

## بررسی اضطراب، افسردگی و عملکرد کلی در بیماران دوقطبی مانیک و مختلط

نوشین پرورش<sup>۱</sup>، حسن ضیاءالدینی<sup>۲</sup>، پریسا دیو سالار<sup>۳\*</sup>، محمد آرش رضانی<sup>۴</sup>

### خلاصه

مقدمه: با توجه به نتایج برخی مطالعات مبنی بر وجود علائم اضطرابی و افسردگی در بیماران دوقطبی و پیامدهای آن این پژوهش با هدف بررسی اضطراب و افسردگی در دو گروه بیماران دوقطبی در مرحله مختلط و مرحله مانیا و مقایسه کلی عملکرد دو گروه انجام شد.

روش: در یک بررسی مقطعی - تحلیلی، ۹۴ بیمار با میانگین سنی ۳۲ سال (انحراف معیار ۱۱/۳) که با تشخیص قطعی اختلال دوقطبی براساس ملاک‌های DSM - IV در بیمارستان روانپزشکی شهر کرمان از پاییز سال ۱۳۸۶ تا تابستان سال ۱۳۸۷ بستری شده بودند، در دو گروه مانیا (۴۸ نفر) و مختلط (۴۶ نفر) قرار گرفتند. آزمون‌های مقیاس هامیلتون برای افسردگی (HRSD) و اضطراب (HARS) برای بیماران انجام شد و عملکرد براساس مقیاس کلی عملکرد (GAF) طی بیماری و طی ۶ ماه قبل از حمله بیماری ارزیابی شد و تحلیل داده‌ها با استفاده از  $t$ -test و ANCOVA، MANOVA و ضریب همبستگی پیرسون انجام شد.

یافته‌ها: میانگین نمره افسردگی هامیلتون در دو گروه مختلط و مانیا اختلاف معنی‌داری با هم داشتند ( $P < 0/001$ ) و نمره اضطراب هامیلتون هم به‌طور معنی‌داری در گروه مختلط بالاتر بود. عملکرد بیماران در هنگام بستری نسبت به ۶ ماه قبل در هر دو گروه به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود ولی عملکرد در هنگام بستری بین دو گروه مانیا و مختلط اختلاف معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: اضطراب و افسردگی در گروه بیماران مختلط نسبت به مانیا بیشتر است. عملکرد هر دو گروه در زمان حمله بیماری افت می‌کند ولی بین دو گروه از نظر عملکرد اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: عملکرد کلی، اختلال دوقطبی، مانیا، مختلط، اضطراب، افسردگی

۱- استادیار روانپزشکی، دانشکده پزشکی افضلی پور و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- دانشیار روانپزشکی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۳- روانپزشک، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۴- متخصص پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان  
\* نویسنده مسؤول، آدرس: مرکز تحقیقات علوم اعصاب، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی، ابتدای بلوار جهاد، کرمان • آدرس پست الکترونیک: pdivsalar@yahoo.com

## مقدمه

اختلالات خلقی (Mood disorders) گروه وسیعی از اختلالاتی را شامل می‌شوند که خلق مرضی و آشفتگی‌های مرتبط با آن نمای غالب آنها را تشکیل می‌دهد. به بیماران با حمله‌های افسردگی و مانیا و یا بیمارانی که فقط حمله‌های مانیا (Manic episode) را تجربه می‌کنند اختلال دوقطبی (Bipolar disorder) می‌گویند. اختلال دوقطبی از بیماری‌های عودکننده روانپزشکی بوده و غالباً با الگوی دوره‌ای تظاهر می‌کند (۱).

مطالعات اخیر در آمریکا شیوع بالای همراهی اضطراب و وابستگی به مواد را در بیماران دوقطبی نشان داده است. همراهی اضطراب با بیماری دوقطبی موجب می‌شود که بیماری در سنین پایین‌تری شروع شده و بیمار دچار حمله‌های بیشتر بیماری در فواصل زمانی کوتاه‌تر گردیده و در نتیجه میزان بالاتری از ناتوانی و اختلال عملکرد را در سیر بیماری نشان دهد (۲).

