

## ZMIEŠANÉ AFEKTÍVNE STAVY: DYSFORICKÁ MÁNIA

MUDr. Ľubica Forgáčová

Psychiatrická klinika SPAM, Bratislava

Zmiešané afektívne stavy predstavujú dôležitú klinickú entitu z hľadiska závažnosti, incidencie, priebehu, prognózy a terapeuticko-odozvy. V súčasnosti platná klasifikácia duševných porúch (MKCH-10, 1992) vymedzuje pre prípady „zmiešavania“ afektívnych symptómov samostatnú diagnostickú kategóriu, termín sa však naďalej definuje nejednotne a označenia „zmiešané stavy“, „dysforická mánia“, „zmiešaná mánia“ sa používajú ako synonymá. V príspevku sú zhrnuté niektoré dôležité poznatky a možnosti terapeutického ovplyvnenia uvedených stavov.

**Kľúčové slová:** zmiešané afektívne stavy, dysforická mánia.

### MIXED AFFECTIVE DISORDERS: DYSPHORIC MANIA

Mixed affective disorders represent an important clinical entity as regards their significance, incidence, clinical course, prognosis and therapeutic response. The current valid classification of psychic disorders (MKCH-10, 1992) determines for cases of „mixture“ of affective symptoms a special diagnostic category, but the definition of that is not precise and therefore terms as „mixed disorders“, „dysphoric mania“ or „mixed mania“ are being used as synonyms. The article summarizes the important knowledge and possibilities of therapeutic control of the named disorders.

**Key words:** mixed affective disorders, dysphoric mania.

### História pojmu

Mánia a depresia sa považujú za polárne stavy. Sú však známe aj také prípady, kedy sa príznaky mánie (alebo hypománie) a depresie kombinujú, miešajú. Prvý na túto skutočnosť upozornil na prelome storočia Kraepelin a popísal až 6 typov tzv. zmiešaných stavov manicko-depresívneho šialenstva, pri ktorých sa rôzne kombinujú manická a depresívna nálada, poruchy aktivity a poruchy myslenia a poukazoval na to, že ide o ťažšie formy manicko-depresívneho šialenstva s horšou prognózou (15).

V súčasnosti platná klasifikácia duševných porúch (17) vymedzuje pre prípady „zmiešavania“ afektívnych symptómov samostatnú diagnostickú kategóriu pod názvom Zmiešaná afektívna epizóda bipolárnej poruchy. Uvedená diagnóza by sa mala stanoviť len vtedy, keď sú oba súbory príznakov depresie aj mánie počas fázy ochorenia rovnako a plne vyjadrené a táto fáza trvá najmenej 2 týždne.

Definícia ani operacionálne diagnostické kritériá pre zmiešané afektívne stavy sa napriek konsenzu, ktorý sa zohľadnil v MKCH-10, všeobecne neakceptujú a považujú sa za príliš reštriktívne. Dokumentujú to početné klinické štúdie, v ktorých sa termín definuje nejednotne a označenia „zmiešané stavy“, „dysforická mánia“, „zmiešaná mánia“ sa používajú ako synonymá (10, 25).

Kraepelinom popísaná forma „depresívna mánia“, ktorú charakterizuje depresívna nálada, manická aktivita a manické myslenie sa najviac približuje stavu, ktorý sa v odbornej literatúre, staršej aj súčasnej, označuje ako dysforická alebo zmiešaná (mixed) mánia (2, 6, 15). Toto označenie odráža predstavu, že depresívne symptómy sa manifestujú u pacientov počas manickej epizódy. Pre túto poruchu väčšina autorov presadzuje diagnostické kritériá, ktoré zohľadňujú klinickú skúsenosť: musí byť prítomný rozvinutý obraz mánie a najmenej dva špecifické depresívne symptómy (10, 15). V klinickej praxi sa v tejto súvislosti popisuje aj skupina pacientov, u ktorých dlhodobo pretrvávajú podprahová zmiešaná symptomatika s premenlivou intenzitou poruchy nálady (13).

### Prevalencia a klinické charakteristiky zmiešaných stavov

Prevalencia zmiešaných afektívnych stavov závisí od kritérií, ktoré sa pri ich definovaní v rámci epidemiologických štúdií uplatnili. Priemerná celoživotná prevalencia u pacientov s bipolárnou poruchou je približne 40 %, čo je podstatne viac ako sa pôvodne odhadovalo (2, 15).

Zmiešané stavy predstavujú dôležitú klinickú entitu z hľadiska závažnosti, incidencie, priebehu, prognózy a terapeuticko-odozvy. Všeobecne možno konštatovať, že tieto formy sa považujú za ťažšie poruchy ako depresia alebo mánia. Vyznačujú sa horším priebehom – vyšším počtom hospitalizácií (14), väčšou frekvenciou epizód, závažnejšími psychopatologickými príznakmi (18) a vyšším rizikom suicidality (12). Pacienti s touto poruchou horšie reagujú na liečbu (19, 22) a v anamnéze sa u nich často zisťujú rizikové faktory – abuzus alkoholu, neurologické ochorenia, vývojové poruchy (13). Porucha sa častejšie vyskytuje u žien (21). Zmiešané stavy sa nikdy nevyskytujú izolovane. Aj v prípadoch, kedy sa diagnostikuje zmiešaný stav ako prvá epizóda sa predpokladá, že predtým prebehla krátka epizóda depresie (6, 10).

