

A mánia a hangulat hipertóniája?

Hasonlóságok és különbségek a bipoláris betegség és a hipertónia között

RIHMER ZOLTÁN¹, GONDA XÉNIA^{1,2,3}, DÖME PÉTER¹, HARMATI LÍDIA⁴, NEMCSIK JÁNOS^{5,6}

¹ Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika és Országos Pszichiátriai és Addiktológiai Intézet, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest

³ MTA-SE Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

⁴ Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Kardiológiai szakambulancia, Budapest

⁵ Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék, Budapest

⁶ Zuglói Egészségügyi Szolgálat (ZESZ), Budapest

A bipoláris betegség és a hipertónia között számos kórélettani hasonlóság mutatkozik. Így átfedéseket találunk genetikai háttérükben, az alapjukként szolgáló biológiai (többek között neurokémiai és neuroanatómiai) folyamatok és struktúrák eltéréseiben, a betegek személyiség- és temperamentum-vonásaiban, kiváltó tényezőikben és társbetegségeikben, illetve a terápiás válasz számos aspektusában. Közleményünkben továbbgondoljuk és bővebben kifejtjük egy nemrégiben publikált hipotézisünket, mely szerint ez a két bifázisos/kétirányú betegség közös eredetű lehet.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2017; 19(1): 23–36)

Kulcsszavak: bipoláris betegség, mánia, hipertónia, hipotézis

BEVEZETÉS

Athanasios Koukopoulos (1932-2013), a Rómában élő és dolgozó briliáns görög pszichiáter, kiváló klinikus és eredeti gondolkodó számos avantgárd ötleteinek egyike volt a mánia elsődlegességének hipotézise bipoláris (mániás-depressziós) betegségben (Koukopoulos és Ghaemi, 2009). Gondolkodásmódja, amelyet mindig klinikai megfigyelésekre alapozott, eredeti, szuggesztív és gondolatébresztő volt. Rá emlékezve szeretnénk bemutatni hipotézisünket, mely szerint a hipertónia és a mánia (a bipoláris betegség elsődleges komponense) közös patofiziológiai háttérrel, hasonló biológiai, genetikai és terápiás válaszban megnyilvánuló tulajdonságokkal bírhat.

Hipotézisünk első változata nyomtatott formában nemrégiben angol nyelven már megjelent (Rihmer et al., 2016). Jelen cikkünkben e hipotézis összefoglalását és továbbgondolását tárgyaljuk.

Hogyan lehet az etiológiai és patofiziológiai hasonlóságokat felmérni e között a két, klinikailag különböző betegség között? A klasszikus, XIX. század

végén született Robert Virchow-féle betegségentitás („ens morbi”) koncepció alapján az azonos a) genetika (öröklődés); b) keresztmetszeti klinikai kép; c) lefolyás; d) végállapot; e) boncolási lelet alapján tartozik két betegség azonos entitás kategóriába. Természetesen ez a koncepció a szomatikus betegségek kapcsán került kidolgozásra, de néhány módosítással a pszichiátriai kórképekre is megfeleltethető lehet.

1970-ben Robins és Guze (Robins és Guze, 1970) a mentális betegségek klasszifikációjának öt fázisát határozták meg: a) klinikum leírása, laboratóriumi vizsgálatok, egyéb, hasonló tünetekkel járó betegségek kizárása, lefolyás és családvizsgálat. Később a pszichiátriai betegségek külső validálásának kritériumai további bővítésen estek át és számos egyéb kritérium is beválasztásra került, mint a családi anamnézis és a genetikai vizsgálatok eredményei, a betegségkezdés életkori sajátosságai, biológiai háttér (beleértve a biomarkereket is), személyiség/temperamentum faktorok, kiváltó tényezők, terápiás válasz, társbetegségek és szövődmények (Akiskal, 1980; Kendell és Jablensky, 2003; Aboraya et al., 2005).

HASONLÓSÁGOK ÉS KÜLÖNBSÉGEK A MÁNIA (BIPOLÁRIS BETEGSÉG) ÉS A HIPERTÓNIA KÖZÖTT

1. Családi-genetikai vizsgálatok

Mind a mánia (bipoláris betegség) mind a hipertónia esetében előfordulhat családi halmozódás; mind a mániás, mind a hipertóniás beteg vérrokonainak szignifikánsan nagyobb az esélye a betegségek kifejlődésére a normál populációhoz képest (Goodwin et al., 2007; Dickson és Sigmund, 2006), de tudomásunk szerint nincsen olyan vizsgálat, amely a hipertónia családi halmozódását vizsgálta volna bipoláris betegek, vagy a bipoláris betegség családi halmozódását vizsgálta volna hipertóniások körében. Jóllehet, a Wellcome Trust Case Control Consortium betegein elvégzett genetikai vizsgálatok és egyéb felmérések is azt mutatják, hogy a bipoláris betegségnek és a hipertóniának vannak közös genetikai kapcsolódási pontjai (Ross, 2011; Schaub et al., 2009; Owusu et al., 2017).

2. Életkori sajátosságok

A bipoláris betegségnél jellemző a fiatalkori kezdet, különösen pozitív családi anamnézis esetén. Ezzel szemben a hipertónia jóval gyakoribb középkorú és annál idősebb betegeknél, előfordulása növekszik az életkorral, bár az utóbbi évtizedben az incidenciának növekedését figyelték meg kamaszkorú gyermekeknél és fiatal felnőtteknél is (Buck et al., 1987; Mancina et al., 2013). A vérnyomás életkorral való emelkedése normális vérnyomású egyéneknél is megfigyelhető (Buck et al., 1987). Ezzel szemben az ellenkező érvényes mániára és bipoláris betegségre; a mániás epizód vagy a bipoláris betegség mániás komponensének incidenciája és prevalenciája csökkenő tendenciát mutat az életkor előrehaladásával, míg a depressziós epizódok gyakoribbá válnak idősekben (Goodwin et al., 2007).

3. Biológiai háttér

A noradrenalin, a dopamin és a szerotonin egyaránt szerepet játszik a bipoláris betegség és a hipertónia kóreltani folyamataiban is. Mind a mániás epizód, mind a hipertónia esetén a centrális katekolaminerg rendszer túlműködése áll fenn. Mindezt a múlt század második felében egymástól függetlenül írták le a kardiológusok és a pszichiáterek. Megnövekedett szimpatikus tónus és a dopamin/noradrenalin és szerotonin rendszer működésavara került leírásra humán magasvérnyomás

betegségben, genetikai hátterű állatkísérletes hipertóniában és bipoláris betegségben egyaránt (Goodwin et al., 2007; Goldstein et al., 2009; Goldstein, 1981; Banday és Lokhandwala, 2008; Watts et al., 2012; van Enkhuizen et al., 2015; Vanhoutte et al., 1988; Lucki, 1998). Az 1950-es években izolált szerotonin neve abból a korai elképzelésből származik, miszerint annak fő funkciója az érfal tónusának növelése (Watts et al., 2012). Ugyan később ez az elképzelés megdőlt és kiderült, hogy a szerotonin nincs alapvető hatással a vérnyomásra, de a noradrenalinhoz és a dopaminhoz hasonlóan fontos szerepet tölt be a hangulat, a kognitív funkciók, a szorongás, az alvás, az étvágy, a szexualitás és az agresszió szabályozásában (Lucki, 1998). A katekolaminok fontos szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában, amit többek között az a tény is bizonyít, hogy a dopamin és a noradrenalin a kórosan alacsony vérnyomás emelésére leggyakrabban használt és leggyorsabban ható gyógyszerek (De Backer et al., 2010). Ha a katekolaminerg-acetilkinerg hipotézis, amely szerint a mánia a katekolaminerg rendszer, míg a depresszió az acetilkinerg rendszer túlműködésével jellemezhető (van Enkhuizen et al., 2015) helytálló, és feltételezzük a bipoláris betegség és a hipertónia párhuzamát, akkor ennek alapján az acetilkinerg szerepet kellene játszani a vérnyomás szabályozásában. Bár ez igaz, de a hatás iránya ellentétes azzal, ami a hipotézisünk alapján elvárható lenne; a kinerg rendszer manipulálása mind kolinomimetikumokkal, mind pedig kolinészteráz-gátlókkal emeli a vérnyomást, míg a muszkarin antagonisták csökkentik a vérnyomást (Brezinoff és Coram, 1982; Drevets et al., 2013; Vesalainen et al., 1998). A várttal szemben fordított irányú hatás magyarázatai lehetnek az időskori depressziós betegekben megfigyelhető strukturális és funkcionális érelváltozások, melyek a mikrocirkuláció acetilkinerg adott hibás válaszreakciójához vezetnek (Greenstein et al., 2010). Az, hogy ez a jelenség bipoláris betegségben is fennáll-e, további vizsgálatokat igényel.

A neurotróp molekulák olyan növekedési faktorok, melyek az idegrendszerben hatva a neuronok növekedését, differenciálódását és túlélését befolyásolják (Blum és Konnerth, 2005). A brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ennek a családnak az egyik tagja szintén kapcsolódási pont lehet a bipoláris betegség és a hipertónia között. Bipoláris betegségben a szérum és a plazma BDNF is csökkent mind mániás, mind depressziós epizód esetén, normál szintű eutímiában, a plazma BDNF pedig a betegség aktivitásának potenciális biomarkere (Fernandes et al., 2015). A neurotróp hatása mellett a BDNF

proangiogenetikus tulajdonsággal is rendelkezik és az endotheliális sejtek is termelik (Helan et al., 2014). Magasabb szérumszintje csökkent kardiovaszkuláris morbiditással és mortalitással jár együtt (Kaess et al., 2015), emellett csökkent szintje a stroke/TIA emelkedett rizikójával is kapcsolatba hozható (Pikula et al., 2013). A munkacsoportunk által a szérumszint BDNF szint krónikus hipertóniás betegekben és egészségesekben való vizsgálata azt igazolta, hogy hipertóniában a szérumszint BDNF szint emelkedett és a hipertím affektív temperamentum pontszám ennek az emelkedésnek a független prediktora (Nemcsik et al., 2016). Mindezek alapján a BDNF változása azonos irányúnak tűnik hipertóniában és mániában, de a kapcsolat pontos jellegét hipertóniás bipoláris betegek vizsgálata tisztázhatja.

