

# Psikoz Manik-Depresiften İki Uçlu Bozukluğa: Tanım ve Yaklaşımında Neler Değişti?

Olca YAZICI<sup>1</sup>, Timuçin ORAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, İstanbul*

<sup>2</sup>*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

İki uçlu bozukluk kavramının doğum ve gelişme öyküsünü anlayabilmek için geriye, daha iyisi en geriye gitmek gerekir. Klasik dönemde melankoli teriminin maniye göre sınırlarının çok daha iyi çizilmiş olduğu görülmektedir: Hipokrat öncesinde Crotona ve diğerlerinin, psikopatolojik süreçleri beden sıvılarıyla beynin etkileşimi şeklinde açıklama kuramına dayanarak, kara safra şeklinde adlandırılan, bir aşırı keder ya da benzeri mental bozukluklar durumu. Mani terimi ise, daha bulanık olarak, mitoloji ve şiirlerden kaynaklanan bir kökene ve çeşitli çağrışımlara sahipti: Bir olaya yönelik aşırı öfke ya da ekstasyon durumundan, biyolojik bir hastalık ya da kutsal bir duruma ya da hafif biçimleriyle bir kişilik özelliğine uzanan çok anlamlı bir kavram.<sup>1</sup> Hipokrat'ın melankoliyi, 'kara safranın beyin üzerindeki etkisiyle ruhun kararması' şeklinde tanımlamasıyla, ilk kez, akıl hastalığı ile beyin biyokimyası arasında bir ilişki kurulmuş olması bir gerçek ise de, modern mani kavramına en fazla yaklaşan (öfori, grandiyözite, psikomotor ekstasyon, iritabilite, psikotik özellikler), üstelik mani ve melankoli etiyojilerinin aynı ve bunların tek bir hastalığın iki farklı görünümü olduklarından söz eden kişi Kapadokya'lı Aretaeus oldu. Bu nedenle Aretaeus iki uçlu bozukluğun ilk babası sayılabilir.<sup>2</sup> Nitekim, onun görüşleri 18.yy'a kadar genelde bilimsel alana hakim olmuştur.

Onsekiz ve 19.yy'da, akıl hastanelerinin ortaya çıkması hastaların sistematik olarak incelenmesine olanak sağladı. Esquirol 1840'da, günlük söylemde "yüceltilmiş bir keder alışkanlığı" anlamında kullanılmakta olan melankoli teriminin, şairlere bırakılarak terk edilmesi gerektiğini, bu bozukluğun aşırı bir kederle ilişkili bir beyin hastalığı olup, altında da temelde bir 'afektif bozukluğun' yatıyor olabileceğini söyleyen ilk psikiyatr oldu. Bu görüş, Anglo-Sakson literatürüne Henry Maudsley'in

'afektif bozukluklar' terimiyle geçti. Griesinger 1845'de, melankoliden maniye geçişlerin altını çizdi ve mevsimsel afektif değişimleri vurguladı. Delasiauve, bu halin depresyon duygusunun sürekli ve aşırı olmasından ibaret olduğunu söyleyerek, 'depresyon' terimini teknik anlamda ilk kez kullanan kişi oldu.<sup>3</sup> Bu terim giderek yaygınlaştı ve yüzyılın sonunda 'mental depresyon' terimi, melankolinin yerine geçmeye başladı. Ancak, modern iki uçlu bozukluk kavramının doğuşunu sağlayan ve onun asıl babası olarak görülen kişi Falret oldu. Falret, 1851'de, 'folie circulaire' adını verdiği ve manik, depresif ve süresi belirsiz normal ara dönemler şeklinde gidiş gösteren bir hastalıktan söz ederek, iki uçlu bozukluğu ayrı bir hastalık antitesi olarak ortaya koyan ilk kişiydi. Üç yıl sonra Baillarger, Falret'in kavramına benzer ama interval varlığını önemsiz gören 'folie a double forme'u tanımlayarak, Falret'e karşı çıktı. Bu konuda tartışmalar sürerken 1863'de Kahlbaum Falret'i destekledi ve 1884'de 'circular insanity' kavramının genelde kabullenildiğini bildirdi.<sup>4</sup>

