

Bipolar Bozukluk, Karma Dönemlerin Tanı ve Tedavisindeki Gelişmeler

V Singh ve CL Bowden

Teknas Üniversitesi San Antonio Sağlık Bilimleri Merkezi, Psikiyatri Bölümü
7703 Floyd Curl Drive, PK 7792, San Antonio, TX 78229, ABD

Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, Mail code 7792, San Antonio, TX 78229, USA (*for correspondence)

E-posta: singhv@uthscsa.edu

Received for publication: June 20, 2005 Accepted: July 18, 2005
Clinical Approaches in Bipolar Disorders 2005; 4: 35-43

Tercüme: Arş. Grv. Dr. A. Fuat Beşkardeş*, Arş. Grv. Dr. Samuray Özdemir*, Prof. Dr. M. Kerem Doksat*
İÜ Cerrahpaşa Psikiyatri AD, Duygudurum Bozuklukları Birimi

Yazarların yazılı izni alınarak tercüme edilmiştir.

ÖZET

Bipolar Bozukluk sık rastlanan, ciddi, tekrarlayıcı ve hayatı tehdit edebilen bir hastalıktır. Karma durumlar bu hastalığın sık rastlanan klinik yansımalarıdır ve tedaviye cevapları parlak değildir. Şu anki fenomenolojiye dayanan tanı kıstasları kısıtlı olup karma dönemlerin eksik ve yanlış tanınmasına ve de hastalığın yanlış tedavisine yol açmaktadır. Burada DSM-IV'ün kısıtlayıcı tanımlamasına vurgu yapılarak karma dönemlerin tanımı, teşhisi ve tedavileri ele alınıp bir derleme yapılacaktır. Duygudurumu dengeleyen tedavi stratejileri en olumlu sonuç verenlerdir. Bu yaklaşımlar duygudurum düzenleyicilerini ve antipsikotikleri ya monoterapi olarak tek başlarına veya kombinasyonda kullanılmaktadırlar. Bu yaklaşımda duygudurum dengesizliği yapacak ajanların, örneğin tek başına antidepresanların kullanımı veya antipsikotikle yâhut duygudurum dengeleyicilerle beraber kullanımlarından kaçınılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bipolar Bozukluk, karma durumlar, DSM-IV, tanı, tedavi, duygudurum dengeliği

ABSTRACT

Bipolar disorder is a common, severe, recurrent, and life-threatening illness. Mixed states are a common manifestation of this illness and often respond poorly to treatment. Current diagnostic criteria, based on phenomenology, are limited, resulting in both the under- and misdiagnosis of mixed states, and mismanagement of the illness. This can lead to worsening of the illness course. Definition, diagnosis, and treatment of mixed states are reviewed here, with emphasis on the restrictive nature of the DSM-IV definition. Treatment strategies that focus on regulating mood will have the best chance of achieving mood stability. Such approaches are optimizing the use of mood stabilizers and antipsychotics either as monotherapy or in combination, and avoidance of the use of agents that may cause worsening of mood instability, such as antidepressants either as monotherapy or in combination with a mood stabilizer or an antipsychotic.

Keywords: Bipolar Disorder, mixed states, DSM-IV, diagnosis, treatment, mood stability

GİRİŞ

Bipolar Bozukluk yaygın, ciddi ve tekrarlayıcı bir hastalık olup yüksek morbidite, mortalite ve özürlülük (Kasper ve ark. 2002) oranlarıyla seyretmektedir. Genel popülasyona göre intihar riskinin 20 katın üzerinde olduğu bilinmektedir (Tondo ve ark. 2003). Mani ve hipomaninin tekrarlayıcı epizodları beraber seyre-dip beraberinde veya değişimle depresif epizodların da eşlik ettiği bilinmektedir. Bipolar Bozukluk'taki intiharların yüzde doksandan fazlası ya bir majör depresif epizod ya da karma epizod sırasında gerçekleşmektedir (Priem ve ark. 1988).

Karma dönemler DSM-IV'te (DSM-IV Task Force of the American Psychiatric Association. DSM-IV Source Book. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.) tanımlandığı gibi karma maniyi içerirler ve son yüzyılda Bipolar Bozukluğun içinden olarak tanımlanmış ve bildirilmişlerdir (Kraepelin E. 1921). Bipolar karma dönem depresif ve manik/hipomanik semptomatolojinin hemzaman bir şekilde bir arada olmasıyla karakterizedir. Çalışmalarda bu duygudurum hâlinin tüm epizodların %50'sinden fazlasını oluşturduğu belirtilmiştir (Cassidy ve Carroll 2001). Bir çalışmada, karma dönemlerin sıklıkla psikozla ve komorbid madde kullanımı bozukluğuyla ilişkili olduğu söylenmiştir (Tohen ve ark. 1998, Freeman 1992). Karma durumların varlığı tedaviye cevapsızlık ve artmış intihar riskiyle ilişkilendirilmektedir (Secunda ve ark. 1985, Keller ve ark. 1986). Karma ve manik hastalardaki intihar riski beraberindeki depresif semptomatolojinin doğrudan bir göstergesidir (Tohen ve ark. 1998, Strakowski 1996).

Bipolar hastalardaki karma dönemlerin yüksek prevalansı ve ciddi sonuçlarına rağmen bu duygudurum epizodları karmaşık klinikleri ve karmaşık epizod tanılarında tam bir görüş birliği olmadığı için eksik ve yanlış tanı almaktadırlar (Hyler 1988). Sonuçta da karma dönemler sıklıkla yanlış tedavi edilmektedirler. Saf, klâsik veya tipik mani ile karma dönemler arasında ayrıcı tanı yapmak önemlidir çünkü değişik bipolar alt grupları farklı farmakolojik tedavi seçeneklerine cevap vermektedirler. Karma dönemlerin geçerli ve güvenilir tanımı yapılsa klinikteki karmaşa azalacak ve tespitteki doğruluk ihtimâl artarak bu duygudurum dönemlerinin uygun tedavileri uygulanacaktır. Bu makalede DSM-IV'teki karma dönem tanımının kısıtlılığı ve tedavi seçenekleri üzerinde durulacaktır.

