

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Challenges of diagnosis and treatment of bipolar disorder. A literature review

Tautvydas Juška¹ Andrius Martišius¹

*¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine,
Kaunas, Lithuania.*

Abstract

Bipolar disorder is a severe mental illness that causes atypical changes in mood, energy, concentration, and ability to perform daily activities. Bipolar disorder is one of the leading causes of disability in the world and is associated with a high number of early deaths from suicide and comorbidities. A meta-analysis of 25 studies five years ago found a 1.06% chance of developing type 1 bipolar disorder and a 1.57% chance of developing type 2 bipolar disorder. Bipolar disorder presents with episodes of mania, hypomania, and depression, so the clinic and diagnosis are based on these specific symptoms. The diagnosis of bipolar disorder is particularly complex and requires the in-depth knowledge of a medical psychiatrist and an impeccable collection of anamnesis. The choice of treatment tactics depends on the predominant symptomatology, but pharmacotherapy is a main part of the successful treatment of the bipolar disorder. This literature review covers the essential principles of clinic, diagnosis, and treatment.

The aim of the study: to review bipolar disorder, epidemiology and specific risk factors, principles and features of diagnosis and treatment.

Methods: Search, review and analysis of scientific sources were performed. Publications were searched in English in the international medical databases UpToDate, PubMed. Certain keywords and their combinations were used to find specific medical articles.

Conclusions: Bipolar disorder is a severe mental illness that affects up to 2% of the population. Risk factors for this disorder vary and include genetics, prenatal, perinatal, and postnatal periods. Emotional, physical, and sexual abuse in childhood is a significant and extensively confirmed risk factor. An important association is found between bipolar disorder and irritable bowel syndrome, asthma, obesity, migraine and head trauma. Bipolar disorder manifests as episodes of mania, hypomania, depression and combinations of the latter. Diagnosis is complicated because the patient will be characterized by a single-pole clinic during the consultation. The main challenge is to differentiate bipolar disorder from classical depression. Treatment is based on pharmacotherapy, psychotherapy, cognitive behavioral therapy and family therapy.

Keywords: bipolar disorder, mania, depression.

Bipolinio sutrikimo diagnostikos ir gydymo iššūkiai. Literatūros apžvalga

Tautvydas Juška¹ Andrius Martišius¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,
Kaunas, Lietuva

Santrauka

Bipolinis sutrikimas - tai sunki psichinė liga, sukianti netipinius nuotaikos, energijos, koncentracijos bei gebėjimo atlikti kasdienę veiklą, pokyčius. Bipolinis sutrikimas yra viena iš pagrindinių negalios priežasčių pasaulyje ir siejama su dideliu ankstyvųjų mirčių skaičiumi dėl savižudybės bei gretutinių ligų. Prieš penkmetį atlikta 25 studijų metaanalizė nustatė 1.06% tikimybę pirmo tipo bipoliniam sutrikimui ir 1.57% tikimybę antrojo tipo bipoliniam sutrikimui pasireikšti. Bipolinis sutrikimas pasireiškia manijos, hipomanijos bei depresijos epizodais, todėl klinika ir diagnostika remiasi būtent šioms būklės būdingais simptomais. Bipolinio sutrikimo diagnostika yra ypatingai sudėtinga ir reikalauja gilių gydytojo psichiatro žinių bei nepriekaištingo anamnezės surinkimo. Gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo vyraujančios simptomatikos, tačiau farmakoterapija yra būtina sėkmingo bipolinio sutrikimo gydymo dalis. Šioje literatūros apžvalgoje apžvelgiami esminiai klinikos, diagnostikos ir gydymo principai.

