego artykułu przedstawione zostaną dane na temat „klasycz-

nej” ChAD z szybką zmianą faz (RC), podczas gdy w drugiej omówione będą odrębności postaci uRC oraz udRC.

Obraz kliniczny

Tylko w 20% przypadków RC jest obecne od początku choroby (Persad i wsp. 1996). U tych pacjentów choroba rozpoczyna się w wieku typowym dla ChAD (20–30 lat) i od początku przebiega z częstymi zmianami faz (tzw. postać z wczesnym początkiem). U pozostałych postaci RC pojawia się ok. 40. roku życia, zwykle pod wpływem określonych czynników wyzwalających, i poprzedzona jest kilkunastoletnim typowym przebiegiem choroby. Wcześniej sądzono, że u pacjentów z RC choroba rozpoczyna się od zespołu depresyjnego (Kukopulos i wsp. 1980), najnowsza metaanaliza pokazuje jednak, że występowanie depresji na początku nie koreluje w istotny sposób z pojawieniem się szybkiej zmiany faz w dalszym przebiegu choroby (Kupka i wsp. 2003). Wykryto jednak silniejszy związek postaci szybkiej zmiany faz z sekwencją epizodów depresja–mania–remisja niż z przebiegiem mania–depresja–remisja (Kukopulos i wsp. 1980; Kukopulos i wsp. 2003).

U większości pacjentów szybkie zmiany faz wydają się zjawiskiem przejściowym (Coryell i wsp. 2003), mogą jednak ciągnąć się latami (Maj i wsp. 1994; Koukopoulos i wsp. 2003). Istnieją dowody, że utrzymanie się szybkich zmian faz może być związane z krótkimi epizodami zaburzeń nastroju oraz przechodzeniem między biegunami (szczególnie z depresji w hipomanię) oraz ciągłymi zmianami faz (Kukopulos i wsp. 1980; Maj i wsp. 1999, 2002). Wśród innych cech klinicznych predysponujących do szybkich zmian faz wymienia się występowanie depresji z pobudzeniem oraz typy temperamentu hipertymicznego i cyklotymicznego (Kukopulos i wsp. 1980).

Patogeneza

W predyspozycji do RC istotną rolę mogą odgrywać czynniki genetyczne. W badaniach genetyczno-molekularnych wykazano związek predyspozycji do ChAD z częstą zmianą faz z krótkim allelem polimorfizmu 5-HTTLPR genu transportera serotoniny (Rousseva i wsp. 2003) oraz z allelem Val polimorfizmu Val66Met genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) (Müller i wsp. 2006; Green i wsp. 2006).

Według koncepcji, którą zaproponował Post (1990), powstawanie ChAD z szybką zmianą faz może być związane z mechanizmem rozniecienia (kindlingu) w układzie limbicznym. W początkowym okresie rozwoju choroby powtarzające się sytuacje stresowe mogą powodować coraz cięższe rozstroje afektywne aż do wystąpienia pełnej fazy choroby afektywnej. Kolejne fazy chorobowe wywołują dalsze „uwrażliwienie” ośrodkowego układu nerwowego, doprowadzając do reagowania na coraz słabsze sytuacje stresowe. Epizody mogą także występować w sposób autonomiczny, bez udziału czynników zewnętrznych, z coraz większą częstotliwością. W oryginalnej koncepcji kindlingu jako bodźce „rozniecające” rozumie się czynniki fizjologiczne i farmakologiczne. Jej zastosowanie do przebiegu i progresji ChAD postuluje uznanie jako głównych czynników „uwrażliwiających” wydarzeń stresowych; dopiero w dalszym przebiegu mogą być nimi same fazy chorobowe. Nie wyklucza to oczywiście znaczenia innych czynników, np. farmakologicznych.

Zwraca się również uwagę na związek między predyspozycją do RC a patologią tarczycy. Bauer i wsp. (1990) twierdzą, że pacjenci z RC mogą przejawiać nieprawidłowości w funkcjonowaniu tarczycy pod wpływem stresora antytarczycowego (choroby tarczycy, leki goitrogenne, np. lit). Fisfalen i wsp. (2005) wykazali, że 13,8% osób z ChAD relacjonuje choroby tarczycy w przeszłości w porównaniu z 6% z grupy kontrolnej bez objawów choroby. Pacjentom z RC, którzy wcześniej nie byli poddani żadnemu leczeniu farmakologicznemu, podawano terapeutyczne dawki litu i stwierdzono większe stężenie TSH po stymulacji TRH niż u osób z grupy kontrolnej w tym samym wieku i tej samej płci, którzy także przyjmowali lit. Uzyskane wyniki wskazują, że pewna grupa pacjentów z ChAD przejawia dysfunkcję osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, która pozostaje w formie utajonej do momentu poddania działaniu litu, który osłabia aktywność tarczycy (Bauer i wsp. 1990).