Karma Durumlar Kavramının Kökeni

Antik Yunan hekimleri karma durumlar olarak nitelendirilebilecek duygudurum dönemlerini MÖ 460

ANAHTAR NOKTALAR

Bipolar Bozukluğun Karma Dönemlerinde Tanı ve Tedaviyi Ele Alan Kavramlar

- Karışık semptomatik görünüm ve tanı kıstaslarındaki kısıtlamalara bağlı olarak karma dönemler tanı almamakta veya yanlış tanı almaktadırlar.
- Bipolar Bozukluklu hastalarda karma dönemlerin değerlendirilmesi sırasında duygudurumdaki dengesizlik ve duygudurumun düzensizliği hedef alınmalıdır.
- Karma dönemin tedavisinde duygudurumun dengesini sağlamak esas amaç olmalıdır.
- Duygudurumun düzenlenmesinde başarılı olmak için, duygudurum dengeleyici ve antipsikotiklerin kullanılmasını arttırmayı ve duygudurumun dengesini bozan ilaçların kullanılmasını kısıtlamayı hedef alan tedavi stratejileri en uygundur.
- Karma dönemlerin tanı kıstaslarını netleştirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

yılında tanımlamışlar fakat Emil Kraepelin 1921 yılındaki çalışmaları sonucunda karma durumların modern kavramını ortaya çıkarmıştır (Marneros 2001). Kraepelin'in iddiasına göre manik depresif delilik sadece depresyon veya mani semptomlarıyla değil de, altta yatan davranışsal problemlerin kombinasyonu olarak kavramsallaşmalıydı. Ona göre Bipolar Bozukluk eksite veya inhibe duygudurum, düşünce ve davranışı kapsayan karmaşık durumlardan ibâretti (Swann 2000).

Kraepelin 1907'de karma durumların oluşumunun bir veya daha fazla manik semptomla veya tam tersi¹⁶ durumla oluşacağını ve de mani veya depresyonun temel semptomlarına göre 6 alt grupta incelenebileceğini belirtmiştir. İlk 3 alt grup (depresif-anksiyöz mani, eksite veya ajite depresyon ve düşüncede fakirleşme içeren mani) maninin 3 çekirdek semptomu ile (fikir uçuşması, öfori ve hiperaktivite) depresif semptomların (depresif duygudurum, düşüncede ketlenme ve fakirleşme) birleşmesinden oluşur (Marneros 2001). Diğer 3 alt grup ise (manik stüpor, fikir uçuşmalı depresyon ve inhibe mani) depresif temel semptomatolojinin (düşüncede ketlenme, depresif duygudurum ve avölüsyonun) öfori ve düşüncelerde uçuşma gibi manik semptomatoloji tarafından eşlik edilmesiyle oluşmaktadır. Bu alt grupların bazıları Kraepelin'in dönemiyle bağlantılıydı, çünkü o dönemlerde spesifik tedaviler yoktu ve hastalar akıl hastanelerinde ömür boyu kalıyorlardı. Kraepelin, ek olarak karma durumları da 2 geniş kategoriye ayırdı: bir formun maniden depresyona değişimin olduğu zamanda veya tam tersi du-

Tablo 1. Kraepelin'in Karma Durumlar Alt Grupları, Çekirdek Depresyon ve Mani Semptomları Üzerine

Karma Durum Alt tipi	Öfori (Ö) veya Depresif Duygudurum (D)	Fikir Uçuşması (FU) ya da Düşüncede Ketlenme (DK)	Hiperaktivite (H) veya Avolisyon (A)
Depresif-anksiyöz mani	D	FU	H
Eskite veya ajite depresyon	D	DK	H
Düşüncede fakirlikli mani	Ö	DK	H
Manik stüpor	Ö	DK	A
FU ile depresyon	D	FU	A
Inhibe Mani	Ö	FU	A

Tablo 2. DSM-IV'e Göre Karma Dönem Kıstasları

- A.** En az 1 haftalık bir dönem boyunca hemen her gün, hem bir manik dönem, hem de bir majör depresif dönem için tanı ölçütleri (süre dışında) karşılanmıştır.
- B.** Bu duygudurum bozukluğu ya mesleki işlevsellikte, olağan toplumsal etkinliklerde veya başkalarıyla olan ilişkilerde belirgin bir bozulmaya yol açacak ya da kendisine veya başkalarına zarar vermesini önlemek için hastaneye yatırılmayı gerektirecek denli ağırdır ya da psikotik özellikler gösterir.
- C.** Bu semptomlar ya bir madde kullanımının (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç veya diğer bir tedavi yöntemi) ya da genel bir tıbbi durumun (örn. hipertiroidizm) doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

rumda ve de bir diğer formun da *de novo* veya bağımsız olarak başlayan karma durumlardan oluştuğunu belirtti (Marneros 2001).

Araştırma Tanı Kıstasları karma durumları ilk kez 1978'de (Spitzer ve ark. 1978) kavramsallaştırdı ve iki örüntüyü tanıdı, birisi aynı epizodda hemzaman olarak majör depresif ve manik sendromların mevcudiyeti, diğeryse manik ve depresif dönemlerin kesintisiz birbirini takip etmesi şeklinde cereyan ediyordu. DSM-III-R'de (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,

3rd edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987) karma durumlar mani ve majör depresyon semptomlarının 1 hafta veya daha uzun zaman süresince ya beraber ya da hızlı değişimle beraber seyri olarak tanımlanıyordu. DSM-IV'te mani ve depresyon sendrom olarak görülür, karma mani duygudurumda instabilite ve affektif disregülasyonla seyreden davranışsal bozukluklar yerine majör depresif ve manik epizodun kombinasyonu olarak tanımlanır. En az 7 gün boyunca (tablo 2) manik ve depresif epizod tanı kıstaslarını karşılaması gerekmektedir ve sendromal majör depresyon özelliklerini de içeren manik epizod olarak da tanımlanabilir.

