

아증후군적 양극성 장애

제주대학교 의학전문대학원 정신과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 여의도 성모병원 정신건강과학교실,² 국립나주병원 정신건강의학과³
 김문두¹ · 전봉희¹ · 윤보현² · 박원명³

Subsyndromal Bipolar Disorder

Moon-Doo Kim, MD,¹ Bong-Hee Jeon, MD,¹ Bo-Hyun Yoon, MD,² Won-Myong Bhak, MD³

¹Department of Psychiatry, School of Medicine, Jeju National University, Jeju, Korea

²Department of Psychiatry, Yeouido St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Naju National Hospital, Naju, Korea

Subsyndromal bipolar symptoms are common during maintenance treatment and appear to be associated with relapse into an episode of the same polarity. This implies subsyndromal symptoms are an important problem in recurrent bipolar disorder and require more additive and infallible therapeutic intervention. Undetected, untreated subsyndromal states lead patients to have poor prognosis and quality of life. The combination of a long undetected illness and significant psychosocial impairment renders early identification and intervention vital for the treatment of bipolar disorders. Methods for early identification includes finding prodromes, using screening tools such as the HCL-32 (Hypomania Checklist-32) and the BSDS (bipolar spectrum diagnostic scale). Various augmentation treatment methods would be needed to reduce subsyndromal symptoms, especially, psychosocial treatment has the potential to help patients address the multiple psychosocial problems associated with this chronic illness. To overcome difficulties of diagnosing subsyndromal disorder and to treat it appropriately, a staging system was suggested by some researchers. It assumes that earlier stages have better prognosis and require simpler therapeutic regimens. Staging may assist in treatment planning and prognosis of bipolar disorder, and emphasize the importance of early intervention. Further research is required in this exciting and novel area.

Key Words Subsyndromal · Subthreshold · Bipolar disorder.

Received: September 15, 2011 / **Revised:** October 27, 2011 / **Accepted:** November 1, 2011

Address for correspondence: Moon-Doo Kim, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Jeju National University, 102 Jejudaehak-ro, Jeju 690-756, Korea

Tel: +82-64-754-3933, **Fax:** +82-64-717-1849, **E-mail:** mdkim66@jejunu.ac.kr

서론

정신질환은 최근 다양한 치료기술의 발전에도 불구하고 아직까지도 완전한 관해 상태를 이루기 어려우며, 가정과 사회 및 국가에 큰 부담을 주게 되는 질병군 중의 하나이다. 더욱이 이전에는 뇌신경계에 영향을 거의 미치지 않는 것으로 알려져 있던 정신질환들도 최근에는 뇌신경계에 구조적인 영향을 미치며 이에 따라 인지기능의 장애를 비롯한 다양한 잔존 증상들이 적절한 치료 이후에도 어느 정도 남는 것으로 밝혀지고 있다. 또한, 과거에는 환청과 망상, 조증과 주요우울삽화 등과 같은 주된 증상만을 치료하면 되는 것으로 생각하였으나, 이제는 과거에는 비교적 관심 밖이었던 환자들의 삶의 질의 문제에

좀 더 무게를 두고 이를 더욱 중요시하게 되는 사회적 분위기가 조성되면서 치료의 개념도 삶의 질에 중점을 두게 되었고, 이에 따라 환자들의 삶의 질에 영향을 많이 미치게 되는 잔존 증상 치료에까지 확장되고 있다.¹⁾ 특히, 양극성 장애의 경우, 과거에는 정신분열병과는 달리 Lithium을 비롯한 양극성 장애 치료제들을 사용하여 치료하였을 때 환자들의 기능이 병전의 수준으로 거의 완전히 회복되는 것으로 생각하였다. 하지만 최근의 연구들에서는 양극성 장애 환자들에서도 정신분열병 환자들과 비슷하게 잔존증상을 남기고 향후 재발의 가능성을 높이고, 삶의 질을 떨어뜨려 예후에 좋지 않은 영향을 미치는 것으로 밝혀지면서, 회복 후 기능의 완전한 회복에 대한 관심이 높아지고 있다.²⁾

최근에는 양극성 장애에서도 뇌신경계의 퇴행이 초기부터 일어나며, 조기진단과 치료가 이를 예방하는 최선을 방법이라는 생각으로 DSM-IV와 ICD-10에서 규정하고 있는 증후군적 양극성 장애의 범위를 넘어서는 양극성 스펙트럼 장애(조증이나 경조증이 나타나지 않음에도 불구하고 양극성 장애의 특성들을 가지고 있는 장애군)와 아증후군적, 역치하 증후군을 규정하려는 노력이 지속되고 있다.³⁾

이렇게 잔존증상, 아증후군적 증상, 양극성 스펙트럼 장애 등은 환자들의 삶의 질과 치료 및 진단에 중요한 임상적 의미가 있음에도 불구하고, 현재까지 이에 관련된 체계적인 문헌고찰이나 원저는 매우 드문 편이다. 특히 국내에서는 체계적인 정리가 된 바 없다. 따라서 본 고찰에서는 최근에 관심이 집중되고 있는 아증후군적 양극성 장애의 여러 측면을 고찰하고자 한다.

용어의 정의

본 연구의 목표는 증후군적인 증상에 미치지 못하는 증상을 보이는 환자군들의 특성을 살펴보는 것이다. 여기에는 잔존증상, 역치하 증상, 아증후군적 증상이 모두 포함된다. 잔존 증상은 치료가 끝난 후 남아있는 증상을 주안점으로 둘 때의 정의이며, 역치하 증상은 진단시와 치료 후를 모두 포함하여 생각할 때이며, 아증후군적 증상은 이를 모두 포함하되 진단 이전의 환자 상태도 먼저 포함하는 것으로 정의된다. 기존의 연구들에서는 이 세가지를 혼용해서 사용하는 경우도 있다. 따라서 본 연구에서는 아증후군적이라는 용어에 매달리지 않으면서 곳곳의 필요에 적합한 단어를 사용하여 기술할 예정이다.

