

Disforik Mani ve Karışık Mani (Bir gözden geçirme)

Haluk A. SAVAŞ*, Ahmet COŞKUN*, Oğuz ARKONAÇ*

ÖZET

Bu yazıda disforik mani kavramı, karışık mani ve saf mani tipleriyle ilişkisi Amerikan ve Avrupa psikiyatrisinin bakış açılarıyla gözden geçirilmiştir. Disforik maninin klinik görünümü, doğasının değişkenliği ele alınmıştır. Hastalığın muhtemel biyolojik nedenleri, madde ve alkol alımı ile ilişkisi aile öyküsünün önemi tedaviye cevabı, seçenek tedavilerin anlamı güncel literatür çerçevesinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Disforik mani, karışık mani, depresyon, tedavi

Düşünen Adam, 1994, 7 (3): 37-45

SUMMARY

In this article, the concept of dysphoric mania and its relation with mixed mania, and pure mania reviewed by the perspectives of American and European psychiatry. The clinical presentation and variability of its nature is mentioned. Possible biological etiologies and relation with substance use and alcohol intake, importance of family history, response to biological treatments, meaning of alternative treatments has been discussed on the bases of contemporary literature.

Key words: Dysphoric mania, mixed mania, depression, treatment

GİRİŞ

Mani ve depresyon genelde birbirlerinin zıddı klinik tablolar olarak kabul edilir. Bununla birlikte Kapadokyalı Aretaus üçüncü yüzyılda bazı manik hastaların neşeli olduklarını oyun oynamayı sevdiklerini, diğer bir grubun ise hararetli ve saldırgan olduklarını gözlemlemiştir. Robertson 1890'da manileri hiddetli ve neşeli olarak ikiye ayırmış⁽⁷⁾.

Ve Emil Kraepelin "manik depresif delilik"i tanımlamış, akut mani ve hipomanideki bazı hastaların eş zamanlı olarak belirgin depresif belirtileri de gösterdiklerini belirtmiştir⁽⁶⁾. Disforik ya da karışık mani olarak adlandırılan bu tablo hala bir muğlaklık

içerisindedir. Şüphesiz, disforik maniyi saran bu muğlaklık genel olarak kabul edilmiş ampirik bir tanı ölçütü olmayışından kaynaklanmaktadır.

TANIMLAMA

Kraepelin manik ve depresif mizaç, aktivite ve düşüncenin değişik beraberliklerini içeren 6 çeşit "karışık" durum tanımlamıştır.

Bu durumlar;

- depresif ya da endişeli (anxious) mani
- eksite veya ajite depresyon
- düşünce fakirliğiyle birlikte mani
- manik stupor

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Psikiyatri Birimi

- e. düşünce uçuşmasıyla birlikte depresyon
f. inhibe olmuş mani

Bu altı durumdan depresif ya da endişeli manide olan hastaları Kraepelin "endişeli, ümitsiz, büyük oranda huzursuz, eksite, günah ve kötülük görme fikirleri içinde ve fikir uçuşmasıyla çelinebilir" olarak tanımlamıştır (6).

Psikiyatrik sınıflandırmaların çoğu iki uçlu bozukluğun karışık formunu tanımlarına rağmen, disforik mani için ayrı uygulamalı ölçüt tanımlamamaktadırlar. Örneğin ICD-10'nun klinik betimleme ve tanı rehberliği kısmında disforik mani kavramı kullanılmamış, karışık tip (mixed) ise iki uçlu duygulanım bozukluğu, şimdiki nöbet "karışık tip" olarak şöyle tanımlanmıştır; "İki uçlu bozukluğun en tipik biçimi normal duygudurum dönemleriyle birbirinden ayrılan manik ve depresif nöbetleri içerir.

Fakat bazen depresif duyguduruma günler ya da haftalar süren aşırı hareketlilik ve basınçlı konuşma eşlik edebilir; ya da manik duygudurum ve büyüklük düşünceleriyle birlikte sıkıntı, enerji ve cinsel istek kaybı görülebilir. Depresif belirtiler ve mani ve hipomani belirtileri günler hatta saatler içinde hızlıca değişerek birbirinin yerini alabilir. Karışık tip iki uçlu duygulanım bozukluğu tanısı, şimdiki nöbetin büyük bir kısmında heriki belirti kümesi, biri ya da diğeri baskın olmaksızın birarada görülüyorsa ve bu nöbet iki hafta sürmüş ise konulmalıdır" (14). ICD-10'un araştırma için tanı ölçütleri kısmında da disforik mani kavramı yer almamaktadır.

Ve karışık mani şöyle tanımlanmaktadır; İki uçlu duygulanım bozukluğu şimdiki hecme karışık;

- a. Şimdiki hecme manik, hipomanik ve depresif belirtilerin birarada bulunması ya da birbirleri ile hızlıca yer değiştirmeleriyle (birkaç saat içinde) karakterizedir.
b. Hem manik hem de depresif belirtiler iki haftalık bir sürenin büyük bir kısmında belirgin olmalıdır.
c. Geçmişte en az bir kesin manik, hipomanik, depresif ya da karışık duygulanımsal hecme olmalıdır (16).