Bu kıstasların hiçbirisi de mani ve depresyon kıstaslarını karşılamakla beraber, herhangi bir tip sendromal duygudurum epizoduna uymayan hastaları içermemektedir (tablo 3). Karma durumlar (WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992) için ICD-10 kıstasları daha az kısıtlayıcıdır çünkü manik ve depresif semptomların sayısı belirlenmemiştir. Orada da depresif karma bir tipin tanısı mümkündür, fakat karma bipolar tanısının konması için epizodun büyük bölümünde her iki semptom kümesinin de bir arada olması gerektiği ifade edilmektedir. (DSM-IV Task Force of the American Psychiatric Association. DSM-IV Source Book. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996)

DSM-IV'ün yayınlandığı on yıldan beri, karma du-

Tablo 3. DSM-IV tanı kıstaslarının Bipolar Bozukluklar'daki karma durumlar için kısıtlayıcı doğası

	Sendromal Mani	Sendromal Hipomani	Subsendromal Mani / Hipomani
Sendromal majör depresyon	Karma Mani (DSM-IV)	DSM-IV tarafından tanınmıyor	DSM-IV tarafından tanınmıyor
Subsendromal majör depresyon	DSM-IV tarafından tanınmıyor	DSM-IV tarafından tanınmıyor	DSM-IV tarafından tanınmıyor

Tablo 4. DSM-IV Yayınlandığından Beri Karma Durumların Tanısındaki Yetersizlikler

-Mani esnasındaki majör depresyon tanımı için gerekli olan kıstaslar Majör Depresif Bozukluk'taki majör depresif epizod ölçülerinden ödünç alınmıştır. Bu durumun Majör Depresif Bozukluk'taki ve Bipolar Bozukluk'taki depresif epizodların aynı olduğu inancıyla geliştirilmiştir.	-Hipomani kontekstinde depresif semptomatolojiyle ilişkili olup da majör depresif epizodun sendromal kıstaslarını karşılayan veya karşılamayan bir durumda karma durum tanısı konusunda kısıtlamalar vardır. Bu formdaki bir affektif durumun tanısı çok önemlidir çünkü böyle hastalar hipomani semptomlarını ya kısmen ya da tamamen belirtmekten kaçmaktadırlar. Bu durum bipolar I hastalarında daha fazla probleme yol açabilir çünkü hipomani tam manik epizodlardan daha sık görülmektedir ²⁵ . Bu hâl depresif semptomatolojinin tedavisinde uygunsuzluğa ve antidepresanlar gibi duygudurum dengesizliği yaratan ajanların kullanımına sebep olabilmektedir.	-Dominant olarak manik semptomları içeren fakat beraberinde majör depresif epizodun DSM-IV kıstaslarını tamamen karşılamayan depresif semptomatolojiyi de içeren duygudurum hallerinin atlanmasına sebep olabilmektedir. Bu bağlamda McElroy ve arkadaşlarının ²⁶ yapmış olduğu çalışma DSM-IV kıstaslarına katkı sağlayarak manik epizod sırasında sendromal depresyon belirtilerinden az miktarda mevcut olsa bile, karma dönem tanısı koymayı mümkün hâle getirmektedir.	-Depresif karma bir durum, majör depresif epizodun manik ve diğer non-depresif semptomlarla eşliği sonucunda atlanabilmektedir ²⁷⁻²⁹ . Depresif karma durumun en yaygın klinik prezantasyonu majör depresif epizoda eşlik eden hipomanik semptomatolojidir (birbiriyle yarışan düşünceler, iritabilite, distraktibilite, psikomotor aktivasyon) ³⁰ . Depresif karma durumlar göreceli olarak daha uzun süren affektif durumlardır ²⁷ ve ünipolar depresyona kıyasla bipolar depresyonda görülürler. (%62'ye %32.2 oranında) ^{27,30} . Ünipolar depresif epizod formatında en az 2 manik semptom gösteren hastalar ünipolar depresiflere göre daha fazla miktarda bipolar depresiflere hastalık başlangıç yaşı, ailede bipolarite öyküsü ve muhtemel süisidalite açısından benzemektedirler ²⁷ . Bu durumların tanınması antidepresanların potansiyel zararlı etkilerinden arınmada ve de duygudurum dengeleyicilerin optimize bir şekilde kullanımının ayarlanmasında önem taşımaktadır.
-Mevcut DSM-IV kıstasları Bipolar Bozukluk'ta manik ve depresif semptomların bir arada sürekli ve bağımsızca dağılım gösterebildiğini hesaba katmamaktadır. Cassano ve arkadaşlarının ³¹ yaptıkları bir çalışmada hayat boyu tekrarlayıcı ünipolar depresyon tanılı hastaların önemli miktarda manik/hipomanik semptomatoloji gösterebildiği, diğer yandan da ünipolar ve bipolar depresyonlu hastalardaki karşılaşılan manik/hipomanik semptomların da bildirilen depresif semptomların doğrudan işlevi olduğunu belirtmişlerdir. Bu veriler duygudurum spektrumu ile ilgili olarak ve bipolar-ünipolar dikotomisiyle ilişkili görüşlerin destekleyicisidirler. Bu kavramın anlaşılması her 2 tip epizod için sendromal kıstasları tamamen karşılamasa da depresif ve manik semptomları içeren karma duygudurum hallerinin olasılığının tanınmasına yol açacaktır.	-Diğer klâsik olmayan manik semptomların da karma durumların bileşenleri olabileceği atlanmaktadır. Geçen on yıla âit, geniş, iyi analiz edilmiş, diğer gözlem yayınlarıyla uyumlu çalışmalarda ^{5,6,15,23,24,32} iritabl, psikotik ve depresif-anksiyöz semptom kümelerinin karma durumları karakterize ettiği ve saf manik semptomlara ek olarak hiperaktif, grandiyöz ve impulsif davranışları içerdikleri ifade edilmiştir.	-Bipolar II'de karma durum tanısı koymak için ön görüş yoktur. Bipolar II hastaları bipolar I ya da ünipolar majör depresyon hastalarına göre daha yüksek süisid riski taşıyabilirler ⁸ . Bipolar II hastalarının hastalıklarının büyük kısmı depresyon ve anksiyete ile geçmektedir. Bipolar I ve II karma durumları karakterize eden depresif ve iritabl semptomların vurgusu da 2 alt grup arasındaki homolojiye dikkat çekmektedir ³⁴ . Bu kanıtlara rağmen, şu anki DSM-IV kıstaslarına göre karma özellikli bipolar II hastalarına resmen tanı koymak mümkün değildir.	

rumlarla ilgili olarak çalışmalarla ilgili bâzı sonuçlar yayınlamıştır (Swann 2000, Bauer ve ark. Swann ve ark. 2001) (tablo 4).

