

Nasilenie objawów depresji mierzone za pomocą *Skali depresji Hamiltona* oraz manii mierzone za pomocą *Skali manii Younga* w stanie mieszanym w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

The intensity of depressive symptoms (assessed with Hamilton Depression Rating Scale) and manic symptoms (assessed with Young Mania Rating Scale) in patients with mixed episodes in the course of bipolar disorder

Iwona Koszewska¹, Anna Chojnacka¹, Jarosław Torbiński¹, Łukasz Świącicki¹, Dorota Bzinkowska¹, Sławomir Fornal¹, Aleksandra Kucharska², Janusz Rybakowski²

¹II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Adres do korespondencji:

dr med. Iwona Koszewska

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii,

ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa,

tel. +48 22 458 25 71, faks +48 22 458 25 50,

e-mail: koszewi@ipin.edu.pl

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2008; 3, 1: 7–11

Streszczenie

Cel pracy: Rozpoznanie epizodu mieszanego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) jest ustalane na podstawie badania klinicznego i nierzadko sprawia trudności, gdyż brak jest standardowych narzędzi pomiaru. Celem badania była analiza przydatności skal oceniających nasilenie objawów depresyjnych (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS) i maniakałnych (*Young Mania Rating Scale* – YMRS) w rozpoznaniu stanu mieszanego u osób z ChAD.

Materiał i metody: Grupę osób badanych stanowili pacjenci (n=75) oddziałów psychiatrycznych całodobowych z ustalonym rozpoznaniem ChAD (wg kryteriów ICD 10). Chorzy leczeni byli z powodu depresji (n=46), manii (n=13) i stanu mieszanego (n=12). Nasilenie objawów chorobowych oceniono na początku hospitalizacji za pomocą skal HDRS oraz YMRS.

Wyniki: Wykazano, że w stanie mieszanym nasilenie objawów depresyjnych i maniakałnych jest zbliżone (14,4±7,4 pkt w HDRS vs 13,3±8,2 pkt w YMRS). W rozpoznanym epizodzie depresyjnym nasilenie objawów *maniakałnych* mierzone za pomocą YMRS wynosi średnio 9,3 pkt (SD±10); są to głównie zaburzenia snu i drażliwość. W rozpoznanym epizodzie maniakałnym nasilenie objawów *depresyjnych* mierzonych za pomocą HDRS wynosi średnio 7,4 pkt (SD±4,4); są to głównie zaburzenia snu, niepokój i podniecenie ruchowe.

Wnioski: Stwierdzono, że YMRS oraz HDRS mogą być pomocniczymi narzędziami w rozpoznaniu stanu mieszanego. Objawy *wspólne* dla stanu depresyjnego i stanu maniakałnego mierzone za pomocą tych skal nie stanowią istotnego ograniczenia używania tych narzędzi.

Abstract

Study aim: The diagnosis of mixed episodes in the course of bipolar affective illness is made on the basis of clinical examination, so it may pose a challenge to clinicians due to the lack of standard assessment tools. The aim of the study was to assess the utility of the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and Young Mania Rating Scale (YMRS) for the diagnosis of mixed episodes in the course of bipolar disorder.

Material and methods: The study included a group of psychiatric inpatients (n=75) diagnosed with bipolar affective disorder (ICD 10 criteria). The patients were being treated for depressive episodes (n=46), manic episodes (n=13) or mixed episodes (n=12). The assessment of the symptoms was made at the beginning of hospitalization using HDRS and YMRS.

Results: It was found that during mixed episodes the intensity of depressive and *manic* symptoms was similar (HDRS 14.4±7.4 vs. 13.3±8.2 in YMRS). The intensity of manic symptoms during depressive episodes was mean 9.3 pts. (±10 SD); mainly sleep disturbances and irritability. The intensity of *depressive* symptoms during manic episodes was mean 7.4 pts. (±4.4 SD); mainly sleep disturbances, agitation and restlessness.

