

הפרעה דו־קוטבית והפרעה קשה בוויסות מצב־הרוח (SMD) בילדים ונוער

ליאור שפיר, גיל זלצמן

חטיבת הילדים והנוער, המרכז לבריאות הנפש גהה, פתח־תקווה, והפקולטה לרפואה סאקל, אוניברסיטת תל־אביב

תקציר

הפרעה דו־קוטבית (הד"ק)¹ בילדים ונוער היא הפרעה מוכרת ומבוססת, אולם עדיין קיימים חילוקי דעות לגבי המאפיינים המרכזיים של ההפרעה. חסר מידע אמין לגבי השכיחות וההיארעות של ההפרעה בגיל זה, אך ידוע על התקפים נשנים יחד עם תחלואה נלווית פסיכיאטרית ופסיכו־חברתית. קיימת נטייה גנטית להד"ק. במחקרי דימות של המוח נמצאו פתולוגיות באזורים מסוימים, אך מימצאים אלו אינם סגוליים להד"ק. הטיפול היעיל כולל שילוב תרופות יחד עם פסיכותרפיות שונות, כולל גישות חינוכיות. לאחרונה מדווחת תיסמונת של הפרעה קשה בוויסות מצב־הרוח בילדים העלולה להתפתח גם להד"ק.

הקדמה

הפרעה הדו־קוטבית בילדים ובנוער חזרה למוקד התעניינות הציבור בארה"ב, עם העלייה במודעות למחלה והשיפור באבחון ההפרעה. על־פי בדיקה שנערכה לאחרונה על־ידי צוות המרכז לחקר הילד באוניברסיטת ייל לגבי 1.7 מיליון תביעות פרטיות מחברות הביטוח, בין השנים 1995-2000 הוכפל שיעור האיבחון של הפרעה דו־קוטבית בקרב ילדים בני 7-12 שנה. נראה, כי העלייה בשיעור המאובחנים נובעת משיפור במידע לגבי הד"ק בקרב הקהילייה הרפואית.

הגדרה קלינית: קיימים חילוקי־דעות רבים באשר להסתמנות הקלינית של הד"ק בילדים, אך קיימת הסכמה לכך שקיימים פנוטיפי צר ופנוטיפי רחב [1]. הפנוטיפ הצר מאופיין בתקופות נשנות של דיכאון רבא ומאניה או היפומאניה, המתאימות להגדרות הקלאסיות של ה־DSM לגבי הד"ק סוג I או הד"ק סוג II [2]. ילדים אלו חווים אירועים (אפיזודות) רבים של שינויים מהירים במצב־הרוח [3], וההסתמנות הקלינית שלהם היא לפי השלב ההתפתחותי של הילד. חלק גדול מהילדים אינם ממלאים את פרק הזמן הנדרש עבור מילוי המדדים של מאניה (שבעה ימים) או היפומאניה (ארבעה ימים), ולכן נקבעת להם אבחנה של הד"ק NOS. הפנוטיפ הרחב: מהווים את רוב הילדים המופנים לקלינאים ומציגים עצבנות רבה, "סערות אפקטיביות", תנודות במצב־הרוח, התפרצויות מזג קשות (Temper outbursts), תסמיני דיכאון, חרדה, היפראקטיביות,

¹ הד"ק — הפרעה דו־קוטבית.

מילות מפתח: הפרעה דו־קוטבית; ילדים ונוער; פולימורפיזם; מייצבי מצב־רוח; הפרעה קשה בוויסות מצב־הרוח.

ריכוז ירוד ואימפולסיביות, עם או ללא אירועים (אפיזודות)² ברורים. [4].

