

Paradoxical psychomotor activation in endogenous depressions: diagnostic, therapeutic, and theoretical implications



**Evelina Haralanova,
Svetlozar Haralanzov**

Medical University of
Sofia, Department of
Psychiatry and Medical
Psychology, Sofia,
Bulgaria

University Hospital
of Neurology and
Psychiatry "St. Naum",
First psychiatric clinic,
Sofia, Bulgaria

International
Neuroscience
Research Institute, Bad
Kissingen, Germany

keywords:

*endogenous
depressions,
psychomotor
disturbances,
manic activation,
latent bipolarity,
dopaminergic
dysregulation*

By means of an original computerized method for objective personalized quantification of psychomotor disturbances we have revealed that the individual deviations from the norm in patients with endogenous depressions are bipolar: mainly to inhibition but also to activation. Our analysis demonstrated that the previous attempts to explain the mechanisms underlying this paradoxical psychomotor activation during a depressive episode have been one-sided, leading to diagnostic and therapeutical problems. Therefore, we propose our own integrative concept, according to which it is a manic feature of latent manic-depressive bipolarity, preceding the manifested one, thus being its earlier (prodromal) phase. The point is that manic striatal hyperdopaminergia underlies abnormally increased affective energy and volitional over-activity, behaviorally manifested by either intra-depressive manic psychomotor activation or extra-depressive manic episode, both of which are therapeutically improved by antimanic drugs but further exacerbated by antidepressants. Our empirical studies support the concept, demonstrating that the objective quantification of psychomotor disturbances in patients with endogenous depressions not only discriminates between manic activation and depressive inhibition, thus arguing for their opposite treatment, but also permits differentiated objective quantification of their opposite treatment responses. We consider that the well-timed revealing of latent bipolarity in patients with recurrent depressions allows their early prevention from the negative consequences of their incorrect diagnosis (major depressive disorder) and from the related inappropriate (and even dangerous) for them antidepressant treatment.



Клин. псих. Евелина
Хараланова, д.кл.
пс., проф. д-р Свет-
лозар Хараланов,
гм

МУ-София, Катедра
по психиатрия и ме-
дицинска психология,
гр. София

УМБАЛНП „Св. Наум“,
Първа психиатрична
клиника, гр. София

Международен
институт по невро-
науки, Бад Кисинген,
Германия

ключови думи:

*ендогенни депресии,
психомоторни
нарушения, манично
активиране,
латентна
биполарност,
допаминова
дисрегулация*

ПАРАДОКСАЛНО ПСИХОМОТОРНО АКТИВИРАНЕ ПРИ ЕНДОГЕННИ ДЕПРЕСИИ

Диагностично, терапевтично и теоретично значение

С помощта на оригинален компютризиран метод за обективно персонализирано измерване на психомоторни нарушения разкрихме, че при пациенти с ендогенни депресии индивидуалните отклонения от нормата са биполарни: предимно към потискане, но нерядко и към активиране. Анализът ни установи, че предходните опити за концептуализиране на това парадоксално психомоторно активиране по време на депресивен епизод са относително едностранчиви и водят до диагностични и терапевтични проблеми. Затова предлагаме собствена интегративна концепция, според която то е манична проява на латентна манично-депресивна биполарност, предшестваща манифестната и явяваща се нейна по-ранна (продромална) фаза. Тезата ни е, че маничната хипердопаминергия в стриатума обуславя болестно повишение на афективната енергия и на волевата активност, които се проявяват клинично както в интрадепресивно манично психомоторно активиране, така и в екстрадепресивно маничен епизод. И двете нива на манично-депресивната биполарност се подобряват от антиманични медикаменти, но се влошават от антидепресанти. Емпиричните ни проучвания потвърждават, че обективното измерване на психомоторните нарушения при рекурентни депресии не само

разграничава манийно активирани от депресивно потиснати пациенти, аргументирайки противоположната им терапия, но може да бъде използвано и за обективно диференцирано измерване на двупосочния терапевтичен отговор при тях. Концепцията ни обосновава, че съвременното разкриване на латентна биполарност при пациенти с рекурентно протичащи депресии дава възможност за предотвратяване на негативните последствия от сгрешената им диагноза (РДР) и от свързаното с нея неподходящо (и дори опасно) за тях лечение с антидепресанти.



