

Praca poglądowa

Review

ALEKSANDRA RAJEWSKA-RAGER¹, ELŻBIETA KAFTAŃSKA², ANDRZEJ RAJEWSKI³

CHAD i ADHD u dzieci i młodzieży. Aspekty kliniczne i farmakoterapia

Bipolar disorder and ADHD. Clinical aspects and pharmacotherapy

1. Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im K. Marcinkowskiego w Poznaniu
2. Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
3. Katedra Psychiatrii, Klinika Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

W prezentowanej pracy na podstawie przeglądu piśmiennictwa zanalizowano problem różnicowania klinicznego oraz postępowania terapeutycznego u dzieci z rozpoznaniem ADHD oraz zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi. U dzieci i młodzieży, obok występujących trudności diagnostycznych, szczególnej uwagi wymaga stosowanie farmakoterapii. Jest ono związane z jednej strony z ryzykiem nasilenia objawów deficytu uwagi i nadpobudliwości, a z drugiej – z możliwością sprowokowania fazy maniakalnej lub depresyjnej jako pierwszego epizodu CHAD. Istotne znaczenie dla dobrego efektu leczenia ma też przewidywanie i ewentualne korygowanie działań niepożądanych stosowanych leków, takich jak napady drgawkowe lub tiki. Należy też mieć na uwadze, że oba omawiane schorzenia mogą występować wspólnie lub objawy nadpobudliwości ruchowej mogą być prekursorem zaburzeń afektywnych. W związku z tym w pracy przedstawiono podstawowe standardy postępowania oparte na danych z literatury, które powinny ułatwić postawienie właściwej diagnozy i podjęcie optymalnych decyzji terapeutycznych w omawianych zaburzeniach.

ABSTRACT

This work examines the problem of clinical differentiation and therapeutic procedures used in children with ADHD comorbid with bipolar affective disorder. In addition to the diagnostic difficulties involved in the treatment of children and adolescents, special attention is also required as far as pharmacological treatment is concerned. It is linked, on the one hand, with the risk of worsening the symptoms of attention deficit and hyperactivity and, on the other, with the possibility of inducing a manic or depressive episode as the first episode of BD. It is also essential for a good therapeutic effect to anticipate and correct the possible side effects, such as epileptic fits and ticks, as it is important to remember that both of these disorders may co-occur or symptoms of ADHD may precede the affective disorders. Therefore, this work focuses on the basic standards of treatment, based on data from the available literature, which should help the diagnosis and therapeutic decisions in the case of juvenile BD and ADHD patients.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, ADHD, farmakoterapia, współchorobowość, dzieci i młodzież

Key words: bipolar disorder, ADHD, pharmacotherapy, comorbidity, children and adolescents

WSTĘP

Deficyt uwagi z nadruchliwością (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych wczesnego

wieku szkolnego. Uważa się, że dotyczy ono 3–5% dzieci w wieku od 6 do 12 lat (Cahill i wsp. 2007); choć są też badania wskazujące na większe rozpowszechnienie, np. metaanaliza obejmująca 102 badania (171,756 osób) – 5,29% (Polańczyk i wsp. 2007).

Co istotne, u 33–66% osób chorujących w dzieciństwie na ADHD objawy utrzymują się w wieku dorosłym (Kooij i wsp. 2010). Występowanie dziecięcej choroby dwubiegunowej (ang. *pediatric bipolar disorder*, PBD), jeśli uwzględnić wyniki badań epidemiologicznych, szacuje się na ok. 1% w tej grupie wiekowej. Uwzględniając jednak wyniki badań retrospektywnych, zauważyć można, że u prawie 40% osób z rozpoznaniem choroby dwubiegunowej pierwszy epizod choroby wystąpił przed 18 r.ż. (Perlis i wsp. 2009). Wcześniejsze badania sugerowały, że szczyt objawów w dziecięcej chorobie dwubiegunowej przypada na wiek 15–18 lat, jednak aktualnie podkreśla się, że takie obserwacje wynikały raczej z trudności diagnostycznych u młodszych pacjentów, którzy często w sposób wielobjawowy prezentują cechy epizodu manii bądź depresji. Szacuje się, że u ok. 30% młodych pacjentów, którzy prezentowali objawy depresji we wczesnym wieku, z czasem rozwiną się objawy choroby dwubiegunowej. Zarówno ADHD, jak i CHAD zmieniają obraz kliniczny w miarę rozwoju ośrodkowego układu nerwowego i jego funkcji oraz charakteryzują się wysoką współchorobowością z innymi zaburzeniami. Patomechanizm deficytu uwagi z nadruchliwością nadal nie jest całkowicie poznany, przyjmuje się jednak, że rozwojowe deficyty czynności ośrodkowego układu nerwowego mogą wyrażać się poprzez: (1) osłabienie sprawności procesów poznawczych (głównie uwagi), (2) wzrost procesów aktywacyjnych OUN oraz (3) zakłócenie systemu wykonawczego, co znajduje odzwierciedlenie w zachowaniu będącym klinicznym wyrazem kryteriów diagnostycznych w zakresie zaburzeń uwagi, nadaktywności i impulsywności (Moore i wsp. 2005; Musser i wsp. 2013). W zaburzeniach afektywnych wieku dziecięcego również obserwujemy zmiany polegające na dysregulacji aktywacji OUN oraz wynikające stąd czynności wykonawcze przejawiające się zahamowaniem lub pobudzeniem psychoruchowym (Lebenluft i wsp. 2003). Te podobieństwa w patomechanizmie obu zaburzeń zarówno mogą utrudniać rozpoznanie wczesnych postaci choroby afektywnej, jak i być źródłem pomyłek diagnostycznych, a w konsekwencji także przyczyną nieprawidłowego postępowania terapeutycznego.