יש המתייחסים לפנוטיפ הרחב כאל אבחנה העומדת בפני עצמה ונקראת "הפרעה קשה בוויסות מצב־הרוח" (Sever Mood Dysregulation-SMD). זהו מושג שנועד לתאר ילדים עם עוררות־יתר ועצבנות (איריטביליות), ונמצא קשור לסיכון גבוה להתפתחות דיכאון בבגרות המוקדמת [5]. אבחנה זו ניתן לקבוע לילדים עם עצבנות כרונית, המלווה בתגובות־יתר לגירויים רגשיים (התפרצויות טנטורם לפחות שלוש פעמים בשבוע), עוררות־יתר (הכוללת לפחות שלוש מהתופעות הבאות: הפרעה בשינה, חודרנות־יתר (Intrusiveness), לחץ דיבור, מעוף מחשבות או מרוץ מחשבות, הסחת־יתר ועוררות פסיכומטורית. התסמינים מתחילים לפני גיל 12 שנה והם כרוניים (נמשכים מעל שנה ללא הפוגה מעל חודשיים). על התסמינים לגרום הפרעה ניכרת בתיפקוד (עד כדי צורך באישפוז) לפחות באחד מהמצבים הבאים: בבית, ביחסים עם בני אותו גיל, ביחסים בבית־הספר, או הפרעה קלה יותר בתחומים נוספים (ירידה בלימודים, בעיות משמעת, הפרעה בתיפקוד בתוך המשפחה). עליון (אופוריה) או אירועים ברורים הנמשכים מעל 4 ימים פוסלים אבחנה זו. עדיין לא ברור האם הפרעה קשה בוויסות מצב־הרוח משמעותה הופעה מוקדמת של הד"ק, הפרעה מהטווח (הספקטרום) הדו־קוטבי, תת־סוג של הפרעת קשב וריכוז, הפרעה מרדנית התנגדותית (ODD-Oppositional Defiant Disorder), או הפרעה של דיכאון. במספר מחקרים חלוציים ניסו להשוות בין ילדים עם הפנוטיפ הצר של הד"ק לילדים עם הפרעה קשה בוויסות מצב־הרוח, והמידע שנצבר עד כה מרמז על כך שכנראה אלו הן שתי אבחנות שונות [6,7]. נעשים ניסיונות נוספים לסיווג לתת־המחלה לתת־סוגים, כגון צר, ביניים ורחב. יש מקום למחקרים נוספים בתחום כדי להגיע לחלוקה אחידה ומקובלת [8]. קיימות מספר מחלוקות בספרות הקשורות להד"ק. אי הסכמה ראשונה היא לגבי הגדרת תסמינים מרכזיים. קיימות קבוצות מחקר המתייחסות לגרנדיוזיות או למצב־רוח מרומם כתנאים מגדירים להד"ק [9]. על־פי ההגדרות הללו ניתן למצוא, כי עצבנות שכיחה בשיעורים גבוהים הן בילדים עם הד"ק והן בילדים עם הפרעת קשב וריכוז (להלן הק"ר או Attention Deficit Hyperactivity — ADHD Disorder).³ לעומתם, קבוצות מחקר אחרות טוענות שעצבנות היא תנאי מרכזי בהגדרת מאניה בילדים, וכי ניתן לאבחן מאניה בילדים גם בהיעדר מצב־רוח מרומם, גרנדיוזיות או אירוע [10,11]. חלק מקבוצות המחקר בנושא טוענות, כי עצבנות מהווה

² במונח "אירועים" הכוונה היא ל"אפיזודות".

³ הק"ר — הפרעת קשב וריכוז.

מהם פרצה המחלה לפני הגיעם לגיל 10 שנים [8]. היות והמחלה יכולה להתחיל באירוע דיכאוני, ומפני שתחילת הד"ק בילדים הוכרה רק לאחרונה – ייתכן שהשכיחות של הד"ק בילדים גבוהה יותר מההערכה. תסמינים פרודרומיים בחולים המאובחנים לבסוף כלוקים בהד"ק מתחילים כעשור טרם קביעת האבחנה הרשמית [8].

א ט י ו ל ו ג י א

1) גנטיקה – קיימות מספר עדויות המרמזות על תורשתיות של הד"ק בילדים. במחקרי תאומים, מחקרי אימוץ ומחקרים של גנטיקה מולקולרית הוכחה תורשה בהד"ק במבוגרים, אך אין מספיק מידע לגבי הד"ק בילדים [8]. מחקרים במשפחות: High-risk/Top-down studies: במחקרים אלו נבדקים צאצאים של הורים חולי הד"ק. במטה-אנליזה של מחקרים שנערכו לפני 1997 [21] נמצא, כי ילדים להורים עם הד"ק מצויים בסיכון הגבוה פי 2.7 לפתח הפרעה פסיכיאטרית כלשהי ובסיכון הגבוה פי 4 לפתח הפרעה במצב-הרוח לעומת ילדים להורים ללא מחלה פסיכיאטרית. Familial risk/Bottom up studies: במחקרים מסוג זה מעריכים את שכיחות הד"ק בקרב קרובים של ילדים עם הד"ק. במספר מחקרים נמצא קשר הדוק בין גיל מוקדם של פרוץ המחלה לבין סיכון ל-הד"ק בקרב קרובים מדרגה I של נערים עם הד"ק, בהשוואה לקרובים של נערים עם סכיזופרניה, דיכאון חד-קוטבי ונערים בריאים [8]. התחלה מוקדמת יותר של הד"ק קשורה להעמסה גנטית משפחתית (Familial loading) גדולה יותר של הד"ק. קרובים של ילדים עם ADHD יחד עם הד"ק מצויים בסיכון הגבוה פי 5 ל-הד"ק לעומת קרובים של ילדים עם ADHD בלבד [22,8]. בנערים עם דיכאון פסיכוי קיימת נטייה משפחתית למאניה עם סיכון מוגבר משמעותית להתפתחות הד"ק [8]. גנטיקה מולקולרית: הקשר בין אללים מסוימים להד"ק נבדק במספר מחקרים באמצעות שיטות גנטיקה מולקולרית, ללא מימצאים חד-משמעיים בנושא זה [8].