در یک پژوهش مروری همزمانی اختلالات دیگر روانپزشکی با اختلال دوقطبی بررسی شده است که همزمانی این اختلالات موجب شده شدت علائم بیماران افزایش یافته، از نظر درمان دارویی همکاری کمتری را نشان داده و میزان خودکشی در این بیماران افزایش یابد که در نتیجه با پیش‌آگهی بدتر مرتبط بوده است (۳).

وجود علائم اضطرابی در بیماران دوقطبی با سن شروع پایین‌تر بیماری همراه بوده و منجر به بروز حملات مختلط و شدیدتر با بی‌ثباتی در علائم، شدت علائم افسردگی، افزایش بیماری‌های طی، افزایش خطر اقدام به خودکشی، اختلال عملکرد بیشتر، کیفیت زندگی پایین‌تر و سیر بدتر بیماری همراه بوده است (۴-۱۱). درمان موثر اضطراب می‌تواند شدت اختلال دوقطبی را کاهش داده و موجب بهبود پاسخ به درمان و کاهش خطر خودکشی گردد (۵،۱۲).

بیماران دوقطبی در مجموع عملکرد شناختی ضعیف‌تری را به نسبت گروه کنترل سالم نشان داده‌اند (۱۳). تعدادی از

مطالعات نشان می‌دهند که بیماری دوقطبی منجر به اختلال در مسائل شغلی و ارتباطات اجتماعی می‌شود. کاهش عملکرد در این بیماران حتی در مرحله درمان نگه‌دارنده نه تنها به طور خاص به بیماری اصلی مربوط است بلکه به بیماری‌های همراه نیز مربوط می‌باشد (۱۴).

متأسفانه علی‌رغم شیوع بالای اختلال دوقطبی به‌طور کلی و حالات مختلط به‌طور اخص، مطالعات کنترل شده اندکی در این زمینه انجام شده است و نکات زیادی در مورد آن مبهم و ناشناخته باقی مانده است (۱۵).

در ایران تنها در یک مطالعه به هم‌ابتلائی اختلال وسواسی-جبری در مرحله مانیا اشاره شده است (۱۶) در حالی که در مورد همراهی علائم اضطراب و افسردگی و اختلال عملکرد کلی در مراحل مختلف بیماری دوقطبی تحقیقی انجام نگرفته است.

با توجه به اینکه وجود علائم اضطرابی و افسردگی در بیماران دوقطبی منجر به بروز حملات مختلط، افزایش میزان خودکشی، سوء مصرف مواد و اختلال عملکرد می‌گردد، انجام این مطالعه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

در این پژوهش میزان همراهی علائم اضطراب و افسردگی در بیماران دوقطبی بستری در بیمارستان شهید بهشتی کرمان و عملکرد آنان در دو گروه مرحله مختلط و مانیای کلاسیک مقایسه شده است.

## روش بررسی

پژوهش از نوع مطالعه مقطعی-تحلیلی می‌باشد. جامعه تحت مطالعه شامل تمامی بیماران با اختلال دوقطبی است که در بیمارستان شهید بهشتی دانشگاه علوم پزشکی کرمان از پاییز سال ۱۳۸۶ تا تابستان سال ۱۳۸۷ بستری گردیده‌اند.

پس از شرح حال و معاینه فیزیکی بیمارانی که تشخیص اختلال دوقطبی را در مصاحبه بر اساس ملاک‌های تشخیصی DSM IV توسط دو روانپزشک دریافت کردند در دو گروه قرار داده شدند. هم‌خوانی بین دو روانپزشک ۱۰۰٪

گذشته قضاوت می کند و این عملکرد به صورت ترکیبی از سه زمینه عمده کارکرد اجتماعی، شغلی و روانشناختی در نظر گرفته می شود. این مقیاس از ۰-۱۰۰ برآورد می شود و نمره ۱۰۰ در آن نشان دهنده بالاترین سطح عملکرد در سه زمینه مذکور است.