Психомоторни нарушения при ендегенни депресии

Отдавна е известно, че психомоторните нарушения са тясно свързани с патофизиологичните механизми на ендегенните (меланхолни) депресии^[1-5] и имат първостепенно значение за тяхната диагностика и терапия^[1,2,5-9]. Затова не е изненадващо, че след въвеждането на клинично приложими апаратни методи за обективно измерване на двигателни нарушения при неврологични заболявания, същите методи вече се прилагат и при ендегенни депресии^[6-10]. С тяхна помощ на групово ниво се разкрива потискане на психомоторната активност, което е аналогично на измереното при паркинсонова брадикинезия^[2,6,7,11,12]. Анализът показва, че психомоторното сходство отразява и общи мозъч-

ни механизми: хиподопаминергия в стриатума и хипофункция на базални ганглии^[2,6,7], макар че паркинсоновата брадикинезия традиционно се приема за неврологичен, а депресивната психомоторна ретардация – за психиатричен симптом. За общи механизми говори и фактът, че паркинсонизмът често се съпътства от депресия^[2,6,11]. Макар генезата на тази депресия все още да се дискутира, преобладава становището, че тя е свързана (поне отчасти) с мозъчните механизми на брадикинезията^[2,6]. Собствените ни проучвания с оригинален (международно патентован) компютризиран метод^[13] за персонализирано обективно регистриране и измерване на психомоторни нарушения^[14,15] също разкриха субклинично психомоторно потискане при преобладаващата част от пациентите с ендегенни депресии, което е аналогично на установеното от нас при пациенти с паркинсонова брадикинезия и при шизофренно

болни със синдром на психомоторен дефицит^[7-9,11]. Но при друга (макар и значително по-малка) част от тези депресивни пациенти индивидуалното субклинично отклонение от нормата се оказва в обратната посока на психомоторно активиране, аналогично на установеното от нас при манийно и шизофренно болни със синдром на психомоторна възбуда^[7,11,12,16-19]. Това парадоксално психомоторно активиране не се вписваше в обичайното концептуализиране на меланхолните депресии като психомоторно потиснати и обусловени от стриатална хиподопаминергия^[2,6,7,11,12,17]. Доколкото манийната и шизофренната психомоторна възбуда се обуславят от стриатална хипердопаминергия, беше логично да приемем, че и обективно установеното психомоторно активиране при депресивните пациенти е с аналогична генеза^[7,11,12,16-20]. Ето защо го разглеждаме като хипердопаминергична манийна проя-

ва по време на депресивния епизод, която превръща съответния епизод в смесен (биполярен) и изисква включване на атипични антипсихотици и тимостабилизатори в терапията му^[8,9,11,12,17-19].

Концептуална история на психомоторните нарушения при ендогенни депресии

В донаучната психиатрия ендогенните депресии са свързвани с излишък на черна жлъчка (*melancholia*), с която е обяснявано наблюдаваното при тях болестно потискане на психичната и двигателната активност. В средата на 19^{ти} век първата научнообоснована психиатрична класификация ги разглежда в рамките на единната ендогенна психоза, която *Emil Kraepelin* (1899) разделя на *dementia praecox* и манично-депресивна болест. Прави впечатление, че в манично-депресивната болест той включва и периодичните депресии, въпреки липсата на маниен епизод при тях. Аргументът му е, че трите базисни психични сфери (афективност, мислене и психомоторика) имат самостоятелна динамика във времето и всяка от тях поотделно може да се отклонява от нормата в посока на депресивното потискане или на манично активиране, поради което е възможно депресивно потискане в една психична сфера да се комбинира с манично активиране в друга. В такива случаи *Kraepelin* разглежда състоянието като смесено (манично-депресивно).