Tyrimo tikslas: apžvelgti bipolinį sutrikimą, epidemiologiją ir būdingus rizikos veiksnius, diagnostikos ir gydymo principus ir ypatumus atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

Metodai: buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed. Naudoti tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai: “bipolar disorder”, “bipolar disorder diagnostics”, “bipolar disorder treatment”, “mania”, “depression”. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Išvados: Bipolinis sutrikimas yra sunki psichinė liga, nuo kurios kenčia iki 2% populiacijos. Šio sutrikimo rizikos veiksniai yra daugialypiai ir apima genetiką, prenatalinį, perinatalinį bei postnatalinį periodus. Emocinė, fizinė ir seksualinė prievarta vaikystėje yra stiprus ir didelės apimties tyrimais patvirtintas rizikos veiksnys. Reikšmingas ryšys aptinkamas tarp bipolinio sutrikimo ir dirgliosios žarnos sindromo, astmos, nutukimo, migrenos bei galvos traumos. Bipolinis sutrikimas pasireiškia manijos, hipomanijos bei depresijos epizodais ar jų deriniais. Diagnostika yra sudėtinga, nes konsultacijos metu pacientui bus būdinga tik vieno poliaus klinika. Pagrindinis iššūkis yra diferencijuoti bipolinį sutrikimą nuo klasikinės depresijos. Gydymas remiasi farmakoterapija, psichoterapija, kognityvine elgesio terapija ir šeimos terapija.

Raktiniai žodžiai: bipolinis sutrikimas, manija, depresija.

Įvadas

Bipolinis sutrikimas - tai sunki psichinė liga, sukianti netipinius nuotaikos, energijos, koncentracijos bei gebėjimo atlikti kasdienę veiklą, pokyčius. Liga pasireiškia neuropsichologiniais deficitais, imunologiniais ir fiziologiniais pokyčiais, trukdančiais funkcionuoti (1). Bipolinis sutrikimas yra viena iš pagrindinių negalios priežasčių pasaulyje (2), siejama su dideliu ankstyvųjų mirčių skaičiumi dėl savižudybės bei gretutinių ligų (3,4). Augant psichinėmis ligomis sergančių žmonių skaičiui, kartu daugėja ir asmenų, turinčių bipolinį sutrikimą, tad medicinos darbuotojams svarbu gebėti atpažinti galimą bipolinį sutrikimą bei laiku nukreipti asmenį specialisto konsultacijai. Šioje literatūros apžvalgoje apžvelgiami esminiai klinikos, diagnostikos ir gydymo principai.

Tyrimo tikslas: apžvelgti bipolinį sutrikimą, epidemiologiją, būdingus rizikos veiksnius, diagnostikos ir gydymo principus bei ypatumus atsižvelgiant į publikuotus mokslinius šaltinius.

Metodika: buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma anglų kalba tarptautinėse medicinos duomenų bazėse UpToDate, PubMed. Buvo naudojami tam tikri raktiniai žodžiai bei jų deriniai: “bipolar disorder”, “bipolar disorder diagnostics”, “bipolar disorder treatment”, “mania”, “depression”. Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti mokslinių straipsnių analizės rezultatai.

Rezultatai

1. Apibūdinimas ir klasifikacija

Bipolinis sutrikimas apibūdinamas manijos, hipomanijos ir ryškios depresijos epizodais bei įvairiais jų trukmės bei chronologijos variantais (5). Pagal vyraujančius simptomus bipolinis sutrikimas skirstomas į du tipus. Pacientai su pirmo tipo bipoliniu sutrikimu patiria manijos, ryškios depresijos ar hipomanijos epizodus. Asmenys, sergantys antro tipo bipoliniu sutrikimu, patiria bent vieną hipomanijos ir ryškios depresijos epizodą, tačiau jiems nepasireiškia manijos epizodų (6).