برای تحلیل داده ها آزمون  $t$ -test برای مقایسه میانگین نمرات در دو گروه از آزمون MANOVA و برای تطبیق متغیرها و حذف اثرات متغیرهای مخدوش کننده از آزمون ANCOVA استفاده شد. ضریب همبستگی پیرسون برای تعیین همبستگی بین متغیرها به کار برده شد. مقایسه متغیرهای اسمی با آزمون مجذور کای انجام شد. در مقایسه های رتبه ای از آزمون های Mann-Whitney و Wilcoxon استفاده شد.

### نتایج

از مجموع ۹۴ بیمار مبتلا به اختلال خلقی دو قطبی، ۴۸ نفر مانیا و ۴۶ نفر اختلال مختلط داشتند. در کل ۵۳/۲٪ (۵۰ نفر) مرد و ۴۶/۸٪ (۴۴ نفر) زن بودند. میانگین سنی ۳۲/۱±۱۱/۳ سال بود. خصوصیات دموگرافیک بیماران به تفکیک دو گروه در جدول شماره ۱ آورده شده است. همانطور که مشخص است این دو گروه از نظر خصوصیات دموگرافیک هیچ تفاوت معنی داری با هم ندارند.

میانگین نمره افسردگی هامیلتون در گروه مانیا ۲۳/۹±۶/۹ و در گروه مختلط ۳۴/۹±۸/۵ بود که اختلاف آماری معنی داری ( $P < 0/001$ ) با هم داشتند (نمودار ۱). میانگین نمره اضطراب هامیلتون نیز به طور معنی داری در گروه مختلط (۱۴/۷±۷/۱) در مقایسه با گروه مانیا (۲۲/۳±۷/۹) بالاتر بود (نمودار ۲).

عملکرد بیماران در هنگام بستری و ۶ ماه قبل از بستری بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت اما آزمون رتبه ای Wilcoxon در هر دو گروه بین عملکرد هنگام بستری و عملکرد ۶ ماه قبل اختلاف معنی داری نشان داد به طوری که

بود زیرا موارد مشکوک و غیرهمخوان در تشخیص از مطالعه حذف می شدند (۱۷).

افراد گروه اول در دوره مانیا و افراد گروه دوم در دوره مختلط بودند. افرادی که در دوره افسردگی بودند و افرادی که از نظر تشخیصی با هر نوع شک بالینی همراه بودند از مطالعه حذف گردیدند. سپس بیماران از نظر میزان افسردگی و اضطراب با استفاده از پرسش نامه های اضطراب و افسردگی هامیلتون تحت ارزیابی قرار گرفتند و همچنین از نظر میزان عملکرد براساس مقیاس کلی عملکرد DSM IV در زمان بیماری و طی ۶ ماه قبل از حمله بیماری ارزیابی شدند.

دو مقیاس درجه بندی کمی هامیلتون به گونه ای طراحی شده اند که ارزیاب پس از انجام مشاهدات بالینی به درجه بندی کمی علائم اضطراب و افسردگی در بیمار پردازد. مقیاس هامیلتون برای سنجش افسردگی (Hamilton Rating Scale for Depression) مقیاس ۲۴ ماده ای است که ضریب همبستگی ۰/۶۵ و ۰/۶۶، ضریب پایایی ۰/۸۹ داشته و مقیاس هامیلتون برای سنجش اضطراب (Hamilton Anxiety Rating Scale) مقیاس ۱۴ ماده ای است که ضریب همبستگی آن ۰/۷۵ و ضریب پایایی آن ۰/۸۵ گزارش شده است (۲۱-۱۸).

