

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicisciences.com



Bipolar disorder: definition, clinical features, diagnostics and treatment: a literature review

Vainius Zajankauskas¹, Gabija Raižytė¹, Kamilė Tolvaišaitė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine

²Psychiatry Clinic at Lithuanian university of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Abstract

Introduction: The World Health Organization estimates bipolar disorder as the seventh leading cause of disability among men and the eight among women. Untreated bipolar disorder can severely impair a person's quality of life and cause a variety of addictions, disrupt social relationships, or cause self-harm. There are many effective methods of pharmacological treatment and psychotherapy that successfully stabilize bipolar disorder, but the patient must be motivated to cooperate with professionals, treat and follow the recommendations given to him. This literature review provides an overview of the bipolar disorder clinic, key diagnostic challenges, and treatment principles.

Aim: to select and analyse expert recommendations for diagnostics and treatment of bipolar disorder.

Material and methods: scientific sources were searched, reviewed and analyzed. Publications were searched in English language in the international medical database PubMed. The search was performed using the following keywords and their combinations: "bipolar disorder", "clinic", "diagnostics", "treatment", "mania", "hypomania", "depression", "mood disorder", "psychotherapy".

Results: using theoretical analysis methods, 33 publications meeting the inclusion criteria were found. A further 42 publications were rejected because they did not meet the inclusion criteria. **Conclusions:** the main diagnostic challenge is to differentiate bipolar disorder from unipolar depression To stabilize bipolar disorder, appropriate complex effects should be prescribed according to the patient's symptoms. With pharmacotherapy alone, it is difficult to achieve the desired results, so psychosocial interventions are an integral part of treatment. Effective treatment should be comprehensive, involving medication, psychosocial intervention, and lifestyle changes.

Keywords: bipolar disorder, mania, hypomania, depression, mood disorder, psychotherapy.

Bipolinis sutrikimas: apibrėžimas, klinikiniai bruožai, diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Vainius Zajankauskas¹, Gabija Raižytė¹, Kamilė Tolvaišaitė¹, Algirdas Musneckis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Psichiatrijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas: Pasaulio sveikatos organizacija bipolinį sutrikimą vertina netgi kaip septintą pagrindinę vyrų negalios priežastį, o tarp moterų – aštuntą. Negydomas bipolinis sutrikimas gali itin suprastinti žmogaus gyvenimo kokybę bei sukelti įvairias priklausomybes, sutrikdyti socialinius santykius ar sukelti norą žaloti save. Yra daug veiksmingų farmakologinio gydymo bei psichoterapijos metodų, kurie sėkmingai stabilizuoja bipolinį sutrikimą, tačiau pacientas turi būti motyvuotas bendradarbiauti su profesionalais, gydytis bei laikytis jam skirtų rekomendacijų. Šioje literatūros apžvalgoje apžvelgiama bipolinio sutrikimo klinika, pagrindiniai diagnostikos iššūkiai bei gydymo principai. **Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti ekspertų pateiktas bipolinio sutrikimo diagnostikos bei gydymo rekomendacijas.

Tyrimo medžiaga ir metodai: buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška atlikta anglų kalba tarptautinėje medicinos duomenų bazėje „PubMed“. Paieška buvo atliekama pasitelkiant šiuos raktinius žodžius ir jų derinius: „bipolinis sutrikimas“, „klinika“, „diagnostika“, „gydymas“, „manija“, „hipomanija“, „depresija“, „nuotaikos sutrikimas“, „psichoterapija“.

Rezultatai: taikant teorinės analizės metodus, buvo surastos 33 publikacijos, atitinkančios įtraukimo kriterijus. Kitos 42 publikacijos buvo atmestos, nes neatitiko įtraukimo kriterijų. **Išvados:** Pagrindinis iššūkis diagnostikoje yra diferencijuoti bipolinį sutrikimą nuo unipolinės depresijos. Norint stabilizuoti bipolinį sutrikimą, reikia paskirti tinkamą kompleksinį gydymą atsižvelgiant į paciento simptomatiką. Vien su farmakoterapija yra sunku pasiekti norimus rezultatus, todėl psichosocialinės intervencijos yra neatsiejama gydymo dalis. Efektyvus gydymas turėtų būti kompleksinis, apimantis medikamentus, psichosocialinę intervenciją bei gyvenimo būdo pokyčius. **Raktiniai žodžiai:** bipolinis sutrikimas, manija, hipomanija, depresija, nuotaikos sutrikimas, psichoterapija.