일반적으로 아증후군적이라는 용어는 진단범주에 해당하는 증상의 수가 모자라거나 그 질병의 증상의 심각도를 측정하는 척도들에서 점수가 모자라는 것을 이야기 한다. 하지만 아증후군적인 증상이나 장애를 주제로 시도하는 연구들마다 이 기준을 달리 적용하여 연구결과의 해석에 혼란이 많다. 그래서, 최근 Tohen 등⁴⁾은 International Society for Bipolar Disorders(이하 ISBD)의 지원 하에 전문가 집단을 구성하여 임상과 연구 현장에서의 혼란을 줄이고 아증후군적 조증, 우울증 등의 정의에 대한 의견을 일치시키기 위해 조작적 정의를 시도하였다. 저자들은 아증후군적 우울증은 Hamilton Depression Rating(이하 HAM-D)나 Montgomery Asberg Depression Rating Scale(이하 MADRS) 점수 14점, Bipolar Depression Rating Scale(이하 BDRS) 16점 이하, HAMD 나 MADRS 8점 이상, BDRS 9점 이상으로, 아증후군적 조증의 경우에는 Mania Rating Scale(이하 MRS)나 Young Mania Rating Scale(이하 YMRS) 8점 이상, 14점 이하로 제시하고 있다. 이 분류 기준으로 나누었을 때, 향후 12개월 동안의 재발과 악화를 예견하는

정도가 집단 간 차이가 있다는 근거에 따른 것이다.

이런 아증후군적 양극성 장애의 조작적 정의에 더하여 최근에는 양극성 스펙트럼 장애의 개념이 소개되고 있다. 이는 현재 DSM-IV나 ICD-10의 경우에 양극성 장애는 조증과 경조증의 중요성이 너무 강조되어서 '양극성 장애가 곧 조증'이라는 개념을 양산하여 양극성 장애의 진단을 내릴 수 있는 범위를 크게 제한하게 되었고 결국에는 아증후군적 양극성 장애의 진단을 하지 못하여 치료가 실패하게 되는 경우가 많았기 때문이다. 양극성 스펙트럼 장애의 개념은 조증과 경조증이 없는 경우에도 양극성 장애의 특성을 가지고 있으며, 추후 양극성 장애의 경과를 밝게 되는 증상들을 가진 증상 집단을 이야기 한다. 즉, 조증 삽화나 경조증 삽화가 없는 양극성 장애의 아증후군적 유형 또는 양극성 장애의 전구증상군이라고 할 수 있겠다.

Table 1은 Ghaemi 등⁵⁾이 제안한 양극성 스펙트럼 장애의 정의이다. 이 기준에서는 양극성 장애의 가족력과 항우울제-유발성(경)조증이 매우 중요하게 판단되고 있는데, 이 두 특성이 양극성 장애를 예측하는데 있어 98%와 100%의 특이도를 보였기 때문이다. 그 이외의 기준들을 포함시킨 이유들은 다음과 같다 : 단극성 우울증은 삽화의 기간이 평균 6~12개월이나 양극성 우울증의 기간은 3~6개월이며, 25세 이전의 발병이 단극성 우울증과 2형 양극성 장애로 나중에 전환되게 하는 특성으로 여겨지며, 비전형 우울증상, 정신병적 우울증, 산후 우울증 등은 단극성 우울증보다 양극성 우울증에서 더 많이 발생하며, 기분과잉성격은 양극성 가족력의 특성이 있고, 항우울제의 재발예방효과는 기분조절제보다는 효과적이지 못하다. 이러한 양극성 스펙트럼 장애의 기준의 의미는 양극성 장

Table 1. Proposed definition for bipolar spectrum disorder⁵⁾

- A. At least one major depressive episode
- B. No spontaneous hypomanic or manic episodes
- C. Either of the following, plus at least 2 items from criterion D, or both of the following plus 1 item from criterion D :
 - 1. A family history of bipolar disorder in a first-degree relative
 - 2. Antidepressant-induced mania or hypomania
- D. If no items from criterion C are present, 6 of the following 9 criteria are needed :
 - 1. Hyperthymic personality(at baseline, nondepressed state)
 - 2. Recurrent major depressive episodes (> 3)
 - 3. Brief major depressive episodes (on average, < 3 months)
 - 4. Atypical depressive symptoms (DSM-IV criteria)
 - 5. Psychotic major depressive episodes
 - 6. Early age of onset of major depressive episode (< age 25)
 - 7. Postpartum depression
 - 8. Antidepressant "wear-off" (acute but not prophylactic response)
 - 9. Lack of response to 3 antidepressant treatment trials

애의 진단에서 현재의 DSM진단기준에 순환성(cyclicity)을 추가해야 한다는 것을 강력히 주장하고 있다는 것이다.⁶⁾

유 병 률

미국에서 시행된 대규모의 유병률 연구결과로는 2007년 Merikangas 등⁷⁾이 National Comorbidity Survey 자료를 분석한 것으로, 미국을 대표하는 9,282명의 영어를 사용하는 18세 이상을 대상으로 1대 1 면담을 통해 시행된 것이다. 이 연구에서는 평생 유병률과 12개월 유병률이 1형 양극성 장애는 각각 1.0%, 0.6%, 2형 양극성 장애는 각각 1.1%, 0.8%, 역치하(subthreshold) 양극성 장애는 각각 2.4%, 1.4%로 보고하였다.

가장 최근에는 여러 나라에서 동시에 시행한 연구가 있는데 Merikangas 등⁸⁾이 시행한 World Mental Health Survey로 미주대륙, 유럽, 아시아 등의 전체 11개국, 61,392명의 성인을 1대 1 면담하여 시행되었다. 이 연구에서는 1형 양극성 장애의 평생유병률과 12개월 유병률은 각각 0.6%, 0.4% 2형 양극성 장애는 0.4%, 0.3% 역치하(subthreshold) 양극성 장애는 1.4%, 0.8%, 양극성 스펙트럼 장애는 2.4%, 1.5%로 보고하여 미국의 연구⁷⁾보다는 전체적으로 약간 낮게 나타났다.