Същата идея е обоснована по-подробно от неговия ученик *Wilhelm Weygandt* (1899), който публикува цяла монография, посветена на смесените състояния. Като характерен пример в нея е посочена и често срещаната в клиничната практика *melancholia agitata* (ажитирана депресия), разглеждана като комбинация между депресивна афективност и манична психомоторика. Повече от половин век по-късно, след задълбочени невробиологични и клинични съпоставки, *Karl Leonhard* (1957) стига до заключение, че по своите генетични и мозъчни механизми еднopolюсните мании и депресии (без прояви от противоположния полюс) съществено се различават от двуполюсните манично-депресивни форми, от което следва, че и терапията им би трябвало да е различна. Той изрично посочва, че униполярността се различава от биполярността не само по протичането, а и по посоката на отклонение от нормата във всяка една от трите базисни психични сфери по време на самия епизод. Еднopolюсното им отклонение към манично активиране или към депресивно потискане указва за манична или за депресивна униполярност, докато отклоненията им в различни посоки указват за манично-депресивна биполярност. Може да се обобщи, че според класическите концепции за ендогенните депресии психомоторното активиране при тях е манична проява на биполярност. Под влияние на въведената от *Leonhard* дихотомия между униполярност и биполярност, манично-депресивната болест на *Kraepelin* впоследствие е разделена в две нови нозологични категории: рекурентно депресивно разстройство (РДР) и биполярно афективно разстройство (БАР), които фигурират и в съвременните

международни класификации (МКБ-10 и DSM-5). Тази нео-Леонхардова дихотомия обаче засяга само депресиите, разделени съответно на униполярни и биполярни, докато маниите априорно се разглеждат като биполярни (БАР) дори и да липсва преходен депресивен епизод. От друга страна, депресиите априорно се разглеждат като униполярни (РДР), ако липсва преходен (хипо)маниен епизод, но изрично е указано, че при поява на такъв епизод в бъдеще, диагнозата трябва да се промени на БАР. Това означава, че механизмите на БАР имплицитно се асоциират с маничния полюс, а механизмите на РДР – с депресивния. Респективно, лечението на БАР е с атипични антипсихотици, които действат и като двуполосни стабилизатори на настроението, а лечението на РДР е с антидепресанти. Проблемът е, че в тези класификации психомоторното активиране (ажитация) по време на депресивен епизод се приема за депресивна, а не за манична проява, поради което е приравнено към психомоторното потискане (ретардация). По същата причина в DSM-5 психомоторната ажитация е изключена от въведените там спецификатори за смесени прояви с аргумента, че е едновременно маниен и депресивен симптом. Този аргумент обаче не е съобразен с факта, че манията и депресията са свързани с противоположни (биполярно отклонени от нормата) мозъчни и психични механизми. Неясната логика на МКБ-10 и DSM-5 в концептуализирането на ажитираните депресии поражда предложения за връщане към значително по-логичната концепция на *Kraepelin* за смесените състояния. В специализираната литература тези депресии все по-често се разглеждат като биполярни

(принадлежащи към БАР) вместо като униполярни (принадлежащи към РДР), в качеството им на смесени депресивни състояния от биполярния спектър, които следва да се лекуват с атипични антипсихотици и тимостабилизатори вместо (или наред с) антидепресанти^[4,5,11,17,18,21-26].