هر یک از پرسش های مقیاس افسردگی و اضطراب هامیلتون یک علامت به شمار می آید که دارای مقیاس درجه بندی ۰-۲ یا ۰-۴ است. مجموع فراوانی پاسخ ها به غیر از صفر منظور و برای محاسبه نمره مقیاس افسردگی و اضطراب نیز نمره های پرسش ها در پایان هر آزمون جمع شد و در کل نمره افسردگی و اضطراب حاصل از پرسشنامه ها مورد استفاده قرار گرفت.

مقیاس ارزیابی کلی عملکرد یا GAF (Global Assessment of Functioning) براساس محور پنجم DSM-IV در مورد سطح کلی عملکرد در یک دوره زمانی خاص، مثلاً سطح عملکرد بیمار در زمان ارزیابی یا بالاترین سطح عملکرد حداقل به مدت چند ماه در عرض سال

بیماران از مدل‌های خطی آنالیز واریانس استفاده شد. تحلیل بعد از تطبیق نمرات اضطراب و افسردگی باز هم اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد (جدول ۲).

عملکرد هنگام بستری چه در گروه مانیا و چه در گروه مختلط به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده بود ( $P < 0.001$ ).

با توجه به معنی‌دار بودن اختلاف دو گروه در زمینه افسردگی و اضطراب برای تطبیق این دو متغیر با عملکرد

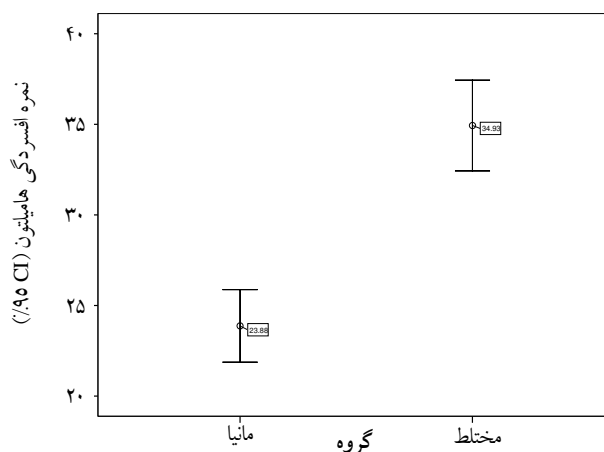
جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران شرکت کننده در مطالعه به تفکیک گروه تشخیصی

P value	گروه		متغیر
	مختلط	مانیا	
$X^2 = 2/057$	۲۱	۲۹	مرد
$P^* = 0/152$	۲۵	۱۹	زن
$T = 0/364$	$32/6 \pm 11/9$	$31/7 \pm 10/9$	سن (Mean $\pm$ SD)
	۱۸	۸	خانه‌دار
	۰	۱	نظامی
$X^2 = 8/188$	۳	۳	کارمند
$P = 0/146$	۱۰	۱۴	کارگر
	۱۵	۲۰	بیکار
	۰	۲	محصل
	۱۹	۲۴	مجرد
$X^2 = 37/664$	۲۱	۲۲	متاهل
$P = 0/288$	۳	۲	بیوه
	۳	۰	مطلقه
$X^2 = 1/154$	۲۹	۲۵	منفی
$P^* = 0/304$	۱۷	۲۳	مثبت
$X^2 = 2/033$	۳۵	۳۰	منفی
$P^* = 0/184$	۱۱	۱۸	مثبت
	۹	۴	بی سواد
$U = 93/5$	۱۰	۱۴	ابتدایی
$P^* = 0/188$	۲۶	۲۸	راهنمایی و دبیرستان
	۱	۲	دانشگاه