Bundan ötürü karma durumlar tekil durumlardan ziyâde polimorf durumlar olarak kabûl edilirler, davranışsal bozulmaların farklı kombinasyonlarını, affektif semptomlarınsa (depresif, manik depresif ve hipomanik) değişik derecelerde içerebilirler. Manik ve depresif semptomatolojinin hemzaman olarak bulunabilmesine rağmen klinisyen duygudurum oynamalarına ve düzensizliğe odaklanmalıdır.

Karma Durumların Hastalık Seyri Karakteristikleri

Karma durumlar hastalarda bireysel faktörlerce göreceli tutarlı bir şekilde meydana gelmektedirler. Üç çalışmada karma durumların uzunlamasına gidişatı incelenmiştir (Bauer ve ark. 1994, Sato ve ark. 2003, Cassidy ve ark. 2001). Hastâneye yatırılmış manik ve karma-manik hastaların 3 epizodları prospektif olarak incelendiğinde birinci epizoddan ikincisine kadar geçen sürede karma maniklerin %69'unun istikrarlı, maniklerinse %84'ünün istikrarlı kaldıkları saptanmıştır. İlk epizodu karma olan hastaların ikinci epizodlarının karma manik olma olasılığı 3 kat daha fazla olarak belirlenmiştir, bu da ardı sıra epizodlardaki karma maninin sebat edeceğinin bir göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir (Cassidy ve ark. 2001). İki veya daha fazla hastâne yatışı olan birbirini takip eden manik veya karma epizodların olduğu 253 bipolar hastanın 20 yıl süresince incelendiği bir çalışmada depresif duygudurum, iritabilite, psikomotor inhibisyon, psikoz ve maninin tüm hastalık seyrindeki müteakip epizodlarda yüksek ölçüde sebat ettiği görülmüştür. Bu durum özel olarak yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı veya madde kullanımı eklenmesi hâliyle bağlandırılmamıştır. Bu çalışma retrospektiftir, fakat uygulayıcılar geçmişteki psikiyatrik puanlamalara kördürler (Sato ve ark. 2003). Bauer ve arkadaşları depresif semptomların Bipolar Bozukluk epizodları boyunca istikrarlı olmadıklarını daha önceden belirtmişlerdir. Yine de bu analiz, manik veya karma epizodlar sırasındaki istikrar ile sınırlı değildir.

İlgili Biyolojik Disfonksiyon

Küçük çaplı fakat istikrarlı sayıda çalışmalarda hiperkortizolizmin karma manik dönemlerin karakteristik özelliği olduğu belirtilmektedir. Karma durumlar kortizol salıverilmesindeki artışla karakterizedirler, bu da hipotalamik-hipofizo-adrenal (HPA) eksenindeki disfonksiyona işaret etmektedir (Swann ve ark. 1992,

Tablo 5. Bipolar ve Unipolar Depresyonda Semptom Farklılıkları⁴⁰

Toplam uyku süresi	BP>UP
Hipersomni	BP>UP
Psikomotor retardasyon	BP>UP
Postpartum epizodlar	BP>UP
Kilo kaybı	UP>BP

(BP: Bipolar, UP: Ünipolar)

Ewans ve Nemeroff). Bu bozulmalar durumla bağlantılı gibi görünmekte olup tedaviyle geri dönüşümleri mümkündür. Yükselmiş kortizol seviyeleri nörokognitif bozulma, artmış vahamet göstergesi ve tedaviye direnç gibi birçok faktörle ilişkilendirilmiştir³⁹. Kortizol üzerine elimizdeki tüm veriler yatan hastalardan edinilmiştir. Benzer bozuklukların ayaktan takip ve tedavi edilen veya bipolar II hastalarında da mevcut olup olmadıkları yayınlanmamıştır.

Tanısal Değerlendirmeler Sırasında Karma Dönemlerin Belirlenmesini Düzeltme Stratejileri

DSM-IV kriterlerinin tanısal kodlama amacıyla yaygın bir şekilde kullanılması uygulama esnekliğini çeşitli şekillerde kısıtlasa da, klinik uygulamalarda, halen karma dönemlerle ilgili olarak, Bipolar Bozukluğu olan hastalarla uğraşan psikiyatrlar ve diğer akıl sağlığı uzmanları, karma dönemlerin erken ve doğru tanısını kolaylaştırmak için çeşitli pratik stratejiler kullanabilmektedirler. Karma dönemlerin sık görüldüğünün anlaşılması bu süreçte önemli bir ilk adımdır. Manik semptomları olan bir hastanın değerlendirilmesinde, ister sendromal mani isterse hipomani düzeyinde olsun, bu tür vak'aların yaklaşık yarısında karma dönemlerin de bulunabileceğinin bilinmesi, mani/hipomani semptomlarının yanı sıra depresif semptomların da dikkatlice sorgulanmasını sağlar. Böyle bir araştırma, özellikle de ünipolar-depresif dönemlere kıyasla bipolar depresyonda nispeten daha sık görülen semptomları hedef almalıdır (tablo 5).

