

## A bipoláris affektív zavar nozológiai fejlődése

Bélteczki Zsuzsanna

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Kórházak és Egyetemi Oktatókórház  
Sántha Kálmán Szakkórház I. sz. Pszichiátriai Osztály, Nagykálló

119

**Összefoglalás:** A bipoláris affektív zavar (mániás-depresszió) nozológiai fejlődése végigköveti a pszichiátria írott történetét. A mániás és depressziós epizód, valamint a kevert állapotok tüneteinek leírása már az ókorban megtörtént. Áttekintő tanulmányomban a rendszertani fejlődést, a diagnosztikai kategóriák változását, a legfontosabb kutatók munkásságát kísérem végig a kezdetektől egészen napjainkig.

**Kulcsszavak:** bipolaritás; mániás-depresszió; nozológia; fejlődés

**Summary:** The nosological improvement of the bipolar disorder (manic-depression) follow the written history of psychiatry. The symptoms of manic and depressive episodes and mixed states were described in the ancient times. In my summary I accompany the taxonomic improvement, the changing of diagnostic categories and the work of the most important researchers from the beginning to these days.

**Keywords:** bipolarity; manic-depression; nosology; improvement

### Ókor

A hangulat, az aktivitás és az energiaszint változása valószínűleg ősidők óta az emberi tapasztalat része volt. Az affektív betegségek leírása már az ókori Görögországban megtörtént. Az akkor tevékenykedő orvos-írók feltűnően modern terminusokban ismertették a pszichiátriai betegségeket. Megállapították, hogy a pszichés zavarok nem természetfölötti, mágikus erők következményei, hanem mögöttes biológiai zavar, agyi diszfunkció megnyilvánulásai (1, 2). A melankólia és a mánia korai koncepcióit szélesebb értelemben használták, mint manapság. Az elnevezések etimológiai elemzése elvezet a pre-hippokratészi, illetve hippokratészi humorális teóriához. Hippokratész (ie. 460–337) az agynak – mint szervnek – tulajdonította a mentális funkciókat és a pszichés betegségeket egyaránt. Úgy gondolta, hogy az egészség négy testnedv – a fekete és sárga epe, a vér és a flegma – egyensúlyából adódik, a betegségek ezen egyensúly megbomlásának következményei. Ennek megfelelően iskolája biológiai szemléletű volt, azonban lényegesnek tartotta a biográfiát, a szociális környezet hatását, a betegség keresztmet-

szeti és hosszmetzeti képét, az orvos–beteg-kapcsolatot is (3). Hippokratész elkülönítette a melankóliát, a mániát és a paranoiát. A melankólia jelentése levezethető a melas-ból, amely feketét, és a chole-ból, amely epét jelent. A kialakuló pszichés zavart ennek megfelelően a fekete epe túltermelődésével magyarázta (2, 4). Ettől jóval bonyolultabb a mánia jelentésének meghatározása. A római *Caelius Aurelianus* a mániának etimológiai szempontból legalább hat jelentést tulajdonított. Eszerint a nagy mentális szenvedés – görögül ania – jelentés mellett, a lélek vagy elme szokatlan fesztelensége – manos szintén kapcsolatban állhat a betegség elnevezésével. A tünetek, a rossz állapot „beszenyezheti” a beteget – lymaenein, vagy egyes betegeknek lehet olyan vágya, hogy egyedül legyen, a magányt keresse, monusthae, illetve a betegség szívóosságára is utalhat a megnevezés, a kitartás görögül monia, és maga a betegség a páciens keménnyé teszi – hypomeneticos. A mánia okaként a sárga epe túltermelődését jelölték meg (5). Jelentős állomásnak tekinthető *Kappadókiai Areatus* munkássága (i. e. 30–90 vagy i. e. 50–130), mert ő volt az első, aki leírta a mániás és depressziós fázisok váltakozását, és

ennek a két állapotnak az összefüggését is. *Areatus* azonosította a pszichotikus tünetekkel járó mániát, ezek hátterében hasonlóan előde-  
ihez, agyi diszfunkciót feltételezett. *Areatus* a mánia és a melankólia koncepcióját szélesebb értelemben használta, idesorolta a mai diagnosztikai kritériumok szerinti szkizoaffektív zavart, az affektív tünetekkel járó szkizofréniát, és néhány organikus pszichózist is. Emellett elkülönítette a melankóliát – amelyet biológiai eredetűnek tartott – a reaktív depressziótól, amelyet pszichológiai okokkal magyarázott (2). *Marneros* összegzése szerint *Areatus* az alábbi fontos megállapításokat tette: a mániának és a melankóliának ugyanaz az etiológiája, a mánia a melankólia súlyosbodásának következtében jelenik meg, a mánia a melankólia fenomenológiai megfelelője (6). A görög származású római orvos, filozófus *Pergamóniai Galenos* (i. sz. 129–201) írásai felölelték az egész humorális teóriát.

*Galenos* leírta a melankólia krónikus, rekurrens jellegét, emellett elsődleges és másodlagos mániát különített el. Az elsődleges mánia esetében az agyi funkciók zavarát tartotta alapvetőnek, míg a másodlagos formát egy másik betegség lelki tünetekben való megnyilvánulásaként magyarázta. A *Galenos* által kialakított rendszer több mint ezer évig dominálta az orvosi gondolkodást, ezzel együtt gátolta annak fejlődését. Az orvosi megfigyelések a későbbi évszázadokban visszatükrözték a klasszikus görög-római koncepciót, bár a legtöbb szerző a mániát és a melankóliát különálló betegségeknek tartotta, szemben *Areatus* leírásával (4).

## Középkor

Amikor az egyház átvette a betegek gyógyítását, a korábbi részletes leírások, megfigyelések szerepe háttérbe szorult. A kora középkorban a mentális betegségeket gonosz varázslatnak, bűnnek, vagy az ördög megszállásának tulajdonították. Ennek ellenére ebben az időszakban is születtek olyan megfigyelések, amelyek időtállóan bizonyultak, és amelyek hangsúlyozzák a két affektív tünetcsoport összefüggését. Az is-

mertetések jelentős része egymástól függetlenül született. *Trallesi Alexander* kb. 575-ben a mániát mint a melankólia intenzív formáját írta le, és hangsúlyozta, hogy a melankóliás betegek periodikusan mániássá válnak. Rámutatott arra, hogy a depressziós betegeknél szuicid, illetve homicid gondolatok, késztetések jelenhetnek meg. Kb. 1000-ben *Avicenna* A Medicina kánonja című művében elkülönítette a mániás-depressziós pszichózist az „őrültség” egyéb formáitól, a veszettségtől és a szkizofréniától. *Avicenna* úgy gondolta, hogy van egy bizonyos anyag, amely mániát és melankóliát is okozhat. Szintén a betegségesség mellett foglalt állást *John of Gaddesden* angol orvos, aki szerint a mánia és a melankólia ugyanazon betegség két különböző formája (7). A késő középkorban az empirikus tudomány, valamint *Bacon* természettudományos szemlélete előtérbe került, ez a pszichés zavarok betegség-teóriáját erősítette. Ugyanakkor a pszichiátria tudományos interpretációja ebben a periódusban korlátozott volt, hiszen az agy anatómiai, fiziológiai, patológiai vizsgálata még nem történt meg (7).

## XVI–XIX. század

*Johannes Manardus* kb. 1500-ban a melankólia és mánia különbözősége mellett kiemelte, hogy ezek a kórállapotok egymást válthatják (7). Értékes megfigyeléseket tett 1583-ban Kínában *Gao Lian* enciklopedista. Munkájában részletes leírást adott a bipoláris zavar tünettanárról. *Gao Lian* cáfolta a mentális betegségek, köztük a hangulatzavarok misztikus alapját, emellett rávilágított arra, hogy bizonyos tényezők ronthatják a tüneteket (8). Az első jelentős rendszerezés ebben az időszakban *Felix Platter* svájci orvos és anatómus nevéhez fűződik. 1602-ben szisztematikusan osztályozta és jellemezte a pszichés betegségeket.

Az ismertetés igen pontos volt, de *Platter* nem különítette el a bipoláris zavart a szkizofréniától, és nem emelte ki a betegségek hosszmet-  
szeti lefolyásában lévő különbségeket, valamint a mániás-depresszió visszatérő jellegét (7). Szintén lényegesnek tartotta a mánia és melankólia

váltakozását *Thomas Willis*. A két tünetcsoportot a fűsthöz, illetve a lánghoz hasonlította, és hangsúlyozta, hogy az egyik állapot könnyen átadja helyét a másiknak. Több szerző is – köztük *Herman Boerhaave* holland orvos, botanikus és humanista – megpróbálta a betegség kialakulását megmagyarázni. Kb. 1735-ben az „agyfolyadék” nagy mozgásának tulajdonította a fázisváltást, és úgy gondolta, hogy a két fázis oka és gyógyszere is azonos kell, hogy legyen (4). Szintén a betegség egységét hangsúlyozta *Richard Mead* (1673–1754) angol orvos (9). Hasonló megfigyelést tett a spanyol *Hippokratész-Andres Piquer* – is. 1759-ben diagnosztizálta VI. Ferdinánd spanyol király pszichiátriai betegségét, „melankóliás-mániás hangulat”-át, és egyértelműsítette, hogy egy betegség két különböző tünetcsoportjáról van szó. Ezzel *Piquer* előrevetítette a későbbi francia és német szerzők nézőpontját a betegség egység vonatkozásában. *Piquer Hippokratész* és *Areatus* leírásaira, teóriáira támaszkodva ismertette tanait (10). A XVIII. században *William Cullen* rendszertana az európai, és később az amerikai pszichiátriára is nagy hatással volt. Véleménye szerint a mánia az intellektuális funkciók, így az ítéletalkotás zavara. *Cullen* leírta a ciklotímiás temperamentumot is, később elméletét *Kraepelin* fejlesztette tovább (11). *Cullen* rendszertanát követve *Vincenzo Chiarugi* (1759–1820) differenciálta a melankóliát, a mániát és az amenciát. A mánia alatt – *Areatus* kétezer évvel korábbi elgondolásához hasonlóan – „dühöngő örültség”-et értett, és a „valódi melankólia” elmentés állapotának tartotta (12). A XIX. században, a francia pszichiátria jelentős fejlődésen ment át, ami elsősorban a gondos pszichopatológiai leírásokhoz kapcsolódott. *Philippe Pinel* (1745–1826) biológiai ihletésű terminológiát használva, négy alapvető mentális betegséget különített el – a melankóliát, a mániát, a demenciát és az idiotizmust. Rendszertana számos kiadást élt meg, az utóbbiakban a „részleges örület” is szerepelt, amely esetén inkább az érzelmek, mint a gondolkodás zavarát tartotta fontosnak (13). *Pinel* kedvenc tanítványa *Jean-Étienne-Dominique Esquirol* (1772–1840) továbbfejlesztette mestere diagnosztikai rend-

szerét, és elsőként statisztikailag is elemezte a pszichés betegségeket. Mindketten úgy gondolták, hogy a mánia és a melankólia a pszichiátriai betegségek különálló tünetegyüttese (14). A német *Wilhelm Griesinger* (1817–1868) a mánia és a melankólia váltakozását tartotta az egyik legfontosabb jellemzőnek. *Griesinger* a részletes tünettani leírás mellett ismertette a szezonális affektív zavart és a betegség rapid ciklusú formáját. A betegséget rossz prognózisúnak, krónikusnak tartotta. A mániát a fokozatosan romló depresszió végstádiumának gondolta, a két fázisról mint egységes, de különálló betegségről írt (15).

