

ΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΩΝ ΔΙΠΟΛΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Παναγιώτης Φερεντίνος

Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής

2^η Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ,

Αττικό Γενικό Νοσοκομείο

Ψυχομετρικές ιδιότητες του ιδανικού διαγνωστικού συστήματος

- **Αξιοπιστία:** συμφωνία των διαγνώσεων σε επανειλημμένες αξιολογήσεις υπό τις ίδιες συνθήκες και μεταξύ διαφορετικών εκτιμητών
- **Εγκυρότητα:** το διαγνωστικό σύστημα ανιχνεύει μια υπαρκτή οντότητα

Εξωτερική εγκυρότητα διάγνωσης

- Μελέτες οικογενειών/ γενετικές μελέτες
- Επιδημιολογία- περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου
- Φαινομενολογία (συγχρονική- προοπτική)
- Συννοσηρότητες
- Τεμπεραμέντο/ προσωπικότητα
- Αιτιοπαθογένεια/ νευροβιολογία
- Βιοδείκτες
- Νευρογνωσιακή και συναισθηματική λειτουργικότητα
- Ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα/ αναπηρία
- Ανταπόκριση στη θεραπεία

Reviews and Overviews

Distinguishing Between the Validity and Utility of Psychiatric Diagnoses

Robert Kendell, M.D.

Assen Jablensky, M.D.

Objective: The meaning of the terms “validity” and “utility” as they apply to psychiatric diagnoses is examined.

Method: The authors discuss the concepts of validity, utility, and disease; review assumptions that have been made about mental disorders as disease entities; and examine the evidence that mental disorders are separated from one another and from normality by natural boundaries (zones of rarity).

Results: Despite historical and recent assumptions to the contrary, there is little evidence that most currently recognized mental disorders are separated by natural boundaries. Researchers are increasingly assuming that variation in symptoms is

continuous and are therefore questioning the validity of contemporary classifications.

Conclusions: It is important to distinguish between validity and utility in considering psychiatric diagnoses. Diagnostic categories defined by their syndromes should be regarded as valid only if they have been shown to be discrete entities with natural boundaries that separate them from other disorders. Although most diagnostic concepts have not been shown to be valid in this sense, many possess high utility by virtue of the information about outcome, treatment response, and etiology that they convey. They are therefore invaluable working concepts for clinicians.

(Am J Psychiatry 2003; 160:4–12)

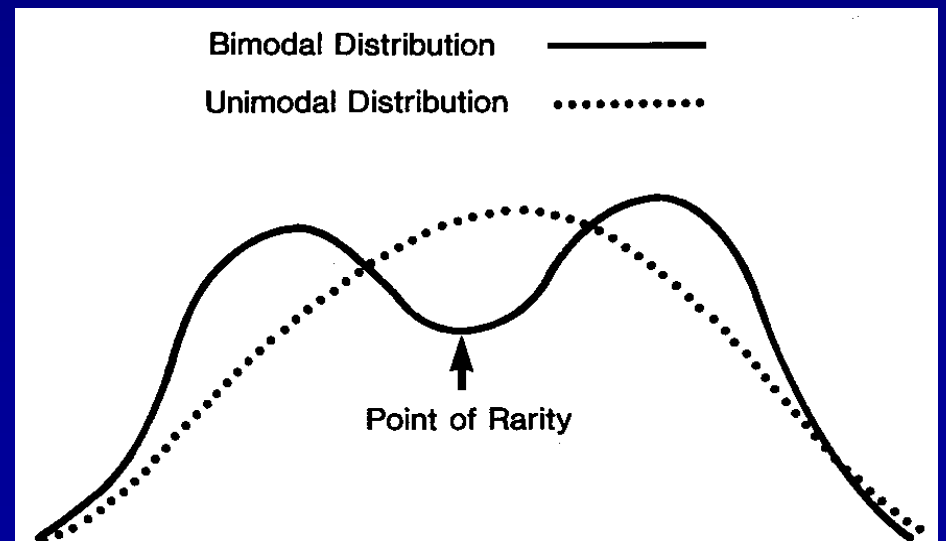
Εγκυρότητα και χρηστικότητα στην ψυχιατρική διάγνωση

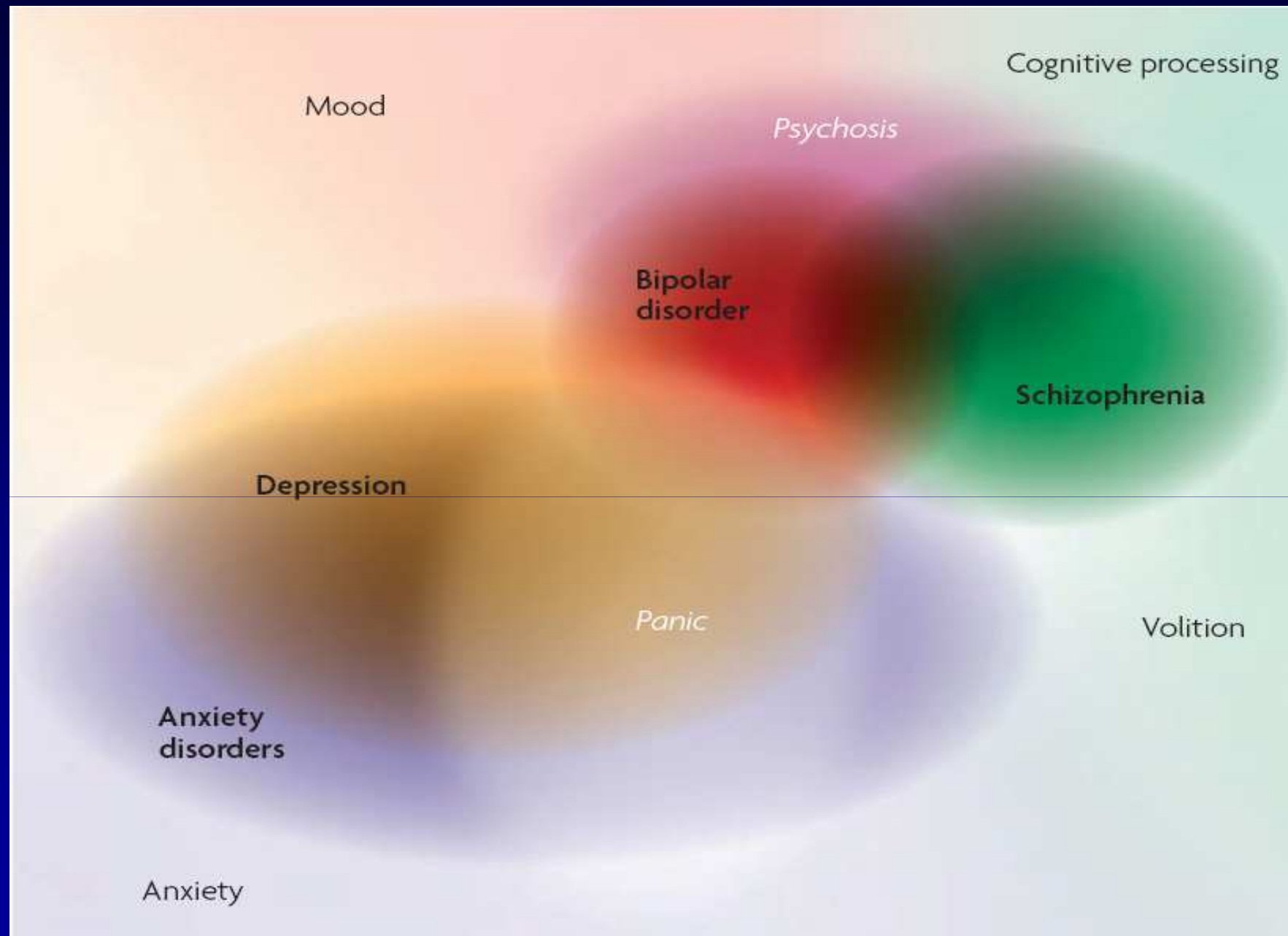
Εγκυρότητα

- Ύπαρξη φυσικών ορίων ή ποιοτικών διαφορών μεταξύ των δ/χών και της φυσιολογικότητας και των δ/χών μεταξύ τους (zones of rarity)
- Τέτοια όρια δεν έχει βρεθεί ότι υπάρχουν για τις ψυχικές δ/χές

Χρηστικότητα

- DSM, ICD: Κατηγορικές χρηστικές (operational) αθεωρητικές διαγνώσεις που εξασφαλίζουν μεγάλη αξιοπιστία και χρηστικότητα αλλά μικρή εγκυρότητα





Burmeister et al. Nat Rev Genet 2008

ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ

Συνέχειες-επικαλύψεις συναισθηματικών δ/χών με άλλες νοσολογικές κατηγορίες

Ψυχιατρικές

- Σχιζοφρένεια
- Αγχώδεις δ/χές
- Σωματόμορφες δ/χές
- Δ/χές διατροφής
- Κατάχρηση ουσιών
- ΔΕΠΥ
- Δ/χές ελέγχου παρορμήσεων
- Δ/χές προσωπικότητας

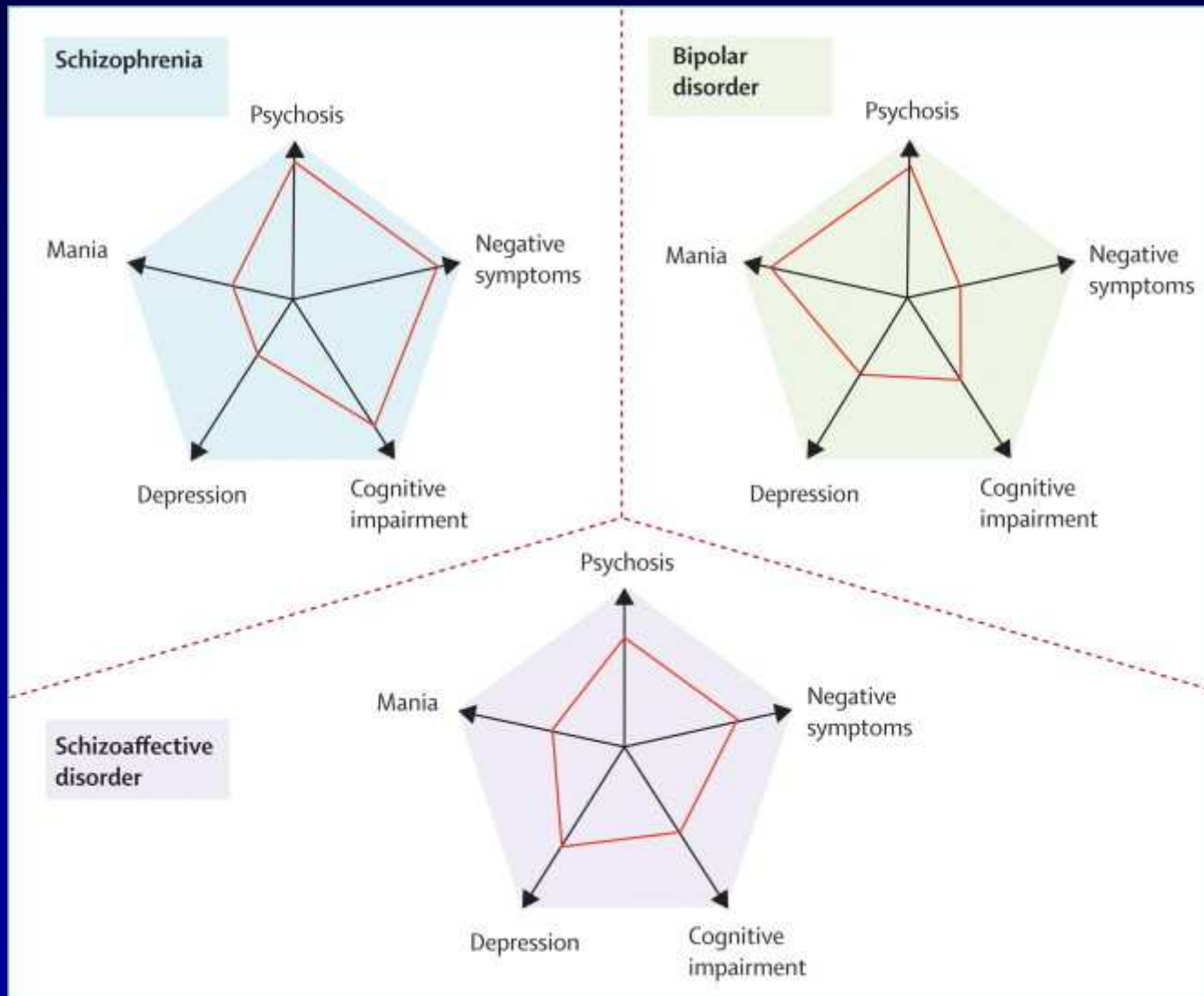
Παθολογικές

- Ημικρανία
- Ευερέθιστο έντερο
- Ινομυαλγία
- Καρδιαγγειακές παθήσεις
- Παθήσεις αναπνευστικού
- Σακχαρώδης διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Αυτοάνοσες νόσοι

