



Rozwój koncepcji stanu mieszanego w chorobach afektywnych w ujęciu historycznym

Development of the concept of mixed state in affective disorders – a historical perspective

IWONA KOSZEWSKA

Z II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Historyczne przedstawienie rozwoju koncepcji stanów mieszanych w chorobach afektywnych od starożytności do czasów współczesnych.

Poglądy. W ostatnich latach kryteria stanów mieszanych w klasyfikacjach ICD-10 i DSM-IV poddawane są krytyce. Od czasów Kraepelina wątpliwości budziły wzajemne zależności między depresją i manią. Zaniechane przez wiele lat badania nad stanami mieszanymi w ostatnich latach stają się ponownie tematem poszukiwań, także z powodu prawdopodobnego wpływu indukowania tych stanów przez leki przeciwdepresyjne.

Wnioski. Diagnostyka stanów mieszanych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest istotna ze względu na potrzebę odpowiedniego postępowania terapeutycznego.

SUMMARY

Objective. To outline the historical development of the concept of mixed states in affective disorder, from antiquity to the present.

Background. The ICD-10 and DSM-IV diagnostic criteria for mixed states in bipolar disorder have been criticized in recent years. Since the times of Kraepelin mutual relations between depression and mania have been questionable. Mixed states, neglected for many years, become again an object of scientific investigation in recent years. One of the reasons for this rekindled interest is a probability that these states may be induced by antipsychotics.

Conclusions. The diagnostics of mixed states in the course of bipolar affective disorder is important in view of the need for their appropriate therapeutic management.

Słowa kluczowe: depresja / mania / stan mieszany / choroba afektywna dwubiegunowa
Key words: depression / mania / mixed state/ affective bipolar disorder

Trwająca od wielu lat krytyka obowiązujących kryteriów diagnostycznych stanów mieszanych skupia jak w soczewce problem istoty zaburzeń afektywnych w ogóle. Historia ewolucyjnych zmian dotyczących np. znaczenia terminów: melancholia, depresja agitowana, czy mania dysforyczna, dobrze ilustruje ewolucję koncepcji zaburzeń afektywnych na przestrzeni wieków. Od wieków bowiem duże wątpliwości i trudności budziły wzajemne zależności między różnymi stanami chorobowymi, tj. relacje między depresją i manią. Dotyczyły one zarówno koncepcji etiologicznych, jak i przede wszystkim wzajemnego przenikania się tych stanów w czasie. Słupy graniczne wyznaczały w przeszłości koncepcje Hipokratesa, Aretaiosa, Kraepelina, Weygandta, Angsta, Perrisa, Leonarda. Obecnie najważniejsze miejsce zajmuje Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 [1] i Klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV [2] oraz grupa autorów w opozycji wobec tych klasyfikacji [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Po okresie trwającym ponad sześćdziesiąt lat, kiedy tematyka zaburzeń mieszanych nie wzbudzała zainteresowania, a dominował nawet pogląd, że takie stany nie istnieją, obserwuje się od lat osiemdziesiątych ubiegłego wieku powrót zainteresowania stanami mieszanymi, występującymi w przebiegu nawracających zaburzeń afektywnych [9].

Używa się nawet określenia „renesans” [4, 10]. Ponowne zainteresowanie stanami mieszanymi rozpoczęło się w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej, począwszy od prac Himmelchocha i wsp. [11], a zaraz potem Akiskala i Mallya [12], Secundy i wsp. [13], Akiskala i wsp. [14], McElroya i wsp. [15], Bauera i wsp. [16], a także we Włoszech (grupa Pisa-Memphis-San Diego) [17, 18], a także Koukopoulosa i Koukopoulosa [10], oraz we Francji (badania EPIMAN) [5, 10]. Wymienieni badacze są zgodni, że współczesne kryteria stanów mieszanych (DSM-IV i ICD-10) są niezadowalające, zbyt wąskie, wręcz nierealne i (na podstawie współczesnych badań) proponują własne kryteria. W efekcie mnogość terminów (w tym też historycznych) często występujących jako synonimy (np. w języku angielskim: *agitated depression, mixed depression, depressive mania, dysphoric mania, mixed mania, depressive mixed state, mixed depression, atypical depression with hypomanic symptoms, bipolar mixed state*) wymaga uporządkowania.