### A bipoláris zavar modern koncepciójának kialakulása

Bár látható, hogy több szerző is említést tett a betegség egységre vonatkozóan, mégsem különítették el a bipoláris zavart, mint önálló entitást. Sokáig vitatták, hogy ki volt az a pszichiáter, aki elsőként definiálta a mániás-depressziót. Az irodalmi adatok alapján egyértelmű, hogy a párizsi Salpetriére kórházban tevékenykedő egyik *Esquirol* tanítvány, *Jean-Pierre Falret* volt az első, aki kijelentette, hogy különálló mentális zavarról van szó. 1851-ben *Falret* egy 14 mondatos közleményt jelentetett meg a *Gazette des Hospitaux*-ban, amelyben a betegséget „folie circulaire”-nek nevezte el (cirkuláris elmezavar), és a betegség egység mellett érvelt. *Falret* hangsúlyozta, hogy a depresszió és mánia folyamatos ciklusai jellemzik a betegség lefolyását, szabad intervallumokkal megszakítva, ahol az epizódok és a tünetmentes időszakok hossza különböző lehet. Rámutatott, hogy akkor is folie circulaire-ről van szó, ha a köztes tünetmentes intervallum nagyon hosszú (16). *Falret* a következő három évben továbbfejlesztette koncepcióját és 1854-ben publikálta azt. Elméletét néhány héttel később ismertette az *Académie de la Médecine*-n. Kiemelte az örökletesség szerepét, emellett leírta, hogy az izgatott időszakokat követő melankóliás fázisok gyakran hosszabbak. *Falret* a betegség „attenuált” formáját is ismertette (3). A szintén *Esquirol* tanítványa, és a

Salpetriére kórházban tevékenykedő *Baillarger* három évvel *Falret* első publikációja után 1854-ben ismertette a folie á double forme-t, amely alatt olyan betegséget értett, ami a mánia és a melankólia kialakulásával, váltakozásával jár együtt, az intervallumoknak azonban nem tulajdonított jelentőséget (17). *Falret* és *Baillarger* is krónikus, rossz prognózisú betegségként írták le a bipoláris zavart (18, 17). A valódi fejlődés *Areatus*, *Chiarugi*, vagy *Esquirol* nézőpontjához képest *Falret* koncepciója volt, míg *Baillarger* elmélete közel állt tanára, *Esquirol* tanaihoz. Mindkét koncepció széleskörűen elterjedt Franciaországban, majd a többi európai országban, különösen a német nyelvterületen (3, 19). A német pszichiátriába 1863-ban *Karl Kahlbaum* vezette be mindkét terminust. Híres könyvében „A pszichiátriai betegségek és mentális zavarok klasszifikációja”-ban támogatta *Falret* elképzelését. Rámutatott, hogy *Griesinger* megfigyelései és véleménye milyen fontos volt az elmélet kialakításában (15, 20). 1882-ben *Kahlbaum* és később tanítványa *Hecker* meghatározta a ciklotímia fogalmát, amely alatt *Hecker* egy nem romboló cirkuláris elmezavart értett, megállapításai, diagnosztikus kritériumai ma leginkább a bipoláris II zavarnak felelnek meg (21). A folie circulaire elméletnek azonban nemcsak támogatói, hanem kritikus ellenfelei is voltak, például *Ludwig Meyer*, aki az egész koncepciót értelmetlenségnek nevezte (22).

### A kraepelini szintézis

A modern pszichiátria atyja, *Emil Kraepelin* az endogén pszichózisokat két nagy csoportra – a mániás-depresszióra és a dementia praecox-ra – osztotta fel. Ez a dichotomikus elkülönítés alapvető volt a pszichiátria későbbi fejlődése szempontjából, annak ellenére, hogy *Kraepelin* tisztában volt elméletének néhány gyenge pontjával (23, 24). Már tankönyvének korai kiadásában is különös hangsúlyt fektetett a gondos diagnózisra, lényegesnek tartotta a kórlefollyás mellett az aktuális klinikai kép elemzését. Kezdetben kétségei voltak afelől, hogy a melankólia (depresszió) és a cirkuláris pszichózisok

(ma ezek a bipoláris és szkizoaffektív zavarnak felelnek meg) valóban különálló betegségek-e. Ebből a szempontból sokáig nem képviselt határozott álláspontot. Később változtatott nézetein, és 1913-ra egységesítette a melankólia valamennyi klinikai formáját, és besorolta azokat a mániás-depressziók csoportjába. Sokan ezt a felosztást egyfajta visszalépésnek minősítették, bár az utóbbi évtizedek kutatásai szerint a rekurrens hangulatzavarok egy része a bipoláris affektív zavar csoportjába sorolható klinikai, genetikai és farmakológiai jellemzők szerint is (25). Az egységkonceptiót a tanítványai közül *Dreyfus* is megerősítette, és az involúciós depressziót, mint kevert állapotot reklasszifikálta (26). *Kraepelin* a mániás-depresszió azon jellemzőit emelte ki, amellyel egyértelműen elkülöníthető a dementia praecox-tól. Ezek a tulajdonságok az alábbiak: a periodikus vagy epizodikus zajlás, a jobb prognózis, és a családi anamnézisben szereplő mániás-depresszió. *Kraepelin* emellett leírta a hangulat enyhe eltéréseit is, és ezzel lerakta az affektív spektrum alapjait. Úgy gondolta, hogy a hangulati eltérések „éles határ nélkül mennek át a személyes predispozíció tartományába”. *Kraepeliné* volt az első részletesen kidolgozott betegségmodell a pszichiátriai történetében, mindez széleskörű és gondosan szervezett megfigyeléseken és leírásokon alapult. Ez a modell nem vett figyelembe pszichológiai és szociológiai faktorokat, de a szerző lényegesnek tartotta, hogy a stressz egyes epizódokat precipitálhat. *Kraepelin* nézetei viszonylag rövid időn belül széles körben elfogadottá váltak és egységes álláspontként jelentek meg az európai pszichiátriában, bár kritikai megjegyzések is születtek. *Kraepelin* szintézise mérföldkő a pszichiátria történetében, hiszen szilárd alapot adott a későbbi klasszifikációk számára. A mániás-depresszió és a dementia praecox elkülönítése újabb kutatásokat generált, a különbözőségek és a hasonlóságok leírására egyaránt megtörtént, és mindkét szindrómán belül alcsoportokat próbáltak elkülöníteni. *Kraepelin* nem kezelte mereven rendszerint és koncepcióit. 1920-as utolsó művében vitára bocsátott bizonyos kérdéseket nozológiájával kapcsolatosan. Követői azonban dog-

matikusan ragaszkodtak a kraepelini tanokhoz, és olyan szerzők megállapításait hagyták figyelmen kívül, mint *Wernicke*, *Kleist* és *Leonhard* (6, 19).

### A kraepelini szintézis ellenzői

Skandináviában az affektív betegségek csoportján belül az ún. „*depressio mentis periodica*” fogalma periodikus depressziót takart. Ez különálló diagnózisként szerepel *Lange*, *Christiansen* és *Pedersen* munkáiban (27–29). *Benon* azt javasolta, hogy a periodikus depressziót – *Kraepelin* teóriájától eltérően – különítsék el a mániás-depresszív betegségtől (30). Németországban többen nagy ellenállással fogadták *Kraepelin* felosztását. *Carl Wernicke* megkérdőjelezte *Kraepelin* azon álláspontját, mely szerint a melankólia nem egy független betegség, hanem része a mániás-depresszióknak. *Wernicke* az affektív szindrómán belül különböző formákat különített el, így a melankólia öt alcsoportját írta le – affektív, depresszív melancholia, melancholia agitata, attonita és hypochondriaca. *Wernicke* nézőpontja megfelelt *Falret* és *Baillarger* véleményének, mely szerint a mánia vagy melankólia egyszeri epizódja, illetve a rekurrens depresszió és a rekurrens mánia – anélkül, hogy a másik fázisba történő átmenet jelentkezne – különbözik a mániás-depressziótól (31, 32). *Wernicke* kollégája *Karl Kleist* elkülönítette egymástól az unipoláris (einpólig) és a bipoláris (zweipólig) affektív betegséget (33–35). *Wernicke* és *Kleist* munkásságát *Leonhard* folytatta. Az ő klasszifikációja szerint a fázikus pszichózisok valódi fázikus pszichózisokra és polimorf fázikus zavarokra oszthatóak fel. Az első csoportba a valódi mánia és a valódi melankólia tartozik, míg a polimorf csoportba sorolta a mániás-depressziót és a cikloid pszichózisokat. *Leonhard* a rekurrens affektív betegeknek elkülönített olyan pácienseket, akiknek kórelőzményében mániás és depressziós epizódok is szerepelnek, emellett egy másik csoportot is differenciált, ahol az anamnézisben csak depressziós szimptomák fordultak elő. Az első csoportot bipolárisnak nevezte el, ezeknek a páciensek-

nek a családjában nagyobb volt a mánia incidenciája, míg a másodikban, akik az unipoláris elnevezést kapták, a familiáris kórelőzményben depresszió fordult elő. (36, 37). *Kleist* és *Leonhard* az unipoláris mániát nem tekintették a bipoláris zavar részének, úgy gondolták, hogy az elkülönül a mániás-depressziótól (36). *Wernicke*, *Kleist* és *Leonhard* klasszifikációs rendszere azonban nem terjedt el széles körben, mert a számos alcsoport miatt kifejezetten komplikált, nehezen áttekinthető volt. A legfontosabb koncepció – az uni- és bipoláris elkülönítés – sem vált rövid időn belül általánosan elfogadottá és ismertté. Ennek ellenére számos elgondolásuk szerepet játszott a későbbi kutatások élénkítésében (6, 19).