Концептуален анализ на психомоторното активиране при рекурентни депресии

В светлината на резюмираната от нас концептуална история е очевидно, че значението на психомоторното активиране при рекурентни депресии за тяхната диагностика и терапия все още не е изяснено. В изясняването му продължават да се конкурират две алтернативни концепции. Едната от тях е нозологичната концепция на МКБ-10 и DSM-5, според която БАР и РДР (респективно биполярни и униполярни депресии) се разграничават категориално в зависимост от наличието или липсата на епизод от маниен полус в хода на заболяването. Концепцията приема, че лечението на двете нозологични категории е коренно различно, въпреки феноменологичното сходство на депресивните им епизоди. Принципът е, че се лекува самото заболяване, а чрез него и отделните му епизоди. Валидността на този принцип се потвърждава и от факта, че антиманиената терапия на биполярните депресии е клинично ефективна и с нея се постига превенция на епизоди и от двата полуса. Но концептуализи-

рането на психомоторното активиране при рекурентни депресии като депресивна проява създава сериозни практически проблеми, тъй като води до диагностициране на съответните депресивни епизоди като униполярни (РДР) и до тяхното лечение с антидепресанти. Клиничната практика и многобройни проучвания показват, че активиранияте (ажитирани) депресии всъщност са смесени (биполярни) и при тях антидепресантите са неефективни, създавайки впечатление за терапевтична резистентност на депресивния епизод^[8,9,11,12,17,18,27,28]. Нещо повече, при такива депресии те действат като „дестабилизатори на настроението“, увеличават честотата, продължителността и тежестта на епизодите, скъсяват ремисиите и провокират бързо циклиране^[18,19,27-32]. Най-опасното е, че засилват психомоторното им активиране, което на фона на остаточно депресивно настроение и суицидна готовност създава условия за драстично нарастване на суицидният риск^[12,17-19,22,27,28,31,33]. Според нас нозологичната концепция основателно изтъква, че лечението на заболяването би трябвало да е насочено към базисните му механизми, независимо от афективността на епизода. Лошото е, че тя неоснователно игнорира маниените механизми на парадоксалното интрадепресивно психомоторно активиране.

Нейна алтернатива в това отношение е дименсионалната концепция за биполярния спектър. Тя е в традицията на единната маниен-депресивна болест и разглежда мании и депресии като два полуса на общ континуум (спектър) с множество смесени (биполярни) състояния между тях, включващи елементи и от двата полуса едновременно. Концеп-

цията предполага плавен преход (а не разграничаване) между униполярни и биполярни депресии, поставяйки акцента върху клиничната картина на отделния епизод, според която се определя и терапията. Принципът е, че се лекуват отделните епизоди, а чрез тях и самото заболяване. Респективно: депресивните епизоди се лекуват с антидепресанти, а маниените – с антиманиенни медикаменти. Лечението на смесените състояния комбинира двата вида медикаменти. Предимство на концепцията според нас е, че парадоксалното психомоторно активиране по време на депресивен епизод се признава за маниенна проява, която прави епизода смесен (биполярен) и изисква включване на антиманиенни медикаменти в терапията му. Проблемът е, че подходът ù не е последователно нозологичен, комбинирането на медикаменти с противоположни мозъчни механизми не е добре изследвано и обяснено, а съотношенията между тях все още не са уточнени. Не е много ясно и как се определя поддържащото превантивно лечение между отделните епизоди.

Собствена концепция за психомоторното активиране при рекурентни депресии

Както показва анализът ни, двете алтернативни концепции разглеждат значението на парадоксалното психомоторно активиране при рекурентни депресии твърде едностранчиво. Все пак считаме, че те не са взаимноизключващи се, а

се допълват взаимно, фокусирайки се върху различни аспекти на манийно-депресивната биполярност. Ето защо разработихме интегративна концепция, която запазва категоричното (нозологично) разграничаване между униполярни и биполярни депресии, но не го свежда само до наличието или липсата на епизод от манийния полус в хода на заболяването (надлъжен срез), а отчита и наличието или липсата на манийно психомоторно активиране по време на депресивния епизод (напречен срез). От тази нова гледна точка приемаме, че парадоксалното психомоторно активиране при рекурентни депресии е манийна проява на латентна манийно-депресивна биполярност, която е по-ранна и по-базисна (по-близка до мозъчния субстрат) от манифестната^[11,12,16-19]. Според нас тази латентна биполярност между манийна психомоторика и депресивна афективност е предиктор (продром) на манифестната биполярност между манийни и депресивни епизоди в хода на заболяването. В същата посока интерпретираме и данните от ретроспективни проучвания, които разкриват, че психомоторната ажитация при рекурентни депресии е предиктор на бъдещо превключване в мания^[4,5,29]. Може да се каже, че при такива депресии появата на епизод от манийния полус осъществява прехода от латентна към манифестна манийно-депресивна биполярност.

