

## 양극성 장애 환자의 첫 삽화에 따른 임상적 특징

연세대학교 의과대학 정신과학교실,<sup>1</sup> 국민건강보험공단 일산병원 정신과,<sup>2</sup> 한림대학교 의과대학 정신과학교실<sup>3</sup>  
 김윤기<sup>1</sup> · 이 은<sup>2</sup> · 전덕인<sup>3</sup> · 유 빈<sup>1</sup> · 석정호<sup>3</sup> · 조현상<sup>1</sup> · 김세주<sup>1</sup>

### Clinical Features Related to First Episode Polarity in Bipolar Disorder

Yun Ki Kim, MD<sup>1</sup>, Eun Lee, MD<sup>2</sup>, Duk-In Jon, MD, PhD<sup>3</sup>, Vin Yu, MD<sup>1</sup>,  
 Jung Ho Seok, MD<sup>3</sup>, Hyun Sang Cho, MD<sup>1</sup> and Se Joo Kim, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

**Objectives** : It has been reported that first episode polarity affected the course and the prognosis of bipolar disorder. However, there is remarkable paucity of information regarding first episode polarity in bipolar disorder. We investigated the clinical characteristics related to the first episode polarity of bipolar patients who had been hospitalized.

**Methods** : Analyses were based on the medical documents of 520 bipolar patients who had been hospitalized in 4 hospitals. We examined clinical features of the current episode, demographics, past treatment history, suicidal attempt history, family history and comorbidity. Clinical characteristics were compared between manic onset and depressive onset patients.

**Results** : The mean age of the patients was 36.7 years old ; they had 2.1 number of admission history and 6.6 years of illness duration. The patients beginning with depressive onset was 39.4%, and they had more diagnosis of bipolar II disorder, more number of suicidal attempts and reported more depressive mood during index admission than manic onset patients.

**Conclusion** : Depressive onset is a common presentation in bipolar disorder. It is necessary to give more attention to depressive episode in bipolar disorder. Prospective study needs to explore the correlation of first-episode of polarity and course of the illness in the future. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2007;46(4) :352-356)

**KEY WORDS** : Bipolar disorder · Clinical characteristics · First episode.

## 서 론

양극성 장애의 우울 삽화에 대한 관심이 최근 들어 증가하고 있지만 그동안 양극성 장애에 대한 연구는 대부분 조증 삽화를 중심으로 이루어졌으며 우울 삽화 상태에 대한 연구나 관심은 드물었다.<sup>1-3)</sup> 양극성 장애의 우울 삽화는 임상적 중요성에 비해 간과되어 온 편이며 단극성 우울증으로 잘못 진단되는 경우가 드물지 않았다.<sup>4,5)</sup> 양극성 장애의 증상 기간의 2/3는 우울 삽화가 차지하며<sup>6)</sup> 전체 양극성 장애의 50~66%는 우울 삽화로 발병한다.<sup>6-9)</sup> 양극성 장애를 단극성 우울증으로 진단하게 되는 경우 항우

울제를 투여 받게 된다면 환자의 증상이 조증으로 변하거나 순환이 빨라지는 현상이 나타나는 문제가 있을 수 있다.<sup>10-12)</sup>

양극성 장애는 첫 발병 삽화의 종류에 따라 서로 다른 임상 양상을 보인다는 외국의 연구들이 있다.<sup>7,13)</sup> 앞서 언급했듯이 조증 삽화보다는 우울 삽화로 시작하는 경우가 많다고 알려졌으며<sup>14)</sup> 첫 발병의 polarity가 향후 경과 중 더 우세하게 발생하는 삽화의 polarity의 예측인자라는 연구도 있다.<sup>9)</sup> 우울 삽화로 시작하는 경우 조증이나 경조증 삽화로 시작하는 경우보다 정신병적 증상의 동반 비율은 낮은 반면, 더 잦은 우울 삽화, II축 질환의 공존, 자살시도력 및 긴 유병기간을 보이며 만성화하는 것으로 보고되고 있다.<sup>9,15)</sup>