**جدول ۲.** تحلیل آنالیز چندمتغیره و تطبیق اثرات افسردگی و اضطراب بر روی عملکرد بیماران در دو گروه مورد مطالعه

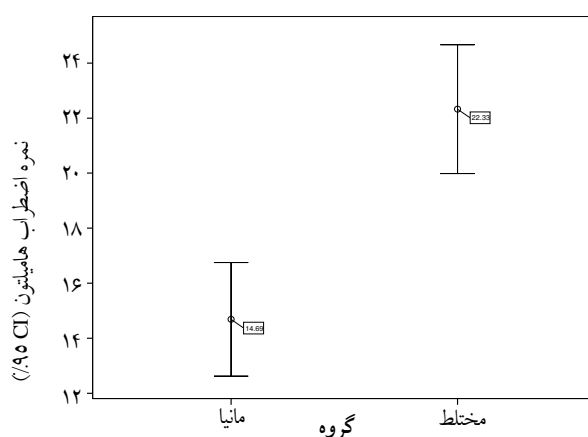
Pvalue	F	مقایسه دو گروه
۰/۴۳۱	۰/۶۲۶	

$$r^2 = 0/074$$



**نمودار ۱.** میانگین نمره افسردگی هامیلتون در گروه مانیا و در گروه

مختلط ( $P < 0/001$ )



**نمودار ۲.** میانگین نمره اضطراب هامیلتون در گروه مانیا و در گروه

مختلط ( $P < 0/001$ )

## بحث

بنا به نتایج این تحقیق، بیماران دوقطبی مختلط بستری شده در فاصله زمانی انجام پژوهش اغلب مؤنث بودند (۵۷ درصد) که با مطالعه انجام شده توسط گلدبرگ

(Goldberg) و همکاران که شیوع بالاتر دوره های مختلط را در زنان گزارش کرده اند همخوانی دارد (۲۲). بیماران اکثراً مجرد، بیکار و تحصیلات در سطح راهنمایی و دبیرستان داشتند.

در این بررسی، میانگین نمرات اضطراب و افسردگی هامیلتون در دو گروه مانیا و مختلط به طور معنی داری با هم اختلاف داشت و میزان اضطراب و افسردگی در گروه مختلط بالاتر بود که با بیشتر مطالعاتی که در این زمینه انجام شده همخوانی دارد (۱۱-۴).

در مطالعه گلدبرگ و همکاران بیماران مختلط اضطراب و بیقراری بیشتری را نسبت به بیماران مانیک نشان دادند که با مطالعه حاضر همخوانی دارد (۲۲). در پژوهشی در سال ۲۰۰۸ در کشور کانادا نشان داده شده که اختلالات اضطرابی به طور معنی داری با حملات مختلط همراه است (۵).

در مطالعه دیگری در برزیل اختلالات اضطرابی به طور مشخصی در حالات مختلط دیده شده و همراهی اضطراب با بی ثباتی در علائم، طولانی شدن حملات افسردگی و میزان بالاتر اقدام به خودکشی همراه بوده است (۶).

کاسیدی (Cassidy) و همکاران معتقدند اضطراب علامتی است که بیشتر می تواند به حالات مختلط مربوط باشد و از این نظر باید مورد توجه قرار گیرد (۲۳).

به علت همبودی (comorbidity) بیشتر اضطراب با اختلال مختلط برای این بیماران تشخیص اشتباه اختلال اضطرابی یا اختلال شخصیتی داده می شود (۲۴) و به علت تشخیص اشتباه تحت درمان مناسب قرار نمی گیرند و این مسئله موجب تغییر در سیر بیماری، عودهای مکرر و عدم بهبودی می گردد. از این رو تشخیص صحیح و درمان به موقع این شرایط همراه بیشترین اهمیت را در حالات مختلط دارا می باشد (۵).

به نظر می رسد این بیماران به علت اضطراب و عدم بهبودی به سوء مصرف مواد روی می آورند که خود

عملکرد با افزایش همبودی مختل گزارش شده (۱۴) که در مطالعه حاضر نیز با همراهی اضطراب و افسردگی، عملکرد دچار اختلال می‌شد.