2. Epidemiologija

Atlikta daug studijų bei jų metaanalizių siekiant nustatyti bipolinio sutrikimo dažnį populiacijoje. Atliktuose tyimuose pirmo tipo bipolinio sutrikimo dažnis siekė 0,6%, antro tipo 0,4 bendroje populiacijoje per gyvenimą (7). 2014 m. Didžiojoje Britanijoje atliktame tyrime bipolinio sutrikimo dažnis siekia net 2% (8). O prieš penkmetį atlikta 25 studijų metaanalizė nustatė 1.06% tikimybę pirmo tipo bipoliniam sutrikimui ir 1.57% tikimybę antrojo tipo bipoliniam sutrikimui pasireikšti (9). Nors atlikta nemažai tyrimų, rezultatai tarpusavyje gerokai skiriasi ir dar nėra vieningos išvados, kokie veiksniai lemia tokį skirtingą dažnį bendroje populiacijoje. Tarptautiniai skirtumai gali būti siejami su rase, kultūriniais savitumais, skirtingais diagnostiniais metodais ir studijų metodologija, tačiau dėl šių priežasčių reikšmės stiprių įrodymų nėra (9,10). Tikslus pacientų su bipoliniu sutrikimu amžiaus nustatymas yra apsunkintas, nes liga labai ilgą laiką gali būti nepastebima ir negydoma, o bandymas retrospektyviai įvertinti paciento ligos

simptomų pradžią ir tuometinę jo aplinką dažnai nėra visiškai tikslus (11). Atliktų tyrimų duomenimis vyrauja dvigubas pasiskirstymas, nustatyti du ligos pasireiškimo pikai: 15-24 m. ir 45-54 m. (12). Vertinant psichosocialinių veiksnių įtaką bipoliniam sutrikimui vieningos nuomonės taip pat nėra (13). Dalis tyrimų patvirtina nusistovėjusią nuomonę, kad psichinės ligos dažnesnės tarp nevedusių asmenų su mažesnėmis pajamomis ir nedarbu (13). Visgi yra ir prieštaraujančių tyrimų, teigiančių, jog bipolinis sutrikimas būdingesnis asmenims su aukštesniu išsilavinimu ir tvirtesniu socioekonominiu statusu (14).

3. Rizikos veiksniai

Pastaruoju metu vis daugiau dėmesio skiriama genetiniam polinkiui sirgti psichikos ligomis, tarp jų ir bipoliniam sutrikimui. Tyrimų metu nustatyta, kad turint pirmos eilės giminaitį su bipolinio sutrikimo diagnoze, rizika susirgti yra apie 7 kartus didesnė nei bendros populiacijos ir siekia apie 5-10% (15). Pacientai, kurių giminaičiai turi bipolinį sutrikimą, labiau linkę sirgti ir depresija, šizofrenija ir autizmo spektro sutrikimais (16). Nepaisant stiprių įrodymų, kad genetika stipriai susijusi su rizika sirgti bipoliniu sutrikimu, konkretūs genai, lemiantis didesnę ligos atsiradimo riziką, vis dar neidentifikuoti (17). Apie prenatalinių virusinių infekcijų įtaką psichinių ligų atsiradimui, įskaitant ir bipolinį sutrikimą, diskutuojama jau kurį laiką (18,19). Nors yra atlikta nemažai studijų, vertinančių įvairių virusų galimą įtaką bipolinio sutrikimo atsiradimui, jų rezultatai, patvirtinantys šią hipotezę, vis dar per silpni. Tuo tarpu postnataliniai rizikos veiksniai turi stiprių įrodymų, siejančių juos su bipoliniu sutrikimu. Netinkamas elgesys vaikystėje turi stiprų ryšį su

bipolinio sutrikimo išsivystymu tolimesniame žmogaus gyvenime. Emocinė, fizinė ir seksualinė prievarta vaikystėje yra ryškus ir didelės apimties tyrimais patvirtintas rizikos veiksnys (20). Bipoliniu sutrikimu sergantis asmuo dažnai piktnaudžiauja alkoholiu ir kitomis narkotinėmis medžiagomis. Atlikti tyrimai teigia, kad ši sąsaja veikia abiem kryptimis - bipolinis sutrikimas skatina šių medžiagų vartojimą ir atvirkščiai - minėtų medžiagų vartojimas skatina bipolinio sutrikimo atsiradimą (21,22). Nustatytas abipusis ryšys tarp bipolinio sutrikimo ir dirgliosios žarnos sindromo, astmos, nutukimo, migrenos bei galvos traumos (23-27). Apibendrinant galima teigti, kad bipolinio sutrikimo rizikos veiksnių yra daugybė, tačiau dėl tyrimų trūkumo bei nevienareikšmių rezultatų sunku įvertinti jų tikrąją reikšmę šios ligos atsiradimui.