두 연구 모두 아증후군적, 양극성 스펙트럼 장애의 유병률이 증후군적 장애의 유병률보다 더 높게 나타나 실제적으로 이 환되어 있는 환자군은 매우 많으며 이로 인한 치료적 문제, 장기적 예후의 문제가 많을 것이라는 것을 예측할 수 있다.

한국에서는 아직까지 양극성 장애만을 대상으로 한 대규모 역학조사는 없으며, 여러 정신장애를 대상으로 한 역학조사(n = 6,500, 18세 이상, 64세 이하)에 양극성 장애도 포함되어 조사가 이루어졌다. 가장 최근의 결과는 Jeon 등⁹⁾이 한국어판 Korean version of Composite International Diagnostic Interview(이하 CIDI)를 사용하여 일반 인구에서 양극성 장애의 평생유병률, 12개월 유병률, 1개월 유병률을 모두 0.3%로 보고한 것이다. 이 조사의 양극성 장애란 1형 양극성 장애를 이야기하고 있으므로 2형 양극성 장애와 양극성 스펙트럼 장애의 유병률은 조사된 바가 없다. 다만 Bae 등¹⁰⁾이 고등학생들을 대상으로 Korean version of Mood Disorder Questionnaire(이하 K-MDQ)를 사용하여 양극성 스펙트럼 장애의 유병률이 5.2%라는 것을 보고한 바 있는 정도다.

임상적 측면

기 질

양극성 장애의 경우, 삽화간 완전한 관해 후에도 혼재성 상태나 경조증, 또는 우울삽화 사이사이에 역치하(subthreshold)

수준의 경조증이 지속되는 경우가 많고, 특히 순환성 기질과 기분과잉성 기질이 동반되는 경우가 많은 것으로 알려져 있다. 최근 Tavormina¹¹⁾는 양극성 스펙트럼 장애 환자의 과거력에서 임상적으로 문제가 되지 않는(subclinical) 정도의 기분과잉성 기질 35%, 순환성 기질 49%, 우울성 기질의 문제가, 16% 존재하였다고 보고하여, 기질적인 문제가 양극성 장애 경향성을 가지는 환자에서 많이 동반된다는 것을 밝혔다.

어떤 환자 집단들에서는 순환성 기질로 표현되는 기분의 변동(mood swing)이 양극성 장애의 첫 발병 이전부터 존재한다고 보고되고 있다. 이는 이런 순환성 기질 또는 기분의 변동이 취약성 표지자(vulnerability marker)일 가능성과 양극성 장애를 예방하기 위한 환자를 조기에 발견하는데 유용하게 사용될 수 있을 것이다.¹²⁾

양극성 장애에서 보이는 충동성의 증가는 조증의 진단에 매우 중요한 임상 증상이다. 하지만 이 충동성이 특성적 양상(trait feature)인지는 아직 확실하지 않다. 이 충동성을 성격의 한 차원으로 볼 수도 있기는 하지만 현재까지 양극성 장애에서의 충동성과 인격에 관해 충분한 연구가 되어 있지는 않다. 하지만, 증후군적이든 아증후군적이든 양극성 장애 환자에서 충동성이 높다는 것은 사실이다. 아직 확실하지 않은 성격적 특성과의 관련성을 배제하더라도 증후군적 환자에서뿐만 아니라 아증후군적 환자에서도 충동성의 정도를 결정하는데 가장 중요한 요인은 양극성장애 증상의 심각도인 것은 확실한 것으로 보이므로¹³⁾ 충동성의 존재가 아증후군적, 증후군적 양극성 장애 증상의 심각성을 나타내는 것으로 보아야 한다.

임상적 의미

단극성 장애와 양극성 장애는 모두 치료 후에도 아증후군적 증상이 많이 남아있게 되는데, 이러한 아증후군적 증상은 우울한 기분, 신체 불안, 직업기능과 활동성에 악영향, 소화기계 및 신체 증상, 신경인지기능 결손 등과 관련성이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 특히, 신경인지기능의 결손은 나중에 2형 양극성 장애가 발생할 수 있는 집단을 나타내는 취약성 표지자(vulnerability marker)일 수도 있다는 보고가 있으므로 양극성 장애를 조기에 발견하려는 시도에서는 반드시 신경인지결손을 주의 깊게 살펴야 한다.¹⁵⁾

양극성 장애 환자들은 질병의 지속성과 심각성 때문에 많은 시간을 우울한 상태에서 지내게 되는데 이는 주요우울삽화보다는 역치(하)(threshold or subthreshold) 양극성 우울에 의한 것으로 알려져 있고¹⁶⁾ 이보다 더 복잡한 형태인, 1, 2형 양극성 장애 우울기간 동안에 아증후군적 조증 증상이 생기는 경우는 순수한 양극성 우울증에 비해 더 증상이 더 심한 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 또한, 아증후군적 양극성 장애 환자에

서는 아증후군적 증상 이외에도 범불안장애, 강박장애, 신경성 식욕부진증, 강박성 인격, 수동공격성 인격, 편집성 인격, 경계선 인격장애가 많이 동반되는데, 이 경우 우울 증상의 양상은 불안, 정신증 증상, 식욕항진이 동반되면서 단극성 우울증의 양상과는 다르게 나타난다.¹⁸⁾

최근 들어 환자들의 삶의 질이 중요한 이슈가 되면서 양극성장애 환자에서 기능의 손상과 재발은 매우 중요한 문제이다. 이러한 양극성 장애 환자의 기능장애를 예측할 수 있는 요인은 정신과적, 내과적 동반질환의 존재, 삽화 간 아증후군적 증상의 존재, 조증이나 혼재성 삽화 동안의 정신증, 낮은 병전기능, 인지기능장애 등으로¹⁹⁾ 아증후군적 증상이 다른 요인들과 동등한 정도로 기능장애에 영향을 많이 미친다. 양극성장애의 재발을 촉진시키는 요인 중에서도 아증후군적 증상²⁰⁾ 과, 잔존증상, 조증 증상으로 인한 질병 부담²¹⁾이 중요한 것으로 보고되고 있다.