Концепцията ни обяснява защо и как латентната биполярност между депресивна афективност и манийна психомоторика се подобрява от антиманийна, но се влошава от антидепресивна терапия^[4,5,7-9,11,12,16-19,22,27-33]. За обяснението използвахме данни за допаминовата биполярност при БАР^[30,34], както и за приоритета на

психомоторните пред афективните нарушения при меланхолически депресии^[1-3,11] и БАР^[35-39], от които изведохме принципна схема на връзките от причинно-следствени връзки между биполярната допаминова дисрегулация в стриатума и нейните обективни манийни и депресивни психомоторни прояви:

- **Мания:** хипердопаминергия в стриатума → повишена афективна енергия (повишено емоционално активиране) → повишена волева активност → психомоторно активиране.
- **Депресия:** хиподопаминергия в стриатума → понижена афективна енергия (понижено емоционално активиране) → понижена волева активност → психомоторно потискане.

Схемата синтезирано показва, че психомоторното активиране (обусловено от манийна хипердопаминергия и повишена афективна енергия) е базисна манийна проява^[7,16,19,30,34-39], а противоположното отклонение от нормата – психомоторното потискане (обусловено от депресивна хиподопаминергия и понижена афективна енергия) е базисна депресивна проява^[1,3,6,7,10,16,19,30,34,38,39]. От същата схема изведохме и оригинална допаминова хипотеза за психомоторната биполярност при ендогенни депресии, според която психомоторното им активиране се обуславя от манийна хипердопаминергия, а психомоторното им потискане – от депресивна хиподопаминергия^[11,12,16-19]. Конкретно за парадоксалното психомоторно активиране по време на депресивен епизод, изводът ни е, че то се дължи на ендогенно възникнала манийна хипердопаминергия, която се потиска

от антиманийни медикаменти, но се засилва допълнително от антидепресанти^[2,7-12,17-19,22,27-34].

Трябва да подчертаем, че успяхме да потвърдим теоретичните си изводи в реалната клинична практика. Емпирично доказахме, че обективното компютърно измерване (чрез специален локомоторен индекс) на психомоторните нарушения при рекурентни депресии не само разграничава манийно активирани от депресивно потиснати пациенти, аргументирайки противоположната им терапия, но може да се използва и за обективно диференцирано измерване на терапевтичния отговор при всяко от двете биполярни отклонения от нормата^[7-9,11,12,17-19]. За отбелязване е, че и в двата случая подобрението се отчита чрез връщането на стойностите на индекса обратно към границите на нормата, но от противоположни посоки, респективно: намаляване след манийно активиране и нарастване след депресивно потискане.

Заклучение

Проучванията ни показват, че парадоксалното психомоторно активиране при пациенти с ендогенни депресии досега не е обяснено изцяло нито от нозологичната концепция на МКБ-10 и DSM-5, нито от класическата дименсионална концепция за биполярния спектър. Ето защо предлагаме собствена интегративна концепция, според която то е манийна проява на латентна манийно-депресивна биполярност, предшестваща манифестната и явяваща се нейна по-ранна (продромална) фаза. Оттук извеждаме, че манийната психомоторика е с приоритетно значение за диагностиката и те-

рапията на пациенти с униполярно протичащи (но латентно биполярни) ендогенни депресии. Ранното ѝ разкриване при такива пациенти дава възможност за своевременна смяна на диагнозата им (от РДР на БАР) и за включване на антимианинни медикаменти в терапията им. Така се създават предпоставки за предотвратяване на негативните последици от погрешната им диагноза и от свързаното с нея неподходящо (и дори опасно) за тях лечение с антидепресанти. ■