DSM-IV'de ise karışık (mixed) hecme şöyle tanımlanmıştır;

- a. Şu anki ya da en son karışık hecmenin içinde, en

az bir haftalık süre içinde hergün için (süre ölçütü dışında) depresif hecme ölçütleri ve manik hecme ölçütleri karşılanmaktadır.

b. 1 ya da 2

1- Daha önceden geçirilmiş en az bir major depresif hecme vardır.

2- Daha önceden geçirilmiş en az bir manik ya da hipomanik hecmenin olması.

Not: Ayrı hecme olarak kabul edilebilmeleri için mani ya da hipomaninin bariz belirtileri ya da kutupsallıkta bir değişme olmaksızın en az 2 aylık sürenin geçmiş olması gerekir.

c. a ve b'deki mizaç bozuklukları sizoaffektif bozukluk lehine sayılmamalı ve şizofreni, şizofreniform bozukluk hezeyanlı bozukluk, başka şekilde belirtilmemiş bozukluk üzerine binmiş olmamalıdır (2).

Görüldüğü üzere ICD-10 karışık hecmeyi tanımlarken mizaç bozukluğunun heriki ucuna ait özelliklerin olması gerektiğini belirti düzeyinde ele alırken DSM-IV tanımı mizaç bozukluğunun her iki ucuna ait belirtilerin sendrom düzeyinde olmasını gerektirmektedir.

Avrupa literatüründe karışık mizaç bozukluğuyla disforik mani birbirlerinden tamamen ayrı tablolar olarak tanımlanmıştır. Buna göre disforik manide artmış güdü, saldırganlık, huzursuzlukla birlikte aksilik, memnuniyetsizlik, devamlı bir tatminsizlik ve rahatsızlık hissi mevcuttur. Bunun yanında paranoid ve tipik depresif belirtiler olabilir. Fakat öfori yoktur (4).

Psikiyatri literatüründe disforik mani ve karışık mani tanımlamaları yukarıda verildiği gibidir. Ancak ilişkin literatür gözden geçirildiğinde bu konuda araştırmaların ICD-10 ve DSM-IV tanımlamalarına ayrıca disforik maniyi depresif belirtilerle birlikte olan mani olarak kabul eden Amerikan anlayışına göre yapıldıkları, ayrıca Avrupalı anlamdaki disforik mani tanımlamasına uygun olarak yapılmış araştırmaların olmadığı görülecektir.

Özet olarak iki uçlu mizaç bozukluğu olan hastalarda disforik mani değişik nitelik ve şiddetlerde belirtileri kapsar. Dolayısıyla hastaların klinik tanımlamasındaki değişkenlikler sadece standartlaştırılmış

ölçütlerin olmayışından ve çeşitli merkezlerdeki hasta popülasyonlarındaki farklılıktan değil, fakat aynı zamanda durumun değişken tabiatından kaynaklanmaktadır.

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER-KLİNİK SEYİR

Kraepelin ve Winokur gibi ilk araştırmacılar karışık durumların çok yaygın olmadığına inanıyorlardı. Gerçekten Silverman manik depresif hastalığın kavramsal modelinde karışık durumların açıklanmaya değmeyecek derecede ender görüldüğünü yazmıştır. Her nasılsa daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda akut iki uçlu mizaç bozukluğu hastalarındaki manik tablolarda "karışık" durumlar % 5'den % 70'e kadar değişen oranlarda bildirilmiştir.

Çalışmalar arasındaki bu geniş değişkenlik muhtemelen disforik maniyi tanımlamada kullanılan ölçütlerdeki değişkenlikten kaynaklanmaktadır. Gerçekten tanıma bağı olarak tipik depresyonun derecesine ilişkin aynı çalışmanın içerisinde dahi oranlar değişmektedir. Bununla birlikte bu çalışmalarda tanımlanma ve sıklık farklılıklarına rağmen ortalama sıklık % 31 (981 hastadan 305'i)'dir⁽⁷⁾.

Bazı çalışmalar disforik maniler arasındaki bayan hastaların saf manilerdekilerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Birçok çalışmada karışık ve karışık olmayan manilerin benzer yaş dağılımı olduğunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte Himmelhoch ve Garfinkel, mani ile başvuran genç erişkinlerde "karışık" durumların daha fazla görüldüğünü söylemişlerdir. Bunun yanında disforik manili hastaların saf manilere nazaran daha genç benzer yaşlarda, daha yaşlılarda ortaya çıktığına dair değişik veriler vardır. Hastalığın tüm süresi ele alındığında bazı yayınlarda disforik maninin saf manilere kıyasla daha uzun ya da benzer uzunlukta sürdüğü ifade edilmiştir.

Hecme süresi sözkonusu olduğunda değişik yayınların bazılarında saf manilere göre daha kısa bazılarında eşit, bazılarında da daha uzun oldukları bildirilmiştir. Disforik manide geçirilen önceki hecmelerin sayısı ve tipi konusunda değişken sonuçlar vermiştir. Saf manilerle karşılaştırıldığında disforik manilerin önceden daha fazla hecme geçirdikleri, aynı

sayıda hecme geçirdikleri, daha az sayıda hecme geçirdikleri fakat daha çok hastaneye yatışlarının olduğu da bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Disforik mani değer hecmelerle ortaya çıkış zamanı açısından karşılaştırıldığında da elde edilen bilgiler değişiktir. Bazı yazarlar disforik maninin ilk kez hastalık seyrinin sonlarında ortaya çıktığını belirtirler de diğerleri karışık manilerin büyük bir bölümünün iki uçlu bozukluğun ilk hecmesi olarak ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Bunun da ötesinde Dell'Osso ve ark. bir kez karışık mani hecmesi geçiren hastaların daha sonraki hecmelerinin de karışık olma eğilimini belirtmişlerdir.