진단적 측면

현재 DSM 체계에서는 양극성 장애와 우울장애 두 가지 범주로 나누고 있으나 임상 실제에서 적용하기에는 매우 불편한 진단 분류이다. 현 체계의 문제는 첫째, 현 진단체계에서는 임상 의사는 먼저 환자가 주요우울장애나 기분부전장애의 진단 기준을 만족하는지를 먼저 찾고, 다음으로 환자의 병력에서 양극성 장애나 단극성 장애의 증거들을 찾게 된다. 이런 경우의 문제는 경도의 우울상태는 무조건 우울장애로만 분류되고 양극성 장애의 진단을 초기부터 배제하게 된다는 것이다. 경도의 우울증이 있는 환자들의 경우에도 조증이나 경조증의 병력이 있을 수 있으므로, 특별한 주의를 기울이지 않으면 진단을 놓칠 수 밖에 없게 되는 것이다.²¹⁾

둘째, 경조증의 기간에 해당하는 4일 기준은 임상적 근거에 바탕을 둔 것이 아니라 임의로 정해져 진단의 민감도를 떨어뜨리고 위음성을 증가시키게 되는 문제가 있다. 연구자들은 이로 인해 진단 기준을 2~3일로 제안하고 있으며,²²⁾ 최근에는 진단시 필요한 증상의 지속기간을 2일로 조정해야 한다는데 전문가들이 의견을 모아 가고 있는 중이다.

셋째로는 현 DSM 체계에서는 조증과 경조증의 감별에 요구되는 심각도의 기준이 모호하다. 넷째는 경조증과 정상적인 범위 내에서 좋은 기분을 구별하는 것도 애매하고 쉽지 않은 것인데, 이는 기분의 고양감이 환자에게 병적으로 인식이 되지 않기 때문이다.²³⁾

이러한 DSM 체계 이외의 경우에 임상에서 진단의 문제가 되는 경우는 다음과 같다. 첫째, 조증의 경우에는 대개 응급 상황에서 방문하게 되므로 그 기간이나 증상의 심각도에 대

해서는 비교적 정확하게 파악이 가능하나 경조증의 경우에는 과거력상 경조증의 병력을 조사하는 것이므로 4일이라는 조작적인 진단기준을 정확하게 회상하기에는 임상적 현실에서 너무 힘든 일이 될 것이다. 실제로, Simon과 Rutter²⁵⁾는 조증 증상을 3개월 후에 회상했을 때 그 정확도를 분석하여 역치하 조증 증상이나 그보다는 좀 더 심한 조증 증상을 예측하는 민감도가 63%였으며, 유의한 조증 증상이 없었다는 것을 예측하는 specificity가 76%라고 보고하면서 조증의 진단에 있어서의 문제점을 지적하고 있다. 또한, Benazzi²⁶⁾는 422명의 우울증에서 완전 관해된 외래 환자들을 대상으로 SCID를 이용하여 양극성 장애 전문가들이 다시 조사한 결과, 두 가지 증상 이상으로 정의되어지는 역치하 경조증 삽화와 DSM-IV 기준을 엄격하게 따르는 경조증 삽화가 최소 2일 이상 지속된 병력이 가장 많았다고 하였다. Angst 등²⁷⁾도 National Comorbidity Survey Replication 연구에서 주요우울장애의 병력을 가지고 있는 환자들 중 약 40%가 이전에 역치하 경조증의 병력이 있다고 하였다.

둘째, 진료체계의 문제도 잘못된 진단을 하게 될 가능성을 높이고 있다. 1990년대에 들어서 기본장애가 있는 환자 중 많은 사람들이 치료를 받게 되는 비율이 증가하고 있으나 아직도 많은 경우에는 치료를 받지 않고 있거나 치료를 받더라도 불완전한 치료를 받고 있다. 매우 심각한 것은 대부분의 주요우울증의 치료가 정신치료를 하지 않고 있는 일차 의료진에게서 받고 있으므로 양극성 장애에서 생기는 주요우울삽화의 진단이 잘못될 수 있다는 것이다.¹⁶⁾²⁸⁾

특히 최근 국내에서는 가정의학과, 신경과에 불안과, 우울을 비롯하여, 두통, 신체증상 등으로 방문하는 환자의 수가 많으며, 여기에 잠재되어 있는 아증후군적 양극성 장애도 있을 가능성도 많아 양극성 장애로 제대로 진단 받지 못한 채 치료를 받고 있을 가능성이 많을 것으로 추정할 수 있다.

즉, DSM 진단체계의 문제이든, 임상현실에서의 문제이든 아증후군적 양극성 장애를 포함한 넓은 범위의 양극성 장애의 가능성이 있지만 제대로 진단을 받지 못하는 경우에는 장애의 경과가 왜곡되고 악화되게 된다는 것은 주지의 사실이므로, 진단의 정확성을 높이기 위한 노력이 필요하다.²⁸⁾

임상적으로 중요한 의미를 가지고 있는 아증후군적 증상임에도 불구하고 아직도 그 진단 기준이 정해진 바가 없고 각각의 환자들에서 진단을 해내기도 어렵다. 따라서 초기에 양극성 장애를 선별할 수 있는 도구들이 개발되어 사용되고 있다. 경조증 증상 체크리스트(The Hypomania Checklist, 이하 HCL-32)²⁹⁾와 양극성 범주장애 진단척도(Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, 이하 BSDS)³⁰⁾ 등이 주요우울장애 환자에서 아증후군적(subsyndromal)인 양극성 경향성(bipolarity)

을 찾아내기 위해서 개발되어 있다. 경조증 증상 체크리스트는 항우울제에 잘 반응하지 않는 주요우울장애 입원 환자의 약 55%에서 아증후군적(subsyndromal) 양극성 경향성을 발견할 수 있다고 한 보고가 있다.³¹⁾

최근에는 이러한 문제점 등을 개선해 보기 위한 방편으로 양극성 장애의 진단 범주를 확대해보고자 하는 움직임이 있다.