Współchorobowość

Relacje pomiędzy deficytem uwagi z nadruchliwością a chorobą afektywną dwubiegunową mogą mieć różny charakter. Występowanie ADHD może zwiększać ryzyko pojawienia się w przyszłości innych zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Warto zaznaczyć, iż cechy

nadpobudliwości psychoruchowej mogą być również objawami prodromalnymi zaburzeń afektywnych. Dodatkowo może też występować współchorobowość obu tych zaburzeń. Według danych pochodzących z literatury 20% dzieci z objawami ADHD spełnia kryteria zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, a od 29% do aż 98% dzieci i młodzieży z rozpoznaniem zaburzeń dwubiegunowych spełnia kryteria ADHD (Willens i wsp. 2003; Papolos 2003). W wypadku występowania obu tych zaburzeń jednocześnie często pojawiają się wątpliwości dotyczące wyboru właściwej strategii terapeutycznej. W diagnostyce różnicowej najczęściej uwzględnia się fakt, iż choroba afektywna dwubiegunowa jest problemem regulacji nastroju, a ADHD bardziej związane jest z zaburzeniem funkcjonowania poznawczego, deficytu uwagi i nadaktywności. Podkreśla się, że objawy dysregulacji nastroju w wypadku choroby dwubiegunowej mają charakter postępujący, z wyraźną tendencją do drażliwości. W ADHD z kolei przeważają takie objawy, jak drażliwość, roztrzepanie, euforia i są one bardziej zależne od sytuacji (Scheffer i Apps 2005). Bogata symptomatologia dziecięcej choroby dwubiegunowej i ADHD zbliżona jest również do różnych innych chorób psychicznych wieku dziecięcego. Za najczęściej współwystępujące podaje się: zaburzenia lękowe, zaburzenia opozycyjno-buntownicze, zaburzenia zachowania oraz nadużywanie substancji psychoaktywnych (Pavuluri i wsp. 2005). Rozpoznanie zaburzeń współwystępujących stanowi istotny aspekt, modyfikujący leczenie – najczęściej w takim wypadku pojawia się potrzeba zastosowania politerapii bądź dodatkowych oddziaływań terapeutycznych.

Objawy kliniczne – ADHD vs CHAD

Przy różnicowaniu obydwu chorób przede wszystkim należy wziąć pod uwagę, czy dominujące w obrazie klinicznym jest zaburzenie regulacji emocjonalnej u dzieci/młodzieży (gorsza kontrola reakcji emocjonalnych na określone bodźce), czy też występowanie zaburzeń poznawczych w postaci deficytu uwagi (Hirschfeld i wsp. 2003; Tilman i wsp. 2003). Warto pamiętać, iż brak kontroli zachowania może być charakterystyczny zarówno dla choroby dwubiegunowej, jak i dla ADHD. W przebiegu obu chorób można wyodrębnić objawy wspólne, takie jak: gorsza kontrola zachowań impulsywnych, rozhamowanie, kłopoty z koncentracją, drażliwość, dążenie do znajdowania się w nowych sytuacjach, nadmierna aktywność. W związku z podobieństwem powyższych objawów i trudnościami diagnostycznymi z tego wynikającymi podjęto próbę wyodrębnienia cech istotnie różnicujących obydwie te choroby.