Modern çalışmalar disforik mani hastalarının prognozunun kısa ve uzun vadede saf manilere nazaran daha kötü olduğu yönündeki Kraepelinin gözlemlerini desteklemektedirler. Disforik mani hastalarının akut hecmelerinin daha uzun sürede iyileştiği, kısa ve uzun dönem takiplerinde çok az şey yapılabildiği, disforik olmayan hastalara göre nüks etmeye daha meyilli olduğu ya da daha kısa zamanda nüks ettiği gösterilmiştir.

Özet olarak demografik özellikler ve hastalığın seyrine dair bilgiler karar verdirici nitelikte değildirler, fakat disforik maninin herhangi bir hasta grubuyla veya hastalığın herhangi bir safhasıyla sınırlı olmadığını göstermektedirler. Aile yüküklüğü konusunda yapılan tek çalışma Dell'Osso ve ark. karışık manili 49 hastanın ve saf manili 59 hastanın birinci derece akrabalarını karşılaştırmışlar. İki grup arasında ailevi duygulanımsal yüküklük ya da intihar veya intihar girişimi açısından bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte karışık manili hastaların ailelerinde depresif bozukluk karışık olmayan hastaların ailelerinde iki uçlu bozukluk daha çok bulunmuştur.

Winokur ve ark. 14 karışık manik depresif hecmenin 2'sinin doğum sonrasında 2'sinin de psikoloji yüklenme ve zorlanmadan sonra (mesela eşin ölümü) ortaya çıktığını belirtmişlerdir. Dell'Osso ve grubu Swann ve ark. yaptıkları çalışmalarda karışık ve karışık olmayan manilerin yüklenme ve zorlanmalı hayat olayları açısından farklılık arzetmediklerini bulmuşlardır. Himmelhoch ve ark. karışık olan manilerde, karışık olmayanlara oranla daha çok alkol

ve madde kullanımı olduğunu bulmuşlardır. Bu durumu izah için iki hipotez ileri sürmüşlerdir; ya depresif durum madde kullanımına, ya da madde kullanımını depresyona neden olmaktadır. İlk durumda yüksek oranda madde kullanımı hastaların karışık maniye bağlı yoğun rahatsızlığı tedavi girişimini yansıtmaktadır. İkincisinde ise madde kullanımının etkileri (zehirlenme ve yoksunluk) manik hecmenin seyrini muhtemelen ters yönde etkileyip saf öforik bir maniyi karışık olana çevirmektedir.

Bir takip çalışmasında Garfinkel ve Himmelhoch 63 hastalık karışık grubunun % 71'inde 58 hastalık karışık olmayan % 12'sinde eş nöro-psikiyatrik anormallik olduğunu göstermişlerdir. Bu nöro-psikiyatrik etmenler paroksizmal EEG anormallikleri (20 hasta), alkol ve ilaç alışkanlığı (12 hasta) gelişim bozuklukları (8 hasta), migren (6 hasta), nöbet geçirme (5 hasta), bariz kafa travması (4 hasta) ve nörolojik hastalıklar (2 hasta). Karışık manisi olan ve aynı zamanda nöro-psikiyatrik anormallığı olan 45 hastadan sadece bir tanesinin lityuma cevap vermesi dikkate değer bir veridir.

Karışık mani ve diğer karışık durumlar arasındaki ilişki konusunda çok az veri vardır. Mesela karışık mani, ajite depresyon konfüzyonlu maniyi birbirinden duyarlı bir şekilde ayırarak karşılaştırmış bir çalışma yoktur. Bununla birlikte Himmelhoch'un grubu hipomani veya maniyle birleşmiş ajite psikotik depresyon sendromlarının ender olduğunu belirtmiştir. Ek olarak Tandon ve ark. karışık depresyonlu hastaların karışık manili hastalardan biyokimyasal olarak karışık olmayan % 12'sinde eş nöro-psikiyatrik anormallik olduğunu göstermişlerdir.

Bu nöro-psikiyatrik etmenler paroksizmal EEG anormallikleri (20 hasta), alkol ve ilaç alışkanlığı (12 hasta) gelişim bozuklukları (8 hasta), migren (6 hasta) ve nörolojik hastalıklar (2 hasta). Karışık manisi olan ve aynı zamanda nöro-psikiyatrik anormallığı olan 45 hastadan sadece bir tanesinin lityuma cevap vermesi dikkate değer bir veridir. Karışık mani ve diğer karışık durumlar arasındaki ilişki konusunda çok az veri vardır.