Bu gelişmelerin sınıflandırmaya yansımaları ise, Avrupa'da 18. yy sonlarına kadar Hobbes'un "bağlantıcılık ve bağlantı psikolojisi" yoluyla, sonraları da Kant ve Stewart'ın başını çektiği "fakülte psikolojisi" görüşü ile oldu. Pinel ve çağdaşları gibi psikiyatrlar bağlantıcılığı terk ederek fakülte psikolojisine dönünce, günümüzde de etkisini hala sürdüren 19. yy'ın ilk temel sınıflandırması ortaya çıktı: Zihinsel işlevler, zeka ile ilgili "entellektüel", duygularla ilgili "emosyonel" ve istençle ilgili "volisyonel" fakülte-ler şeklinde ayrıldı. Daha sonraları Berrios, ilk grubun şizofreni ve paranoya ile, ikinci grubun duygudurum bozuklukları, üçüncü grubun ise psikopati ile ilişkili olduğundan söz etti.<sup>5</sup> Böylece Linneus'un klasik sınıflandırma tarzının yerini daha ampirik, belirtilerin birbiriyle kıyaslanmasına dayalı, dağılım sıklığını ve etiyojijiyi

tartışan, giderek buna zaman boyutunu da katan bir yaklaşım oluştu. Doğal olarak da organik bakış ve genetik öne çıkmış oldu. Öte yandan karşı görüş ise, akıl hastalıklarının aslında tek bir hastalığın zaman içinde farklı klinik görünümüne şekline ortaya çıkmasından ibaret olduğunu ileri sürmekteydi. Bugün baktığımız noktada bu görüşün aslında en çok manik-depresif hastalık için doğru görünmesi ilginçtir. Manik-depresif hastalık hem organik ve genetik görüğe, hem de tek hastalığın çok farklı görünümüne ortaya çıkabileceği görüşüne çok yakın bir örnek oluşturmaktaydı. Bu yüzyılın duygudurum bozukluklarının değerlendirilmesine şu katkıları oldu: a) Hastalık salt bilişsel veya entelektüel değil ama onların da katkısıyla, temel olarak bir duygulanım hastalığıdır. b) Döngüsel ve yineleyicidir. c) Beyinde bir izdüşümü vardır. d) Genetik özelliği belirgindir. e) Endojen niteliktedir. Böylece, 1899'da ilk kez "Manik-Depresif Hastalık" teriminin kullanılması bir yüzyıldan diğerine geçişe de tesadüf etmiş oldu.<sup>4</sup>

Avrupa'da bunlar olurken Adolf Meyer'in bakış ve sınıflandırma biçiminin baskın olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde, psikolojik ve sosyal etmenlere ağırlık veren yaklaşımıyla kesitsel bakış, Avrupa'nın uzunlamasına bakışından farklı bir tarz taşıyordu. Belki ironik olarak görülebilecek bir durum ise, o yıllarda Amerika kıtasında uzunlamasına bakışa yalnızca psikanalizin önem vermesi ve tıpkı organik bakış gibi etiyojolojiye atıfta bulunmasıydı. Tarif etmeye dayanan betimleyici bakış etiyojolojiyi özellikle dışlamaya çalışmaktaydı. Oysa etiyojolojik yaklaşım, sınıflandırmanın da ister istemez etkilendiği reaktif-endojen, nörotik-psikotik, primer-sekonder ayrımlarını içermekteydi.<sup>1</sup> Pinel "Nosografi" adlı kitabında maniye tarif ederken ilk kez hezeyanlı ve hezeyanlı olmayan iki ayrı tablodan söz etmiştir. Heintz ise dört tip mani tanımlamıştır: Simplex (saf öfke), ecstasica (delilik), ecnoa (öfkeye eşlik eden delilik-folly) ve catholica (adi öfke). Maniye ait olmadığını düşündüğü demonmani, erotomani, öfkeli melankoli, likantropi, mania cum tristia (hüzünlü mani), continua acuta, continua chronica, periodica, melankoli saltans (vahşi sıçrama dürtüsü) ve nimfomaniyi ise dışlamıştır.<sup>6</sup> Hastalığın melankoli ucundaki gelişmeler de hemen hemen maniye koşut seyretmiştir. Geçen yüzyıl başlarında daha fizyolojik bir terim olan depresyon, bazen melankoli ile eş anlamlı, bazen de birbirlerinin belirtisi olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>3</sup> Birçoklarının aksine Kraepelin, depresyonu bir belirti olarak değil, depresif durumlar başlığı altında bir kategori olarak kullanmıştır.<sup>7</sup> Doğal olarak 19. yy ortalarında gelişen klinik-anatomik bakış açısı yanında, Kahlbaum'un psikiyatriye çok önemli bir katkısı olarak hatırlanması gereken kesitsel ve uzunlamasına değerlendirme ayrımı, duygulanım semiyolojisinde kararlılık aranması-yani düzen, yoğunluk, ritim ve benzeşim bulunması ve kişilik kavramı ile ayırıcı tanı kavramının ortaya çıkması, psikiyatrik hastalık tanımında önemli değişiklikler yapmıştır. Bütün bu gelişmelerin ışığında Falret ve Baillarger'in mani ve melankolinin ayrı hastalık tabloları değil, birbiriyle yer değiştiren, arada da sakin dönemlerin bulunduğu "sirküler tipte delilik" ol-