그간 첫 삽화의 종류와 양극성 장애의 임상 및 치료에 관한 연구는 국내를 비롯하여 외국에서도 드물었으며 더욱이 대규모의 양극성 장애 환자를 대상으로 한 연구는 매우 드물었다. 본 연구는 우리나라 대학병원 및 종합병원

접수일자 : 2007년 5월 7일 / 심사완료 : 2007년 7월 10일

Address for correspondence

Eun Lee, M.D. Department of Psychiatry, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, 1232 Baekseok-dong, Ilsandong-gu, Goyang 410-719, Korea  
 Tel : +82.31-900-0480, Fax : +82.31-900-0481

E-mail : leeeun@korea.com

본 연구의 요지는 2006년 대한신경정신의학 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

에 입원하였던 양극성 장애 환자를 대상으로 첫 삽화의 종류에 따른 임상적 차이점을 살펴보고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

2001년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원, 세브란스정신건강병원, 국민건강보험공단 일산병원, 한림대학교성심병원 정신과에 입원하였던 환자 중 DSM-IV<sup>16)</sup> 진단 체계에 근거하여 양극성 장애로 진단받았던 환자의 의무기록을 조사하였다. 조사 기간 중 2번 이상 입원했던 경우에는 첫번째 입원을 기준으로 하였다. 입원 기록을 검토하여 기질성 장애가 공존된 상태이거나 선행된 경우, 심각한 의학적 질병이 있어 조증 삽화의 진단이 의심스러운 경우, 다음 입원에서 정신과 주진단이 바뀐 경우 등은 연구 대상에서 제외하였다.

### 방 법

과거 입원 기록을 검토하여 대상군의 입원 당시 연령, 성별, 교육수준, 직업상태, 사회경제적 상태와 같은 인구학적 자료를 수집하였고 과거력 관련 변인으로는 첫 발병 삽화 당시의 나이 및 진단, 첫 치료를 받은 나이 및 진단, 첫 입원의 나이 및 진단, 치료약물, 과거 입원 횟수, 정신과적 가족력, 자살 시도의 과거력 등에 대해 조사하였다. 비교군의 분류는 첫 발병 삽화를 기준으로 삼았다. 첫 발병 삽화는 환자 혹은 가족의 보고를 근거로 삼았으며 일치하지 않거나 불분명한 경우는 누락처리 하였다. 또한, 조사 대상 입원 동안의 입원 기간, 입원시의 진단, 삽화의 종류, 정신병적 증상의 유무, 정신과적 공존질환, 입원 기간 중의 체중변화, 퇴원시 처방 약물, 퇴원의 유형 등에 대하여 조사하였다. 각종 질환의 진단 및 삽화, 정신병적 증상의 진단은 퇴원 요약지에 기록된 최종 진단을 기준으로 하였다. 평가의 신뢰도를 높이기 위해 연구진은 의무기록 조사법, 양극성 장애의 임상적 특성 및 경과, 진단 기준 등에 대해 사전에 충분한 회의를 통해 기준을 마련하였으며 평가자의 임의적 판단을 줄이기 위해 의무기록 정보가 불충분할 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 양극성 장애로 진단하여 자료로 삼은 연구 대상은 총 601명이었으며 이중 첫 발병 삽화의 진단이 누락된 81명을 제외한 총 520명을 최종 분석에 포함하였다. 누락된 81명은 분석된 520명과 인구학적, 증상학적 측면에서 유의한 차이가 없었다.

### 통계 분석

첫 발병 삽화에 따라 경조증 혹은 조증 삽화로 시작한 환자군과 우울 삽화로 시작한 환자군으로 나누고 나이, 성별, 교육 기간, 직업 상태, 첫 발병 삽화 나이, 유병 기간, 입원 횟수, 자살시도의 과거력, 정신과적 공존 질환 등의 변수에 대해 비교하였다. 조사 대상 입원의 진단, 입원 기간, 우울감, 자살 사고 등의 임상 변인에 대해서도 비교하였다. 모든 통계는 SPSS 11.0 윈도우용 프로그램을 사용하여 분석하였으며 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