книгопис:

- Parker G. Defining melancholia: the primacy of psychomotor disturbance. *Acta Psychiatr Scand*, 2007; 433(Suppl): 21-30.
- Schrijvers D, Hulstijn W, Sabbe BG. Psychomotor symptoms in depression: a diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *J Affect Disord*, 2008; 109(1-2): 1-20.
- Dols A, Rhebergen D, Eikelenboom P, Stek ML. Melancholia: psychomotor disturbance or depressed mood? *Tijdschr Psychiatr*, 2010; 52(8): 583-588.
- Barbuti M, Mainardi C, Pacchiarotti I, et al. The role of different patterns of psychomotor symptoms in major depressive episode: Pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts. *Bipolar Disord*, 2019; 21(8): 785-793.
- Mainardi C, Pacchiarotti I, Verdolini N, et al. Psychomotor symptoms in major depressive episode are related to bipolarity. A pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019; 29: S353-S355.
- Wendorff T, Linnemann M, Lemke MR. Locomotion and depression. Clinical and physiological aspects of gait alterations in Parkinson's disease and major depression. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2002; 70(6): 289-296.
- Haralantov S, Haralantova E, Milushev E, Shkodrova D. Locomotor movement-pattern analysis as an individualized objective and quantitative approach in psychiatry and psychopharmacology: clinical and theoretical implications. In: Gargiulo PA & Mesones Arroyo HL (Eds.). *Psychiatry and Neurosciences Update: From Translational Research to a Humanistic Approach*. Vol. III, Chapter 32. Springer Nature Switzerland AG. 2019. pp.387-416.
- Haralantov S, Haralantova E, Bogdanova D, Dimitrov R. Integrative behavioral biomarker for objective quantification of treatment response in patients with endogenous depressions. *GPNews*, 2019; 20(1): 8-12 (in Bulgarian).
- Haralantov S, Terziivanova P, Haralantova E, et al. Objective quantification of psychomotor dynamics during pharmacological treatment of unipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019; 29: S337-S338.
- Razavi N, Horn H, Koschorke P, et al. Measuring motor activity in major depression: the association between the Hamilton Depression Rating Scale and actigraphy. *Psychiatry Res*, 2011; 190(2-3): 212-216.
- Haralantov S, Terziivanova P. Psychomotor and dopaminergic bipolarity in unipolar depression: experimental findings, conceptual analysis and implications for treatment strategies. In: *Advances in Psychology Research*. Vol. 107. Columbus AM (Ed.). New York, USA: Nova Science Publishers, Inc., 2015, pp.145-60.
- Haralantov S, Haralantova E, Terziivanova P, et al. Dopamine hypothesis of the psychomotor bipolarity in endogenous depressions: clinical implications for treatment selection and suicide prevention. *Neurol Psychiatry (MedicArt)*, 2018; 8: 58-68 (in Bulgarian).
- Haralantov S, Claussen C-F. Method and device for evaluating a movement pattern. *Canadian Patent CA2322638C*, 2005.
- Haralantov S, Shkodrova D, Claussen C-F, Haralantova E. Objective recording and quantitative analysis of psychomotor disturbances by cranio-copography. *Psychiatric News*, 2000; 8: 1-8 (in Bulgarian).
- Haralantov S, Claussen C-F, Haralantova E, Shkodrova D. Computerized ultrasonographic cranio-copography and abnormal psychomotor activity in psychiatric patients. *Int Tinnitus J*, 2002; 8(2): 72-76.
- Haralantov S, Terziivanova P, Haralantova E. Affective and psychomotor disturbances in bipolar affective disorder. *Neurol Psychiatry (MedicArt)*, 2016; 6: 25-32 (in Bulgarian).
- Haralantov S, Haralantova E, Bogdanova D, et al. Psychomotor bipolarity in "unipolar" depressions: clinical and theoretical implications for the treatment and the suicide prevention. *Bulg J Psychiatry*, 2018; 3(3): 198-207 (in Bulgarian).
- Haralantova E, Haralantov S. Psychomotor activation in endogenous depressions: paradoxes in diagnosis and treatment. *GPNews*, 2020; 21(2): 42-46 (in Bulgarian).