duğu konusundaki ısrarı daha iyi anlaşılabilir. Sonraları "değişken kişilik" tanımı ile genetik temele gönderme yapılırken, "formes frustre" tanımıyla da bu hastalıkların tesadüfi beraberlikleri tartışılmıştır.<sup>2</sup>

Bütün bu tartışmalara noktayı koyan ise, 1921'de Kraepelin olmuş ve bu üç hastalık (biri de sonradan önemini yitiren amentia'dır) durumu arasında farklılık olmadığını, hastalığın periyodik seyirli ve döngüsel nitelikte olduğunu söylemiştir. Modern psikiyatrinin babası sayılan Kraepelin, önce 1896'da endojen psikozları, dementia praecox ve manik-depresif delilik olarak ikiye ayırmış, 1899-1915 arasındaki uzunlamasına gidiş gözlemi sonunda, tüm melankoli ve mani biçimlerini 'manik-depresif hastalık' başlığında birleştirirken, hastalığın tam düzelen ara dönemlerle gittiğini, bu gidiş sırasında hastaların çok farklı hastalık biçimleri sergileyebildiğini ve hastalığın ailesel yükünlük gösterdiğini vurgulamıştı.<sup>7</sup> Böylece Kraepelin, o zamana kadar parçaları üzerinde çalışılan mozaik tabloya uzaktan ve birleştirici bir bakışla yaklaşmış oluyordu. Bu yaklaşımıyla manik-depresif hastalık tanı izlemine katkısı göz kamaştırıcı oldu. Ancak, bu 'uzak plan' çekim, tek uçlu ve iki uçlu bozukluk ayrımını dışlayarak, tüm afektif bozuklukları manik-depresif çatısı altına almak gibi bir sakinca yaratmıştı. Bu sonuç daha sonraları 'Falret'den bir adım geri düşmek' olarak da görülecekti. Ancak, Kraepelin de tanımının tüm hastaları kapsamadığını farkederek bunu vurgulamıştı. Kraepelin'e göre farklı tipler için ortak bir genetik geçiş söz konusuydu ve bu özellik ailede manik ya da depresif olguların yığılması şeklinde kendini gösterir, hastalar uzun süreler izlendiğinde birinden diğerine geçiş sık sık gözlenebilirdi. Çoğu olguda hastalısız ara dönemleri izleyen yinelemeler görülürdü ve hastalık dönemleri genellikle hastanın alışılmış mizacının aksi yönünde oluyordu. Kraepelin, yaşanan talihsiz olaylar nedeniyle ortaya çıkan psikojenik depresif durumların varlığını da kabul etmiş ama, manik-depresif rahatsızlığın kalıtsal olduğuna inanmıştı. Böylece, manik depresyon bir zihinsel işlev bozukluğu olarak kabul edilmiş ve beyindeki bozukluğun temelinde fizyolojik işlevlerdeki değişikliklerin olduğu varsayılmıştır. Psikojenik depresyonlardaysa bu tür biyolojik etkenlerin yerinin olmadığı düşünülmüştür. Kraepelin'e tepkiler başlıca iki alanda gelişti:<sup>2,8</sup> Bleuler, manik-depresif hastalık kavramını her türlü duygudurum dalgalanmasına doğru genişletirken; dementia praecox kavramını da şizofreni adıyla, yıkımla sonlanan bir gidişin ötesine taşıdı. Ayrıca, 1900'de Wernicke, yalnızca mani ya da yalnızca depresyonlarla seyreden biçimlerin de olduğunu ve bunların manik-depresif hastalıktan farklı bozukluklar olduğunu ileri sürdü. 1928'de Kleist, 'tek uçlu ve iki uçlu afektif bozukluklar' kavramını getirdi. Ancak, bu görüşler fazla kabul görmedi ve Kraepelin'in yaklaşımı geçerliliğini korudu.