Conclusions: The results showed that both HDRS and YMRS may be useful in the diagnosis of mixed episodes. Common symptoms of manic and depressive states do not constitute a significant limitation of these tools.

Key words: bipolar disorder, mixed episode, Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, stan mieszany, *Skala depresji Hamiltona*, *Skala manii Younga*

Wstęp

Określenie stany mieszane dotyczy okresów w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, w których jednocześnie występują objawy depresji i manii. U 37% chorych z manią (w ChAD typu I) stwierdza się stan mieszany, tzw. manię mieszaną, dysforyczną (manię z co najmniej trzema objawami depresyjnymi), natomiast u prawie 50% osób z ChAD typu II występuje depresja z towarzyszącymi objawami maniakalnymi, tzw. forma depresyjna stanów mieszanych (Koszewska 2007a). U dzieci i młodzieży obraz stanu mieszanego przypomina natomiast ADHD (Citrome 2005). Ponadto stany mieszane często współwystępują z zaburzeniami osobowości, nadużywaniem oraz uzależnieniem od substancji psychoaktywnych, a także z zaburzeniami lękowymi. Wszystko to bardzo komplikuje ustalenie prawidłowego rozpoznania, które stanowi niezbędny wstęp do właściwego leczenia i profilaktyki tych zaburzeń (Koszewska 2007b). W licznych badaniach zwracano uwagę, że stan mieszany jest silnie związany z ryzykiem samobójstwa (Goldberg i wsp. 1998; Strakowski i wsp. 1996; Akiskal i Benazzi 2005; Balázs i wsp. 2006).

Prawidłowe rozpoznanie stanu mieszanego ma istotne implikacje prognostyczne oraz terapeutyczne.

Aby zostały spełnione kryteria stanu mieszanego, klasyfikacji amerykańskiej DSM IV TR (2000) okres współwystępowania pełnoobjawowego epizodu maniakalnego i depresyjnego musi trwać co najmniej tydzień, natomiast w klasyfikacji ICD-10 (1997) – 14 dni. Kryteria te uważane są przez badaczy problemu i klinicystów za zbyt restrykcyjne (Akiskal i wsp. 1998; Marneros i Goodwin 2005), bowiem nie uwzględniają stanów trwających kilka dni oraz przypadków, w których występuje jedynie kilka objawów depresyjnych w epizodzie maniakalnym lub kilka objawów maniakalnych w zespole depresyjnym.

Kryterium stanu mieszanego (F31.6) wg ICD-10 przedstawia się następująco:

1. Obecny epizod charakteryzuje się albo współwystępowaniem, albo szybką zmiennością (tj. w ciągu kilku godzin) objawów hipomaniakalnych, maniakalnych i depresyjnych.

2. Zarówno objawy maniakalne, jak i depresyjne pozostają nasilone przez większość czasu w okresie co najmniej 2 tygodni.

3. W przeszłości wystąpił co najmniej jeden dobrze udokumentowany epizod hipomaniakalny lub maniakalny (F30), epizod depresyjny (F32) lub afektywny mieszany (F38.00).

Obecnie przyjmowane są kryteria określane jako:

- 1) szerokie (w czasie manii lub hipomanii występuje jakikolwiek objaw depresyjny), np. w badaniach Swanna i wsp. (1997),
- 2) pośrednie (manii towarzyszy kilka objawów depresyjnych) (McElroy i wsp. 1992),
- 3) wąskie (mania wraz z pełnoobjawowym zespołem depresyjnym) – DSM-IV, ICD-10.

Wielu autorów wskazywało na trudności diagnostyczne i metodologiczne w ustalaniu rozpoznania stanów mieszanych (Dilsaver 1999; Dayer 2000). Kryteria rozpoznawania stanu mieszanego oparte na ocenie liczby bądź nasilenia objawów depresji charakteryzują się zdecydowanie większą czułością pomiaru (McElroy i wsp. 1992; Akiskal i wsp. 1998; Akiskal i Benazzi 2004, 2005; Benazzi 2003). Większość badaczy używa kryteriów pośrednich, w różny sposób oceniając nasilenie i liczbę objawów depresyjnych. Część badaczy uwzględnia 7 cech (itemów) lub 15 punktów w *Skali depresji Hamiltona* (Prien i wsp. 1988; Secunda i wsp. 1987; Swann i wsp. 1997).