Stosowanie leczenia przeciwdepresyjnego może być czynnikiem wyzwalającym przebieg RC. Trójpierścieniowe leki antydepresyjne i inhibitory MAO zwiększają o 20–30% ryzyko wystąpienia RC u pacjentów z ChAD (Kukopulos i wsp. 1980; Altshuler i wsp. 1995; Leverich i wsp. 2006; Schneck i wsp. 2008). Niektórzy badacze sugerują, że ryzyko szybkiej zmiany faz w efekcie terapii lekami antydepresyjnymi jest większe u kobiet (Tondo i wsp.

1981; Yildiz i Sachs 2003). Indukcja RC przez leki przeciwdepresyjne jest spowodowana prawdopodobnie przez wzrost monoamin: noradrenaliny, dopaminy, serotoniny (Kukopulos i wsp. 1980; Altshuler i wsp. 1995; Leverich i wsp. 2006; Schneck i wsp. 2008). Odstawienie leków przeciwdepresyjnych może spowodować zmniejszenie częstotliwości cykli (Altshuler i wsp. 1995). W niektórych przypadkach RC może zostać wyzwolone przez inne metody leczenia przeciwdepresyjnego, np. terapię elektrowstrząsową, fototerapię, lub inne czynniki, np. uraz mózgu.

Leczenie

Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz może być uważana za jedną z najbardziej ekstremalnych postaci zaburzenia dwubiegunowego i z tego względu wymaga szczególnego podejścia terapeutycznego. W ChAD typu I z RC, mimo różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami normotymicznymi, szansa na uzyskanie dobrego efektu za pomocą monoterapii jakimkolwiek lekiem normotymicznym jest niewielka, a większość badań wskazuje na lepszy efekt leczenia skojarzonego niż monoterapii tymi lekami. W polskich standardach leczenia jako postępowanie pierwszego rzutu zaleca się skojarzenie litu z którymś z leków normotymicznych I generacji (walproinianem lub karbamazepiną). W dalszym etapie istnieje możliwość dodania atypowych leków przeciwpsychotycznych o własnościach normotymicznych (w tym klozapiny) oraz lamotryginy. W ChAD typu II możliwe jest rozpoczęcie postępowania od monoterapii za pomocą lamotryginy, litu lub walproinianu, a w przypadku niepowodzenia – zastosowanie leczenia skojarzonego. Przedstawiono to w tabeli 1. (Koszevska 2007; Rybakowski i wsp. 2011).

Powyższe zalecenia są zgodne ze standardami amerykańskimi i brytyjskimi, w których w pierwszym etapie leczenia RC zaleca się leki normotymiczne I generacji oraz lamotryginę, w monoterapii lub skojarzeniu, natomiast na dalszym etapie włączane są atypowe leki przeciwpsychotyczne o własnościach normotymicznych.

W jednym z badań z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby wykazano podobną skuteczność litu i walproinianu w długoterminowym leczeniu ChAD z RC: wskaźnik nawrotów wyniósł 56% w przypadku litu i 51% w przypadku walproinianu, przy czym w obydwu grupach 22% pacjentów

Tabela 1. Postępowanie farmakologiczne w chorobie afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz

Poziom	ChAD typu I	ChAD typu II
I	lit + karbamazepina lit + walproinian	lamotrigina, lit walproinian
II	leczenie skojarzone inne niż w poziomie I	lamotrigina + lit lamotrigina + walproinian lit + karbamazepina
III	dodanie do leczenia skojarzonego leków przeciwpsychotycznych II generacji (olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny, aripiprazolu) klozapina	dodanie do leczenia skojarzonego leków przeciwpsychotycznych II generacji (olanzapiny, risperidonu, kwetiapiny, aripiprazolu)

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa

doświadczyło nawrotu epizodu manii lub epizodu mieszanego (Calabrese i wsp. 2005).

Fountoulakis i wsp. (2013) dokonali przeglądu kontrolowanych badań dotyczących farmakologicznego leczenia ChAD z częstą zmianą faz. Potwierdzają oni podobną skuteczność litu, jak normotymicznych leków przeciwpadaczkowych, a także zachęcające wyniki stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych o działaniu normotymicznym (olanzapina, kwetiapina, aripiprazol) oraz związek między RC a stosowaniem leków przeciwdepresyjnych.