1. Įvadas

Bipolinis sutrikimas yra vis pasikartojantis, lėtinis sutrikimas, kuriam būdingi nuolatiniai nuotaikos ir energijos svyravimai. Tai paveikia didelį skaičių žmonių. Tyrimų duomenimis bipoliniu sutrikimu serga 2,4% visos pasaulio populiacijos [1]. 2018 metais atlikti skaičiavimai rodo, kad 2,4% gyventojų serga I ir II tipo bipoliniu sutrikimu, o dar papildomai 2,4% – subslenkstinėmis bipolinio sutrikimo formomis, kurios neatitinka standartinių diagnostikos kriterijų [2]. Be to, šis sutrikimas sutrikdo paciento aktyvumą, miegą, pažinimą, todėl tampa sunku išlaikyti darbingumą ir tarpasmeninius santykius. Žmonės, neturintys bipolinio sutrikimo, taip pat patiria nuotaikos svyravimus, tačiau šie nuotaikos pokyčiai paprastai trunka valandas, o ne dienas. Be to, šie pokyčiai paprastai nėra lydimi itin didelio elgesio pokyčių ar sunkumų, susijusių su kasdienia rutina ir socialine sąveika, kurią žmonės, sergantys bipoliniu sutrikimu, demonstruoja nuotaikos epizodų metu [1]. Šis sutrikimas yra viena iš pagrindinių jaunų žmonių negalios priežasčių, sukeliančių pažinimo ir funkcinius sutrikimus bei padidėjusį mirtingumą, ypač nuo savižudybės [3]. Kad ir kaip gaila, tačiau šitas sutrikimas nėra vien jaunų žmonių problema. Gana dažnai pasitaiko ir tarp vyresnių nei 60 metų žmonių. Tyrimų duomenimis, net 25% vyresnių nei 60 metų asmenų sudaro bendros bipolinio sutrikimo populiacijos. Prognozuojama, kad iki 2030 metų šis skaičius išaugs net iki 50% [4].

Ankstyva ir tiksli diagnozė klinikinėje praktikoje yra labai sudėtinga, nes bipolinio sutrikimo pradžia dažniausiai būdingi nespecifiniai

simptomai [5]. Atsižvelgdami į šios ligos sudėtingumą ir jos pasekmes, mokslininkai ir gydytojai skiria didelį dėmesį ne tik klinicinei remisijai, bet ir funkciniam atsigavimui, o pastaruoju metu – ir gerovei. Taip pacientui suteikiama daugiau motyvacijos, sugrįžti į įprastą gyvenimą [1]. Šioje literatūros apžvalgoje bus apžvelgiama bipolinio sutrikimo klinika, jos diagnostika ir gydymas.

2. Metodika

Buvo vykdoma mokslinių šaltinių paieška, apžvalga bei analizė. Publikacijų paieška buvo vykdoma tarptautinėje medicinos duomenų bazėje „PubMed“. Paieška buvo atliekama pasitelkiant šiuos raktinius žodžius ir jų derinius: „bipolinis sutrikimas“, „bipolinio sutrikimo klinika“, „bipolinio sutrikimo diagnostika“, „bipolinio sutrikimo gydymas“, „manija“, „hipomanija“, „depresija“. Į literatūros apžvalgą įtraukti 2013 – 2020 m. m. publikuoti straipsniai. Įtraukimo kriterijai: diagnozuotas bipolinis sutrikimas, publikacija ne senesnė nei 10 metų, aprašomi vyresni nei 18 metų bipoliniu sutrikimu sergantieji, prieinamas pilnas tekstas, straipsniai anglų kalba.

3. Rezultatai

Taikant teorinės analizės metodus, buvo surastos 33 publikacijos, atitinkančios įtraukimo kriterijus. 42 publikacijos buvo atmestos, nes neatitiko įtraukimo kriterijų (straipsniai buvo ne anglų kalba, buvo senesni nei 10 metų).