Angst 등²⁷⁾은 주요우울장애와 함께 역치하 경조증의 병력이 있는 환자들은 경조증의 병력이 없거나, 2형 양극성 장애보다 증상의 심각도가 덜한 경우보다 더 어린 연령에 발병을 하고, 우울삽화의 수가 더 많으며, 동반이환율이 높다고 하여 주요우울장애가 이질적인(heterogeneity) 집단이라는 것을 밝히고 진단기준에 역치하 조증 증상을 포함하는 것이 타당하므로 양극성 장애의 진단범주를 확대해야 한다고 주장하였다. Zimmerman 등³²⁾도 주요우울장애가 역치하 양극성 장애를 포함하는 매우 큰 규모의 이질적인 집단이라고 주장하며, 양극성 경향성이 있는 환자의 향후 연구와 적절한 치료에 중요한 의미를 줄 수 있는, 지금보다 좀 더 넓은 의미의 양극성 장애의 개념이 필요하고 양극성 경향성을 포괄적으로 선별하는 것이 필요하다는 것을 주장하였다.

진단기준의 확대를 통해, 임상 의사 양극성 장애 NOS와 같이 모든 것을 한 범주로 묶게 하는 것보다는 더욱더 정확한 진단을 내리고 정확한 치료를 시행할 수 있도록 해준다는 것이 진단기준을 확대하자는 입장의 주장이다.

추가적으로, 어쨌든 우울증상을 호소하는 환자에서 조증의 존재를 선별하는 것이 적절한 치료를 위해서는 결정적인 과정이므로, 역치하 증후군, 또는 아증후군적인 증상 이외에도 아동기 주요우울장애와 주의력결핍 과잉행동장애와 같은 전구적 장애로 표현되는 양극성 장애의 초기 발병 증상을 찾아내는 것 또한 가능하면 초기에 치료를 하여 결과를 호전시키기 위해서 매우 중요한 일이다.³³⁾

이렇게 진단이 힘든 양극성 장애 환자를 면담할 때 고려해야 할 점들은 다음과 같다. 1) 진단적인 평가 전에 간단한 자가 보고용 설문은 활용하는 것이 좋다. MDQ³⁴⁾와 BSDS 등이 있다. 2) 양극성의 가능성을 염두에 두고 면담을 진행하는 것이 좋다. Table 1에 있는 양극성 스펙트럼 장애의 기준에 있는 항목들은 향후 양극성 장애로 진단받게 될 가능성이 있는 항목들이므로 이를 유의해서 면담을 하는 것이 좋다. 3) 한 번의 면담으로 양극성 장애를 배제해서는 안된다. 특히 경조증은 환자가 자발적으로 보고를 잘 하지 않는 특성이 있으므로 여러 번의 면담에서 양극성 장애 진단의 가능성을 평가해야 한다. 4) 가용한 모든 임상정보, 이전병력, 부모, 형제, 친구 등 모든 정보를 참고해야 한다. 5) 우울 증상 평가 후에는 반드시 숨겨진 조증삽화, 경조증 삽화, 또한 양극성 장애 경향성을 평가

해야 한다. 6) 마지막까지 양극성 장애의 존재를 확인할 수 없다 하더라도 양극성 장애의 가능성이 완전히 없다는 것은 아니라는 것을 명심해야 한다.²⁴⁾

치료적 측면

양극성 장애를 앓고 있는 많은 환자들이 평생동안 전문적인 치료를 받고는 있지만 항조증약을 계속 사용하고 있는 경우가 흔하지는 않고, 특히 정신과 이외에서 치료를 받고 있는 경우(general medical setting)에서는 더욱 그렇다.⁷⁾ 이런 경우 환자들의 잔존증상이나 아증후군적 증상으로 인한 문제들이 많이 생기게 된다. 또한, 제대로 된 유지치료를 받고 있는 동안에도 남아있거나 진단되지 않고 있는 아증후군적 증상, 특히 우울증상은 사회적 기능을 방해하고 장애 정도(disability)를 악화시키므로 아증후군적 증상의 빈도를 줄이기 위한 추가적인 치료가 필요하며, 조증이나 경조증, 우울증의 정도만으로 치료의 결과를 판단하지 말고 아증후군적인 증상의 정도도 치료의 결과를 판단하는 기준에 포함시키는 것이 좋다.³⁵⁾³⁶⁾ 실례로, Kauer-Sant'Anna 등³⁷⁾은 초기 조증 삽화 이후 6개월째에 우울증상의 관해가 일어난 경우 환자들의 기능이 그렇지 않은 경우보다 더 좋으며, 우울증상이 아증후군적인 정도로만 남아있다고 하더라도 기능의 회복에 매우 나쁜 영향을 미치므로, 환자들의 기능 회복을 위해서는 아증후군적 우울증상에 대한 강력한 치료가 매우 중요하다는 점을 강조하였다.³⁷⁾

이에 따라 최근 아증후군적 양극성 증상에 경두개 자극술, MBCT, 정신치료, glutamatergic modulator 등을 추가적인 치료법으로 시도하고 있다.

