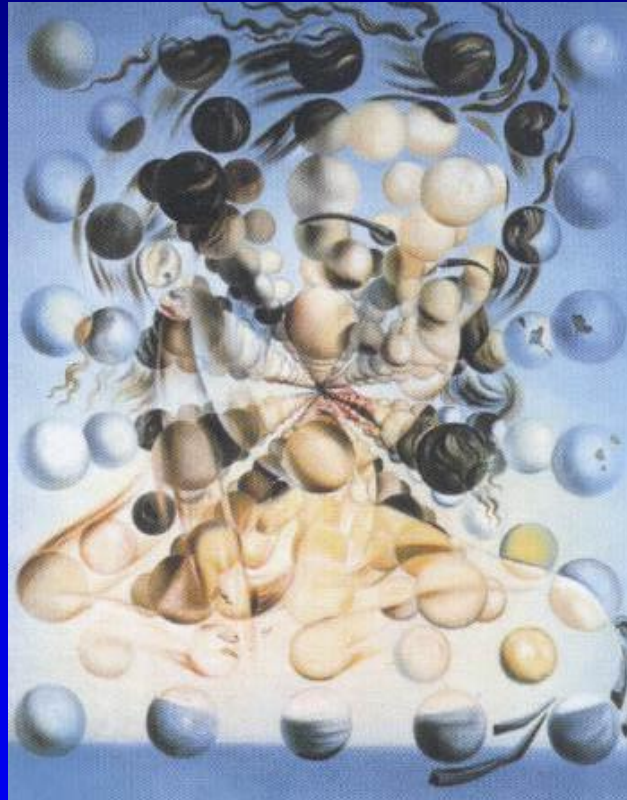


Stati Misti dell'Umore



Vincenzo Manna

Neurologo Psichiatra Psicoterapeuta
Direttore f.f. UOC SPDC DSM ASL Roma 6 Frascati ROMA
Docente di Psichiatria Università "Sapienza" di Roma
Corsi di Laurea in Logopedia e Fisioterapia Sede di Ariccia

- Per **Stato Misto dell'Umore** si intende la **contemporanea** presenza di sintomi contropolari **durante tutto l'episodio** del disturbo dell'umore.
- **Stati Misti Instabili** con alternanza rapida di sintomi contropolari
- Gli Stati Misti costituiscono una **terza polarità** del disturbo maniaco-depressivo

Berner et al. 1983

Gli Stati Misti dell'Umore costituiscono un sottogruppo:

- **di difficile trattamento;**
- **con peggiore outcome rispetto a mania "pura" e depressione "pura";**
- **con più alta percentuale di comorbidità per uso di sostanze;**
- **con tendenza alla psicosi;**
- **con maggiore ideazione e condotta suicidaria.**

Manca a tutt'oggi
una rigorosa e condivisa
classificazione psicopatologica
che possa
guidare studi attendibili
sul trattamento.

Nosografia classica

Kraepelin (1921)

in era pre-farmacologica,

**valutando la commistione di sintomi delle
due polarità propria degli stati misti:**

- **nell'attività motoria,**
- **nel contenuto e nel corso del pensiero,**
- **nella tonalità affettiva,**

individuò 6 diverse forme cliniche.

Nosografia

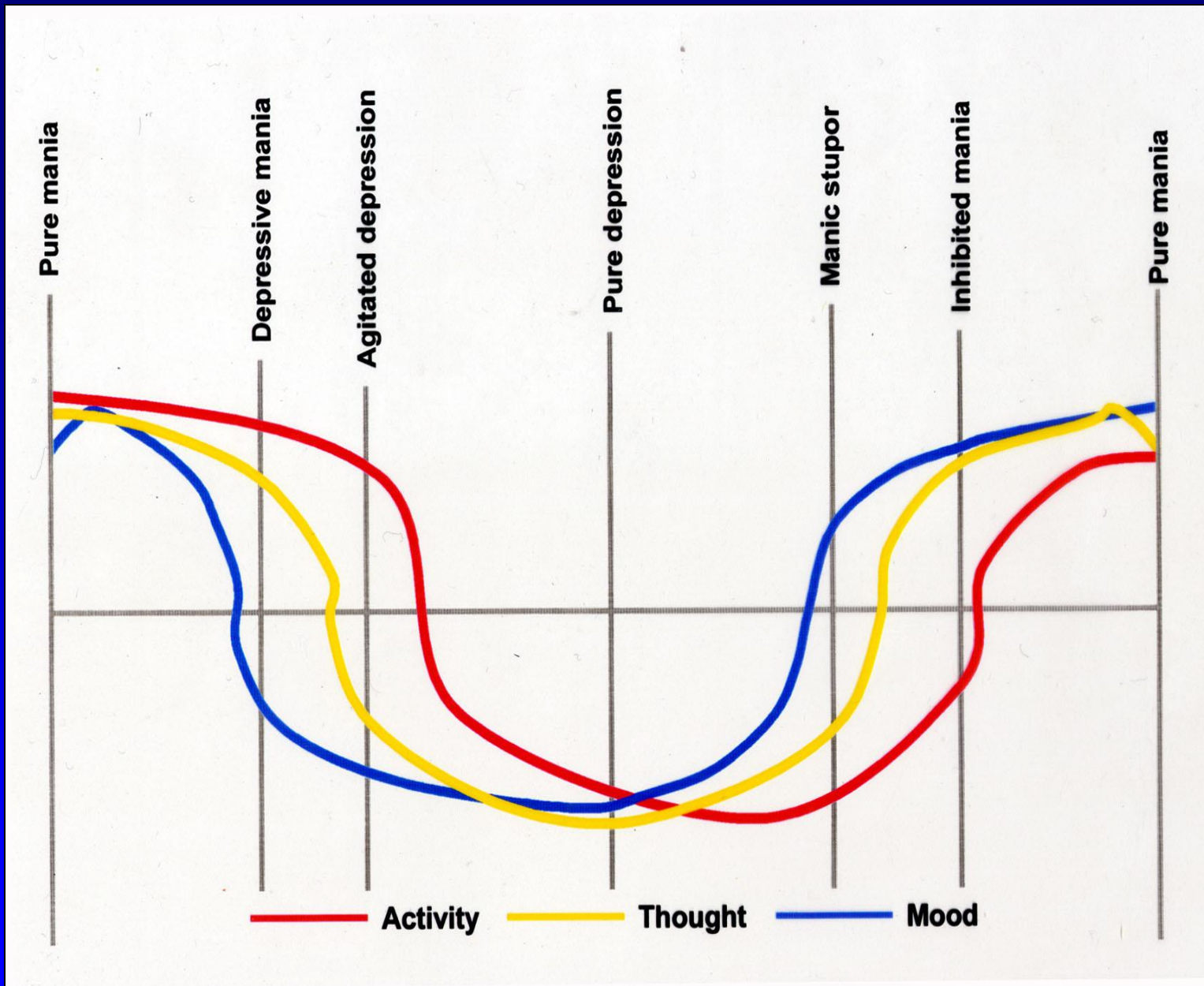
Presenza simultanea di qualsiasi sintomo depressivo o maniaco
in episodio di polarità opposta