Brak odpowiedniego narzędzia do pomiaru nasilenia objawów stanu mieszanego wynika głównie z trudności metodologicznych, ale także z dominującego przez lata *bipolarnego* podejścia do choroby, które uznaje, że depresja i mania są stanami przeciwnymi. Takie podejście przyczyniło się do opracowania wyłącznie tzw. jednobiegunowych skal, które, niestety, wykluczają pomiar nasilenia objawów w sytuacjach złożonych, np. stanach mieszanych, czy o dużej zmienności objawów, np. podczas zmiany fazy, ponieważ służą jedynie do osobnego pomiaru objawów depresyjnych i maniakalnych (Goodwin i Jamison 2007).

W części badań naukowych podejmujących tę problematykę rozpoznanie ustalane jest zazwyczaj na podstawie badania klinicznego. Czasami

stosowane są również ustrukturalizowane wywiady kliniczne dla DSM IV lub ICD-10, czasem na zasadzie kompromisu łączy się skale mierzące nasilenie objawów depresji ze skalami służącymi do oceny nasilenia symptomów manii (Casidy 2001; Mantere 2004; Goldstein 2005; Bertschy i wsp. 2007). Do najpowszechniej stosowanych w tym celu narzędzi należą Skala Depresji Hamiltona (Hamilton 1960) oraz *Skala manii Younga* (Young i wsp. 1978). W ostatnio opublikowanych badaniach z udziałem 908 osób za kryterium rozpoznania stanu mieszanego uznano co najmniej 12 punktów w *Skali manii Younga* i co najmniej 15 punktów w Inwentarzu Objawów Depresji Wersja Oceny Klinicznej (ang. *Inventory of Depressive Symptomatology-Clinician-Rated Version*) (Suppes i wsp. 2005).

Celem badania była analiza przydatności skal oceniających nasilenie objawów depresyjnych (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) i maniakałnych (Young Mania Rating Scale – YMRS) dla rozpoznania stanu mieszanego u osób z chorobą afektywną dwubiegunową. Wysłano hipotezę, że skale te mogą być przydatne w tym celu, mimo istnienia w obu z nich objawów wspólnych dla stanu depresyjnego i maniakałnego (itemy 4, 5, 6, 17 w HDRS oraz 4 i 11 w YMRS).

Materiał i metody

Badaniem objęto 75 chorych z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej (według kryteriów ICD-10), leczonych na oddziale całodobowym w 2005 r. (72 chorych na Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, 3 osoby – w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu). Założono, że w grupie osób z ChAD znajdują się chorzy ze stanem mieszanym. Z dalszej analizy wyłączono osoby, u których w czasie pobytu wystąpiła zmiana fazy (depresyjnej na maniakałną $n=3$, maniakałnej na depresyjną $n=1$).

Do badania nasilenia objawów depresyjnych użyto *Skali depresji Hamiltona*, natomiast objawów maniakałnych – *Skali manii Younga*.

Skala depresji Hamiltona (HDRS) (Hamilton 1960) składa się z 21 itemów oceniających obniżony nastrój, pobudzenie psychoruchowe, zahamowanie, poczucie winy, zaburzenia snu, apetytu, objawy lękowe, myśli samobójcze oraz krytycyzm. Kwestionariusz ten został stworzony w 1960 r. przez Hamiltona i do dzisiaj jest jednym z najczęściej używanych narzędzi do oceny nasilenia objawów depresji, a zwłaszcza dynamiki objawów depresji w czasie epizodu. Współczynnik rzetelności α Cronbacha obliczony dla tej skali wynosi średnio 0,70 (Ragby i wsp. 2004). Nasilenie objawów ocenia się od 0 do 4 punktów (w 13 itemach, w pozostałych od 0 do 2 punktów).