### A Kraepelin utáni időszak

A poszt-kraepelini fejlődés eltérő módon alakult Európában és az USA-ban. Európában a pszichoanalitikus szemlélet, illetve az affektív zavarok pszichoszociális kontextusba helyezése kevésbé terjedt el. A hangulatzavarokat változatlanul a tradicionális orvosi modell keretén belül értelmezték, megmaradt a betegségközpontú orientáció, amely a biológiai hipotéziseket és terápiákat hangsúlyozta (7).

Az USA-ban ezzel szemben a svájci születésű *Adolf Meyer* szemlélete vált dominánssá, és az is maradt évtizedeken keresztül. *Meyer* kiemelte, hogy a pszichés tünetek kialakulásában lényegesek az egyén biológiai és pszichológiai jellemzői, valamint a szociális környezettel való interakciók. *Meyer* a pszichoanalízis elméletrendszerét a bipoláris affektív zavar vonatkozásában is lényegesnek tartotta. Követőivel olyan terápiás megközelítéseket dolgozott ki, amelyek a pszichoszociális faktorokra helyezték a hangsúlyt. Amerikában az egyén és környezete került tehát az érdeklődés középpontjába, ám a tünetek klinikai leírása, elemzése, a betegségek hosszmetzeti képe kevesebb figyelmet kapott (38). Az USA-ban a XX. század utolsó harmadáig a depressziót számos dichotómiának megfelelően osztották fel: endogén-reaktív, neurotikus-pszichotikus, primér-szekunder forma. A ké-

sőbbiekben felismerték, hogy egyetlen jellemző alapján nem lehet differenciálni a depresszív betegségeket, és az alábbi aspektusokat vették figyelembe: genetikai sérülékenység, fiziológiai tünetek, precipitáló események, neurotikus jellemzők, gondolkodási zavarok, súlyosság (38, 39). Európában a pszichoanalitikus és pszichoszociális szemlélet relatíve izolált maradt a pszichiátria fő áramlatával szemben. *Kraepelin* alapvető elkülönítése a mániás-depresszióra és a demencia praecoxra vonatkozóan megmaradt, de hamarosan nozológiai viták jelentkeztek (40). *Bleuler Kraepelinnel* szemben a demencia praecox és a mániás-depresszió között egy folyamatos átmenetet képzelt el, éles elhatárolás nélkül. *Bleuler* szerint a páciens vagy predominantán szkizofrén, vagy predominantán bipoláris, de egy beteg eltérő időszakokban a spektrum különböző pontjain helyezkedhet el. *Bleuler* úgy gondolta, hogy a páciens helye a spektrumon belül függ a szkizofrén jellemzők számától, ebben az értelemben a szerző az affektív tüneteket aspecifikusnak tartotta. *Bleuler Kraepelin* koncepcióját kiszélesítette, több alcsoportot hozott létre, az affektív betegség terminust használva. A bleuleri módosítás a kraepelini rendszertanon belül visszaköszönt a BNO-8, 9-ben, illetve a DSM-I-II-ben. A bleuleri szemlélet előrevetítette a későbbi felosztásokat, valamint az unipoláris–bipoláris felosztást (41).

### A mániás-depresszió, a bipoláris zavar „újjászületése”

*Marneros és Pichot* szerint 1966 azért volt a bipoláris affektív zavar újjászületésének éve, mert két fontos közlemény jelent meg, amely nozológiailag elkülönítette egymástól az unipoláris és bipoláris affektív zavart. Az első monográfia *Jules Angst* nevéhez fűződik, ez Svájcban született, a második néhány hónappal később jelent meg, amit *Carlo Perris* írt, *d'Elíával* kooperálva. Mindkét publikáció támogatott, valamint egymástól független volt. A szerzők szisztematikus családi kórelőzményi adatokat elemeztek, ez alapján történt a validálás. *Angst* és *Perris* ezzel támogatták *Leonhard* bipoláris–unipoláris fel-

osztását (3, 6, 42, 43). *Angst* 326 beteg adatait összesítette, akiket 1959 és 1963 között kezeltek Burghölzli-ben.

Négy fontos következtetésre jutott:

1. A genetikai és a környezeti faktoroknak szinergikus hatása van az endogén depressziók etiológiájára.
2. A nem szerinti megoszlás eltérő, az unipoláris depresszió és a női nem között kapcsolat áll fenn, a bipoláris zavar ezzel szemben azonos arányban fordul elő a férfiak és a nők között.
3. A mániás-depresszió nozológiailag nem homogén. Az unipoláris depresszió szignifikánsan elkülönül a bipoláris depressziótól az alábbi vonatkozásokban: genetika, nem, premorbid személyiség, lefolyás.
4. A késői kezdetű depresszió (kraepelini involúciós depresszió) az unipoláris depresszióhoz sorolandó, gyenge a kapcsolata a bipoláris formával (42).

*Perris* 1963–1966 között 280 páciens vizsgált a Sidsjon Mental Hospital-ban, Sundfall-ban, Svédországban. *Angst*-hoz hasonló eredményeket közölt (43). Mindketten arra a következtetésre jutottak, hogy az unipoláris mánia genetikai és klinikai faktorok figyelembevételével is a bipoláris zavarhoz sorolandó (43). Három évvel később az USA-ban *Winokur és mtsai* hasonló eredményre jutottak, mint *Angst* és *Perris*. Ezzel nemcsak *Falret* és *Baillarger* koncepcióját egészítették ki, hanem más jelentős szerzők – így *Wernicke*, *Kleist*, *Leonhard* – munkáinak alapvető aspektusait is figyelembe vették. (44). *Winokur* a primer unipoláris depressziót három nagy csoportra osztotta:

1. **FPDD (familiar pure depression disease).** Az FPDD csoportba sorolható pácienseknél nem szerepelt az anamnézisben más pszichiátriai betegség, alkohol-dependencia, vagy az általános egészségi állapottal összefüggő, depressziót okozó zavar. Az elsőfokú rokonok között gyakori a primer depresszió
2. **SPDD (sporadic pure depression disease).** Az SPDD csoport elsőfokú rokonai között nem fordult elő alkohol-dependencia, nincs más, a

depressziót megelőző pszichiátriai betegségük. Az SPDD csoport elsőfokú rokonai között nem volt gyakoribb a primer depresszió.

**3. DSD (depressive spectrum disease).** A DSD páciensek elsőfokú rokonai között gyakoribb volt az antiszociális személyiségzavar és az alkohol-dependencia, ez a forma gyakoribb nőknél, és korábbi életkorban kezdődtek a depressziós tüneteik (45, 46).

## A bipoláris zavar heterogenitása

A későbbi vizsgálatok azt bizonyították, hogy a bipoláris zavar is heterogén. A kórelőzményben szereplő mánia, illetve hipománia közötti határ nehezen vonható meg, amennyiben a tünetek olyan súlyosak, hogy pszichiátriai hospitalizáció szükséges, mániáról beszélünk. *Goodwin*, illetve *Dunner* és *Angst* különítették el bipoláris I és II zavart. A BP-I pácienseknél a major depressziós epizódok mellett kórházi kezelést szükségessé tevő, teljesen kibomló mániás állapotok jelentkeztek, gyakoriak a pszichotikus tünetek. A BP-II betegeknek a major depressziós epizódok mellett hipománia jelentkezik. Ez olyan tünetcsoportot takar, amely elég súlyos ahhoz, hogy főleg a családtagok patológiásnak minősítsék, de emiatt pszichiátriai osztályos kezelésre nincs szükség. (47–50). Később olyan ambuláns betegeket is vizsgáltak, akiknél sem a depressziós, sem a (hipo)mániás fázis nem volt olyan súlyos, hogy pszichiátriai osztályos kezelést indokolt volna. Ezeknél a pácienseknél a kísérő diagnózisok közül elsősorban borderline személyiségzavart és szerfüggést találtak gyakorinak (51, 52). A diagnózis kiszélesítését nem fogadták el egységesen. *Baldessarini*, illetve *van Praag* rámutatott arra, hogy hangulati hullámzás szinte valamennyi pszichiátriai betegségben kialakulhat, és a definíció tágabb értelmezésével a bipoláris affektív zavar alapkonceptiója gyengül meg (53, 54). *Angst* már 1978-ban felismerte azt a problémát, hogy a bipoláris II diagnózisát sokszor nem megfelelően alkalmazzák (55). Ennek megoldására két nagy csoportot különített el: az Md és a Dm csoportot. Az M és

D olyan súlyosságú mániát és depressziót jelentett, amely kórházi kezelést tett szükségessé. A d és m a normáltól eltérő hangulati állapotokat jelölt, de nem olyan kifejezettet, hogy emiatt hospitalizáció történjen. *Angst* mD csoportja megfelel a *Dunner* által leírt BP-II-nek, olyan kategória, amely megfelelne a Md csoportnak (súlyos mánia, enyhe depresszió), más diagnosztikai rendszerben azonban nem található. *Angst* a különböző alcsoportokat elemezve jelentős eltéréseket talált. A predominantán depressziós kategóriában (Dm, unipoláris depresszió) a nők aránya lényegesen magasabb volt, ezzel szemben a férfi „túlsúly” igazolódott a döntően mániás alcsoportban (MD, Md). Később *Angst* kiegészítette a kapott eredményeket, és azt találta, hogy az Md csoport – összehasonlítva az MD kategóriával – kedvezőbb kórlefolymást mutat, kevésbé szükséges ebben az esetben hosszú távú fenntartó kezelés, és az elsőfokú rokonok között az affektív betegség kockázata kisebb (55, 56). *Angst* dm alcsoportjának későbbi kutatása, az átfedések kiszűrése nehéz volt. Ez a kategória leginkább a DSM-III, IV szerinti ciklotímiának felel meg, hiszen sem a depresszió, sem a mánia nem súlyos. Ezzel szemben a BP-II zavar esetén a depressziós időszakban gyakran major depresszió bontakozik ki. BP-II zavarban a familiáris előzményi adatok, illetve rezponderség-kutatások azt sugallják, hogy különálló csoportról van szó, mások szerint a BPD-II átmenetet képez a BPD-I és az unipoláris depresszió között (57).