Za podstawowe objawy manii u dzieci i młodzieży aktualnie uważa się: podwyższony nastrój, wzmożenie napędu psychoruchowego, urojenia wielkościowe oraz wzrost popędu seksualnego pomimo braku cech dojrzewania płciowego. Istotną różnicą pomiędzy CHAD i ADHD jest sam przebieg choroby. W wypadku choroby dwubiegunowej w tym wieku najczęściej obserwuje się przebieg z szybką lub bardzo szybką zmianą faz, częste występowanie stanów mieszanych, znaczną drażliwość w obu biegunach choroby, wyższy poziom lęku i agresji, częste napady paniki oraz większe ryzyko wystąpienia manii lub depresji polekowej (Massat i Victor 2005; Pavuluri i wsp. 2005). Badacze Scheffer i Apps wyróżnili cechy kliniczne mogące różnicować CHAD i ADHD. Zwrócili uwagę, iż objawy takie jak: lekkomyślność, wzrost nastroju, drażliwość w wypadku manii mają charakter nasilony i trwale postępujący w CHAD, natomiast w ADHD mają charakter okresowy, zależny od sytuacji. W obydwu zaburzeniach obserwuje się zaburzenia snu, jednakże w wypadku manii potrzeba snu ulega zmniejszeniu, natomiast w ADHD sen jest zakłócony, niespokojny. Istotną różnicą jest też brak występowania przyspieszenia toku myślenia w ADHD, przy wyraźnej gonitwie myśli w chorobie dwubiegunowej. W obydwu zaburzeniach obserwuje się wzrost aktywności, jednakże chorobie afektywnej dwubiegunowej towarzyszą liczne pomysły, często wzrost kreatywności, również wzrost zachowań ryzykownych. Natomiast w ADHD aktywność oparta jest na większej impulsywności, która ma często niepożądany i natrętny charakter, przy obserwowanym mniejszym poziomie kreatywności (Scheffer i Apps 2005). Pomimo możliwych do wyodrębnienia różnic w obrazie klinicznym sytuacje, w których obraz choroby staje się niejednorodny z powodu współchorobowości, mogą znacznie utrudniać właściwe rozpoznanie i postępowanie terapeutyczne.

Farmakoterapia

Leczenie farmakologiczne zarówno zespołu nadpobudliwości psychoruchowej, jak i choroby dwubiegunowej ma na celu zredukowanie podstawowych objawów choroby oraz działanie profilaktyczne redukujące ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby.

Aktualnie uważa się, że zmniejszona aktywność noradrenaliny i dopaminy w mózgu jest związana z występowaniem objawów nadpobudliwości psychoruchowej, dlatego w terapii tej choroby stosuje się leki zwiększające ilość noradrenaliny lub/i dopaminy. Kryteria te spełniają leki stymulujące będące pochodnymi dekstroamfetaminy lub metylofenidatu. Uważa się, że stosowanie tych leków w wypadku