Mesela karışık mani, ajite depresyon konfüzyonlu maniyi birbirinden duyarlı bir şekilde ayırarak karşılaştırmış bir çalışma yoktur. Bununla birlikte Him-

melhoch'un grubu hipomani veya maniyle birleşmiş ajite psikotik depresyon sendromlarının ender olduğunu belirtmiştir. Ek olarak Tandon ve ark. karışık depresyonlu hastaların karışık manili hastalardan biyokimyasal olarak birbirine iyi cevap vermezler antidepresanlarla muhtemelen artarlar ve antikonvül-zanlara da daha iyi cevap verirler.

Son olarak karışık mani ve kişilik bozukluğu arasındaki ilişki hakkında az şey bilinmektedir. Bu ilişkiyi değerlendirmek için yapılandırılmış görüşmeler kullanan araştırmalar bulunmamasına rağmen, karışık durumlar (disforik hipomaniyi ve çok hızlı döngülüğü kapsayan) büyük ölçüde fenomenolojik benzerlikler nedeniyle hudut kişilik bozukluğunun ifadesi olarak görülebilirler. Ayrıca kadınlarda daha sık görülürler ve lityuma kötü cevap verirler.

Akiskalin grubu hernasılsa bir şekilde hudut kişilik bozukluğu teşhis edilmiş ferdin aslında iki uçlu bozukluğun kısa karışık durumlarla birlikte olan siklotimi gibi ya da mesela kronik karışık hipomani gibi uzamış karışık durumları içeren iki uçlu bozukluğun yumuşak formları olabileceğini tartışmaktadırlar. Akiskalin grubu da ferdlerdeki ani mizaç kaymalarının ciddi karakterolojik bozukluklara yol açabileceğini belirtmelerine rağmen farmakoterapinin kullanılmadığı durumlar da psikoterapinin alta yatan duygulanımsal istikrarsızlığı tedavi için genellikle yetersiz olduğunu belirtirler (7).

Özet olarak;

1. Disforik (karışık) mani, manik hastalarda % 31 oranında olmak üzere, kadınlarda daha çok görülür.
2. Karışık olmayan maniye göre daha fazla EEG anormallikleri ilaç ve alkol alışkanlığı, gelişim bozuklukları ile birlikte görülür.
3. Akiskal'e göre hudut kişilik bozukluğu hastaları aslında kısa karışık durumların görüldüğü siklotimi ya da kronik karışık hipomaninin bir alt tipi olabilirler ve ilaç tedavisine cevap verirler.

BİYOLOJİK ÇALIŞMALARIN SONUÇLARI

Disforik manilerin biyolojisi üzerine yapılan çalışmalarda öncelikle hipotalamopitüiteradrenal eksen işlevleri ve nöro-transmitterlerin ve onların metabolitlerinin serobro spinal sıvıdaki kortizol düzeyleri hakkında bilgi genel olarak yetersizdir. Bazı ça-

İşmalar deksametazon supresyon testinde normal kortizol baskılanmasını bulmuşlardır. Fakat diğerleri DST'de depresyonla uyumlu baskılanmama oranları bulmuşlardır. HERNASILSA disforik manilerle yapılan birçok çalışmada bunların saf manilere göre DST'de daha çok baskılanmama gösterdiği ileri sürülmüştür. Mesela Evans ve Nemeroff karışık manili 7 hastanın (DSM-3 tanı ölçütlerine göre hem manik hem de depresif hecme ölçütlerini karşılayan) DST baskılanmamış oldukları ve saf manili 3 hastanın normal olarak baskılandığı bildirilmiştir (5).

Başarılı bir tedaviden sonra karışık manili hastalarda tekrarlanan DST ile normale dönüş görülmüştür. Benzer şekilde 10 tane eşzamanlı olarak manik ve depresif hasta Krishnan ve ark. tarafından incelenmişler ve DST'de anormal supresyon yaptıkları bulunmuştur. Swann ve ark.'nın yakın zamanda yaptıkları (13) çalışmada karışık manide BOS ve plazmada kortizol seviyelerinin ajite depresyondaki kadar yüksek olduğu fakat karışık olmayan manilerde normal olduğu bildirilmiştir.

Post ve arkadaşlarının nörotransmitter metabolizması üzerine yaptıkları çalışmada akut manik hastaların ötimik ve deprese hastalara oranla bariz olarak BOS norepinefrin düzeylerinin yüksek olduğu ve yüksekliğin derecesinin manik disforinin, bunaltının, öfkenin derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Swann ve ark. BOS'da 3-metoksi-4-hidroksifenil glikol ve norepinefrin ve metabolitlerinin idrarda atılımları üzerinde yaptıkları çalışmada karışık ve karışık olmayan maniler arasında bir fark bulamamışlardır.

Tandon ve ark. DSM-III-R karışık iki uçlu bozukluk hastalarında BOS'da homovanilikasit 5-HIAA seviyelerinin saf mani ve major depresyon arasında yer aldıklarını ve en yüksek düzeyin saf manide görüldüğünü bildirmişlerdir (14). Bunun da ötesinde karışık grup karışık mani ve karışık depresyon olarak ikiye ayrılır. Bu iki grubun metabolit seviyeleri sırasıyla saf mani ve saf depresif gruplara benzer. Yazarlar karışık duygulanımsal durumların homojen ayrıntı antiteler olmadıkları kanaatine varmışlardır. Fakat sırasıyla manik ve depresif durumlar olarak görünen iki alt gruptan mürekkep olduklarını söylemişlerdir.