A BP-II zavar kutatása problémás a hipomániás epizód diagnózisának nehézsége miatt. *Egeland* és *Hostettel* vizsgálatukban érzékeny metódust alkalmaztak a ciklotímia, illetve a BP-I, II vonatkozásában. Azt találták, hogy a bipoláris és az unipoláris depresszió gyakorisága azonos, ezt *Angst* és *mtsai* is igazolták, egy 16 évig tartó utánkövetéses vizsgálatban (58, 59).

## Ciklotímia

Elsőként *Hecker* írta le, tanárával és sógorával *Kahlbaummal* együtt (60). *Kahlbaum* a ciklotímiát, a disztímia és a hipertímia mellett, mint

„részleges mentális betegséget” ismertette (partielle Seelenstörungen), és azt a bipoláris betegség enyhe formájának tartotta (20). Később ezt az elméletet *Hecker* mellett *Kraepelin* is megerősítette (61). Ezeket a véleményeket és a ciklotímia fogalmát *Jelliffe* vezette be az amerikai pszichiátriai szakirodalomba a Ciklotímia – mániás-depresszív pszichózis és a mániás-depresszív alkat című munkájával (62). *Ernst Kretschmer* alapvető művében – a Testalkat és karakterben – elkülönítette a ciklotímiás temperamentumot a „valódi ciklotímiától”. *Kretschmer* szerint a ciklotímia olyan „széles alkati terminus”, amely magában foglalja az egészséget és a betegséget egyaránt (63). Ezzel szemben *Schneider* a ciklotímia kifejezés alatt betegséget értett, és a fogalmat sokszor a mániás-depresszió szinonimájaként használta (64). A mai napig vitatott, hogy a ciklotímia a bipoláris spektrum része, vagy inkább temperamentum-betegségnek, esetleg személyiségzavarnak tekinthető-e (65–67). Emellett kevésbé tisztázott, hogy a ciklotím temperamentumot hogyan lehet differenciálni a bipoláris II. zavartól (68, 69).

### Hipománia

A fogalom elnevezése és konceptualizálása *Erich Mendel* nevéhez fűződik, aki 1881-ben a *Die Manie* címmel írt könyvében használta először a kifejezést. *Mendel* a hipománia terminust olyan esetekben használta, amikor a felhangoltság intenzitása kisebb volt. A hypomaenomenoi mint meghatározás először *Hippokratés*znél bukkant fel, aki ezt a hipertímiás személyiség egyik típusaként írta le (70, 71). *Jung* szerint ezt az állapotot „szubmániás” tünetek jellemzik. Leírta, hogy a hipomániás pácienseknél gyakoribb a „szociális nyugtalanság”, valamint az alkoholfogyasztás és a morális problémák megjelenése (72). *Dunner* a bipoláris affektív zavart két csoportra osztotta: ha a depresszió hipomániával kombinálódott bipoláris II, ha a depresszió mániás fázisokkal járt együtt, bipoláris I zavar áll fenn (48, 57, 73). Viszonylag új diagnosztikus kategória a rekurrens rövid hipomá-

nia, amelynek időtartama általában 1–3 nap között van (a DSM-5-ben vagy a hipománia valamennyi kritériumának teljesülni kell, és akkor a korábbi minimum 4 napos időszak nem szükséges, vagy néhány tünet mellett 4 vagy több napos időintervallumnak kell teljesülnie). Ez az entitás a bipoláris spektrum részét képezi, a családban gyakori az affektív zavar és a szuicídium.

A komorbid zavarok gyakorisága – elsősorban szorongásos zavar és szerfüggés vonatkozásában – nem különbözik a hosszabb hipomániás epizódokkal járó bipoláris zavartól (74, 75).

### Szkizoaffektív zavar

*Kahlbaum* a ma szkizoaffektív zavarnak megfelelő betegségeket különálló kórállapotnak tartotta, „cirkuláris elmebaj”-ról beszélt. A diagnózis felállításában *Kahlbaum* szerint a keresztmetszeti kép mellett fontos a betegség hosszmetzeti követése is (20). *Kraepelin* tudta, hogy dichotóm rendszere nem alkalmazható minden pszichotikus állapot esetén, ezért a dementia praecox és a mániás-depressziós elmezavar között leírta az ún. „közti pszichózisokat”. Úgy gondolta, hogy vannak olyan betegségek, amelyek mindkét csoportba besorolhatóak, de a lefolyás és kimenetel szempontjából eltérnek a dementia praecox-tól. Emellett olyan kórformákat is elkülönített, amelyek egyik csoportba se tartoznak. *Kraepelin* szerint a két nagy kategória között a határ flexibilis, és a dementia praecoxot, illetve a mániás-depressziós elmezavart „hidak” kötik össze (76). *Zendig* tanulmányozta a *Kraepelin* által leírt eseteket, és azt találta, hogy kb. 30%-ban a lefolyás és a kimenetel nem felelt meg a dementia praecox-nak (77). 1933-ban *Kasanin* az „Akut szkizoaffektív pszichózisok” címmel közölt egy jelentős cikket, mellyel *Bleuler* és *Kraepelin* korábbi téziseivel szemben ezt a betegséget különálló entitásként ismertette. Kilenc olyan páciensről írt, akik dementia praecox diagnózist kaptak, de néhány hét alatt teljesen felépültek az akut pszichotikus és affektív tüneteikből egyaránt (78). *Kasanin* szerint a szkizoaffektív betegetek jobb premorbid



funkcionálás, a hirtelen betegségkezdet, valamint a jobb prognózis jellemzi (83). *Angst* 1966-ban a mixed pszichózisok terminus alatt vizsgálta a szkizoaffektív zavart, amelyet az affektív betegségek csoportjába sorolt. Ezzel ellentmondott mesterének *Manfred Bleulernek*, aki a szkizoaffektív pszichózisok és a szkizofrénia kapcsolatát hangsúlyozta (42). Ezt követően *Clayton*, majd *Winokur* és csoportja, valamint *Marneros és mtsai* azt igazolták, hogy a szkizoaffektív zavar és a bipoláris zavar közötti kapcsolat erősebb, mint a szkizoaffektív zavar és a szkizofrénia közötti összefüggés (6, 79–82). *Marneros* és *Angst* szerint a szkizoaffektív zavar különbözik az uni- és bipoláris zavaroktól, és a bipoláris szkizoaffektív zavar szoros kapcsolatban van a BPD-rel (6, 79). A mai szemlélet szerint a szkizoaffektív zavarok heterogén csoportot képviselnek, a bipoláris típusú szkizoaffektív páciensek rokonságában magasabb a hangulatzavarok aránya, de nem nagyobb prevalenciájú a szkizofrénia előfordulása. Ezzel szemben a depresszív típusú szkizoaffektív zavar esetén a családtagok között a szkizofrénia rizikója nagyobb (83).

### Kevert tünetcsoport

A kevert állapotokat már a görög klasszikusok is leírták, a tüneteket *Hippokratész* és később *Kappadókiai Areatus* művei részletezik (84). *Pohl* 1852-ben a melankóliáról írt nagy munkájában a melankóliából a mániába való átcsapásnál írt a kevert állapotokról, emellett definiálta a rapid ciklust, és a rövid mániás epizódot is (85). *Focke* a ciklicitás rendszeres változására hívta el a figyelmet (86), *Falret* 3–4 hétig tartó ciklusokról számolt be (87), *Kelp* pedig elkülönített olyan mixed állapotokat is, ahol napok alatt változtak a tünetek (88). *Kraepelin* a kevert állapot fogalmát tankönyvének ötödik kiadásában használta első alkalommal, a definitív koncepció a hatodik kiadásban jelent meg (22, 61). Később tanítványával *Weygandt*-tal a mixed állapotok alábbi hat típusát különítette el: (a) depresszív vagy szorongással járó mánia; (b) agitált depresszió; (c) a gondolkodás elszegényedésével

járó mánia; (d) mániás stupor; (e) gondolatrohanással járó depresszió; (f) gátolt mánia (89). *Kraepelin* két további kevert állapotot is ismertetett, egy ún. átmeneti formát – amikor a depresszió átcsap mániába, illetve ennek fordított változatát –, valamint egy ún. autonóm formát, amelyet különálló betegségnek tartott (61). *Akiskal*, majd *Akiskal* és *Mallya* új koncepciót dolgozott ki a kevert állapotokra vonatkozóan, mely szerint a depressziós és mániás kevert tünetek ciklotím, hipertím, vagy depresszív temperamentummal járnak együtt. *Akiskal* három különböző típust írt le, depresszív temperamentum+mániás pszichózis, ciklotím temperamentum+depresszió, hipertím temperamentum+depresszió (69, 90, 91, 92). Az első és a harmadik forma esetén a temperamentumból egy azzal ellentétes polaritású affektív tünetegyüttes ered (91). *Perugi*, valamint francia kutatók is alátámasztották *Akiskal* koncepcióját. Véleményük szerint a küszöbalatti depressziós tünetek megjelenése a mániás epizód alatt, illetve major depresszív epizód esetén a hipomániás szimptomák kialakulása is elegendő a mixed állapot diagnózisához (93, 94). Ez a koncepció a DSM-5 új kritériumrendszerében is tükröződik (95).

### Affektív temperamentum és bipolaritás

*Akiskal* alkotta meg az affektív temperamentum fogalmát, és tanulmányozta a különböző temperamentumformák és az affektív betegségek kapcsolatát. *Akiskal Schneider* depresszív, ciklotím, mániás és ingerlékeny személyiség típusait ötvözte *Kraepelin* felfogásával, aki a jellemző személyiségvonásokat tartotta a hangulatzavarok alapjának. *Akiskal* szerint az affektív temperamentumok az érzelmi reaktivitás előnyeit és hátrányait egyaránt hordozzák, enyhe formában nem jelentenek problémát, de extrém variánsaik hajlamosítanak pszichés zavarokra (95–98).