Διαγνωστικές προσεγγίσεις

- Κατηγορική διάγνωση
- Διαστασιακή προσέγγιση
- Φασματική προσέγγιση

Π.χ. Διαστάσεις ψυχωτικών δ/χών

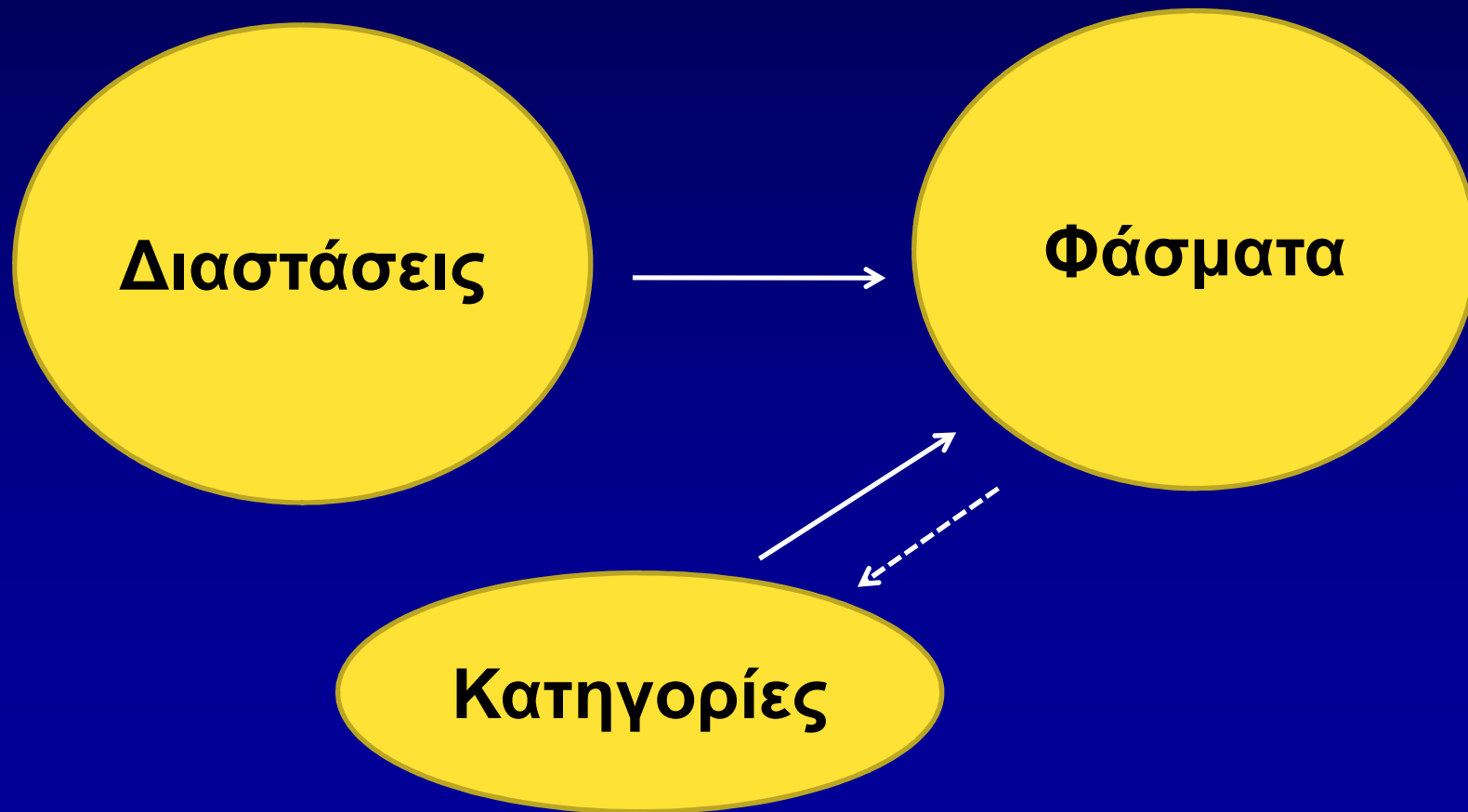


ΔΙΑΣΤΑΣΕΙΣ

Συνέχειες στις συναισθηματικές διαταραχές

- Φυσιολογική-παθολογική διάθεση
- Τεμπεραμέντο- δ/χή διάθεσης
- Μείζονα- ελάσσονα (βαρύτητα-αριθμός sx)
- Μονοπολικότητα-διπολικότητα
- Ενδογενής- αντιδραστική
- Πρωτοπαθής- δευτεροπαθής
- Επικρατούσα πολικότητα
- Πολικότητα έναρξης
- Νευρωτική-ψυχωτική
- Τυπικά- άτυπα sx
- Διεγερμένη-επιβραδυμένη
- Διάρκεια επεισοδίων
- Συχνότητα επεισοδίων
- Ηλικία έναρξης
- Έκπτωση λειτουργικότητας
- Αυτοκτονικότητα
- Συννοσηρότητα

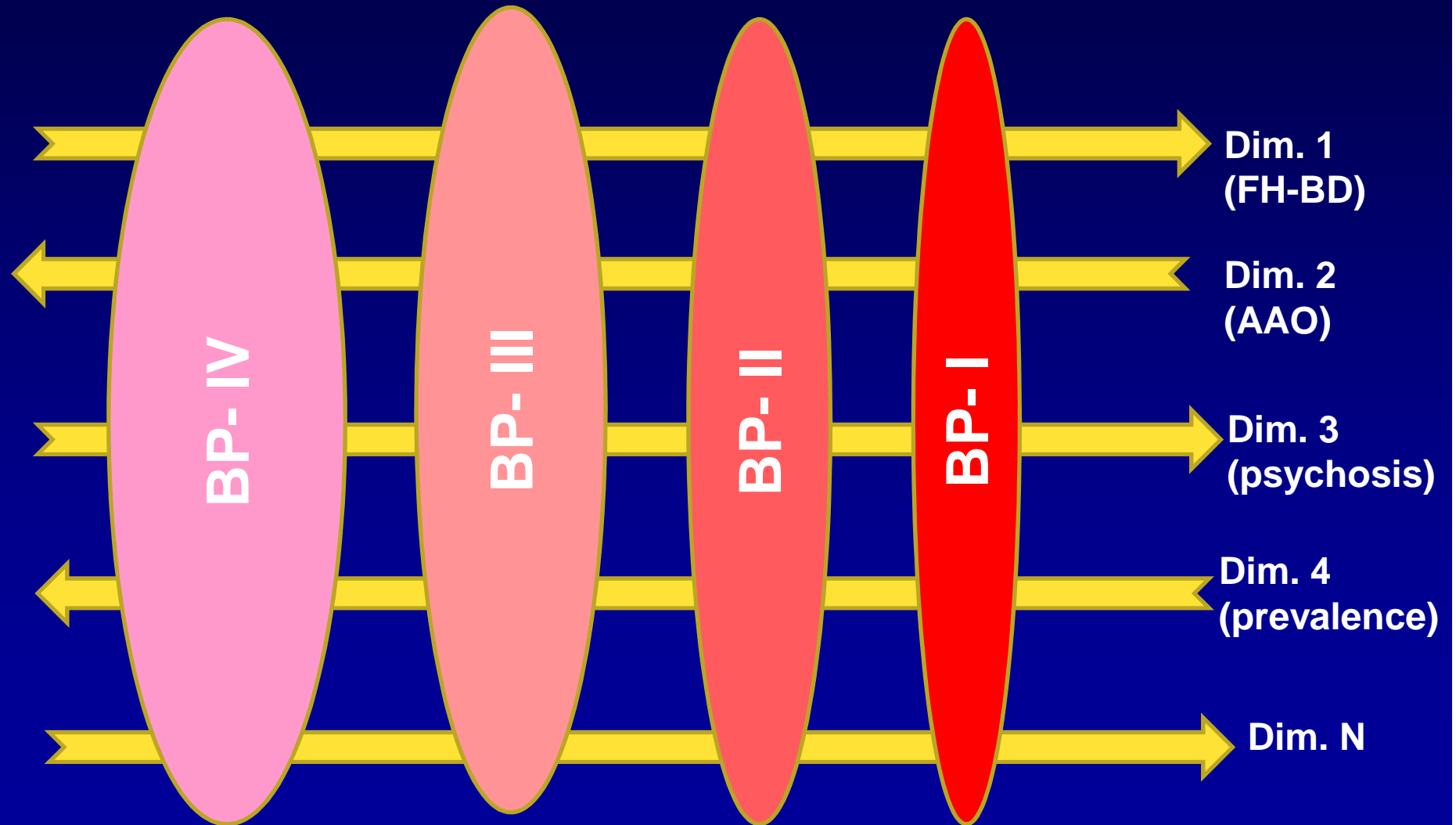
Κατηγορίες- Διαστάσεις- Φάσματα



Η έννοια του φάσματος

Φάσμα: ομάδα πιθανώς ετερογενών αλλά μερικώς επικαλυπτόμενων κατηγορικών οντοτήτων που έχουν ομοιότητες σε κάποια χαρακτηριστικά (αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα, πρόγνωση, θεραπεία, κλπ) και διαβαθμίζονται κατά μήκος του άξονα αυτών των χαρακτηριστικών/ διαστάσεων.

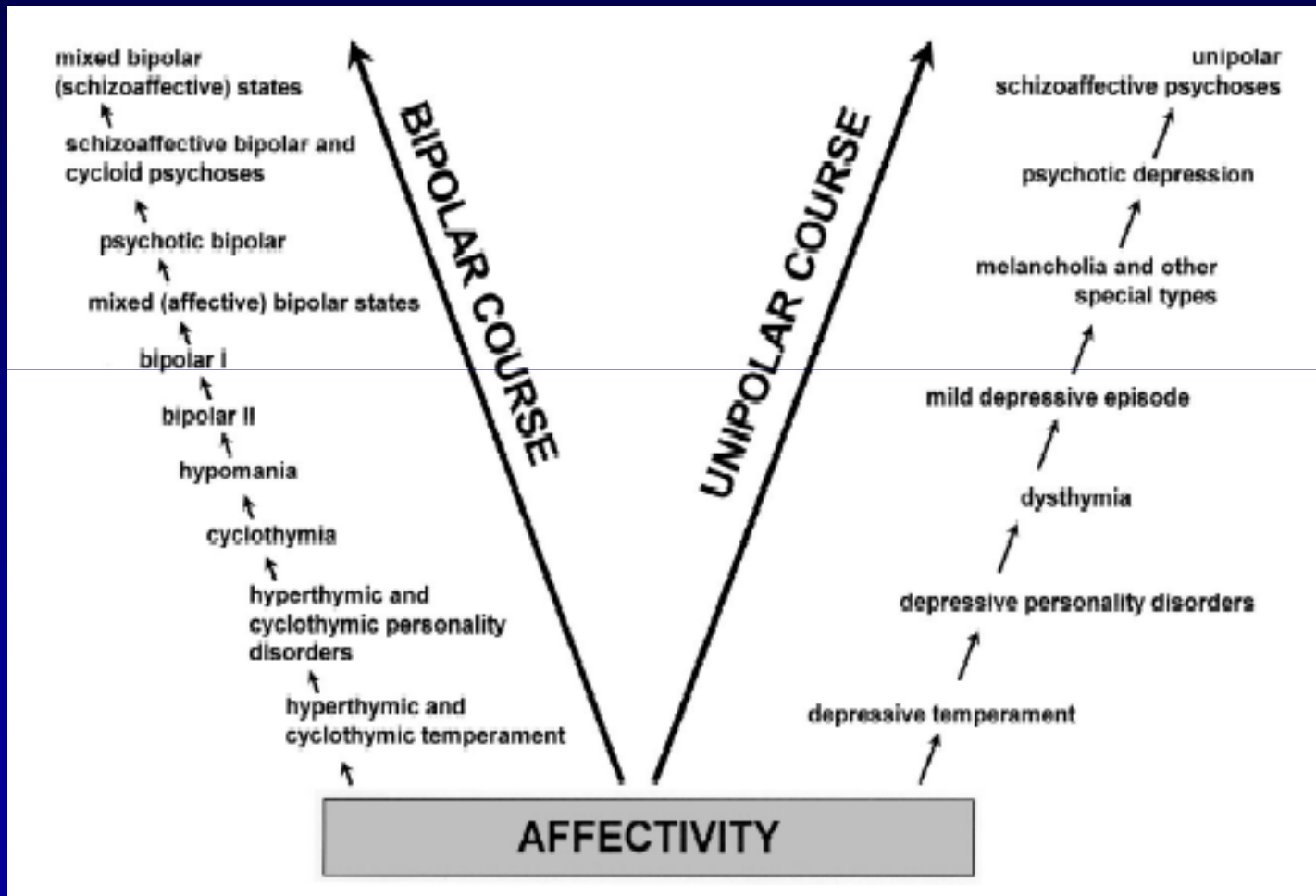
Φασματική προσέγγιση



Φάσματα στην Ψυχιατρική

- Το φάσμα των σχιζοφρενικών δ/χών (Kety 1968)
- Το φάσμα των καταθλιπτικών δ/χών (Winokur 1969, Akiskal 1980, Angst 1984)
- Το διπολικό φάσμα (Akiskal 1977)
- Το ΙΔΨ φάσμα (Hollander 1993)

Το φάσμα των συναισθηματικών δ/χών: Καταθλιπτικό και Διπολικό φάσμα



Το φάσμα των καταθλιπτικών διαταραχών

- Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD)
 - Επεισόδια ήπια, μέτρια, βαριά (ψυχωτικά ή μη)
- Δυσθυμική διαταραχή (DYS)
 - Διπλή κατάθλιψη (MDD+DYS) (Keller et al 1982)
- Καταθλιπτική διαταραχή ΜΠΑ
 - Ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή (MinD)
 - Βραχεία υποτροπιάζουσα καταθλιπτική δ/χή (RBD) (Angst et al 1990)
 - Κατάθλιψη σε σχιζοφρένεια ή άλλη ψυχωσική δ/χή
 - Προεμμηνορρυσιακή δυσφορική δ/χή
- Μικτή αγχώδης και καταθλιπτική δ/χή
- Δ/χή προσαρμογής με κατάθλιψη
- Καταθλιπτική δ/χή προσωπικότητας
- Υποκλινική συμπτωματική κατάθλιψη (SSD) (όχι στο DSM-IV) (Judd et al 1994)
- Καταθλιπτικό τεμπεραμέντο (όχι στο DSM-IV)

Ορισμοί υπο-ουδικής κατάθλιψης

Definitions of subthreshold depression

Depressive symptoms (DepSx) → **SSD**

1–2/9 Symptoms of depression (DSM-IV)

2 weeks or longer

Minor depression (**MinD**)

3–4/9 Symptoms of depression (DSM-IV)

2 weeks or longer

Not meeting temporal criteria for dysthymia

Recurrent brief depression (ICD-10)(**RBD**)

5–9 Symptoms of depression (DSM-IV)

Shorter than 2 weeks (usually 1–3 days)

Recurrent: irregularly occurring at least about monthly over 1 year

Subjective work impairment

Recurrent brief depression without work impairment (RBDW)