Uważa się, że występowanie stanów mieszanych nie jest zjawiskiem rzadkim, występuje średnio u 31% osób z chorobą afektywną dwubiegunową (w zależności od przyjętych kryteriów różnie oceniana jest częstość występowania stanów mieszanych; od 5–70% wszystkich epizodów afektywnych ma cechy stanu mieszanego). Badacze tego

zagadnienia mają też nadzieję, że poznanie stanów mieszanych wzbogaci wiedzę o zaburzeniach afektywnych.

Wg klasyfikacji DSM-IV [2] kryteria rozpoznania stanów mieszanych (*mixed episode*) są następujące:

-
-
- A. Prawie każdego dnia, trwające przynajmniej 1 tydzień, muszą być spełnione kryteria pełnego epizodu maniakalnego i epizodu depresyjnego (za wyjątkiem czasu razem).
 - B. Zaburzenia nastroju muszą być dostatecznie głębokie, aby przyczynić się mogły do znaczącego pogorszenia funkcjonowania zawodowego albo zwykłych aktywności społecznych, albo współżycia z innymi, albo wymagać konieczności hospitalizacji w celu zapobieżenia dokonania krzywdy sobie lub innym, albo gdy występują czynniki psychotyczne.
 - C. Objawy te nie są wywołane wpływem fizjologicznym różnych związków (np. uzależnieniem od narkotyków, leków lub innych środków leczniczych) albo ogólnym stanem zdrowia (np. nadczynnością tarczycy).

Uwaga: Epizody przypominające stany mieszane, które są wyraźnie spowodowane leczeniem depresji (np. leki, elektrowstrząsy, fototerapia) nie powinny być zaliczane do zaburzeń dwubiegunowych typu I.

W klasyfikacji ICD-10 [1] kryteria stanów mieszanych to:

- A. Obecny epizod charakteryzuje się albo współwystępowaniem, albo szybką zmiennością (tj. w ciągu kilku godzin) objawów hipomaniakalnych, maniakalnych i depresyjnych.
 - B. Zarówno objawy maniakalne, jak i depresyjne pozostają nasilone przez większość czasu w okresie co najmniej 2 tygodni.
 - C. W przeszłości co najmniej jeden dobrze udokumentowany epizod hipomaniakalny lub maniakalny (F30.x), epizod depresyjny (F32.x) lub afektywny mieszany (F38.00).
-
-

Jak widać, obie klasyfikacje stoją na wspólnym stanowisku, że stany mieszane to współwystępowanie objawów depresyjnych i maniakalnych. W klasyfikacji amerykańskiej okres ten musi trwać co najmniej 1 tydzień, a w międzynarodowej – 2 tygodnie.

HISTORIA POJĘCIA STANY MIESZANE

Od starożytności (do końca XIX wieku) melancholia była opisywana w różny sposób, część z tych opisów była opisem stanu mieszanego. Hipokrates (V-IV p.n.e.) zawarł pierwszy opis stanów mieszanych; był to opis właściwie melancholii agitowanej, gdyż wyraźnie dominowały objawy lęku. Za „ojca” stanu mieszanego uważa się Aretajosa z Kapadocji (I w.n.e.), który opisał stan afektywny, w którym współistnieją objawy depresyjne i maniakalne, nie jako przeciwstawne stany, ale fenomenologiczne typy

tej samej choroby; gdzie mania jest ostrzejszą formą melancholii: „myślę, że melancholia jest tylko początkiem i częścią manii”, „mania – pogorszeniem stanu melancholii bardziej niż inną chorobą”. Aretajos zwracał uwagę na stany maniakalne, w których dominuje dysforia, a także na stany melancholiczne, w których „jest możliwe rozwinięcie się gniewu, czynienie strasznych i upokarzających rzeczy”. Opis ten dał początek „depresji agitowanej”. W dalszych latach Rzymianie zaadoptowali opisy starożytnych Greków (Asklepiades, Aurelius Cornelius Celsus, Soranus z Efezu, Galen z Pergamonu). Przez następne wieki, do XVIII, przetrwała nozologia z czasów starożytności, co dało wyraz w formach: *melancholia moria*, *melancholia saltans*, *melancholia errabunda*, *melancholia silvestris*, *melancholia furens*, *melancholia enthusiastica*, opisywanych przez Cullena i Boissier de Sauvages, natomiast Lorry opisywał *mania-melancholica* [za 4].