UMORE	IDEAZIONE E PERCEZIONE	ATTIVITA' E COMPORAMENTO
Depresso Euforico Irritabile Labile Ostile	Distraibilità Grandiosità Fuga di idee Deliri (depressivi) Deliri (non depressivi) Allucinazioni (uditive) Disorientamento	Agitazione psicomotoria Aumento attività motoria Insonnia Accelerazione verbale Variazioni comportamento sessuale Comportamenti autolesivi Aumento nel consumo alcolico Ansia

Mania depressa	Umore Motricità Ideazione	- + +
Depressione Agitata	Umore Motricità Ideazione	- + -
Mania improduttiva	Umore Motricità Ideazione	+ + -
Stupor maniacoale	Umore Motricità Ideazione	+ - -
Depressione con fuga delle idee	Umore Motricità Ideazione	- - +
Mania con inibizione motoria	Umore Motricità Ideazione	+ - +

Le 6 diverse forme cliniche di STATI MISTI DELL'UMORE individuate da Kraepelin, 1921 in rapporto a variazioni di:

UMORE,
MOTRICITA',
IDEAZIONE



Stato misto bipolare

Caratterizzato dalla
concomitanza di
depressione e mania.

L'attività motoria,
l'ideazione,
il tono dell'umore
possono variare in
modo non sincrono
nel paziente
bipolare.

Tale asincronicità è
alla base dei quadri
misti con variabile
espressione
sindromica.

Nosografia

Criteria per gli Stati Misti di Kraepelin: aspetti clinici

SINTOMI CONTROPOLARI

- . umore, pensiero, psicomotricità

SINTOMI PSICOTICI

- . come nella “dementia precox”

DECORSO

- . periodicità, migliore prognosi rispetto alla “dementia precox”

STORIA PERSONALE E FAMILIARE

- . positiva per malattia maniaco-depressiva

DURATA DELL'EPISODIO

- . più cronico di mania o depressione

Nosografia

Aspetti clinici specifici degli Stati Misti :

- **PERSISTENTE CONTRADDIZIONE TRA MOTIVAZIONE E STATO DELL'UMORE O RISONANZA EMOTIVA**
- **INSTABILITÀ EMOTIVA**
- **PERPLESSITÀ**
- **INDECISIONE**
- **DISTURBI PERCETTIVI**

Nosografia

Criteria for Mixed States

State of emotional instability and/or perplexity in which the depressive and manic symptoms appear simultaneously or alternating.

- A. Manifestation of opposite extremes of at least 2 of the 5 items below:
 - 1. Mood (anxious/ sad and/or euphoric, irritable)
 - 2. Course of thought (slowed down and/or accelerated)
 - 3. Sensoperceptual disturbances (depressive and/or expansive)
 - 4. Psychomotor activity (slowed down and/or accelerated).
 - B. At least 2 of the following :
 - 1. increased affective resonance or mood lability
 - 2. Low anger/hostility threshold, especially lack of control of impulses
 - 3. Altered sexual behavior regarding the usual
 - 4. Remarkable sleep disturbance
 - 5. Day variation of at least 1 symptom of item (A)
 - C. Adequate interpersonal relationships and affective responses in the premorbid or inter-phase period.
-

Contemporanea o alternata presenza di sintomi contropolari.

Perugi et al. 1999

Criteri diagnostici DSM-IV per un Episodio Misto Bipolare

- **Sintomi presenti nel corso di un episodio maniacale o nel corso di un episodio depressivo ogni giorno per almeno una settimana**
- **Disturbo dell'umore severo**
- **Sintomi non dovuti ad un effetto diretto fisiologico di una sostanza e/o di una condizione medica generale**

Criteria diagnostici proposti per il DSM-V per gli Stati Misti

- **Criteria per l'episodio maniacale o l'episodio depressivo maggiore**
(Eccetto che per la durata di 2 settimane per i sintomi depressivi)
 - **Depressione + 3 criteri non sovrapposti per mania**
 - **Mania + 3 criteri non sovrapposti per depressione**
 - **All'incirca ogni giorno per almeno una settimana**
 - **Sintomi non dovuti a sostanze o a condizioni mediche generali.**

Epidemiologia

Gli STATI MISTI DELL'UMORE costituiscono un sottogruppo consistente

45.4% dei pazienti ricoverati per un episodio acuto di mania.