Bununla birlikte, panik ataklarının özelliklerini de kapsayan anksiyete semptomları, genellikle depresyonla ilişkili ve karma dönemlerin belirleyicisi olduğundan, bunların sorgulanması önemlidir. İritabilite, karma dönemlerde sıklıkla görüldüğünden hastalar hem sübjektif hem de dışı vurulan iritabilite konusunda sorgulanmalıdır. Belirgin iritabilite açıkça/alenen dışarı vurulduğu halde, daha az şiddetli/hafif olduğunda dışı vurulmayıp, sadece hissedilebilir

Tablo 6. Hipomaninin En Sık Belirtileri⁴²

Aktivite artışı	%97
Enerji artışı	%96
Plânlama, düşünce artışı	%91
Özgüven artışı	%86
Uykuda azalma	%84
Konuşma artışı	%72
Inhibisyonda azalma	%71
lyimserlik artışı	%68

(Swann 2000). Hasta ve hastanın birlikte yaşadığı aile üyeleri, karma dönemlerin karakteristikleri hakkında eğitilmelidir. Çünkü kanıtların gözden kaçabildiği yapılandırılmış görüşme şartlarında çapraz-kesitleşme (cross-sectional) görülen hastaların semptomlarını saklamasına veya hasta ve âilesinin, daha içsel yaşanan ve toplumsal açıdan daha az zorlayıcı olan depresif ve anksiyöz belirtilerden daha çok, daha göz önündeki manik belirtilere odaklanmasına sebep olabilir. Eğer manik semptomları için hastaya bir duygudurum dengeleyici reçete edilmişse ve hasta akabinde letarji, uykusuzluk, iştah azalması, endişe gibi yan etkilerden veya depresif, anksiyöz ve irrite edici olma gibi daha özgün semptomlardan yakınıyorsa psikiyatr hastanın yanlışlıkla karma döneme özgü semptomlarını henüz kullanmaya başladığı duygudurum dengeleyiciye atfetme ihtimalini göz önünde bulundurmalıdır.

Depresyonla başvuran bipolar hastalarda, âşikâr ünipolar depresif semptomları olan hasta gruplarında olduğu gibi, benzer hedefleri olan farklı bir yaklaşım şekli gereklidir. Bilinen Bipolar Bozukluklu hastaların depresif dönemlerinde manik/hipomanik semptomların mevcudiyeti sistemli bir yaklaşımla sorgulanmalıdır. Giderek daha çok anlaşıldığı üzere, bu tür semptomların sosyal ve meslekî anlamda işlevselliği azaltıcı veya yıkıcı bir etkisinin olması şart olmadığından, hasta tarafından çoğu kez ifade edilmemektedir. Bipolar I Bozukluklu hastaların hipomanik dönemleri, manik dönemlerine kıyasla daha siktir (Post ve ark. 2003). Bu nedenle, hipomanik dönemler için daha karakteristik olan semptomlara özellikle dikkat etmek gerekir (Tablo 6) (Angst, Wicki, 1992-1991).

Bipolar II Bozukluk'taki depresif karma dönemler (açıklaması aşağıda) sıklıkla distraktibilite, düşünce hızlanması, irritabilite, psikomotor ajitasyon ve artmış konuşkanlık gibi hipomanik semptomlar ile karakterize (Akiskal, Benazzi, 2003) olduğundan, klinisyenler depresif semptomlarla gelen bütün bipolar hastalarda bu semptomları sorgulamalıdır. Bu semptomların

Tablo 7. BISS (Bipolar Inventory of Symptoms Scale)'den Sorular⁴⁶

Duygulanımdaki Labilite: Affektif veya duygudurum dönemlerinde bildirilen ve gözlenen, dakikalar ilâ saatler süren, spontane ve keskin kaymalar. Labilite, şartlardan/olaylardan etkilenebilir veya etkilenebilir. Sıklıkla metaforik olarak "Bir dağ trenindeyim, Bir Yo Yo gibiyim" şeklinde tanımlanır. Duygulanımlar üzgün, hoppaca, öfkeli veya aşırı özgüvenli olabilir. Değerlendirme, dışa vurulan duygulanım dönemlerine göre değil; labilite süresinin oranı ve duygulanımdaki kaymaları kontrol edememe derecesi temel alınarak yapılmalıdır.

Duygudurumunuz ne kadar sâbittir/dengeliştir?
Zaman zaman emosyonlarınızda büyük ve âni kaymalar olur mu?

Ne kadar süre bu şekilde kalırsınız?
Ortaya çıktığında bunu durdurabilir misiniz?
Bu sizin günlük hayatınızı engeller mi?

Enerji artışı	%96
Plânlama, düşünce artışı	%91
Özgüven artışı	%86
Uykuda azalma	%84
Konuşma artışı	% 72
Inhibisyonda azalma	%71
lyimserlik artışı	%68

bâzılarının geçici veya seyrek olması nedeniyle; bir hastalık epizoduyla ilişkili olduklarında muayene sırasında belirgin olmayabilmeleri veya semptomlarını ısrarla hatırlamaya çalışan hastanın gözünden kaçabilmeleri, bu tür değerlendirmelerin zorluklarından biridir. Oysa depresif semptomlar, manik/hipomanik semptomlara kıyasla hastalık periyodunun büyük bir kısmını kapsar ve işlevselliği daha bozucu veya yıkıcı olabilirler (Judd ve ark. 2002, Rihmer ve ark. 2001). Manik semptomlarla başvuran bir hastada, manik semptomlara açıklık getirecek tipleri ve semptomların zamansal özelliklerini/zamanla ilişkisini hem hastaya hem de hasta yakınlarına açıklanmak faydalıdır.

Görünüşte ünipolar depresif olan bir grup hastada, muhtemel karma dönemler konusunda endişeler canlanabilir. Antidepresan kullanımına bağlı olarak duygudurumda ortaya çıkan kaymalar veya oynamalar esasında sâdece altta yatan bipolar hastalığı olan hastalarla sınırlıdır (Gitlin ve ark. 1995). Duygudurumun dengesinin bozulması, döngü sıklığında artış, yeni manik veya hipomanik dönemlerin ortaya çıkması veya daha sıklıkla duygudurumun andan ana değişmesi şeklinde gözlenen instabilite gibi ortaya çı-

Tablo 8. Duygudurumun Dengesini Bozan İlaç ve Uyuşturucu Maddeler⁷⁰

Alkol
Steroidler
Bronkodilatatörler
Hallüsinojenler
Kafein
Interferon
Kokain
Dopamin agonistleri
Stimülanlar
Psödoefedrin

kabılır ve bir manik veya hızlı döngülü dönem kadar kısıtlayıcı değildir (Post ve ark. 1989). Bu nedenle, afektif dengesizlik konusunda dikkatli olmak önemlidir ve bu bağlamda etkili olduğu kabul edilmiş olan bir soru sorma stratejisi kullanılabilir (Tablo 7) (Bowden ve ark. 2005).