4. Közös agyi kapcsolódási pontok

A fehérállományi léziók (WML) gyakoribbak bipoláris betegségben és/vagy hipertóniában szenvedő betegekben az átlag populációhoz képest (de Leeuw et al., 2002; Serafini et al., 2014). Előfordulhat, hogy a WML bipoláris betegségben való gyakoribb megjelenése csak a hipertóniával (hipotézisünknek megfelelően) vagy egyéb WML-lel gyakran társuló (pl. diabétesz) kórállapottal való gyakori együttes előfordulás eredménye. Egy nemrégiben publikált vizsgálat ezzel szemben azt igazolta, hogy a mániás és depressziós epizódok száma korrelál a WML gyakoriságával, de a kapcsolat erősebbnek tűnik a mánia vonatkozásában (Birner et al., 2015). Ez az eredmény támogatja a hipotézisünket, mely szerint a mánia szorosabb kapcsolatot mutathat a kardiovaszkuláris betegségekkel (a hipertóniát is beleértve), mint a depresszió.

A bipoláris betegség és a hipertónia központi idegrendszeri patofiziológiájában is megfigyelhető hasonlóságok. A kapcsolódási pont a limbikus rendszeren belül az amygdala lehet. Az amygdala az agy „érzelmi központja”, ami kulcsszerepet játszik a bejövő jelekre adott érzelmi válaszok szabályozásában (Davern és Head, 2011). Bipoláris betegségben az amygdala strukturális és funkcionális eltérései is megfigyelhetők, melyek a csökkent térfogatban és az érzelmi stimulusokra adott fokozott válaszkészségben nyilvánulnak meg (Kalmar et al., 2009). Emellett bipoláris betegségben az amygdala-prefrontális kortex kapcsolatok megszűnését is leírták (Anand et al., 2009; Anticevic et al., 2013). Az amygdala centrális és mediális nukleuszai fontos szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában és olyan kórélettani folyamatokban, mint a hipertónia (Davern és Head,

2011; Saha, 2005). Emellett egy frissen publikált vizsgálatban az amygdala aktivitása részben csontvelői és gyulladásos folyamatok befolyásolásán keresztül a kardiovaszkuláris események prediktorának bizonyult (Tawakol et al., 2017). Úgy tűnik tehát, hogy az amygdala mind a bipoláris betegség, mind a hipertónia patofiziológiájában szerepet játszik, bár struktúrája és funkciója ebben az összetett vonatkozásban még nem volt vizsgálva.

5. Személyiség és temperamentum

A személyiség és különösképpen a temperamentum szilárd biológiai és genetikai háttérrel rendelkezik és ennek tudható be, hogy az alapvető, temperamentumból fakadó jellemvonások az életkortól függetlenül stabilak (Rihmer et al., 2010). A piknikus alkat, a ciklotím affektív temperamentum és a mániás-depressziós betegség közötti kapcsolatot először Kretschmer írta le 1936-ban (Kretschmer, 1936), aki elsőként hozta összefüggésbe a testalkatot és a test fizikai jellemzőit a személyiségtípusokkal és ugyanakkor a mentális betegségekkel is. Például rámutatott a bipolaritás („cirkuláló örültség”, bipoláris betegség) obezitással, érlemeszesedéssel, hipertóniával és vérzéses stroke-kal való kapcsolatára. Ezt az elméletet számos rákövetkező vizsgálat is alátámasztotta többek között egy friss tanulmány, amely igazolta, hogy a hipertónia az átlagosnál nagyobb gyakorisággal van jelen bipoláris vagy szorongó betegekben, de ez nem jellemző az unipoláris depresszióra vagy a szkizofréniára (Johannessen et al., 2006b).

A személyiségtípusok olyan negatív irányú vonásai, mint a harag, az ellenségeskedés vagy a szorongás kapcsolatban állnak mind a bipoláris betegséggel (Johnson és Carver, 2016; Lahera et al., 2015), mind a koszorúér betegséggel (Smith és Ruiz, 2002; Suls és Bunde, 2005), valamint ezeknek a személyiségvonások kardiovaszkuláris kimenetellel való kapcsolata is igazolást nyert (Chida és Steptoe, 2009; Williams et al., 2002).

Az affektív temperamentumok (depresszív, hipertím, ciklotím, irritábilis és szorongó) a major unipoláris és bipoláris hangulatzavarok enyhébb formái és prekursorai. Evolúciós szempontból alapvetően két temperamentum létezik: a hipertím és a depresszív. A ciklotím temperamentum az egymást követő, míg az irritábilis az egyidőben jelen levő enyhe, szubklinikus mánia és depresszió tüneteit mutatja (Rihmer et al., 2010).

A ciklotím temperamentum és a hipertónia kapcsolatát sikerült kimutatnunk háziiorvosi praxis be-

tegin elvégzett vizsgálatunkban (Eory et al., 2014a). Emellett a ciklotím temperamentum a kardiovaszkuláris szövődmények (miokardiális infarktus, angina pectoris) prediktora volt a depressziótól, életkortól, nemtől, dohányzástól függetlenül (Eory et al., 2014b). Ezen túlmenően krónikus hipertóniás betegekben a ciklotím temperamentum pontszám független, pozitív irányú kapcsolata volt kimutatható a brachiális szisztolés vérnyomással, míg a hipertím temperamentum pontszám negatív kapcsolatot mutatott a pulzushullám visszaverődést jellemző augmentációs indexszel (Laszlo et al., 2016).

Egy hosszútávú követéses vizsgálat során, melyben több, mint 9000, 16 és 30 év közötti férfit vizsgáltak, azt találták, hogy a kardiovaszkuláris halálozás a vizsgált tíz temperamentum típus közül csak eggyel, a hipomániával mutatott kapcsolatot (relatív rizikó: 1,90 (CI: 1,05–3,44)) és a halálozás szoros kapcsolatban állt a hipertóniával (McCarron et al., 2003).

Mindezek az eredmények arra utalnak, hogy a hipertónia és a kardiovaszkuláris betegségek kezelése és gondozása terén a hagyományos fizikális és gyógyszeres beavatkozások mellett nagyobb hangsúlyt kellene fektetni a pszichológiai paraméterek felmérésére is.

6. Hajlamosító tényezők

- a) A pszichostimulánsok, mint az amfetamin, a kokain vagy az ecstasy, amelyek növelik az extracelluláris dopamin és noradrenalin koncentrációt és így a vérnyomást (Ghuran és Nolan, 2000), szintén kiválthatnak mániás állapotot, illetve a mánia tüneteit (Jacobs és Silverstone, 1986; Malison et al., 1995). Emellett az amfetamin adagolás elfogadott állatkísérletes modellje a mániának (de Souza Gomes et al., 2015; Logan és McClung, 2015; Wu et al., 2015). Ugyanakkor a levodopa gyakran provokál mániát, de inkább csökkenti, mintsem növelné a vérnyomást (Beaulieu-Boire és Lang, 2015; Halbig és Koller, 2007). A szelektív noradrenalin visszavétel gátló atomoxetinről szintén leírták, hogy kiválthat (hipo)mániát figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarban szenvedő betegekben, valamint, hogy emeli a vérnyomást (Guney és Uneri, 2014; Martinez-Raga et al., 2013; Ramirez et al., 2014).
- b) A yohimbin (α_2 adrenoreceptor antagonist, működési mechanizmusa a clonidinnal ellentétes) antidepresszáns hatású (ahogy a Biblia is említi) (Husain et al., 2015), korábban afrodisziákumként is használatos volt (Sanacora et al., 2004)
- és szintén emeli a vérnyomást hipertóniásokban (Grossman et al., 1993) és normotenzív alanyokban egyaránt (Goldberg et al., 1983). Jóllehet a mianszerin és a mirtazapin szintén preszinaptikus α_2 adrenoreceptor antagonist, de számos egyéb neurotranszmitter receptoron is kifejti hatásukat. Ennek megfelelően a vérnyomásra kifejtett hatásuk nem csak az α_2 adrenoreceptor blokkolással függ össze, és eltérhet a yohimbin hatásától (például a mirtazapin típusosan csökkenti a vérnyomást) (Demling, 1993; Stahl, 2013; Taylor, 2008).
- c) A kettős hatású antidepresszánsok (például a szerotonin/noradrenalin visszavétel gátlók, mint a venlafaxin és a duloxetine és az összes triciklusos antidepresszívum, különösképp a noradrenalin visszavétel gátló desipramin) gyakrabban idéznek elő mániát, mint a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (SSRI-k) és a venlafaxin és a duloxetine kezelés mellett szintén gyakoribb a vérnyomás emelkedés az SSRI-okkal összehasonlítva (Goodwin et al., 2007; Licht et al., 2009; Taylor, 2008; Thase, 1998). Ez a jelenség alátámasztja azt a régi elméletet, mely szerint a mánia a noradrenerg és a dopaminerg rendszer túlműködésével áll kapcsolatban, míg a szerotonerg rendszer kevésbé involvált (van Enkhuizen et al., 2015). A triciklusos antidepresszívumok esetében a noradrenalin visszavételét gátló hatás okozta vérnyomás emelkedést az α_1 blokkoló hatásuk okozta hipotóniás válasz felülírja, ami magyarázza az imipramin és a venlafaxin közötti fő különbséget. Érdekes viszont, hogy noradrenalin-dopamin visszavétel gátló bupropion nem rendelkezik jelentős vérnyomás-emelő tulajdonsággal és a bupropion-indukálta (hipo)mániás mellékhatás is nagyon ritka (Fava et al., 2005; Goodwin et al., 2007; Thase et al., 2008).
- d) Az alvásmegvonás és az inszomnia a megnövekedett centrális szimpatikus/katekolaminerg aktivitás következtében a hipertónia és a mánia, illetve a hipomániás epizódok számát is növeli (Calhoun és Harding, 2010; Goodwin et al., 2007). Az alvásmegvonás, ami a depresszió hatékony kezelési módja, (hipo)mániás epizódot is kiválthat (Goodwin et al., 2007).
- e) A stresszes élethelyzetek (mind akut, mind krónikus formában), melyek gyakran az alvásidő csökkenésével vagy inszomniával járnak, nagyon gyakran társulnak mániával vagy hipertónia betegséggel (Osti et al., 1980; Proudfoot et al., 2011;

Sparrenberger et al., 2009). Emellett a gyermekkori hányattatások és a kori életkorban elszenvedett stressz – amelyek inkább hajlamosító, mint kiváltó tényezők – gyakrabban kerülnek felszínre hipertóniásoknál (Alastalo et al., 2013; Riley et al., 2010) és bipoláris betegségben szenvedők-nél is (Carballo et al., 2008; Maniglio, 2013) az átlagpopulációval összehasonlítva. Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a kora életkori negatív életesemények nem specifikusak bipoláris betegségre, miután hasonlóan gyakran fellelhetők számos egyéb pszichiátriai kórképben szenvedőnél is (Maniglio, 2013).