4. Bipolinio sutrikimo klinika

Kaip jau minėta anksčiau, bipolinis sutrikimas pasireiškia manijos, hipomanijos bei depresijos epizodais, todėl klinika remiasi būtent šioms būklės būdingais simptomais. Manijos epizodui būdingas kliniškai reikšmingas nuotaikos, energijos ir aktyvumo pasikeitimas (28). Pagrindinis klasikinės manijos simptomas yra neadekvačiai pakylėta nuotaika, euforija (29). Pacientui būdinga disinhibicija, provokuojantis elgesys, socialinių ribų neįėjimas, ekspresyvumas, nuolatinis potraukis įvairioms socialinėms veikloms (30). Iš pirmo žvilgsnio aplinkiniai žmonės tokį asmenį gali palaikyti įdomiu ir charizmatišku, tačiau dažnai toks asmuo sukelia ir nemalonias emocijas dėl savo neįėjimo aplinkiniams. Manijos epizodo metu pacientams būdingas padidėjęs aktyvumas ir didelis energijos kiekis (29). Dažnai pastebimas būdingas neadekvatus naujų veiklų ir užsiėmimų

planavimas, nesugebant iki galo jų įgyvendinti. Asmenims tai pat būdingas didžiulis pasitikėjimas savimi, garsus kalbėjimas, ryškus gestikuliuojimas, sumažėjęs miego poreikis. Manijos epizodo metu pacientai greitai susierzina net iki pykčio priepuolių (30). Manijos epizodo trukmė įvairi(31). Dažnai aplinkiniai nesuvokia, kad tai ligos išraiška, tai prisideda prie to, kad epizodai tęsiasi savaites, ar net mėnesius. Hipomanijos epizodas panašus į manijos epizodą, tačiau su kur kas silpniau išreikštais požymiais. Pasitikėjimas savimi išauga, tačiau niekada nepasiekia neadekvataus lygio. Aktyvumas ir iniciatyva imtis naujų veiklų stipri, tačiau dažnai pamatuota ir daug labiau pasverta nei manijos epizodo metu. Tai leidžia asmenims pasiekti gerų rezultatų jų vykdomoje veikloje. Hipomanija dar dažniau lieka nepastebėta aplinkinių, nes epizodo simptomai ne taip išreikšti ir pacientas iš esmės geba funkcionuoti kasdienėje veikloje (32). Depresijos epizodui būdingi klasikiniai depresijos simptomai, kurių intensyvumas skirtingas. Būdinga suprastėjusi nuotaika, interesų rato siaurumas, energijos stoka, koncentracijos ir atminties sutrikimai. Apetitas dažnai sumažėjęs, sąlygojantis svorio kritimą, tačiau gali būti ir atvirkščiai. Pacientams būdingi miego sutrikimai, mažos savivertės bei kaltės jausmas ir suicidinės mintys (33). Depresyvus asmuo dažnai vengia akių kontakto, nesirūpina savo išvaizda ir higiena, neretai išreiškia negatyvų požiūrį į aplinką (34). Bipolinio sutrikimo pacientams kartais būdinga maišyta epizodų klinika, pasireiškianti skirtingais simptomų deriniais iš manijos, hipomanijos ir depresijos epizodų (35,36).

5. Diagnostikos iššūkiai

Bipolinio sutrikimo diagnostika yra ypatingai sudėtinga, nes apžiūros ir konsultacijos metu