2) גורמי-סיכון מבניים ותיפקודיים במוח – במחקרי דימות מסוג Structural MRI (Magnetic Resonance Imaging), נמצאו עדויות המרמזות על White Matter Hyperintensities (WMH's) באזורי הקליפות והתת-קליפות במוח, ועל אמיגדלה קטנה יותר בילדים עם הד"ק בהשוואה למבוגרים. נמצאו בנוסף שינויי נפח בגרעיני הבסיס, במיוחד ב-Putamen, באמיגדלה ובהיפוקמפוס [8]. בנוסף, בהשוואה בין אבחנה של הפרעה בוויסות מצב הרוח לבין אבחנה של

תסמין מרכזי רק בנוכחות מצב-רוח מרומם או גרנדיוזיות [12,13]. מחלוקת שנייה קשורה להגדרות של מעגליות: Complex cycling. זהו מונח שנועד לתאר נוכחות מעגלים קצרים המוטבעים במעגל ארוך יותר או אירוע [14]. מונחים נוספים הם Ultrarapid cycling = Mini cycling (365-364 מעגלים בשנה) ו-Ultradian cycling (מעל 365 מעגלים בשנה). במצב אחרון זה, על מאניה להתרחש מעל 4 שעות ביום [15,16]. לפי ה-DSM, מעגל אולטרה-רדיאני אינו יכול להיחשב כאירוע או כמעגל של מאניה, היפומאניה או דיכאון. כמורכב, חוסר יציבות ושינויים במצב-הרוח שכיחים בילדים מתחת לגיל 10 שנים [17]. בעיה בוויסות האפקט שכיחה בילדים עם הד"ק, אך לא ברור עד כמה תופעה זו סגולית להד"ק. מחלוקת שלישית קשורה לגורם מסבך נוסף בקביעת אבחנה של הד"ק: קיימים תסמינים של מאניה שאינם ברפרטואר ההתנהגותי של ילדים קטנים [18]. לדוגמה, תסמינים כמו חוסר עכבות (דיסאינהיביציה), המתבטא בלבוש לא צנוע, או בזבוז כספים, יכולים לבוא לביטוי כשהורים מנסים לשלוט על צורת הלבוש וניהול הכספים של הילד. על תסמינים של הערכה עצמית מופרזת ועלייה בפעילות מכוונת מטרה להיות מוערכים בהקשר להיסטוריה ההתנהגותית של הילד, מפני שהתנהגויות מבודדות יכולות להטעות ולהופיע עקב התפתחות קוגניטיבית, ביולוגית או חברתית של הילד. על פסיכוזה, לדוגמה, מדווח כ-16%-60% מהילדים הלוקים ב-הד"ק [15]. היות שמיעה הן השכיחות ביותר [19]. השכיחות של סימנים פסיכויטיים נמוכה יותר במאניה במתבגרים בהשוואה למאניה במבוגרים, עם פחות הפרעות חשיבה ומחשבות שווא [8]. חשוב לשים לב להתבטאויות של תסמינים המוגדרות לגיל. לסיכום, בצד ויכוחים על המרכיבים של הד"ק בילדים, קיימים מספר מאפיינים טיפוסיים להפרעה שאין עליהם מחלוקת: 1) אירועים כרוניים ארוכים; 2) אירועים מעורבים (20%-84%) או מעגליות מהירה (46%-87%); 3) עצבנות בולטת (77%-98%); 4) שיעור גבוה של ADHD (75%-98%) והפרעות חרדה (5%-50%) [8].

◀ הפרעה דו-קוטבית בילדים ונוער היא בעלת הסתמנות קלינית שונה מזו שבמבוגרים, תחלואה נלווית גבוהה ומהלך השונה מחולה למשנהו - נתונים המקשים על איבחונה בגילאים אלו.

◀ ההפרעה הדו-קוטבית היא בעלת מרכיב תורשתי חזק וברור, אולם עדיין לא נמצאו גנים האחראים לה. במחקרי דימות קיימים מימצאים פתולוגיים רבים, אך הם אינם סגוליים.

◀ ההפרעה הקשה במצב-הרוח (SMD) שדווחה לאחרונה בילדים, יכולה להתפתח להפרעה דו-קוטבית או לדיכאון רבא (מג'ורי) בחלק מהילדים בהמשך חייהם.