Az affektív temperamentumok számos ponton befolyásolják a hangulatzavarok kialakulását, emellett fontos szerepet játszanak a hangulatzavarok klinikai evolúciójában, beleértve a po-

laritás irányát, az akut epizódok tünetképzését, a betegség prognózisát és a terápiás különbségeket is (95). Magyar kutatók – *Rihmer Zoltán és mtsai* – az affektív temperamentum neurobiológiai alapjait, klinikai vonatkozásait számos aspektusból ismertették (95, 96, 98). A kutatások azt mutatták, hogy a szorongó temperamentum erős prediktora a legtöbb pszichiátriai betegségnek, de ezen belül elsősorban a szorongásos és depresszív kórképeknek. A hipertím temperamentum a legtöbb pszichés zavar vonatkozásában protektív hatással bír, kivéve a szeparációs szorongást, a bipoláris zavart, a szerfüggést és az impulzuskontroll-zavart. A hipertím temperamentum (és kis mértékben a ciklotím) a bipoláris I zavar kialakulásában és lefolyásában játszik szerepet. A ciklotím temperamentum igen magas szenzitivitással jelzi a bipoláris II betegséget és magas a prediktív értéke a bipoláris II transzformációra is (95). Az affektív temperamentumprofil fontos tényező lehet a BPD-II során antidepresszáns hatására vagy anélkül kifejlődő hipomániára nézve is. A ciklotím temperamentum a korai betegségkezdettel, a spontán hipomániával, a depresszív temperamentum az antidepresszánsok által kiváltott hipomániával járhat együtt (95, 99, 100). A ciklotím temperamentum számos negatív következményt vonhat maga után, ilyen a korábbi betegségkezdet, a családi halmozódás, az atípusos depresszió kialakulása, a rosszabb kimenetelű, maradványtünetekkel járó BPD-II (95, 99, 100).

### Spektrumszemlélet

Az ókori szerzők műveiben már hallgatólagosan megjelent a spektrumszemlélet, de *Kraepelin* volt az első, aki szerint a pszichotikus és a kevésbé súlyos affektív betegségek között egy kontinuum van, mindez éles határ nélkül a személyiségi predispozícióval, illetve a normalitással olvad össze (6, 7, 61, 71). A mániás állapotok kontinuumának elmélete *Kretschmer*, illetve *Eugen Bleuler* nevéhez fűződik (63, 101). Méréföldkö volt a spektrumszemlélet kialakításában, amikor *Dunner és mtsai* elkülönítették az I és II típusú bipoláris affektív zavart (48). *Angst*

felosztása szerint a hipománia (m), a ciklotímia (md), a mánia (M), a mánia enyhe depresszióval (Md), a mánia major depresszióval (MD), a major depresszió hipomániával (Dm) képezik a kontinuumot (55). *Klerman* hat altípust különböztetett meg a bipoláris zavaron belül: 1. mánia és depresszió; 2. hipománia és depresszió; 3. ciklotímia; 4. antidepresszívum okozta hipománia, mánia; 5. depresszió bipoláris családi anamnézissel; 6. mánia depresszió nélkül/unipoláris mánia (102, 103). *Akiskal*, illetve *Akiskal és Pinto* a bipoláris betegségek fogalmát az utóbbi évtizedek kutatásai alapján tovább tágították, hangsúlyozták az átmeneti formák jelentőségét is, és az ún. soft bipoláris zavar elméletét dolgozták ki.

Eszerint a klasszikus, addig ismert affektív kórformákon kívül (BP-I, II, unipoláris depresszió) olyan bipoláris zavarok is ismeretesek, amelyeknél depressziós, hipomániás tünetek, valamint a temperamentális instabilitás keveredik. Klasszifikációjuk a következő: I: teljes mánia; I ½: depresszió elhúzódó hipomániával; II: depresszió+hipománia; II ½: ciklotímiás temperamentum+major depresszió; III: rekurrens depresszió+antidepresszáns indukált hipománia; III ½: hipománia és/vagy depresszió+pszichotaktív szerhasználat; IV: depresszió hipertímiás temperamentummal; V: rekurrens depresszió diszfóriás hipomániával; VI: kései kezdetű depresszió kevert hangulati tünetekkel, demencia-szerű szindrómához vezetve (25, 69, 92, 104, 105). *Akiskal* olyan klinikai, lefolyásbeli, valamint családi jellemzőket is azonosított, amelyek bipoláris spektrumzavarra utalnak. Ezek az alábbiak: korai betegségkezdet, magas rekurrencia (minimum öt epizód), az epizódok gyors kezdete és javulása, markáns szezonális, atípusos jellemzők (hiperszomnia, fokozott étvágy), posztpartum depresszió, hostilis/labilis hangulat, kevert tünetek, antidepresszáns okozta ciklicitás, terápia-refrakterség (minimum három különböző osztályú antidepresszánsra adott elégtelen válasz), bipoláris családi anamnézis, hangulatzavar előfordulása a családban három generáción át (24, 91, 104). *Ghaemi és mtsai* szerint a bipoláris spektrumzavar meghatározásához különböző feltételeknek kell tel-

jesülnie, ezt az 1. táblázat tartalmazza. Konceptiójuk részben átfedi *Akiskal* hipotézisét (105).

*Kraepelin* eredeti feltevését, mely szerint a „mániás”, vagyis hipertímiás temperamentum a bipoláris spektrumhoz tartozik, *Akiskal* vizsgálati adatai igazolták (104, 106). *Akiskal* bizonyos személyiségzavarokat – hisztrionikus-szociopátiás, borderline-narcisztikus – a ciklotímiás temperamentumhoz sorolt (107, 108). A borderline személyiségzavar és a rekurrens affektív zavarok közötti átfedések, illetve ezek elkülönítése *Gunderson* és *Phillips* kutatása szerint további vizsgálatokat igényel (109). *Marneros* egy olyan kontinuum mentén helyezi el az affektív állapotokat, amely a hangulat normál fluktuációjától, a még szabályozható egyensúlyi állapottól – az enyhébb kórformákon át – egészen a pszichotikus tünetekkel járó affektív betegségekig terjed. A legsúlyosabb kórformáktól a legenyhébbig haladva bipoláris lefolyás esetén a következő kórformák különíthetők el: kevert bipoláris/szkizoaffektív zavar, szkizoaffektív bipoláris és cikloid pszichózisok, pszichotikus tünetekkel járó bipoláris zavarok, BP-I, BP-II, hipománia, ciklotímia, hipertímiás és ciklotímiás személyiségzavarok, hipertímiás és ciklotímiás temperamentum. Unipoláris lefolyás esetén az unipoláris szkizoaffektív pszichózisok, pszichotikus depresszió, melankólia és más

speciális típusok, enyhe depresszív epizód, disztímia, depresszív személyiségzavar, depresszív temperamentum képezik a kontinuum elemeit (6). Az előzőekből is kitűnik, hogy a bipolaritás klinikai, szubklinikai, küszöbalatti és személyiségi kifejeződését nehéz differenciálni. Bár a spektrumszemlélet egyre inkább elterjedt, a fogalom túlzott kiszélesítése értelmetlen, zavart okoz a diagnózis felállításában. Mégis miért is fontos ez a modell? Részben a szubszindrómális állapotok validálása növeli a genetikai markerek és a gén-transzmisszió kutatását, emellett azok a páciensek is kiszűrhetőek, akik potenciális kockázattal rendelkeznek a bipoláris betegség kialakulására – még kezdetben tisztán unipoláris depressziós tünettán esetén is. Így lehetőség nyílik a korai intervencióra, a betegség progressziójának csökkentésére, a nem megfelelő kezelés (hangulatstabilizátor nélküli antidepresszívum adás) megelőzésére (68, 91, 104, 110).

### Az affektív betegségek felosztásának változása a BNO (ICD), DSM rendszerekben

1948-ban a WHO kezdeményezésére jelent meg az International Classification of Diseases-ICD-6 (BNO-6), amely a pszichiátriai betegsé-

#### 1. táblázat

A bipoláris spektrumzavar javasolt definíciója (Ghaemi et al, 2004)

- |    |   |
|----|---|
| A. | legalább egy major depressziós epizód   |
| B. | nincsenek spontán hipomániás, mániás tünetek  |
| C. | egy az alábbiakból + legalább két tétel a D kritériumokból vagy mindkét feltétel a C-ből + 1 tétel a D-ből <ol style="list-style-type: none"> <li>1. bipoláris affektív zavar az elsőfokú rokonok között</li> <li>2. antidepresszáns indukált hipománia/mánia</li> </ol>  |
| D. | ha a C kritériumokból egy sem érvényesül, az alábbi 9 tételből 6-nak teljesülnie kell <ol style="list-style-type: none"> <li>1. hipertímiás személyiség (kiindulási, nondepresszív státusz)</li> <li>2. rekurrens major depresszív epizódok (több mint 3)</li> <li>3. rövid major depresszív epizódok (átlagosan 3 hónap alatt)</li> <li>4. atípusos depressziós jellemzők (magnövekedett alvásigény és étvágy)</li> <li>5. pszichotikus tünetekkel járó major depresszió</li> <li>6. a major depresszív epizódok korai kezdete (25 év alatt)</li> <li>7. posztpartum depresszió</li> <li>8. antidepresszáns hatás csökkenés – akut reszponderség fennáll, de profilaktikus reszponderség nem</li> <li>9. csökkent reszponderség – több mint 3 antidepresszáns alkalmazása</li> </ol> |