4. Diagnostikos iššūkiai

4.1. Kaip bipolinis sutrikimas pasireiškia?

Bipolinio sutrikimo klinika labai svarbi, norint diagnozuoti šią ligą pacientui. Dažnai sutrikimas pasireiškia maždaug 20 metų amžiaus. Pasireiškimas ankstesniame amžiuje dažnai

siejamas su prastesnėmis prognozėmis, sunkesniais depresijos epizodais ir didesniu nerimo bei narkotikų vartojimo paplitimu ypač jaunimo tarpe [6]. Pacientas gali patirti dramatiškus nuotaikos svyravimus – nuo pernelyg „aukštos“ iki liūdnos, beviltiškos. „Aukštieji“ laikotarpiai dar vadinami manijos epizodais, o „žemieji“ – depresijos [3]. Yra trys pagrindiniai bipolinio sutrikimo tipai. Asmuo sergantis I tipo bipoliniu sutrikimu praeityje būna patyręs bent vieną manijos epizodą, kuris truko ilgiau nei savaitę. II tipo bipolinio sutrikimo atveju asmuo buvo patyręs bent vieną sunkios depresijos ir hipomanijos epizodus. Taip pat išskiriamas ir trečias tipas – ciklotimija [7]. Dvejus metus asmuo patiria daugybę hipomanijos simptomų, kurie neatitinka visų formalių hipomanijos ar didžiosios depresijos diagnozės kriterijų. Paprastai nuotaikos pokyčiai yra ne tokie sunkūs lyginant su tais asmenimis, kurie patiria I ar II bipolinį sutrikimą, tačiau ciklotimija vis tiek daro didelę įtaką žmogaus veiklai ir kasdienybei [8;9]. Bipolinio afektinio sutrikimo simptomai skirstomi į dvi kategorijas: depresijos bei manijos epizodų sukeltus simptomus [10;11].

Manijos epizodui būdinga: pacientas jaučia perteklinę laimę, viltį ar jaudulį, staigius nuotaikos pokyčius pereinančius iš džiaugsmo į dirglumą, piktumą. Taip pat manija pasireiškia neramumu, greitu kalbėjimu, sunkiai koncentruojamu dėmesiu. Bipolinį sutrikimą turintiems pacientams būdinga padidėjusi energija, sumažėjęs miego poreikis, jaučiamas neįprastai didelis lytinis potraukis, kuriame didingi ir nerealūs planai, piknaudžiauama alkoholiu, narkotikais, prarandamas apetitas [12].

Hipomanijos epizodui būdingi ne tokie sunkūs manijos simptomai, kurie trunka tik keturias dienas iš eilės ar mažiau, o ne savaitę [3]. Depresijos epizodui būdinga: besitęsianti prislėgta nuotaika, anhedonija, apetito, kūno svorio pokyčiai, miego sutrikimai, nuovargis arba energijos netekimas, psichomotorinis susijaudinimas ar sulėtėjimas. Taip pat kaltės ar bevertiškumo jausmas, sunkumai susikaupiant, koncentruojant dėmesį ir priimant sprendimus, kankinančios bei pasikartojančios mintys apie mirtį ar savižudybę [13].

Pirmasis bipolinio sutrikimo epizodas paprastai būna depresinis, o daugumai žmonių, sergančių bipoliniu sutrikimu, depresijos epizodai trunka kur kas ilgiau nei manijos ar hipomanijos epizodai per visą sutrikimo eigą. Dėl šios priežasties bipolinis sutrikimas ypač dažnai klaidingai diagnozuojamas kaip didžiosios depresijos sutrikimas [13]. Palyginti su manijos, depresijos epizodai trunka daug ilgiau ir kelia didesnę savižudybės riziką.

Tarp epizodų pacientai gali patirti ramybės ir stabilumo periodus su normaliais nuotaikos svyravimais arba neišreikštais simptomais. Šiandieniniai gydymo būdai yra skirti išlaikyti šią būseną ir, jei atsiranda simptomų, sustabdyti jų progresavimą bei gerinti ligos sutrikimo eigą [14].