قاعدتاً انتظار داریم بیماران مختلط به علت همبودی بیشتر، اختلال عملکرد بیشتر داشته باشند ولی از طرفی حمله مانیا نیز می‌تواند یک مختل کننده عملکرد به طور جدی باشد هر چند در این مطالعه شدت علائم مانیا سنجیده نشده است. به نظر می‌رسد گرچه عملکرد کلی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداده ولی در هر گروه از بیماران اختلال در زمینه‌هایی است که در این بیماران بیشتر مختل است. مثلاً در بیماران مانیا ممکن است رفتار در ارتباط با افزایش خلق یا هذیان و توهم بیشتر مشکل ساز باشد و در گروه بیماران مضطرب و افسرده رفتار متناسب با خلق بیماران موجب اختلال عملکرد شده باشد.

از محدودیت‌های این پژوهش ارزیابی نکردن شدت علائم مانیا می‌باشد که می‌تواند تأثیر زیادی در افت عملکرد بیماران داشته باشد. امکان دارد عدم تفاوت معنی‌دار در کاهش عملکرد بین دو گروه به دلیل بالا بودن شدت علائم مانیا در گروه مانیک و وجود علائم همراه افسردگی و اضطراب در گروه مختلط باشد.

با توجه به این که احتمالاً بیماران در حملات حاد مانیا در مقایسه با حملات مختلط سریع‌تر تحت درمان قرار می‌گیرند و سردرگمی تشخیصی کمتری دارند، انتظار می‌رود گرچه اختلال عملکرد در دوره حاد جدی و شدید باشد ولی در اختلال خلقی مختلط طول مدت اختلال عملکرد بیشتر باشد که در این مورد پیشنهاد می‌شود به صورت آینده‌نگر عملکرد کلی بیماران در مدت زمان طولانی‌تری مورد بررسی قرار گیرد.

### سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

موجب مشکلات تشخیصی و در نهایت درمانی بیشتر و بدتر شدن پیش آگهی آنان می‌گردد (۹،۲۵).

از آنجا که پیامد حالات مختلط عمدتاً بدتر از مانیا و افسردگی می‌باشد توجه به آن حائز اهمیت است. حالات مختلط دوقطبی به عنوان یک وضعیت دشوار در تقسیم‌بندی و شناسایی بیماری‌ها بوده و ناحیه فراموش شده تحقیقات درمانی باقی مانده است (۲۵،۲۶).

تشخیص دوقطبی مختلط در DSM IV و ICD 10 (Tenth revision of the International Classification of Diseases and Related Health problems) با توصیفات محدودی به کار رفته است و تحقیقات روی بیماران مبتلا به درک بهتر این اختلال در مرحله مختلط و علائم همراه کمک می‌کند (۲۷).

در این بررسی عملکرد بیماران دوقطبی در هر دو گروه مانیا و مختلط در هنگام بستری به طور معنی‌داری نسبت به ۶ ماه قبل از زمان بستری کاهش پیدا کرده بود که با مطالعه‌ای که در کشور ترکیه انجام شده و اختلال عملکرد در زمان حمله بیماری گزارش شده هم‌خوانی دارد (۲۸). اختلال دوقطبی با ناتوانی و اختلال عملکرد قابل توجه در بالغین همراه است و با فروکش کردن حمله بیماری عملکرد به طور قابل توجهی در این افراد اصلاح می‌گردد (۲۹).

علی‌رغم اینکه بین دو گروه بیماران مختلط و مانیک از نظر میزان افسردگی و اضطراب تفاوت معنی‌دار بود ولی عملکرد بیماران بین این دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

در پژوهشی در آمریکا اختلال دوقطبی نوع I و II با یکدیگر مقایسه شده و اختلال در عملکرد به طور همگام با افزایش شدت علائم خلقی افزایش یافته است (۳۰). در مطالعه بایر (Bauer) و همکاران با افزایش علائم افسردگی و مانیا، کیفیت زندگی، بدتر گزارش شده است (۳۱). در مطالعه حاجیک (Hajek) و همکاران کیفیت زندگی و

## The Evaluation of Anxiety, Depression and Global Assessment of Functioning in Bipolar Patients at Manic and Mixed Episodes