ADHD jest najskuteczniejsze i powoduje u 70–80% leczonych pacjentów wyraźną poprawę (Findling 2008). Jednakże należy zawsze uwzględnić ryzyko sprowokowania farmakologicznie zespołu maniakałnego, zwłaszcza w sytuacji występującego w rodzinie CHAD (Dubovsky 2005). Regularnie przyjmowane leki mogą zapobiec pojawieniu się następstw nadpobudliwości, takich jak kłopoty w szkole związane ze słabymi wynikami w nauce oraz niską samooceną i gorszym funkcjonowaniem w grupie rówieśniczej. Oprócz pochodnych dekstroamfetaminy lub metylofenidatu za skuteczne uważa się również atomoksetynę (inhibitor noradrenaliny) czy klonidynę (agonista receptora alfa-adrenergicznego). Z uwagi na często występujące zmiany napadowe w zapisie EEG i ryzyko sprowokowania napadów drgawkowych częstą praktyką jest dodanie leków przeciwpadaczkowych (karbamazepiny lub walproinianów), które działają też normotymicznie i mogą okazać się skutecznym działaniem profilaktycznym dla dysregulacji nastroju. Innym problemem jest występowanie tików, które po podaniu leków stymulujących i w mniejszym stopniu po atomoksetynie ulegają nasileniu. Stąd tendencja do dołączania leków zmniejszających tiki, takich jak: haloperidol, risperidon lub tiapridal. W leczeniu ADHD oprócz farmakoterapii należy również zastosować oddziaływania terapeutyczne, obejmujące zarówno pedagogów, jak i rodzinę, mające na celu modyfikację funkcjonowania dziecka z ADHD. Reakcja na stosowane leczenie jest istotna nie tylko dla określenia dalszej prognozy choroby, ale może też być istotną informacją weryfikującą trafność postawionego wcześniej rozpoznania (Koplewicz 2012). Zastosowanie tych leków we wczesnych objawach zaburzeń dwubiegunowych może nie tylko nie dać oczekiwanego efektu, ale często może wywoływać nasilenie drażliwości, agresji, niepokoju i zaburzeń snu. Wyniki przeprowadzonych dotąd badań wskazują, iż zastosowanie leków normotymicznych u pacjentów z zaburzeniami nastroju stabilizuje ich nastrój u ok. 80% osób, a w wypadku stosowania ich u dzieci z ADHD jedynie u 7–8%. Również stosowanie leków przeciwdepresyjnych o selektywnym działaniu noradrenergicznym i dopaminergicznym wydaje się skuteczne u 60% dzieci z ADHD, a w wypadku CHAD zwykle powoduje wystąpienie szybkiej zmiany fazy. Podawanie leków przeciwpsychotycznych w CHAD może wiązać się z ryzykiem szybkiej zmiany fazy na depresyjną (Geller i wsp. 2003; Consoli i wsp. 2007). Ryzyko wystąpienia manii polekowej było zdecydowanie większe w wypadku stosowania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych. Występuje ono jednak także w wypadku stosowania

leków stymulujących. Zasady postępowania w wypadku współchorobowości ADHD i CHAD przedstawiono w końcowej części pracy.

Dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków psychotropowych u dzieci i młodzieży nadal są ograniczone. W dostępnym piśmiennictwie widnieje dosyć ograniczona ilość przeprowadzonych randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą u dzieci i młodzieży. Trudności metodologiczne, z uwagi na brak ścisłych kryteriów diagnostycznych w tej grupie wiekowej oraz fakt, że badane grupy nie są zbyt liczne, utrudnia tego typu badania. Jednakże w ostatnich latach widać wyraźny postęp w badaniach z zakresu psychofarmakologii CHAD i ADHD. Badacze są zgodni, iż wybór terapii farmakologicznej powinien opierać się na poznanej skuteczności danego leku, prawidłowym rozpoznaniu fazy choroby, ocenie współwystępujących objawów, ocenie ryzyka wystąpienia objawów ubocznych oraz wywiadzie dotyczącym wcześniejszej reakcji na stosowane leczenie. Kowatch i wsp. opublikowali swoje propozycje rekomendacji dotyczących leczenia choroby dwubiegunowej u dzieci i młodzieży w wieku 6–17 lat, które mogą ułatwić wybór postępowania terapeutycznego w praktyce klinicznej (Kowatch i wsp. 2005). Autorzy zalecają, aby przy braku objawów psychotycznych stosować monoterapię lekiem normotymicznym lub przeciwpsychotycznym (olanzapina, risperidon lub kwetiapina) przez okres 4–6 tygodni (w wypadku litu do 8 tygodni). Preferowanymi lekami normotymicznymi są sole litu oraz kwas walproinowy ze względu na wielość badań dotąd przeprowadzonych w tej grupie wiekowej potwierdzających i bezpieczeństwo, i skuteczność tych leków (Kafantaris i wsp. 2004; Wagner i wsp. 2009; Kowatch i wsp. 2009). Lamotrigina nie jest stosowana w pierwszej linii ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych (zmian skórnych) oraz brak badań kontrolowanych placebo. Przy braku dobrej reakcji na dotychczas stosowane leczenie zalecane jest włączenie drugiego leku, z preferowanym połączeniem dwóch leków normotymicznych lub leku normotymicznego z neuroleptykiem. Jednakże w wypadku wystąpienia objawów psychotycznych zalecane jest dołączenie neuroleptyku II generacji. Wyniki przeprowadzonych badań (zarówno metaanaliz, jak i randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą) wyraźnie wskazują, iż w wypadku leczenia manii dołączenie leków przeciwpsychotycznych daje większe korzyści niż leczenie samymi lekami normotymicznymi (Corell i wsp. 2010; Pavuluri i wsp. 2010; Cipriani i wsp. 2011; Geller i wsp. 2012). Jeśli reakcja na leczenie jest jedynie częściowa, dopuszcza się stosowanie politerapii z udziałem trzech leków: dwóch leków

normotymicznych oraz leku przeciwpsychotycznego, wymaga to jednak dużego doświadczenia klinicznego. Natomiast w wypadku braku reakcji na zastosowane leczenie można rozważyć albo leczenie klozapiną (zarówno u dzieci, jak i młodzieży), albo ewentualne leczenie elektrowstrząsami (tylko u młodzieży) (Kotwach i wsp. 2005).