4.2. Kaip bipolinis sutrikimas diagnozuojamas?

Bipolinio sutrikimo diagnozavimas yra sudėtingas procesas, ypač jei pacientams pasireiškia neklasikiniai simptomai. Nesant aiškių biologinių žymenų, ankstyva diagnostika yra didelis iššūkis gydytojams. Be to, nepaisant įrodymais pagrįstų gairių, stebimas atotrūkis tarp tyrimų ir klinikinės praktikos. Net ir esant

tipiniams bipolinio sutrikimo simptomams ligą sunku tiksliai ir greitai diagnozuoti klinikinėje praktikoje. Šios ligos diagnostavimas sudėtingumas yra vienodas sergantiems tiek I, tiek II tipo bipoliniu sutrikimu [15]. Apžiūros metu vyraujanti irzli nuotaika gali maskuoti maniją. Pacientai taip pat gali neigti manijos epizodus ar tiesiog sąmoningai to nepaminėti [16]. Kita didelė problema, kad hipomanijos epizodų pacientai ir jų artimieji dažnai nelaiko sutrikimu. Simptomai dažniausiai pasireiškia neryškūs ir trunka trumpai [2]. Tyrimų duomenimis, neretai kreipiamasi pagalbos tik po daugybės pasikartojančių epizodų, kurie daro neigiamą įtaką ne tik paciento gyvenimo kokybei, bet ir sukelia daug diskomforto paciento artimiesiems. Dėl šių priežasčių yra labai svarbu tinkamai susirinkti išsamią anamnezę ir pokalbio metu stebėti paciento kūno kalbą [16].

Pagrindinis iššūkis – atskirti I ir II tipo bipolinį sutrikimą nuo unipolinės depresijos, nes unipolinei depresijai yra taip pat būdingi pasikartojantys depresijos epizodai. Paciento apžiūros metu reikia įsivertinti ar stebima ryški depresijos epizodo klinika. Taip pat yra būtina kruopščiai išsiklausti anamnezę dėl praeityje buvusių manijos ar hipomanijos epizodų [17]. Tai įvertinti gali padėti ir sergančiųjų artimieji, todėl juos reikia papildomai apsiklausti dėl buvusių epizodų praeityje [18].

I tipo bipolinis sutrikimas gali pasireikšti dviem būdais. Tam tikrais atvejais šio tipo sutrikimui gali būti būdingi tik manijos epizodai, tačiau pasitaiko atvejų, kuomet sutrikimą turintiems žmonėms jis gali pasireikšti tiek manijos, tiek ir depresijos epizodais. Manijos epizodai dažnai pasireiškia neįprastai pakilia arba dirglia nuotaika, kartu gali pasireikšti sumažėjęs miego

poreikis, greitos mintys, išsiblaškyimas, padidėjęs aktyvumas bei kiti požymiai. Taip pat būdingi socialinio ir profesinio funkcionavimo sutrikimai. Mišrūs epizodai papildomai apima depresijos simptomus, tokius kaip disforija, anhedonija, nuovargis ir nevisavertiškumas [19]. II tipo bipoliniam sutrikimui būdingi depresijos ir hipomanijos epizodai [20]. Esant šio tipo disfunkcijai manijos epizodai nepasireiškia. Hipomanijos klinika gali būti neryški ar trumpalaikė, todėl diagnostavimas yra apsunkintas. Remiantis naujausiais tyrimais, siekiant užtikrinti diagnozės tikslumą yra rekomenduojama naudotis Amerikos Psichiatrų Asociacijos parengtais kriterijais DSM-V [17]. Nors tyrimų, nagrinėjančių bipolinį sutrikimą daugėja, tačiau vis tiek gydytojams psichiatrams šio sutrikimo diagnostika išlieka kelianti iššūkių bei reikalaujanti žinių ir laiko.

5. Gydomo principai

Kadangi bipolinis sutrikimas yra ilgalaikis, lėtinis ir greitai progresuojantis sutrikimas, norint pasiekti geriausių gydymo rezultatų yra rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau – nuo pat pirmojo epizodo. Gydymas ankstyvoje ligos stadijoje gali turėti teigiamos įtakos šiems veiksniams: gydymo atsakui, atkryčio dažniui, ligos remisijai, simptominiam pasveikimui, psichologiniam - socialiniam funkcionavimui [20]. Efektyvų gydymą turėtų sudaryti farmakologinis gydymas, psichosocialinė intervencija ir gyvenimo būdo pokyčiai [21].