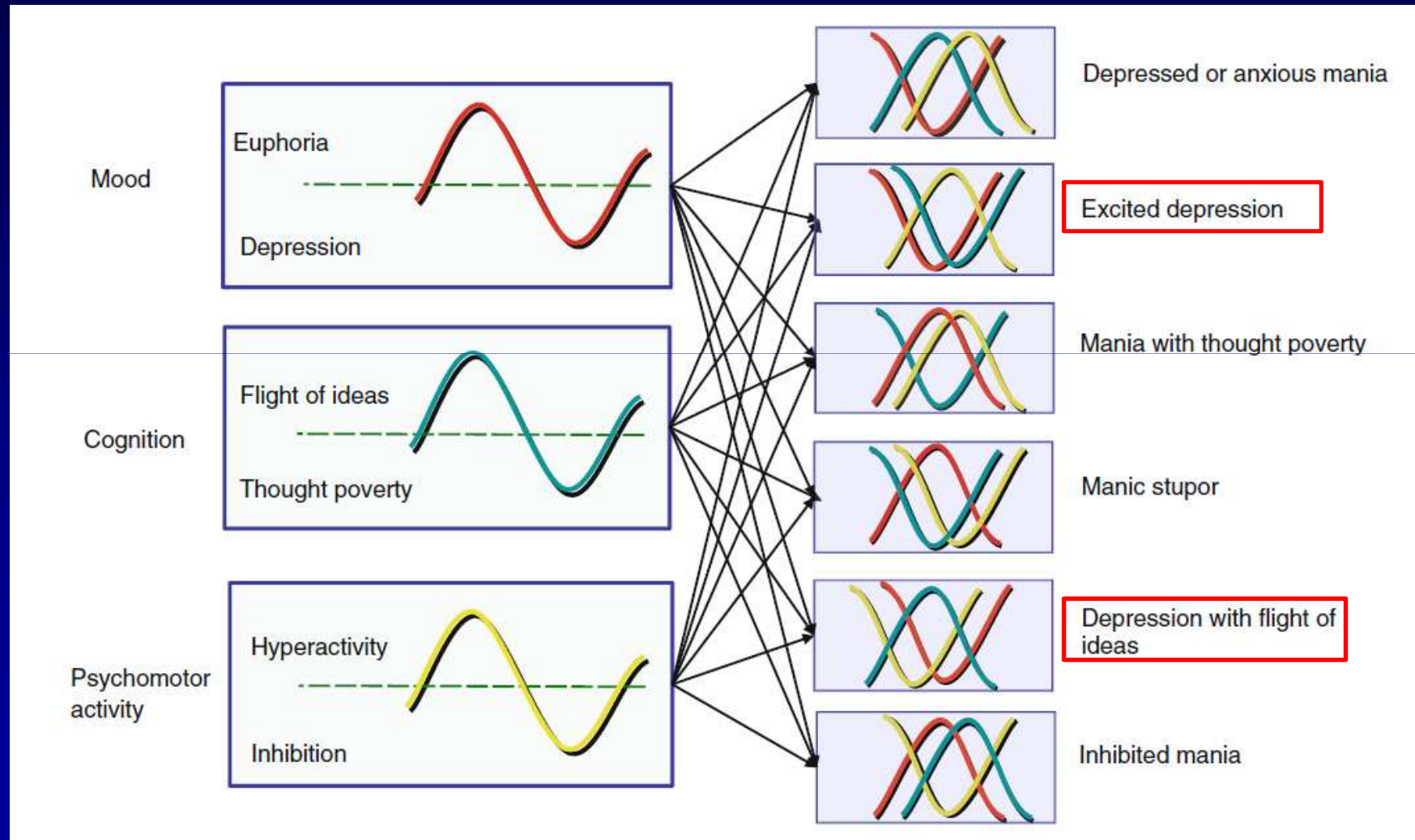
ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ



Ιστορική εξέλιξη της σύγχρονης έννοιας του διπολικού φάσματος

- 1845: Griesinger εποχιακή συναισθ. δ/χή, ταχεία εναλλαγή φάσεων
- 1854: Falret 'folie circulaire'
Bailarger 'folie a double forme'
- 1881: Mendel υπομανία
- 1882: Kahlbaum κυκλοθυμία, δυσθυμία
- 1899: Kraepelin ενοποίηση όλων των συναισθ. δ/χών στη μανιοκαταθλιπτική ψύχωση: συνεχές 'προσωπική ιδιοσυγκρασία'-κατάθλιψη-μικτές καταστάσεις-μανία-ψυχωτική μανία (η υποστροφική μελαγχολία αρχικά εκτός, αργότερα εντός)

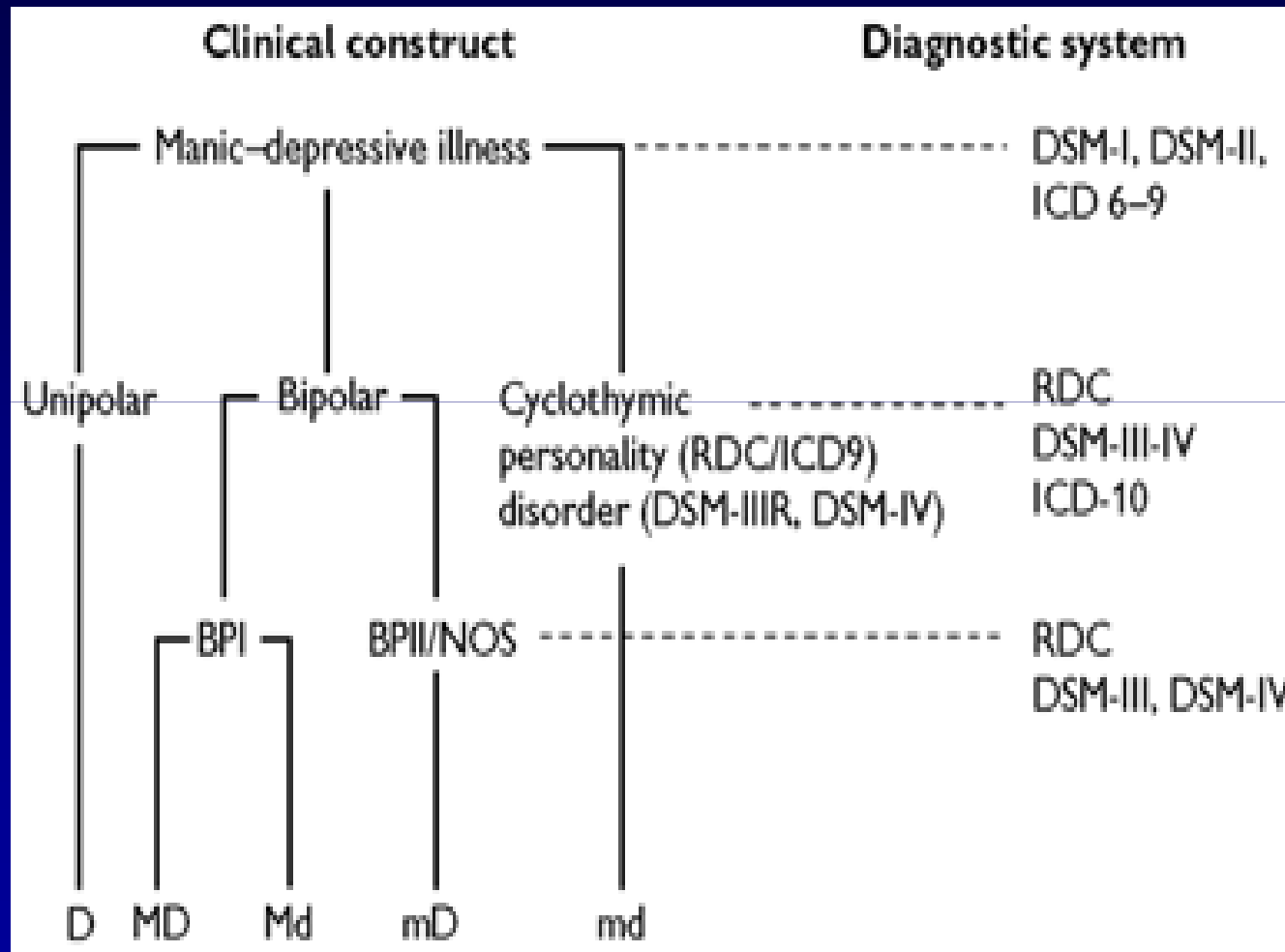
Οι 6 μικτές καταστάσεις κατά Kraepelin



Ιστορική εξέλιξη της σύγχρονης έννοιας του διπολικού φάσματος

- Kretschmer (1921), Bleuler (1922): περιγραφή συνεχούς στις σχιζοφρενικές και συναισθ. δ/χές
- Wernicke (1900), Kleist (1928), Leonhard (1957): μονοπολικές δ/χές (μανία, μελαγχολία), διπολικές δ/χές (μανιοκατάθλιψη, κυκλοειδείς ψυχώσεις)
- Angst, Perris (1966) , Winokur, Clayton (1969): διάκριση μονοπολικής κατάθλιψης- διπολικής δ/χής (+μονοπολική μανία)
- Dunner, Fieve (1976): BP-II
- Mendels (1976): Ψευδομονοπολική κατάθλιψη

Ιστορική εξέλιξη της σύγχρονης έννοιας του διπολικού φάσματος



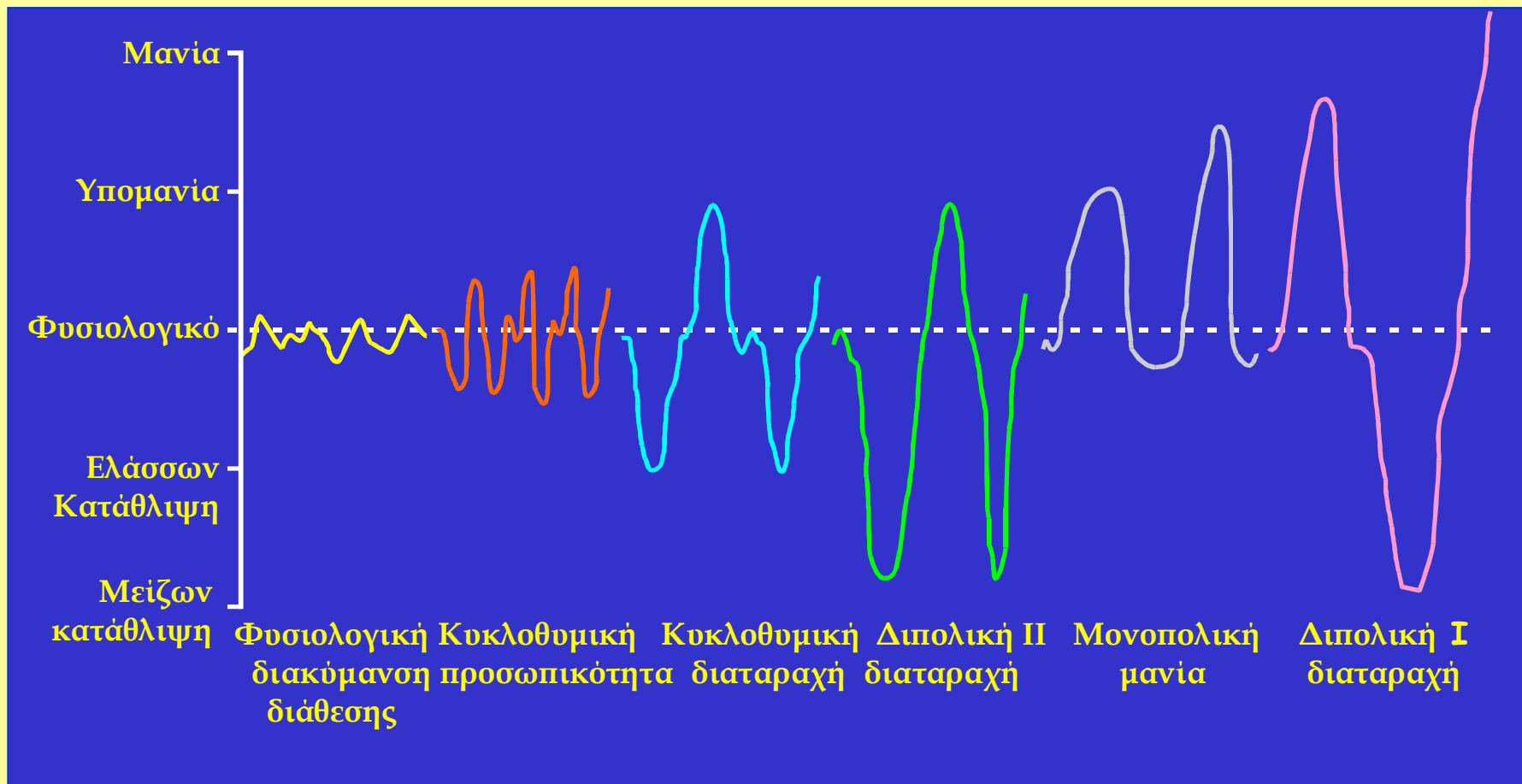
Διπολικές διαταραχές (DSM-IV)

ΔΔ I	Τουλάχιστον 1 μανιακό ή μικτό επεισόδιο Τα ΜΚΕ συνήθη αλλά δεν απαιτούνται
ΔΔ II	Τουλάχιστον 1 υπομανιακό επεισόδιο (≥ 4 ημ.) και 1 ΜΚΕ Όχι μανιακά επεισόδια
Κυκλοθυμία	Υπομανιακά και ελάσσονα καταθλιπτικά επεισόδια επί >2 έτη Όχι μανιακό ή μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο
ΔΔ ΜΠΑ	Πολύ γρήγορη εναλλαγή (σε μέρες) υπομανιακών και ελασσόνων καταθλιπτικών συμπτωμάτων Υποτροπιάζοντα υπομανιακά επεισόδια χωρίς ενδιάμεσα καταθλιπτικά συμπτώματα Μανιακό ή μικτό επεισόδιο που επικάθεται σε σχιζοφρένεια ή άλλη ψυχωσική διαταραχή

Ιστορική εξέλιξη της σύγχρονης έννοιας του διπολικού φάσματος

- Akiskal (1977, 1983, 1999, 2005): Κυκλοθυμικό-διπολικό φάσμα, BP-I έως BP-IV and BP-VI
- Angst (1978, 2003, 2007): Δισδιάστατο διπολικό φάσμα (M, D, m, d)
- Klerman (1981): διπολικό φάσμα (I-VI)
- Sachs (2004,2005), Mitchell (2008), Phelps (2008): bipolarity index- στοχαστική προσέγγιση στη μαλακή διπολικότητα
- Ghaemi (2002,2004): Διαταραχή διπολικού φάσματος

ΔΙΠΟΛΙΚΟ ΦΑΣΜΑ



Goodwin et al. Manic-depressive illness. Oxford: Oxford University Press, 1990

ΤΟ ΔΙΠΟΛΙΚΟ ΦΑΣΜΑ Akiskal και συν. (1977, 1983, 1999, 2005)

Διπολική ½: σχιζοδιπολική διαταραχή

Διπολική I: τουλάχιστον ένα μανιακό ή μικτό επεισόδιο + καταθλιπτικά επεισόδια

Διπολική I ½ : υποτροπιάζουσα κατάθλιψη + παρατεταμένη υπομανία

Διπολική II: υποτροπιάζουσα κατάθλιψη + υπομανιακά επεισόδια

Διπολική II ½: υποτροπιάζουσα κατάθλιψη + κυκλοθυμικό τεμπεραμέντο

Διπολική III: υποτροπιάζουσα κατάθλιψη + υπομανιακά επεισόδια μετά από αντικαταθλιπτικά φάρμακα (+οικογ. ιστορικό ΔΔ)

Διπολική III ½: υποτροπιάζουσα κατάθλιψη + υπομανιακά επεισόδια μετά από κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ

Διπολική IV: υποτροπιάζουσα κατάθλιψη + υπερθυμικό τεμπεραμέντο

Διπολική V: συχνά υποτροπιάζουσα κατάθλιψη με μικτά (δυσφορικά) υπομανιακά στοιχεία (+ οικογ.ιστορικό ΔΔ)

Διπολική VI: όψιμης έναρξης κατάθλιψη με μικτά στοιχεία → άνοια

Δισδιάστατο διπολικό φάσμα

Psychotic (mood congruent or mood incongruent)	D	Dm	MD	Md	M
Non-psychotic	D	Dm	MD	Md	M
Subthreshold	d		md		m
'Normal'	dsx		mdsx		msx

Angst & Gamma 2002, Angst et al 2003

Σημειολογία D, d, M, m Δισδιάστατο διπολικό φάσμα

		PROPORTIONALITY SPECTRUM			
		DEPRESSION			MANIA
SEVERITY SPECTRUM ↓ MAJOR ↓ MINOR	Psychotic major mood disorders (mood congruent or mood incongruent)	MDD D	BP-II Dm	BP-I MD	Mania M
	Non-psychotic major mood disorders	MDD D	BP-II Dm	BP-I MD	Mania M
	Minor mood disorders (sub-threshold)	Dysthymia RBD Minor depression d		Minor BP Cyclothymic dis. Bipolar dysthymia md	Hypomania Recurrent brief hypomania m
	Affective personality disorders ¹	Depressive personality disorder		Borderline/cycloid personality disorder	Hyperthymic personality disorder
	Temperament (normal)	Depressive temperament		Cyclothymic temperament	Hyperthymic temperament
	Symptoms (normal)	dsx		mdsx	msx
	No symptoms (supernormal)	-		-	-

1. The precise relationship of personality disorders to the disease spectra is uncertain and an unsolved general problem of psychiatric classification.