### Etiológia zmiešaných afektívnych stavov

V odbornej literatúre sa popisuje niekoľko modelov vzniku zmiešanej mánie, resp. zmiešanej afektívnej poruchy.

Podľa *unipolárneho modelu* vzniku bipolárnej poruchy (dve entity, ale spoločný patogenetický podklad) jestvuje kontinuum, na ktorom je depresia miernejšia a mánia ťažšia forma ochorenia (8). Model pripúšťa, že na kontinuu sa uvedené stavy môžu čiastočne prekrývať. V tejto súvislosti sa popisujú tzv. *prešmyky* z depresie do mánie, ktoré sa uskutočňujú v krátkom čase, počas ktorého sa objavuje krátka etapa normálneho stavu a krátka etapa, kedy dochádza k obratu symptomatológie (prechod do opačného klinického obrazu). Predpokladá sa, že oba stavy, depresia aj mánia sú podmienené tým istým patogenetickým dejom a ďalší patogenetický dej (ďalšia dysfunkcia), ktorý oba

stavy odlišuje, je na predchádzajúce patogenetické dianie iba navrhovaná (4, 7, 20).

**Model nozologickej samostatnosti** zmiešaných afektívnych stavov spochybnil výsledky prác Tandon a spol. (27). Autori zistili, že tieto poruchy sa odlišujú klinicky, na základe rôznych psychopatologických obrazov, koincidujú však s biochemickými nálezmi pri depresii a máni. Zmiešané afektívne poruchy považujú za heterogénnu skupinu, ktoré sú derivované buď z mánie alebo z depresie.

Striktne **bipolárny model** (dve entity, dva patogenetické mechanizmy) nepripúšťa možnosť koexistencie depresie a mánie. Možnosť prekrývania príznakov pripúšťa len vo výnimočnom prípade, kedy podmienky pre vznik zmiešaných stavov vytvárajú vznikajúce rýchle fluktuácie depresie a mánie (3). Tento predpoklad reflektuje hypotézu, podľa ktorej čím je frekvencia a počet striedajúcich sa epizód vyššia, tým je pravdepodobnosť, že sa mánia a depresia miešajú, väčšia. Viaceré štúdie však poukazujú na skutočnosť, že zmiešané stavy menej často súvisia s rýchlym cyklovaním (10, 22).

Možno predpokladať, že pri vzniku zmiešaných stavov sa uplatňuje buď niekoľko etiologických faktorov (napr. zmiešaná heredita), alebo je čistá mánia modifikovaná sekundárnymi faktormi (neurologické abnormality, závislosti, porucha osobnosti, antidepresívna liečba (2)).

Zmiešaná mánia má biologické charakteristiky podobné depresii: dysregulácia neuroendokrínnej osi hypotalamo-hypofýzo-nadobličkovej (HPA), nonsupresia po podaní dexametazónu, zvýšené hladiny kortizolu v likvore aj v plazme, zmeny neurotransmisie monoaminov (11, 25). Niektorí autori zastávajú názor, že aktivita osi HPA je iná u pacientov so zmiešanou mániou ako u pacientov s čistou mániou a nonsupresia dexametazónu by mohla predstavovať state marker pre depresiu a zmiešanú mániu (25).

## Terapia

Zmiešané stavy sa vyznačujú horšou odpoveďou na liečbu, vyžadujú náročnejšie terapeutické stratégie a v klinickej praxi často predstavujú terapeutický problém.

Doposiaľ nie je jasné do akej miery má byť liečba zameraná na ovplyvnenie depresívnej a do akej miery manickej symptomatológie. V súčasnosti sa zastáva názor, že úspešné zvládnutie manickej komponenty zmiešaných stavov zároveň vedie k ústupu depresívnych príznakov (19).

Terapeutickým cieľom v prípade zmiešaných stavov je dosiahnuť antimanický, antidepresívny a podľa možnosti aj tymoprofylaktický účinok. Vzhľadom na to, pravdepodobnosť, že v liečbe bude účinný len jeden prípravok, je veľmi malá.

## Literatúra

1. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the „soft“ bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol. Bull* 1987; 23: 68–73.
2. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J. Affective Disorders* 2000; 59: 5–30.
3. Bauer MS, Wybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder, association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 427–432.

V starších aj novších prácach autori zhodne uvádzajú, že pacienti so zmiešanou mániou nereagujú dostatočne na liečbu lítium (6, 20, 22, 24, 25). Nedostatočná terapeutická odpoveď sa popisuje aj pri liečbe lítium v kombinácii s neuroleptikami alebo antidepresívami (26, Prien 1988). Antidepresíva podľa mnohých autorov prispievajú k indukcii alebo exacerbácii dysforickej mánie, preto liečbu antidepresívami nepovažujú za optimálnu (1, 18).