TEDAVİ

Yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları birçok araştırmacıya disforik maninin karışık olmayan maniyeye göre lityuma daha az cevap verdiğini düşündürmüştür. HERNASILSA karışık hastaların yeterli bir tedavi cevabı gösterebilmesi için daha uzunca bir zamana ihtiyaçları vardır (9).

Uzun süreli çalışmalar karışık manili hastalarda lityum profilaksisinin karışık manili olmayanlara göre daha az etkili olduğu ileri sürülmüştür. Akut manili 19 hastada yapılan plasebo kontrollü karbamezapin çalışmasında Post ve ark. (9) karışık hastaların karışık olmayanlara nazaran daha iyi cevap verme eğiliminde olduklarını bulmuşlardır. Calabrese ve Del-luchi 55 iki uçlu hastada yaptıkları açık ileriye dönük valproat çalışmasında valproatın mani ve (DSM-III-R ölçütlerine göre tanımlanmış) karışık hecmelerin akut ve profilaktik tedavisinde başarılı olduğu fakat depresif hecmelerin kısa ve uzun dönem tedavisinde daha az etkili olduğunu bulmuşlardır.

Karışık mani üzerinde antipsikotiklerin tedavi etkisine dair yapılmış kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Bununla birlikte psikotik mizaç bozukluğu hastalarında atipik bir nöroleptik olan klozapininin etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan açık bir çalışmada lityuma, antikonvülzanlara ve standart antipsikotiklere cevap vermeyen, psikoz, kronik düşkünlük ve karışık maniyle karakterize 7 iki uçlu bozukluk hastasından hepsinin kısa ve uzun dönemde semptomatik ve işlevsel olarak iyileşme ile klozapin tedavisine cevap verdiği gözlenmiştir (7).

Karışık mani tedavisinde antidepresan ajanlarla yapılmış sadece bir kontrollü çalışma mevcuttur. 25 karışık manili hastanın tedavisinde (16'sında hafif depresyonlu mani ve 9'unda orta ya da ağır depresyonlu mani) lityumun tek başına imipramin tek başına ve lityumla imipraminin birlikte verildiği çalışmada Prien ve ark. lityumla tedavi edilen 8 hastadan 5'inde imipramin ile tedavi edilen 7 hastanın tümünde ve iki ilacın birlikte verildiği 10 hastanın 9'unda nüks saptamışlardır. Kısaca imipramin tedavisi yüksek oranda nüks riski taşır. Bu bulgularla uyumlu olarak yazarlar antidepresanların karışık maniyi uyurabileceği veya alevlendirebileceğini belirtmişlerdir (7).

Vaka takdimlerinde disforik maninin EKT ile başarıyla tedavi edildiği bildirilmiştir. EKT ile lityumu 34 akut manili hastada rastgele karşılaştıran Small ve ark. EKT alan hastaların lityum alan hastalara göre ilk 8 haftadan daha çabuk iyileştiklerini bulmuşlardır.

Özet olarak elde edilen bilgilerin çoğunluğu lityumun sağ manilere nazaran karışık manilerin kısa ve uzun dönem tedavisinde daha az etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu hastalarda antikonvülzan ve EKT'nin daha etkin olabileceği söylenmiş olmasına rağmen bu tedavileri destekleyen çalışmalar karışık maninin değişik tanımlarını da içeren birçok metodolojik sınırlamalar yüzünden yorumlama güçlüğü göstermektedir. Lityumla EKT'yi ve antikonvülzanları iyi tanımlamış yeterli sayıda karışık ve karışık olmayan mani hastalarında doğrudan kontrollü olarak karşılaştıran bir çalışma henüz yapılmamıştır. Dolayısıyla antikonvülzanların ve EKT'nin karışık manide lityumdan daha etkin oldukları ve onların disforik manide karışık olmayana göre daha etkin oldukları ispatlanmamıştır. Fakat bunun yanında özellikle antidepresanların bu hastaları daha kötü yapacakları dikkate değer bir bilgidir (7).

TARTIŞMA

Avrupa ekolünün tanımladığı gibi disforik ya da Amerikan ekolünün tanımladığı gibi depresif belirtilerle beraber olan disforik mani (karışık mani) uzun süredir tanımlanmasına rağmen üzerinde az çalışılmış ve az anlaşılmış bir durumdur. Fakat bu yazıda gözden geçirilen çalışmaların vardığı fikir birliği karışık maninin karışık olmayan maniden ayrı bir durum olduğudur. Fenomenolojik çalışmalar büyük oranda depresyonun eşlik ettiği maninin saf maniyeye göre daha değişken olduğunu depresif hezeyanlarla ve intihar riskiyle daha çok birlikte olduğunu ve saf maniden bazen daha ağır seyrettiğini düşündürmektedir.