Angst 1978, Angst et al 2003, Angst 2007

Διπολικό φάσμα

- Διπολική I – Μανία και Μείζων κατάθλιψη
- Διπολική II – Υπομανία και Μείζων κατάθλιψη
- Διπολική III - Κυκλοθυμία
- Διπολική IV - Υπομανία επαγόμενη από αντικαταθλιπτικά
- Διπολική V - Μείζων κατάθλιψη με οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής
- Διπολική VI – Μονοπολική μανία

Μη-μανιακοί δείκτες 'μαλακής' διπολικότητας: μια στοχαστική προσέγγιση

- Πρώιμη ηλικία έναρξης
- Υψηλή συχνότητα επεισοδίων (>5)- Ταχεία εναλλαγή φάσεων
- Ταχεία έναρξη και αποδρομή επεισοδίων
- Επιλόχεια επεισόδια
- Εκσεσημασμένη εποχιακότητα
- Άτυπα καταθλιπτικά στοιχεία
- Μεταβολές ψυχοκινητικότητας
- Ψυχωτικά στοιχεία
- Αδιάγνωστα υπομανιακά ή μικτά καταθλιπτικά στοιχεία
- Οικογενειακό ιστορικό ΔΔ ή συναισθ. δ/χής σε > 3 γενεές
- Υπερθυμικό ή κυκλοθυμικό τεμπεραμέντο
- Χαρακτηρολογικά (π.χ. μεθοριακά) στοιχεία
- Πυροδότηση υπομανίας από αντικαταθλιπτικά
- Ανθεκτικότητα στα αντικαταθλιπτικά
- Χρήση ουσιών

Mitchell et al 2008, Phelps et al 2008

Το πολυδιάστατο διπολικό φάσμα

Manic symptoms	One	Two	Three
Antidepressant-associated hypomania	One possible episode	One clear episode	
Family history	Three-generational depression	1st-degree relative with bipolar disorder	
Age of onset	20-26	15-19	
Suggestive symptoms*	One	Two	Three
Number of episodes	> 5	> 10	
Duration of episodes	> 6 mos.	< 3 mos.	
Antidepressant loss of response	No	Yes	

* Atypical, seasonal, post-partum, psychosis;

Bipolarity Index: 'βαθμός' διπολικότητας

- 1. Χαρακτηριστικά επεισοδίων (υπομανία/μανία, κατάθλιψη, άτυπα στοιχεία, επιλόχεια έναρξη, ψύχωση) 20**
- 2. Ηλικία έναρξης 20**
- 3. Πορεία νόσου- συνοδά χαρακτηριστικά 20**
- 4. Απάντηση στη θεραπεία (απάντηση σε σταθεροποιητικά, εκτροπή με αντικ/κά) 20**
- 5. Οικογενειακό ιστορικό 20**

‘Διαταραχή διπολικού φάσματος’

A. ≥ 1 ΜΚΕ

B. Όχι υπομανία/μανία

C. ≥ 1 από τα C+ ≥ 2 από τα D ή και τα 2 C+1 D:

1. Οικογεν.ιστορικό ΔΔ σε 1^{ου} βαθμού συγγενή
2. Φαρμακοεπαγόμενη υπομανία/μανία

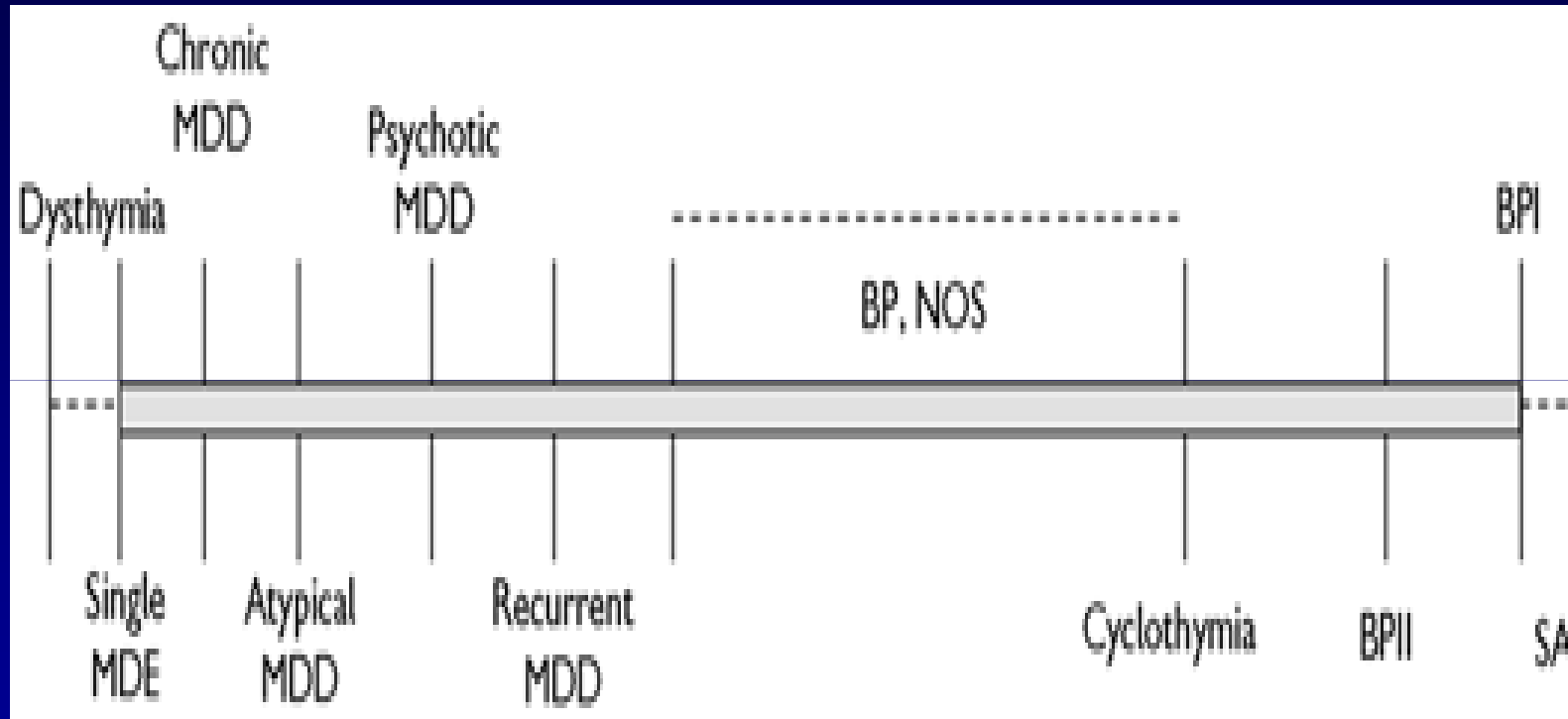
D. Εάν C=0, ≥ 6 από τα D:

1. Υπερθυμική προσωπικότητα
2. Υποτροπιάζουσα κατάθλιψη (>3 επεισόδια)
3. Βραχεία ΜΚΕ (<3 μήνες μ.ό.)
4. Άτυπα καταθλιπτικά συμπτώματα
5. Ψυχωσικά στοιχεία στο ΜΚΕ
6. Πρώιμη ηλικία έναρξης της κατάθλιψης (<25)
7. Επιλόχεια κατάθλιψη
8. Απώλεια απάντησης σε αντικ/κά
9. Έλλειψη απάντησης σε >3 αντικ/κά

Υποψήφια μέλη του 'μαλακού' διπολικού φάσματος

- Υπομανία με 2-3 sx ή διάρκειας 1-3 ημερών
- Βραχεία υποτροπιάζουσα υπομανία (Angst 1990)
- Μικτές καταθλιπτικές καταστάσεις
- Πολύ συχνά υποτροπιάζουσα μονοπολική κατάθλιψη
- Υπο-διπολική δυσθυμία (υπο αντικ/κά)
- Μεθοριακή δ/χή προσωπικότητας
- Διακυμάνσεις διάθεσης με κατάχρηση ουσιών/
αλκοόλ

Το φάσμα των συναισθηματικών δ/χών



- Το εκκρεμές μεταξύ της Κραιπελίνειας ενότητας και της διχοτόμησης των συναισθηματικών δ/χών επιστρέφει στον Κραίπελιν.

Η εγκυρότητα του διπολικού φάσματος

- Επιδημιολογία
- Φαινομενολογία
- Έναρξη- Πορεία (προοπτική παρακολούθηση)
- Συννοσηρότητα
- Τεμπεραμέντο
- Γενετικές μελέτες
- Αιτιοπαθογένεια- νευροβιολογία
- Επίπτωση στη λειτουργικότητα
- Ανταπόκριση στη θεραπεία

Μελέτη Ζυρίχης

Πώς ορίζεται η υπομανία;

DSM-IV criteria

- Mood symptoms
- 3 / 4 of 7 symptoms
- Duration: ≥ 4 days

Zurich strict criteria

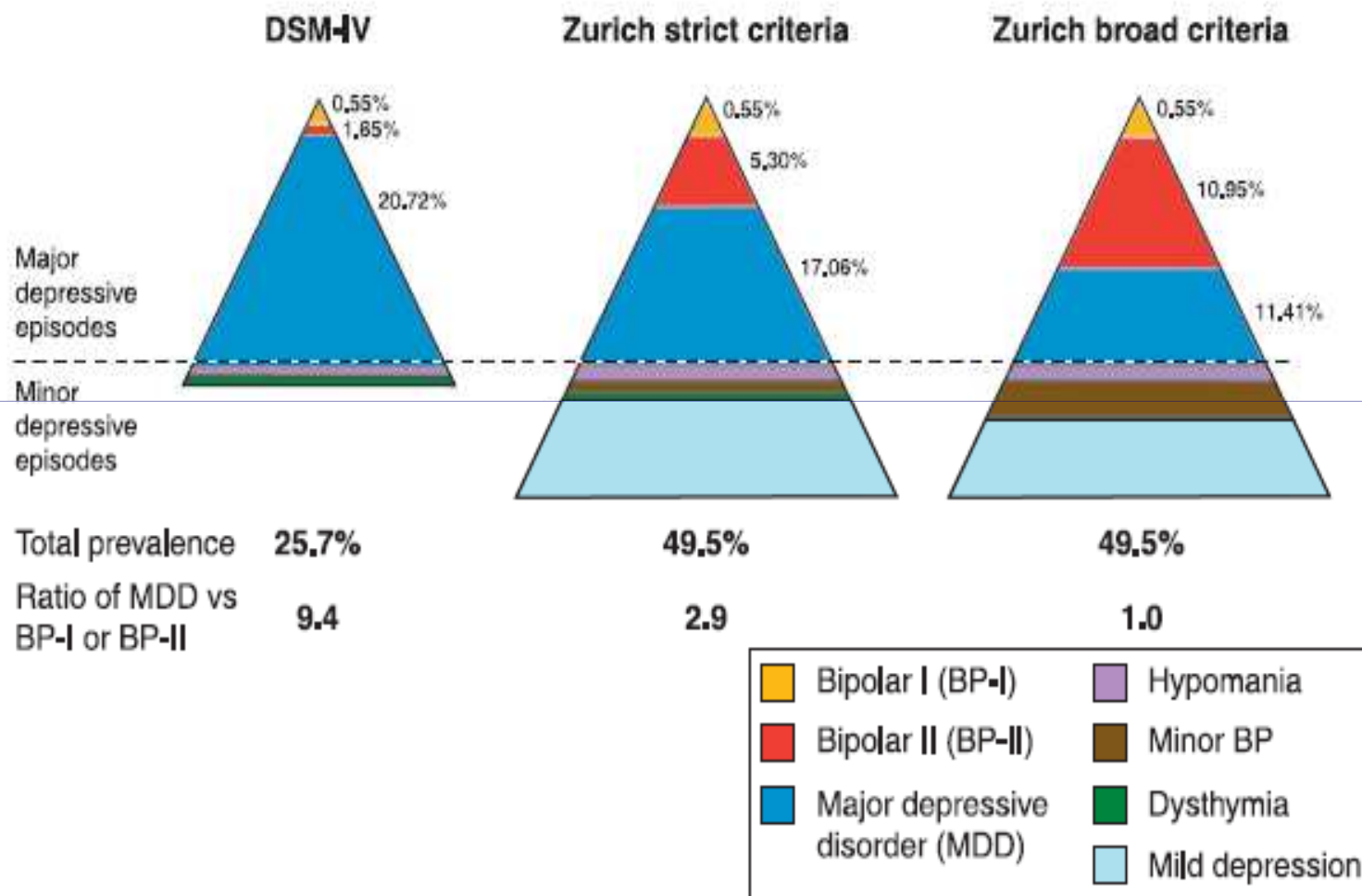
- Overactivity
- 3 of 7 symptoms
- Duration: >1 day
- Consequences

Zurich broad criteria

- Overactivity
- 2 of 7 symptoms
- Duration: ≥ 1 day

Μελέτη Ζυρίχης

Επιδημιολογία του διπολικού φάσματος

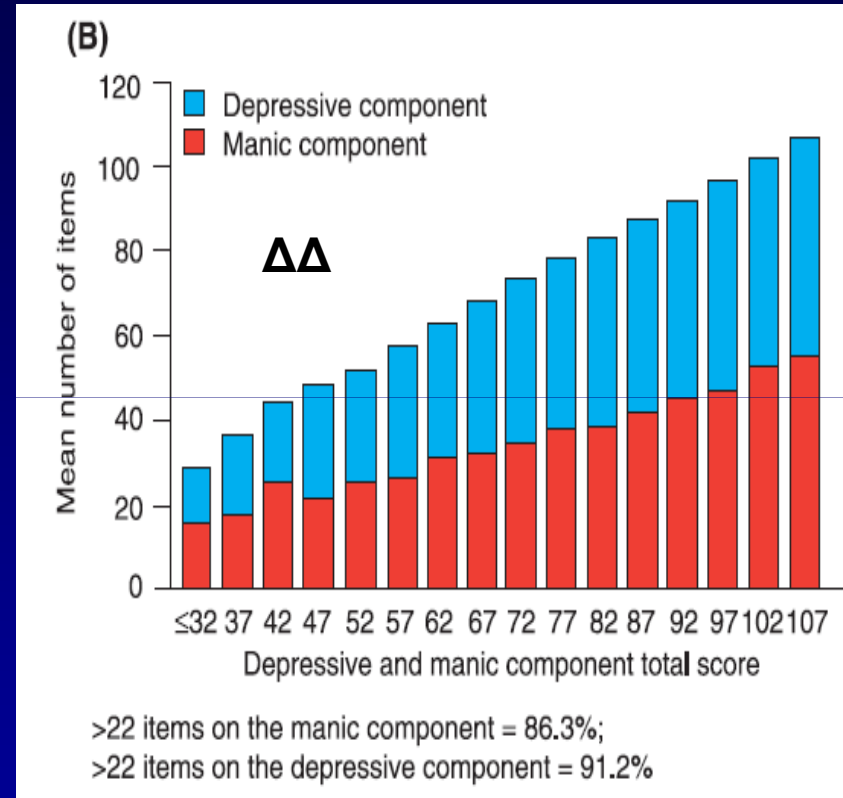
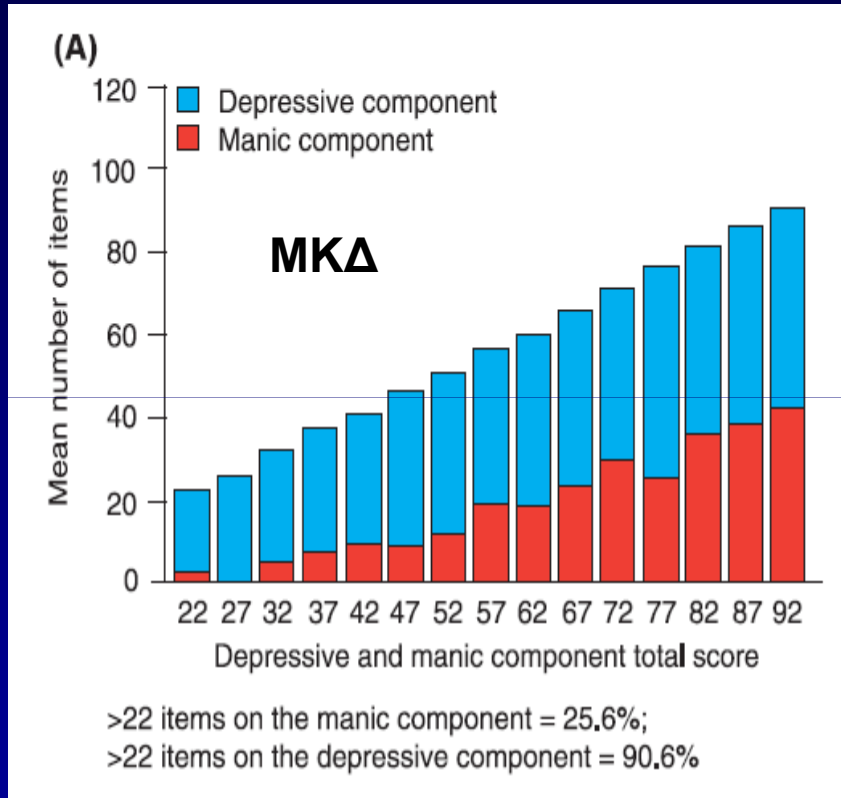


Επικράτηση διπολικού φάσματος (%)

Τύπος	DSM-IV	Αυστηρά κριτήρια Zurich	Ελαστικά κριτήρια Zurich
ΔΔ I	0.55	0.55	0.55
ΔΔ II	1.65	5.30	11.00
Ελάσσων ΔΔ	-	3.20	9.40
Υπομανία	1.50	3.30	3.26
Σύνολο	3.15	12.35	24.21

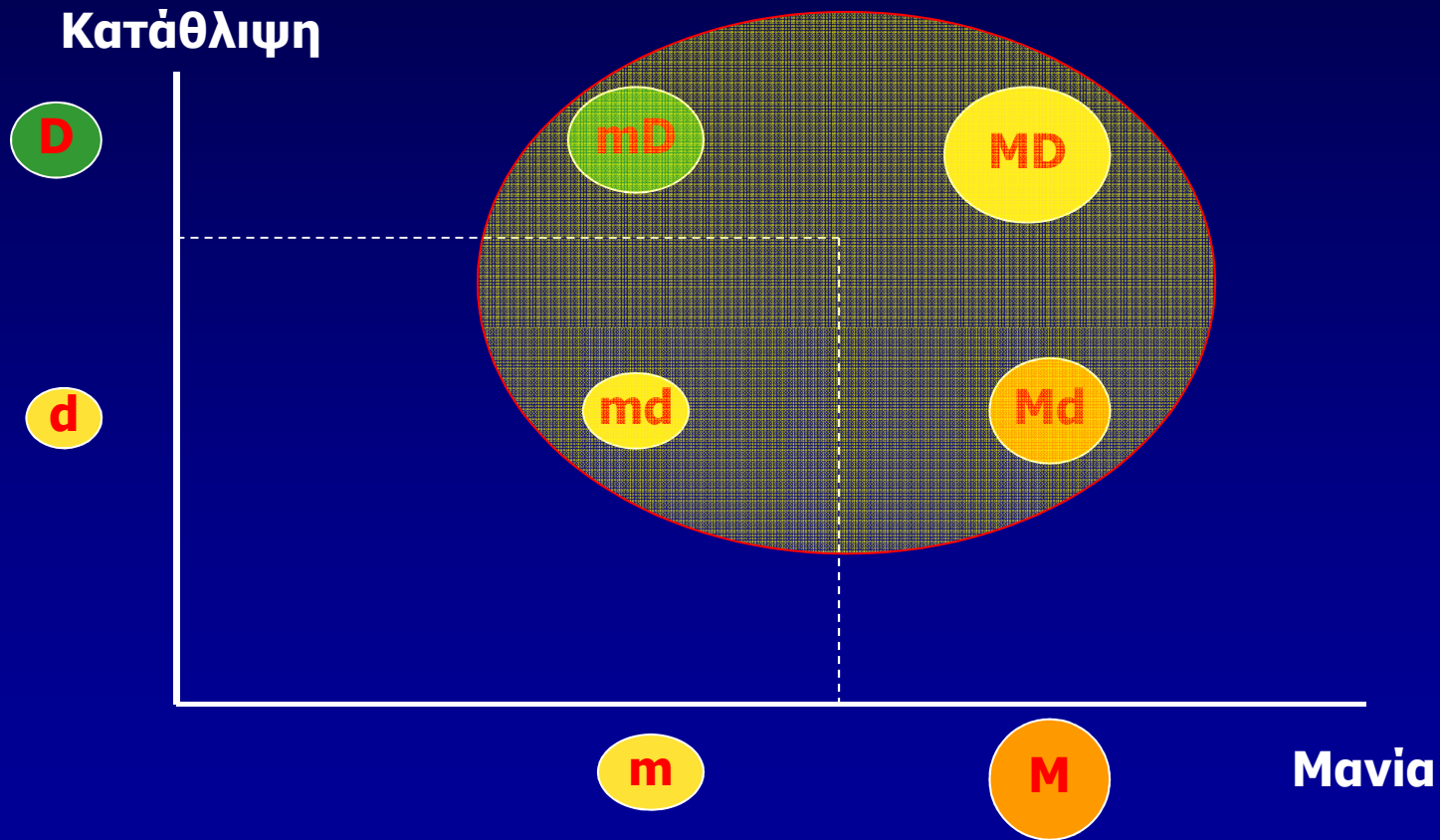
Αυστηρά κριτήρια, υπομανία που έχει επιπτώσεις
Ελαστικά κριτήρια, υπομανία χωρίς επιπτώσεις

Υπομανιακά συμπτώματα στη διάρκεια της ζωής σε ασθενείς με ΜΚΔ και ΔΔ



Αριθμός μανιακών sx ανάλογος αριθμού καταθλιπτικών sx.

Μικτές καταστάσεις



Μικτές καταστάσεις

- MD= μικτό (μανιακό) επεισόδιο (DSM-IV-TR)
- mD= μικτό καταθλιπτικό επεισόδιο ή διεγερμένη/αγχώδης κατάθλιψη
- Md= δυσφορικό μανιακό επεισόδιο
- md= μικτό υπομανιακό επεισόδιο

Μικτή κατάθλιψη/ Depressive mixed states (DMS): Αρχικοί ορισμοί

- Ορισμός Κουκόπουλου: Συνύπαρξη πολλαπλών συμπτωμάτων 'διεγερτικής φύσεως' εντός ενός ΜΚΕ (*Koukoroulos et al., 1992; Koukoroulos and Koukoroulos, 1999*):
 - Εσωτερική τάση/ ενδοψυχική διέγερση
 - Φυγή ιδεών
 - Ευερεθιστότητα
 - Λογόρροια
 - Απουσία επιβράδυνσης
 - Συναισθηματική ευμεταβλητότητα ή εκσεσημασμένη αντιδραστικότητα
 - Συχνή δραματοποίηση (π.χ. υπερβολικά κλάματα)
 - Πρώιμη αϋπνία
 - Ψυχοκινητική ανησυχία ('agitated' depression)
- Benazzi, Akiskal, Angst: Συνύπαρξη πολλαπλών (3- DMX3 ή ακόμη και 1-2) υπομανιακών συμπτωμάτων εντός ενός ΜΚΕ (*Angst et al., 2011; Benazzi, 2008; Benazzi and Akiskal, 2001*).

Μικτά στοιχεία ΜΚΕ κατά DSM-5

≥3

1. Ευφορική, διαχυτική διάθεση
2. Διογκωμένη αυτοεκτίμηση ή αίσθημα μεγαλείου
3. Αυξημένη ομιλητικότητα ή πίεση λόγου
4. Ιδεοφυγή ή υποκειμενικό αίσθημα ότι οι σκέψεις καλπάζουν
5. Αύξηση ενέργειας και στοχοκατευθυνόμενης δραστηριότητας
6. Υπέρμετρη εμπλοκή σε ευχάριστες δραστηριότητες που υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να έχουν οδυνηρές συνέπειες
7. Ελάττωση της ανάγκης για ύπνο

Ο διαστατικός ορισμός του DSM-5 για τα μικτά χαρακτηριστικά στην κατάθλιψη

- Ορίζονται σε ασθενείς με ΔΔ αλλά και ΜΚΔ
- Ευρύτερος ορισμός από εκείνον του DSM-IV (μικτά επεισόδια μόνο σε ασθενείς με ΔΔ)
- Συνύπαρξη ≥ 3 μη επικαλυπτόμενων μανιακών συμπτωμάτων εντός ενός ΜΚΕ (ευερεθιστότητα, ψυχοκινητική ανησυχία και συναισθηματική ευμεταβλητότητα αποκλείονται)
- Έχει υποστεί κριτική ότι θυσιάζει την εγκυρότητα υπέρ της χρηστικότητας (αποφυγή υπερδιάγνωσης μικτών καταστάσεων), αφού οι συνηθέστερες μικτές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη χαρακτηρίζονται από τα αποκλειόμενα στο DSM-5 συμπτώματα (*Koukopoulos et al., 2013; Koukopoulos and Sani, 2014; Sani et al., 2014*).

	BP-I	BP-II	DMS (DMX3)	Pure MDD
Ηλικία έναρξης	→			→
Γυναικείο φύλο	→	→	←	
Οικογ.ιστ. ΔΔ	←			
Μανιακά συμπτώματα	←			
Ψυχωσικά συμπτώματα	←			
Άτυπα καταθλιπτικά συμπτώματα	→	→	←	
Συχνότητα επεισοδίων	→	→	←	
Αυτοκτονικότητα	→	→	←	
Ψυχιατρική συννοσηρότητα	→	→	←	
Κυκλοθυμικό τεμπεραμέντο	→	→	←	
Ανθεκτικά ΜΚΕ	←			
Αποσταθεροποίηση μετά από ΑΚ	←			

Sato et al 2003; Akiskal & Benazzi 2003; Benazzi 2004, 2007; Angst et al 2010; Azorin et al 2012; Sani et al 2014; Perugi et al 2015; Mitchell et al 2008; Phelps et al 2008; Parker & Fletcher 2014



ELSEVIER



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

Comprehensive Psychiatry 77 (2017) 89–99

COMPREHENSIVE
PSYCHIATRY

www.elsevier.com/locate/comppsy

Validating a two-dimensional bipolar spectrum model integrating DSM-5's mixed features specifier for Major Depressive Disorder

Panagiotis Ferentinos^{a,b,*}, Konstantinos N. Fountoulakis^c, Cathryn M. Lewis^b,
Evgenia Porichi^a, Dimitris Dikeos^d, Charalambos Papageorgiou^d, Athanassios Douzenis^a

^a2nd Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Attikon General Hospital, Athens, Greece

^bInstitute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, Social, Genetic and Development Psychiatry Center, London, United Kingdom

^c3rd Department of Psychiatry, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

^d1st Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Συμμετέχοντες- εκτιμήσεις

- Ενήλικες ασθενείς που παρακολουθούνταν στη μονάδα Συναισθηματικών δ/χών και Αυτοκαταστροφικής συμπεριφοράς στο ΠΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ (B Ψυχιατρική κλινική ΕΚΠΑ)- από 2010 έως 2015
- Συνολικά 287 ασθενείς: BD-I= 71, BD-II= 52, MDD-MF= 50, MDD-noMF=114
- Διάγνωση- κλινική εκτίμηση: DSM-IV-TR (MINI-5) /DSM-5 για δια βίου MF (≥ 3 υπομανιακά sx εντός ΜΚΕ), FIGS για λήψη οικογ. ιστορικού BD/MDD
- Χορήγηση TEMPS-A (5 υποκλίμακες: καταθλιπτικό, κυκλοθυμικό, ευερέθιστο, υπερθυμικό, αγχώδες) κατά τη νορμοθυμία υπό φ.α. (HDRS, YMRS ≤ 10)

Κλινικά χαρακτηριστικά και Ψ/Χ οικογ. ιστορικό (N=287)

aa	Parameter	Adjusted comparisons across diagnosis subgroups	
		Ranking and homogeneous subsets of marginal means	p-value
1	Number of psychiatric hospitalizations	(BD-I, {BD-II), [MDD-MF], MDD-noMF]	<0.0001
2	Number of suicide attempts	(MDD-MF , BD-II, MDD-noMF, BD-I)	0.08
3	Lifetime psychotic symptoms (%)	(BD-I), {BD-II, MDD-MF , MDD-noMF}	<0.0001
4	Lifetime psychiatric comorbidities (%)	(MDD-MF , MDD-noMF, BD-II), {BD-I}	<0.0001
5	Age at onset	(MDD-noMF, { MDD-MF), [BD-II}, BD-I]	<0.0001
6	Depressive episode frequency	(MDD-MF , MDD-noMF, BD-II), {BD-I}	0.0004
7	FDR-BD (%)	(BD-I, [BD-II), { MDD-MF], MDD-noMF]	0.0013
8	FDR-MDD (%)	(MDD-MF , BD-II, MDD-noMF, BD-I)	0.71

Τεμπεραμέντο-υποκλίμακες TEMPS-A (N=272)

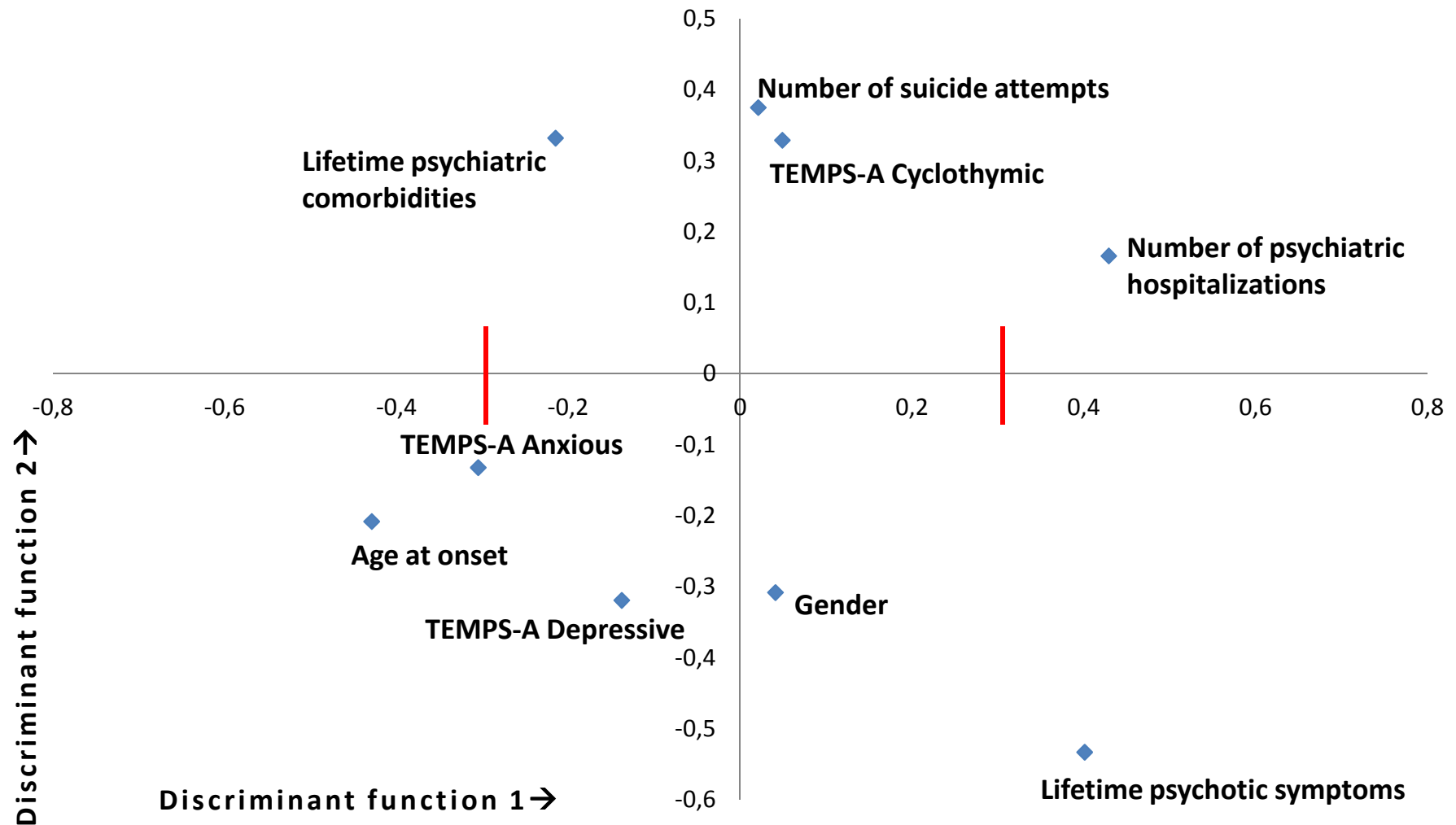
aa	Parameter	Adjusted comparisons across diagnosis subgroups	
		Ranking and homogeneous subsets of marginal means	p-value
9	Depressive subscale	(MDD-noMF, BD-I, MDD-MF , BD-II)	0.12
10	Cyclothymic subscale	(BD-II, MDD-MF , BD-I, MDD-noMF)	0.14
11	Hyperthymic subscale	(BD-I, {BD-II}, MDD-MF , MDD-noMF)	0.0002
12	Irritable subscale	(BD-II, MDD-MF , MDD-noMF, BD-I)	0.46
13	Anxious subscale	(MDD-noMF, [MDD-MF], {BD-II}, BD-I)	<0.0001

Discriminant Function Analysis

DF-1: πρώιμη ηλικία έναρξης, ψυχιατρικές νοσηλείες, ψυχωτικά συμπτώματα δια βίου, χαμηλότερα TEMPS-A anxious subscale scores → κλασική διπολική διάσταση (BD-I > BD-II > MDD-MF > MDD-noMF)

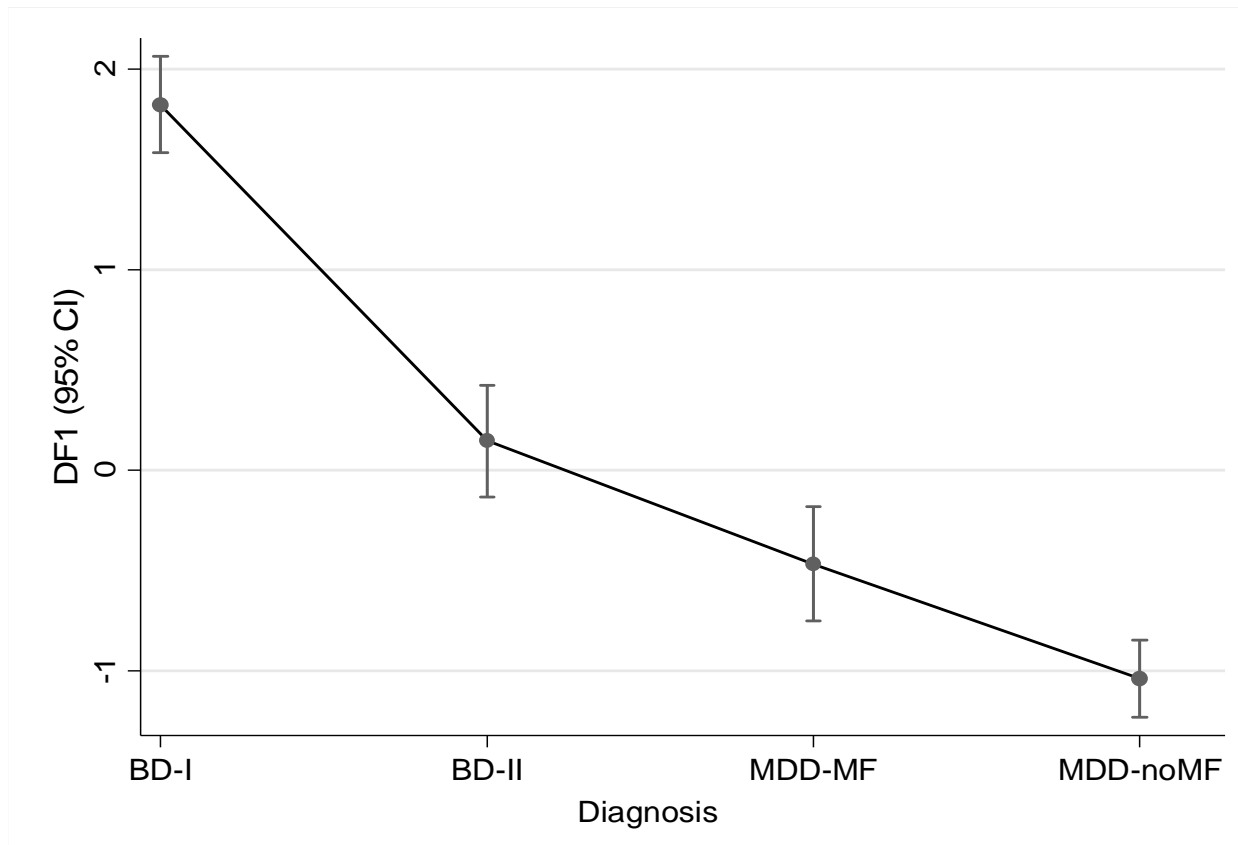
DF-2: αυτοκτονικότητα, ψυχιατρική συννοσηρότητα, γυναικείο φύλο, χαμηλό ποσοστό ψύχωσης, υψηλότερα TEMPS-A cyclothymic και χαμηλότερα depressive subscale scores → δεν ακολουθεί την κλίση διπολικής προδιάθεσης, κορυφώνεται στα BD-II, MDD-MF

Discriminant Function Analysis- structure matrices



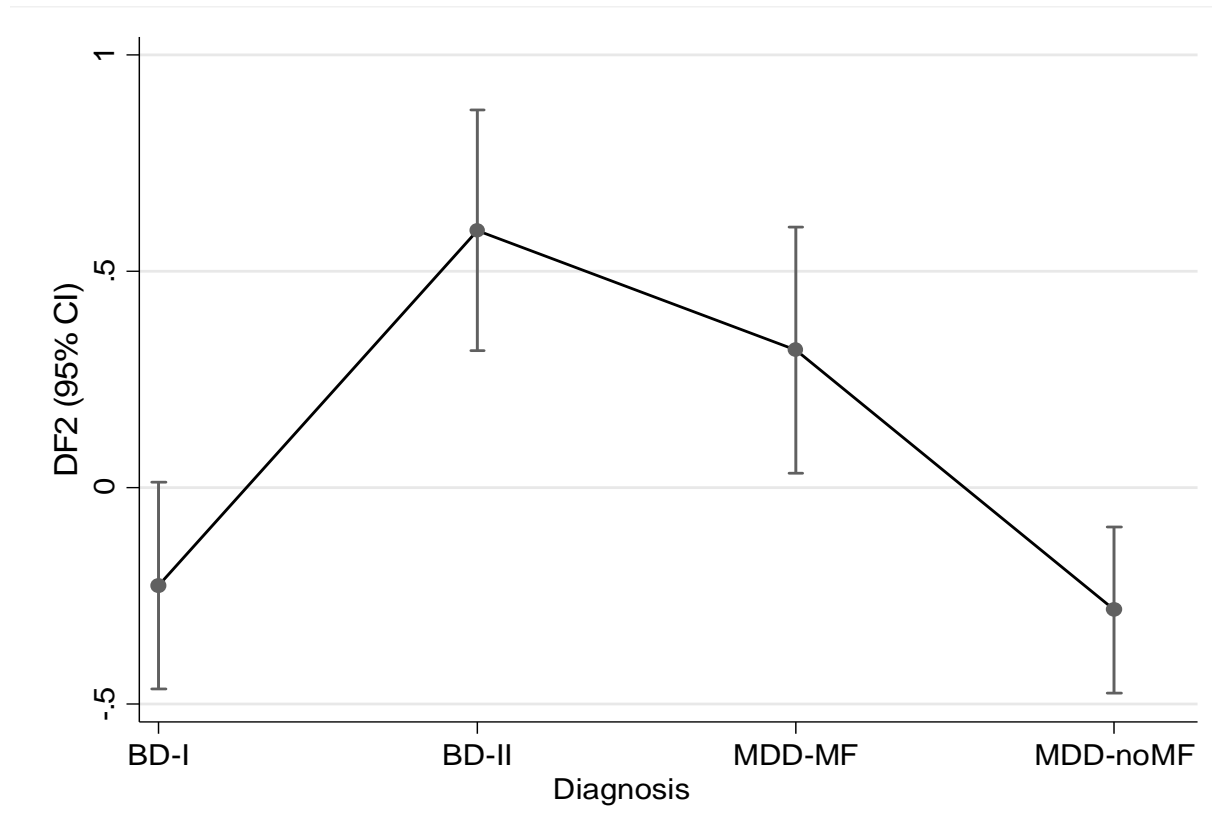
Discriminant Function 1

BD-I > BD-II > MDD-MF > MDD-noMF

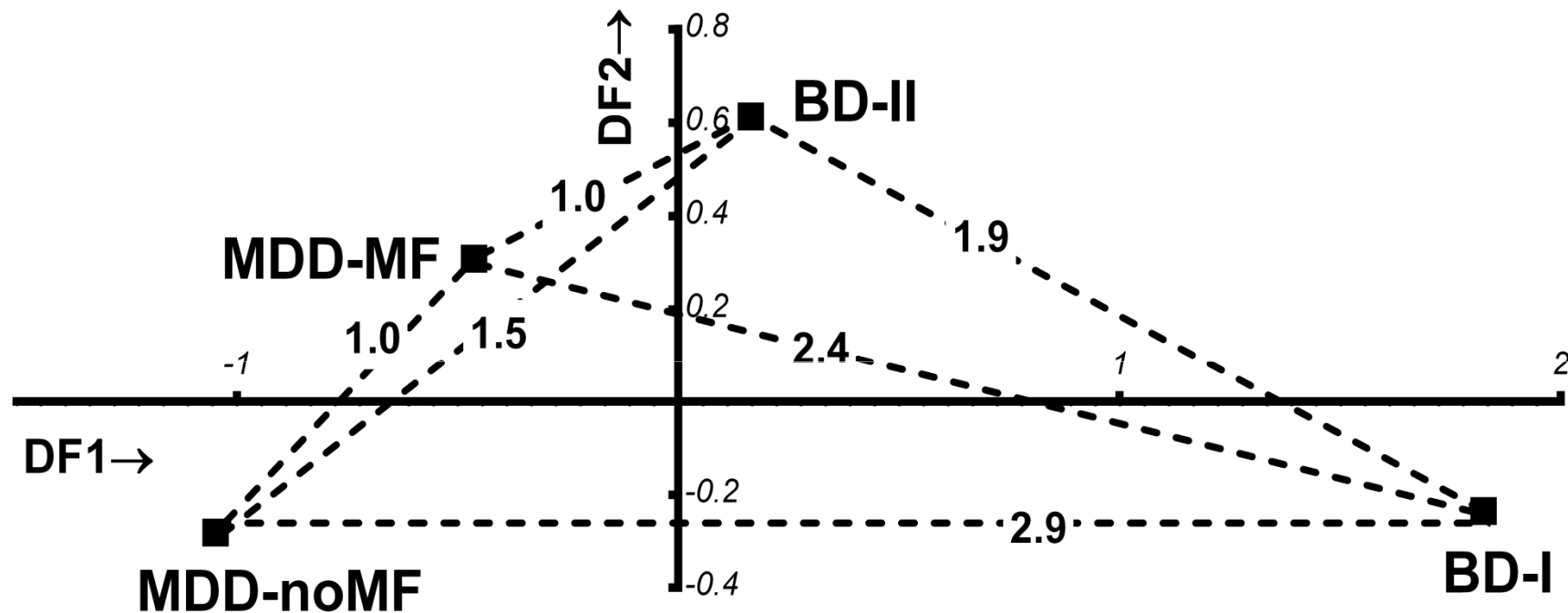


Discriminant Function 2

$(BD-II = MDD-MF) > (BD-I = MDD-noMF)$



Two-dimensional bipolar spectrum model

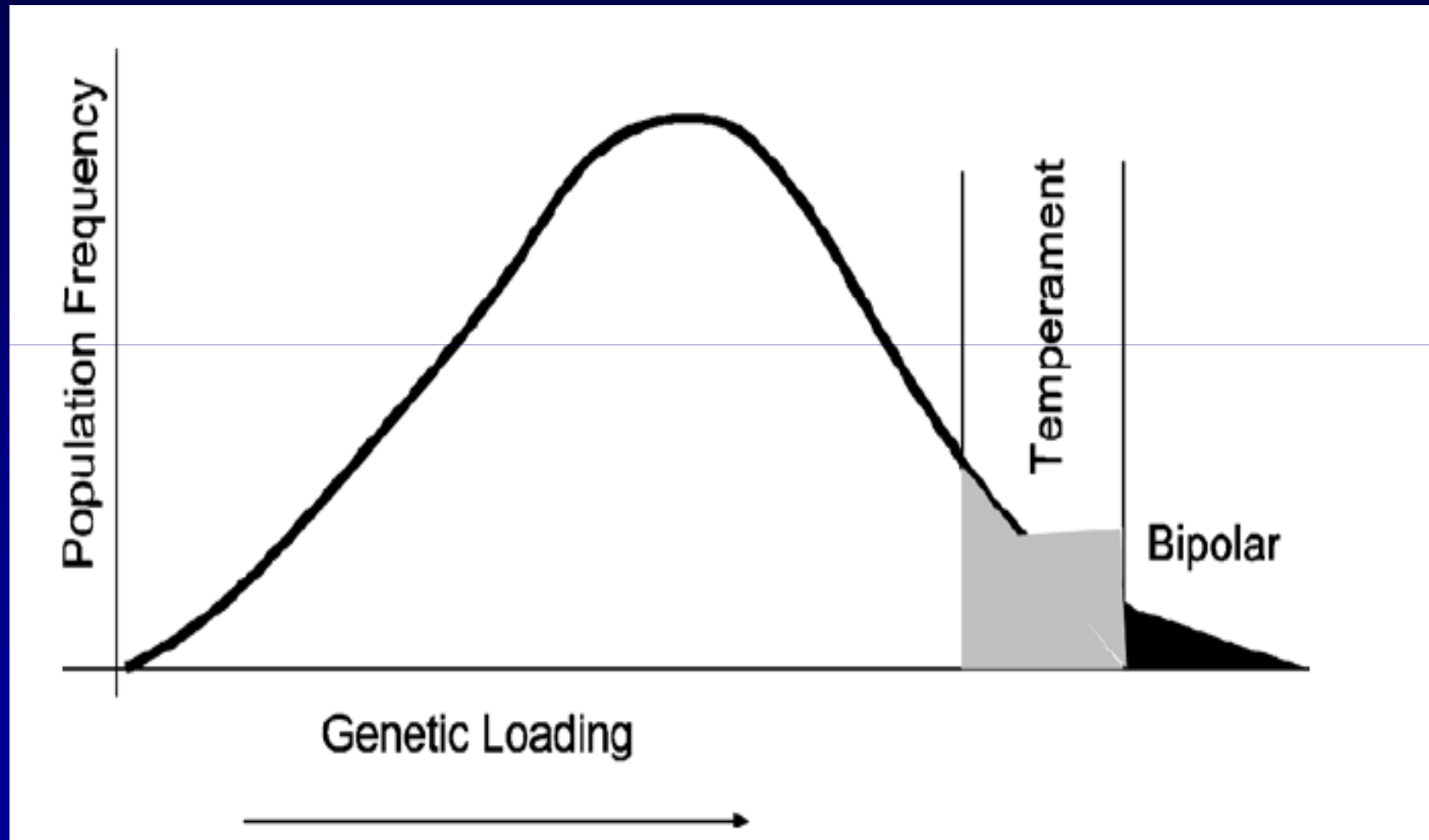


- BD-I διακριτή από υπόλοιπες διαγνώσεις
- MDD-MF σε ίσες αποστάσεις από BD-II, MDD-noMF

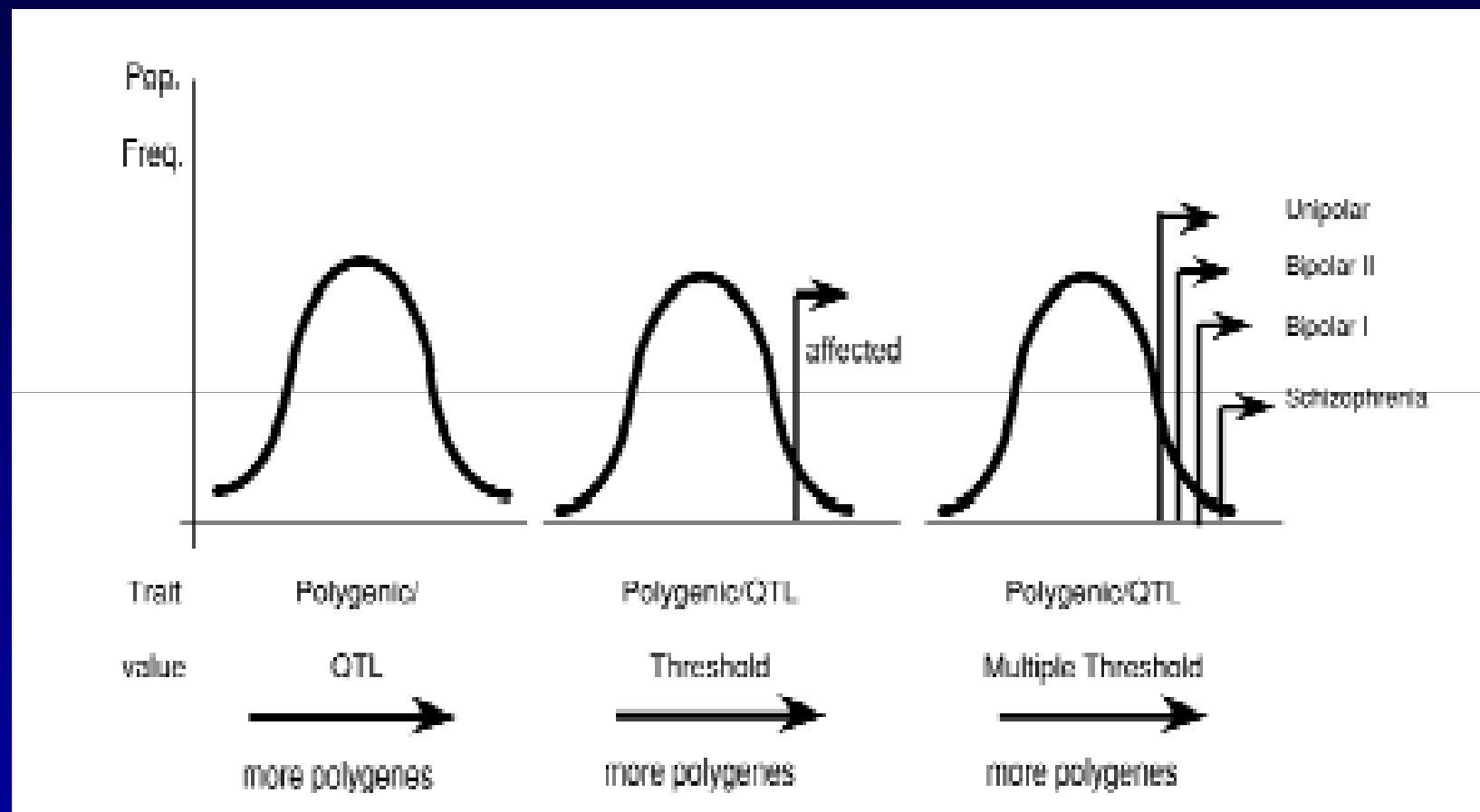
Ερμηνεία αποτελεσμάτων

- **Κυκλοθυμικό τεμπεραμέντο:** επικρατεί στους ασθενείς με BD-II, MDD-MF. Συσχετίσθηκε έντονα με την DF-2 που μεγιστοποιήθηκε σε αυτές τις ομάδες ασθενών
- **Κυκλοθυμικό τεμπεραμέντο:** πιθανώς εξηγεί τα υψηλότερα ποσοστά ψυχιατρικής συννοσηρότητας, αυτοκτονικότητας και συχνότητας ΜΚΕ σε αυτούς τους ασθενείς

Είναι το διπολικό φάσμα μόνο κλινικό ή και γενετικό;



Είναι το διπολικό φάσμα μόνο κλινικό ή και γενετικό;

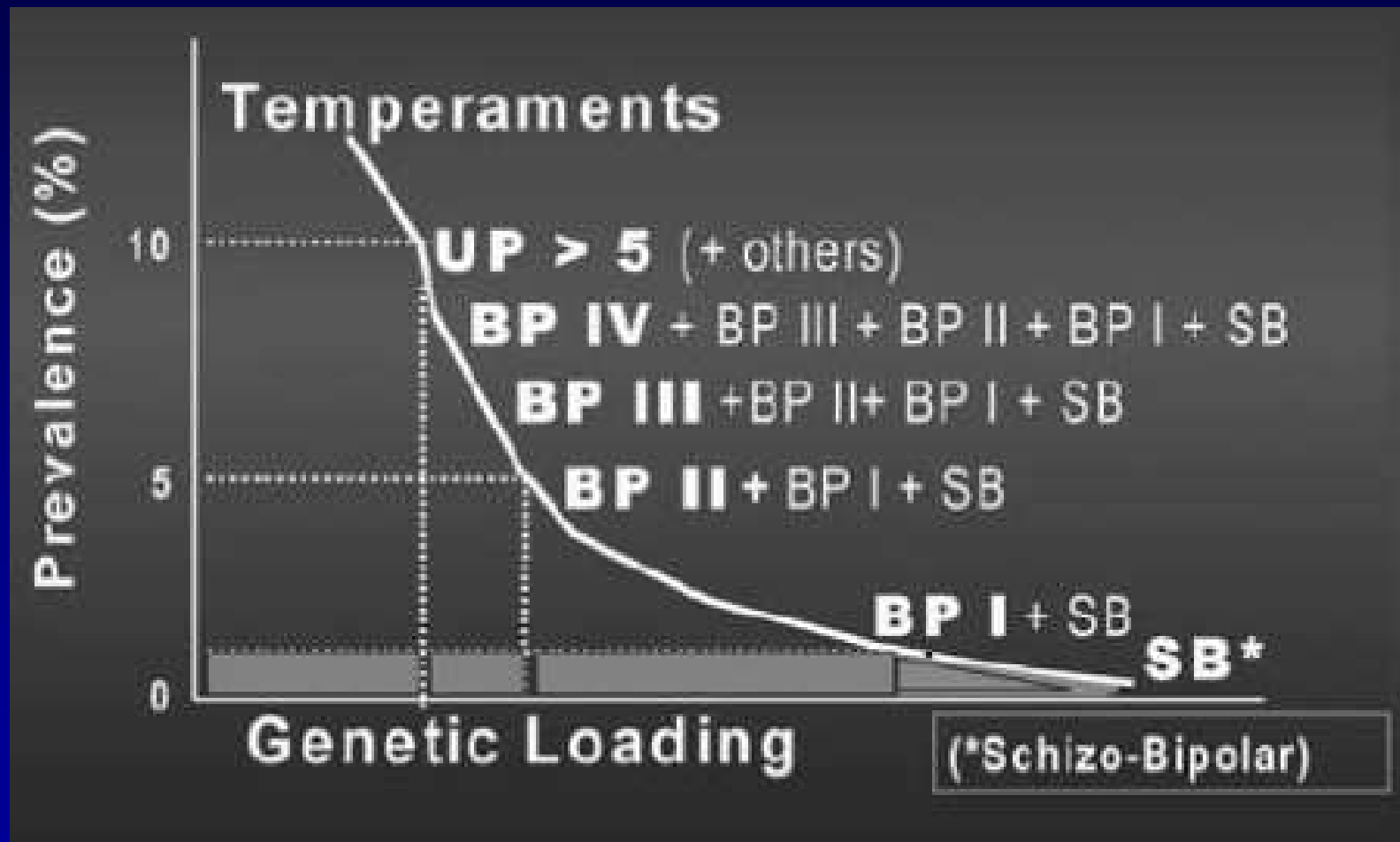


+Διεισδυτικότητα
+Εκφραστικότητα
+Πλειομορφισμός

+Επίσταση
+Γονίδια-περιβάλλον

Kelsoe JAD 2003

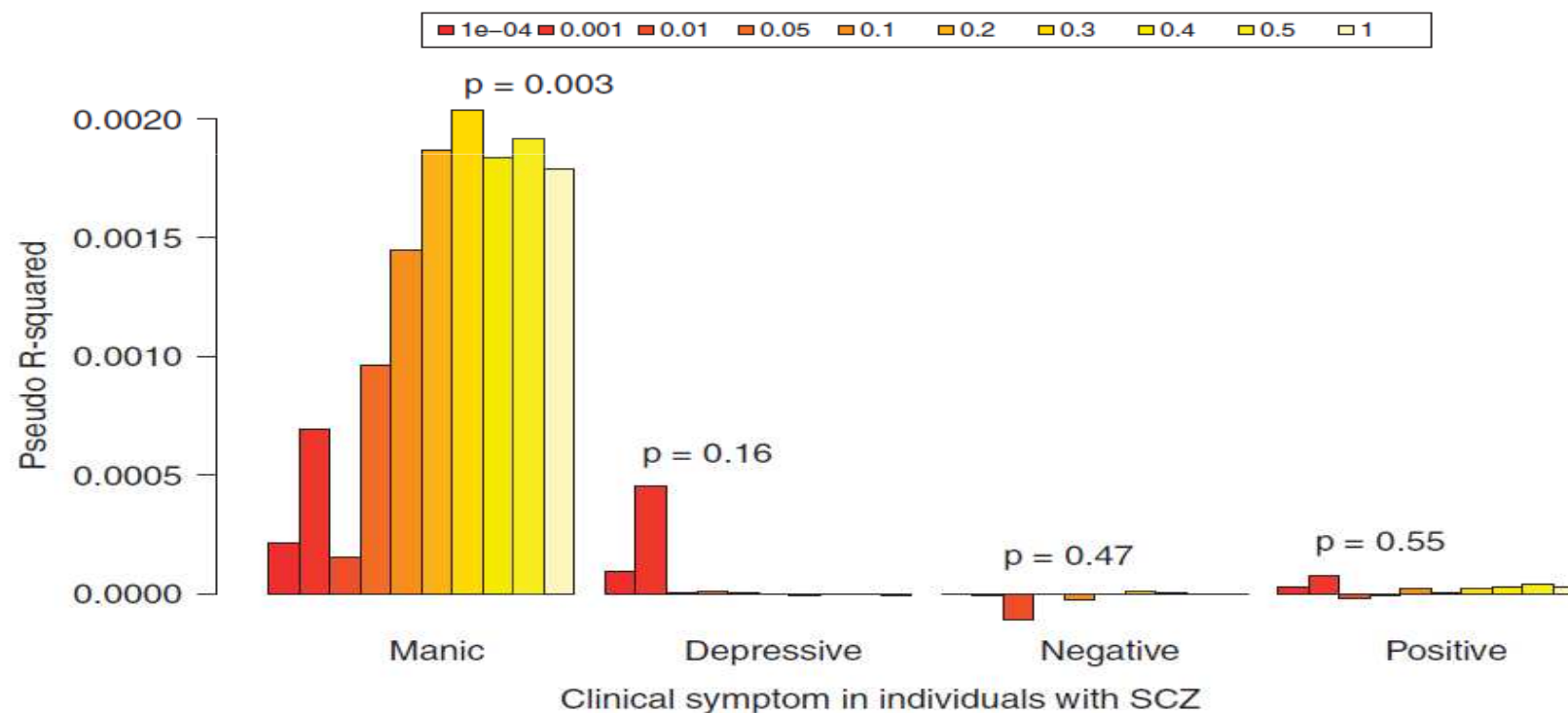
Είναι το διπολικό φάσμα μόνο κλινικό ή και γενετικό;



Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia

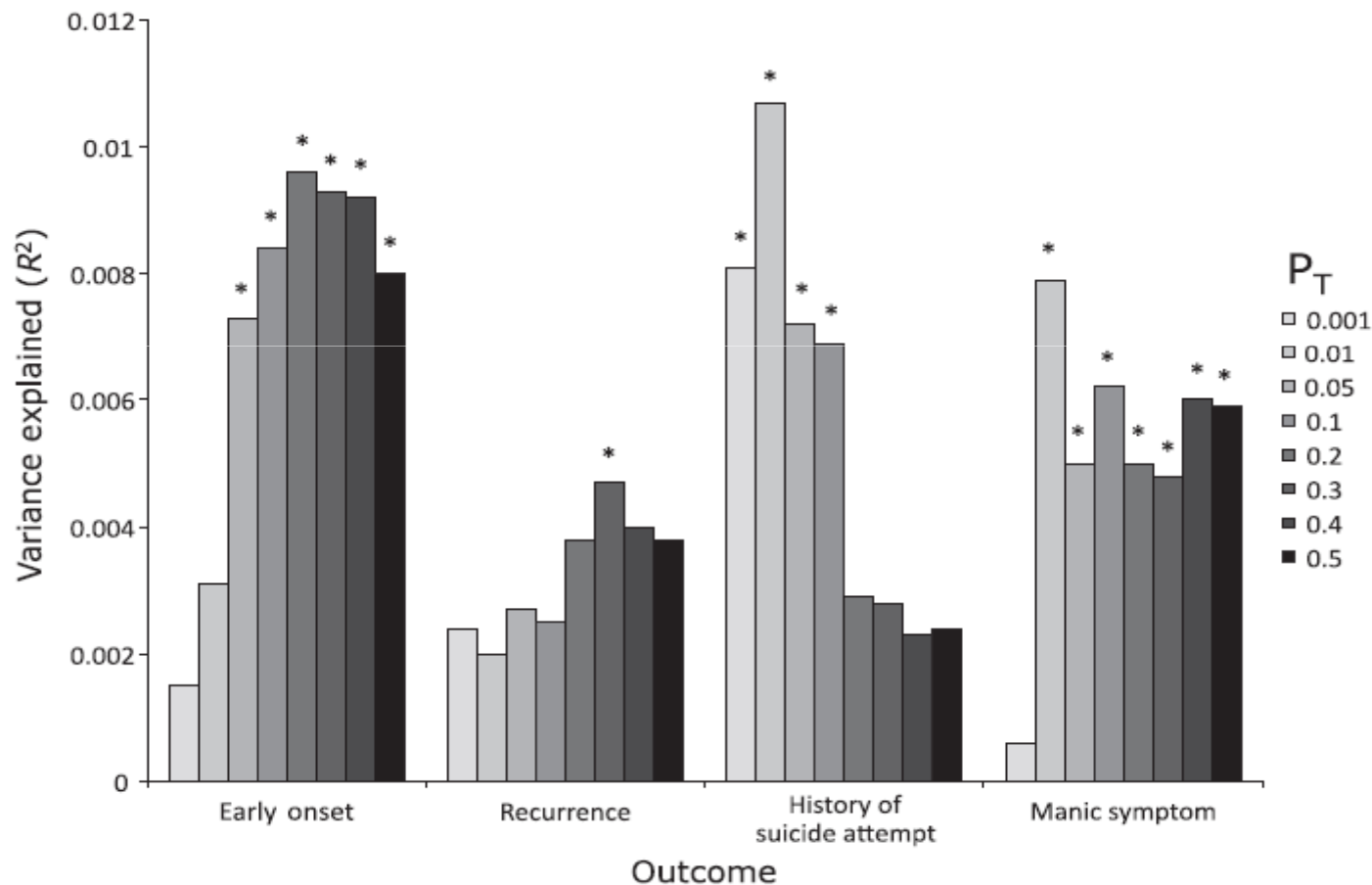
DM Ruderfer^{1,23}, AH Fanous^{2,3,4,23}, S Ripke^{5,6,23}, A McQuillin⁷, RL Amdur² Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium²⁴ Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium²⁴ Cross-Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium²⁴, PV Gejman⁸, MC O'Donovan⁹, OA Andreassen¹⁰, S Djurovic¹⁰, CM Hultman¹¹, JR Kelsoe^{12,13}, S Jamain¹⁴, M Landén^{11,15}, M Leboyer¹⁴, V Nimgaonkar¹⁶, J Nurnberger¹⁷, JW Smoller¹⁸, N Craddock⁹, A Corvin¹⁹, PF Sullivan²⁰, P Holmans^{9,21}, P Sklar^{1,25} and KS Kendler^{4,22,25}

- Το BP RPS προβλέπει μανιακά sx σε ασθενείς με SCZ



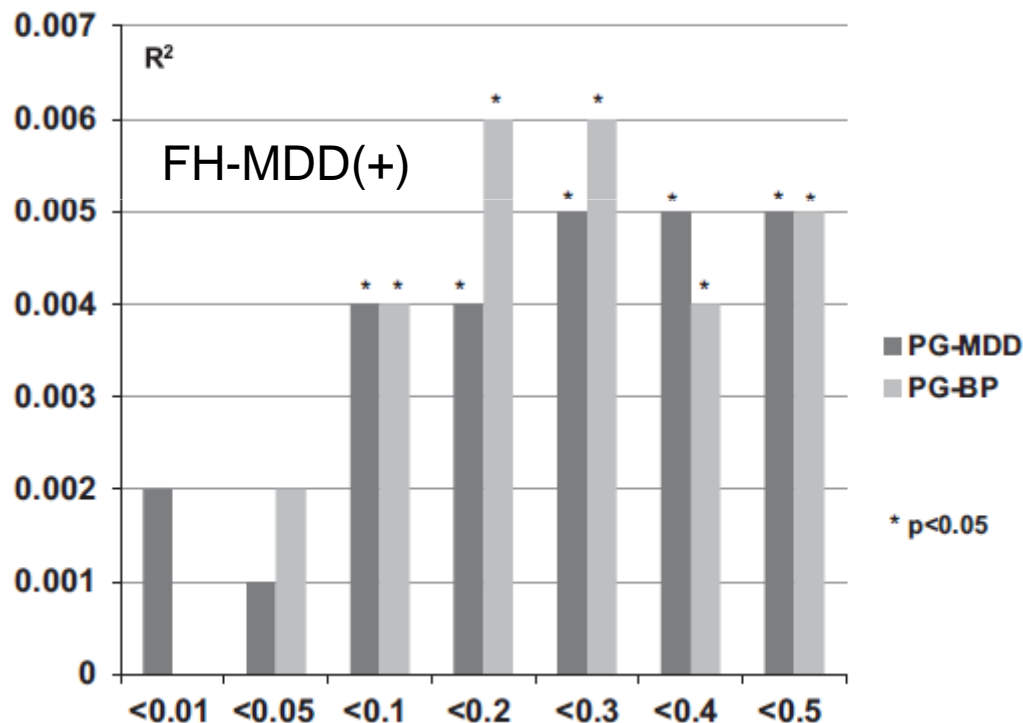
Bipolar polygenic loading and bipolar spectrum features in major depressive disorder

Wiste A, Robinson EB, Milaneschi Y, Meier S, Ripke S, Clements CC, Fitzmaurice GM, Rietschel M, Penninx BW, Smoller JW, Perlis RH.



Investigating the genetic variation underlying episodicity in major depressive disorder: Suggestive evidence for a bipolar contribution

Panagiotis Ferentinos^{a,*}, Margarita Rivera^{a,b}, Marcus Ising^c, Sarah L. Spain^d, Sarah Cohen-Woods^e, Amy W. Butler^{a,f}, Nicholas Craddock^g, Michael J. Owen^g, Ania Korszun^h, Lisa Jonesⁱ, Ian Jones^g, Michael Gill^j, John P. Rice^k, Wolfgang Maier^l, Ole Mors^m, Marcella Rietschelⁿ, Susanne Lucae^c, Elisabeth B. Binder^c, Martin Preisig^o, Federica Tozzi^p, Pierandrea Muglia^q, Gerome Breen^{a,r}, Ian W. Craig^a, Anne E. Farmer^a, Bertram Müller-Myhsok^c, Peter McGuffin^a, Cathryn M. Lewis^{a,d}



- 1364 MDD pts with FH-MDD(+) but FH-BP(-)

Πρόγνωση- πορεία των υπο-ουδικών δ/χών

- Οι υποκλινικές φασματικές μορφές συνδέονται με σημαντική έκπτωση λειτουργικότητας, συννοσηρότητα, αυτοκτονικότητα και μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία.
- Οι υποκλινικές φασματικές μορφές συχνά μεταπίπτουν σε κλινικές μορφές αργότερα, ιδίως υπό την επίδραση αντικ/κών.

Οι μικτές καταστάσεις έχουν χειρότερη πρόγνωση

- μικρότερη ηλικία έναρξης
- συχνότερες στις διπολικές δ/χές (αλλά και έως 30% στη ΜΚΔ)
- συχνότερα οικογ. ιστορικό διπολικότητας (σχέση αναλογίας...)
- μεγαλύτερος αριθμός νοσηλειών
- μεγαλύτερος μέσος χρόνος αποκατάστασης
- συχνότερη συνοσηρότητα (π.χ. με διαταραχή πανικού)
- συχνότερη χρήση αλκοόλ/ ουσιών
- πτωχότερη απάντηση στη θεραπεία (αντίσταση)
- συχνότερα αλλαγή πόλου μετά από αντικ/κά
- συχνότερη εκδήλωση αυτοκτονικότητας (ιδίως μετά από αντικ/κά)

Ανίχνευση διπολικού φάσματος

- **Hypomania checklist (HCL-32)**
 - Αυτοχορηγούμενο, 32 λήμματα
- **Mood Disorder Questionnaire (MDQ)**
 - Αυτοχορηγούμενο, 13 λήμματα ΝΑΙ/ ΌΧΙ από DSM-IV
- **Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS)**
 - Περιλαμβάνει μια περιγραφική ιστορία
- **Structured clinical interview for Mood Spectrum (SCI-MOODS)**
 - 161 λήμματα
 - Αυτοχορηγούμενη εκδοχή MOODS-SR

Angst J, et al. J Affect Disord 2005;88:217-233

Hirschfeld RM, et al. Am J Psychiatry 2000;157:1873-1875

Ghaemi NS, et al. J Affect Disord 2005;84:273-277

Cassano et al 2004 Am J Psychiatry 161:1264-69

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το φάσμα των συναισθηματικών δ/χών ενσωματώνει μια χρήσιμη διαστασιακή προσέγγιση στην κατηγορική διαγνωστική των συναισθηματικών δ/χών.

- Εγκυρότητα: δεν είναι τεκμηριωμένη καθώς υπάρχουν αρκετά ενθαρρυντικά δεδομένα, αλλά και πολλά άλλα είναι αντιφατικά ή λείπουν.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Χρηστικότητα-οφέλη:
 - Ανίχνευση υπο-ουδικών και άτυπων μορφών
 - Πιθανώς χρήσιμο στις γενετικές μελέτες
 - Σχεδιασμός προληπτικών παρεμβάσεων
 - Αποφυγή δυσμενών επιπτώσεων από την αλόγιστη χρήση αντικ/κών
- Κίνδυνοι:
 - Παθολογικοποίηση τεμπεραμέντου
 - Υπερδιάγνωση διπολικότητας ('διπολικός ιμπεριαλισμός')
 - Πολυφαρμακία- κατάχρηση αντιψυχωσικών/σταθεροποιητικών