## 결 과

### 연구 대상의 인구학적 특징

연구 대상 520명의 사회인구학적 특징 및 임상 변인을 표 1에 기술하였다. 평균 나이는  $36.7 \pm 13.2$ 세였으며 남자는 234명(45%), 여자는 286명(55%)이었다. 학력과 결혼 상태 변인에서 남녀간 차이를 보였으나 그 이외에는 차이를 보이지 않았다(학력의 경우 남성  $13.2 \pm 3.4$ 년, 여성  $12.5 \pm 3.4$ 년,  $t = 2.246$ ,  $p = 0.025$ ; 결혼 상태의 경우 남성의 39.4%가 기혼, 여성의 60.6%가 기혼,  $\chi^2 = 6.8$ ,  $p = 0.01$ ). 정신과적 가족력은 152명(30.5%)에서 보고되었는데 기분 장애가 65명으로 가장 많았고 알코올 사용장애가 27명, 정신분열병이 21명 순이었다.

환자들은 평균  $6.6 \pm 8.0$ 년의 유병기간과  $2.1 \pm 3.0$ 회의 입원경력을 가지고 있었다. 정신과적 질환의 공존은 87명에서 보고되었는데 알코올 의존이 28명, 인격장애가 28명으로 가장 많았다. 자살시도의 과거력이 있는 환자는 66명이었으며 그 방법으로는 약물과다복용 24명, 손목 자해 15명, 투신 9명, 목매기 7명, 방화 1명 등의 순서로 나타났다.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of the subjects

Variables	Valid N	Values
Age (year)	520	$36.7 \pm 13.2$
Sex (M/F)	520	234/286
Education (year)	498	$12.8 \pm 3.3$
Keeping a job (yes/no)	515	358/197
Marital status (married/unmarried)	516	274/242
Family history of psychiatric illness (%)	499	30.5
Psychiatric comorbidity (%)	488	18.0
History of suicidal attempt (%)	504	13.1
Number of admission	465	$2.1 \pm 3.0$
Duration of illness (year)	497	$6.6 \pm 8.0$

### 조사 대상 입원의 특징

환자들의 대부분은 조사 대상 입원시 조증 삽화였으며(436명) I형 양극성 장애로 진단되었다(492명). 정신병적 증상을 동반한 경우는 243명으로 전체의 46.5%에 해당하였다. 전체의 34%인 157명은 조사 대상 입원이 첫 입원이었으며, 그 중 80명은 이번 입원이 첫 발병 삽화였다. 입원 당시 Global Assessment Function(GAF) 점수는 평균 36점이었으며 평균 입원 기간은 31일이었다.

환자들은 입원 기간 중 평균 2.6 kg의 체중 증가가 있었다. 퇴원 요약지에 표기된 퇴원 당시의 상태는 80%가 부분회복 혹은 완전 회복 상태였고 자의 퇴원이 9.4%, 회복되지 않은 상태에서 퇴원한 경우가 6%였다.

### 연구 대상의 첫 삽화

연구 대상의 첫 삽화 발병 당시의 평균 나이는 30.1세였고 310명(59.6%)이 첫 삽화로 조증을 경험하였다고

보고하였으며 5명(1.0%)은 경조증, 205명(39.4%)은 우울증을 보고하였다. 환자들의 첫 입원 나이는 평균 31.5세였으며 첫 입원시 양극성 장애라고 진단받은 경우는 전체의 77.6%인 398명이었다. 첫 입원시 48명(9.4%)은 우울증으로, 25명(4.9%)은 정신분열병으로, 21명(4.1%)은 달리 분류되지 않은 정신병적 장애로 진단 받았다. 첫 삽화가 우울 삽화였던 환자들은 첫 입원 및 첫 치료시 양극성 장애 보다 우울증으로 진단받는 경우가 유의하게 더 많았다(표 2). 첫 입원시 정신병적 장애로 진단받은 환자의 수는 첫 삽화에 따라 차이를 보이지는 않았으며( $\chi^2=0.917$ ,  $p=0.518$ ) 유병 기간 및 과거 입원 횟수에서 역시 두 군간의 차이는 없었다.