7. Lefolyás

Jelentős különbség van a lefolyás tekintetében a bipoláris betegség és a hipertónia között. Míg a hipertónia krónikus állapot viszonylag kevés fluktuációval, addig a mánia (bipoláris betegség) legtöbbször epizodikus és gyakrabban váltakozik a depresszió különböző súlyosságú tüneteivel (Goodwin et al., 2007). Krónikus jellege mellett a hipertóniás betegek vérnyomásértékeire téli emelkedés és nyári csökkenés jellemző az egyenlítőtől délre és északra egyaránt, amit feltehetőleg a rizikófaktorok évszakonkénti változása okoz (Fares, 2013). Ezzel szemben a mániás epizódok előfordulási gyakorisága ellentétes szezonális eloszlást mutat (Goodwin et al., 2007).

Amíg a bipoláris betegségben egyszerre lehetnek jelen depressziós és mániás tünetek (Akiskal et al., 2005), addig hipertónia és hipotónia egyidejű jelenléte nem lehetséges. Ugyanakkor elsősorban hipovolémia, gyógyszerhatás, bizonyos szívbetegségek vagy neurológiai eltérések (Parkinson-kór, diabéteszes neuropátia) esetén gyakori az ülve vagy fekvve mért hipertónia melletti ortosztatikus (álló testhelyzetben jelentkező) hipotónia, ami az érintett betegek emelkedett mortalitása miatt mindenképpen figyelmet érdemel (Gibbons et al., 2017).

Hipertóniás betegek-nél a prognózist nagyban meghatározza a pulzusnyomás, amelynek az értékét a szisztolés és a diasztolés vérnyomásértékek különbségeként kapjuk meg. Ennek a paraméternek a fontossága abban nyilvánul meg, hogy a célszerveken jelentkező pulzatilis károsító hatást jellemzi. Prognosztikai értéke kiemelt izolált szisztolés hipertónia esetén és idősekben, ahol 60 Hgmm feletti értéke a célszervkárosodás jelzője (Mancia et al., 2013). Amíg hipertóniában a vérnyomásváltozás pulzatilitása jellemzésének már komoly tudományos háttere van, addig bipoláris betegségben a pulzatilitás, vagyis

a hangulatingadozások mértékének pontosabb vizsgálata mostanában kezd a kutatások fókuszába kerülni, miután felmerült, hogy a hangulati skála napi változásának követése hasznos lehet a személyre szabott terápia kialakításában, így a terápiás válasz javításában (Holmes et al., 2016).

A hipertóniáról közismert, hogy kardiovaszkuláris halálozásra hajlamosító lényeges faktor (Mancia et al., 2013). Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy bipoláris betegek-nél a kardiovaszkuláris betegségek okozta mortalitás duplája annak, ami az átlagpopulációra kidolgozott becslési módszerek alapján elvárható volna és ez összefügg a mániás tünetek súlyosságával (Murray et al., 2009). Az érkárosodás mértéke és a hipomániás/mániás tünetek súlyossága között is összefüggést találtak (Fiedorowicz et al., 2012), valamint bipoláris betegségben az artériás érfalmerevség fokozódása, vagyis a korai vaszkuláris öregedés is leírásra került (Sodhi et al., 2012). Egy reprezentatív populációs mintán végzett vizsgálat felvetette a nemek közötti különbségek és az együttesen jelen levő szorongás befolyásoló hatását a bipoláris betegség és a vaszkuláris károsodások vonatkozásában (Fiedorowicz et al., 2011).

8. Terápiás válasz

Néhány antihipertenzív gyógyszer a mánia gyógyításában is hatékony. Miután a mánia a centrális noradrenalin és/vagy dopamin rendszer túlműködésével jellemezhető, így azok az antihipertenzív gyógyszerek, amelyek ezen neurotranszmitterek blokkolásán keresztül hatnak a mánia kezelésében is hatékonyak lehetnek. Korai klinikai megfigyelések alapján sokukról igazolódott (kalcium csatorna blokkolók, propranolol, clonidin, különösképpen a reserpin), hogy antimániás aktivitás mellett depressziót is kiválthatnak (Freis, 1954; Lindberg et al., 1998; Stanton, 1998). Jóllehet, ezeknek a gyógyszereknek a depressziót kiváltó hatását későbbi vizsgálatok nem támasztották alá (Baumeister et al., 2003; Ko et al., 2002; Rogers és Pies, 2008), de egy frissen publikált vizsgálat ez ismételt felvetette. Ebben a szerzők monoterápiában részeseülő hipertóniás betegek hangulatzavarok miatti hospitalizációit tanulmányozták és azt találták, hogy az angiotenzin konvertáz enzim (ACE)-gátló vagy angiotenzin receptor blokkoló (ARB) kezelésben részesülő betegek-nél alacsonyabb, míg béta-blokkolót vagy kalcium csatorna-blokkolót szedő betegek-nél magasabb volt a kórházi kezeléseik száma (Boal et al., 2016). Sajnos külön diagnózisra lebontva nem elemezték a major depresszió vagy a bipoláris betegség miatti

hospitalizáció és az antihipertenzív monoterápia összefüggését, de ha egyéb vizsgálatok is igazolják ezt a megfigyelést, az segítséget nyújthat a hangulatzavar miatt is kezelt hipertóniás betegek antihipertenzív gyógyszerválasztásában. Ugyanakkor a hangulatzavarokra alkalmazott pszichotróp szerek is lehetnek negatív hatással a kardiovaszkuláris betegségekre, ahogy azt egy nemrégiben publikált keresztmetszeti vizsgálat sejteti (Martin et al., 2016).

Tekintsük most át a különböző antihipertenzív gyógyszer-családok mánia kezelésében való hasznának eddigi eredményeit:

- a) A kalcium-csatorna blokkolók közül a verapamil (amelyik a vér-agy gáton nem jut át) és a nimodipin (a leginkább zsiróldékony kalcium csatorna blokkoló a legnagyobb agyi penetráló képességel) hatékonyak lehetnek a mánia kezelésében, de az eredmények nem egyértelműek (Brunet et al., 1990; Dose et al., 1985; Giannini et al., 1984; Gitlin, 2006; Hoschl és Kozeny, 1989).
- b) A béta receptor blokkolók közül a propranolol néhány vizsgálat alapján szintén hatékonyak bizonyult a mánia kezelésében, ezzel szemben néhány esetleírás propranolol-indukálta mániát mutat be (Emrich et al., 1979; Moller et al., 1979; Patterson, 1984; Shahrabaki et al., 2013). Preklinikai eredmények a carvedilol mániában való hatásosságára utalnak (de Souza et al., 2015).
- c) A preszinaptikus α_2 agonista clonidin, ami a noradrenalin kibocsátást gátolja, egyrészt antihipertenzív szer, ugyanakkor mánia esetén is hatékony (Hardy et al., 1986; MacDougall et al., 1970; Tudorache és Diaciov, 1991).
- d) A reserpin, ami kiüríti a katekolamin raktárakat, a múlt század ötvenes éveiben széles körben volt használatos a hipertónia (Wilkins és Judson, 1953) és a mánia (Watt, 1958) kezelésére és újabban ismét felmerült alkalmazása gyógyszer rezisztens mániás állapotban (Eloff és Esterhuysen, 2014). A reserpin régi megfigyelések alapján depressziót is kiválthat, amint az hipertóniásokon hosszú ideig tartó, nagy dózisu kezelés mellett leírásra került (Freis, 1954). Jóllehet manapság néhány kutató megkérdőjelezi a reserpin-kiváltotta depresszió létét (Baumeister et al., 2003).
- e) Az alfa-metildopa (dopa-dekarboxiláz gátló), ami egy centrális katekolamin és szerotonin szintet

cökkentő antihipertenzív szer, még kevésbé volt tanulmányozva a mánia kezelésére (Wolf és Bobik, 1989). Elméletileg (hatásmechanizmusa alapján) az alfa-metildopának antimániás tulajdonságokkal kellene rendelkeznie. Ezzel szemben egy kis vizsgálat, mely során három mániás beteget kezeltek, nem igazolta az alfa-metildopa hatékonyságát a mánia kezelésére, de a farmakológiai hatása igazolódott a vérnyomás-csökkenés bekövetkeztével (Mosher et al., 1966). Természetesen ezt az eredményt kritikával kell kezelni a kevés bevont beteg miatt.

Érdekes módon az α_1 adrenerg gátló antihipertenzív gyógyszerekkel még nem történtek vizsgálatok a mánia kezelését illetően, de több vizsgálat elérhető a poszttraumás stressz szindróma kezelésében való hasznukról (Fitzgerald, 2015).

Azok az antihipertenzív gyógyszerek, melyek nem a centrális katekolamin rendszeren keresztül hatnak még soha nem voltak tesztelve humán vizsgálatokban a mánia kezelésének irányában és valószínűsíthető, hogy hatástalanok a mániás állapot kezelésében. Ugyanakkor a legfrissebb eredmények alapján úgy tűnik, hogy az angiotenzinrendszer számos agyi hatással is rendelkezik, beleértve a noradrenalin felépülésének és kibocsátásának gátlását (Ang-(1-7) hatás), vagy a noradrenalin kibocsátást elősegítő hatást (Ang II) (Gironacci, 2015).