Görüldüğü gibi Kraepelin sınıflandırması hem ikicil (dualistik) hem de birleştiricidir. Depresyonları psikolojik olarak ortaya çıkanlar ve bedensel nedenlere bağlı olanlar şeklinde ayırdığı için dualistik, endojen duygulanım bozuklukları adı verilen gruptaki bozukluklar göz önüne alındığında ise birleştiricidir. Başka bir deyişle, Kraepelin

linik depresyon kavramını, DSM-IV-TR'deki ifadeyle, melankolik özellikli major depresif bozukluk tanısıyla sınırlandırmıştır.<sup>9</sup> Üstelik bu durum ile şimdi DSM-IV-TR ve ICD-10'da iki uçlu bozukluklar adı verilen durum arasında bir süreklilik olduğunu da ileri sürmüştür. 1957'de Leonhard, 'saf melankoli', 'saf mani' ve 'polimorf fazik bozukluklar' şeklindeki sınıflandırmasıyla, tek uçlu ve iki uçlu afektif bozukluklar yaklaşımını destekledi.<sup>8</sup> Bundan dokuz yıl, Falret'den de 150 yıl kadar sonra, 1966 yılı iki uçlu bozukluk için 'yeniden doğma' yılı oldu: O yıl Angst ve Perris'in bağımsız çalışmaları,<sup>2</sup> manik-depresif bozukluğun homojen olmadığını, tek uçlu gidishli bir depresif bozukluğun, genetik, cinsiyet, gidish ve premorbid kişilik özellikleri açısından 'iki uçlu gidishli' manik-depresif hastalıktan farklı olduğunu ortaya koydu. Perris'in çalışması, tek uçlu maninin ise, genetik olarak iki uçlu bozuklukla yakın ilişkide olduğunu, bu nedenle iki uçlu bozukluğun bir artefaktı gibi görülmesinin daha doğru olacağını ileri sürmekteydi.<sup>10</sup> Fakat ilk kez Falret'nin mani ve aile öyküsünün varlığı ile ayırttığı manik-depresif hastalık kavramı, "iki uçlu bozukluk" olarak betimleyici yaklaşımın temelini oluşturan ICD ve DSM sistemlerindeki yerini ancak 1980'lerde aldı.<sup>9</sup> Böylece, geçen yüzyıl duygudurum bozukluklarının sınıflandırılması konusundaki gelişmelerin hızla biçim aldığı dönem oldu. Leonard, Angst ve Peris'in yanısıra, Winokur, Clayton ve Reich, dört farklı ülkede birbirlerinden bağımsız olarak orta yaşlarda ya da daha sonra ortaya çıkan depresif bozuklukların manik ya da hipomanik nöbetler olmadan seyredebileceğini (tek uçlu depresif bozukluk) ve bunların daha erken yaşlarda başlayan manik ya da hipomanik belirtilerle nöbetleşe seyreden depresif bozukluklardan (iki uçlu bozukluk) farklı olduğunu ileri sürdüler. Bu iki affektif alt tip arasındaki en belirgin fark, iki uçlu bozukluk probandlarında duygudurum bozuklukları -özellikle iki uçlu bozukluk- açısından ailesel yüklülüğün fazla olmasıydı.