5.1. Depresijos epizodo gydymas

Deja, bet šiuo metu yra tik keturi vaistai patvirtinti Amerikos Maisto ir vaistų administracijos (kariprazinas, lurasidonas, kvetiapienas bei olanzapino ir fluoksetino

derinys), tad ūminės bipolinės depresijos gydymo galimybės tampa ribotos [22]. Tačiau yra galimybė skirti kombinuotą gydymą. Pavyzdžiui, atliktoje metaanalizėje buvo nustatyta, kad olanzapino ir fluoksetino derinys buvo efektyvesnis lyginant su skirtu vienu olanzapinu [23]. Taip pat kvetiapino ir lamotrigino derinys buvo pranašesnis už vieną kvetiapiną [24].

Pažymėtina, kad antidepresantų vartojimas sergant bipoliniu sutrikimu yra diskutuotinas, kadangi juos vartojant yra tikimybė, kad išryškės depresijos simptomai, pasireikš ažitacija, dirglumas ir netgi manija ar hipomanija [25]. Be to, maži atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai rodo, kad pramipeksolis, ketaminas ir skopolaminas yra veiksmingi gydant ūminius bipolinius depresijos epizodus, o farmakologiniam gydymui atspariems pacientams, kurie kenčia nuo bipolinės depresijos, gali būti naudingos elektrokonvulsinės terapijos (EKT) [26; 27].

5.2. Manijos epizodo gydymas

Manijos epizodas yra urgentinė būklė, kurią reikia pradėti gydyti nedelsiant, kad būtų išvengta žala ne tik pacientui, bet ir aplinkiniams. Farmakologinis gydymas nuotaikos stabilizatoriais (litis, karbamazepinas, valproinė rūgštis, lamotriginas) ar antipsichoziniais vaistais (aripirazolas, asenapinas, kariprazinas, olanzapinas, kvetiapinas, risperidonas ir kt.) yra pagrindinis manijos ir hipomanijos gydymas [28]. Nors tyrimai rodo, kad kombinuotas gydymas yra net 20 proc veiksmingesnis už monoterapiją, reikia nepamiršti ir to, kad kombinuota terapija yra susijusi su didesniu kiekiu nepageidaujamų reiškinių [29]. Todėl sprendimą gydyti pacientą vienu medikamentu ar

jų deriniu psichiatras turėtų priimti kiekvienam pacientui individualiai remiantis dabartiniu ir ankstesniu paciento vaistų vartojimu, taip pat reikėtų susipažinti su ligoniui anksčiau taikytu gydymu būtent manijos epizodui bei atsižvelgti į manijos sunkumą [26]. Jeigu pacientui, sergančiam manija paskirtas vaistas po 1–2 savaitių nepadeda, reikėtų apsvarstyti išbandyti kitą medikamentą arba jų derinį [29]. Svarbu paminėti, kad EKT taip pat gali būti naudingas gydymo metodas asmenims, sergantiems gydymui atsparia manija. EKT gali būti skiriama kaip monoterapija arba kaip papildomas gydymas [30].

5.3. Psichoterapijos taikymas

Yra įrodymų, kad bipolinio sutrikimo gydymui bei stabilios būklės palaikymui yra naudinga: psichoedukacija, kognityvinė elgesio terapija (KET), į šeimą orientuota terapija, dialektinė elgesio terapija bei įsisamoninimu pagrįsta kognityvinė terapija [31]. Remiantis aštuonių atsitiktinių imčių tyrimų sistemine apžvalga, yra nurodoma, kad šeimos psichoterapija mažina bipolinio sutrikimo atkryčių dažnį bei pacientai greičiau atgauna jėgas po depresijos ar manijos epizodų. [32]. Dar vienas atliktas tyrimas nurodo, kad kognityvinė elgesio terapija ne tik sumažino atkryčių dažnį, bet ir palengvino depresijos bei manijos epizodus, pagerino psichosocialinę funkciją. Tačiau yra nurodoma, kad KET veiksmingumas yra didesnis gydant I tipo bipolinį sutrikimą, negu II tipo bipolinį sutrikimą [33].