첫 삽화가 우울 삽화였던 환자들은 조증 삽화가 첫 삽화인 환자 보다 자살 시도의 과거력이 유의하게 많았으며 인격 장애의 공존 여부는 경향성 수준에서 더 높았다( $\chi^2=3.799$ ,  $p=0.071$ ). 또한 첫 입원 및 첫 치료 당시 우울증

**Table 2.** Differences between (hypo)manic onset group and depressive onset group

	(hypo)Manic (N=315)	Depressive (N=205)	t/ $\chi^2$	p
Age of the first episode	30.1±11.7	29.9±12.6	0.2	0.881
Diagnosis of first treatment (%)				
Bipolar disorder	255 (81)	79 (39)	187.5	<0.001*
Unipolar depression	3 ( 1)	99 (48)		
Psychotic disorder	34 (11)	11 ( 5)		
Others	4 ( 1)	4 ( 2)		
Missing	19 ( 6)	12 ( 6)		
Age of the first admission	30.9±12.6	32.4±12.9	-1.3	0.198
Diagnosis of first admission (%)				
Bipolar/depression	262/3 (83/1)	136/45 (66/22)	69.1	<0.001
Psychotic disorder	31 (10)	15 ( 7)		
Others	2 ( 1)	2 ( 1)		
Missing	17 ( 5)	7 ( 4)		
Suicidal attempt history (%)	26 ( 8)	40 (20)	13.9	<0.001
Duration of illness (year)	6.5± 8.3	6.7± 7.5	-0.2	0.828
Number of admission	2.1± 2.9	2.0± 3.1	0.3	0.750
Comorbidity of personality disorder (%)	12 ( 4)	16 ( 8)	3.8	0.071
Index admission				
Age	37.0±13.1	36.5±13.3	0.4	0.678
Bipolar I/II/NOS (%)	307/3/5 (97/1/2)	185/15/5 (90/7/3)	17.0	<0.001
Current episode (%)				
(hypo)Manic	288 (91)	169 (82)	27.3	<0.001†
Depressed	17 ( 5)	23 (11)		
Psychotic features (yes/no)	155/160	88/117	2.0	0.178
Duration of admission (days)	30.3±23.1	31.6±26.9	-0.6	0.581
Suicidal ideation (%)	18 ( 6)	27 (13)	8.4	0.006
Prescription of antidepressant (%)	5 ( 2)	12 ( 6)	5.9	0.015

\* : comparison of diagnosis between bipolar disorder and unipolar depression, † : comparison of current episode between (hypo)manic and depressed episode. M : Manic, H : Hypomanic, D : Depressive

으로 진단 받은 경우가 유의하게 많았다. 교육 기간, 직업 상태, 결혼 상태, 정신과적 질환의 가족력, 정신과적 질환의 공존 변인에서는 첫 삽화에 따라 두 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(교육 기간,  $t=0.399$ ,  $p=0.69$ ; 직업 상태,  $\chi^2=0.37$ ,  $p=0.558$ ; 결혼 상태,  $\chi^2=0.932$ ,  $p=0.367$ ; 가족력,  $\chi^2=2.571$ ,  $p=0.113$ ; 공존 질환,  $\chi^2=1.667$ ,  $p=0.227$ ). 조사 대상 입원 당시의 GAF( $t=-0.232$ ,  $p=0.732$ ), 입원 중 체중 증가( $t=-0.115$ ,  $p=0.909$ ), 평균 입원 기간( $t=-0.55$ ,  $p=0.581$ ) 역시 차이를 보이지 않았다.

첫 삽화가 우울 삽화였던 환자들은 조사 대상 입원도 우울 삽화인 경우가 많았으며 II형 양극성 장애로 진단받은 경우가 많았다(표 2). 조사 대상 입원이 조증 및 경조증 삽화였던 환자들 중에서도 첫 삽화가 우울 삽화였던 환자들이 자살 사고( $\chi^2=8.39$ ,  $p=0.006$ ), 우울감( $\chi^2=7.42$ ,  $p=0.009$ ), 무조감( $\chi^2=6.00$ ,  $p=0.018$ ), 허무감( $\chi^2=4.89$ ,  $p=0.033$ )을 조사 입원 기간 동안 더 많이 보고하였다.