Klinisyenler hastalarını özellikle affektif labilite ve iritabilite konusunda sorgulamalıdır. Çok sık olarak hem hastalar hem de bakım verenler, tedavinin esas hastalıkla etkileşiminin karma bir döneme yol açtığı şeklindeki kat'i bir inanış söz konusu olduğunda, bu tür sıkıntıları/bozuklukları kolaylıkla ilaçların yan etkilerine bağlayabilirler. Antidepresanlarla ilişkili bazı duygudurum dengesizlikleri her zaman karma bir dönemin kıstaslarını karşılamayacaktır ancak her vak'a-da, semptomlar ister mani ister karma olsun, hastalığın bipolar yönünün fark edilmesi tanı ve tedaviyi faydalı olabilecek terapötik bir alana doğru hareket ettirecektir.

Tedavinin Etkileri

Karma dönemler depresif ve manik/hipomanik semptomların çeşitli kombinasyonlarının ya hemzaman ya da ardışık olarak ortaya çıkması ile karakterize olan dönemlerden daha çok, şiddetli duygudurum düzensizliğinin olduğu dönemlerde, hem tanısal değerlendirmeler hem de tedavi amaçları konusunda en iyi şekilde kavramlaştırılmıştır. Bu, kavramlaştırma konusundaki ve karma dönemlerin tedavisindeki paradig-mada önemli bir değişiklik meydana getirir. Karma dönemler depresif ve manik semptomların bir kombinasyonu gibi algılanacak olursa, duygudurum dengeleyiciler veya antipsikotikler ile antidepresanların kombinasyonunun kullanılması sâdece uygun olduğu için değil, aynı zamanda sezgisel bir seçenek olarak ta karşımıza çıkacaktır. Ancak, tedavinin hedefi duygu-

durumun düzenlenmesi ve duygudurumdaki dengesizliğin düzeltilmesi olduğundan, karma dönemlerde ve duygudurum dengesizliğinde (Wehr ve Goodwin 1987) antidepresanların kullanılmasıyla ilgili yaygın tuzaklardan/hatalardan ve bundan ötürü hastalığın seyrinde olabilecek bir kötüleşmeden kaçınmak çok daha kolay olur. Bipolar Bozuklukta antidepresanların kullanılması aynı zamanda karma dönemlerin tetiklenmesiyle de ilişkilidir (Akiskal, Mallya 1987 ve Dilsaver, Swann 1995) ve antidepresanlarla tedavi edilen hastalarda karma bir dönemin veya karma bir döneme kayma eğiliminin belirti ve bulgularının belirlenmesi için hastaların yakın takibi şarttır. Tüm bunlar, hem süre ve doz hem de duygudurum dengeleyicilerin ve antipsikotiklerin optimizasyonu konularında, karma dönemlerin çok düşük dozlarda antidepresanlarla tedavi edilebileceğine dikkati çekmektedir. Ancak Bipolar Bozukluğun tedavisinde kullanılan duygudurum dengeleyicilerin karma dönemlerdeki etkinliği farklıdır.

Lityum

Karma bir dönemin söz konusu olması, lityum'a yetersiz cevabın en güçlü belirleyicisi olabilir (Swann ve ark. 1997, Secunda ve ark. 1987). Bir randomize çift-kör çalışmada, karma dönemlerin olduğu hastalarda lityum ve plasebo arasında tedavi etkinliği açısından hiçbir fark yoktu (Swann ve ark. 1997) ve daha önce tedavi alanlarda depresyonla ilgili semptomların lityum'a cevapsızlığın bir belirleyicisi olduğu bildirildi. Lityum'la yapılan sürdürme tedavileri, karma maninin indeks bir epizodundaki hastalarda, mani veya bipolar depresyonun indeks bir epizodundaki hastalara kıyasla uzun dönem lityum tedavisiyle daha az iyileşme olduğunu (Keller ve ark. 1993) ve bu hastalarda pür manisi olan hastalara kıyasla daha sık nüks olduğunu göstermektedir (%6'ya karşılık %82) (Prien ve ark. 1988).

Antikonvülsanlar

İki kontrollü çalışma (Freeman ve ark. 1992, Swann ve ark. 1997) mani tedavisinde divalproeks-sodyumun etkinliğinin eş zamanlı depresif semptomlardan bağımsız olduğunu göstermiştir. Freeman ve arkadaşları, divalproeks-sodyum'un manik hastalarda eşzamanlı ortaya çıkan depresif semptomlarda etkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda Swann ve arkadaşlarının çalışması, tedavi öncesi orta düzeydeki depresif semptomların varlığının, lityuma cevapsızlığın ve divalproeks-sodyum'a daha iyi cevap vermenin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Karbamazepin'in akut manideki etkililiğine rağmen, karma depresif semp-

tomlar (Post ve ark. 1986) ve karma dönemlerdeki depresyonun (Dilsaver ve ark. 1996) tedavisinde sınırlı bir etkinliği olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada uzun etkili karbamazepin kapsülleri kullanılmış ve karma manide önemli düzeyde etkinliği olduğu gösterilmiştir (Weisler ve ark. 2004). Manik dönemlerde lamotrijin, topiramet, okskarbazepin, gabapentin, zonisamid, levetirasetam ve fenitoin gibi diğer antikonvülsanların etkililiği konusundaki verilerin azlığı nedeniyle henüz kabul edilmiş bir yararlılıkları yoktur.