W 1818 r. Heinroth podzielił choroby umysłowe na 3 kategorie: „egzaltacje” (*hyperthymias*), „depresje” (*asthenias*) oraz „stany mieszane egzaltacji i słabości” (*hypoasthenias*) [za 4]. W tych ostatnich 3 grupy: mieszane zaburzenia nastroju (a w nich: *ecstasis melancholica*, *melancholia moria*, *melancholia furens*, *melancholica mixta catholica*), mieszane choroby umysłowe (*paranoia anoa*; *p. anomala*; *p. a. maniaca*; *p. a. catholica*) i wreszcie mieszane zaburzenia nastroju (*panphobia*, *melancholica hypochondriaca*, *athymia melancholica*, *athymia paranoica*, *athymia melancholico-maniaca*).

W roku 1838 francuski psychiatra Guslain, opisał kategorię zaburzeń mieszanych jako „połączenie chorób”, włączając „depresję z rozdrażnieniem” (ze szczególnie złym rokowaniem), „podniecenie z rozdrażnieniem” i „depresję z egzaltacją i głupactwem” (do której należała depresja z lękiem) [za 4].

Griesinger (1845) uważał, że stany mieszane – to melancholia z podnieceniem, a także formy szybkich zmian faz i formy zaburzeń afektywnych sezonowych. Formy mieszane (*Mittelformen*) – to takie, gdy „występuje zmiana z depresji do manii”. Do tych stanów zaliczał „melancholię z czynami destruktywnymi” i „melancholię z długotrwałym podnieceniem w zakresie woli”. Zwracał uwagę, że formy łagodne mogą być nie do odróżnienia z zaburzeniami osobowości. Poza tym (podobnie jak Aretajos z Kapadocji) uważał, że mania wynika z depresji, a podczas tej zmiany może być obserwowany „konglomerat manii i melancholii” [za 4].

W roku 1852 praski psychiatra Pohl w obszernej monografii ujął stany mieszane jako formy przejścia melancholii w manię, formy szybko zmieniające się i krótkotrwałe manie w przebiegu cyklicznych zmian. Można powiedzieć, że wszyscy wymienieni do tej pory autorzy wyodrębniali stany mieszane [za 4].

Inaczej podchodzono do stanów mieszanych we Francji. W koncepcji Falreta (1879) *folie circulaire* to kolejne zmiany z manii do depresji i odwrotnie oraz stany zdrowia przechodzące niezależnie od siebie, jako odrębne stany. Koncepcja Baillagera (*folie a double forme*) zakładała, że mania i melancholia mogą przechodzić w siebie nawzajem, a okresy przejścia nie są ważne. W 1863 r. obie te koncepcje Kahlbaum przeniósł do Niemiec, popierając Falreta, a będąc w opozycji do Baillagera. Spotkały się one tam

z entuzjastycznym przyjęciem, ale zdarzało się, że również z niechęcią. W roku 1858 po raz pierwszy użyty został przez Richarza termin melancholia agitowana (*Melancholie mit Aufregung*), dając początek przysłemu terminowi depresja agitowana [za 9].

Emil Kraepelin uporządkował i usystematyzował dotychczasową wiedzę na temat stanów mieszanych w kolejnych wydaniach swojego podręcznika („Psychiatrie” wyd. 1 rok 1883, wyd. 2 rok 1887, wyd. 3 rok 1889, wyd. 4 rok 1893, wyd. 5 rok 1896, wyd. 6 rok 1899, wyd. 7 rok 1904, wyd. 8 rok 1913). W wydaniu piątym podręcznika po raz pierwszy użył słowa *Mischzustände* (stany mieszane) i *Mischformen* (formy mieszane) wprowadzając koncepcje stanu mieszanego i opisując „stupor maniakalny”. Koncepcja dotycząca stanów mieszanych rozwijała się od 1893 r. do ostatecznej koncepcji opisanej w ósmym wydaniu wspomnianego podręcznika w 1913 r. W szóstym wydaniu Kraepelin wprowadził jednostkę chorobową jaką była psychoza maniakalno-depresyjna, a w jej przebiegu wyróżniał „stan maniakalny z zahamowaniem” oraz „stan depresyjny z podnieceniem”, w roku 1904 (wydanie siódme): „szalona mania”, „podniecenie depresyjne”, „nieproduktywna mania z ubóstwem myśli”, „stupor maniakalny”, „depresja z natłokiem myśli”, „zahamowanie maniakalne” [za 10].