3) אפידמיולוגיה

עקב הבעייתיות בהגדרת המחלה והיעדר אחידות בכלים האיבחוניים (שאלונים, מקור המידע), אין מידע אמין על שכיחות הד"ק בילדים. קיים מחקר קהילתי אחד שהוערך בו שיעור ההפרעה במתבגרים ותלמידי תיכון [20]. במחקר זה הודגמה שכיחות לכל החיים של כ-1% בנערים בגילאי 14-18 שנה; 5.7% נוספים מהנערים היו עם תסמינים שהוגדרו כ"תקופה של אבנורמליות ועלייה קבועה במצב-הרוח או עצבנות", אך לא מילאו את כל התנאים לאבחנה של הד"ק. במחקרים שנבדקה בהם ההיסטוריה של חולי הד"ק במבוגרים, נמצא כי כ-60% לערך מהחולים היא החלה לפני הגיעם לגיל 20 שנה, וכי 10%-20%

א פ י ד מ י ו ל ו ג י א

גורמי-סיכון מבניים ותיפקודיים במוח – במחקרי דימות מסוג Structural MRI (Magnetic Resonance Imaging), נמצאו עדויות המרמזות על White Matter Hyperintensities (WMH's) באזורי הקליפות והתת-קליפות במוח, ועל אמיגדלה קטנה יותר בילדים עם הד"ק בהשוואה למבוגרים. נמצאו בנוסף שינויי נפח בגרעיני הבסיס, במיוחד ב-Putamen, באמיגדלה ובהיפוקמפוס [8]. בנוסף, בהשוואה בין אבחנה של הפרעה בוויסות מצב הרוח לבין אבחנה של

אבחנה מבדלת

עקב החפיפה בתסמינים בין הד"ק להפרעות פסיכיאטריות אחרות, יש קושי באבחנה המבדלת בין הד"ק לאבחנות האחרות – בייחוד ADHD. ניתן להבדיל בין הד"ק ו-ADHD על-פי נוכחות גרנדיוזיות, מצב-רוח מרומם, מעוף מחשבות, מיניות-יתר וירידה בצורך לישון [3]. במתבגרים מבוגרים יותר, נוכחות של מחשבות שווא שאינן תואמות את מצב-הרוח, הזיות והפרעות חשיבה, יכולה להביא לאבחנה מוטעית של סכיזופרניה במקום הד"ק בשיעור של כ-50%. עצבנות, תנודות במצב-הרוח ותוקפנית הקיימות בהפרעה התפתחותית רחבת-היקף (PDD-Pervasive Developmental Disorder), יכולות להיות מאובחנות בטעות כמאניה. התמכרות לחומרים שונים יכולה לגרום לפעילות חסרת עכבות הדומה למאניה [8]. ההסתמנות הקלינית של הפרעת אישיות גבולית כוללת חוסר יציבות רגשית, התנהגות של נטילת סיכון, וחוסר שיפוט חברתי ומיני, העלולים בטעות להתפרש כמחלה דר-קוטבית [8].

תחלואה נלווית (Comorbidity)

ילדים ומתבגרים עם הד"ק לוקים פעמים רבות בהפרעה פסיכיאטרית נוספת, בייחוד הק"ר (ADHD), הפרעה התנגדותית מרדנית (Oppositional Defiant Disorder – ODD) והפרעת התנהגות (Conduct Disorder – CD) – המופיעות בשכיחות גבוהה בלוקים בהפרעה קשה בוויסות מצב-הרוח, בשכיחות של 26.9%-93.8%, 24.5%-46.9% ו-25.9% בהתאמה [5]. ילדים עם הד"ק נוטים ללקות בשיעור גבוה יותר ב-ADHD מאשר מתבגרים עם הד"ק, ומתבגרים עם הד"ק נוטים יותר להתמכר לחומרים שונים. הסיכון להתמכרות גבוה פי 8.8 בהד"ק שמתחיל בגיל ההתבגרות לעומת הד"ק שהחל בילדות [8]. קיים קשר בין הד"ק בילדים לבין הפרעת תבולה (פאניקה), בדומה להד"ק במבוגרים [27]. קיימת תחלואה נלווית של כ-11% בין הד"ק בילדים ו-PDD (Pervasive Developmental Disorder), בייחוד תיסמונת אספרגר [28].