Skala manii Younga (Young i wsp. 1978) była wzorowana na skali Hamiltona i jest stosowana od 1978 r. Objawy ujęte w 11 itemów, przy użyciu 5-punktowej skali nasilenia objawu badanego. Celem jest ocena wzmożonego nastroju, zaburzeń snu, popędu płciowego, zwiększonej aktywności oraz rozdrażnienia, zachowań destruktywnych i agresywnych, wyglądu oraz wglądu w chorobę (współczynnik rzetelności α Cronbacha wynosi 0,89). Nasilenie objawów waha się od 0 do 4 punktów w 7 itemach, w pozostałych od 0 do 8 punktów.

W przeprowadzonym badaniu stan psychiczny badanych oceniano przy użyciu HDRS i YMRS w pierwszych 3 dniach pobytu na oddziale. Uzyskane wyniki zestawiono z danymi klinicznymi.

Dla porównania chorych w każdej z 3 grup użyto wartości średnich z odchyleniem standardowym oraz test t-Studenta. Z uwagi na nieliczną grupę chorych w stanie mieszanym nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników, ograniczając się jedynie do ich ilustracji.

Dane demograficzne i kliniczne przedstawiono w tab. 1.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanych

Epizod choroby F31	N	Płeć		Wiek [lata (średnia \pm SD)]	Długość ChAD [lata (średnia \pm SD)]
		kobiety	mężczyźni		
depresja F31.3–F31.5	46	30	16	51,1 \pm 12,9	15,5 \pm 12,1
mania F31.0–F31.2	13	5	8	49,0 \pm 14,5	14,1 \pm 8,4
stan mieszany F31.6	12	8	4	50,8 \pm 11,0	15,6 \pm 7,3
ogółem	71	43	28	49,9 \pm 13,2	15,3 \pm 11,1

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa

Tabela 2. Nasilenie objawów chorobowych w depresji, manii i epizodzie mieszanym

Skala	Depresja n=46	Mania n=13	Stan mieszany n=12
YMRS	3,9±2,9	25,4±9,8	13,3±8,2
HDRS	24,3±8,8	7,4±4,4	14,4±7,4

YMRS – Young Mania Rating Scale, HDRS – Hamilton Depressive Rating Scale

Wyniki

W końcowej analizie uwzględniono dane dotyczące 71 chorych z zaburzeniami dwubiegunowymi. Z powodu depresji leczonych było 46 chorych, z powodu manii 13 chorych, z powodu stanu mieszanego 12 chorych. Średnia wieku wynosiła 49,9 roku ($\pm 13,2$), średnia długość choroby 15,3 roku ($\pm 11,1$), bez istotnych różnic w poszczególnych grupach.

Wyniki pomiaru nasilenia objawów depresyjnych i maniackalnych po przyjęciu do szpitala przedstawiono w tab. 2.

Wyniki wskazują, że u chorych z rozpoznaniem depresji nasilenie objawów maniackalnych jest niewielkie – średnia 3,9 ($\pm 2,9$). U chorych w manii nasilenie objawów depresyjnych mierzone za pomocą HDRS wyniosło średnio 7,4 punktu ($\pm 4,4$). U chorych z rozpoznaniem stanu mieszanego nasilenie objawów depresyjnych i maniackalnych było zbliżone (14,4 \pm 7,4 punktu w HDRS vs 13,3 \pm 8,2 punktu w YMRS).

Z przedstawionych danych wynika, że u chorych z rozpoznaniem depresji obserwuje się także występowanie objawów, które zgodnie ze skalą YMRS można by również określić jako maniackalne w YMRS. Są to przede wszystkim zaburzenia snu i drażliwość (item 4 i 5) (ryc. 1).

Z kolei u chorych z rozpoznaniem manii obserwuje się objawy, które zgodnie z HDRS można by także definiować jako *depresyjne* w HDRS, są to zaburzenia snu (item 4, 5, 6), krytycyzm, wgląd (item 17) (ryc. 2.).