pacientui bus būdinga tik vieno epizodo klinika. Pagrindinis iššūkis yra diferencijuoti bipolinį sutrikimą nuo klasikinės depresijos, kai pacientas konsultacijos metu yra depresijos epizode (37). Dažniausiai pirmojo ir antrojo tipo bipolinis sutrikimas prasideda depresijos epizodu (38). Daugiausia klaidų pasitaiko diagnozuojant antro tipo bipolinį sutrikimą, nes jo metu depresijos epizodus keičia hipomanijos epizodai, kurie nėra tokie kliniškai ryškūs, todėl gali likti nepastebėti. Kur kas lengviau diagnozuoti bipolinį sutrikimą, kai pacientai konsultacijos metu yra hipomanijos ar manijos epizode (28). Šiuo atveju svarbu tinkamai surinkta anamnezė ir išskirti pagrindiniai simptomai. Vertėtų atkreipti dėmesį ir į artimųjų suteikiamą informaciją siekiant geriau suvokti simptomų kaitą ir trukmę. Paskutiniai tyrimai siūlo remtis Amerikos Psichiatrų Asociacijos parengtais bipolinio sutrikimo diagnostikos kriterijais DSM-5, siekiant geresnių diagnostikos rezultatų. Visgi, nepaisant keliamos problemos, naujų diagnostinių įrankių kūrimo, bipolinio sutrikimo diagnostika išlieka komplikauta ir reikalauja gilių gydytojo psichiatro žinių bei nepriekaištingo anamnezės surinkimo.

6. Gydomo principai

Farmakoterapija yra būtina sėkmingo bipolinio sutrikimo gydymo dalis. Gydyje naudojamos kelios vaistų grupės. Gydomo taktikos pasirinkimas priklauso nuo vyraujančios simptomatikos (39). Esant ūmiam manijos epizodui, pradedama gydyti nuotaikos stabilizatoriais, greito veikimo benzodiazepiniais arba antipsichotikais. Dažniausiai naudojami nuotaikos stabilizatoriai yra litis, valproatai bei karbamazepinas. Olanzapinas, klozapinas ir kvetiapienas yra dažniausiai naudojami antipsichotikai. Esant susijaudinimui ir įtampai

skiriama benzodiazepinų grupės vaisto klonazepamo arba lorazepamo (40). Bipolinės depresijos epizodo metu dažniausiai stengiamasi verstis su nuotaikos stabilizatoriais. Nepavykstant koreguoti depresijos, galima skirti SSRI grupės antidepresantų. Ypatingai svarbu vengti triciklių antidepresantų, nes vartojant juos yra didelė tikimybė prasidėti manijos epizodui (41). Siekiant geresnių rezultatų bei ilgesnio laikotarpio be manijos ar depresijos epizodo kartu su farmakoterapija svarbu nepamiršti taikyti ir psichoterapiją. Kognityvinė elgesio terapija bei šeimos terapija taip pat gali būti veiksmingos. Nepaisant plačių farmakoterapijos galimybių, bipolinio sutrikimo gydymas kelia daug problemų, nes gydant manijos ir hipomanijos epizodą galima išprovokuoti depresijos epizodą bei atvirkščiai. Bipolinio sutrikimo gydymas turėtų būti atsargus ir apgalvotas siekiant nesukelti pacientui papildomų nemalonumų išprovokavus dar vieną manijos ar depresijos epizodą.

7. Išvados

1. Bipolinis sutrikimas yra sunki psichinė liga, nuo kurios kenčia iki 2% populiacijos.
2. Bipolinio sutrikimo rizikos veiksniai yra daugialypiai ir apima genetiką, prenatalinį, perinatalinį ir postnatalinį periodus. Emocinė, fizinė ir seksualinė prievarta vaikystėje yra stiprus ir didelės apimties tyrimais patvirtintas rizikos veiksnys. Reikšmingas ryšys aptinkamas tarp bipolinio sutrikimo ir dirgliosios žarnos sindromo, astmos, nutukimo, migrenos bei galvos traumos.
3. Bipolinis sutrikimas pasireiškia manijos, hipomanijos bei depresijos epizodais ar jų deriniais. Diagnostika yra sudėtinga, nes konsultacijos metu pacientui bus būdinga tik vieno poliaus klinika. Pagrindinis iššūkis yra

diferencijuoti bipolinį sutrikimą nuo klasikinės depresijos.