Yirminci yüzyılın ortasında manik-depresif hastalık hakkında önemli bir tartışma ortaya çıktı.<sup>8</sup> Manik-depresif hastalık Kraepelin'in dediği gibi geniş kapsamlı tek bir durumu mu temsil ediyordu? Yoksa Leonhard'ın (1957) önerdiği gibi -tek uçlu ve iki uçlu olarak- ikiye ayrılmaları mı uygundu?<sup>2,10</sup> Leonhard klinik seyir değişkenini vurgulamıştı; aynı hasta manik ve depresif dönemler geçirmişse iki uçlu olarak değerlendiriliyordu. O yüzyıl aynı zamanda, afektif bozukluklarda psikolojik etkenlerin yeri sorusunun da tartışmaya ağırlığını koyduğu bir dönem oldu. İlk yarıda psikolojik faktörler ve savunma düzeneklerinin aşırı önemsenmesiyle, 'hastalıklar' yerine 'reaksiyonlar' kavramı öne sürülmeye başlanmıştı. Ayrıca, dışsal psikososyal nedenlere bir 'reaksiyon' olarak ortaya çıkan (egzojen) ve temelde genetik özellikli, içsel biyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan (endojen) afektif bozukluk kavramları da tartışmaya bir süre hakim oldu. Nitekim, 1952'deki ilk Amerikan Tanı ve Sınıflandırma Sistemi, DSM-I'de, Meyer ve Freud'un ağırlığı hissediliyor ve 'manik-depresif reaksiyon'dan söz ediliyordu. Ancak, 1967'deki DSM-II'de, manik-depresif hastalığın, bir psikolojik reaksiyon olmaktan

çok, biyolojik faktörlerle ilgili olduğu vurgulanmaya başlandı. Sonuçta, endojen-egzojen ayrımı da, önce manik-depresif hastalık dışına, depresyona aktarılıp, sonra egzojen ve endojen denen depresyonlar arasında çok fazla ortak özellik ve geçiş olduğuna karar verilerek, kavramsal bir değişiklik, endojen ve egzojen 'belirti profili' depresyonlar anlamına kaydı.<sup>11</sup> Günümüze gelen son adımların, Feigner ve Spitzer'in, belirti ve bulguları tanımlama ve tanı için işleme dışlama ölçütleri geliştirme çabasıyla başladığı düşünülebilir. Bu çalışmalar, Research Diagnostic Criteria (RDC) ve Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS)'in ileri sürülmesine ve 1980'de DSM-III'ün ortaya çıkmasına yol açarak, iki uçlu bozukluğa günümüzdeki bakışı getirdi.<sup>1</sup>