W większości standardów zaleca się unikanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu epizodu depresyjnego RC ze względu na możliwość indukcji manii i dalszego pogorszenia przebiegu choroby. Jednak Amsterdam i wsp. (2009) wykazali, że monoterapia wenlafaksyną u pacjentów z ChAD typu II jest skuteczna terapeutycznie u chorych zarówno z normalnym przebiegiem choroby, jak również typu RC i w tym zakresie wykazuje przewagę nad stosowaniem litu. Ostatnio autorzy ci stwierdzili także podobne działanie litu i fluoksetyny (Amsterdam i wsp. 2012).

Istnieją doniesienia na temat możliwości potencjalizacji leków normotymicznych w leczeniu RC za pomocą dużych dawek tyroksyny (Bauer i Whybrow 1990) oraz nimodipiny (Goodnick 2000). Keck i wsp. (2006) wykonali kontrolowane badanie potencjalizacji leków normotymicznych za pomocą dużych dawek kwasu eikozapentaenowego (EPA) i nie stwierdzili istotnej różnicy z dodaniem placebo.

Choroba afektywna dwubiegunowa z ultraszybką i okołodobową zmianą faz

Definicja

Chorobę afektywną dwubiegunową z ultraszybką zmianą faz (uRC) Kramlinger i Post

(1996) określili jako epizody trwające kilka dni do kilku tygodni. W innych publikacjach autorzy określali ten typ zaburzeń jako 5–364 cykli w ciągu roku (Geller i wsp. 2007) lub co najmniej 4 epizody w ciągu miesiąca (Tillman i Geller 2003). Geller i wsp. (2002) określają epizod jako czas między początkiem i końcem okresu spełniającego kryteria choroby afektywnej wg DSM-IV.

Chorobę afektywną dwubiegunową z okołodobową zmianą faz (udRC) Kramlinger i Post (1996) określili jako epizody występujące w ciągu 24–48 godz. Inni definiują tę jednostkę jako co najmniej 365 epizodów w roku (Geller i wsp. 2007) lub też jako co najmniej jeden epizod dziennie nie mniej niż 4 razy w tygodniu (Tillman i Geller 2003). U dorosłych fazy mogą być rzadsze, np. 3 razy na tydzień.

Jak wspomniano, częstość występowania RC wśród pacjentów z ChAD wynosi 13–20%, natomiast nie ma danych na temat rozpoznania ChAD typu uRC i udRC.

Wzorzec przebiegu

Typowy epizod udRC trwa ok. 24 godz., a zmiana nastroju występuje najczęściej we wczesnych godzinach porannych (Alarcon 1985; Wehr i wsp. 1992), ale może również występować o dowolnej porze dnia (Schreiner i wsp. 2001). Ogólnie jednak epizody (zwłaszcza udRC) charakteryzują się dużą zmiennością pojawiania się i trwania zmian nastroju (Kramlinger i Post 1996).

Nie wykryto związku między uRC a 24-godzinnym cyklem snu i czuwania (Schreiner i wsp. 2001). Architektura snu nocnego była zależna od nastroju: podczas nocy następującej po depresji skracala się latencja fazy szybkich ruchów gałek ocznych (REM). Sen poprzedzający hipomanię był krótszy i charakteryzował się wczesnym wybudzaniem (Schreiner i wsp. 2001). Leibenluft i wsp. (1996) pokazali rów-

nież, że skrócenie długości snu predysponowało do wystąpienia w następnym dniu manii lub hipomanii (Leibenluft i wsp. 1996a).

Czynniki kliniczne

Płeć

Krótkotrwałe zmiany nastroju istotnie częściej (ok. 70% przypadków) występują u kobiet (Wehr i wsp. 1988; Kramlinger i Post 1996; Papolos i wsp. 1998; Geller i wsp. 1998; Fisfalen i wsp. 2005). Według niektórych autorów rozwój udRC u kobiet zachodzi niezależnie od cykli menstruacyjnych (Kramlinger i Post 1996), wg innych liczba epizodów zwiększa się przed menstruacją, w okresie połogu i w czasie menopauzy (Alarcon 1985; Leibenluft 1996b). Również u dzieci wykryto większą częstość występowania wśród dziewczynek (Geller i wsp. 1998). Bauer i wsp. (1994) wykazali nagły procentowy wzrost udziału kobiet przy liczbie epizodów większej niż 4–8 w ciągu roku. Kupka i wsp. (2005) wykazali zależność pomiędzy częstotliwością epizodów a płcią żeńską, jak również innymi zmiennymi, takimi jak: wczesny początek choroby, przemoc fizyczna i/lub seksualna w dzieciństwie, liczba epizodów maniakalnych w ciągu życia oraz uzależnienia od substancji psychoaktywnych.