- f) Az ACE-gátlók még nem voltak kipróbálva a mánia kezelésében és az ACE-gátlók depressziót kiváltó hatása sem ismert. Sőt, captopril adására mellett hangulatjavító hatásról is beszámoltak (Cohen és Zubenko, 1988; Deicken, 1986; Zubenko és Nixon, 1984), valamint captopril-kiváltotta mániás esetekről is tudunk (Gajula és Berlin, 1993; Peet és Peters, 1995).
- g) Az ARB-k, mint a losartan vagy a valsartan általánosságban jól tolerálható gyógyszerek és a depressziót provokáló hatásuk is csak a placebóval megegyező mértékű (Burnier és Brunner, 1998). Emellett a candesartan antimániás hatását igazolták állatkísérletes mánia modellben (de Souza Gomes et al., 2015).

9. Társbetegségek

Számos vizsgálat eredménye utal arra, hogy a szorongásos zavarral, szkizofréniával vagy unipoláris depresszióval összehasonlítva a hipertónia jóval

gyakrabban fordul elő bipoláris betegséggel együtt (különösen, ha a bipoláris spektrumba tartozó betegeket is bipolárisként számítjuk) (Goldstein et al., 2009; Johannessen et al., 2006a; Klumpers et al., 2004; Weiner et al., 2011). Nemrégiben egy ezzel ellentétes eredményű vizsgálat került publikálásra, mely szerint a hipertónia és a depresszió együttes előfordulásának nagyobb a gyakorisága a hipertónia és bipoláris betegség együttes előfordulásánál (Sandstrom et al., 2016). A vizsgálat gyengéje, hogy bár populációs szintű, de háziorvosi és kórházi diagnózis kódokon alapszik, mely magában rejti a kódolásbeli hibák lehetőségét.

Ugyanakkor a hipertónia és a bipoláris betegség együttes előfordulása mellett több vizsgálat bizonyítja, hogy az alacsony vérnyomás és a depresszió között is létezik kapcsolat, miután a kiindulási depresszió alacsony vérnyomáshoz vezethet és fordítva, az alacsony vérnyomású egyéneknek nagyobb az esélye a depresszióra (Ginty et al., 2013; Hammerton et al., 2013; Hildrum et al., 2008; Hildrum et al., 2007; Licht et al., 2009; Paterniti et al., 2000; Tikhonoff et al., 2014). Ezen túlmenően a fennálló hipertónia a bipoláris betegség kialakulásának is rizikófaktora, de nem jelent emelkedett rizikót a depressziós epizódok ismétlődése szempontjából (Jerrell et al., 2010). Előzetes eredmények arra is utalnak, hogy magas vérnyomású betegekben a mánia is súlyosabb formában jelentkezik (Forty et al., 2014). Ugyanakkor tudomásunk szerint idáig nem volt olyan vizsgálat, amely a bipoláris betegek vérnyomását vizsgálta volna a bipoláris betegség különböző fázisaiban (mánia-eutímia-depresszió).

Számos pszichiátriai vagy organikus betegség együttes előfordulása is gyakoribb bipoláris betegséggel és hipertóniával, ugyanakkor ezek a kórállapotok ritkábban társulnak unipoláris depresszióval.

- a) Tanulmányok igazolták, hogy a pánik betegség/roham szignifikánsan gyakoribb mind bipoláris betegségben (Baethge et al., 2009; Diaz et al., 2009) mind pedig hipertónia esetén (Davies et al., 1999; Kaplan, 1997). Emellett bipoláris betegeknél a depresszív epizód alatt fellépő pánik roham a (hipo)mániás váltás előjele lehet (Niitsu et al., 2015).
- b) A bipoláris betegség és a hipertónia is emeli a stroke rizikót (Allen és Bayraktutan, 2008; Prieto et al., 2014) és ez az összefüggés erősebb, mint a stroke és az unipoláris depresszió vonatkozásában (Chiu et al., 2015).
- c) A dohányzás prevalenciája jelentősen emelkedett mind bipoláris betegségben, mind hipertóniában (Baethge et al., 2009; Diaz et al., 2009; Thawornchaisit et al., 2013). Felmerült a dohányzásra és a depresszióra/bipoláris betegségre való hajlam közös genetikai háttere is (Fergusson et al., 2003; Jackson et al., 2013; Kendler et al., 1993).
- d) A 2-es típusú cukorbetegség háromszor gyakrabban fordul elő bipoláris betegségben az átlag populációhoz képest (Calkin et al., 2013), valamint szoros összefüggést mutat a kardiovaszkuláris betegséggel (Chen et al., 2017). A diabetesz hipertóniában is gyakoribb (Reaven, 2011), emellett a hipertónia és a diabetesz etiológiája és patofiziológiája is sok hasonlóságot mutat (Cheung és Li, 2012).
- e) Emelkedett a hipertónia rizikója azokban az egyéneknél, akik nagy mennyiségű alkoholt fogyasztanak. Az alkoholizmus a bipoláris betegségnek és a hipertóniának is társbetegsége. Ezt a kapcsolatot különböző rasszokban keresztmetszeti és követéses vizsgálatok is igazolták és az összefüggés az alkohol típusától, a testsúlytól, az iskolázottságtól, a dohányzástól és a sóbeviteltől függetlenül is fennáll (Fuchs et al., 2001; Goodwin et al., 2007). Ezzel kapcsolatban felmerülhet az a kritikus vélemény, hogy az alkoholizmus gyakoriságánál fogva számos egyéb betegséggel is társul. Ezt cáfolja a tény, hogy az alkoholizmus együttes előfordulása sokkal jellemzőbb a bipoláris betegségre, mint az unipoláris depresszióra (Frye et al., 2003; Goodwin et al., 2007; Klimkiewicz et al., 2015) és az alkoholizmus jóval gyakoribb olyan bipoláris betegeknél, akiknél a (hipo)mániás epizódok predominálnak (összehasonlítva azokkal, akikben a depressziós epizódok predominanciája figyelhető meg) (Azorin et al., 2015).
- f) Az obstruktív alvási apnoe (OSAS) nagyon gyakran jár együtt hipertóniával (Parati et al., 2014) és arra is van adat, hogy az OSAS prevalenciája jelentősen emelkedett bipoláris betegségben (Kelly et al., 2013).
- g) Végül, a metabolikus szindróma, az elhízás és az inzulin rezisztencia a hipertóniával való szoros kapcsolata mellett gyakoribb nem kezelt bipoláris betegeknél is a kontrollokhoz képest (Guha et al., 2014; Maina et al., 2008). Ugyanakkor bipoláris betegségben az aktuális hangulati állapot nem

volt a metabolikus szindróma vagy az inzulin rezisztencia együttes előfordulásának a prediktora (Guha et al., 2014).

A társbetegségek kezelésének fontosságára hívja fel a figyelmet az a frissen publikált vizsgálat, melyben bipoláris I-es típusú betegeket követtek és a szívinfarktus/stroke bekövetkeztét regisztrálták. Az eredmények azt igazolták, hogy kontroll csoporttal összehasonlítva bipoláris I-es típusú betegségben emelkedett a szívinfarktus/stroke rizikója, de a kapcsolat nem volt szignifikáns, ha figyelembe vették a dohányzás, az alkohol fogyasztás, a hipertónia és a cukorbetegség együttes előfordulását, vagyis az emelkedett kardiovaszkuláris rizikó feltehetőleg ezen társbetegségek károsító hatásán keresztül nyilvánult meg (Prieto et al., 2016).

Ahogy a hipotézisünkben eddig kifejtettük, a bipoláris betegség és a hipertónia társbetegségei közötti kapcsolat a bipoláris betegség (hipo)mániás fázisán keresztül valósul meg. A hipertónia prevalenciája alacsonyabb unipoláris betegségben, mint bipolárisban (Weiner et al., 2011; Yates és Wallace, 1987). Emellett a dohányzás (Baethge et al., 2009; Diaz et al., 2009; Lasser et al., 2000; Mendelsohn et al., 2015), a pánikbetegség (Perugi és Toni, 2012; Simon és Fischmann, 2005), a 2-es típusú diabétesz (Bai et al., 2013; Forty et al., 2014), az OSAS (Schroder és O'Hara, 2005) és a metabolikus szindróma (Maina et al., 2008) előfordulása is ritkább unipoláris depresszióban, mint bipoláris betegségben. A metabolikus szindróma bipoláris betegségben való gyakoribb előfordulását magyarázhatja az unipoláris depresszióhoz képesti gyakoribb antipszichotikum és hangulatstabilizáló használat okozta gyógyszer mellékhatás (Hung et al., 2014). Bár egy keresztmetszeti vizsgálatban bipoláris betegeknél csak a depressziós tünetek súlyossága függött össze a tízéves kardiovaszkuláris halálozást jelző Framingham pontszámmal, míg a mániás tünetekkel nem igazolódott kapcsolat (Slomka et al., 2012), de Angst és munkacsoportjának a vizsgálata, akik hospitalizált pszichiátriai betegeket hosszú távon követtek azt igazolta, hogy a kardiovaszkuláris halálozás rizikóhányadosa az unipoláris major depresszió, a bipoláris II-es, a bipoláris I-es betegség és a mánia vonatkozásában 1,32; 1,60; 1,99 és 3,17-szeres emelkedést mutat (vagyis minél nagyobb a (hipo)mániás epizódok predominanciája az adott hangulatzavarban, annál nagyobb a kardiovaszkuláris halálozás rizikója) (Angst et al., 2013). A mániás/hipomániás tünetek súlyossága a kardiovaszkuláris halálozás független prediktorának bizonyult egy bipo-

láris I-es és II-es típusú betegeken végzett prospektív vizsgálatban, ugyanakkor a depressziós tünetek súlyossága nem jelezte előre a mortalitást (Fiedorowicz et al., 2009). Hasonlóképpen, Ramsey és munkacsoportjának a vizsgálata is a mániás/hipomániás epizódok kapcsolatát igazolta a kardiovaszkuláris betegségekkel (Ramsey et al., 2010).