Antipsikotikler

Atipik antipsikotiklerin Bipolar Bozukluk'taki antimanik, antidepresan ve profilaktik etkileri bir takım çift-kör klinik çalışmalara dayanmaktadır (Yatham 2005). Olanzapin, ziprasidon ve risperidon'un manideki etkililiğinin araştırıldığı kontrollü çalışmalarda karma manisi olan ve manik hastalardaki cevap oranları arasında farklılık yoktu (Tohen ve ark. 1999, Khanna ve ark. 2003). 6 aylık açık uçlu bir çalışmada (n=31), karma manisi olan hastaların duygudurum dengeleyicilerle yapılmakta olan tedavisine eklenen risperidon Young mani ölçeğinde %50 azalma ve depresyon skorlarında gerileme sağlayarak belirgin bir etkililik göstermiştir (Vieta ve ark. 2001). Akut manili hastalarda monoterapide kullanılan ketiapin, antimanik etkinliğine ek olarak ($p<0.001$), depresif semptomlarda Montgomery-Asberg depresyon ölçeği ile ölçülen önemli derecede bir düzelme sağlamıştır (Bowden ve ark. 2005, Vieta ve ark. 2005). Bununla beraber, atipik antipsikotiklerin tipik/konvansiyonel antipsikotiklerden farklı olarak, manik hastalarda depresyona yol açmamaları (Yatham 2005, Esparon ve ark. 1986), manik hastaların karma dönemlere kayma riskini en aza indirdiği için önemli olabilir.

Elektrokonvülfik Terapi

İki çalışmada (Small ve ark. 1991, Dilsaver ve ark. 1993) karma dönemlerle ilişkili depresif ve manik semptomların tedavisinde elektrokonvülfik tedavinin (EKT) etkinliği gösterilmiştir. Small ve arkadaşlarının çalışması (Small ve ark. 1991), EKT'nin eşlik eden depresif semptomların bulunduğu manik hastalarda litiuma üstün olduğunu ortaya koyarken, Dilsaver ve arkadaşlarının çalışması (Dilsaver ve ark. 1993) karma dönemlerde kombinasyon tedavilerine cevap vermeyen hastalarda EKT'nin etkili olduğunu göstermiştir. Karma dönemlerin tedavisinde EKT'nin rolü, devam eden etiketlenme ve tedaviye ulaşmanın zorluğu nedeniyle kısıtlıdır.

Kombinasyon Rejimleri

Karma dönemler, bipolar hastalık semptomlarının çok yönlü doğasının ve kombinasyon tedavisine olan ihtiyacın göstergesidir. Karma dönemlerin monoterapiye sınırlı cevabı, geniş spektrumlu semptomlarla ortaya çıkmaları ve istenmeyen yan etkilere olan yüksek hassasiyeti (Bowden 2000) kombinasyon yaklaşımının gerekliliğine işaret etmektedir. Kombinasyon rejimlerinde antidepresanlar gibi ilaçların kullanılmasından kaçınmaya dikkat etmek gerekir çünkü antidepresanlar; antikonvülsanlar ve antipsikotikler gibi ilaçların duygudurum dengeleyici özelliklerini azaltabilir ve duygudurumun dengesini bozucu özelliklerine bağlı olarak duygudurum dengesizliğine yol açabilirler.

Duygudurumu Destabilize Eden Ajanlardan Kaçınma

Tablo 8'de bipolar hastalarda maniye en sık tetikleyebilecek ve duygudurumun dengesinin bozulmasına neden olabilecek olan ilaçlar ve uyuşturucu maddeler gösterilmiştir⁷⁰. Klinisyenler her görüşmede hastalarının psikotrop olsun ya da olmasın hangi ilaçları (tezgâh üstünden satılanlar ve bitkisel ilaçlar dâhil) kullandıklarını sorgulamalı ve listedeki duygudurumun dengesini bozan ilaçları kesmelidirler.

Tahammül (Tolerability)

Karma dönemlerdeki hastalar bipolar hastalığın standart tedavi rejimlerine yetersiz cevap vermekle birlikte aynı zamanda bu hastalarda yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma da daha sıktır (Bowden 2000, 2005). Karma maninin indeks bir epizodundaki hastalarda, duygudurum dengeleyicilerle uzun dönem tedaviyi yüksek oranlarda tahammül edememeye ilâve-ten, tedaviyi erken kesme oranları da öforik maninin indeks bir epizoduyla karşılaştırıldığında daha yüksektir (%7.3'e %15.7, $p=0.032$). Bu durum, karma dönemlerde tedaviye yetersiz cevabın ve tedaviye riayet (compliance) düşük olmasının nedenlerinden birinin, tedavilerle ilişkili yan etkilere olan sübjektif hassasiyetin yüksekliğine işaret ediyor olabilir. İlaç dozunun kademeli olarak titre edilmesi/arttırılmasıyla ve yan etkileri öngörme ve yan etkiler ortaya çıktığında bunlara müdahale etmekle riayet ve tedavinin sonuçları arttırılabilir.

TARTIŞMA

Bipolar Bozukluk, şiddetli, tekrarlayıcı özellikte ve hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Karma dönemler bu hastalığın sık görülen bir şeklidir ve tedaviye düşük cevap ve artmış intihar riski ile ilişkidir. Fenomenolo-

jiye dayanan mevcut tanı kıstaslarının kritik kısıtlamaları vardır ve bu kıstaslar bir arada bulunan manik ve depresif semptomlar şeklinde kendini gösteren semptomların çeşitliliği, şiddeti ve süresi için oluşturulmamıştır. Klinik pratikte karma dönemlerin (tanı almayanlar ve yanlış tanı alanlar) gerçek yaygınlığının olduğundan daha düşük kabul edilmesinin sonuçları ve beraberinde gelen uygunsuz sevk ve idare yaklaşımları, eninde sonunda hastalığın seyrinde olumsuz geri tepmelere, yan etkilere yol açmaktadır.