מהלך המחלה

על-פי תוצאות רוב מחקרי האורך (Longitudinal studies), החלמה מוגדרת כשמונה שבועות רצופים שבהם לא מתקיימים המדדים לאבחנת מאניה, היפומאניה, דיכאון, או מצב אפקטיבי מעורב. הפוגה מוגדרת כ-2-7 שבועות שבהם לא מתקיימים המדדים לאירועים אפקטיביים. הישנות (Relapse) מוגדרת כשבועיים רצופים שבהם מתקיימים המדדים לאירועים אפקטיביים יחד עם הפרעה קלינית משמעותית (Children's Global Assessment Scale score ≤ 60). כרוניות מוגדרת ככישלון להחלים מאירוע אפקטיבי במשך שנתיים לפחות. במחקרים טרוספקטיביים ומחקרי אורך טבעיים [8] דווח, כי 40%-100% מהילדים והמתבגרים עם הד"ק מחלימים במהלך תקופה של 1-2 שנים. אולם ב-60%-70% מהם נישנתה המחלה תוך 10-12 חודשים בממוצע. במחקרים שונים עלה, כי ב-70% לערך מזמן המעקב לוקים הנבדקים בתסמינים מלאים או חלקיים

הד"ק, נמצאו מספר הבדלים במדדי נפח באזורים הקשורים להתנהגות וקוגניציה תלויות-גמול (Reward) – מימצאים המחזקים את האבחנה המבדלת בין שתי המחלות [6]. המחקר Functional MRI (Magnetic Resonance Imaging): נמצא, כי הפעלת המערכת הפרונטו-סטריאטלית הייתה בקשר ישיר לגיל בבריאים, אך לא במתבגרים עם הד"ק. הפעלת התלמוס השמאלי וה-Putamen גבוהה יותר ב-הד"ק. פעילות Left DLPFC (Dorso-lateral pre-frontal cortex), דו-צדדית ב-Cingulate הקדמי, בתלמוס שמאלי ובגירוס קדמי ימני תחתון, בעוד שבקבוצת הבקרה הודגמה פעילות רבה יותר ב-Cerebellar vermis [8]. Proton MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy): ניתן להסתייע ב-MRS כדי לבחון את השפעתם של טיפולים שונים. נמצא, לדוגמה, כי מתן ליתיום לילדים הלוקים בהד"ק ומצויים באירוע של מאניה חדה, הפחית יחס בסיסי גבוה של Myoinositol/Cr [23]. בנוסף, נמצא בגישה טיפולית זו הבדל משמעותי בין הפרעה קשה בוויסות מצב הרוח לבין הד"ק [6].

(3) פעילות נירוקוגניטיבית – ילדים ומתבגרים עם הד"ק מגיעים לעיתים קרובות עם חסרים קוגניטיביים משמעותיים העלולים להשפיע לרעה על התיפקוד בבית-הספר. נמצאו קשיים בשינויי תשומת הלב בין גירויים שונים ובזיכרון Visuospatial בקרב ילדים עם הד"ק בהשוואה לבריאים [24]. ילדים עם הד"ק פירשו בצורה שגויה הבעות פנים של עצב, שמחה ופחד בילדים – אך לא במבוגרים – כהבעות של כעס, זאת בהשוואה לילדים עם חרדה ולקבוצת בקרה [25]. מימצא זה יכול להיות קשור לקשיים חברתיים בילדים אלה.

(4) גורמי-סיכון פסיכו-חברתיים – למעלה ממחצית מהנערים הלוקים בהד"ק הם בעלי מיומנויות חברתיות דלות, ללא חברים, והופכים מוקד להצקות של ילדים אחרים [3]. הם נמצאים ביחסים לא טובים עם האחים שלהם ונמצאים בקונפליקטים ביחסיהם עם הוריהם. בייחוד נמצאו רמה גבוהה של עוינות ומיעוט חום בקשר אס-ילד, חוסר הסכמה בין ההורים על צורת גידול ויכולת דלה בפיתרון בעיות. ילדים הלוקים בהד"ק והוריהם דיווחו על עלייה בחיפוש אחר גירויים חדשים (Novelty seeking) לעומת ילדים עם ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) בריאים. מתבגרים עם הד"ק נתקלו בקשיים חברתיים לעומת מתבגרים בריאים, אך נמצא כי הם מתפקדים טוב יותר מנערים עם סכיזופרניה [8].

כלים להערכה

מספר שאלונים מסייעים במחקרים לאיפיון הד"ק. מתוך השאלונים השונים, השאלון שנמצא ביישום הנרחב ביותר הוא ה-Young Mania Rating Scale – YMRS [26], אשר גירסתו העברית נמצאת כעת בתהליך התיקוף. שאלונים אלה מבוססים על דיווח עצמי, ולחלופין של ההורה, הקלינאי או המורה. נדרשים מחקרים נוספים לתיקוף השאלונים השונים [8].

כך שצאצאים להורים עם הד"ק אינם מצויים רק בסיכון גנטי להתפתחות הפרעה, אלא גם בסיכון גבוה יותר להיחשף לאירועי חיים שליליים ולגורמי לחץ פסיכו-חברתיים [8].