경두개자극술(Transcranial Magnetic Stimulation, 이하 TMS)은 치료에 잘 듣지 않는 경우와, 잔존증상이 남아있거나 질병의 경과가 만성적인 경우 경제적인 어려움을 덜게 해주면서 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.³⁸⁾

Mindfulness based cognitive therapy(이하 MBCT) 강화요법은 주요우울장애의 잔존하는 우울증상과 양극성 장애 환자의 불안증상을 감소시키는데 매우 유용하고,³⁹⁾ 특히 불안을 빨리 호전시키는 것으로 알려져 있다.⁴⁰⁾

정신치료는 아증후군적 양극성 장애에 대한 여러 물리적 치료법의 제한점으로 인해 반드시 필요한 치료적 수단으로 인정 받고 있다. 특히 조증의 위험성으로 인해 약물치료가 필요 불가결한 1형 양극성 장애와는 반대로 아증후군적, 비정신병적, 경조증으로 특징지어지는 2형 양극성 장애에서는 정신치료를 단독으로 사용하는데 있어서 확실한 금기는 없으며, 약물치료와는 달리 만성적인 질환에 수반되는 다양한 정신사회적 문제들을 다룰 수 있다는 것이 장점이다.⁴¹⁾ 다수의 연구들

이 정신사회적 치료가 양극성 장애 환자의 증상을 호전시키는 데 성공적이라고 보고되고는 있지만, 양극성 장애 환자의 기능장애를 예측할 수 있는 요인인 환자의 인지장애를 호전시킬 수 있는 가에 대한 연구는 아직 없다.¹⁹⁾

양극성 장애 치료약물 중에 lithium과 lamotrigine은 아중후군적 증상의 발병을 지연시키고, 아중후군적 증상에서 재발에 이르는 시간을 지연시키는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 그러나 아중후군적 증상의 발현을 완전히 막기는 어려운 것이 현실이다. 따라서, 기존의 약물치료를 비롯한 여러 치료법들의 단점이나 효과의 제한성 때문에 최근에는 잔존증상을 치료할 수 있는 약물의 개발이 시도되고 있다.⁴²⁾ Glutamate modulator가 그 예인데, 관해가 잘 일어나지 않거나, 약물 치료의 반응이 늦은 경우, 잔존 아중후군적 증상과 자주 재발하는 환자에게는 좀더 빨리 효과를 발휘하고 꾸준한 효과를 유지할 수 있는 것으로 알려지고 있다.⁴³⁾ 임상실제에서는 아직까지는 단독 약물의 효과가 미약하고 기타 치료법들의 효과가 완전히 검증되지 않은 상태이므로 약물을 포함한 여러 치료기법들을 병합하는 경향이 최근의 경향이다.¹⁹⁾

장기경과

아중후군적 증상의 존재가 밝혀지고, 예후와 경과에 중대한 영향을 미치는 것으로 밝혀지면서 아중후군적 증상의 기간이 얼마나 길며, 그 기간이 환자의 예후에 영향을 미치는 영향에 대한 관심도 증가되고 있다. Judd 등⁴⁴⁾은 NIMH Collaborative Depression Study(이하 CDS)에 포함된 1형 양극성 장애 환자 135명, 2형 양극성 장애 환자 71명을 20년간 추적조사 하여, 40%의 이환 기간 동안 증상이 있으며, 증상이 있는 기간 동안의 67%, 전체 이환 기간 동안 중 32%가 우울증상을 가지고 있는 것으로 보고하였다. 조증이나 경조증은 각각 19%와 9%, 혼재성 상태는 각각 13%와 6%였다. 이 우울증상은 아중후군적 우울상태로 있는 시간이 전체 시간의 25%로 주요우울상태로 있는 9%의 세배 가까이 되었다. 이러한 결과는 지역사회 연구에서도 유사하게 보고되었다.⁴⁵⁾ Payket 등⁴⁶⁾은 204명의 양극성 장애 환자를 대상으로 18개월에서 24개월간 관찰한 종적인 관찰연구에서 전체 이환 기간 중 53%의 기간 동안 증상을 가지고 있으며, 아중후군적 증상을 가지고 있는 기간이 중후군적 증상을 가지고 있는 기간보다 2배 이상 길며, 우울증상이 조증 증상보다 3배가 많다고 보고하면서, 아중후군적 증상이 있는 경우 증상의 변화도 잦으며 재발성 양극성 장애에서 아중후군적 잔존증상이 매우 중요하며, 적극적인 치료가 필요하다고 하였다.

소아에서는 성인에서와는 달리 아중후군적 조증 증상들이

우울증상보다 두드러지는 것으로 보고되고 있는데⁴⁷⁾ 이는 성인에서는 우울증상, 특히 아중후군적 우울증상이 조증 증상보다 양극성 장애에서 병적 상태(morbidity)와 기능 장애의 더 큰 책임이 있고 소아에서는 아중후군적 조증 증상이 기능장애에 더 큰 책임이 있다는 것을 시사하며, 장기간의 경과와 예후에 관한 연구에서는 만성적인 정도(chronicity)와 아중후군적인 증상 상태를 반드시 포함해야만 한다는 것을 시사한다.⁴⁴⁾

Shankman 등⁴⁸⁾은 역치하 증상이 완전한 중후군적 장애와 차이가 있는지, 그리고 역치하 증상이 시간이 지난 후에 완전한 증상의 발현의 가능성을 증가시키거나 예측할 수 있는지에 대해 동반질환을 통계적으로 조절한 이후에도 유의한 것 인지를 조사하였다. 이 연구는 1,505명의 지역사회 젊은 대상자를 대상으로 하여 역치하 정신과적 질환에 대해 15년간 추적연구를 시행되었다. 저자들은 다양한 역치하 중후군들이 완전한 중후군적 장애의 전구증상으로 존재하므로 예측 타당도를 충분히 가지며, 아주 경미한 정도의 증상을 가지는 경우도 포함하는 정신병리의 차원적 개념화도 큰 타당도를 가진다고 주장하며, 예방적 차원에서 역치하 중후군이 좋은 치료목표가 된다고 하였다.