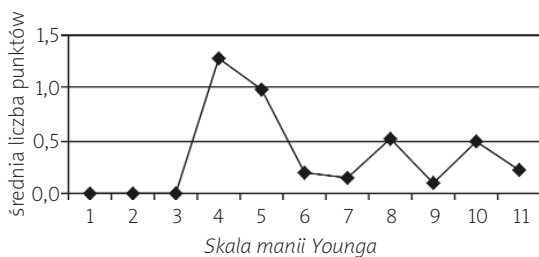
Obie skale uwzględniają ocenę zaburzeń snu (odpowiednio itemy 4, 5 i 6 oraz item 4), a także wgląd, krytycyzm (item 17 oraz 11). W stanie mie-

szanym nasilenie zaburzeń snu oraz wglądu mierzone za pomocą HDRS nie różni się od mierzonych za pomocą YMRS (11,4 \pm 9,9 vs 11,2 \pm 1,4). Stwierdzono także, że w stanie mieszanym nasilenie objawów depresyjnych i maniackalnych mierzone za pomocą HDRS i YMRS było podobne, także wówczas, gdy nie uwzględniono objawów wspólnych, tj. zaburzeń snu i krytycyzmu.

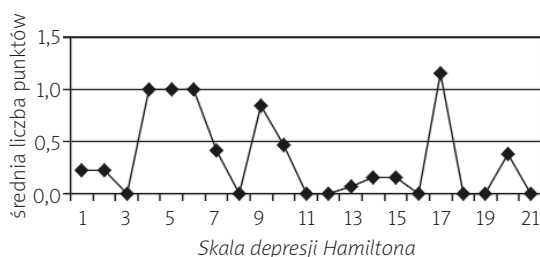
Omówienie

Przedmiotem badania była ocena przydatności *Skali depresji Hamiltona* oraz *Skali manii Younga* w diagnozowaniu stanów mieszanych, uwzględniająca nasilenie objawów manii i depresji. Oczekiwano, że obie skale okażą się przydatne w rozpoznawaniu stanów mieszanych. Jednocześnie spodziewano się, że istotnym ograniczeniem narzędzi będą itemy dotyczące objawów *wspólnych* dla stanu depresyjnego i maniackalnego, które są uwzględnione w obu skalach. Wyniki badania potwierdziły, że zarówno *Skala depresji Hamiltona*, jak i *Skala manii Younga* są wartościowymi narzędziami w ocenie stanów mieszanych. Nie stwierdzono jednak, aby objawy *wspólne* dla stanu depresyjnego i maniackalnego ograniczały skuteczność tych narzędzi.

Przedstawione wyniki badań wskazują, że ocena stanów mieszanych za pomocą *Skali depresji Hamiltona* i *Skali manii Younga* może stanowić jeden ze sposobów postępowania diagnostycznego. Jednak jest to z pewnością metoda mało specyficzna dla stanu mieszanego, ponieważ łączy w sobie dwa narzędzia, przeznaczone pierwotnie do oceny innych stanów – manii i depresji. Jednak, jak się okazało, nawet objawy *wspólne* dla stanu depresyjnego i maniackalnego, które mierzą obie skale, nie są istotnym ograniczeniem tych narzędzi. Podejmowane są próby stworzenia innych skal służących bardziej specyficznej diagnozie zespołu mieszanego (Rossi 2000). Skuteczność tych narzędzi jest jednak wciąż słabo udokumentowana. Wiele niepowodzeń wynika z faktu, że różni autorzy próbują odstąpić od posługiwania się oceną klinicysty na rzecz skal samooceny, wypełnianych przez pacjenta, co przy istniejących za-



Ryc. 1. Objawy maniackalne u chorych w depresji



Ryc. 2. Objawy depresyjne u chorych w manii

burzeniach wglądu i krytycyzmu prowadzi do wystąpienia licznych błędów w ocenie (Bauer 2000).

Ograniczeniem przeprowadzonego badania jest stosunkowo niewielka liczba osób badanych, a także różna liczebność grup chorych. Z tego powodu nie stosowano skomplikowanych metod statystycznych, a wyliczone średnie mają znaczenie ilustracyjne. Dysproporcja liczebności wynika z tego, że w przebiegu ChAD znacznie częściej przyczyną hospitalizacji jest depresja aniżeli mania lub epizod mieszany. Uzyskane wyniki mogą stanowić pewną ilustrację zjawiska i zachęcają do dalszych badań. Zastosowana metoda może jedynie sugerować przydatność użytych skal w rozpoznaniu stanu mieszanego, nie służy jednak jako narzędzie do jego rozpoznawania. Przy braku odpowiedniego narzędzia może być jednak pomocna, ponieważ wyniki tej pracy wskazują na specyficzny rozkład nasilenia objawów depresyjnych i maniakałnych w zależności od stwierdzanego epizodu chorobowego.

Wnioski

1. Wyniki badania potwierdziły hipotezę, że *Skala depresji Hamiltona* i *Skala manii Younga* mogą być pomocne w ocenie nasilenia objawów depresyjnych i maniakałnych w czasie stanu mieszanego.
2. Nie stwierdzono, aby objawy *wspólne* dla stanu depresyjnego i maniakałnego mierzone za pomocą tych skal (itemy 4, 5, 6, 17 w HDRS oraz 11 w YMRS) były istotnym ograniczeniem tych narzędzi.

Piśmiennictwo

1. 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: 107-113.
2. Akiskal HS, Benazzi F. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? *Psychopathology* 2005; 38: 273-280.
3. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 1998; 50: 175-186.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Text Revision. DSM-IV-TR. (2000) APA, Washington, D.C.
5. Balázs J, Benazzi F, Rihmer Z, et al. The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J Affect Disord* 2006; 91: 133-138.
6. Bauer MS, Vojta C, Kinosian B, et al. The Internal State Scale: replication of its discriminating abilities in a multisite, public sector sample. *Bipolar Disord* 2000; 2: 340-346.
7. 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: 71-78.
8. Bertschy G, Gervasoni N, Favre S, et al. Phenomenology of mixed states: a principal component analysis study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 907-912.
9. Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord* 2001; 3: 35-40.
10. Citrome L, Goldberg JF. The many faces of bipolar disorder. How to tell them apart. *Postgrad Med* 2005; 117: 15-16, 19-23.
11. Dayer A, Aubry JM, Roth L, et al. A theoretical reappraisal of mixed states: dysphoria as a third dimension. *Bipolar Disord* 2000; 2: 316-324.
12. Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, et al. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 426-430.
13. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, et al. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1753-1755.
14. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D, et al. History of suicide attempts in pediatric bipolar disorder: factors associated with increased risk. *Bipolar Disord* 2005; 7: 525-535.
15. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press, New York 1990.
16. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
17. ICD-10. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Badawcze Kryteria Diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne Vesalius, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Kraków-Warszawa 1997.
18. Koszewska I. Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Monografie Psychiatryczne nr 6. Instytut Psychiatrii i Neurologii, 2007a.
19. Koszewska I. Stany mieszane w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2007b; 1: 41-45.
20. Mantere O, Suominen K, Leppämäki S, et al. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord* 2004; 6: 395-405.
21. Marneros A, Goodwin F. *Bipolar disorders. Mixed states, rapid cycling and atypical forms*. Cambridge University Press, New York 2005.
22. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-1644.
23. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Disord* 1988; 15: 9-15.
24. Ragby RM, Ryder AG, Schuller DR, et al. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2163-2177.
25. Rossi A, Daneluzzo E, Arduini L, et al. Cognitive symptoms of mania in pure and mixed episodes evaluated with the Positive and Negative Syndrome Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 254-256.
26. Secunda SK, Swann AC, Katz MM, et al. Diagnosis and treatment of mixed mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 96-98.
27. Strakowski SM, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. Suicidality among patients with mixed and manic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 674-676.
28. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, et al.; Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 870-886.
29. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.
30. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435.