טיפוּל

1) טיפול בתרופות – עקב המחסור במחקרים בנוער וילדים, פרט ליתיום, אף תרופה אינה מאושרת בארה"ב לטיפול בילדים עם הד"ק. ליתיום מאושרת לטיפול בילדים מעל גיל 13 שנה [8]. פורסמו רק חמישה מחקרים עם בקרת אינבו: במחקר אחד [34] הודגם, כי טיפול בליתיום הפחית צריכת חומרים ממכרים בילדים עם מיגוון הפרעות מצב-רוח [34]. במחקר שני הודגם, כי מישלב של חומצה ולפרואית (ולפורט, דפלפט) ו-קוטיאפין (סרוקוואל) לעומת ולפורט עם אינבו היה יעיל יותר מטיפול חד-תרופתי ב-ולפורט או באינבו בלבד [35]. במחקר שלישי הודגם, כי המישלב ולפורט ו-Adderall היה יעיל יותר מ-ולפורט עם אינבו כטיפול בהד"ק המשולב עם ADHD [36]. במחקר רביעי הודגם, כי לא היה הבדל משמעותי בהחמרה במצב המחלה בין קבוצת מתבגרים שהופסק להם הטיפול בליתיום לעומת אלו שהמשיכו לקבל; בשתי הקבוצות הללו שיעור ההחמרה של המחלה היה גבוה [37]. במחקר חמישי הודגם, כי אין הבדל משמעותי בין הטיפול ב-ולפורט או בליתיום מבחינת הזמן עד להישנות המחלה או הפסקת נטילת התרופה טרם הזמן (3 חודשים) [38]. במחקר אחד נמצאה השפעה מיטיבה של ולפורט על הפרעה קשה בוויסות מצב-רוח, אך דרושים מחקרים נוספים כדי לשחזר מימצא זה [6].

נוגדי-פסיכוזה מהדור החדש ניתנים כטיפול בחולי הד"ק. הם יעילים בייצוב מצב-רוח, תוקפנות ופסיכוזה בילדים או מתבגרים עם הד"ק [8]. נראה, כי המישלב של נוגדי-פסיכוזה מהדור החדש ומייצבי מצב-רוח מועיל כטיפול בהד"ק חד בילדים, ומסייע גם לייצוב מצבם במשך חצי שנה. נראה גם, כי מישלב של מייצבי מצב-רוח ומעוררים (סטימולנטים) יעיל כטיפול בהד"ק המשולב ב-ADHD [36,8].

2) פסיכותרפיה – קיימות מספר שיטות שנוסו לטיפול בהד"ק בילדים, ביניהן CBT – Cognitive Behavioral Therapy – הממוקדת בילד ובמשפחה, ואשר תוכננה במיוחד עבור ילדים עם הד"ק [8]. שיטה זו משלבת CBT ועקרונות פסיכותרפיים, כך שמושם דגש על Empathic validation. ההורים לומדים כיצד להיות "מאמינים" של הילדים. שיטה נוספת היא טיפול רב-משפחתי לילדים בני 8-12 שנה עם הד"ק ודיכאון [39]. שיטה זו כוללת חינוך לגבי המחלה, תפקיד התרופות ושיטות להתמודדות. בנוסף קיים טיפול משפחתי, שבו עוזרים למתבגר להבין את מחלתו, לקבל את הפרעה ואת תפקיד התרופות, את ניהול הלחץ ושיפור הסביבה המשפחתית, על-מנת ליצור יציבות לאורך זמן [8].

לסיכום, למרות המחלוקת לגבי התסמינים המרכזיים של הד"ק, קיימת הסכמה לכך שהמחלה קיימת בילדים, והסכמה בסיסית לגבי קיום של פנוטיפ צר ופנוטיפ רחב. עם זאת, נדרש מחקר נוסף כדי לדעת האם הפרעה החמורה בוויסות מצב-רוח (הפנוטיפ הרחב) מהווה חלק מהטווח הדו-קוטבי או שמא זוהי אבחנה נפרדת, עם אטיולוגיה, פתופיזיולוגיה ופרוגנוזה שונות.