## 고 찰

본 연구는 입원 치료를 받았던 양극성 장애 환자의 임상적 특징을 4개 대학병원 및 종합병원 기관에서 520명이라는 대규모의 연구 대상에 대해 첫 발병 삽화에 따른 임상적 특징을 살펴보고자 하였다. 첫 삽화가 우울 삽화였던 환자들은 첫 입원이나 첫 치료뿐만 아니라 조사 대상 입원에서도 우울 삽화로 더 많이 진단되었고 조증이나 경조증 삽화로 입원하였더라도 우울감, 허무감, 무조감, 자살 사고와 같은 우울 증상을 호소하였다. 이는 우울 삽화로 시작한 경우 더 많은 우울 삽화를 겪는다는 외국의 연구 결과<sup>9,14</sup>)와 일치하는 소견이다. 더 많은 자살 시도력, II형 양극성 장애가 더 많은 점과 인격장애의 진단이 더 많았던 결과 역시 외국의 연구 결과와 부합한다.<sup>9,14</sup>)

과거의 양극성 장애의 첫 발병에 관한 관심은 주로 조증 삽화 혹은 정신병적 증상에 초점이 맞춰졌으며<sup>3)</sup> 연구 역시 우울 삽화에 대해서는 중요하게 다루어지지 않은 경향이 있었다. 본 연구에서는 40%가 우울 삽화로 시작하였으며 이들 중 48%가 첫 치료시 단극성 우울증으로 진단받았다. 첫 발병 삽화가 우울 삽화였던 환자들 중 처음에 단극성 우울증을 진단받은 사람은 양극성 장애로 진단받은 사람보다 유병기간이 3년이나 길었으며(8.06년 vs 4.94년,  $t=2.80$ ,  $p=0.006$ ) 첫 발병 삽화로부터 첫 입원까지 걸리는 기간 역시 더 길었다(3.28년 vs 1.58년,  $t=1.85$ ,

$p=0.066$ ). 이는 양극성 장애 환자 및 치료자가 우울 삽화를 인지하지 못하였을 가능성(under recognize)을 시사한다. 또한 단극성 우울증으로 진단받은 경우 제대로 진단받고 치료받기까지의 기간이 길어졌을 가능성도 있다.

양극성 장애의 우울 삽화를 단극성 우울증으로 진단하여 항우울제만으로 치료하는 경우 조증 삽화가 유발되거나 기분 삽화의 빈도가 늘어나고 주기가 빨라지는 등 경과를 악화시킬 수 있다는 연구들을<sup>10-12)</sup> 고려할 때 조증 삽화의 과거력이 없는 우울 삽화일지라도 양극성 장애의 진단 가능성은 배제하기 어려울 것이다. 우울 삽화인 환자를 양극성 장애로 의심하는 것은 쉽지 않으나 양극성 장애의 가족력, 정신병적 증상의 동반, 약물에 의한 (경)조증 유발력, 비전형적 우울 증상, 정신운동 지체 등이 있을 경우 양극성 장애의 가능성을 의심해 볼 수 있다.<sup>17)</sup>

양극성 장애에 동반되는 정신병적 증상은 나쁜 예후 인자로 작용하는데<sup>18,19)</sup> 조증 삽화로 시작한 환자들에게서 더 많다고 알려져 있다.<sup>9,14)</sup> 본 연구 결과 정신병적 증상의 유무, 과거 입원 횟수, 유병 기간, 직업상태, 결혼 상태, 조사 대상 입원 당시의 GAF등은 첫 삽화에 따른 차이를 보이지 않았다. 이것은 본 연구가 비교적 증상이 심각하였을 입원 환자들을 대상으로 이루어진 것과 관련될 수 있다. 입원이 필요한 수준의 양극성 장애 환자들은 정신병적 증상을 동반한 비율이 높을 수 있으며 우울 삽화로 시작한 경우라도 증상이 심각하고 기능 및 경과가 좋지 않은 환자들의 비율이 높았을 가능성이 있다. 앞서 언급한 두 가지 외국의 연구가<sup>9,14)</sup> 외래 치료 중인 환자들을 대상으로 이뤄졌다는 점은 위의 가정을 뒷받침한다. 본 연구에서 조사 대상 입원 삽화가 조증 혹은 경조증 삽화인 경우가 전체 연구대상의 88%에 해당하였고 정신병적 증상을 동반한 비율이 46.5%로 외국의 보고<sup>20)</sup> 중에서도 높은 편이라는 점에서 더욱 가능성이 있다. 또 외국 연구의 경우 첫 발병 삽화가 우울 삽화인 경우가 50% 이상인데 반해 본 연구에서는 조증 삽화인 경우가 더 많았다.<sup>15,21)</sup>

본 연구의 제한점으로는 후향적 디자인으로 인한 신뢰도 문제와 입원한 양극성 장애 환자만을 대상으로 하였다는 점이 있다. 후향적 디자인으로 시행함에 따라 삽화의 기간, 횟수 등을 파악하지 못하였고 환자나 보호자의 보고를 데이터로 삼아야 하는 문제가 있었다. 일반적으로 보고되는 것보다 늦은 첫 삽화 연령, 조증으로 시작한 경우가 더 많다는 결과 및 경조증으로 시작한 경우가 매우 적게 보고된 결과 등은 이러한 후향적 연구 설계의 한계를 반영한 것일 수 있다. 그러나, 첫 발병 삽화, 첫 진단에 대한 조사는 전향적 연구 설계가 어려우며 환자들이 언

제든지 병원을 옮길 수 있는 우리나라의 진료 현실에서는 연구시 환자의 진술에 의존할 수밖에 없다. 또한 입원한 양극성 장애 환자만을 연구 대상으로 삼았으므로 본 연구의 결과가 전체 양극성 장애 환자를 대표한다고 볼 수는 없다. 본 연구의 결과는 좀더 중증의 환자들에 한정지어 해석되어야 할 것이다. 아울러, 향후 장기적인 관점에서 본 연구의 대상들에 대한 외래 경과 추적 연구를 진행되어야 할 것이다.

## 결론

본 연구는 입원 치료를 받았던 양극성 장애 환자의 임상적 특징을 4개 기관에서 520명이라는 대규모의 연구 대상에 대해 살펴본다는 점에서 의의가 있다. 본 결과는 양극성 장애의 조증 삽화뿐 아니라 우울 삽화의 양상 및 경과에도 관심을 기울여야 하는 근거를 제시하고 있다. 우울 삽화로 시작하는 양극성 장애의 경우 우울증으로 진단 받는 경우가 많았으며 보다 많은 자살 시도의 과거력을 보였다. 향후 첫 삽화의 종류와 임상 경과와의 상관성에 대한 외래 추적 연구가 필요할 것이다.

**중심 단어 :** 양극성장애 · 임상적 특징 · 첫 삽화.

## REFERENCES

- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Meston OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-1024.
- Tohen M, Zarate CA, Hennen J, Khalsa HK, Strakowski SM, Gebre-Medhin P, et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: Prediction of Recovery and First Recurrence. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2099-2107.
- Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Moller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59:S5-S30.
- Hirschfeld RM. Bipolar depression: the real challenge. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2004;14 Suppl 2:S83-88.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-537.
- Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 317:1-34.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press;1990.
- Perugi G, Micheli C, Akiskal HS, Madaro D, Socci C, Quilici C, et al. Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:13-18.
- Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strauss A, Moller HJ. Mixed depressive features predict manifold switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004;78:149-152.
- Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2001;62:249-255.
- Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chessick CA, Allen MH, Dennehy EB, et al. Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2006;67:48-55.
- Turbey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:110-119.
- Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47:433-437.
- Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006;93:13-17.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. 4th Ed. Washington DC, American Psychiatric Association;1994.
- Bowden CL. A different depression: clinical distinction between bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord* 2005;84:117-125.
- Strakowski SM, Williams JR, Sax KW, Fleck DE, Delbello MP, Bourn ML. Is impaired outcome following a first manic episode due to mood-incongruent psychosis? *J Affect Disord* 2000;61:87-94.
- Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004;81:123-31.
- Pope HG, Lipinski JF. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness. A reassessment of the specificity of "schizophrenic" symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35: 811-828.
- Thase ME. Bipolar depression: issues in diagnosis and treatment. *Harv Rev Psychiatry* 2005;13:257-271.