Bipolar Bozukluk tedavisinin esas hedefi olan işlevsellikteki iyileşmeyi kolaylaştırabilen duygudurumun stabilitesi, duygudurumu dengeleyen ve duygudurumun dengesini bozan etkenlerin bir nihâi işlevi- dir. Bu, özellikle affektif instabilite ve duygudurumun disregülasyonu ile karakterize olan karma dönemlerle ilgilidir. Duygudurumun düzenlenmesini hedef alan tedavi stratejileri, duygudurum dengeleyicilerin ve antipsikotiklerin monoterapide veya kombine olarak kullanımını arttırarak ve duygudurumdaki dengesizliğin kötüleşmesine neden olabilecek ajanların (monoterapide kullanılan veya bir duygudurum dengeleyici veya bir antipsikotikle kombine edilen anti-depresanlar gibi) kullanımını engelleyerek, duygudurumun dengesini sağlamada en iyi şansa sâhip olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Akiskal HS, Benazzi F. Delineating depressive mixed states: their therapeutic significance. *Clin Approach Bipolar Disord* 2003; 2: 41-47.
- Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the 'soft' bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68-73.
- Akiskal HS. Dysthymic and cyclothymic depressions: therapeutic considerations. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl): 46-52.
- Allan AM, Harris RA. Acute and chronic ethanol treatments alter GABA receptor-operated chloride channels. *Pharmacol Biochem Behav* 1987; 27: 665-670.
- Angst J, Wicki W. The Zurich Study. XIII. Recurrent brief anxiety. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 339-348.
- Angst J, Wicki W. The Zurich Study, XIII. Recurrent brief anxiety. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241: 296-300.
- Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnell J, Yeh HS. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability. *J Affect Disord* 1994; 32: 201-211.
- Benazzi F. Depressive mixed states: testing different definitions. *Psychiatry and Clin Neurosci* 2001; 55: 646-652.
- Bowden C, Singh V, Thompson P, Gonzalez J, Prihoda T, Dahl M et al. Development of the Bipolar Inventory of Symptoms Scale (poster). 6th International Bipolar Conference, Pittsburgh, USA, 2005.
- Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH et al. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005 Jun 8 (Epub ahead of print).
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 111-121.
- Bowden CL. Strategies to reduce misdiagnosis of bipolar depression. *Psychiatr Serv* 2001; 52: 51-55.
- Bowden CL. The ability of lithium and other mood stabilizers to decrease suicide risk and prevent relapse. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 490-494.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Meltzer OP et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-1024.
- Cassano GB, Rucci P, Frank E, Fagioli A, Dell'Osso L, Shear MK et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1264-1269.
- Cassidy F, Ahearn E, Carroll BJ. A prospective study of inter-episode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 67: 181-185.
- Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord* 2001; 3: 35-40.
- Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 27-32.
- Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci* 1993; 18: 61-66.
- Dilsaver SC, Swann AC. Mixed mania: apparent induction by a tricyclic antidepressant in five consecutively treated patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 60-62.
- Dilsaver SC, Swann SC, Chen YW, Shoaib A, Joe B, Krajewski KJ et al. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 935-937.
- Esperson J, Kolloori J, Naylor GJ, McHarg AM, Smith AH, Hopwood SE. Comparison of the prophylactic action of flupenthixol with placebo in lithium treated manic depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 723-725.
- Evans DL, Nemeroff CB. The dexamethasone suppression test in organic affective syndrome. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1465-1467.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lessem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108-111.
- Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1635-1640.
- Goldberg RJ. *Practical Guide to the Care of the Psychiatric Patient*, 2nd edn. St. Louis: Mosby, 1998.
- Hyler SE. DSM-III at the cinema: madness in the movies. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 195-206.
- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-269.

- 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.
- Kasper S, Stamenkovic M, Letmaier M, Schreinzer D. Atypical antipsychotics in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 1-10.
- Keck PE, Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomised trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 741-748.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ et al. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138-3142.
- Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: a five year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 238-245.
- Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study of 290 patients. *Eur Neuropsychopharmacology* 2003; 13 (Suppl): 314-315.
- Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edinburgh: E & S Livingstone, 1921.
- Krishnan RR, Maltbie AA, Davidson JR. Abnormal cortisol suppression in bipolar patients with simultaneous manic and depressive symptoms. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 203-205.
- Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 2001; 67: 229-240.
- McElroy SL, Keck PE, Jr, Pope HG, Jr, Hudson JL, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-1644.
- McElroy SL, Soutullo CA, Beckman DA, Taylor P, Jr, Keck PE, Jr. DSM-IV intermittent explosive disorder: a report of 27 cases. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 203-210.
- McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania - a 12-week, double-blind, randomised, parallelgroup, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 573-585.
- Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 2001; 67: 105-114.
- Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disord* 2003; 5: 396-406.
- Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 353-358.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 29-34.
- Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Disord* 1988; 15: 9-15.
- Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorder and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002; 4 (Suppl 1): 21-25.
- Rihmer Z, Szadoczky E, Furedi J, Kiss K, Papp Z. Anxiety disorders comorbidity in bipolar I, bipolar II and unipolar major depression: results from a population-based study in Hungary. *J Affect Disord* 2001; 67: 175-179.
- Sato T, Bottlender R, Schroter A, Moller H-J. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatrica Scand* 2003; 107: 268-274.
- Secunda SK, Swann A, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 96-98.
- Secunda S, Katz MM, Swann A, Koslow SH, Maas JW, Chuang S et al. Mania: diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affect Disord* 1985; 8: 113-121.
- Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 915-921.
- Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research Diagnostic Criteria (RDC) for a Selected Group of Functional Disorders, 3rd edn. New York: Biometrics Research, New York State Biometrics Institute, 1978.
- Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE, Jr, West SA. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 674-676.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.
- Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 530-536.
- Swann AC, Janicak PL, Calabrese JR, Bowden CL, Dilsaver SC, Morris DD et al. Structure of mania: depressive, irritable, and psychotic clusters with distinct course of illness in randomized clinical trial participants. *J Affect Disord* 2001; 67: 123-132.
- Swann AC, Stokes PE, Casper R, Secunda SK, Bowden CL, Berman N et al. Hypothalamic pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta Psychiatrica Scand* 1992; 85: 270-274.
- Swann AC. Depression, mania, and feeling bad: the role of dysphoria in mixed states. *Bipolar Disord* 2000; 2: 325-327.
- Tohen M, Greenfield SF, Weiss RD, Zarate CA, Jr, Vagge LM. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harvard Review of Psychiatry* 1998; 6: 133-141.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-849.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KNR, Daniel DG et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702-709.
- Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003; 17: 491-511.
- Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 818-825.

-
- Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M. Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomized, placebo controlled studies. *Curr Med Res Opin* 2005; 6: 923-934.
- Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403-1411.
- Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebocontrolled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 478-484.
- Yatham LN. Atypical antipsychotics for bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 325-347.
- Young AH, Gallagher P, Watson S, Del-Estal D, Owen BM, Nicol Ferrier I. Improvements in neurocognitive function and mood following adjunctive treatment with mifepristone (RU-486) in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1538-1545.