של הד"ק. נמצא, כי קיימות החלפות קוטביות (פולאריות) במצב-הרוח 0.7 ± 1.1 פעמים בשנה. מיעוט חום מצד האם ניבא הישנות מהירה יותר לאחר החלמה ממאניה, ואילו פסיכוזה ניבאה יותר שבועות מחלה עם מאניה או היפומאניה. מין והתבגרות מינית לא ניבאו את התוצאה [29]. בחלק מהמחקרים דווח, כי נבדקות משכבות סוציו-כלכליות נמוכות, עם מעגליות מהירה, אירועים מעורבים, תחלואה גלווית וקונפליקטים משפחתיים, היו עם פרוגנוזה גרועה יותר [8]. בהשוואה בין ילדים עם הפרעה קשה בוויסות מצב-הרוח לילדים עם פנוטיפ צר של הד"ק עולה, כי הילדים עם הפרעה קשה בוויסות מצב-הרוח נוטים יותר להפרעת התנהגות ואלומות, ונוטים יותר לפתח בהמשך הפרעת קשב וריכוז יחד עם דיכאון רבא (מאג'ורי) מאשר ילדים הלוקים בהד"ק מסוג הפנוטיפ הצר. אלה האחרונים נוטים יותר לפתח הפרעת בעת פשוטה (Simple phobia), הפרעת חרדה כללית (GAD-General Anxiety Disorder) ובהמשך מאניה [7,6]. בנוער עם הד"ק NOS נמצאו רמות של חומרה, תחלואה גלווית ואנאמנוזה משפחתית הדומה לאלו בנערים עם הד"ק I או הד"ק II. במעקב, הנערים עם הד"ק NOS נזקקו לזמן החלמה ארוך יותר ומחלתם נשנתה מהר יותר בהשוואה לנערים עם אבחנות אחרות של הד"ק. עשרים וחמישה אחוזים לערך מהחולים עם הד"ק NOS אובחנו עם חלוף הזמן כלוקים בהד"ק מסוג I או II. במחקרים נוספים נמצא, כי נערים אלו לוקים בהד"ק עם מעגליות מהירה מאוד ופרוגנוזה גרועה [30,11]. במחקר ארוך אחר של מתבגרים מהקהילה נמצא, כי 5.7% מהחולים עם מצב-רוח לא-נורמלי מרומם או איריטיבילי באופן קבוע שלא ענו למדדי ה-DSM, לא ענו למדדים אלו גם בגילאי ה-20 המוקדמים, אך היו בעלי שיעור גבוה של דיכאון והפרעות פסיכיאטריות אחרות [31]. אין עדות מספקת לכך שהד"ק בילדות נמשכת גם בגיל המבוגר [32]. התחלה מוקדמת יותר של הד"ק קשורה לשיעור גבוה יותר של חרדה והתמכרות, הישגיות רבות יותר של המחלה, תקופות קצרות יותר של אאוטמייה, ושכיחות גבוהה יותר של ניסיונות אובדניים ותוקפנות [33]. כ-20%-30% מהילדים עם דיכאון – בייחוד אלו עם פסיכוזה, אנאמנוזה משפחתית של הד"ק או מאניה שנגרמה מתרופות – מפתחים הד"ק בשלב מאוחר יותר [8].

סימנים קליניים מבשרים והאפשרות למניעה

ילדים עם ציקלוטימיה או עם הד"ק מסוג II ודיכאון רבא לפני גיל ההתבגרות, מצויים בסיכון גבוה לפתח הד"ק מסוג I. נוכחות של Severe disruptive disorder – תסמיני ADHD המלווים בהתפרצויות בלתי נשלטות של זעם או כעס בהקשר לאנאמנוזה משפחתית של הד"ק – יכולה להיות קשורה לסיכון גבוה להד"ק [8]. ילדים שנמצאה בשתי שושלות המקור שלהם היסטוריה של הפרעות במצב-רוח, הראו יותר סימני עצבנות, דיכאון, רגישות לדחייה, וחסר בתגובתיות של מצב-הרוח, בהשוואה לילדים עם הפרעת מצב-רוח בשושלת מקור אחת בלבד. נמצא, כי משקל לידה נמוך בצאצאים של חולי הד"ק קשור לסיכון גבוה לפסיכופתולוגיה. נערים בסיכון גבוה החיים עם הורה או הורים הלוקים בהד"ק, עלולים להיחשף לאירועי חיים שליליים בעוצמה רבה יותר מאשר ילדים ומתבגרים להורים שאינם לוקים בהד"ק.