W sytuacji współwystępowania CHAD i ADHD pomocne mogą być wytyczne Grupy Roboczej Amerykańskiej Akademii Psychiatrii Dzieci i Młodzieży. Według jej rekomendacji przy istnieniu współchorobowości choroby afektywnej dwubiegunowej i deficytu uwagi z nadruchliwością przede wszystkim należy leczyć objawy związane z zaburzeniami dwubiegunowymi. Rekomendowanymi lekami są pochodne walproinianów i lit. Objawy ADHD natomiast powinno się leczyć wtedy, gdy pomimo zastosowania leków normotymicznych znacznie zakłócają one funkcjonowanie dziecka. Przy nadal utrzymujących się objawach ADHD zalecane jest zastosowanie krótko działającego leku stymulującego, kontynuując jednocześnie podawanie leku normotymicznego. W wypadku niepełnego efektu normotymicznego natomiast zaleca się dodatkowo dołączyć atypowy lek neuroleptyczny, karbamazepinę lub bloker kanału wapniowego. Jeśli pomimo stosowanego leczenia utrzymują się wyraźne zaburzenia funkcji poznawczych, rekomendowane jest zastosowanie inhibitora cholinesterazy, np. donepezilu. W każdym wypadku wskazane jest prowadzenie psychoterapii edukacyjnej i behawioralno-poznawczej oraz udzielenie wsparcia środowiskowego.

PODSUMOWANIE

Istotna grupa dzieci i młodzieży prezentuje zaburzenia w sferze poznawczej i afektywnej. Prawidłowe rozpoznawanie i leczenie ADHD często jest utrudnione ze względu na podobieństwo objawów do innych chorób wieku przedpokwitaniowego, w tym choroby afektywnej dwubiegunowej i zaburzeń zachowania. Z drugiej strony, trudności w prawidłowym rozpoznawaniu wczesnej postaci choroby dwubiegunowej wynikają często z braku ścisłych wytycznych zarówno diagnostycznych, jak i terapeutycznych. Oba schorzenia, zwłaszcza nieprawidłowo leczone, mogą w znacznym stopniu utrudnić realizowanie celów życiowych i prowadzić do problemów emocjonalnych i relacyjnych. Pomimo nadal dość ograniczonej liczby badań kontrolowanych placebo oceniających skuteczność leków normotymicznych w tej grupie wiekowej, na podstawie tych istniejących można

uznać, że sole litu, kwas walproinowy i karbamazepina są skuteczne w leczeniu wczesnej postaci CHAD u dzieci. W wypadku współwystępowania objawów ADHD zalecana jest przede wszystkim stabilizacja nastroju (leki normotymiczne), następnie w wypadku braku dobrej reakcji na leczenie można rozważyć ostrożne dodanie leków psychostymulujących (ryzyko wyzwolenia epizodu hipomanii/manii) bądź atomoksetyny lub dodanie leków z grupy SSRI w wypadku epizodu depresji. Zawsze zalecane jest, aby przed dokonaniem wyboru leku uwzględnić szczegółowy wywiad kliniczny obejmujący: charakterystykę aktualnego epizodu choroby, nasilenie objawów (dobór odpowiednio wysokiej dawki leku), poziom współpracy z rodziną pacjenta (współpraca w leczeniu), sytuację socjalną (koszt leku), plan długoterminowy (leczenie profilaktyczne, psychoedukacja).