gek diagnosztikai rendszerét is tartalmazta. Az alkotók megpróbálták a szerteágazó konceptuális hátteret egységesíteni, ez azonban jelentős átfedéseket eredményezett több kategóriát érintve. A diagnózisok kialakítása azért is nehézségekbe ütközött, mert a pszichés zavarok szisztematikus kutatása ekkor még nem történt meg. Az American Psychiatric Association's (APA) Diagnostic and Statistical Manual első változatát – DSM-I – 1952-ben adták ki. Az ICD-től függetlenül zajlott a kifejlesztése, az adatok itt sem szisztematikus kutatásból származtak. A kötet az ICD-6 pszichiátriai fejezetének kódjaira épül, de a diagnosztikus kategóriák inkább *Adolf Meyer* egység-pszichózis tanát tükrözték. A DSM-I-ben a pszichogén eredetű zavarok nagy csoportján belül a pszichotikus betegségek alcsoportjába sorolták az affektív reakciókat, amelyeket mániás, depressziós és egyéb típusra osztottak, emellett a mániás-depressziós és a pszichotikus depresszív reakciót is elkülönítettek (7, 111). 1968-ban jelent meg az ICD-8, ekkor történt meg az APA kézikönyv revíziója is (DSM-II), a két diagnosztikai rendszer párhuzamosan változott. A mániás-depresszív reakciót mániás-depresszióknak nevezték át, és az involúciós depressziót a major affektív betegségekhez sorolták. A pszichotikus depresszív reakciót az affektív betegség kategóriájából kivették, önálló kategóriába került. Az ICD-8 a megnevezésen túl, már pár mondatos jellemzéseket tartalmazott a tünetekről. Az ICD-8-ban kétféle dichotómia mentén osztották fel a mentális zavarokat: organikus-funkcionális, illetve pszichotikus-neurotikus kategóriákat különítettek el. Jelentős fejlődésnek tekinthető, hogy a DSM-II szakított a reakcióelmélettel, és tárgyilagos klinikai leírást tartalmazott. A depressziók a feltételezett „okok” és pszichológiai „mechanizmusok” szerint, a neurotikus, a pszichotikus, a személyiség vagy az alkalmazkodási zavarokról szóló fejezetekbe is bekerültek, illetve valamennyi pszichiátriai iskola etiológiai elgondolását tükrözték (7, 111). Az ICD-9-t 1978-ban adták ki. Az elődeihez hasonlóan itt sem voltak egyértelműek a diagnosztikus kategóriák, jelentős volt az átfedések aránya. Az USA-ban az ICD-9 diagnosztikus csoportjait túl átfogónak, rosszul körvo-

nalazottnak tekintették, ezért egy kibővített változatot jelentettek meg ICD-9 CM-t (Clinical Modification). Fontos lépésnek tekinthető, hogy az ICD-9, és a DSM-II rendszerekben az unipoláris-bipoláris megkülönböztetést magától értetődően használták. Mind az ICD-9-ben, mind a DSM-II-ben a mániás-depresszió az endogén csoportban maradt. A neurotikus (reaktív) depresszió és a pszichotikus depresszív reakció (vagy reaktív depresszív pszichózis) kizáródott a mániás-depressziós betegség kategóriájából, amely arra utalt, hogy az akkori elképzelések szerint a precipitáló faktorok inkompatibilisek ezzel a diagnózissal.

A fenti hiányosságok miatt egyre nagyobb szükség volt olyan diagnosztikus rendszerre, amely etiológiai szempontból semleges, illetve amely lehetővé teszi a tünetek típusának és súlyosságának független becslését, amely kimutatja a precipitáló események jelenlétét, a funkcionális károsodás mértékét, a személyiség-jellemzőket, és más pszichiátriai diagnózis jelenlétét. Ilyen rendszer hiányában továbbra is vitás kérdés maradt, hogy a biológiai predispozíció, a pszichológiai ok, vagy a szociális hatás a leglényegesebb a betegség kialakulása szempontjából. (7, 111). Az ICD-9 és DSM-III megjelenésével a különálló diagnosztikus rendszerek konvergenciája erősödött. A DSM-III (1980) a neo-kraepelini iskola hatásaként jelent meg. Ez a diagnosztikus rendszer a St. Louis-ban lévő Washington Egyetem kutatásait felhasználva, az első átfogó és szélesebb körben alkalmazott standardizált kritériumrendszeren alapult (RDC Research Diagnostic Criteria). Az RDC kritériumok merevek, szigorúak voltak, magas diagnosztikus küszöbvel rendelkeztek. Problémát jelentett azonban, hogy a gyakorlatban látott betegeket nehezen lehetett besorolni. A DSM-III legfontosabb újításai az alábbiak voltak: minden diagnózis tételes, explicit (operacionális) kritériumokra épült, ateoretikus, deskriptív-klinikai kategóriákra törekedett, a kritériumokat széleskörű szakértői konszenzus fogalmazta meg, bevezette a multiaxiális diagnosztikát, és szakított a neurózis fogalmával (111). A DSM-III-R-t (DSM-III-Revision) 1987-ben publikálták. A módosítások többsége nemcsak bizottsá-

gi véleményeken, hanem publikus kutatási adatokon, elemzéseken alapult. Ennek ellenére több kritikai megjegyzés született a DSM-III, III-R-rel kapcsolatosan. Mindkét kézikönyvben a BP-II csak reziduális kategóriaként, és nem mint különálló entitás szerepelt. Emellett a kevert állapotoknak és a rapid ciklusnak nem voltak operacionális definíciói. Továbbá nem jelöltek meg időtartambeli elvárást a bipoláris zavar mániás, kevert és depressziós epizódjára vonatkozóan, ez zavart eredményezett a rapid ciklus, kevert epizód és a ciklotímia elkülönítésében. Talán a legfontosabb az, hogy rendszer szintű problémák is adódtak, ilyen a klinikai leírás, valamint a betegségkezdettel, a lefolyással és családi anamnézissel kapcsolatos információk hiánya (7, 111). A bipoláris zavar a DSM-III-ban és az 1994-ben megjelent DSM-IV-ben is elkülönül a major depresszió valamennyi formájától. Ez az osztályozás kizárta azt az elgondolást, mely szerint a bipoláris zavar és az unipoláris depresszió gyakori visszaesésekkel járó formája között kapcsolat van. Több szerző a két betegséget azonban egy kontinuum mentén képzelel el (112, 113). A DSM-IV-ben az affektív betegségek besorolásában nagy változások történtek. A BPD-II önálló diagnosztikai kategória lett. Az antidepresszívum indukált hangulatzavarokat kizárták a bipoláris zavar diagnózisából (annak ellenére, hogy az antidepresszívum indukált mániát a legfontosabb prediktora a bipoláris zavarnak). Az epizódok leíró jellegűek, a hangulatzavarok egyszeri és rekurrens formáját elkülönítették. A lefolyásra, korra, nemre vonatkozó információk is felvételre kerültek. Az időtartam limitet megjelölték a mániás kevert állapotok esetén, emellett a kevert állapotok és a rapid ciklus kritériumainak meghatározása is megtörtént (7, 111, 116).

Kritikusok szerint a DSM-III, majd a DSM-IV önkényesen döntött a polaritás javára, szemben a ciklicitással, emellett a hangulatzavar rekurrens jellege a másik fő rendszerező elv. További bírálatok szerint a DSM-ek figyelmen kívül hagyják azt a tényt, hogy a depresszív zavar kategória reménytelenül heterogén. Emellett a DSM-III, III-R, IV rendszerekben nincs meg az ICD-9 gazdag klinikai leírása. Lényeges a rekur-

rens hangulatzavarok hosszmetszeti képének és a családi anamnézisnek a hiánya. Kiemelendő, hogy a DSM-III, IV-ben, a lefolyásbeli tényezőkre nem fordítottak elég hangsúlyt, fontosabb az egyszeri epizód, mint maga a betegség. Ugyanakkor ismert az a tény, hogy az unipolárisnak diagnosztizált betegek jelentős hányada a későbbiekben bipoláris lesz. Angst 2005-ban, egy húsz éves utánkövetéses vizsgálatot végzett, az eredetileg UPD diagnózis változását kutatta. Azt találta, hogy évente kb. 1,5% rátával bipoláris diagnózist kap a korábban unipoláris beteg, különösen olyan esetekben, amikor a páciensnek hat vagy több depresszív epizódja volt (114). Szintén problémás, hogy a kritériumok egyenlő súllyal esnek latba. Az ICD (BNO)-10 1993-ban vált hivatalossá. Az ICD-10 kutatási kritériumai a mentális zavarok ICD-kategóriáit követik, kidolgozásukban 32 ország több száz kutatója vett részt. Céljuk az RDC-hez hasonlóan a homogén betegcsoportok meghatározása volt, ezért a kritériumok szűkebbek és szigorúbbak, mint a nekik megfelelő DSM klasszifikáció. Ugyanakkor a DSM-IV meghatározásai nagy hatással voltak az ICD-10 kifejlesztésére. A mániás-depressziós pszichózis helyett már bipoláris affektív zavar és rekurrens depresszió fogalom szerepel az ICD-10-ben is. Több szerző hangsúlyozza, hogy az ICD-szisztéma hűségesebb maradt az eredeti kraepelini elképzeléshez, mely szerint a major hangulatzavarok visszatérő formáinak két nagy csoportja között kapcsolat van. A korábbi diagnosztikus fogalmak – a neurotikus depresszió, a reaktív depressziós pszichózis és az affektív (ciklotímiás) személyiségzavar – áthelyeződött az affektív zavarok nagy csoportjába. Az ICD-10 klinika útmutatói nem tartalmaznak explicit, tételes diagnosztikus kritériumokat és ez a rendszer nem használ multiaxiális megközelítést sem (7, 111). *Van Praag* a diagnosztikus rendszerek korlátairól úgy vélekedett, hogy ezek egy „kérdés-válasz játékká” egyszerűsítik le a klinikai diagnózis megalkotásának folyamatát. Azt írta, hogy ezek a rendszerek nem klinikusoknak, hanem kevés pszichiátriai tapasztalattal rendelkező kutatási asszisztenseknek íródtak (53, 115).

A DSM-5 létrehozásában 20 munkacsoport, több mint 1000 szakértő vett részt. A tünettanon

kívül számos egyéb szempontot is figyelembe vettek – ilyen a fejlődési folyamat és a kulturális környezet is. A bipoláris zavar önálló csoportot képez ebben a rendszerben, a mánia emelkedett, expanzív, vagy irritábilis hangulatot, illetve fokozott aktivitással és energiával járó állapotot jelöl. Ha az antidepresszívum elhagyása, kiürülése után is észlelhető mániás állapot, bipoláris zavar véleményezhető. A kevert tünetekkel megkülönböztető jelzés az ellentétes pólusú jelek valamennyi, változatos arányú keveredése esetén adható (94). Az árnyaltabb diagnózis kialakításában fontos lenne a tüneti kép mellett a kórelőzmény, a lefolyás, az egyes pszichológiai

dimenziók, az összkép figyelembevétele is (7, 111).