Parvaresh N., M.D.<sup>1</sup>, Ziaaddini H., M.D.<sup>2</sup>, Divsalar P., M.D.<sup>3\*</sup>, Ramezani M.A., Ph.D.<sup>4</sup>

1. Assistant Professor of Psychiatry, Afzalipour School of Medicine & Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
2. Associate Professor of Psychiatry, Afzalipour School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
3. Psychiatrist, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
4. Specialist in Social Medicine, Cardiovascular Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

\* Corresponding author, e-mail: pdivsalar@yahoo.com

(Received: 30 Nov. 2008 Accepted: 6 May 2009)

### Abstract

**Background and Aims:** This research is carried out with the aim of comparing anxiety, depression and global assessment of functioning between two groups of bipolar patients at mixed and manic episodes.

**Methods:** Using an analytical cross-sectional approach, a sample of 94 patients with mean age of 32 years old (Standard Deviation: 11.3), who had been categorically diagnosed with bipolar disorder using DSM-IV criteria and admitted in Shahid Beheshti Mental Hospital of Kerman /Iran from autumn 2007 to summer 2008 were analysed. These patients were grouped under two categories of Manic episode (n=48) and Mixed episode (n=46). Hamilton's Rating Scale for Depression (HRSD) and Hamilton's Anxiety Rating scale (HARS) tests were performed. Patients' functionality were rated during their illness and for the period of 6 months before their infirmity using "Global Assessment of Functioning" (GAF) scoring system. Multiple logistic regression analysis, t-test, ANCOVA, MANOVA and Pearson Correlation coefficient were used for data analysis.

**Results:** Mean Hamilton's depression scores in mixed and mania groups had a significant difference ( $P < 0.001$ ) and mean Hamilton's Anxiety score of Mania group was significantly higher than that of mixed group. Patients' functionality rate at the time of admission was reduced considerably comparing to the 6 months prior to the admission in both groups but at admission the functionality of the tow groups did not have a significant difference.

**Conclusion:** Both anxiety and depression in bipolar patients at mixed episode are higher than those in Patients at mania episode. Although the functionality of both of these groups reduces at the time of episode, there is no significant difference between these tow groups in their functionality rate.

**Keywords:** Bipolar disorder, Mania, Mixed disorder, Depression, Anxiety, Global Assessment of functioning

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2010; 17(2): 121-129

### References

1. Akiskal H.S., Albanese M.J., Grant B.F., Hill S.K., Iqbal Z., Judd L.L., et al. Mood disorders. In: Sadock B.J., Sadock V.A. (editors), *Synopsis of Psychiatry*. 10<sup>th</sup> ed., USA, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 2007; pp527-8.
2. Bauer M, Altshuler L, Evans D, Beresford T, Williford W, Hauger R. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005; 85(3): 301-15.