4. Bipolinio sutrikimo gydymas remiasi farmakoterapija, psichoterapija, kognityvine elgesio terapija ir šeimos terapija.

Literatūros sąrašas

1. Marwaha S, Durrani A, Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 179–193.
2. Krahn GL. WHO World Report on Disability: a review. *Disabil Health J* 2011; 4: 141–142.
3. Hayes JF, Miles J, Walters K, et al. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131: 417–425.
4. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, et al. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 931–939.
5. Trisha Suppes, MD. Bipolar disorder in adults: Clinical features. UpToDate. last updated: Jan 16, 2020.
6. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):353-358.
7. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51.

8. Marwaha S, Sal N, Bebbington P. Chapter 9: bipolar disorder. 2016. Leeds: NHS Digital.
9. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, Castro-Costa É. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Braz J Psychiatry*. 2015 Apr-Jun;37(2):155-61.
10. Johnson KR, Johnson SL. Cross-national prevalence and cultural correlates of bipolar I disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014 Jul;49(7):1111-7.
11. Joyce K, Thompson A, Marwaha S. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review. *Int J Bipolar Disord*. 2016 Dec;4(1):19.
12. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutterland AL, Storsum JG, Denys D, de Haan L, Sturkenboom MC. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord*. 2013 May;15(3):306-13.
13. Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2003 Aug;5(4):231-42.
14. Weissman MM, Myers JK. Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Nov;35(11):1304-11.
15. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. 1999 Aug;36(8):585-94.
16. Sullivan PF, Magnusson C, Reichenberg A, Boman M, Dalman C, Davidson M, Fruchter E, Hultman CM, Lundberg M, Långström N, Weiser M, Svensson AC,
17. Badner JA, Koller D, Foroud T, Edenberg H, Nurnberger JI Jr, Zandi PP, Willour VL, McMahon FJ, Potash JB, Hamshere M. et al. Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms. *Mol Psychiatry*. 2012 Jul;17(8):818-26.
18. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Feb;17(2):5.
19. Simanek AM, Meier HC. Association Between Prenatal Exposure to Maternal Infection and Offspring Mood Disorders: A Review of the Literature. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015 Nov;45(11):325-64.
20. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2005 Feb;186:121-5.
21. Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:165-74.
22. Post RM, Kalivas P. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *Br J Psychiatry*. 2013 Mar;202(3):172-6.
23. Bortolato B, Kohler CA, Evangelou E, et al. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Bipolar Disord* 2017; 19: 84–96.
24. Wu MK, Wang HY, Chen YW, et al. Significantly higher prevalence rate of asthma and bipolar disorder co-morbidity: a meta-analysis and review under PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95.
25. Zhao Z, Okusaga OO, Quevedo J, et al. The potential association between obesity and bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 202: 120–123.

26. Fornaro M, Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015; 178: 88–97.
27. Perry DC, Sturm VE, Peterson MJ, et al. Association of traumatic brain injury with subsequent neurological and psychiatric disease: a meta-analysis. *J Neurosurg* 2016; 124: 511–526.
28. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd edition, Oxford University Press, New York 2007.
29. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
30. Mitchell PB, Loo CK, Gould BM. Diagnosis and monitoring of bipolar disorder in angstgeneral practice. *Med J Aust* 2010; 193:S10.
31. Solomon DA, Leon AC, Coryell WH, et al. Longitudinal course of bipolar I disorder: duration of mood episodes. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:339.
32. Benazzi F. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 2007; 369:935.
33. Cui R. Editorial: A Systematic Review of Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(4):480.
34. Rakel RE. Depression. *Prim Care*. 1999 Jun;26(2):211-24.
35. Angst J, Cui L, Swendsen J, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1194.
36. McIntyre RS, Soczynska JK, Cha DS, et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined "mixed feature specifier" in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *J Affect Disord* 2015; 172:259.
37. 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 Feb;64(2):161-74.
- 38 Manning JS. Bipolar disorder in primary care. *J Fam Pract*. 2003 Mar;Suppl:S6-9.
39. McCormick U, Murray B, McNew B. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Sep;27(9):530-42.
40. Malhi GS, Adams D, Cahill CM, et al. The management of individuals with bipolar disorder: a review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs* 2009; 69:2063.
41. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14:154.Lichtenstein P. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Nov;69(11):1099-1103.