Mindezek az eredmények a társbetegségek és a kardiovaszkuláris halálozás vonatkozásában a hipertónia és a bipoláris betegség közös patofiziológiai hátterére utalhatnak és ez a kapcsolat inkább specifikus a bipoláris betegségre, mint az unipoláris depresszióra, amelyet nem csak az unipoláris depresszióban való alacsonyabb hipertónia prevalencia, de az unipoláris depresszióhoz képest bipoláris betegséggel gyakrabban előforduló egyéb pszichiátriai és szomatikus betegségek és emelkedettebb kardiovaszkuláris halálozás is alátámasztanak.

KÖVETKEZTETÉSEK

Összegezve az eddig leírtakat a hipertónia és a mánia számos közös tulajdonsággal bír. Amíg az életkori és szezonális előfordulás alapvetően különbözik, átfedés van a genetikai és biológiai háttér, az agyi lokalizáció, a kapcsolódó személyiségstípusok/temperamentumok, kiváltó tényezők, terápiás válasz és társbetegségek között. Ezek az átfedések a hipertónia és a mánia között azt sejtetik, hogy ez a két klinikailag különböző kórkép hasonló biológiai háttérrel bír.

Mind a hipertónia, mind a bipoláris betegség bifázisos/kétirányú kórkép. Ebből a szempontból viszont, amint már említettük, egy fontos különbség köztük, hogy míg egyidejűleg nem lehet valakinek emelkedett és csökkent vérnyomása (bár idős hipertóniásoknál gyakori az ortosztatikus hipotónia), addig a bipoláris betegek gyakran mutatnak egyszerre mániás és depressziós tüneteket (Akiskal et al., 2005). Ezeknek a mániás-depressziós kevert kórképeknek a fennállása azt jelzi, hogy a (hipo)mánia és a depresszió nem egy közös agyi hangulati központ egyidejű alacsony-és túlaktiválódása, hanem, hogy a depresszió és a mánia agyi szabályozása eltér. Ez a tény jelen közleményünk egyéb adataival együtt támogathatja a feltételezésünket, mely szerint nem a bipoláris betegség, hanem csak annak mániás komponense áll kapcsolatban a hipertóniával.

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE: angiotenzin konvertáz enzim
ARB: angiotenzin receptor blokkoló

BDNF: brain-derived neurotrophic factor
OSAS: obstruktív alvási apnoe
SSRI: szelektív szerotonin visszavétel gátló
WML: fehérállományi léziók

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Nemcsik János
 1023 Budapest, Mecset utca 17. II/25A
 E-mail: janos.nemcsik@gmail.com
 Telefon: +3614694667

IRODALOM

1. Aboraya, A., France, C., Young, J., Curci, K., Lepage, J. (2005) The Validity of Psychiatric Diagnosis Revisited: The Clinician's Guide to Improve the Validity of Psychiatric Diagnosis. *Psychiatry (Edgmont)*, 2:48-55.
2. Akiskal, H. S. (1980) External validating criteria for psychiatric diagnosis: their application in affective disorders. *J Clin Psychiatry*, 41:6-15.
3. Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G., Rihmer, Z. (2005) Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord*, 85:245-58.
4. Alastalo, H., Raikkonen, K., Pesonen, A. K., Osmond, C., Barker, D. J., Heinonen, K., Kajantie, E., Eriksson, J. G. (2013) Early life stress and blood pressure levels in late adulthood. *Journal of Human Hypertension*, 27:90-4.
5. Allen, C. L., Bayraktutan, U. (2008) Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke*, 3:105-16.
6. Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M. J., Dziedzic, M. (2009) Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Res*, 171:189-98.
7. Angst, J., Hengartner, M. P., Gamma, A., von Zerssen, D., Angst, F. (2013) Mortality of 403 patients with mood disorders 48 to 52 years after their psychiatric hospitalisation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263:425-34.
8. Anticevic, A., Brumbaugh, M. S., Winkler, A. M., Lombardo, L. E., Barrett, J., Corlett, P. R., Kober, H., Gruber, J., Repovs, G., Cole, M. W., Krystal, J. H., Pearlson, G. D., Glahn, D. C. (2013) Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. *Biol Psychiatry*, 73:565-73.
9. Azorin, J. M., Adida, M., Belzeaux, R. (2015) Predominant polarity in bipolar disorders: Further evidence for the role of affective temperaments. *J Affect Disord*, 182:57-63.
10. Baethge, C., Tondo, L., Lepri, B., Baldessarini, R. J. (2009) Coffee and cigarette use: association with suicidal acts in 352 Sardinian bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*, 11:494-503.
11. Bai, Y. M., Su, T. P., Chen, M. H., Chen, T. J., Chang, W. H. (2013) Risk of developing diabetes mellitus and hyperlipidemia among patients with bipolar disorder, major depressive disorder, and schizophrenia: a 10-year nationwide population-based prospective cohort study. *J Affect Disord*, 150:57-62.
12. Banday, A. A., Lokhandwala, M. F. (2008) Dopamine receptors and hypertension. *Curr Hypertens Rep*, 10:268-75.
13. Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., Uzelac, S. M. (2003) The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J Hist Neurosci*, 12:207-20.
14. Beaulieu-Boire, I., Lang, A. E. (2015) Behavioral Effects of Levodopa. *Movement Disorders*, 30:90-102.
15. Birner, A., Seiler, S., Lackner, N., Bengesser, S. A., Queissner, R., Fellendorf, F. T., Platzer, M., Ropele, S., Enzinger, C., Schwimgenschuh, P., Mangge, H., Pirpamer, L., Deutschmann, H., McIntyre, R. S., Kapfhammer, H. P., Reininghaus, B., Reininghaus, E. Z. (2015) Cerebral White Matter Lesions and Affective Episodes Correlate in Male Individuals with Bipolar Disorder. *PLoS One*, 10:e0135313.
16. Blum, R., Konnerth, A. (2005) Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda)*, 20:70-8.
17. Boal, A. H., Smith, D. J., McCallum, L., Muir, S., Touyz, R. M., Dominiczak, A. F., Padmanabhan, S. (2016) Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders. *Hypertension*, 68:1132-1138.
18. Brezenoff, H. E., Coram, W. M. (1982) The Role of Brain Acetylcholine in Cardiovascular Regulation and Hypertension – a Minireview and Therapeutic Implications. *Drug Development Research*, 2:251-258.
19. Brunet, G., Cerlich, B., Robert, P., Dumas, S., Souetre, E., Darcourt, G. (1990) Open trial of a calcium antagonist, nimodipine, in acute mania. *Clin Neuropharmacol*, 13:224-8.
20. Buck, C., Baker, P., Bass, M., Donner, A. (1987) The Prognosis of Hypertension According to Age at Onset. *Hypertension*, 9:204-208.
21. Burnier, M., Brunner, H. R. (1998) Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. *Kidney Int Suppl*, 68:S107-11.
22. Calhoun, D. A., Harding, S. M. (2010) Sleep and hypertension. *Chest*, 138:434-43.
23. Calkin, C. V., Gardner, D. M., Ransom, T., Alda, M. (2013) The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. *Ann Med*, 45:171-81.
24. Carballo, J. J., Harkavy-Friedman, J., Burke, A. K., Sher, L., Baca-Garcia, E., Sullivan, G. M., Grunebaum, M. F., Parsey, R. V., Mann, J. J., Oquendo, M. A. (2008) Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord*, 109:57-63.
25. Chen, P. H., Chang, C. K., Chiang, S. J., Lin, Y. K., Tsai, S. Y., Huang, S. H. (2017) Diabetes mellitus and first episode mania associated with cardiovascular diseases in patients with older age bipolar disorder. *Psychiatry Res*, 249:65-69.
26. Cheung, B. M., Li, C. (2012) Diabetes and hypertension: is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep*, 14:160-6.
27. Chida, Y., Steptoe, A. (2009) The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*, 53:936-46.
28. Chiu, Y. C., Bai, Y. M., Su, T. P., Chen, T. J., Chen, M. H. (2015) Ischemic Stroke in Young Adults and Preexisting Psychiatric Disorders: A Nationwide Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*, 94:e1520.
29. Cohen, B. M., Zubenko, G. S. (1988) Captopril in the treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 8:143-4.
30. Davern, P. J., Head, G. A. (2011) Role of the medial amygdala in mediating responses to aversive stimuli leading to hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 38:136-43.
31. Davies, S. J., Ghahramani, P., Jackson, P. R., Noble, T. W., Hardy, P. G., Hippisley-Cox, J., Yeo, W. W., Ramsay, L. E. (1999) Association of panic disorder and panic attacks with hypertension. *Am J Med*, 107:310-6.
32. De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., Brasseur, A., Defrance, P., Gottignies, P., Vincent, J. L., Investigators, S. I. (2010) Comparison of dopamine