Demografik, seyre ve aile hikayesine dair çalışmalar depresif belirtiler göstermeyen manik hastalarla karşılaştırıldığında karışık manik hastaların daha büyük oranda bayan oldukları daha erken yaşta ortaya çıktıkları daha önceki hikayelerinde ve aile hikayelerinde daha yüksek oranda depresyon olduğu, kısa ve uzun dönemde daha kötü sonuçları olduğu ve daha

yüksek oranda tekrarlama riskine sahip olduklarını düşündürmektedir. Biyolojik çalışmalar deksametazon yüklenmesinden sonra disforik manilerin saf manilere göre daha sık olarak plazma kortizol seviyelerinde baskılanmama olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak tedaviye cevap çalışmalarını karışık olan manilerin olmayanlarla karşılaştırıldıklarında lityuma daha az cevap verdiklerini fakat antikonvülzan ve EKT'ye daha çok cevap verme eğiliminde olduklarını ileri sürmüşlerdir.

Fakat tam olarak karışık mani nedir? Araştırmacılar karışık maninin, maninin derecesiyle ilişkili ağır bir formu, manik ve depresif hecme arasında bir geçiş durumu, ayrı bir duygulanımsal durum olacağı gibi tipik maninin bir şekli olarak da görünebileceği gibi değişik yorumlar yapmışlardır. Gerçekten değişik çalışmalar disforik maninin bu sayılanların hepsi olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Acaba karışık mani şiddetli mani midir?

Birçok çalışmada mani esnasındaki depresyonun varlığı ya da şiddetinin maninin şiddetiyle ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Şüphesiz daha da önemlisi hastaların disforik hipomani veya bariz depresyonla birlikte hipomani olabildiklerinin gözlenmiş olmasıdır. Böylece disforik mani en şiddetli hastaları içerebiliyor olmasına rağmen hafiften ağıra değişik şiddette manik belirtiler de bulundurabilir.

Acaba karışık mani, mani ve depresyon ya da depresyon ve mani arasında "anahtar süreci" diye adlandırılan geçiş durumu mudur? Himmelhoch ve ark. karışık duygulanımsal durumların depresyondan maniyeye geçiş sırasında "yakalanmış" hastalar olduklarını ileri sürmüşlerdir. Sitaram ve ark. (11) maniyeye ve maniden geçiş yapmış 75 iki uçlu bozukluk hastasından 35'inin 89 "hızlı" geçiş (24 saatte veya daha az sürede gerçekleşen) ve 14 hastanın 27 "yavaş" geçiş (2'den 6 güne kadar sürelerde gerçekleşen) yapması bu "geçiş süreci"nin bazen uzayabildiğini düşündürmektedir. Bu tertip iki uçlu bozukluğun "bütünlük modeli" ile tutarlıdır. Bu modele göre mani ve depresyon birbirlerinden nicelik olarak ayırddedilebilen fizyolojik olarak benzer durumlardır; depresyon hafiften ortaya kadar bir hastalıktır, mani şiddetli hastalığı karışık durumlarsa ikisinin arasında şiddeti temsil eder. Herneki elde

edilmiş bigiler "geçiş sürecinin" fenomenolojisinin değişken olduğunu göstermiştir.

"Geçiş sürecini" uzunlamasına inceledikleri çalışmalarında Bunney ve ark. mani esnasında oluşan en şiddetli depresyonunun (geçiş gerçekleştikten ve hasta akut mani olduktan sonra) depresyondan maniyeye karışık bir tablo göstermeksizin geçiş yapan hastalarda görüldüğünü bulmuşlardır. Bu bulgular (bir başlangıç hecmesi olarak ya da hastalığın seyirinin daha ilerdeki bir aşamasında önceden veya sonradan saf bir mizaç hecmesi geçirmeksizin) izole karışık hecmeler geçiren hastaların gözlemlemesinden elde edilenlerle birleştiğinde en azından bazı karışık manilerin geçiş durumları olmadığına dair bilgiyi desteklerler. Gerçekten karışık mani tipik maninin bir aşaması olmaktan çok ayrı bir durum mudur? Birçok manik hasta bir dereceye kadar depresif mizaça sahip olmalarına rağmen depresyon sıklıkla hızla veya hafif geçer. Bu incelemedeki bulgular bariz veya şiddetli depresyondaki manik hastaların hafif depresyonlu manik hastalardan farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Öyle ise karışık maninin çok etyolojileri yansıtan heterojen bir durum olmasıdır. Mesela karışık katılımlar (iki uçlu bozukluk ya da tek uçlu bozukluk gibi iki ya da daha fazla (hastalığın katılımı) ya da ikincil faktörlerle değiştirilmiş mani ihtimali (mesela alkol ya da madde kötüye kullanımı, nörolojik belirtiler hastalık öncesi yapıldığı [temperament], kişilik bozukluğu ya da antidepresan tedavi). Alternatif olarak iki uçlu modele bağlı olarak eğer mani ve depresyona yolaçan fizyolojik anormallikler birbirinden tamamen ayrıysa veya karşıtlarsa disforik mani belki de MSS'nin değişik bölgelerinde bu anormalliklerin eş zamanlı olduğu durumu yansıtmaktadır (mesela hipotalamustaki hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenindeki ve limbik sistemdeki noradrenerjik yüksek aktivite) ya da Prange ve ark.'nın hipotezlerini alacak olursak belki de biz bir adım daha da ötede bazı merkezi anormalliklerin mani ve depresyonun eş-zamanlı ortaya çıkışı için gerekli olduğunu iddia edebilir⁽⁷⁾.