## Konkluzió

A bipoláris affektív zavar – mániás-depresszió – nozológiai fejlődése az ókortól kezdve folyamatos, változásokkal és az eredeti koncepciókhoz való visszatérésekkel jellemezhető. A spektrum-szemlélet lehetőséget nyújt a dimenzionális elemzéshez, annak ellenére, hogy a klinikai, szubklinikai, küszöbalatti és személyiség szintű kategóriák differenciálása jelenleg is problémás.

## Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Prof. Dr. Bánki M. Csabának a cikk megírásához nyújtott értékes iránymutatását és segítségét.

## Irodalom

- WHITWELL JR, MB:  
Historical Notes on Psychiatry. (London: HK Lewis and Co. Ltd., 1936) Reviewed by C.B.F. The American Journal of Psychiatry 1937;93:1005–1006.
- ROCCATAGLIATA G:  
A History of Ancient Psychiatry. Greenwood Press, USA 1986.
- PICHOT P:  
The birth of bipolar disorder. European Psychiatry 1995;10 (1):1–10.
- JACKSON SW:  
Melancholia and Depression: From Hippocratic Times to Modern Times. Yale University Press, 1990.
- DRABKIN IE edited and translated:  
Caelius Aurelianus: On Acute and Chronic Diseases. The University Chicago Press, Chicago, 1950, pp 446–449.
- MARNEROS A:  
Handbuch der unipolaren and bipolaren Erkankungen. Thieme, Stuttgart 1990.
- FREDERICK K. GOODWIN and KAY REDFIELD JAMISON:  
Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Second Edition. Oxford University Press 2007, pp 3–27, pp 89–92. <http://www.bipolar-lives.com/history-of-bipolar-disorder.html>
- STONE MH:  
Contemporary shift of the borderline concept from schizotypic disorder to a subaffective disorder. Psychiatric Clinics of North America 1979; (2): 577–594.
- PIQUER A:  
Discurso sobre la enfermedad del Rey Nuestro Señor Don Fernando Sexto, parte primera. Historia de la enfermedad desde su principio, hasta 20 de febrero de 1759. In: A Chinchilla (ed): Anales Históricis de la Medicina en General, y Biografico-Bibliografico de la Espanola en Particular Vol. 4,3–34. Valencia: Cervera (1759/1846)
- VIETA E:  
Bipolar Disorders Clinical and Therapeutic Progeress. Editorial Medicina Panamericana, SA. 2001.
- MORA G Ed and Trans:  
Vincenzo Chiarugi. On insanity and its classification. Canton Mass.: Science History Publications, 1987. cxi+ 380 pp. (Reviewed by Eric T. Carlson).
- PINEL P:  
Traité médicophilosophique sur l'aliénation mental ou la manie. Richard Caille and Ravier, Paris, 1801.
- ESQUIROL E:  
Des Maladies Mentales. J Bailliére, Paris, 1838.
- GRIESINGER W:  
Die Pathologie and Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte and Studierende. Krabbe, Stuttgart, 1845.
- FALRET JP:  
De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caracterisée par l'arternative régulière de la manie et de la mélancholie. Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine (Paris), 1851.
- BAILLARGER JGB:  
Folie à double forme, Annales médico-psychologiques du système nerveux, 1854.
- FALRET JP:  
Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caracterisée par la reproduction successive et régulière de l'état manique, de l'état mélancholique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé (Paris), 1854.
- ANGST J:  
A brief history of bipolar disorder. International Journal of Bipolar Disorder 1997;1:31–36.
- KAHLBAUM K:  
Die Gruppierung de psychischen Krankheiten und die Eintheilung der Seelenstörungen. Kafemann, Danzig, 1863.
- KOUKOPOULOS A:  
Ewald Hecker's description of cyclothymia as a cyclical mood disorder: its relevance to the modern concept of bipolar II. The Journal of Affective Disorder. 2003 Jan;73(1-2):199–205.
- MEYER L:  
Ueber circulare Geisteskrankheiten. Archives of General Psychiatry 1974; 6:139–158.
- KRAEPELIN E:  
Psychiatrie, 4. Auflage. Barth, Leipzig, 1893.
- KRAEPELIN E:  
Psychiatrie, 5. Auflage. Barth, Leipzig, 1896.

24. AKISKAL HS, PINTO O:  
The evolving of bipolar spectrum: prototypes I, II, III, IV. *Psychiatric Clinics of North America* 1999; 22: 517–534.
25. DREYFUS GL:  
Die Melancholie. Fischer, 1907.
26. LANGE L:  
Periodiske Depressioner. Copenhagen 1895. (Deutsche Übersetzung: Periodische Depressionzustände und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsauren Diathese). Leopold Voss, Hamburg, 1896.
27. CHRISTIANSEN (1919) cited in Schou HJ:  
La dépression psychique. Quelques remarques historiques et pathogéniques. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1927; 2:345–353.
28. PEDERSEN A, POORT R, SCHOU HJ:  
Periodical depression as an independent nosological entity. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1948; 194 (Suppl.) 1–89.
29. BENON R:  
Melancholie varie et psychose periodique. *Bull Med (Paris)* 1926; 39: 1228–1232.
30. WERNICKE C:  
Grundriss der Psychiatrie. Thieme, Leipzig, 1900.
31. WERNICKE C:  
Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen (28. bis 41. Vorlesung) Thieme, Leipzig, 1906.
32. KLEIST K:  
Die klinische Stellung der Motilitätspsychosen (Vortrag auf der Versammlung des Vereins bayerischer Psychiater, München, 6.-7-6-1911) *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, vereinigt mit *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1911: Referate 3, 914–977.
33. KLEIST K:  
Über zyklode Degenerationspsychosen, besonders Verwirrtheits- und Motilitätspsychosen. *Archives of General Psychiatry*, 1926; 78: 100–115.
34. KLEIST K:  
Über zyklode, paranoide und epileptoide Psychosen und über die Frage der Degenerationspsychosen. Schweiz. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1928; 23: 3–37.
35. LEONHARD K:  
Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie, Berlin, 1957.
36. LEONHARD K:  
In: Beckmann H (ed.): Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Thieme, Stuttgart, 1995.7. Neubearbeitet und ergänzte Auflage.
37. LIDZ T:  
Adolf Meyer and the development of American psychiatry. *The American Journal of Psychiatry*, 1966; 123: 320–332.
38. KENDELL RE:  
Much diversity, many categories, no entities (commentary). In: M. Maj & N. Sartorius (eds): *Depressive Disorders*. 52–54. Wiley, 1999.
39. HARRINGTON J, MAYER-GROSS W:  
Acute Psychosis. *The British Medical Journal* 1955; 2(4951):1320–1322.
40. BLEULER E:  
Textbook of Psychiatry (4th German Edition). English Edited by AA Brill, New York: Macmillan, 1924.
41. ANGST J:  
Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Berlin, Heidelberg. New York: Springer, 1966.
42. PERRIS C:  
A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatrica Sandinavica* 1966; 23:285–327.
43. WINOKUR G, CLAYTON PJ, REICH T:  
Manic Depressive Illness. C.V. Mosby, St. Louis, 1969.
44. WINOKUR G:  
Types of depressive illness. *The British Journal of Psychiatry* 1972; Vol 120(556):265–266.
45. WINOKUR G:  
Unipolar depression: Is it divisible into autonomous subtypes. *Archives of General Psychiatry* 1979;36:47–52
46. GOODWIN EK:  
Diagnosis of affective disorders. In: ME Jarvik (ed.): *Psychopharmacology in the Practice of Medicine* (pp.219–228). New York: Appleton-Cebtury-Crofts, 1977.
47. DUNNER DL:  
Stability of bipolar affective disorder as a diagnostic entity. *Psychiatric Annals* 1987; 17:18–20.
48. ANGST J, ADOLFSSON R, BENAZZI F et al:  
The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *The Journal of Affective Disorders* 2005; 88:217–233.
49. RIHMER Z, ANGST J:  
Mood disorders – Epidemiology. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P (szerk.) *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009. 1645–1653. ISBN:0781768993
50. ENDICOTT J, NEE J, ANDREASEN N et al:  
Bipolar II: Combine or keep separate? *The Journal of Affective Disorders* 1985; 8:17–28.
51. CORRYELL W, ENDICOTT J, MASER JD et al:  
Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *The American Journal of Psychiatry* 1995; 152:385–390.
52. BALDESSARINI RJ:  
A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disorders* 2000; 2:3–7.
53. VAN PRAAG HM:  
Nosologomania: a disorder of psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2000; 1:151–158.
54. ANGST J:  
The course of affective disorders II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 1978; 226:65–73.
55. ANGST J, GAMMA A, BENAZZI F, AJDACIC V, EICH D, RÖSSLER W:  
Diagnostic issues in bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2003; 13(2): (suppl 2) S43–S50.
56. DUNNER DL, TAY LK:  
Diagnostic reliability of the history of hypomania in bipolar II patients and patients with major depression. *Comprehensive Psychiatry* 1993;34(5): 303–307.
57. EGELAND JA, HOSTETTER AM:  
Amish study, I: Affective disorders among the Amish, 1976-1980. *The American Journal of Psychiatry* 1983;140:56–61.
58. ANGST J:  
The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manic-depressive illness. *Archives of Psychiatry and Neurological Sciences* 1978 Oct 9; 226 (1): 65–75.
59. HECKER E:  
Zur klinischen Diagnostik ind Prognostik der psychischen Krankheiten. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Ihre Grenzgebiete* 1877;33:602–620.
60. KRAEPELIN E:  
Psychiatrie, 6. Auflage, Barth, Leipzig 1899.
61. JELLIFFE SE:  
Cyclothymia. The mild forms of manic-depressive psychoses and the manic-depressive constitution. *American Journal of Insanity* 1911; 67:661–676.
62. KRETSCHMER E:  
Körperbau und Charakter. Spinger-Verlag: Berlin. 1977.
63. SCHNEIDER K:  
Klinische Psychopathologie, 1–14. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart 1950–1992.
64. AKISKAL HS, DJENDEREDIJIAN AH, ROSENTHAL RH, KHANI MK:  
Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion int he bipolar affective group. *The American Journal of Psychiatry* 1977; 134:1227–1233.
65. AKISKAL HS, KHANI MK, SCOTT-STRAUSS A:  
Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 1979; 2: 527–557.
66. AKISKAL HS, MASSER JD, ZELLER PJ et al:  
Switching from 'unipolar' to bipolar II. A 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:114, 123.
67. AKISKAL HS:  
Temperaments on the border of affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1994; 89 (Suppl.379): 32–37.
68. AKISKAL HS:  
The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders? beyond DSM-IV. *The Journal of Clinical Psychopharmacology* 1996;16 (Suppl.1): 4S–14S.
69. MENDEL E:  
Die Manie. Urban und Schwarzenberg, Wien 1881.