V klinických štúdiách sa opakovane preverovala účinnosť antiepileptík. Niekoľko štúdií potvrdzuje dobrý terapeutický efekt carbamazepínu (23) aj valproátu (5). Niektorí autori doporučujú v liečbe zmiešanej mánie podávať valproát (pre jeho antimanický a súčasne aj antidepresívny efekt) ako liek prvej voľby (Frances a spol., 1998).

Pomerne úspešnou terapeutickou metódou je elektrokonvulzívna liečba (ECT), zvlášť v prípadoch zvýšeného rizika suicídia (9). Účinnosť tejto metódy je však len krátkodobá, dlhodobý efekt pokračujúcej ECT v tejto indikácii sa zatiaľ nepreukázal.

Doterajšie klinické skúsenosti poukazujú na dobrú účinnosť kombinácie atypických antipsychotík s tymoprofylaktikami, výsledky kontrolovaných štúdií však zatiaľ nie sú k dispozícii (18). Antipsychotiká sú preferované hlavne pre svoj rýchly a účinný vplyv na agresívne správanie a mnohé ďalšie manické symptómy. Určiť postavenie týchto prípravkov v liečbe bipolárnej poruchy však vyžaduje ďalšie skúmanie a zvažovanie rizík a výhod antipsychotickej liečby.

Doposiaľ chýbajú skúsenosti s novšími tymoprofylaktikami (napr. lamotrigín, gabapeptín) ako aj s ďalšími prípravkami (bupropion, atypické antipsychotiká) a terapeutickými metódami (transkraniálna magnetická stimulácia).

## Záver

Zmiešaná afektívna porucha predstavuje ďalšiu oblasť psychiatrického výskumu, cieľom ktorého je zjednotiť terminológiu a diagnostické kritériá, objasniť etiológiu a patogenetické mechanizmy, skúmať biologické a klinické charakteristiky a hľadať optimálne terapeutické prístupy.

Rozpoznať túto poruchu a považovať ju za zvláštnu, odlišnú afektívnu poruchu je užitočné z viacerých príčin:

1. u pacientov s bipolárnou poruchou sa vyskytuje častejšie ako sa pôvodne predpokladalo
2. vyznačuje sa horším priebehom, horšou odpoveďou na liečbu a vyšším rizikom suicídia ako typická bipolárna porucha
3. pri liečbe dysforickej mánie sa lepšie uplatňujú antikonvulzíva a ECT ako lítium a antidepresíva alebo neuroleptiká.

4. Bunney WE, Goodwin FK, Murphy DL. The „switch processes“ in manic-depressive illness, III: theoretical implications. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 312–317.
5. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431–434.
6. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 221–228.

7. Cohen S, Khan A, Robins J. Significance of Mixed Features in Acute Mania. *Comprehensive Psychiatry* 1988; 29, 4: 4212-4226.
8. Court J. The continuum model as a resolution of paradoxes in manic depressive psychoses. *Br J Psychiatry* 1972; 120: 133-141.
9. Dilsaver SC, Chen YR, Swann AC, et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in depressive-mania and pure mania. *Psychiatry Res* 1997; 73: 47-56.
10. Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: Evidence for distinct depressed, dysphoric and euphoric presentations. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 426-430.
11. Evans DL, Nemeroff CHB. The Dexamethasone Suppression Test in Mixed Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 615-617.
12. Godberg JL, Garono JL, Leon AC, et al. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1753-1755.
13. Himmelfoch JM, Garfinkel ME. Mixed mania: Diagnosis and treatment. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 613-620.
14. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, et al. Differential Outcome of Pure Manic, Mixed/Cycling, and Pure Depressive Episodes in Patients with Bipolar Illness. *JAMA* 1986; 255, 3: 3138-3142.
15. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, et al. Clinical and Research Implications of the Diagnosis of Dysphoric or Mixed Mania or Hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-1644.
16. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, et al. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comprehensive Psychiatry* 1995; 36: 184-194.
17. Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize. Duševní poruchy a poruchy chování. Praha, Psychiatrické centrum 1992: 282 s.
18. Montgomery SA, Keck PE. First international exchange on Bipolar Disorder. *J Affect Disorders* 2000; 59: 81-88.
19. Montgomery SA, Schatzberg AF, Guelfi JD, Kasper S, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *J Affect Disorders* 2000; 50: 39-56.
20. Nunn CM. Mixed Affective States and Natural History of Manic-Depressive Psychosis. *Brit J Psychiatry* 1979; 134: 153-160.
21. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states. Validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disorders* 1997; 43: 169-180.
22. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 353-358.
23. Post RM, Uhde TW, Roy Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic responses to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987; 21: 71-83.
24. Secunda SK, Swann A, Katz MM, et al. Diagnosis and Treatment of Mixed Mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 96-98.
25. Swann AC, Stokes PE, Casper R, Secunda SK, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed and pure mania. *Acta psychiatr Scand* 1992; 85: 270-274.
26. Swan AS, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.
27. Tandon R, Channabasavanna SM, Greden JF. CSF biochemical correlates of mixed affective states. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78: 289-297.