- and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*, 362:779-89.
33. de Leeuw, F. E., de Groot, J. C., Oudkerk, M., Witteman, J. C., Hofman, A., van Gijn, J., Breteler, M. M. (2002) Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 125:765-72.
 34. de Souza, G. C., Gomes, J. A., de Gois Queiroz, A. I., de Araujo, M. M., Cavalcante, L. M., Machado Mde, J., Monte, A. S., de Lucena, D. F., Quevedo, J., Carvalho, A. F., Macedo, D. (2015) Preclinical Evidences for an Antimanic Effect of Carvedilol. *Neural Plast*, 2015:692541.
 35. de Souza Gomes, J. A., de Souza, G. C., Berk, M., Cavalcante, L. M., de Sousa, F. C., Budni, J., de Lucena, D. F., Quevedo, J., Carvalho, A. F., Macedo, D. (2015) Antimanic-like activity of candesartan in mice: Possible involvement of antioxidant, anti-inflammatory and neurotrophic mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol*.
 36. Deicken, R. F. (1986) Captopril treatment of depression. *Biol Psychiatry*, 21:1425-8.
 37. Demling, J. (1993) [Mianserin: pharmacology and clinical aspects of an effective antidepressive agents]. *Fortschr Med*, 111:497-500.
 38. Diaz, F. J., James, D., Botts, S., Maw, L., Susce, M. T., de Leon, J. (2009) Tobacco smoking behaviors in bipolar disorder: a comparison of the general population, schizophrenia, and major depression. *Bipolar Disord*, 11:154-65.
 39. Dickson, M. E., Sigmund, C. D. (2006) Genetic basis of hypertension - Revisiting angiotensinogen. *Hypertension*, 48:14-20.
 40. Dose, M., Emrich, H. M., Cording-Tömmel, C., von Zerssen, D. *Psychiatry the State of the Art; Volume 3 PHARMACOPSYCHIATRY*. Plenum Press, New York, 1985.
 41. Drevets, W. C., Zarate, C. A., Jr., Furey, M. L. (2013) Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. *Biol Psychiatry*, 73:1156-63.
 42. Eloff, I., Esterhuysen, W. (2014) Reserpine for the treatment of refractory mania. *South African Journal of Psychiatry*, 20:31-32.
 43. Emrich, H. M., von Zerssen, D., Moller, H. J., Kissling, W., Cording, C., Schiatsch, H. J., Riedel, E. (1979) Action of propranolol in mania: comparison of effects of the d- and the l-stereoisomer. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol*, 12:295-304.
 44. Eory, A., Gonda, X., Lang, Z., Torzsa, P., Kalman, J., Kalabay, L., Rihmer, Z. (2014a) Personality and cardiovascular risk: Association between hypertension and affective temperaments-a cross-sectional observational study in primary care settings. *European Journal of General Practice*, 20:247-252.
 45. Eory, A., Rozsa, S., Torzsa, P., Kalabay, L., Gonda, X., Rihmer, Z. (2014b) Affective Temperaments Contribute to Cardiac Complications in Hypertension Independently of Depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83:187-189.
 46. Fares, A. (2013) Winter Hypertension: Potential mechanisms. *Int J Health Sci (Qassim)*, 7:210-9.
 47. Fava, M., Rush, A. J., Thase, M. E., Clayton, A., Stahl, S. M., Pradko, J. F., Johnston, J. A. (2005) 15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 7:106-13.
 48. Fergusson, D. M., Goodwin, R. D., Horwood, L. J. (2003) Major depression and cigarette smoking: results of a 21-year longitudinal study. *Psychol Med*, 33:1357-67.
 49. Fernandes, B. S., Molendijk, M. L., Kohler, C. A., Soares, J. C., Leite, C. M., Machado-Vieira, R., Ribeiro, T. L., Silva, J. C., Sales, P. M., Quevedo, J., Oertel-Knochel, V., Vieta, E., Gonzalez-Pinto, A., Berk, M., Carvalho, A. F. (2015) Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *Bmc Medicine*, 13:289.
 50. Fiedorowicz, J. G., Coryell, W. H., Rice, J. P., Warren, L. L., Haynes, W. G. (2012) Vasculopathy related to manic/hypomanic symptom burden and first-generation antipsychotics in a sub-sample from the collaborative depression study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81:235-43.
 51. Fiedorowicz, J. G., He, J., Merikangas, K. R. (2011) The association between mood and anxiety disorders with vascular diseases and risk factors in a nationally representative sample. *J Psychosom Res*, 70:145-54.
 52. Fiedorowicz, J. G., Solomon, D. A., Endicott, J., Leon, A. C., Li, C., Rice, J. P., Coryell, W. H. (2009) Manic/hypomanic symptom burden and cardiovascular mortality in bipolar disorder. *Psychosom Med*, 71:598-606.
 53. Fitzgerald, P. J. (2015) Noradrenaline transmission reducing drugs may protect against a broad range of diseases. *Auton Autacoid Pharmacol*, 34:15-26.
 54. Forty, L., Ulanova, A., Jones, L., Jones, I., Gordon-Smith, K., Fraser, C., Farmer, A., McGuffin, P., Lewis, C. M., Hosang, G. M., Rivera, M., Craddock, N. (2014) Comorbid medical illness in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 205:465-72.
 55. Freis, E. D. (1954) Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N Engl J Med*, 251:1006-8.
 56. Frye, M. A., Altshuler, L. L., McElroy, S. L., Suppes, T., Keck, P. E., Denicoff, K., Nolen, W. A., Kupka, R., Leverich, G. S., Pollio, C., Grunze, H., Walden, J., Post, R. M. (2003) Gender differences in prevalence, risk, and clinical correlates of alcoholism comorbidity in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 160:883-9.
 57. Fuchs, F. D., Chambless, L. E., Whelton, P. K., Nieto, F. J., Heiss, G. (2001) Alcohol consumption and the incidence of hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*, 37:1242-50.
 58. Gajula, R. P., Berlin, R. M. (1993) Captopril-induced mania. *Am J Psychiatry*, 150:1429-30.
 59. Ghuran, A., Nolan, J. (2000) The cardiac complications of recreational drug. *Western Journal of Medicine*, 173:412-415.
 60. Giannini, A. J., Houser, W. L., Jr., Loiselle, R. H., Giannini, M. C., Price, W. A. (1984) Antimanic effects of verapamil. *Am J Psychiatry*, 141:1602-3.
 61. Gibbons, C. H., Schmidt, P., Biaggioni, I., Frazier-Mills, C., Freeman, R., Isaacson, S., Karabin, B., Kuritzky, L., Lew, M., Low, P., Mehdirdad, A., Raj, S. R., Vernino, S., Kaufmann, H. (2017) The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol*.
 62. Ginty, A. T., Carroll, D., Roseboom, T. J., Phillips, A. C., de Rooij, S. R. (2013) Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. *Journal of Human Hypertension*, 27:187-90.
 63. Gironacci, M. M. (2015) Angiotensin-(1-7): beyond its central effects on blood pressure. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 9:209-16.
 64. Gitlin, M. (2006) Treatment-resistant bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 11:227-40.
 65. Goldberg, M. R., Hollister, A. S., Robertson, D. (1983) Influence of yohimbine on blood pressure, autonomic reflexes, and plasma catecholamines in humans. *Hypertension*, 5:772-8.
 66. Goldstein, B. I., Fagioli, A., Houck, P., Kupfer, D. J. (2009) Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord*, 11:657-62.
 67. Goldstein, D. S. (1981) Plasma norepinephrine in essential hypertension. A study of the studies. *Hypertension*, 3:48-52.
 68. Goodwin, F. K., Jamison, K. R., Ghaemi, S. N. *Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression*. Oxford University Press, New York, N.Y., 2007.

69. Greenstein, A. S., Paranthaman, R., Burns, A., Jackson, A., Malik, R. A., Baldwin, R. C., Heagerty, A. M. (2010) Cerebrovascular damage in late-life depression is associated with structural and functional abnormalities of subcutaneous small arteries. *Hypertension*, 56:734-40.
70. Grossman, E., Rosenthal, T., Peleg, E., Holmes, C., Goldstein, D. S. (1993) Oral yohimbine increases blood pressure and sympathetic nervous outflow in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 22:22-6.
71. Guha, P., Bhowmick, K., Mazumder, P., Ghosal, M., Chakraborty, I., Burman, P. (2014) Assessment of insulin resistance and metabolic syndrome in drug naive patients of bipolar disorder. *Indian J Clin Biochem*, 29:51-6.
72. Guney, E., Uneri, O. S. (2014) Atomoxetine-induced hypomania-like symptoms in a preadolescent patient. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 24:530-1.
73. Halbig, T. D., Koller, W. C. (2007) Levodopa. *Handb Clin Neurol*, 84:31-72.
74. Hammerton, G., Harold, G., Thapar, A., Thapar, A. (2013) Depression and blood pressure in high-risk children and adolescents: an investigation using two longitudinal cohorts. *BMJ Open*, 3:e003206.
75. Hardy, M. C., Lecrubier, Y., Widlocher, D. (1986) Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry*, 143:1450-3.
76. Helan, M., Aravamudan, B., Hartman, W. R., Thompson, M. A., Johnson, B. D., Pabelick, C. M., Prakash, Y. S. (2014) BDNF secretion by human pulmonary artery endothelial cells in response to hypoxia. *J Mol Cell Cardiol*, 68:89-97.
77. Hildrum, B., Mykletun, A., Holmen, J., Dahl, A. A. (2008) Effect of anxiety and depression on blood pressure: 11-year longitudinal population study. *Br J Psychiatry*, 193:108-13.
78. Hildrum, B., Mykletun, A., Stordal, E., Bjelland, I., Dahl, A. A., Holmen, J. (2007) Association of low blood pressure with anxiety and depression: the Nord-Trøndelag Health Study. *J Epidemiol Community Health*, 61:53-8.
79. Holmes, E. A., Bonsall, M. B., Hales, S. A., Mitchell, H., Renner, F., Blackwell, S. E., Watson, P., Goodwin, G. M., Di Simplicio, M. (2016) Applications of time-series analysis to mood fluctuations in bipolar disorder to promote treatment innovation: a case series. *Transl Psychiatry*, 6:e720.
80. Hoschl, C., Kozeny, J. (1989) Verapamil in affective disorders: a controlled, double-blind study. *Biol Psychiatry*, 25:128-40.
81. Hung, C. I., Liu, C. Y., Hsiao, M. C., Yu, N. W., Chu, C. L. (2014) Metabolic syndrome among psychiatric outpatients with mood and anxiety disorders. *BMC Psychiatry*, 14:185.
82. Husain, B. F., Nanavaty, I. N., Marathe, S. V., Rajendran, R., Vaidya, V. A. (2015) Hippocampal transcriptional and neurogenic changes evoked by combination yohimbine and imipramine treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 61:1-9.
83. Jackson, K. J., Fanous, A. H., Chen, J., Kendler, K. S., Chen, X. (2013) Variants in the 15q25 gene cluster are associated with risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 23:20-8.
84. Jacobs, D., Silverstone, T. (1986) Dextroamphetamine-induced arousal in human subjects as a model for mania. *Psychol Med*, 16:323-9.
85. Jerrell, J. M., McIntyre, R. S., Tripathi, A. (2010) A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 71:1518-25.
86. Johannessen, L., Strudsholm, U., Foldager, L., Munk-Jørgensen, P. (2006a) Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *J Affect Disord*, 95:13-7.
87. Johannessen, L., Strudsholm, U., Foldager, L., Munk-Jørgensen, P. (2006b) Increased risk of hypertension in patients with bipolar disorder and patients with anxiety compared to background population and patients with schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 95:13-17.
88. Johnson, S. L., Carver, C. S. (2016) Emotion-relevant impulsivity predicts sustained anger and aggression after remission in bipolar I disorder. *J Affect Disord*, 189:169-75.
89. Kaess, B. M., Preis, S. R., Lieb, W., Beiser, A. S., Yang, Q., Chen, T. C., Hengstenberg, C., Erdmann, J., Schunkert, H., Seshadri, S., Vasan, R. S., Assimes, T. L., Deloukas, P., Holm, H., Kathiresan, S., König, I. R., McPherson, R., Reilly, M. P., Roberts, R., Samani, N. J., Stewart, A. F. (2015) Circulating brain-derived neurotrophic factor concentrations and the risk of cardiovascular disease in the community. *J Am Heart Assoc*, 4:e001544.
90. Kalmar, J. H., Wang, F., Chepenik, L. G., Womer, F. Y., Jones, M. M., Pittman, B., Shah, M. P., Martin, A., Constable, R. T., Blumberg, H. P. (2009) Relation between amygdala structure and function in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48:636-42.
91. Kaplan, N. M. (1997) Anxiety-induced hyperventilation. A common cause of symptoms in patients with hypertension. *Arch Intern Med*, 157:945-8.
92. Kelly, T., Douglas, L., Denmark, L., Brasuell, G., Lieberman, D. Z. (2013) The high prevalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *J Affect Disord*, 151:54-8.
93. Kendell, R., Jablensky, A. (2003) Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*, 160:4-12.
94. Kendler, K. S., Neale, M. C., MacLean, C. J., Heath, A. C., Eaves, L. J., Kessler, R. C. (1993) Smoking and major depression. A causal analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 50:36-43.
95. Klimkiewicz, A., Klimkiewicz, J., Jakubczyk, A., Kieres-Salomonski, I., Wojnar, M. (2015) [Comorbidity of alcohol dependence with other psychiatric disorders. Part I. Epidemiology of dual diagnosis]. *Psychiatr Pol*, 49:265-75.
96. Klumpers, U. M., Boom, K., Janssen, F. M., Tulen, J. H., Loonen, A. J. (2004) Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*, 37:211-6.
97. Ko, D. T., Hebert, P. R., Coffey, C. S., Sedrakyan, A., Curtis, J. P., Krumholz, H. M. (2002) Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*, 288:351-7.
98. Koukopoulos, A., Ghaemi, S. N. (2009) The primacy of mania: a reconsideration of mood disorders. *Eur Psychiatry*, 24:125-34.
99. Kretschmer, E. *Physique and Character*. Macmillan, New York, 1936.
100. Lahera, G., Herrera, S., Reinares, M., Benito, A., Rullas, M., Gonzalez-Cases, J., Vieta, E. (2015) Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatr Scand*, 131:472-82.
101. Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., Bor, D. H. (2000) Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*, 284:2606-10.
102. Laszlo, A., Tabak, A., Korosi, B., Eorsi, D., Torzsa, P., Csepregal, O., Tisler, A., Reusz, G., Nemcsik-Bencze, Z., Gonda, X., Rihmer, Z., Nemcsik, J. (2016) Association of affective temperaments with blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*, 16:158.
103. Licht, C. M., de Geus, E. J., Seldenrijk, A., van Hout, H. P., Zitman, F. G., van Dyck, R., Penninx, B. W. (2009) Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, 53:631-8.
104. Lindberg, G., Bingefors, K., Rastam, J., Rastam, L., Melander, A. (1998) Use of calcium channel blockers and risk of suicide:

- ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ*, 316:741-5.
105. Logan, R. W., McClung, C. A. (2015) Animal models of bipolar mania: The past, present and future. *Neuroscience*.
 106. Lucki, I. (1998) The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*, 44:151-62.
 107. MacDougall, A. I., Addis, G. J., MacKay, N., Dymock, I. W., Turpie, A. G., Ballingall, D. L., MacLennan, W. J., Whiting, B., MacArthur, J. G. (1970) Treatment of hypertension with clonidine. *Br Med J*, 3:440-2.
 108. Maina, G., Salvi, V., Vitalucci, A., D'Ambrosio, V., Bogetto, F. (2008) Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 110:149-55.
 109. Malison, R. T., Best, S. E., Wallace, E. A., McCance, E., Laruelle, M., Zoghbi, S. S., Baldwin, R. M., Seibyl, J. S., Hoffer, P. B., Price, L. H., et al. (1995) Euphorogenic doses of cocaine reduce [123I] beta-CIT SPECT measures of dopamine transporter availability in human cocaine addicts. *Psychopharmacology (Berl)*, 122:358-62.
 110. Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., Sirnes, P. A., Sleight, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Zannad, F., Redon, J., Dominiczak, A., Narkiewicz, K., Nilsson, P. M., Burnier, M., Viigimaa, M., Ambrosioni, E., Caulfield, M., Coca, A., Olsen, M. H., Schmieder, R. E., Tsoufis, C., van de Borne, P., Zamorano, J. L., Achenbach, S., Baumgartner, H., Bax, J. J., Bueno, H., Dean, V., Deaton, C., Erol, C., Fagard, R., Ferrari, R., Hasdai, D., Hoes, A. W., Kirchhof, P., Knuuti, J., Kolh, P., Lancellotti, P., Linhart, A., Nihoyanopoulos, P., Piepoli, M. F., Ponikowski, P., Sirnes, P. A., Tamargo, J. L., Tendera, M., Torbicki, A., Wijns, W., Windecker, S., Clement, D. L., Coca, A., Gillebert, T. C., Tendera, M., Rosei, E. A., Ambrosioni, E., Anker, S. D., Bauersachs, J., Hitij, J. B., Caulfield, M., De Buyzere, M., De Geest, S., Derumeaux, G. A., Erdine, S., Farsang, C., Funck-Brentano, C., Gerc, V., Germano, G., Gielen, S., Haller, H., Hoes, A. W., Jordan, J., Kahan, T., Komajda, M., Lovic, D., Mahrholdt, H., Olsen, M. H., Ostergren, J., Parati, G., Perk, J., Polonia, J., Popescu, B. A., Reiner, Z., Ryden, L., Sirenko, Y., Stanton, A., Struijker-Boudier, H., Tsoufis, C., van de Borne, P., Vlachopoulos, C., Volpe, M., Wood, D. A. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 34:2159-219.
 111. Maniglio, R. (2013) Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder: a systematic review. *Clin Psychol Rev*, 33:561-73.
 112. Martin, D. J., Ul-Haq, Z., Nicholl, B. I., Cullen, B., Evans, J., Gill, J. M., Roberts, B., Gallacher, J., Mackay, D., McIntosh, A., Hotopf, M., Craddock, N., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J. (2016) Cardiometabolic disease and features of depression and bipolar disorder: population-based, cross-sectional study. *Br J Psychiatry*, 208:343-51.
 113. Martinez-Raga, J., Knecht, C., Szerman, N., Martinez, M. I. (2013) Risk of serious cardiovascular problems with medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *CNS Drugs*, 27:15-30.
 114. McCarron, P., Gunnell, D., Harrison, G. L., Okasha, M., Smith, G. D. (2003) Temperament in young adulthood and later mortality: prospective observational study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 57:888-892.
 115. Mendelsohn, C. P., Kirby, D. P., Castle, D. J. (2015) Smoking and mental illness. An update for psychiatrists. *Australas Psychiatry*, 23:37-43.
 116. Moller, H. J., von Zerssen, D., Emrich, H. M., Kissling, W., Cording, C., Schietch, H. J., Riedel, E. (1979) Action of d-propranolol in manic psychoses. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970), 227:301-17.
 117. Mosher, L. R., Klerman, G. L., Greaney, J. F. (1966) A clinical trial of alpha-methyl-dopa in elated states. *Am J Psychiatry*, 122:1185-8.
 118. Murray, D. P., Weiner, M., Prabhakar, M., Fiedorowicz, J. G. (2009) Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? *Curr Psychiatry Rep*, 11:475-80.
 119. Nemcsik, J., Laszlo, A., Lenart, L., Eorsi, D., Torzsa, P., Korosi, B., Cseprekal, O., Tisler, A., Tabak, A., Gonda, X., Rihmer, Z., Hodrea, J., Nemcsik-Bencze, Z., Fekete, A. (2016) Hyperthymic affective temperament and hypertension are independent determinants of serum brain-derived neurotrophic factor level. *Ann Gen Psychiatry*, 15:17.
 120. Niitsu, T., Fabbri, C., Serretti, A. (2015) Predictors of switch from depression to mania in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 66-67:45-53.
 121. Osti, R. M., Trombini, G., Magnani, B. (1980) Stress and distress in essential hypertension. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 33:193-7.
 122. Owusu, D., Pan, Y., Xie, C., Harirforoosh, S., Wang, K. S. (2017) Polymorphisms in PDLIM5 gene are associated with alcohol dependence, type 2 diabetes, and hypertension. *J Psychiatr Res*, 84:27-34.
 123. Parati, G., Ochoa, J. E., Bilo, G., Mattaliano, P., Salvi, P., Kario, K., Lombardi, C. (2014) Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res*, 37:601-13.
 124. Paterniti, S., Verdier-Taillefer, M. H., Geneste, C., Bisserte, J. C., Alperovitch, A. (2000) Low blood pressure and risk of depression in the elderly. A prospective community-based study. *Br J Psychiatry*, 176:464-7.
 125. Patterson, J. F. (1984) Propranolol-induced mania. *South Med J*, 77:1603.
 126. Peet, M., Peters, S. (1995) Drug-induced mania. *Drug Saf*, 12:146-53.
 127. Perugi, G., Toni, C. (2012) Comorbidity between panic-disorder and bipolar disorder. *Journal of Psychopathology*, 18:75-81.
 128. Pikula, A., Beiser, A. S., Chen, T. C., Preis, S. R., Vargias, D., DeCarli, C., Au, R., Kelly-Hayes, M., Kase, C. S., Wolf, P. A., Vasan, R. S., Seshadri, S. (2013) Serum brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor levels are associated with risk of stroke and vascular brain injury: Framingham Study. *Stroke*, 44:2768-75.
 129. Prieto, M. L., Cuellar-Barboza, A. B., Bobo, W. V., Roger, V. L., Bellivier, F., Leboyer, M., West, C. P., Frye, M. A. (2014) Risk of myocardial infarction and stroke in bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 130:342-53.
 130. Prieto, M. L., Schenck, L. A., Kruse, J. L., Klaas, J. P., Chamberlain, A. M., Bobo, W. V., Bellivier, F., Leboyer, M., Roger, V. L., Brown, R. D., Jr., Rocca, W. A., Frye, M. A. (2016) Long-term risk of myocardial infarction and stroke in bipolar I disorder: A population-based Cohort Study. *J Affect Disord*, 194:120-7.
 131. Proudfoot, J., Doran, J., Manicavasagar, V., Parker, G. (2011) The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*, 133:381-7.
 132. Ramirez, C. E., Okamoto, L. E., Arnold, A. C., Gamboa, A., Diedrich, A., Choi, L., Raj, S. R., Robertson, D., Biaggioni, I., Shibao, C. A. (2014) Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*, 64:1235-40.