Wiek

Ultraszybka zmiana faz występuje zwykle na późniejszych etapach ChAD, ale może się również pojawić jako pierwsza jej manifestacja (Kukopulos i wsp. 1983). Pacjenci z szybką zmianą faz, a więc i uRC, charakteryzują się wcześniejszym wiekiem początku choroby w porównaniu z pozostałymi pacjentami z ChAD (Coryell i wsp. 2003; Schneck i wsp. 2004; Kupka i wsp. 2005; Fisfalen i wsp. 2005; Carter i wsp. 2003). Niemniej jednak najstarszy opisany pacjent miał 81 lat w chwili zachorowania (Schreiner i wsp. 2001). Pojawienie się choroby przed okresem pokwitania lub w wieku młodzieńczym może prowadzić do cięższego przebiegu choroby (Leboyer i wsp. 2005). W badaniu dzieci z ChAD wykazano, że u 77,4% występowały zmiany udRC, a u kolejnych 9,7% uRC (Geller i wsp. 2002). Birmaher i wsp. (2006) wykazali, że dzieci z ChAD średnio przejść w przeciwny biegun w ciągu roku wynosi 15,7%, przy czym 61% osób z grupy doświadczyło przejścia w przeciwny biegun 5 lub więcej razy w ciągu roku. Fisfalen i wsp. (2005) stwierdzili ujemną korelację między wie-

kiem zachorowania a częstością epizodów: najwyższa występowała u pacjentów z początkiem choroby w wieku 15–18 lat. U dzieci uRC rozpoczyna się przebiegiem nieepizodycznym (nie obserwuje się epizodów z czystym początkiem i końcem powszechnie widzianym u starszych nastolatków i dorosłych), który potem zmienia się w odrębne epizody w późniejszym wieku. Schraufnagel i wsp. (2001) poddali analizie 100 dzieci (72 chłopców i 28 dziewcząt). U dzieci w okresie przedpokwitaniowym dominowały objawy manii i hipomanii, 12% spośród nich miało zaburzenia o typie uRC/udRC. U dzieci w okresie dojrzewania dominowała symptomatologia depresyjna, zaburzenia o typie uRC/udRC stanowiły w tej grupie 23%. Bardziej depresyjna symptomatologia i częstsze występowanie udRC u adolescentów została również potwierdzona przez innych badaczy (Staton i wsp. 2007).

Czynniki rodzinne

Częstotliwość występowania epizodów jest cechą rodzinną, pozostawała ona w silniejszej korelacji z pokrewieństwem niż typ choroby, wiek zachorowania, objawy psychotyczne, alkoholizm i zachowania samobójcze. Częstotliwość epizodów była również skorelowana z alkoholizmem oraz częstością występowania samobójstw w rodzinie, natomiast nie z zaburzeniami lękowymi napadowymi oraz uzależnieniem od substancji psychoaktywnych (Fisfalen i wsp. 2005).

Czynniki patogenetyczne

Czynniki genetyczne

Papolos i wsp. (1998) wykazali związek uRC z polimorfizmem genu katechol-O-metylotransferazy (COMT). Z kolei Kirov i wsp. (1998) wykazali podobny związek z genem innego enzymu układu katecholaminergicznego, mianowicie oksydazy monoaminowej A (MAO-A).

Badania obrazowe

U pacjentów z uRC badaniem za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) podczas fazy hipomaniakalnej wykazano umiarkowany wzrost metabolizmu w płacie czołowym, czego nie stwierdzono w stanie depresji (Schreiner i wsp. 2001; Kennedy i wsp. 1997). U innego pacjenta badaniem za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) stwierdzono spadek perfuzji w obrębie lewego wzgórza w trakcie epizodu manii oraz powrót

do normy w trakcie epizodu depresji (Juckel i wsp. 2000). U jeszcze innego chorego z uRC wykazano nieprawidłowości w metabolizmie glukozy w trakcie skanowania mózgu techniką PET (Voderholzer i wsp. 2002). U pacjenta, u którego objawy uRC pojawiły się po urazie głowy, w badaniu SPECT wykazano obecność rozległego stłuczenia mózgu z dominacją w części czołowo-skroniowej (Zwil i wsp. 1993).