결론 및 제안과 향후 연구 방향

어떤 질병에 대한 진단 및 치료 계획을 수립하기 위해서는 기초적인 역학조사가 반드시 필요하다. 우리나라에서 뿐만 아니라 외국에서도 아중후군적 양극성 장애 자체의 역학조사는 거의 시도된 바가 없다. 물론 각 아중후군적 양극성 장애의 정의조차도 아직 명확하지는 않지만 아중후군적 양극성 장애가 임상적으로 중요하다는 인식이 고조되고 있으므로 하루빨리 역학조사가 이루어져 진단과 치료 및 관리에 도움을 줄 수 있어야 하겠다.

일차 진료의나 다른 진료과의 의사들에게서 단극성 우울증으로 치료받고 있는, 진단이 되지 않고 있는 양극성 장애의 경우가 많고, 장애의 경과를 더욱 악화시키게 되는 경향이 있는 것으로 최근에 보고되고 있으므로 향후에는 반복되는 단극성 우울증의 분류에는 양극성 장애의 증상을 차원적 측정을 반드시 포함하여 진단적 오류를 줄이도록 해야만 한다.²⁸⁾ 현재는 HCL-32, BSDS, Ghaemi의 양극성 스펙트럼 장애의 정의(Table 1) 등을 유용하게 사용할 수 있다.

장기간 발견되지 않고, 심각한 정신사회적 장애를 일으키는 양극성 장애의 질병 특성은 이 질환의 조기 발견이 얼마나 중요한지를 보여준다. 조기 발견은 시작부터 적절한 교육과 치료에 대한 기초를 형성하는 것이 중요하다.³⁵⁾ 물론, 현재로서는 양극성 장애에 특별한 전구증상(prodrome)이 있는가에

대한 근거는 매우 제한적이긴 하지만⁴⁹⁾ 순환성 기질, ADHD와 같은 전구증상을 비롯하여, 양극성 장애의 경향성을 나타내는 요인들을 포함한 양극성 스펙트럼 장애의 기준들이 구체적으로 밝혀지고 지속적인 연구를 통해 조기진단의 가능성을 높이고 있으므로⁵⁰⁾ 지속적인 노력을 통해 조기진단의 가능성을 높이는 것이 향후 임상 및 연구에 있어서의 올바른 방향이라고 하겠다.

또 아증후군적인 증상 상태가 장기간의 경과와 예후에 영향을 미치므로, 향후 연구에서는 반드시 환자 질병의 만성적인 정도(chronicity)와 아증후군적인 증상 상태를 반드시 포함해야만 한다.⁴⁴⁾

치료적인 측면에서는 기존의 양극성 장애의 치료법들에 더하여 아증후군적인 증상들에 추가적인 치료를 시도할 것을 제안하고 있는데, 경두개 자극술, MBCT, 정신치료, glutamatergic modulator 등이 제안되고 있다. 최근의 연구들은 양극성 장애 환자의 인지기능의 문제점들에 더욱 초점을 맞추고 있고, 특히 아증후군적 양극성 장애증상을 감소시키고 재발을 치료하는 치료법들이 간접적으로 신경인지 결손을 호전시킬 것이라는 것을 제안하고 있다. 따라서, 장기간 지속되고 사회적 기능이 떨어지게 되는 양극성 장애 환자에서는 신경인지를 개선시킬 수 있는 약물과 재활을 포함한 심리학적 치료에 좀 더 무게를 둘 것을 제안하고 있다.³⁾

최종적으로 Vieta 등의 staging system 도입 주장을 소개하면서 본 고찰을 마무리 하고자 한다. Vieta 등⁵¹⁾은 양극성 장애를 stage로 나누려는 시도를 하여, 전구증상(위험성이 있는; at-risk)이 있는 경우에서부터 더 심각하고 치료에 불응하는 장애(stage IV)까지 질병이 악화한다는 staging model을 제안하였다. 이 staging model은 각 stage마다 삽화의 횟수, 아증후군적 증상, 기능적, 인지적 장애, 동반이환, 생물학적 표지자, 신경해부학적 변화 등의 임상적 변수들이 각각 다르다는 것을 의미한다. 이 모델은 장애의 초기에 치료를 시작한다면 그 반응이 일반적으로 더 좋다는 사실에 근거하고 있다. 이 모델에서는 초기 단계에 치료를 할수록 좋은 예후를 가지며, 치료적 방법도 더 단순하다는 것을 가정한다. Staging은 양극성 장애의 치료 계획을 올바르게 이끌어 예후를 좋게 하고, 초기 치료의 중요성을 역설하고 있다.

중심 단어: 아증후군 · 역치하 · 양극성 장애.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) ten Doesschate MC, Koeter MW, Bockting CL, Schene AH; DELTA Study Group. Health related quality of life in recurrent depression: a comparison with a general population sample. *J Affect Disord* 2010;120:126-132.
- 2) Goldberg JF, Calabrese JR, Saville BR, Frye MA, Ketter TA, Suppes T, et al. Mood stabilization and destabilization during acute and continuation phase treatment for bipolar I disorder with lamotrigine or placebo. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1273-1280.
- 3) Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:787-793.
- 4) Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009;11:453-473.
- 5) Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-134.
- 6) Ha TH, Kim YS. Broadening the concept of bipolar disorder: Bipolar spectrum disorder. In: Bhak WM, Jon DI et al, editors. *Bipolar Disorder*. 1st Ed. Seoul: Sigmappress Inc;2009. p.231-232.
- 7) Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552.
- 8) Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:241-251.
- 9) Jeon HJ, Lee JY, Lee YM, Hong JP, Won SH, Cho SJ, et al. Lifetime prevalence and correlates of suicidal ideation, plan, and single and multiple attempts in a Korean nationwide study. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:643-646.
- 10) Bae SO, Yoon BH, Bahk WM, Kim MD, Kim HC, Seo JC et al. Screening of Bipolar Disorders in High school students. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2009;48:502-509.
- 11) Tavormina G. The temperaments and their role in early diagnosis of bipolar spectrum disorders. *Psychiatr Danub* 2010;22 Suppl 1: S15-S17.
- 12) Ozgürdal S, van Haren E, Hauser M, Ströhle A, Bauer M, Assion HJ, et al. Early mood swings as symptoms of the bipolar prodrome: preliminary results of a retrospective analysis. *Psychopathology* 2009;42:337-342.
- 13) Lewis M, Scott J, Frangou S. Impulsivity, personality and bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2009;24:464-469.
- 14) Vieta E, Sánchez-Moreno J, Lahuerta J, Zaragoza S; EDHIPO Group (Hypomania Detection Study Group). Subsyndromal depressive symptoms in patients with bipolar and unipolar disorder during clinical remission. *J Affect Disord* 2008;107:169-174.
- 15) Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. Symptoms and behaviors prior to the first major affective episode of bipolar II disorder. An exploratory study. *J Affect Disord* 2011;132:333-343.
- 16) Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Annu Rev Clin Psychol* 2007; 3:137-158.
- 17) Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009;166:173-181.
- 18) Faravelli C, Rosi S, Alessandra Scarpato M, Lampronti L, Amedei SG, Rana N. Threshold and subthreshold bipolar disorders in the Sesto Fiorentino Study. *J Affect Disord* 2006;94:111-119.
- 19) Keck PE Jr. Long-term management strategies to achieve optimal function in patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67 Suppl 9:19-24.