14. *Geller B, Sun K, Zimmerman B & al*, Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study. *J Affect Disord*, 1995; 34: 259-268.
15. *Geller B, Cooper TB, Sun K & al*, Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998; 37: 171-178.
16. *Geller B, Craney JL, Bolhofner K & al*, One-year recovery and relapse rates of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*, 2001; 158: 303-305.
17. *Carlson GA & Cantwell DP*, Bipolar affective disorder in childhood and adolescence. *Affective Disorders in childhood and adolescence*, 1983; New York: Spectrum: 61-83.
18. *Bowring MA & Kovacs M*, Difficulties in diagnosing manic disorders among children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1992; 31: 611-614.
19. *Pavuluri MN, Herbener ES & Sweeney JA*, Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *J Affect Disord*, 2004; 80: 19-28.
20. *Lewinsohn PM, Klein DN, & Seeley JR*, Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34: 454-463.
21. *Lapalme M, Hodgins S, & LaRoche C*, Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*, 1997; 42: 623-631.
22. *Faraone SV, Biederman J, Mennin D & al*, Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder: a familial subtype? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 1378-1387.
23. *Davanzo P, Thomas MA, Yue K & al*, Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 2001; 24: 359-369.
24. *Dickstein DP, Treland JE, Snow J & al*, Neuropsychological performance in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2004; 55: 32-39.
25. *McClure EB, Pope K, Hoberman AJ & al*, Facial expression recognition in adolescents with mood and anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 1172-1174.
26. *Young RC, Biggs JT, Ziegler VE & al*, A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 1978; 133: 429-435.
27. *Biederman J, Faraone SV, Hatch M & al*, Conduct disorder with and without mania in a referred sample of ADHD children. *J Affect Disord*, 1997; 44: 177-188.
28. *Wozniak J, Biederman J, Faraone SV & al*, Mania in children with pervasive developmental disorder revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 1552-1559.
29. *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.
30. *Craney JL & Geller B*, A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord*, 2003; 5: 243-256.

תחלואה נלווית גבוהה עם ADHD, Disruptive disorder והפרעת חרדה, כרוניות, חזרות, מעגליות מהירה, אירועים מעורבים, פסיכוזה, אובדנות והתמכרות לחומרים – כל אלה מאפיינים הד"ק בילדים. מייצבי מצב-רוח ומייצבים בשילוב עם נוגדי-פסיכוזה מהדור החדש מסייעים ככל הנראה, אך נדרש מחקר נוסף לביטוס הנחה זו.

תודות: אנו מודים לפרופ' אלן אפטר ופרופ' אברהם ויצמן על הערותיהם למאמר.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. National Institute of Mental Health Research Roundtable on Prepubertal Bipolar Disorder, 2001; 40: 871-878.
2. American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington, D.C: American Psychiatric Association 1994.
3. *Geller B, Craney JL, Bolhofner K & al*, Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 927-933.
4. *Biederman J, Faraone S, Mick E & al*, Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania: an overlooked comorbidity? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996; 35: 997-1008.
5. *Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA & al*, Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry*, 2006; 60: 991-997.
6. *Rich BA and Leibenluft E*, Irritability in pediatric mania. *Clin Neuropsychiatry*, 2006; 3: 205-218.
7. *Leibenluft E, Cohen P, Gorrindo T & al*, Chronic versus episodic irritability in youth: a community-based, longitudinal study of clinical and diagnostic associations. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2006; 16: 456-466.
8. *Pavuluri MN, Birmaher B & Naylor MW*, Pediatric bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; 44: 846-871.
9. *Geller B, Zimmerman B, Williams M & al*, Diagnostic characteristics of 93 cases of a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype by gender, puberty and comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000; 10: 157-164.
10. *Biederman J, Wozniak J, Kiely K & al*, CBCL clinical scales discriminate prepubertal children with structured interview-derived diagnosis of mania from those with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1995; 34: 464-471.
11. *Biederman J, Mick E, Spencer TJ & al*, Therapeutic dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar depression in the young. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2000; 10: 185-192.
12. *Leibenluft E, Charney DS, Towbin KE & al*, Defining clinical phenotypes of juvenile mania. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 430-437.
13. *Pavuluri MN, Henry DB, Devineni B & al*, A pharmacotherapy algorithm for stabilization and maintenance of pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004; 43: 859-867.

31. *Lewinsohn PM, Rohde P & Seeley JR*, Treatment of adolescent depression: frequency of services and impact on functioning in young adulthood. *Depress Anxiety*, 1998; 7: 47-52.
32. *Harrington R & Myatt T*, Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry*, 2003; 53: 961-969.
33. *Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB & al*, Long-Term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry*, 2004; 55: 875-881.
34. *Geller B & Luby J*, Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1997; 36: 1168-1176.
35. *Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL & Strakowski SM*, A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2002; 41: 1216-1223.
36. *Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T & Rush AJ*, Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 58-64.
37. *Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R & al*, Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2004; 43: 984-993.
38. *Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA & al*, Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005; 44: 409-417.
39. *Fristad MA, Goldberg-Arnold JS & Gavazzi SM*, Multifamily psychoeducation groups (MFPG) for families of children with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2002; 4: 254-262.

מחבר מכותב: ליאור שפיר, הלסינגי 1 פתח-תקווה ת.ד. 102
 טלפון: 03-9258205, פקס: 03-9241041
 דוא"ל: lschafir@clalit.org.il