Dell'Osso et al. 1991

Studi di prevalenza dipendono dal **criterio classificativo**:

- Criteri DSM: 6.7%
- Criteri diagnostici allargati: 37%

Akiskal et al. 1998

Epidemiologia

- **Gli Stati Misti sono più frequenti nel corso di un disturbo bipolare rispetto al disturbo unipolare dell'umore.**

Sato et al. 2003

- **Familiarità per disturbo bipolare > disturbo unipolare.**

- **Durata dell'episodio misto > episodio depressivo, che è più duraturo di un episodio maniacale.**

Freeman et al. 1999

Epidemiologia dei Disturbi Bipolari Misti

- **Prima descrizione diagnostica di Kraepelin**
- **Più del 50+% di tutti i pazienti bipolari**
- **↑ nella comorbidità per uso di sostanze**
- **↑ nei pazienti bipolari con ideazione e tentativi suicidari**
- **↑ nei pazienti bipolari con psicosi**

**Keller et al, 1993; Tohen et al, 1998;
Dilsaver et al, 1994; Strakowski et al, 1996**

Presentazioni sub-sindromiche

➤ **Ipomania disforica**

Crescente riconoscimento della prevalenza di sintomi depressivi nel corso di un episodio ipomaniacale *

➤ **Depressione agitata**

bassi punteggi alle rating scales per la mania con intensa iperattività afinalistica **

➤ **Disforia maniacale**

* Suppes et al. 2001

** Swann et al. 1993; Swann, 1995

Stanley Foundation Bipolar Network

- 919 pazienti ambulatoriali dello Stanley Medical Research Institute (SBTN Program) sono stati seguiti prospetticamente su base mensile
- **Young Mania Rating Scale (YMRS)**
- **Inventory of Depressive Symptomatology Clinician-rated (IDS-C)** sono stati somministrati ad ogni visita
- Affidabilità tra rilevatori (inter-reliability) stabilita attraverso la rete (**IDS-C = 0.85; YMRS = 0.7**)
- Studio naturalistico di trattamento con terapia variabile

Suppes et al. 2001

Stanley Foundation Bipolar Network

Un punteggio alla IDS-C ≥ 15 era considerata positiva per la presenza di sintomi depressivi in corso di ipomania con YMRS ≥ 12

	YMRS	IDS-C
Ipomania	≥ 12	
Ipomania senza depressione	≥ 12	< 15
Ipomania disforica	≥ 12	≥ 15

Suppes et al. 2001

Incidenza della copresenza di Sintomi Ipomaniacali e Depressivi: Risultati

- In 1200 visite psichiatriche su pazienti ipomaniacali, **più del 50%** presentava sintomi depressivi.
- La prevalenza di ipomania disforica richiede una maggiore attenzione clinica e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

Suppes et al. 2001

Proposte nosografiche recenti

Due principali quadri clinici:

1. Stato misto maniacale
2. Stato misto depressivo

Berk et al. 2005

A. Forme stabili = mania mista e depressione mista

B. Forme instabili = forma a cicli rapidi

Maggini, 2000

Problematiche aperte

- Individuazione di criteri operativi attendibili e validi
- Distinzione dalle sindromi appartenenti allo spettro schizofrenico
- Corretta collocazione diagnostica della depressione agitata, delle forme psicotiche e delle forme attenuate
- Studi condotti *ad hoc* per la valutazione del trattamento

Impulsività: definizioni

Predisposizione, ossia modello biologicamente determinato, ad agire rapidamente, senza pianificare la propria condotta e senza procedere ad una valutazione razionale e consapevole delle sue conseguenze.

Moeller et al. 2001

Tendenza a reagire immediatamente a stimoli ambientali emotivamente rilevanti, senza controllare a sufficienza l'intensità della risposta.

Manna et al. 2003

Impulsività

disposizione alla reazione rapida e non pianificata ad uno stimolo interno o esterno con ridotte considerazione per le conseguenze.

I subfattori che concorrono all'induzione del comportamento impulsivo possono esprimersi con una fenomenologia sia di tipo "comportamentale" che "cognitiva".

Impulsività "comportamentale"

azione sulla spinta del momento con inabilità a ritardare la gratificazione o ad inibire un comportamento.

Impulsività "cognitiva"

rapida ma incompleta valutazione del contesto con deficit attenzionale e difficoltà a mentalizzare.

Schmidt C.A. 2003

Nella **impulsività comportamentale** il comportamento impulsivo è sotteso da una inadeguata ed eccessiva spinta appetitiva ed emozionale.

La capacità cognitiva di elaborare il contesto risulta adeguata.

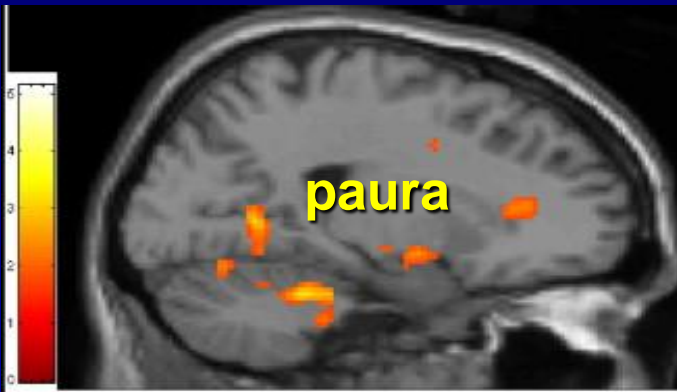
Oggi si considera l'impulsività comportamentale come sottesa da una compromissione della corteccia orbito-frontale che modula il comportamento appetitivo ed emozionale.