Özetlersek, geçtiğimiz yüzyılda duygudurum bozuklukları alanında yaşanan pek çok gelişme arasından ikisi öne çıkmaktadır: 1) Manik-depresif ve şizofrenik durumlar arasında ayırım yapılması; 2) Sağlıkta için özgül ilaçların geliştirilmiş olması. Avrupa'ya kıyasla Amerika'da 60'lı, 70'li yıllara kadar şizofreni tanısı gereğinden fazla, mani tanısı ise daha az konuluyordu. Bu yıl 60. yılını kutladığımız lityum tuzunun önce manik hastalardaki huzursuzluk ve aşırı uyarılmışlığı azaltması, ardından da hastalığın ortaya çıkışını engellemesi, bu maddenin bir psikiyatrik hastalık için özgül olan ilk farmakoterapötik ajan olarak algılanmasına da neden oldu.<sup>12,13</sup> Dahası, Amerika'da 1969'da kullanılmaya başlaması ile psikiyatrların mani ve şizofreniyi ayıracak özelliklere dikkat etmesine ve tüm psikozların "şizofreni" olarak kategorize edilmesinin azalmasına büyük katkıda bulundu. Bütün bu kavramsal değişimler içinde belki hala en çok tartışılan kısmı, hastalığın başlangıçta adına da ilişik olan "psikoz" kavramı oluşturur. Psikoz geniş anlamıyla kullanıldığında, yani nevroz olmayan, kronik seyirli ve giderek yozlaştırma özelliği olan olarak tanımlandığında, hala bu hastalık psikozlar sınıfı içinde bir yerlerde kendine yer bulacaktır. Öte yandan dar anlamda kullanıldığında yani gerçeği değerlendirme yetisinin bozulması, sanrılar ve varsanılar bulunması olarak tanımlandığıdaysa, hastalığın kesitsel olarak psikotik olan ve olmayan dönemleri olduğu gibi (psikotik mani, psikotik depresyon), uzunlamasına başka alt grupların oluşması da mümkün olacaktır (hiç psikotik özellikli bir dönem geçirmemiş olmak ya da iyilik dönemlerinde tamamen düzelmesine karşın her dönemin mutlaka psikotik belirtilerle seyri gibi).<sup>14</sup> Günümüzde psikoz kavramını kategorik bir oluşum olarak değerlendirmek yerine, boyutsal bir yapı olarak gören bakış açıları da bulunmaktadır. Özellikle genetik bulgular, iki uçlu ve tek uçlu bozukluklar ile şizofreni arasında bir örtüşmenin bulunduğuna dikkat çekmekte, aile, ikiz, genom boyu bağlantı (GWAS) ve ilişki çalışmaları bu ayırımın bu kadar da kolay olamayacağına işaret etmektedir. İngiliz genetik çalışmacıları, bir eksenin mani, birinin depresyon, üçüncüsünün ise şizofreni olduğu 'üç boyutlu model'den söz etmektedirler.<sup>15</sup> Günümüzde hastalık fenomenolojisinde tartışılan bir başka nokta ise, bu iki uçlu bozukluk kavramının da yetersiz kaldığı ve daha geniş bir iki uçlu spektrum bozukluğunun varlığı şeklinde. Bu tartışmanın odağında

tek uçlu depresif bozukluk denen olguların, önemli bir bölümünün izlemde iki uçluya dönmesi yatıyor.<sup>16</sup> Mani ve özellikle hipomani tanısındaki yetersizlikler de bunun sorumlusu gibi algılanıyor. Sonuç olarak, bütün bunları tekrar Kraepelin'e bir selam olarak mı görmeli? Hayır ama belki şöyle düşünmek olasıdır: Psikiyatrinin gerçeği ararken izlediği yol biraz sarkaç gibi. Neyse ki, salınımı her seferinde daralan ve gerçeğe giderek yaklaşan bir sarkaç izlenimi de veriyor.

## Kaynaklar

1. Goodwin F, Jamison K. Manic Depressive Illness, 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.
2. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3-19.
3. Brink A. Depression and loss: a theme in Robert Burton's "Anatomy of Melancholy" (1621). *Can J Psychiatry* 1979; 24: 767-772.
4. Berrios GE. Melancholia and depression during the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 298-304.
5. Georgotas A. Concepts of Depression and Mania in Depression and Mania, Georgotas A, Cancro R, eds. New York: Elsevier Publishing; 1986: 3-19.
6. Hare E. The two manias: a study of the evolution of the modern concept of mania. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 89-99.
7. Jablensky A, Hugler H, Von Cranach M, Kalinov K. Kraepelin revisited: a reassessment and statistical analysis of dementia praecox and manic-depressive insanity in 1908. *Psychol Med* 1993; 23: 843-858.
8. Berrios GE. Depressive and Manic States During The Twentieth Century in Depression and Mania, Georgotas A, Cancro R, eds. New York: Elsevier Publishing; 1986: 13-23.
9. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
10. Perris C. The distinction between unipolar and bipolar mood disorders: a 25-years perspective. *Encephale* 1992; 18 (spec no 1): 9-13.
11. Georgotas A. Affective Disorders: Pharmacotherapy. In: Kaplan HI, Sadock BJ; eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984: 821-833.
12. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Aust N Z J Psychiatry* 1949; 33: 527-531.
13. Schou M. Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol Rev* 1957; 9: 17-58.
14. Pope HG Jr, Lipinski JF. Diagnosis in schizophrenia and manic depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 811-828.
15. Alunbaş K, Smith D, Craddock N. Rediscovering the bipolar spectrum. *Review for Future Neurology* (in press).
16. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 445-457.