W rozumieniu stanów mieszanych w przebiegu psychozy maniakalno-depresyjnej Kraepelin opierał się na trzech wymiarach ludzkiej psychiki (zgodnie z teoriami Platona, Arystotelesa i Kanta): intelekt, nastrój i wola, przejawiająca się jako aktywność psychomotoryczna. Według Kraepelina manii towarzyszy przyspieszenie toku myślenia, podwyższony nastrój i wzmożona aktywność, depresji – zwolnienie myślenia, obniżony nastrój i zahamowanie. Kraepelin łączył depresję i manię w zakres jednej choroby, gdyż uważał stany mieszane jako występujące bardzo często, jako rdzenne objawy psychozy maniakalno-depresyjnej. Stany mieszane są kombinacją nastroju maniakalnego i depresyjnego, spowolnionych lub przyspieszonych myśli i aktywności zahamowanej bądź podwyższonej. Wreszcie w roku 1913 (ósme wydanie) opisał 6 form stanów mieszanych: „mania depresyjna albo lękowa”, „depresja z podnieceniem lub pobudzeniem”, „mania z ubóstwem myśli”, „stupor maniakalny”, „depresja z gonitwą myśli” i „zahamowana mania”. Mania depresyjna albo lękowa była równoznaczna z formą opisaną przez Richarza melancholia agitata. Różnica między manią depresyjną albo lękową a depresją z podnieceniem lub pobudzeniem dotyczyła toku myślenia, w pierwszym przypadku gonitwy myśli, przyspieszenia, w drugim – zahamowania, w obu formach nastroj był depresyjny, a aktywność maniakalna. Te dwa powyższe pojęcia wywodziły się ze stanu maniakalnego, natomiast trzecia forma stanu mieszanego opisana przez Kraepelina, tj. depresja z gonitwą myśli, wywodzi się ze stanu depresyjnego. W obrazie depresji zamiast zahamowania myśli występuje natłok myśli, a w efekcie pacjent może się stać mutystyczny. Ogólnie Kraepelin wyróżniał dwie klasy stanów mieszanych: „formy przejściowe”, kiedy depresja przechodzi w manię lub odwrotnie, oraz „formy autonomiczne”, gdy podstawowymi obrazami klinicznymi są stany mieszane. Te ostatnie są najbardziej niepomyślną formą psychozy maniakalno-depresyjnej, gdyż przebieg jest dłuższy, z tendencją do przewlekłości, w porównaniu do innych form psychozy.

W tym samym roku, gdy Kraepelin opublikował szóste wydanie podręcznika, jego uczeń Weygandt opublikował pierwszą w świecie książkę wyłącznie na temat stanów mieszanych, powołując się na dzieła swojego nauczyciela (*Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreinsens*). Rok wcześniej swoje tezy przedstawił publicznie na posiedzeniu naukowym w Heidelbergu. Uważa się jednak, że twórcą koncepcji stanów mieszanych pozostał Kraepelin, ale rozwinięcie koncepcji do końca powstało dzięki Weygandtowi. Autor rozważał koncepcje wielu stanów mieszanych, ale uznał, że tylko trzy z nich mają znaczenie kliniczne, jako że występują najczęściej (stupor maniakalny, depresja agitowana, mania nieproduktywna). Autor wskazywał na nagłe zmiany w obrazie depresji lub manii, które mogą trwać bardzo krótko, gdy pojawiają się objawy „przeciwne”. Np. podczas manii, euforia może nagle zamienić się w głęboko obniżony nastrój, a pozostałe objawy (podniecenie, nadmierna aktywność) pozostają, lub po długim okresie depresji, nagle może pojawić się w sposób izolowany podwyższony maniakalny nastrój. Podobnie jak w koncepcji Kraepelina – Weygandt uważał, że zmiany dotyczą trzech składowych (nastroju, aktywności, myślenia). Krótkotrwałe stany mieszane występują wyjątkowo często, w późniejszych epizodach stan mieszany może trwać dużo dłużej i może być bardziej przewlekły niż czyste manie lub depresje. Weygandt sądził, że trzy podstawowe funkcje, które są zaburzone w psychozie maniakalno-depresyjnej, charakteryzują się labilnością i to stanowi przyczynę stanu mieszanego. Weygandt po raz pierwszy w swojej książce użył kategorii depresja agitowana, chociaż faktycznie opisu tego stanu dokonał po raz pierwszy już 40 lat wcześniej Richarz (1858). Kraepelin i Weygandt byli zgodni, że depresja agitowana jest formą stanu mieszanego należącego do psychozy maniakalno-depresyjnej oraz że psychoza może przebiegać wyłącznie pod postacią stanów mieszanych, a wtedy przebieg jest niepomyślny [za 4, 10].