Le afferenze serotoninergiche svolgono un ruolo importante nell'organizzazione di tale funzione.

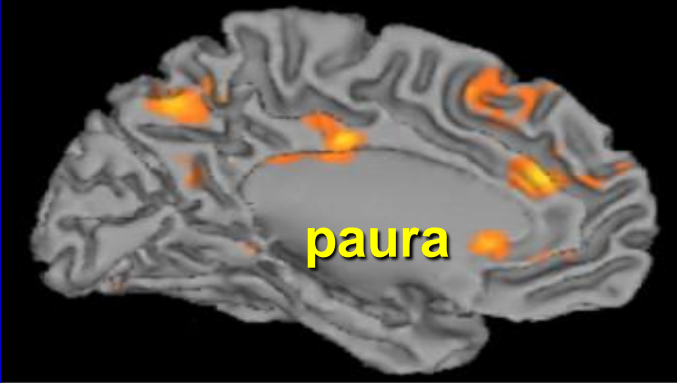
Salloway et al. 2001

Impulsività correlati neurofunzionali

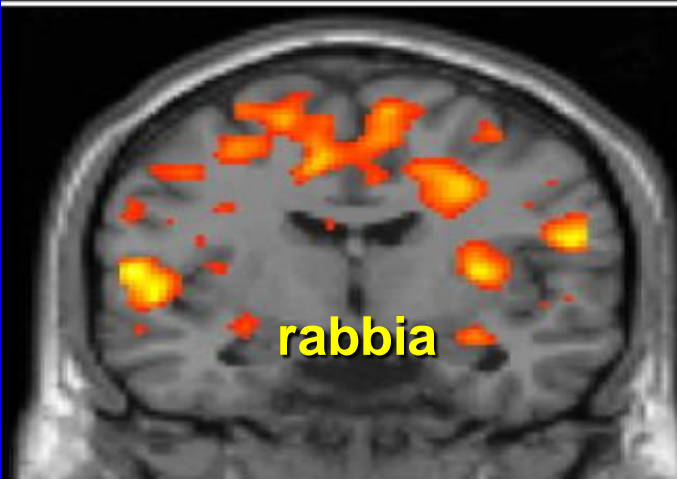
1



2



3



fMRI: disfunzione fronto- limbica in risposta alle **Pictures of Facial Affect**.

1. **Attivazione della amigdala dx** in risposta a espressioni di **paura**.

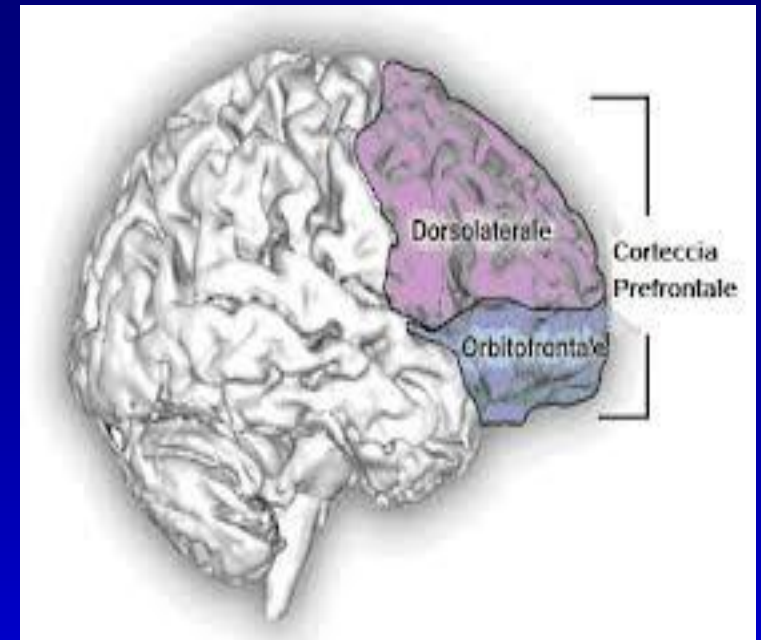
2. **Inibizione della ACC rostrale** in risposta a espressioni di **paura**.

3. **Attivazione della amigdala bilaterale e della ACC dorsale** in risposta a espressioni di **rabbia**.

Minzenberg et al. 2007

Lesioni della corteccia orbito-frontale (OFC)