70. MARNEROS A, ANGST J (ed.):  
Bipolar Disorders. 100 years after  
manic-depressive insanity. Kluwer Academic  
Publishers, 2002.
71. JUNG CG:  
Über manische Verstimmung. Allgemeine  
Zeitschrift Psychiatrie und Ihre Grenzgebiete  
1904;61:15–39.
72. DUNNER DL, FLEISS JL, FIEVE RR:  
The course and development of mania  
in patients with recurrent depression.  
The American Journal of Psychiatry  
1976;133:905–908.
73. ANGST J:  
The emerging epidemiology of hypomania  
and bipolar II disorder. The Journal of  
Affective Disorders 1998;50:143–151.
74. RIHMER Z, POMPILI M, SANI G,  
GONDA X, MURRU A, DOME P:  
Hypomania and Bipolar II disorder –  
diagnostic validity and clinical utility.  
Psychiatria Hungarica 2013; 28(4) 345–348.
75. KRAEPELIN E:  
Die Erscheinungsformen des Irreseins.  
Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten,  
vereinigt mit Zeitschrift für die gesamte  
Neurologie und Psychiatrie 1920;62:1–29
76. ZENDIG E:  
Baitrage zur Differentialdiagnostik des  
manisch-depressiven Irreseins und der  
Dementia praecox. Allgemeine Zeitschrift  
Psychiatrie und Ihre Grenzgebiete  
1909;6:47–49.
77. KASANIN J:  
The acute schizoaffective psychoses.  
The American Journal of Psychiatry  
1933;90:97–126.
78. ANGST J, FELDER W, LOHMEYER B:  
Are schizoaffective psychosis heterogeneous?  
Results of genetic investigation II.  
The Journal of Affective Disorders  
1979;1:155–165.
79. CLAYTON PJ, RODIN L, WINOKUR G:  
Family history studies:III – Schizoaffective  
disorder, clinical and genetic factors, including  
1 to 2 – year follow-up. Comprehensive  
Psychiatry 1978;9:31–49.
80. FOWLER RC, McCABE MS, CADEROT RJ,  
WINOKUR G:  
The validity of good prognosis schizophrenia.  
Archives of General Psychiatry  
1972;26:182–26185.
81. MARNEROS A:  
The schizoaffective phenomenon:  
the state of the art. Acta Psychiatrica  
Scandinavica Suppl 2003; 418:29–33.
82. HEROLD R, SIMON M, FEKETE S, TÉNYI T:  
Szkizofréniaspektrum és más pszichotikus  
zavarok. In: Füredi János, Németh Attila  
(szerk): A pszichiátria magyar kézikönyve.  
Medicina Könyvkiadó Zrt, 2015. 253–255.
83. ANGST J, MARNEROS A:  
Bipolarity from ancient to modern times:  
conception, birth and rebirth. The Journal of  
Affective Disorders 2001;67:3–19.
84. POHL E:  
Die Melancholie nach dem neuesten  
Standpunkte der Physiologie und auf  
Grundlage klinischer Beobachtungen. 1882.  
Verlag JG Calve'sche Buchhandlung, Prag,  
Bearbeitet von Eduard Pohl.
85. FOCKE A:  
Über cykliche Seelenstörungen,  
Correspondenz-Blatt dtsh. Gesellsch.  
Psychiatr. 1862; 21/22: 321–324.
86. FALRET JP:  
La folie circulaire ou folie à formes alterneis,  
Arch Gein Meid, 1879; 1: 52– 68.
87. ELP FAL:  
Melancholia typica – folie circulaire Falret,  
Correspondenz-Blatt dtsh. Gesellsch  
Psychiatr. 1862; 15/16: 225–229.
88. WEYGANDT W:  
Über die Mischzustände des  
manisch-depressiven Irreseins, 1899, JF  
Lehmann, München.
89. AKISKAL HS:  
Delineating irritable-choleric and  
hyperthymic temperaments as variants of  
cyclothymia, The Journal of Personality  
Disorders 1992; 6: 326–342.
90. AKISKAL HS, AKISKAL K:  
Cyclothymic, hyperthymic, and depressive  
temperaments as subaffective variants of  
mood disorders, Tasman A, Riba MB: Review  
of Psychiatry 1992; 11: 43–46, The American  
Psychiatric Press, Washington, DC.
91. AKISKAL HS, MALLYA G:  
Criteria for the 'soft' bipolar spectrum:  
treatment implications, Psychopharmacology  
Bulletin 1987; 23: 68–73.
92. PERUGI G, AKISKAL HS, MICHELI C,  
MUSSETTI L, PAIANO A, QUILCI C, ROSSI L,  
CASSANO GB:  
Clinical sub-types of bipolar mixed states:  
validating a broader European definition  
in 143 cases. The Journal of Affective  
Disorders 1997; 43: 169–180.
93. AKISKAL HS, HANTOUCHE E,  
BOURGEOIS M, AZORIN JM, SECHTER D,  
ALLILAIRE JF, LANCRENON S, FRAUD JP,  
CHATENET-DUCHENE L:  
Gender, temperament and the clinical  
picture in dysphoric mixed mania: findings  
from a French National Study (EPIMAN).  
The Journal of Affective Disorders 1998; 50:  
175–186.
94. RIHMER Z (szerk):  
Depresszió, bipoláris betegség és  
öngyilkosság-prevenció. Oriold és társai,  
Budapest, 2014. 191–196.
95. EŐRY A, GONDA X, TORZSA P, KALABAY L,  
RIHMER Z:  
Affektív temperamentumok: a neurobiológiai  
alapotól a klinikai alkalmazásig. Orvosi  
Hetilap 2011;47:1879–1886.
96. AKISKAL HS, AKISKAL KK,  
HAYKAL RF et al:  
TEMPS-A: Progress towards validation  
of a self-rated clinical version  
of the Temperament Evaluation  
of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego  
Autoquestionnaire. The Journal of Affective  
Disorders 2005, 85:3–16.
97. RIHMER Z, AKISKAL KK,  
RIHMER A et al:  
Current research on affective temperaments.  
Current Opinion in Psychiatry 2010,  
23: 12–18.
98. RÓZSA S, RIHMER Z, GONDA X et al:  
A study of affective temperaments in Hungary:  
internal consistency and concurrent validity of  
the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R.  
The Journal of Affective Disorders 2008, 106:  
45–53.
99. VÁZQUEZ GH, TONDO L, MAZZARINI L,  
GONDA X:  
Affective temperaments in general population:  
a review and combined analysis from national  
studies. The Journal of Affective Disorders.  
2012 Jun;139(1):18–22.
100. BLEULER E:  
Die Probleme der Schizoidie und der  
Syntonie. Archiv für Psychiatrie und  
Nervenkrankheiten, vereinigt mit Zeitschrift  
für die gesamte Neurologie und Psychiatrie  
1922;78:373–399.
101. KLIERMAN GL:  
The spectrum of mania. Comprehensive  
Psychiatry 1981;22:11–20.
102. KLIERMAN GL:  
The classification of bipolar disorders.  
Psychiatric Annals 1987;17:13–17.
103. AKISKAL HS:  
Schema of Bipolar Subtypes. Psychiatric  
Clinics of North America 1999;22:517–534.
104. AKISKAL HS:  
The bipolar spectrum: new concepts  
in classification and diagnosis. In: Grinspoon  
L (ed): Psychiatry Update: The American  
Psychiatric Association Annual Review. Vol II.  
Washington, DC: American Psychiatric Press;  
1983:271–292.
105. GHAEMI SN, HSU DJ, KO JY,  
BALDASSANO CF, KONTOS NJ  
and GOODWIN FK:  
Bipolar spectrum disorder: A pilot study.  
Psychopathology 2004;37(5): 222–226.
106. AKISKAL HS:  
Delineating irritable-choleric and  
hyperthymic temperaments as variants of  
cyclothymia. Journal of Personality Disorders  
1992;6:326–342.
107. AKISKAL HS:  
Subaffective disorders: dysthymic,  
cyclothymic, and bipolar II disorders  
in the 'borderline' realm. Psychiatric Clinics  
of North America 1981;4:25–46.
108. AKISKAL HS, CHEN S, DAVIS GC et al:  
Borderline: an adjective in search  
of a noun. Journal of Clinical Psychiatry  
1985;46:41–48.
109. GUNDERSON JG, PHILLIPS KA:  
A current view of the interface between  
borderline personality disorder and  
depression. The American Journal of  
Psychiatry 1991;148:967–975.
110. AKISKAL HS, BOURGEOIS ML, ANGST J,  
POST R, MOLLER H, HIRSCHFELD R:  
Re-evaluating the prevalence of and  
diagnostic composition within the broad  
clinical spectrum of bipolar disorders.  
Journal of Affective Disorders. 2000;  
59(suppl 1):S5–S30.
111. BÁNKI MC, NÉMETH A:  
Klassifikációs rendszerek. In: Füredi János,  
Németh Attila (szerk): A pszichiátria magyar  
kézikönyve. Medicina Könyvkiadó Zrt,  
Budapest, 2015. 196–203.



112. SMITH DJ, HARRISON N, MUIR W, BLACKWOOD DH:  
The high prevalence of bipolar spectrum disorders in young adults with recurrent depression: toward an innovative diagnostic framework. *Journal of Affective Disorders*. 2005 Feb;84(2-3):167–178.
113. ANGST J, GAMMA A, BENAZZI F, AJDACIC V, EICH D, RÖSSLER W:  
Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of Affective Disorders*. 2003 Jan;73(1–2):133–146.
114. ANGST J, SELLARO R, STASSEN HH, GAMMA A:  
Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions. *Journal of Affective Disorders*. 2005 Feb;84(2-3):149–157.
115. 'Make-Believes' in Psychiatry.  
By HM VAN PRAAG. Brunner/Mazel: New York. 1992.
116. AKISKAL HS, BENAZZI F:  
Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *Journal of Affective Disorders*. 2006; May;92(1):45–54.