Nie wszyscy współcześni popierali poglądy Kraepelina, zwłaszcza jego koncepcję jednolitej psychozy maniakalno-depresyjnej. W Szwecji opozycjonistami byli Lange (1896), Christiansen (1919), Benon (1926), Pedersen (1948), w Niemczech aktywnymi oponentami stali się Wernicke, Kleist i Leonard uważając, że stany mieszane występują rzadko i nie są istotne dla przebiegu choroby. W efekcie takiego spojrzenia już w latach trzydziestych minionego stulecia zdecydowanie spadło zainteresowanie stanami mieszanymi. Leonhard uważał, że bardzo często istnieje „stan częściowy”, wtedy, gdy objawy depresji i manii są nietypowe (w znaczeniu – niekompletne). Jego poglądy były oparte na zupełnie innych przesłankach niż koncepcje Kraepelina. Krytyka Jaspersa polegała na uznaniu, że błędem było stworzenie konstrukcji teoretycznej w oparciu o trzy składowe (zaburzenia myślenia, nastroju i woli). Schneider ogłosił, że nie popiera koncepcji Kraepelina i Weygandta, gdyż „to co widzimy to tylko zmiana jednej fazy w drugą”. Od czasu prac Kraepelina i Weygandta ukazała się jedyna praca na temat stanów mieszanych autorstwa Mentzosa (1967), w której autor przedstawił stanowisko tzw. szkoły hamburskiej. Według tej koncepcji można wyróżnić trzy typy „form mieszanych”: stany mieszane (zgodnie z Kraepelinem), psychozy mieszane (bliskie dzisiejszym psychozom

schizofektywnym) oraz psychozy o obrazach mieszanych (najbliższe psychozom cyklicznym). Mentzos swoje teorie oparł na badaniach, w których niestety nie rozróżniał tych opisanych przez siebie kategorii [za 4, 9, 10].

Pod koniec lat sześćdziesiątych ukazała się publikacja Winokura i wsp. (1969), następnie Himmelchocha i wsp. [11] oraz Akiskala i wsp. [5, 19], a po 10 latach wyniki swoich badań opublikowali Keller i wsp. [20], Secunda i wsp. [13], Post i wsp. [21], McElroy i wsp. [15], Bauer i wsp. [16], Swann i wsp. [22, 23, 24, 25]. Nawiązana została współpraca amerykańsko-włoska (badania Memphis-San Diego-Pisa) z udziałem Dell'Osso i wsp. [17], Peruggi i wsp. [18], a także we Włoszech – Koukopoulos i wsp. (1992) oraz we Francji – Bourgeois i wsp. (1995) [za 4].

Pierwszą nową koncepcję od roku 1899 przedstawił Hagop Akiskal [12]. Akiskal sądził, że stany mieszane występują wtedy, gdy objawy afektywne choroby „wnikają” w temperament o przeciwnym biegunie, np. zespół maniackalny w temperament depresyjny (typ BI – mania dysforyczna), zespół depresyjny w temperament hipertymiczny (typ BIII) czy cyklotymiczny cechujący się stałą niestabilnością (typ BII). Źródła takiej koncepcji można odnaleźć w teoriach Griesingera i Kraepelina. Wyniki prac Pisa-Memphis-San Diego sugerują, że typ BI to stany mieszane typowo psychotyczne, niezależne od nastroju, często wiązane przez nadużywanie alkoholu, i zachodzą upodobniając się do zaburzeń schizofektywnych. U tych chorych dobre efekty przynoszą neuroleptyki i leki przeciwpadaczkowe. Typ BII rozwija się u osób z osobowością labilną, cyklotymiczną, którzy przeżywają depresję (z nadmiernym łaknieniem, osłabieniem, nadmierną sennością, niską samooceną i przyspieszeniem myślenia, które może objawiać się impulsywnością, próbami samobójczymi). Często współtowarzyszy tym stanom tendencja do samoleczenia (może być nadużywanie środków stymulujących, czy sedatywnych) oraz wyraźna cecha osobowości – poszukiwanie stymulacji. Dla tej grupy chorych najlepsze wyniki uzyskuje się podczas stosowania kilku leków stabilizujących łącznie. Wreszcie grupa BIII (a wg późniejszych ustaleń BIV), to nałożenie się stabilnej osobowości hipertymicznej na depresję o obrazie jednobiegunowej. Często postać ta jest mylona z depresją agitowaną albo depresją nerwicową. U tych chorych także często dochodzi do uzależnienia od środków stymulujących. Najlepsze terapeutyczne efekty osiągane są przy pomocy litu. Poglądy te spotkały się z aprobatą innych [10]. Koukopoulos i Koukopoulos proponują następujące kryteria dla depresji mieszanej: wystąpienie dużego epizodu depresji oraz co najmniej dwóch z następujących objawów: pobudzenie ruchowe, pobudzenie psychiczne lub wewnętrzne napięcie, przyspieszenie lub natłok myśli. Częściowo podobne podejście można znaleźć w innych pracach [5, 17, 18]. Badania Hantouche i wsp. [19] wydają się potwierdzać hipotezę Akiskala.