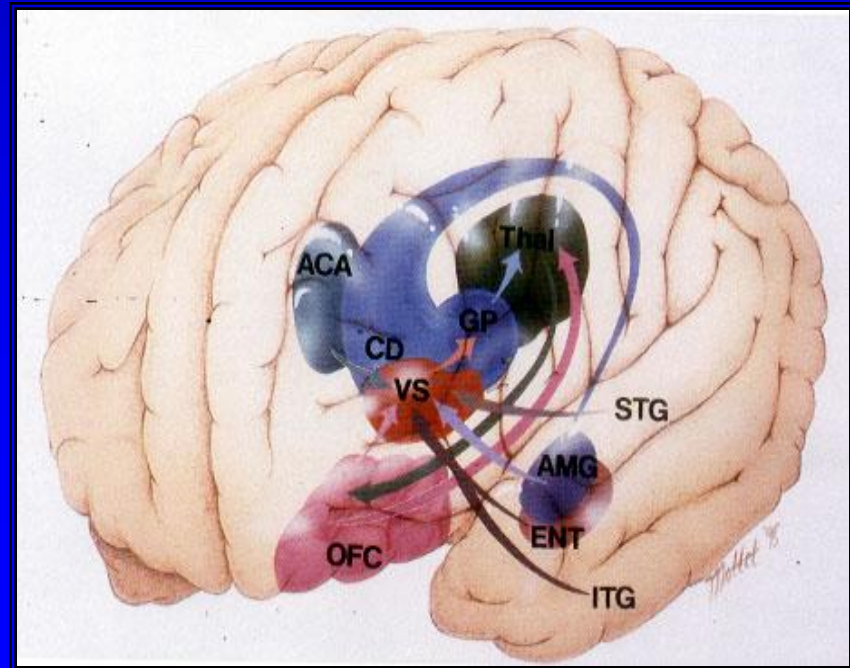
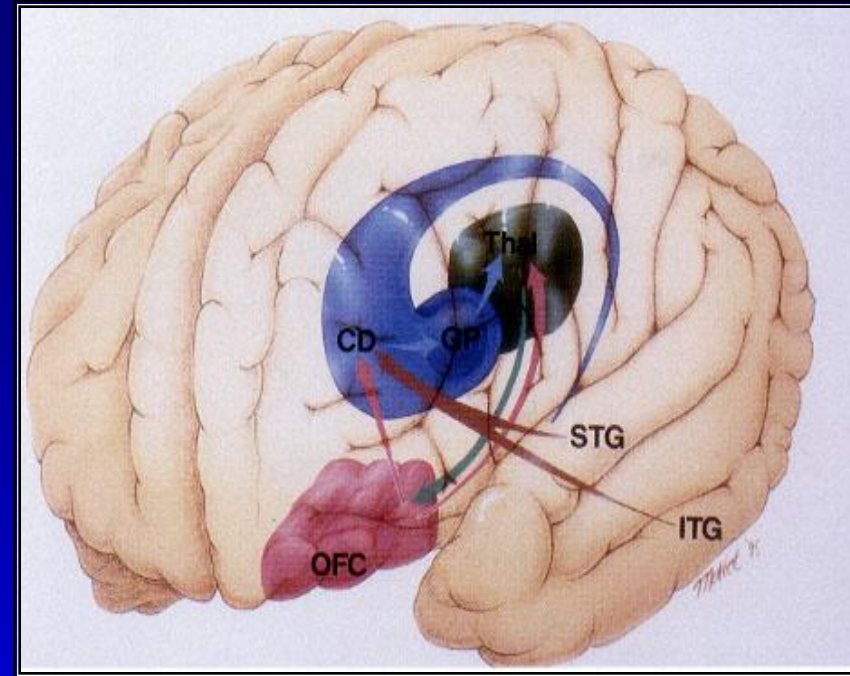
- Disinibizione sociale;
- Eccessivo impegno nella ricerca di piacere;
- Riduzione dell'evitamento del rischio;
- **Comportamenti impulsivi ed antisociali;**
- Deficit di empatia per le emozioni altrui;
- Deficit nel **decision making** nella vita reale;
- Scarso rispetto dei ruoli sociali senza tratti antisociali strutturati di personalità.



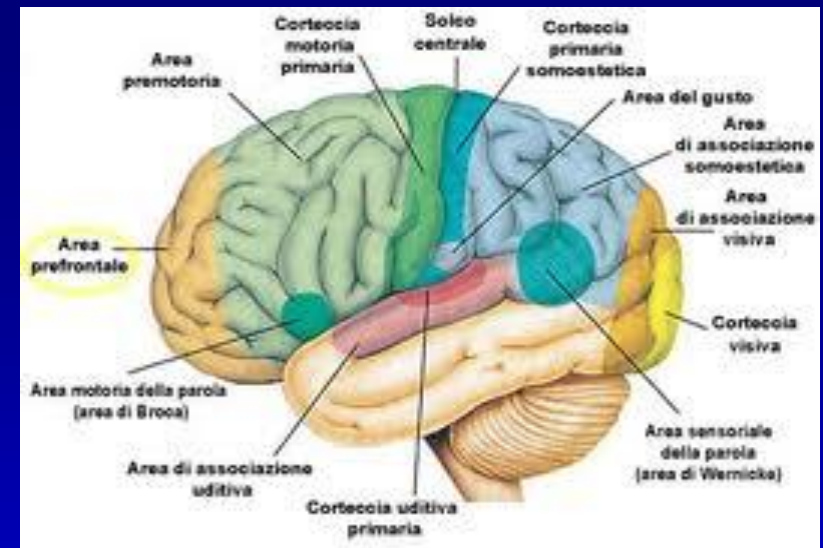
Le lesioni dei circuiti che connettono amigdala, OFC e nuclei della base alterano le capacità di associazione tra stimolo e risposta.

Questi circuiti sembrano specificamente correlati all'anticipazione della ricompensa.

Gli animali con lesioni OFC sono incapaci di modificare il loro comportamento quando uno stimolo perde le sue precedenti capacità gratificanti.



Le funzioni cognitive esecutive sono integrate nella regione mesiale e dorso-laterale del lobo prefrontale e sono modulate dalle afferenze dopaminergiche mesocorticali.



L'impulsività cognitiva correla con la compromissione delle funzioni esecutive necessarie ad organizzare un comportamento appropriato al contesto e finalizzato.

Una compromissione di tali funzioni (*rappresentazione di sé, programmazione, elaborazione d'ipotesi alternative, resistenza all'interferenza, analisi della complessità*) facilita l'emergenza di un comportamento stimolo-relato indotto e/o correlato al mancato controllo cognitivo e intenzionale.