Karışık maniyi ayrı bir duygulanımsal durum olarak kabul etmenin önemli klinik ve teorik sonuçları olacaktır. Birincisi karışık mani başlarda düşünüldüğünden (muhtemelen saf maniden dahi) daha yaygın

olabilecektir. Gerçekten maninin fenomenolojisi üzerine geçen 70 yılda yapılmış çalışmaları gözden geçiren Goodwin ve Jamisson manide depresyon ve huzursuzluğun öforiden yaygın olduğuna karar vermişlerdir. İkincisi karışık mani klinik görünüm açısından değişiklikler gösterebildiği için (major depresyon, ajite depresyon, atipik depresyon, hezeyanlı depresyon çok hızlı döngülü deliryumlu mani, şizofreni, panik bozukluk, alkol ve madde kötüye kullanımı, kişilik bozukluğu ve organik akıl bozuklukları gibi) birçok psikiyatrik durumlarla karıştırılabilecektir⁽³⁾. Karışık maniyi bu durumlardan ayırmak önemlidir. Böylece disforik maniyi potansiyel olarak daha kötü hale getirebilecek tedavilerden kaçınılmış olunur (örneğin antidepresan).

Ayrıca özellikle faydalı olabilecek antikonvülzan ve EKT gibi tedavilerden uzaklaşmamış olunmaktadır, veya aksine durumu daha da kötüleştirecek tedavilerden kaçınılabılır (kişilik bozukluğu ve organik akıl bozukluğunda EKT kullanılması gibi). Üçüncüsü belli iki uçlu bozukluk hastaları daha çok karışık durum geliştirme riskine sahiptirler; bu hastalar genç erişkinler veya kadınlar, alkol ve madde hastaları daha çok karışık durum geliştirme riskine sahiptirler; bu hastalar genç erişkinler veya kadınlar, alkol ve madde kullananlar, kişisel ve aile hikayelerinde yüksek oranda depresyon, nöropsikiyatrik anormallikler görülenler, antidepresanla tedavi görenlerdir. Son olarak, disforik mani daha habis bir seyir gösterebilir, yüksek intihar riski taşır, tipik iki uçlu nazaranda daha kötü tedavi sonuçları sağlar.

Teorik olarak eğer, karışık maninin, aşama ile ilişkili ya da geçişsel bir durum olmaktan ve mani ve depresyondan daha farklı bir duygulanımsal durum olduğu ispat edilirse bu ihtimali gözönünde bulunduran mizaç bozukluğunun iki boyutlu üçgensel modellerinin iki uçlu ya da bütünlük (continuum) modellerinden daha uygun olduğu tartışılabilir. Bu modeller karışık mani, çok hızlı döngülü, ajite ya da karışık depresyon ya da diğer karışık durumlar gibi birleşik manik ve depresif belirtilerin bütünlüğü boyunca yer alabilecek bozuklukların kendi aralarındaki ilişkilireni de ele almalıdırlar. Ajite depresyon şiddetli depresyonla birlikte olan hafif mani olarak görünebilir. Karışık mani şiddetli depresyonla birlikte şiddetli mani olarak görünebilir. Anksiyeteli depresyon, karışık hipomani ve çok hızlı döngülü,

ajite depresyon ve karışık maninin ekstremiteleri arasında sırasıyla yüksek ve düşük şiddetteki geçiş formları olarak görünebilirler.

Ek olarak Emrich karışık durumların zirve mani ve zirve depresyon arasında daha sıklıkla görüldükleri faraziyesine dayanarak manik depresif hastalığın iki boyutlu modelini önerdi. Karışık maninin ayrı bir antite olup olmadığını belirlemek ve bu değişik hipotezlerin doğruluğunu denemek için uygulamalı tanısal ölçüt geliştirmeye ve test etmeye ihtiyaç vardır. Bu incelemeye ve karışık maninin bariz depresyonunun eşlik ettiği mani şeklindeki alabilecek bozuklukların kendi aralarındaki ilişkilerin kavramsal tanımına dayanarak Susan McElroy ve ark. karışık maninin tatbiki olarak DSM-III-R ölçütlerine göre tam bir manik ya da hipomanik hecme esnasında görülen 3 ya da daha fazla depresyon belirtisinin birlikte görülmesi şeklinde tanımlanmasını önermişlerdir. Bu üç belirtiyi hastanın depresyonundan emin olmak için belirlemişlerdir, sendrom düzeyinde olması gerekmektedir. Eğer bir şekilde depresif belirtiler varsa muhtemel bir karışık mani teşhisi konulabilir. Bunun da ötesinde özel depresif belirtiler önermişlerdir.

Bunlar deprese mizaç, bütünü ile veya neredeyse bütüne yakın aktivitelerde azalma, artmış iştah, çok uyuma, psikomotor yavaşlama, yorgunluk ya da enerji kaybı, değersizlik fikirleri ya da fazladan uygunsuz suçluluk duygusu, ümitsizlik ya da yardımsızlık hisleri, tekrarlayan ölüm ya da intihar fikirleri, intihar girişimi veya intihar için özgül bir plandır. Bununla birlikte uykusuzluk, azalmış iştah, ajitasyon ya da konsantrasyon yeteneğinin kaybolması gibi aslen maniye mi yoksa depresyona mı bağlı olduğunu belirleemeyen belirtiler dahil edilmemiştir.