3. Krishnan K. psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 2005; 67(1): 1-8.
4. Keller M.B. Prevalence and impact of comorbid anxiety and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(1): 5-7.
5. Goldstein B.I., Levitt A.J. The specific burden of comorbid anxiety disorders and of substance use disorders in bipolar I disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10(1): 67-78.
6. Issler C.K., Sant'Anna M.K., Kapczinski F., Lafer B. Anxiety disorders comorbidity in bipolar disorder. *Rev Bras psiquiatr* 2004; 26(3): 31-6.
7. Feske U., Frank E., Mallinger A.G., Houck P.R., Fagiolini A., Shear M.K. et al. Anxiety as a correlate of response to the acute treatment of bipolar I disorder. *Am J psychiatry* 2000; 157(6): 956-62.
8. Sajatovic M., Kales H.C. Diagnosis and management of bipolar disorder with comorbid anxiety in the elderly. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(1): 21-7.
9. Lipski H., Bayle F. Bipolar disorders and psychiatric comorbidity. *Rev Prat* 2005; 55(5): 501-6.
10. Boylan K.R., Bieling P.J., Marriott M., Begin H., Young L.T., MacQueen G.M. Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(8): 1106-13
11. Gaudiano B.A., Miller I.W. Anxiety disorder comorbidity in Bipolar I Disorder: relationship to depression severity and treatment outcome. *Depress Anxiety* 2005; 21(2): 71-7.
12. Simon N.M., Otto M.W., Wisniewski S.R., Fossey M., Sagduyu K., Frank E., et. al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161(12): 2222-9.
13. Martinez-Aran A., Vieta E., Torrent C., Sanchez-Moreno J., Goikolea J.M., Salamero M., et al. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar disord* 2007; 9(1-2): 103-13.
14. Hajek T., Slaney C., Garnham J., Ruzickova M., Passmore M., Alda M. Clinical correlates of current level of functioning in primary care - treated bipolar patients. *Bipolar Disord* 2005; 7(3): 286-91.
15. Berk M., Dodd S., Malhi G.S. 'Bipolar missed states': the diagnosis and clinical salience of bipolar mixed states. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39(4): 215-21.
16. Shabbani A., Ataie M., Panaghi L. Obsessive Compulsive Disorder Comorbidity in Mania and Bipolar Patients' remission. *Tehran Univ Med J* 2005; 63(5): 386-91 [Persian].
17. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV. 4<sup>th</sup> ed., Washington DC., 2000; PP:382-92.
18. Tuzandehani H. Comparison between anxiety control and medication in anxiety disorder treatment and combination of them. M.Sc. Thesis, Tehran university, 1993; PP: 125-28 [Persian].
19. Fata L. Comparison between exposure therapy and Clomipramin OCD and combination of them. M.Sc. Thesis, Tehran university, 1991; PP:112-3 [Persian].
20. Ghorabi B. Consideration of cognitive models in patients with anxiety and depression comorbidity. M.Sc. Thesis, Tehran University, 1993; PP: 73-86 [Persian].



21. Yaghubi N., Atef V. Impression of cognitive behavior therapy in mood disorders. *Andishe raftar J* 2003; 2: 56-63 [Persian].
22. Goldberg J.F., Gamo J.L., Portera L., Leon A., kocsis J.H. Qualitative differences in Manic symptoms During Mixed versus pure Mania. In: Sadock B.J., Sadock V.A. (editors), *Comprehensive of Psychiatry*, 7<sup>th</sup> ed., USA, Lippincott William & Wilkins, 2000; pp 237-41.
23. Cassidy F., Yatham L.N., Berk M., Grof P. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation. *Bipolar Disord* 2008; 10(1): 131-43.
24. Hantouche E., Akiskal H., Azorin J., Chatenet-Duchene L., Lancrenon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: A report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord* 2006; 96(3): 225-32.
25. Hirschfeld R.M.A., Vornik L.A. Bipolar disorder costs and comorbidity. *Am J Manag Care* 2005; 11(3): 85-90.
26. Vieta E. Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev neurother* 2007; 5(1): 63-8.
27. Henry C., Bailara M.K., Desage A., Antoniol B. Multiplicity of syndromes associating manic and depressive symptoms : the need for a dimensional approach . *Encephale* 2006; 32: 351-5.
28. Aydemir O., Eren I., Savas H., Oguzhanoglu K.N., Kocal N., Ozguven H.D., et. Al. Development of a questionnaire to assess inter- episode functioning in bipolar disorder: bipolar disorder functioning questionnaire. *Turkish psychiatry* 2007; 18 (4) : 344-52.
29. Depp C.A., Davis C.E., Mittal D., Patterson T.L., Jeste D.V. Health – related quality of life and functioning of middle – aged and elderly adults with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(7): 215-21.
30. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J., Endicott J., Leon A.C., Solomon D.A., et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, Longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(12): 1322-30.
31. Bauer M.S., Simon G.E., Ludman E., Unutzer J. Bipolarity in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 2005; 187; 87-8.