Stato Misto Maniacale

Stato Misto Maniacale (Mixed Mania)

- **Forma di mania severa con umore disforico ed irritabile**
- **Maggior prevalenza sintomi psicotici**
- **Cattiva risposta a terapia con Litio**
- **Prevalenza 31% ricoverati**
- **Più comune fra le donne**
- **Alta comorbidità disturbo ossessivo-compulsivo, attacchi di panico, abuso di sostanze, suicidio**

Mania Mista

Prevalenza di genere

- **Maggiore nel sesso femminile**

Perugi, Akiskal et al. 1999

Familiarità

- **Sia per disturbo bipolare che per depressione unipolare**

McElroy et al. 1995

- **Per disturbo bipolare**

Dell'Osso et al. 1991

Mania Mista

Prevalenza

- 5-70% dei ricoveri per mania

Freeman McElroy et al. 1999

- 31% prevalenza media

McElroy et al. 1992

Mania Mista

Esordio

- **Esordio Tardivo = fattore peggiorativo**

Kraepelin 1931; Dell'Osso et al. 1991; Strakowsy et al. 1992

- **Esordio anche in adolescenza**

McElroy et al. 1997

Mania Mista

Temperamento

- Elevata percentuale di disregolazione temperamentale
- Temperamento **ciclotimico** ed **irritabile** frequentemente rappresentato

Akiskal et al. 1998

Temperamento ciclotimico

Bifasicità con bruschi passaggi da una fase all'altra, brevi cicli alterni e rara eutimia.

- **apatia alternata ad euforia;**
- **pessimismo e tendenza a rimuginare alternata ad ottimismo e spensieratezza**
- **sensazione di testa confusa alternata con ideazione creativa e perspicace;**
- **autostima variabile tra scarsa e spropositata fiducia in se stessi;**
- **ipersomnia alternata a periodi di ridotta necessità di sonno;**
- **periodi di introversione alternati a disinibita ricerca di compagnia;**
- **periodi di aumentata loquacità alternati a periodi di ridotta attività verbale;**
- **tendenza al pianto immotivato alternata con eccessiva scherzosità e tendenza ai giochi di parole;**
- **marcata incostanza quantitativa e qualitativa della produttività con inusuali orari di lavoro.**

Diagnosi Differenziale con la Disturbo di Personalità Borderline

Mania mista

Rispetto a Mania “Pura”

- Più alta prevalenza di sintomi psicotici
- Più alto numero di ospedalizzazioni

Perugi, Akiskal et al. 1999

Sintomi più frequenti

Mania Classica

- Attivazione motoria
- Accelerazione del pensiero
- Logorrea
- Diminuito bisogno di sonno

Mania Mista

- Umore disforico
- Irritabilità
- Labilità dell'umore
- Ansia
- Senso di colpa
- Ideazione suicidaria

Cassidy et al. 1998

Mania Mista

Dimensioni nello Stato Misto Maniacale

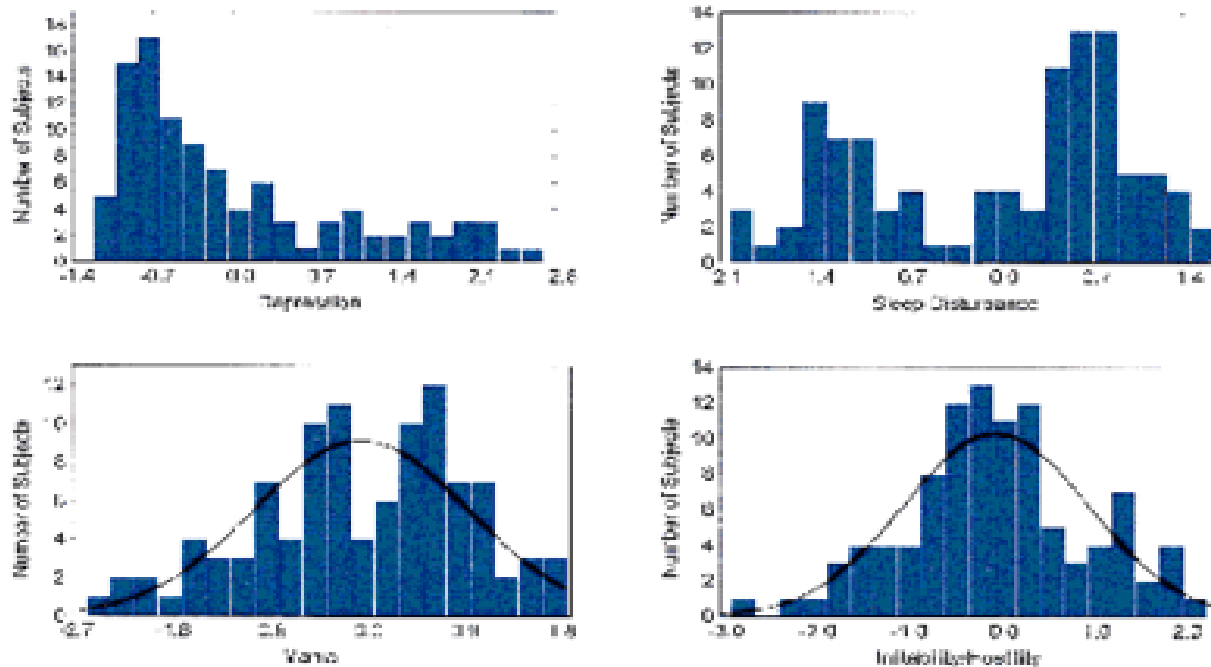
Depressione

Dist. Sonno

Mania

Irritabilità
Paranoia

FIGURE 1. Distributions of the Standardized Factor Scores Resulting From Analysis of Behavior Rating Items From SADS Applied to 105 Inpatients With DSM-III-R Manic Episodes^a



^a Departure from normality of distribution was estimated by using the Kolmogorov-Smirnov test ($d=0.16$, $p<0.05$ for depression factor; $d=0.15$, $p<0.05$ for sleep disturbance; $d=0.06$, n.s., for mania; $d=0.05$, n.s., for irritability/paranoia).

Analisi fattoriale, Behavior Rating Items From SADS

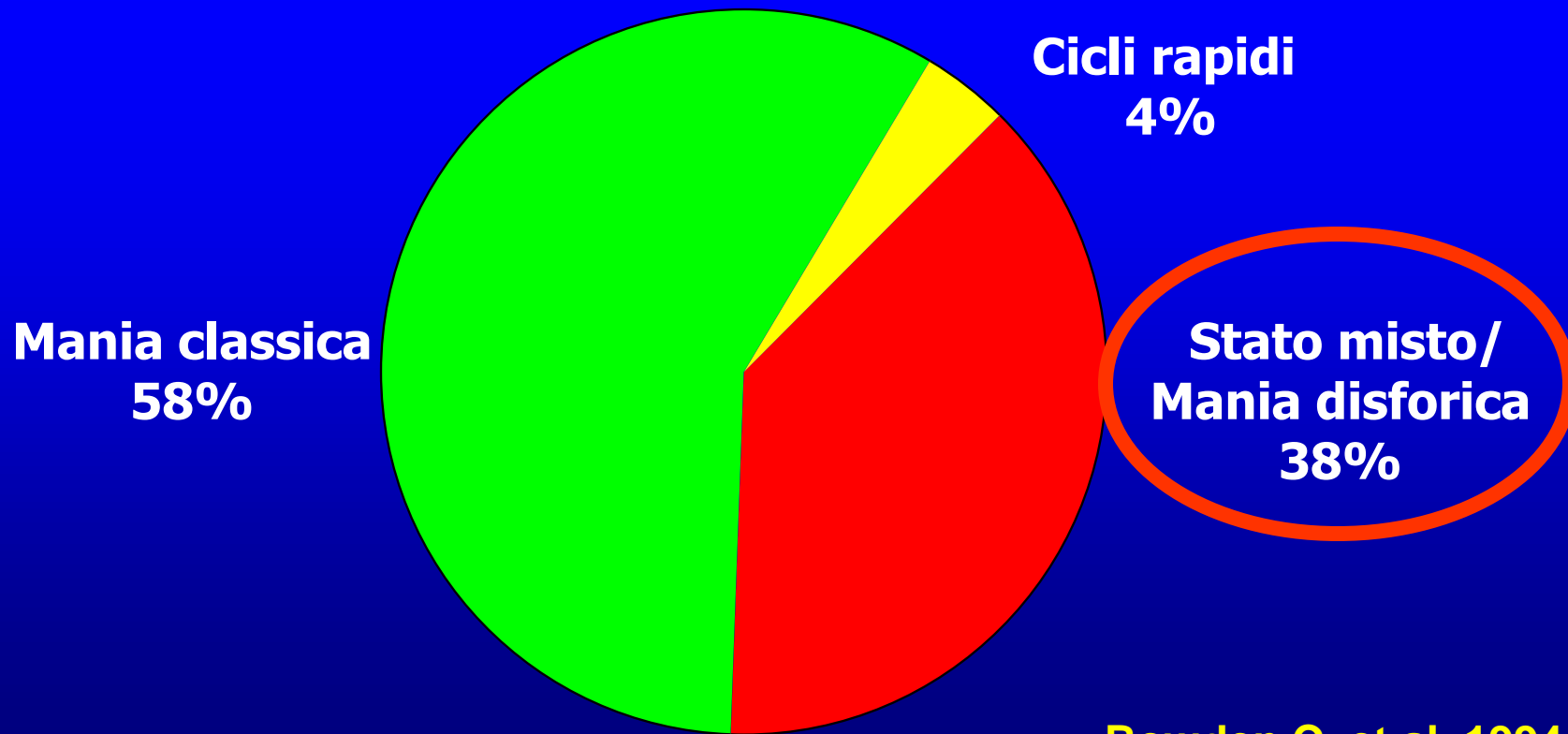
105 pz ricoverati con diagnosi di Mania DSM-III-R

Dimensioni valutate: Depressione, Disturbi del sonno, Mania, Irritabilità-Paranoia