Czynniki wyzwalające

Wystąpienie uRC pod wpływem leków przeciwdepresyjnych wydaje się zależne od ich dawki i farmakokinetyki (Schneck i wsp. 2008; Kukopulos i wsp. 1983). Zjawisko to występuje częściej podczas leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (Sachs i wsp. 1994; Leverich i wsp. 2006). Bardziej selektywne leki przeciwdepresyjne (np. selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny czy też bupropion) mogą się wiązać ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia stanów manii lub hipomanii (Peet 1994; Joffe i wsp. 2002; Bauer i wsp. 2005). Lit, jako lek o działaniu normotymicznym, nie chroni przed wystąpieniem uRC podczas stosowania leczenia przeciwdepresyjnego. Potwierdza to opis przypadków 5 pacjentek, u których stosowanie leków przeciwdepresyjnych i litu w dawce leczniczej, adekwatnej do stężenia w surowicy, nie zapobiegło indukcji epizodu, mimo że pacjentki dobrze reagowały na monoterapię litem (Wehr i Goodwin 1979).

Fountoulakis i wsp. (2007) donoszą o wystąpieniu dwóch ultrakrótkich maniakalnych epizodów po zastosowaniu modafinilu w dawce 400 mg celem augmentacji leków przeciwdepresyjnych u 60-letniego pacjenta. Stan chorego następnie ustabilizował się i nie doświadczył on żadnych epizodów maniakalnych, hipomaniakalnych, mieszanych czy też depresyjnych w ciągu następnych 4 lat obserwacji, mimo dalszego stosowania modafinilu. Sugeruje to, że pojawienie się u pacjenta ultrakrótkich epizodów maniakalnych nie powinno od razu wykluczać stosowania leku, który te zmiany wywołał.

Zavorotnyy i wsp. (2009) opisali przypadek pacjentki, u której wystąpił epizod uRC podczas leczenia epizodu ciężkiej depresji za pomocą terapii elektrowstrząsowej (EW). Mimo zaprzestania zabiegów zaburzenia uRC nie cofnęły się, wzrosła natomiast ciężkość objawów depresji. W związku z tym włączono lit, dostosowując dawkę do stężenia w surowicy wy-

szącego między 0,6 a 0,8 mmol/l i kontynuowano EW. Po dwóch tygodniach leczenia zmiany faz ostatecznie ustąpiły.

Opisano również przypadki pojawienia się uRC po urazach głowy (Monji i wsp. 1999; Murai i Fujimoto 2003). Objawy uRC były niezależne od osłabienia i regeneracji funkcji poznawczych (Zwil i wsp. 1993). Natomiast De Leon (2012) opisał przypadek pacjentki, u której pojawiły się ciężkie epizody uRC i udRC po wykonanej prawostronnej amygdalo-hipokampektomii z powodu częstych napadów drgawkowych. Napady padaczkowe zmniejszyły się, natomiast w ciągu 18 miesięcy po zabiegu pojawiły się epizody ChAD z szybką zmianą faz. Pierwszy epizod udRC wystąpił 20 miesięcy po zabiegu. Epizody trwały zwykle ok. 6 godz. „Przełączenia nastrojów” następowały nagle, a liczba cykli wynosiła między 2 a 4 w ciągu doby.

Diagnostyka różnicowa

Choroba afektywna dwubiegunowa rozpoczynająca się w dzieciństwie lub w okresie młodzieńczym często odznacza się szybkimi zmianami faz oraz występowaniem zachowań destrukcyjnych, które obecne są również w obrazie zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD). W różnicowaniu między ChAD i ADHD bierze się pod uwagę m.in. podwyższony nastrój, nastawienie wielkościowe, zwiększenie pobudliwości seksualnej, zmniejszoną potrzebę snu, gonitwę myśli i wszystkie inne kryteria dotyczące manii. Z wyjątkiem zwiększonego napędu i rozpraszalności uwagi wszystkie objawy były istotnie bardziej rozpowszechnione w ChAD niż w ADHD, np. wzmoczony nastrój występował u 87% osób z ChAD *vs* 5% w przypadkach z ADHD, a nastawienie wielkościowe u 85% u osób z ChAD *vs* 7% ADHD (Geller i wsp. 1998). Opóźnienie w rozpoznawaniu i leczeniu ChAD są czynnikami związanymi z gorszymi wynikami leczenia, co wskazuje, jak ważne jest różnicowanie ChAD z częstą zmianą faz z innymi jednostkami chorobowymi, np. z ADHD (Post i wsp. 2010).