- Haralantova E, Haralantov S. Psychomotor bipolarity and bipolar affective disorder: diagnostic and therapeutic paradoxes. *Medinfo*, 2020; 20(1): 232-237 (in Bulgarian).
- Haralantova E, Haralantov S. Emotions and Schizophrenia: A Novel Approach to Affectivity in „Non-Affective“ Psychoses. Sofia: East-West Publishing, 2017 (in Bulgarian).
- Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry*, 2004; 19(2): 85-90.
- Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z. Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord*, 2005; 85(3): 245-258.
- Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Möller H-J. Irritable psychomotor elation in depressed inpatients: a factor validation of depressive mixed states. *J Affect Disord*, 2005; 84(2-3): 187-196.
- Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, et al. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 2007; 433: 50-57.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Does psychomotor agitation in major depressive episodes indicate bipolarity? Evidence from the Zurich Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009; 259(1): 55-63.
- Brancati GE, Vieta E, Azorin JM, et al. The role of overlapping excitatory symptoms in major depression: are they relevant for the diagnosis of mixed state? *J Psychiatr Res*, 2019; 115: 151-157.
- Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses*, 2005; 65(1): 39-43.
- Rihmer Z, Gonda X. Antidepressant-resistant depression and antidepressant-associated suicidal behaviour: the role of underlying bipolarity. *Depress Res Treat*, 2011; 2011: 906462.
- Iwanami T, Maeshima H, Baba H, et al. Psychomotor agitation in major depressive disorder is a predictive factor of mood-switching. *J Affect Disord*, 2015; 170:185-189.
- Demontis F, Serra F, Serra G. Antidepressant-induced dopamine receptor dysregulation: a valid animal model of manic-depressive illness. *Curr Neuropharmacol*, 2017; 15(3): 417-423.
- Haralantov S, Dimitrov R, Haralantova E. In which depressions antidepressants are useless and even dangerous? *GPNews*, 2018; 19(1): 5-10 (in Bulgarian).
- Perugi G, Pacchiarotti I, Mainardi C, et al. Patterns of response to antidepressants in major depressive disorder: Drug resistance or worsening of depression are associated with a bipolar diathesis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019; 29(7): 825-834.
- Lage RR, Santana CMT, Nardi AE, Cheniaux E. Mixed states and suicidal behavior: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*, 2019; 41(2): 191-200.
- Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, et al. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of art and implications for treatment. *Mol Psychiatry*, 2017; 22: 666-679.
- Cheniaux E, Filgueiras A, Silva RA, et al. Increased energy/activity, not mood changes, is the core feature of mania. *J Affect Disord*, 2014;152-154: 256-261.
- Perry W, Mollwain M, Kloezeman K, et al. Diagnosis and characterization of mania: Quantifying increased energy and activity in the human behavioral pattern monitor. *Psychiatry Res*, 2016; 240: 278-283.
- Machado-Vieira R, Luckenbaugh DA, Ballard ED, et al. Increased activity or energy as a primary criterion for the diagnosis of bipolar mania in DSM-5: findings from the STEP-BD study. *Am J Psychiatry*, 2017; 174(1): 70-76.
- Cheniaux E, Silva RA, Santana CM, Filgueiras A. Changes in energy and motor activity: core symptoms of bipolar mania and depression? *Braz J Psychiatry*, 2018; 40(3): 233-237.
- Cheniaux E, Silva RA, Santana CM, et al. Mood versus energy/activity symptoms in bipolar disorder: which cluster of Hamilton Depression Rating Scale better distinguishes between mania, depression, and euthymia? *Trends Psychiatry Psychother*, 2019; 41(4): 401-408.