- 20) **Frye MA, Yatham LN, Calabrese JR, Bowden CL, Ketter TA, Suppes T, et al.** Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1721-1728.
- 21) **Goodwin FK, Jamison KR.** *Manic-Depressive Illness*. 2nd ed. New York; Oxford University Press;2007. p.100.
- 22) **Dunner DL.** Differential diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:7S-12S.
- 23) **Ghaemi SN, Hebben N, Stoll AL, Pope HG Jr.** Neuropsychological aspects of lack of insight in bipolar disorder: a preliminary report. *Psychiatry Res* 1996;65:113-120.
- 24) **Ha TH.** Diagnosis. In: Bhak WM, Jon DI et al., editors. *Bipolar Disorder*. 1st Ed. Seoul: Sigmappress Inc;2009. p.95-110.
- 25) **Simon GE, Rutter CM.** Accuracy of recall for mania symptoms using a three month timeline follow-back interview. *J Affect Disord* 2008;107:271-274.
- 26) **Benazzi F.** Challenging DSM-IV criteria for hypomania: diagnosing based on number of no-priority symptoms. *Eur Psychiatry* 2007;22:99-103.
- 27) **Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC, et al.** Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2010;167:1194-1201.
- 28) **Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA.** Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry* 2011;199:49-56.
- 29) **Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al.** The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord* 2005;88:217-233.
- 30) **Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW.** Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord* 2005;84:273-277.
- 31) **Bech P, Christensen EM, Vinberg M, Bech-Andersen G, Kessing LV.** From items to syndromes in the Hypomania Checklist (HCL-32): psychometric validation and clinical validity analysis. *J Affect Disord* 2011;132:48-54.
- 32) **Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Lieb R, Wittchen HU, et al.** Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1341-1352.
- 33) **Calabrese JR.** Overview of patient care issues and treatment in bipolar spectrum and bipolar II disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:e18.
- 34) **Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr, et al.** Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am J Psychiatry* 2000;157:1873-1875.
- 35) **Bauer M, Glenn T, Grof P, Rasgon NL, Marsh W, Sagduyu K, et al.** Frequency of subsyndromal symptoms and employment status in patients with bipolar disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2009;44:515-522.
- 36) **Bauer M, Glenn T, Grof P, Schmid R, Pfennig A, Whybrow PC.** Subsyndromal mood symptoms: a useful concept for maintenance studies of bipolar disorder? *Psychopathology* 2010;43:1-7.
- 37) **Kauer-Sant'Anna M, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN.** Functional outcomes in first-episode patients with bipolar disorder: a prospective study from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania project. *Compr Psychiatry* 2009;50:1-8.
- 38) **Richieri R, Adida M, Dumas R, Fakra E, Azorin JM, Pringuey D, et al.** [Affective disorders and repetitive transcranial magnetic stimulation: Therapeutic innovations]. *Encephale* 2010;36 Suppl 6:S197-S201.
- 39) **Chiesa A, Serretti A.** Mindfulness based cognitive therapy for psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2011;187:441-453.
- 40) **Williams JM, Alatiq Y, Crane C, Barnhofer T, Fennell MJ, Duggan DS, et al.** Mindfulness-based Cognitive Therapy (MBCT) in bipolar disorder: preliminary evaluation of immediate effects on between-episode functioning. *J Affect Disord* 2008;107:275-279.
- 41) **Swartz HA, Frank E, Frankel D.** [Interpersonal psychotherapy and social rhythm therapy for bipolar II disorder: treatment development and case examples]. *Sante Ment Que* 2008;33:151-184.
- 42) **Sanches M, Newberg AR, Soares JC.** Emerging drugs for bipolar disorder. *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:453-466.
- 43) **Zarate C Jr, Machado-Vieira R, Henter I, Ibrahim L, Diazgranados N, Salvatore G.** Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry* 2010;18:293-303.
- 44) **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.
- 45) **Calabrese JR, Hirschfeld RM, Frye MA, Reed ML.** Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1499-1504.
- 46) **Paykel ES, Abbott R, Morriss R, Hayhurst H, Scott J.** Sub-syndromal and syndromal symptoms in the longitudinal course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;189:118-123.
- 47) **Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K.** Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459-467.
- 48) **Shankman SA, Lewinsohn PM, Klein DN, Small JW, Seeley JR, Altman SE.** Subthreshold conditions as precursors for full syndrome disorders: a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:1485-1494.
- 49) **Howes OD, Lim S, Theologos G, Yung AR, Goodwin GM, McGuire P.** A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2011;41:1567-1577.
- 50) **Bauer M, Juckel G, Correll CU, Leopold K, Pfennig A.** Diagnosis and treatment in the early illness phase of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258 Suppl 5:50-54.
- 51) **Vieta E, Reinares M, Rosa AR.** Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19:279-285.