U osób dorosłych mogą się pojawić trudności w różnicowaniu pomiędzy uRC/udRC a zaburzeniami osobowości z pogranicza (Mackinnon i Pies 2006; Kramlinger i Post 1996; Cowdry i wsp. 1991). Opisywane szybkie zmiany faz i ultradobowe zmiany nastroju przypominają szóste kryterium DSM-IV („niestabilność emocjonalna”) dla osobowości z pogranicza: silne dys-

foryczne stany, drażliwość lub lęk, trwające zwykle kilka godzin, rzadko dłużej niż kilka dni. Stres co prawda odgrywa rolę w powstawaniu i rozwoju zaburzeń afektywnych (Post 1986), mimo to nie można powiązać zmian ultradobowych z konkretnym czynnikiem środowiskowym, tak często jak w przypadku osobowości z pogranicza (Kramlinger i Post 1996). U pacjentek bez zaburzeń osobowości badanych przez Kramlingera i Posta pod wpływem leczenia w warunkach podwójnie ślepej próby osiągnięto znaczną poprawę stanu klinicznego, co świadczy o tym, że uRC charakteryzuje się klasycznym zespołem objawów wolnym od cech zaburzeń osobowości (stan jednej z pacjentek utrzymał się w normie przez trzy lata!).

W diagnostyce różnicowej uRC należy uwzględnić możliwość nadużywania leków psychostymulujących (Mackinnon i Pies 2006), zaburzenia funkcji tarczycy, szczególnie u osób w podeszłym wieku (Persad i wsp. 1996) oraz możliwość następstw urazu mózgu (Zwil i wsp. 1993; Monji i wsp. 1999; Murai i Fujimoto 2003) bądź też krwotoku domózgowego (Blackwell 1991).

Leczenie

Dotychczasowe doświadczenia wskazują, że u pacjentów z uRC i udRC monoterapia litem nie jest skuteczna (Post i wsp. 1997; Calabrese i wsp. 1995), natomiast lek ten może być przydatny w leczeniu skojarzonym. Podawanie karbamazepiny i kwasu walproinowego znajduje uzasadnienie w teorii kindlingu w powstawaniu uRC, gdyż związki te hamują zjawisko „rozniecania” w układzie limbicznym, czego nie stwierdzono w przypadku litu (Post 1990). Lepkifker i wsp. (1995) opisali przypadek mężczyzny z uRC, u którego dodanie kwasu walproinowego do wcześniejszej terapii litem przyczyniło się do istotnego złagodzenia przebiegu choroby. Z kolei karbamazepina, zwłaszcza w skojarzeniu z litem, istotnie zmniejszyła częstotliwość udRC, natomiast nie wpływała na długość epizodów oraz czas rozpoczynania się zmian (Kramlinger i Post 1996). Istnieją też doniesienia na temat pozytywnego działania lamotryginy w ChAD z uRC i udRC, w skojarzeniu z walproinianem (Woo i wsp. 2007) oraz kwetiapiną (Bürge 2011).

W ostatnich latach zgromadzono zachęcające doświadczenia kliniczne dotyczące terapeutycznego działania w uRC i udRC antagonistów kanału wapniowego, pochodnych dihydropirydyny. Zaburzenia gospodarki wapniowej mogą

mieć znaczenie patogenetyczne w ChAD oraz w czynności neuronów jądra nadskrzyżowaniowego, które biorą udział w regulacji rytmów okołodobowych (Irwin i Allen 2009). Najwięcej danych dotyczy nimodipiny, stosowanej jako monoterapia lub dodanej do innego leku normotymicznego, najczęściej karbamazepiny (Pazzaglia i wsp. 1993, 1998; Goodnick 2000), jak również do risperidonu i lamotryginy (De León 2012). Korzystne wyniki uzyskano również u dzieci (Davano i wsp. 1999). Oprócz nimodipiny opisano pojedyncze przypadki pozytywnego działania innych leków z tej grupy, takich jak nifedypina (Garg i wsp. 1998) oraz isradipina (Frye i Altshuler 1997).

Podsumowując, należy stwierdzić, że leczenie choroby afektywnej z szybką zmianą faz, zwłaszcza typu uRC i udRC, pozostaje nadal znacznym wyzwaniem dla psychiatrów. Konieczne są dalsze badania nad neurobiologiczną patogenezą tych zaburzeń, które mogą dostarczyć nowych wskazówek odnośnie do postępowania terapeutycznego.