Son olarak hızlı döngülü hastaların manik ya da hipomanik sendrom esnasında 3 depresif belirtiler göstermediği sürece karışık mani olarak sınıflandırılmaması gerektiğini teklif etmişlerdir (Ek 1). Susan McElroy ve ark. geliştirdikleri karışık mani için tanı ölçütlerini Sharma ve ark. mizacın oynaklığını dahil etmedikleri için eleştiride bulunmuşlardır⁽¹⁰⁾. Bu eleştiriye cevaben Susan McElroy ve ark. gerçekten mizacın oynaklığının disforik manide görülen belirtilerden biri olmakla birlikte tanı ölçütü olmaması gerektiğini belirtmişlerdir. Buna dayanak olarak da

DSM-III-R'de adı geçen hastalıklarda görülebilecek belirtilerin hepsinin tanı ölçütleri arasında yer almadığını söylemişlerdir. Örneğin DSM-III-R mani ölçütlerinde bunaltı veya huzursuzluk yer almamaktadır⁽⁸⁾. Ancak karışık mani tanı ölçütlerine ilişkin bu öneriler ve Avrupa (Alman) psikiyatristlerinin "disforik" teriminden anladıklarına göre karışık mani dışında bir de disforik mani tanımlamışlardır. Halen geçerli olan ICD-10 (klinik ve araştırma şekillerinde) ve DSM-IV sistemlerinde kabul edilmemektedir.

Sistemik çalışmalar bu ölçütlere uyan hastalarla saf manileri, saf depresyonları ve diğer potansiyel karışık durumları (mesela ajite depresyon, hafif depresyonla birlikte mani, çok hızlı döngülü saf mani) kişilik bozukluklarını araştırıp karşılaştırmalıdır. Bu çalışma yapıncaya dek araştırmacılar ve klinisyenler disforik maninin varolduğunun ve tasavvur edildiğinden daha yaygın olabileceğinin, birçok diğer psikiyatrik bozuklukla da karşılaştırılabileceğinin, sonuç ve tedavi cevabı açısından disforik maniden farklı görünebileceğinin farkında olmalıydılar.

EK 1: Disforik mani ya da hipomani için uygulanabilir tanı ölçütü

1. DSM-III-R tanı ölçütlerine göre tanımlanmış tam bir manik ya da hipomanik sendrom.
 2. Aşağıda sayılan depresif belirtiler listesinden en az üçünün eş-zamanlı olarak bulunması (kesin bir disforik mani veya hipomani tanısı için üç depresif belirtiler; muhtemel disforik mani ya da hipomani tanısı için iki, mümkün disforik mani veya hipomani tanısı için bir depresif belirtiler vardır).
- a. Çökkün mizaç
 - b. Bütün ya da bütüne yakın aktivitelerde belirgin derecede kaybolmuş ilgi
 - c. Büyük oranda kilo alımı ya da artmış iştah
 - d. Çok uyuma
 - e. Psikomotor yavaşlama
 - f. Yorgunluk veya enerji kaybı
 - g. Değersizlik ya da fazladan veya uygunsuz suçluluk hisleri
 - h. Ümitsizlik ya da yardımsızlık hisleri
 - ı. Tekrarlayan ölüm düşünceleri tekrarlayan intihar fikriyatı veya intihar etmeye ilişkin özgül planının olması.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third edition-revised). Washington DC, 1987.
2. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (IV Draft Criteria). Washington DC, 1993.
3. Callabrese JR, Delucchi GA: Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 147:431-434, 1990.
4. Ebert D, Loew T, Martus P: Dysphoric or mixed mania. *Am J Psychiatry* 149:12, 1992.
5. Evans DL, Nemeroff CB: The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 140:615-617, 1983.
6. Kraepelin E: Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh, (ingilizceye tercümesinden), 1921.
7. McElroy S, Keck P, Pope H, et al: Clinical and research implications of the diagnosis of dysporic or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 149:12, 1992.
8. McElroy S, Keck P, Pope H, et al: Dr. McElroy and Associates Reply. *Am J Psy* 150:12, 1992.
9. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al: Dysphoric mania: Clinical and biological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 46:358, 1989.
10. Sharma V, Persad E, Mazmanian D: Dysphoric mixed mania. *Am J Psy* 150:12, 1993.
11. Sitaram N, Gillin JC, Bunney WE: The switch process in manic-depressive illness: Circadian variations in time of switch and sleep and manic ratings before and after switch. *Acta Psy Scand* 58:267-278, 1978.
12. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, et al: Comorbidity in mania at first hospitalization. *Am J Psy* 149:554-556, 1992.
13. Swann AC, Stokes PE, Casper R, et al: Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function in mixed mania and pure mania. *Acta Psychiatr Scand* 85:270, 1992.
14. Tandon R, Channabasavanna SM, Greden JF: CSF biochemical correlates of mixed affective states. *Acta Psychiatr Scand* 78:289-297, 1988.
15. World Health Organization, International Classification of Diseases Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva, 1992.
16. World Health Organization, International Classification of Diseases Research Diagnostic Guidelines, Geneva, 1993.