PIŚMIENNICTWO

- Cahill CM, Green MJ, Jairam R, Malhi GS: Bipolar disorder in children and adolescents: obstacles to early diagnosis and future directions. *Early Intervention in psychiatry* 2007; 1: 138–149.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spinelli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011; 8; 378 (9799): 1306–1315.
- Consoli A, Bouzamondo A, Guilé JM, Lechat P, Cohen D. Comorbidity with ADHD decreases response to pharmacotherapy in children and adolescents with acute mania: evidence from a metaanalysis. *Can J Psychiatry*. 2007; 52 (5): 323–328.
- Correll CU, Sheridan EM, DelBello MP. Antipsychotic and mood stabilizer efficacy and tolerability in pediatric and adult patients with bipolar I mania: a comparative analysis of acute, randomized, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2010; 12 (2): 116–141.
- Dubovsky SL. How to reduce mania risk when prescribing stimulants. *Current Psychiatry* 2005; 1, 10: 36–54.
- Findling RL. Evolution of the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: a review. *Clin Ther*. 2008; 30 (5): 942–957.
- Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, Axelson DA, Bolhofner K, Robb A, Wolf DV, Riddle MA, Birmaher B, Nusrat N, Ryan ND, Vitiello B, Tillman R, Lavori P. A randomized controlled trial of risperidone, lithium or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescent. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69 (5): 515–528.
- Geller B, Craney JL, Bolhofner K, DelBello M, Axelson D, Luby J, Williams M. Phenomenology and longitudinal course of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *W Bipolar disorder in childhood and early adolescence* (red. Geller B, DelBello M). Guilford Press New York, London, 2003; 25–50.
- Hirshfeld-Becker DR, Biederman J, Caltharp S, Rosenbaum ED, Faraon S, Rosenbaum JF :Behavioral inhibition and disinhibition as hypothesized precursors to psychopathology. *Biol Psychiatry*. 2003; 53, 11: 985–999.
- Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (8): 984–993.
- Kooij S, Bejerot S, Blackwell A, Caci H, Casas-Brugué M, Carpentier PJ, Edvinsson D, Fayyad J, Foeken K, Fitzgerald M, Gaillac V, Ginsberg Y, Henry C, Krause J, Lensing MB, Manor I, Niederhofer H, Nunes-Filipe C, Ohlmeier MD, Oswald P, Pallanti S, Pehlivanidis A, Ramos-Quiroga JA, Rastam M, Ryffel-Rawak D, Stes S, Asherson P. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD: The European Network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010; 3; 10: 67.
- Koplewicz HS: ADHD Diagnosis Before Treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2012; 22 (5): 326.
- Kowatch RA, Fristad MA, Findling RL, Post R.M.: *Bipolar Disorder in Child and Adolescents*. AM. Psychiatric Publishing Inc. Washington, DC. 2009.
- Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, Wagner KD, Findling RL, Hellander M; Child Psychiatric Workgroup on Bipolar Disorder Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44 (3): 213–235.
- Lebenluft E, Charney DS, Pine DS. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 1009–1020.
- Massat I, Victor I.: Early bipolar disorder and ADHD: Differences and similarities in pre-pubertal and early adolescence. *Clin. Appr. Bipolar Disorder*. 2005; 4: 20–29.
- Moore CM, Biederman J, Wozniak J, Mick E, Aleardi M, Wardrop M, Dougherty M, Harpold T. Differences in brain chemistry in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder with and without comorbid bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 316–319.
- Musser ED, Galloway-Long HS, Frick PJ, Nigg JT. Emotion Regulation and Heterogeneity in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52: 163–172.
- Papoulos DF: *Bipolar disorder and comorbid disorder*. W *Bipolar disorder in childhood and early adolescence* (red. Geller B, DelBello M). Guilford Press New York, London, 2003; 76–106.
- Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated ethymic pediatric bipolar patients. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 286–294.
- Pavuluri MN, Birmaher B, Taylor M.W: Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44: 846–871.
- Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, Janicak PG, Sweeney JA Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010; 12 (6): 593–605.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217–224.
- Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP, Bowden ChL, Sachs GS, Nierenberg AA. Long-term implication of early onset in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 875–881.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (6): 942–948.
- Scheffer RE, Apps JN. ADHD or bipolar disorder? Age-specific manic symptoms are key. *Current Psychiatry* 2005; 4: 42–52.
- Tillman R, Geller B, Carney JL. Temperament and character factors in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder compared to attention deficit hyperactive and normal control. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 2003; 13: 531–544.

28. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, Wilens TE, Segal S, Chang K, Wozniak P, Vigna NV, Abi-Saab W, Saltarelli M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009; 48 (5): 519–532.
29. Wilens TE, Biederman J, Forkner, Ditterline J, Morris M, Moore M, Galdo M. Patterns of comorbidity and disfunction on clinically referred preschool and school-age children with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology*. 2003; 13, 4: 495–506.

Adres do korespondencji:
Dr Aleksandra Rajewska-Rager
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny im. K. Marciniowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 62–170 Poznań
tel.: +48 618 491 450
e-mail: rajrager@ump.edu.pl