133. Ramsey, C. M., Leoutsakos, J. M., Mayer, L. S., Eaton, W. W., Lee, H. B. (2010) History of manic and hypomanic episodes and risk of incident cardiovascular disease: 11.5 year follow-up from the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Study. *J Affect Disord*, 125:35-41.
134. Reaven, G. M. (2011) Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 13:238-43.
135. Rihmer, Z., Akiskal, K. K., Rihmer, A., Akiskal, H. S. (2010) Current research on affective temperaments. *Current Opinion in Psychiatry*, 23:12-18.
136. Rihmer, Z., Gonda, X., Dome, P. (2016) Is mania the hypertension of the mood? Discussion of a hypothesis. *Curr Neuropsycharmacol*.
137. Riley, E. H., Wright, R. J., Jun, H. J., Hibert, E. N., Rich-Edwards, J. W. (2010) Hypertension in adult survivors of child abuse: observations from the Nurses' Health Study II. *J Epidemiol Community Health*, 64:413-8.
138. Robins, E., Guze, S. B. (1970) Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 126:983-7.
139. Rogers, D., Pies, R. (2008) General medical drugs associated with depression. *Psychiatry (Edgmont)*, 5:28-41.
140. Ross, K. A. (2011) Evidence for somatic gene conversion and deletion in bipolar disorder, Crohn's disease, coronary artery disease, hypertension, rheumatoid arthritis, type-1 diabetes, and type-2 diabetes. *Bmc Medicine*, 9.
141. Saha, S. (2005) Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 32:450-6.
142. Sanacora, G., Berman, R. M., Cappiello, A., Oren, D. A., Kugaya, A., Liu, N., Gueorguieva, R., Fasula, D., Charney, D. S. (2004) Addition of the alpha2-antagonist yohimbine to fluoxetine: effects on rate of antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*, 29:1166-71.
143. Sandstrom, Y. K., Ljunggren, G., Wandell, P., Wahlstrom, L., Carlsson, A. C. (2016) Psychiatric comorbidities in patients with hypertension--a study of registered diagnoses 2009-2013 in the total population in Stockholm County, Sweden. *J Hypertens*, 34:414-20; discussion 420.
144. Schaub, M. A., Kaplow, I. M., Sirota, M., Do, C. B., Butte, A. J., Batzoglou, S. (2009) A Classifier-based approach to identify genetic similarities between diseases. *Bioinformatics*, 25:121-129.
145. Schroder, C. M., O'Hara, R. (2005) Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Ann Gen Psychiatry*, 4:13.
146. Serafini, G., Gonda, X., Rihmer, Z., Girardi, P., Amore, M. (2014) White matter abnormalities: Insights into the pathophysiology of major affective disorders. *World J Radiol*, 6:223-9.
147. Shahrabaki, M. E., Estilae, F., Shahrabaki, A. E. (2013) Can low-dose propranolol induce a manic syndrome? Case report of an unexpected side effect. *Acta Neuropsychiatr*, 25:184-6.
148. Simon, N. M., Fischmann, D. (2005) The implications of medical and psychiatric comorbidity with panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 4:8-15.
149. Slomka, J. M., Piette, J. D., Post, E. P., Krein, S. L., Lai, Z., Goodrich, D. E., Kilbourne, A. M. (2012) Mood disorder symptoms and elevated cardiovascular disease risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 138:405-8.
150. Smith, T. W., Ruiz, J. M. (2002) Psychosocial influences on the development and course of coronary heart disease: current status and implications for research and practice. *J Consult Clin Psychol*, 70:548-68.
151. Sodhi, S. K., Linder, J., Chenard, C. A., Miller del, D., Haynes, W. G., Fiedorowicz, J. G. (2012) Evidence for accelerated vascular aging in bipolar disorder. *J Psychosom Res*, 73:175-9.
152. Sparrenberger, F., Cichero, F. T., Ascoli, A. M., Fonseca, F. P., Weiss, G., Berwanger, O., Fuchs, S. C., Moreira, L. B., Fuchs, F. D. (2009) Does psychosocial stress cause hypertension? A systematic review of observational studies. *Journal of Human Hypertension*, 23:12-9.
153. Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2013.
154. Stanton, A. V. (1998) Calcium channel blockers. The jury is still out on whether they cause heart attacks and suicide. *BMJ*, 316:1471-3.
155. Suls, J., Bunde, J. (2005) Anger, anxiety, and depression as risk factors for cardiovascular disease: the problems and implications of overlapping affective dispositions. *Psychol Bull*, 131:260-300.
156. Tawakol, A., Ishai, A., Takx, R. A., Figueroa, A. L., Ali, A., Kaiser, Y., Truong, Q. A., Solomon, C. J., Calcagno, C., Mani, V., Tang, C. Y., Mulder, W. J., Murrough, J. W., Hoffmann, U., Nahrendorf, M., Shin, L. M., Fayad, Z. A., Pitman, R. K. (2017) Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet*.
157. Taylor, D. (2008) Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: a clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand*, 118:434-42.
158. Thase, M. E. (1998) Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry*, 59:502-8.
159. Thase, M. E., Haight, B. R., Johnson, M. C., Hunt, T., Krishen, A., Fleck, R. J., Modell, J. G. (2008) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of sustained-release bupropion on blood pressure in individuals with mild untreated hypertension. *J Clin Psychopharmacol*, 28:302-7.
160. Thawornchaisit, P., de Looze, F., Reid, C. M., Seubsman, S. A., Sleight, A. C., Thai Cohort Study, T. (2013) Health risk factors and the incidence of hypertension: 4-year prospective findings from a national cohort of 60 569 Thai Open University students. *BMJ Open*, 3.
161. Tikhonoff, V., Hardy, R., Deanfield, J., Friberg, P., Kuh, D., Muniz, G., Pariante, C. M., Hotopf, M., Richards, M., scientific, N., data collection, t. (2014) Symptoms of anxiety and depression across adulthood and blood pressure in late middle age: the 1946 British birth cohort. *J Hypertens*, 32:1590-8; discussion 1599.
162. Tudorache, B., Diaciov, S. (1991) The effect of clonidine in the treatment of acute mania. *Rom J Neurol Psychiatry*, 29:209-13.
163. van Enkhuizen, J., Janowsky, D. S., Olivier, B., Minassian, A., Perry, W., Young, J. W., Geyer, M. A. (2015) The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *European Journal of Pharmacology*, 753:114-126.
164. Vanhoutte, P., Amery, A., Birkenhager, W., Breckenridge, A., Buhler, F., Distler, A., Dormandy, J., Doyle, A., Frohlich, E., Hansson, L., et al. (1988) Serotonergic mechanisms in hypertension. Focus on the effects of ketanserin. *Hypertension*, 11:111-33.
165. Vesalainen, R. K., Kaila, T. J., Kantola, I. M., Tahvanainen, K. U., Juhani Airaksinen, K. E., Kuusela, T. A., Eckberg, D. L. (1998) Low-dose transdermal scopolamine decreases blood pressure in mild essential hypertension. *J Hypertens*, 16:321-9.
166. Watt, D. C. (1958) The effect of reserpine on the duration of manic attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 21:297-300.
167. Watts, S. W., Morrison, S. F., Davis, R. P., Barman, S. M. (2012) Serotonin and blood pressure regulation. *Pharmacol Rev*, 64:359-88.

168. Weiner, M., Warren, L., Fiedorowicz, J. G. (2011) Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 23:40-47.
169. Wilkins, R. W., Judson, W. E. (1953) The use of Rauwolfia serpentina in hypertensive patients. *N Engl J Med*, 248:48-53.
170. Williams, J. E., Nieto, F. J., Sanford, C. P., Couper, D. J., Tyroler, H. A. (2002) The association between trait anger and incident stroke risk: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 33:13-9.
171. Wolf, W. A., Bobik, A. (1989) alpha-Methyldopa metabolism in central serotonergic nerve terminals: effects on serotonin levels, synthesis and release. *European Journal of Pharmacology*, 163:43-53.
172. Wu, R., Gao, K., Calabrese, J. R., Grunze, H. Treatment-Induced Mood Instability: Treatment-Emergent Affective Switches and Cycle Acceleration. In: Yildiz, A., Nemeroff, C., Ruiz, P. (Eds.), *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment*. Oxford University Press, Incorporated, 2015,
173. Yates, W. R., Wallace, R. (1987) Cardiovascular Risk-Factors in Affective-Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 12:129-134.
174. Zubenko, G. S., Nixon, R. A. (1984) Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. *Am J Psychiatry*, 141:110-1.

Similarities and differences between bipolar disorder and hypertension: may be mania is the hypertension of the mood?

A possibly shared pathophysiological background between bipolar disorders and essential hypertension is suggested by the several similarities and overlaps between their genetic background, underlying biological disturbances (including partially shared neuroanatomical and neurochemical correlates), concomitant personality and temperamental characteristics, precipitating factors, comorbidity and treatment response. In this paper we outline and extend our previously published hypothesis discussing the similar origins of these two biphasic/bidirectional phenomena.

Keywords: bipolar disorder, mania, hypertension, hypothesis