KRYTYKA DSM

Patrząc z perspektywy czasu, definicje zawarte w DSM-IV, a wcześniej w DSM-III, są zbytnio restrykcyjne, nie bez powodu nazywane bywają „prymitywnymi”, gdyż uwzględniono jedynie współwystępowanie wszystkich lub

najważniejszych objawów zespołu depresyjnego i pełnego zespołu maniackalnego, co w rzeczywistości klinicznej nie zdarza się. Proponują odejście od systemu kategoryzującego na rzecz wymiarowego. W klasyfikacji DSM-IV wyeliminowane są przypadki stanu mieszanego, gdy występuje jedynie kilka objawów depresyjnych w epizodzie maniackalnym lub kilka objawów maniackalnych w zespole depresyjnym [26]. Od czasu opracowania DSM-III (1980), DSM-III-R (1987) i DSM-IV (1995) [2, 27, 28] kryteria co do rozpoznania stanów mieszanych wymagania nie zmieniły się. Jak wykazał Cassidy i wsp. [29], tylko 5 z 9 objawów depresyjnych (z dużego epizodu depresyjnego) ma znaczenie dla rozpoznania stanu mieszanego wg DSM-III-R. Cassidy i wsp. wprowadzili własne kryteria ROC (*Receiver Operating Criteria*) [29, 30, 31]. Pozostałe różnice między DSM-IV i ICD-10 dotyczyły czasu trwania tych współistniejących objawów. W klasyfikacji amerykańskiej najbardziej restrykcyjna jest wersja IV – objawy muszą występować co najmniej 7 dni, w poprzednich wersjach – tylko 24 godziny. W ICD-10 minimalny konieczny czas trwania współwystępujących objawów wynosi 14 dni, choć te kryteria są mniej restrykcyjne co do występowania liczby objawów maniackalnych i depresyjnych. Do dziś nie ma zgodności co do jednej dobrej definicji stanu mieszanego. Sato i wsp. [32, 33] wykazali, że w klasyfikacji ICD-10 brak czułości do rozróżnienia chorych w manii mającymi kilka objawów depresyjnych zwłaszcza dysforii a tych, którzy spełniają kryteria stanu mieszanego.

Kotin i Goodwin [34] uważali, że stany mieszane są wynikiem obecności objawów depresyjnych w czasie epizodu maniackalnego. Potwierdzały to badania McElroy i wsp. [15], które wpłynęły w pewnym stopniu na definicję w DSM-III i IV. Mniejszy wpływ miały koncepcje, które upatrywały objawów maniackalnych w zespole depresyjnym [11, 12]. Z kolei dominujący wpływ na kryteria stanów mieszanych w ICD-10 miały poglądy Kraepelina i szkoła wiedeńska (*Vienna Research Criteria*) [za 9], której przedstawiciele uznawali, że podstawą stanu mieszanego jest przede wszystkim emocjonalna niestabilność prowadząca do „stabilnego stanu mieszanego”. Wg ICD-10 „diagnoza stanu mieszanego w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych może być postawiona tylko wówczas, jeżeli dwa układy, kierunki (*set*) są widoczne przez większość obecnego epizodu” [1].

WSPÓLCZESNE PROPOZYCJE DEFINICJI STANÓW MIESZANYCH

McElroy i wsp. [15], Bauer i wsp. [16], Perugi i wsp. [18] proponują definicję tzw. umiarkowaną. W kryteriach *Vienna Research Criteria*, które opisał Berner i wsp. w 1983 r. [za 4], stan mieszany to stan niestabilności, gdy chory nagle doświadcza alternatywnego stanu w zakresie nastroju lub aktywności (np. euforii w ekspansję, depresji w lęk, zahamowania w pobudzenie).