Piśmiennictwo

1. Alarcon RD. Rapid cycling affective disorders: a clinical review. *Compr Psychiatry* 1985; 26: 522-40.
2. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, et al. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1130-1138.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC 1994.
4. Amsterdam JD, Wang CH, Shwarz M, Shults J. Venlafaxine versus lithium monotherapy of rapid and non-rapid cycling patients with bipolar II major depressive episode: a randomized, parallel group, open-label trial. *J Affect Disord* 2009; 112: 219-230.
5. Amsterdam JD, Luo L, Shults J. Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v. Lithium monotherapy in rapid and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 301-306.
6. Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, et al. Rapid cycling bipolar disorder – diagnostic concepts. *Bipolar Disord* 2008; 10: 153-162.
7. Bauer M, Rasgon N, Grof P, et al. Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatry Res* 2005; 133: 73-80.
8. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 506-515.
9. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 427-432.
10. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435-440.

11. Bierkowska B, Rybakowski J. Choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz. *Psychiatria Polska* 1994; 28: 443-454.
12. Birmaher B, Axelson D, Strober M, et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 175-183.
13. Blackwell MJ. Rapid-cycling manic-depressive illness following subarachnoid haemorrhage. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 279-280.
14. Bürgy M. Successful treatment of ultradian or ultra-ultra-rapid cycling: a case report. *J Affect Disord* 2011; 133: 655-656.
15. Calabrese JR, Shelton MD, Rappaport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2152-2161.
16. Calabrese JR, Woysville MJ. Lithium therapy: limitations and alternatives in the treatment of bipolar disorders. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 103-112.
17. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37: 297-303.
18. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 126-131.
19. Coryell W, Solomon D, Turvey C, et al. The long-term course of rapid-cycling bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 914-920.
20. Cowdry RW, Gardner DL, O'Leary KM, et al. Mood variability: a study of four groups. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1505-1511.
21. Davanzo PA, Krah N, Kleiner J, McCracken J. Nimodipine treatment of an adolescent with ultradian cycling bipolar affective illness. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9: 51-61.
22. De León OA. Response to nimodipine in ultradian bipolar cycling after amygdalohippocampectomy. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 146-148.
23. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 229-233.
24. Falret JP. Memoire sur la folie circulaire. *Bulletin de l'Académie de Médecine* 1854; 19: 383-415.
25. Fisfalen ME, Schulze TG, DePaulo JR Jr, et al. Familial variation in episode frequency in bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1266-1272.
26. Fountoulakis KN, Kontis D, Gonda X, Yatham LN. A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2013; 15: 115-137.
27. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P, et al. Ultra short manic-like episodes after antidepressant augmentation with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 891-892.
28. Frye MA, Altshuler LL. Selection of initial treatment for bipolar disorder, manic phase. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1997; 25: 88-113.
29. Garg PD, Singh P, Kumar N. Classic ultra-rapid cycler bipolar disorder: a case report. *Indian J Psychiatry* 1998; 40: 389-391.
30. Geller B, Tillman R, Bolhofner K. Proposed definitions of bipolar I disorder episodes and daily rapid cycling phenomena in preschoolers, school-aged children, adolescents, and adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 217-222.
31. Geller B, Warner K, Williams M, Zimmerman B. Prepubertal and young adolescent bipolarity versus ADHD: assessment and validity using the WASH-U-KSADS, CBCL and TRF. *J Affect Disord* 1998; 51: 93-100.
32. Geller B, Williams M, Zimmerman B, et al. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord* 1998; 51: 81-91.
33. Geller B, Zimmerman B, Williams M, et al. DSM-IV mania symptoms in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype compared to attention-deficit hyperactive and normal controls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 11-25.
34. Goodnick PJ. The use of nimodipine in the treatment of mood disorders. *Bipolar Disord* 2000; 2: 165-173.
35. Green EK, Raybould R, Macgregor S, et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 21-25.
36. Irwin RP, Allen CN. GABAergic signaling induces divergent neuronal Ca²⁺ responses in the suprachiasmatic nucleus network. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 1462-1475.
37. Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, et al. Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder, effect of different classes of antidepressant. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 427-430.
38. Juckel G, Hegerl U, Mavrogiorgou P, et al. Clinical and biological findings in a case with 48-hour bipolar ultrarapid cycling before and during valproate treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 585-593.
39. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 1366-1371.
40. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 467-475.
41. Koszewska I. Choroba afektywna dwubiegunowa o przebiegu z częstymi nawrotami/częstą zmianą faz (ang. *rapid cycling*). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 1: 45-46.
42. Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, et al. Low activity allele of catecholamine-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 342-345.
43. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord* 2003; 73: 75-85.
44. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. III. Band. Achte Auflage.* Verlag Barth, Leipzig 1913.
45. Kramlinger KG, Post RM. Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 314-323.
46. Kukopulos A, Caliri B, Tundo A, et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. *Compr Psychiatry* 1983; 24: 249-258.
47. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, et al. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmacol* 1980; 13: 156-167.
48. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. A comparative study of rapid and non-rapid cycling bipolar disorder using daily prospective mood ratings in 539 outpatients. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1273-1280.
49. Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, et al. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: a meta-analysis of clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1483-1494.
50. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F. Age at onset in bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005; 7: 111-118.

51. Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1996a; 63: 161-168.
52. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996b; 153: 163-173.
53. Lepkifker E, Iancu I, Dannon P, et al. Valproic acid in ultra-rapid cycling: a case report. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 72-75.
54. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 232-239.
55. Mackinnon DF, Pies R. Affective instability as rapid cycling: theoretical and clinical implications for borderline personality and bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2006; 8: 1-14.
56. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, et al. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1015-1019.
57. Maj M, Pirozzi R, Formicola AM, Tortorella A. Reliability and validity of four alternative definitions of rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1421-1424.
58. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. The prognostic significance of "switching" in patients with bipolar disorder: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1711-1717.
59. Monji A, Yoshida I, Koga H, et al. Brain injury-induced rapid-cycling affective disorder successfully treated with valproate. *Psychosomatics* 1999; 40: 448-449.
60. Müller DJ, de Luca V, Sicard T, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling bipolar disorder: family-based association study. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 317-323.
61. Murai T, Fujimoto S. Rapid cycling bipolar disorder after left temporal polar damage. *Brain Inj* 2003; 17: 355-358.
62. Papolos DF, Veit S, Faedda GL, et al. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 346-349.
63. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, et al. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 404-413.
64. Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, et al. Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Res* 1993; 49: 257-272.
65. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-550.
66. Persad E, Oluboka OJ, Sharma V, et al. The phenomenon of rapid cycling in bipolar mood disorders: a review. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 23-27.
67. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 124-131.
68. Post RM, Leverich GS, Denicoff KD, et al. Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depress Anxiety* 1997; 5: 175-189.
69. Post RM, Leverich GS, Kupka RW, et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 864-872.
70. Post RM. Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 3-17.
71. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 191-201.
72. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 29-34.
73. Rousseva A, Henry C, van den Bulke D, et al. Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 101-104.
74. Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J. Choroby afektywne. W: Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Jarema M (red.). Via Medica, Gdańsk 2011; 47-115.
75. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391-393.
76. Schneck CD, Miklowitz DJ, Calabrese JR, et al. Phenomenology of rapid cycling bipolar disorder: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1902-1908.
77. Schneck CD, Miklowitz DJ, Miyahara S, et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: Findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 370-377.
78. Schraufnagel CD, Brumback RA, Harper CR, Weinberg WA. Affective illness in children and adolescents: patterns of presentation in relation to pubertal maturation and family history. *J Child Neurol* 2001; 16: 553-561.
79. Schreiner R, Mirisch S, Vesely Z, Wiegand MH. Sleep and sleep-wake cycle in an 81-year-old patient with de novo ultra-rapid cycling bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 29-31.
80. Staton D, Volness LJ, Beatty WW. Diagnosis and classification of pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 105: 205-212.
81. Tillman R, Geller B. Definitions of rapid, ultrarapid, and ultradian cycling and of episode duration in pediatric and adult bipolar disorders: a proposal to distinguish episodes from cycles. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003; 13: 267-271.
82. Tondo L, Laddomada P, Serra G, et al. Rapid cyclers and antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry* 1981; 16: 119-123.
83. Voderholzer U, Weske G, Ecker S, et al. Neurobiological findings before and during successful lithium therapy of a patient with 48-hour rapid cycling bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 13-19.
84. Wehr TA, Goodwin FK. Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 555-559.
85. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 179-184.
86. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, et al. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 822-828.
87. Woo YS, Chae JH, Jun TY, Bahk WM. Lamotrigine added to valproate successfully treated a case of ultra-rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 130-131.
88. Yildiz A, Sachs GS. Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 814-818.
89. Zavorotnyy M, Diemer J, Patzelt J, et al. Occurrence of ultra-rapid cycling during electroconvulsive therapy in bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 987-990.
90. Zvil AS, McAllister TW, Cohen I, Halpern LR. Ultra-rapid cycling bipolar affective disorder following a closed-head injury. *Brain Inj* 1993; 7: 147-152.