Sato et al. 2002

Distribuzione dei pazienti per sottotipi

su 179 pazienti ricoverati in fase maniacale acuta



Bowden C. et al. 1994

Mania Mista

Rischio suicidario

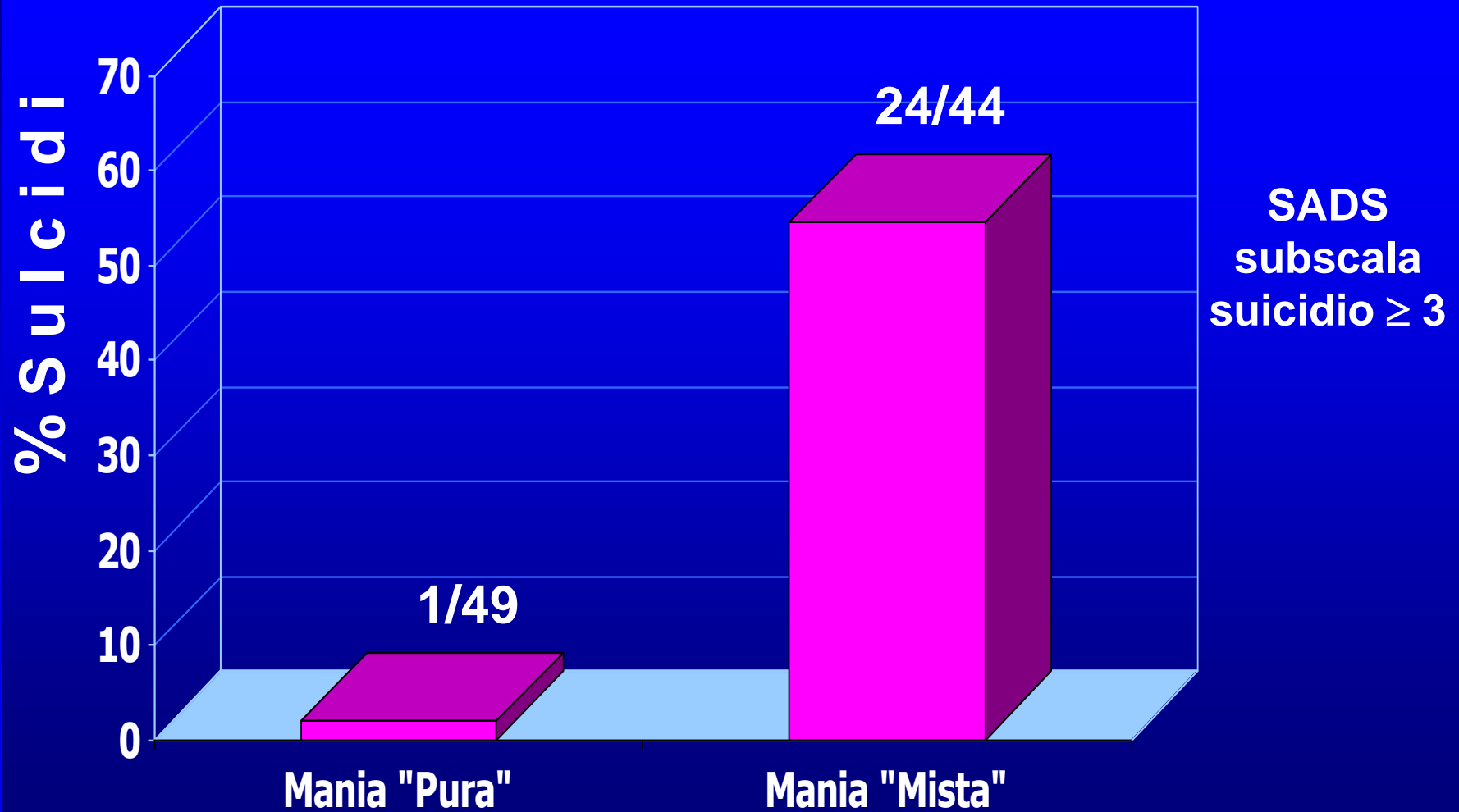
Ideazione suicidaria presente:

24 su 44 pz con **mania mista**

1 su 49 pz con **mania classica**

Dilsaver et al. 1994

Suicidalità in pazienti con Mania "Pura" e Mania "Mista" (n=93)



Dilsaver et al. 1994

Evidenza di disfunzioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide in pazienti in Stato Misto Bipolare a confronto con pazienti in Fase Maniacale

	Mania (n=23)	Stato Misto (n=14)	<i>p</i>
Maschi (%)	10 (43%)	9 (64%)	NS
Età	38 ± 15	25 ± 6	.04
Gruppo Totale			
TSH, mU/mL*	1.61 ± 1.34	3.14 ± 2.70	.04
T₄, nmol/L*	8.64 ± 2.45	7.03 ± 1.40	.03

* Differenze significative sul piano statistico anche quando maschi e femmine vengono analizzati separatamente

Chang et al. 1998

Outcome clinico

- **Associazione con un peggiore outcome clinico rispetto alla mania "pura" sia nel trattamento acuto che in quello a lungo termine.**
- **Più lunghi tempi di recupero rispetto agli episodi di Mania "pura" (17 settimane per lo Stato Misto rispetto alle 6 settimane della Mania "pura")**

Keller, 1988; Prien et al. 1988; Keller et al. 1993;
Goldberg et al. 1998; Dilsaver et al. 1993

Stato Misto Depressivo

Depressione Mista

(Mixed Depression)

- **Più difficile inquadramento clinico**
- **Depressione con agitazione motoria o psichica**
- **La "depressione agitata" secondo alcuni autori andrebbe inclusa in questo gruppo**

Benazzi et al. 2004

Depressione Mista

- **Presenza di sintomi maniacali in episodio depressivo**
- **Pazienti con depressione mista: basso punteggio con scale valutazione mania**

Swann et al.1993

Depressione Mista

Per la diagnosi occorre valutare oltre al tono dell'umore i seguenti parametri:

- **Energia**
- **Sintomi vegetativi**
- **Sfera cognitiva**

Cassano et al. 1999

Depressione Mista

Criteri diagnostici

Episodio depressivo maggiore, durante l'episodio:

- **2 o più sintomi maniacali**
- **3 o più sintomi ipomaniacali (irritabilità, distraibilità, pensiero accelerato, ridotto bisogno di sonno, grandiosità, logorrea)**

Benazzi et al. 2001

Depressione Mista

Criteri diagnostici

Depressione maggiore con almeno 2 fra i seguenti:

- Agitazione motoria
- Agitazione psichica
- Elevata tensione interna
- Accelerazione del pensiero

Koukopoulos et al. 1999