McElroy i wsp. [15] na podstawie własnych badań empirycznych wymienia manię – jako najważniejszą formę stanu mieszanego – (lub hipomanię) dysforyczną i proponuje następujące kryteria: obecność pełnego zespołu maniackalnego (lub hipomaniackalnego) i równoczesnej

obecności co najmniej trzech objawów depresyjnych. Podobnego zdania są Post i wsp. [21] i Swann [23, 35]. Secunda i wsp. [13] oraz Prien i wsp. [36] zwracają uwagę na szczególną rolę objawów depresyjnych i uważają, że nasilenie objawów depresyjnych w stanie mieszanym nie koreluje z nasileniem objawów zespołu maniakalnego ani mieszanego.

Bauer i wsp. [16] badał kilka definicji manii dysforycznej i stwierdził, że większość chorych (ok. 66%) w czasie hipomanii lub manii doświadcza objawów depresyjnych. Według niektórych autorów [13, 36], stany mieszane są tak samo częste jak epizody depresyjne w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania wykazują, że nawet łagodnie nasilone objawy depresyjne w przebiegu manii są podstawą do rozpoznania stanu mieszanego [5, 6, 15, 16, 18].

Jeszcze szerszą definicję proponuje Swann i wsp. [37] dla stanu mieszanego, mianowicie obecność pojedynczego objawu depresyjnego u osoby z zespołem maniakalnym. Sądzi jednak, że stan mieszany to nie jest stan współwystępowania niezależnych od siebie objawów depresji i manii, ani też stan pośredni, ponieważ głębokość manii u pacjentów w stanie mieszanym jest większa niż u tych, którzy mieli czystą manię.

Akiskal (1996) proponuje jeszcze szerszą definicję, a mianowicie różnego rodzaju zestawienia objawów depresyjnych i maniakalnych, wskazując tym samym, że stany mieszane mogą mieścić się w opisanym przez siebie spectrum chorób afektywnych zajmując miejsce między zaburzeniami jedno- a dwubiegunowymi [14]. Sato i wsp. (2003) wykazał, że objawy maniakalne w toku depresji mogą wystąpić nie tylko w epizodach choroby dwubiegunowej, ale także w zaburzeniach depresyjnych nawracających i wtedy jest to podstawa do zmiany rozpoznania, a także w chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II [6, 7, 38, 39, 40, 41]. W pracach z 2001 i 2003 r. Benazzii wykazał, że w chorobie dwubiegunowej typu II stany mieszane występują częściej niż typu I, a także w depresji atypowej [39, 40, 42]. Najlepiej dziś udowodnionym klinicznie stanem mieszanym jest mania dysforyczna [35].

Na istnienie problemów diagnostycznych i metodologicznych wskazywało wielu autorów [26, 43]. Dayer i wsp. [26] proponują 3 typy stanów mieszanych: typ I – zgodny z kryteriami DSM-IV, typ IIM – mania z dysforią i kilkoma objawami depresyjnymi, typ IID – depresja z dysforią i kilkoma objawami depresyjnymi. Krytyczny stosunek do tej koncepcji przedstawił Swann [35] kwestionując znaczenie objawu, jakim jest dysforia.

Przez lata zmieniają się koncepcje stanu mieszanego, lecz nigdy nie został podważony fakt, że w chorobach afektywnych (oprócz manii, depresji) występują stany składające się z objawów depresyjnych i maniakalnych [44]. Chociaż kryteria diagnostyczne są ciągle niedoskonale zdefiniowane, to na podstawie przeglądu piśmiennictwa widać, że stan mieszany charakteryzuje się ciężkim przebiegiem i trudnościami terapeutycznymi. Ustalenie właściwej diagnozy jest niezbędne nie tylko z punktu poznawczego, ale przede wszystkim opracowania właściwych metod leczenia. W standardach leczenia zaburzeń afektywnych z ostatnich lat, propozycja leczenia stanów mieszanych jest zawsze zbliżona do leczenia stanów maniakalnych, nie depresyjnych.