6. Išvada

Pagrindinis iššūkis diagnostikoje yra diferencijuoti bipolinį sutrikimą nuo unipolinės depresijos. Norint stabilizuoti bipolinį sutrikimą,

reikia paskirti tinkamą kompleksinį gydymą atsižvelgiant į paciento simptomatiką. Vien su farmakoterapija yra sunku pasiekti norimus rezultatus, todėl psichosocialinės intervencijos yra neatsiejama gydymo dalis. Taigi, efektyvus gydymas turėtų būti kompleksinis, apimantis medikamentus, psichosocialinę intervenciją bei gyvenimo būdo pokyčius.

7. Literatūra

1. Del Mar Bonnin C, Reinares M, Martinez-Aran A, Jimenez E, Sanchez-Moreno J, Sole B, et al. Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019;22(8):467–77.
2. Marangoni C, Faedda GL, Baldessarini RJ. Clinical and environmental risk factors for bipolar disorder: Review of Prospective Studies. *Harv Rev Psychiatry.* 2018;26(1):1–7.
3. Vieta E, Salagre E, Grande I, Berk M, Birmaher B, et al. Early intervention in bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2018;17(5):411
4. Dols A, Beekman A. Older age bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41(1):95–110.
5. Vieta E, Berk M, Schulze TG, Carvalho AF, Suppes T, Calabrese JR, et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Prim.* 2018; 4(1):1–16.
6. Joslyn C, Hawes DJ, Hunt C, Mitchell PB. Is age of onset associated with severity, prognosis, and clinical features in bipolar disorder? A meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2016;18:389–403.
7. Perugi G, Hantouche E, Vannucchi G. Diagnosis and Treatment of Cyclothymia: The "Primacy" of Temperament. *Curr Neuropharmacol.* 2017 Apr;15(3):372–379.
8. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet.* 2016;387(10027):1561–1572.
9. Jain A, Mitra P. Bipolar Affective Disorder. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022: 32644424.
10. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2020;22(2):6.
11. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and mania in bipolar disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2017;15(3):353–358.
12. Chen P, Dols A, Rej S, Sajatovic M. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of mania in older-Age bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2017 ;19(8):46.
13. Bobo WV. The diagnosis and management of bipolar I and II disorders: clinical practice update. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(10):1532–1551.
14. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet.* 2013;381(9878):1663–71.
15. Kim Y, Santos R, Gage FH, Marchetto MC. Molecular mechanisms of bipolar disorder: Progress made and future challenges. *Front Cell Neurosci.* 2017;14:11.
16. 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;27(9):530–42.

17. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663–71.
18. Zhu Y, Quan W, Wang H, Ma Y, Yan J, Zhang H, et al. Prefrontal activation during a working memory task differs between patients with unipolar and bipolar depression: A preliminary exploratory study. *J Affect Disord*. 2018;1;225:64–70.
19. Findling RL, Stepanova E, Youngstrom EA, Young AS. Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evid Based Ment Health*. 2018
20. Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. Bipolar Disorder. *New England Journal of Medicine*, 2020;383(1):58–66.
21. Pacchiarotti, I., Bond, D. J., Baldessarini, R. J., Nolen, W. A., Grunze, H., Licht et al (2013). The international society for bipolar disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am. J. Psychiatry*. 2013;170:1249–1262.
22. Silva MT, Zimmermann IR, Galvao TF, Pereira MG. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;146:310-8.
23. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet*. 2016;3:31-9.
24. Rosenblat JD, Kakar R, Berk M, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2016;18:89-101.
25. Hidalgo-Mazzei D, Berk M, Cipriani A, et al. Treatment-resistant and multitherapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. *Br J Psychiatry*. 2019;214:27-35.
26. McIntyre, R. S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B. I., López-Jaramillo et al. Bipolar disorders. *Lancet*. 2020;396(10265):1841–1856.
27. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
28. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. London: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2014: 29718639.
29. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of ‘precision psychiatry.’ *BMC Med*. 2017;15:80-80.
30. Fountoulakis KN, Yatham LN, Grunze H, et al. The CINP guidelines on the definition and evidence-based interventions for treatment-resistant bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;23:230-56.
31. Chatterton ML, Stockings E, Berk M, Barendregt JJ, Carter R, Mihalopoulos C. Psychosocial therapies for the adjunctive treatment of bipolar disorder in adults:

- network meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2017;210:333-41.
32. Miklowitz DJ, Chung B. Family-focused therapy for bipolar disorder: Reflections on 30 years of research. *Fam. Process*. 2016;55:483-499.
 33. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12.