PIŚMIENNICTWO

1. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Kraków-Warszawa: Uniw Wyd Med „Vesalius”, Instytut Psychiatrii i Neurologii; 1997.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV. Waszyngton: APA; 1994.
3. Freeman MP, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed states. W: Akiskal HS, wyd. Psychiatr Clin North Am Bipolarity: Beyond classic mania 1999; 22: 535–46.
4. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 2001; 67: 229–40.
5. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin J-M, Sechter D, Allilaire J-F, Lancrenon S, Fraud J-PJ, Chatanet-Duchêne L. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50: 175–86.
6. Akiskal HS, Benazzi F. Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: „depression with flight of ideas” and „exciting depression”. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 107–13.
7. Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003; 73: 113–22.
8. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 2001; 67: 3–19.
9. Goodwin CD, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press; 1990.
10. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am Bipolarity: Beyond classic mania* 1999; 22 (3): 547–64.
11. Himmelchoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1062–6.
12. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the „soft” bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68–73.
13. Secunda SK, Swann AC, Katz MM, Koslow SH, Croughan J, Chang S. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 96–8.
14. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III and IV. W: Akiskal HS, wyd. Psychiatr Clin North Am Bipolarity: Beyond classic mania 1999; 22: 517–34.
15. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AS. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633–44.
16. Bauer MS, Whybrow PC, Gyulai L, Gonnell J, Yeh H-S. Testing definitions of dysphoric mania and hypomania: prevalence, clinical characteristics and inter-episode stability. *J Affect Disord* 1994; 32: 201–11.
17. Dell'Osso L, Placidi GF, Nassi R, Freer P, Cassana GB, Akiskal HS. The manic-depressive mixed state: familial, temperamental and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240: 234–9.
18. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, Rossi L, Cassano GB. Clinical subtypes of bipolar mixed states: Validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997; 43: 169–80.
19. Hantouche EG, Allilaire JP, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Chatanet-Duchêne L, Lancrenon S, Akiskal HS. The feasibility of self-assessment of dysphoric mania in the French national EPIMAN study. *J Affect Disord* 2001; 67: 97–103.
20. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton P, Klerman G, Hirschfeld RMA. Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *JAMA* 1986; 255: 3138–42.

21. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Linnoila M, Rosoff A, Cowdry R. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 353–8.
22. Swann AC, Stokes PE, Casper R, Secunda SK, Bowden ChL, Berman N, Katz MM, Robins E. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 270–4.
23. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Croughan J, Bowden ChL, Koslow SH, Berman N, Stokes PE. Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *J Affect Disord* 1993; 28: 81–9.
24. Swann AC, Stokes PE, Secunda SK, Maas JW, Bowden ChL, Berman N, Koslow SH. Depressive mania versus agitated depression: biogenic amine and hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 803–13.
25. Swann AC. Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (3): 6010.
26. Dayer A, Aubry JM, Roth L, Ducrey S, Bertschy G. A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disord* 2000; 2: 316–24.
27. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-III. Waszyngton: APA; 1980.
28. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-III-R. Waszyngton: APA; 1987.
29. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll B. The performance of DSM-III-R major depression criteria in the diagnosis of bipolar mixed states. *J Affect Disord* 1997; 46: 79–81.
30. 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: 181–5.
31. Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord* 2001; 3: 35–40.
32. Sato T, Bottlender R, Kleindienst N, Tanabe A, Möller HJ. The boundary between mixed and manic episodes in the ICD-10 classification. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 109–16.
33. Sato T, Bottlender R, Schröter A, Möller HJ. Frequency of manic symptoms during a depressive episodes and unipolar „depressive mixed state” as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 268–74.
34. Kotin J, Goodwin FK. Depression during mania: clinical observation and theoretical implications. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 697–86.
35. Swann AC. Depression, mania, and feeling bad: the role of dysphoria in mixed states. *Bipolar Disord* 2000; 2: 325–7.
36. Prien RF, Himmelchoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Disorder* 1988; 54: 37–42.
37. Swann AC, Bowden CL, Morris D. Depression during mania. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37–42.
38. Benazzi F, Akiskal HS. Clinical and factor-analytic validation of depressive mixed states: a report from the Ravenna-San Diego collaboration. *Curr Opin Psychiatry* 2003; 16 (2): 71–8.
39. Benazzi F. Atypical depression with hypomanic symptoms. *J Affect Disord* 2001; 65: 179–83.
40. Benazzi F. Clinical differences between bipolar II depression and unipolar major depressive disorder: lack of an effect of age. *J Affect Disord* 2003; 75 (2): 191–5.
41. Benazzi F. Mixed states in bipolar disorder: should full hypomania always be required? *Psychiatry Res* 2004; 127: 247–57.
42. Benazzi F. Bipolar II depressive mixed state changes with age. *J Affect Disord* 2003; 73 (3): 295–7.
43. Dilsaver SC, Chen R, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentation. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 426–30.
44. Nunn CH. Mixed affective states and the natural history of manic-depressive psychosis. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 153–60.

*Adres: Dr Iwona Koszewska, II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa*