

**Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu**

lek. Ewa Ferensztajn

Rozprawa doktorska

**Ocena czynników neurobiologicznych i psychopatologicznych u  
potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową  
leczonych profilaktycznie litem.**

**Promotor**

Prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Poznań 2014

*Serdecznie dziękuję*

*Panu Profesorowi dr. hab. Januszowi Rybakowskiemu*

*za możliwość rozwoju naukowego, życzliwość*

*oraz nieocenione wsparcie i pomoc w przygotowaniu pracy.*

## **1. Wstęp – rozwój koncepcji zaburzeń afektywnych dwubiegunowych**

## **2. Czynniki neurobiologiczne - neurotrofowe, zapalne i hormonalne w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej**

- 2.1. Rola czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF)
- 2.2. Rola metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9)
- 2.3. Rola interleukiny – 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ )
- 2.4. Rola glikokortykosteroidów i osi stresowej w patogenezie ChAD

## **3. Temperament afektywny i schizotypia w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

## **4. Koncepcja etapów przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej**

- 4.1. Analogia do schizofrenii – Michael Berk i Patrick McGorry
- 4.2. Zmiany biomarkerów i funkcji poznawczych – Flavio Kapczinski

## **5. Miejsce litu w farmakoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej a koncepcja *excellent lithium responders***

## **6. Potomstwo pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową**

- 6.1. Dane epidemiologiczne oraz czynniki genetyczne
- 6.2. Charakterystyka psychopatologiczna, neurobiologiczna oraz ocena funkcji poznawczych
- 6.3. Koncepcja endofenotypów choroby afektywnej dwubiegunowej – implikacje terapeutyczne

## **7. Założenia i cel pracy**

- 7.1. Hipoteza badawcza

## **8. Metodyka badań**

- 8.1. Opis grupy badanej
- 8.2. Metody oceny skuteczności litu u rodziców
- 8.3. Metody oceny występowania choroby afektywnej
- 8.4. Metody oceny klinicznej
- 8.5. Metody oceny neurobiologicznej

8.6. Metody oceny temperamentu afektywnego i schizotypii

8.7. Metodyka obliczeń statystycznych

## **9. Wyniki**

9.1. Charakterystyka grupy rodziców oraz potomstwa

9.2. Porównanie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica

9.3. Porównanie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od występowania choroby afektywnej

9.4. Porównanie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej

## **10. Omówienie**

10.1. Skuteczność litu u rodzica a występowanie choroby afektywnej u potomstwa

10.2. Ocena czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica

10.3. Ocena czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od występowania choroby afektywnej

10.4. Ocena czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej

## **11. Wnioski**

## **12. Streszczenie**

12.1. Streszczenie w języku polskim

12.2. Streszczenie w języku angielskim

## **13. Piśmiennictwo**

## **14. Załączniki**

## Wykaz skrótów stosowanych w pracy

5-HTTLPR	polimorfizm genu transportera serotoniny ( <i>ang. serotonin-transporter-linked polymorphic region</i> )
ACTH	kortykotropina ( <i>ang. adrenocorticotropic hormon</i> )
ADHD	zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi ( <i>ang. Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i> )
AL	obciążenie allostatyczne ( <i>ang. allostatic load</i> )
AUDIT	( <i>ang. The Alcohol Use Disorders Identification Test</i> )
BDNF	czynnik neurotrofowy pochodzenia mózgowego ( <i>ang. brain derived neurotrophic factor</i> )
CAR	kortyzolowa odpowiedź na przebudzenie ( <i>ang. cortisol awakening response</i> )
ChAD	choroba afektywna dwubiegunowa
ChAJ	choroba afektywna jednobiegunowa
CRH	kortykoliberyna ( <i>ang. corticotropin-releasing hormone</i> )
DSM	klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego ( <i>ang. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
ELISA	metoda immunoenzymatyczna ( <i>ang. enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
ELR	osoby z bardzo dobrą skutecznością litu ( <i>ang. excellent lithium responders</i> )
GAF	skala oceny całościowego funkcjonowania ( <i>ang. Global Assessment of Functioning</i> )
GSK-3	kinaza syntezy glikogenu-3 ( <i>ang. glycogen synthase kinase 3</i> )
GWAS	badania asocjacyjne całego genomu ( <i>ang. Genome-Wide Association Studies</i> )

HAM-D	skala depresji według Hamiltona ( <i>ang. Hamilton Depression Rating Scale</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
IL	interleukina ( <i>ang. interleukin</i> )
LD	zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych ( <i>ang. learning disability</i> )
LiNR	osoby z gorszą skutecznością litu ( <i>ang. lithium non-responders</i> )
LiR	osoby z bardzo dobrą skutecznością litu ( <i>ang. lithium responders</i> )
MMP-9	metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 ( <i>ang. matrix metalloproteinase-9</i> )
NR	osoby ze słabą skutecznością litu ( <i>ang. lithium-non responders</i> )
O-LIFE	Kwestionariusz Cech Schizotypii ( <i>ang. Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences scale</i> )
PPN	oś podwzgórze-przysadka-nadnercza
PR	osoby z częściową skutecznością litu ( <i>ang. partial lithium responders</i> )
SBQ-R	skala oceny ryzyka samobójstwa ( <i>ang. Suicide Behaviors Questionnaire-Revise</i> )
SNP	polimorfizm pojedynczego nukleotydu ( <i>ang. single nucleotide polymorphism</i> )
TEMPS-A	( <i>ang. Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire</i> )
TNF $\alpha$	czynnik martwicy nowotworów alfa ( <i>ang. tumor necrosis factor alpha</i> )
WCST	test sortowania kart z Wisconsin ( <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> )
YMRS	skala manii Younga ( <i>ang. Young Mania Rating Scale</i> )

## 1. Wstęp - rozwój koncepcji zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Podstawę biologicznych koncepcji chorób afektywnych stworzyli starożytni greccy lekarze i filozofowie. Hipokrates, żyjący na przełomie V i IV wieku p.n.e., opisał tzw. humoralną teorię chorób, rozumianą jako brak równowagi pomiędzy czterema substancjami – humorami, takimi jak flegma, krew, żółć i czarna żółć. Melancholia, rozumiana dziś jako depresja, miała się wiązać z nadmiarem czarnej żółci. Po raz pierwszy Hipokrates zwrócił uwagę na okresowość występowania zaburzeń nastroju, opisując zwiększenie częstości melancholii w okresie wiosny i jesieni. Kontynuatorem koncepcji humoralnej był Galen, który powiązał powyższe substancje z cechami zachowania, tworząc pierwszą typologię temperamentu, poprzez wyróżnienie czterech rodzajów: sangwinika, choleryka, melancholika i flegmatyka. Ideę melancholii rozwinął również Arystoteles, który jako pierwszy wskazał na możliwość dwubiegunowych zaburzeń nastroju. W swoim dziele „Problemata”, przedstawił biegunowo odmienne stany psychiczne, występujące w zależności od temperatury czarnej żółci. W kolejnych latach Soranus z Efezu opisał terapeutyczny aspekt picia wód alkalicznych, zawierających znaczną ilość jonów litu, stając się prekursorem leczenia biologicznego (Rybakowski 2009).

Pierwszego opisu manii, rozumianej w terminach współczesnej psychiatrii, dokonał Aretajos z Kapadocji w II wieku n.e., wskazując na wzajemne powiązania manii i melancholii, jako aspektów tej samej jednostki chorobowej. Kontynuując tę myśl, perski lekarz Awicenna przedstawił manię jako zaburzenie funkcji mózgu, podając wiele propozycji leczenia psychofarmakologicznego. W okresie renesansu liczni lekarze i uczeni, m.in. Paracelsus czy Timothy Bright, stworzyli szczegółowe opisy kliniczne depresji, a Robert Burton, w swoim dziele „Anatomia melancholii”, będącym swego rodzaju *opus magnum*, przedstawił, niektóre aktualne do dziś, koncepcje patogenetyczne i terapeutyczne. Od XVII wieku pojawiają się opisy choroby dwubiegunowej, stworzone przez lekarzy takich jak Thomas Willis, Herman Boerhaave czy Theophile Bonet. Ostatni z uczonych jako pierwszy użył określenia „maniakalno-melancholiczny”. Natomiast w XIX wieku dwóch badaczy francuskich – Jules Baillarger i Jean-Pierre Falret, przedstawiło niezależnie koncepcję choroby dwubiegunowej, nazwaną odpowiednio *folie a double forme* oraz *folie circulaire* (Rybakowski 2009).

Współczesne klasyfikacje rozpoczęły się od podziału chorób psychicznych, dokonanego w 1899 roku przez Emila Kraepelina, na dwie duże grupy, różniące się obrazem klinicznym, przebiegiem i rokowaniem. *Manisch-depressives Irresein* to grupa zaburzeń afektywnych, natomiast *dementia praecox* (otępienie wczesne) to zaburzenia z kręgu schizofrenii. W późniejszych latach Karl Kleist dokonał podziału chorób afektywnych w oparciu o biegunowość, na zaburzenia jednobiegunowe i dwubiegunowe. W XX wieku powstały również pierwsze koncepcje i opisy temperamentu afektywnego występującego u osób chorych. Emil Kretschmer stworzył pojęcie cyklotymii na określenie osobowości predysponującej do choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD), natomiast osobowość określana jako tzw. *typus melancholicus*, opisana przez Tellenbacha, miałyby zwiększać podatność do zachorowania na chorobę afektywną jednobiegunową (ChAJ).

W latach 70. XX wieku wyróżniono kilka podtypów choroby afektywnej dwubiegunowej. ChAD typu I, występująca u 1% populacji, charakteryzuje się obecnością, obok epizodów depresji, stanów maniakałnych o znacznym nasileniu lub stanów mieszanych maniakałnych, natomiast ChAD II - stanów hipomaniakałnych. Opisuje się również postać choroby z szybką zmianą faz (*rapid cycling*), w której obecne są co najmniej 4 epizody w ciągu roku oraz postać sezonową, z okołorocznymi wahaniami nastroju, z występowaniem depresji w okresach jesienno-zimowych oraz normalizacji lub hipomanii w okresach wiosenno-letnich. W latach 1978-1998 badano rozpowszechnienie zaburzeń depresyjnych o cechach dwubiegunowości, co zaowocowało stworzeniem koncepcji diagnostycznej tzw. spektrum ChAD, z rozpowszechnieniem ocenianym nawet do 10% (Angst i wsp. 2002). Mieści się ono w przestrzeni diagnostycznej pomiędzy ChAD II a depresją jednobiegunową, a do przydatnych narzędzi diagnostycznych należą Kwestionariusz Zaburzeń Nastroju (Hirschfeld i wsp. 2000) oraz Kwestionariusz HCL-32 (*Hypomania Check List*) (Angst i wsp. 2005). Francuskie badanie EPIDEP, którego wyniki opublikowano w 2001 roku wskazało na możliwość występowania ChAD II u 2/5 osób z początkowym rozpoznaniem ChAJ (22% i 40%, w kolejnych ocenach) oraz obecność spektrum ChAD u 2/3 osób z diagnozą depresji (Allilaire i wsp. 2001). W polskim badaniu DEP-BI obejmującym 880 osób, stwierdzono występowanie cech dwubiegunowości u 60% pacjentów leczonych z rozpoznaniem depresji, natomiast rozpowszechnienie spektrum ChAD oceniono na 12% (Rybakowski i wsp. 2005a).



Współczesne kierunki badań koncentrują się m.in. na zagadnieniach genetyczno-molekularnych, które częściowo podważyły zasadność koncepcji Krepelina. Okazało się, że istnieją pewne wspólne geny predysponujące zarówno do ChAD, jak i do schizofrenii, co potwierdza skuteczność kliniczna atypowych leków neuroleptycznych o właściwościach normotymicznych, w obu tych jednostkach chorobowych.

## **2. Czynniki neurobiologiczne - neurotrofowe, zapalne i hormonalne w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej**

### **2.1. Rola czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF)**

Neurotrofiny odgrywają istotną rolę w patogenezie zaburzeń psychicznych. Osłabiają procesy degeneracji neuronów oraz zapoczątkowują i nasilają procesy plastyczności neuronalnej, regulując przeżywalność i aktywność biologiczną komórek. Czynnikiem neurotrofowym pochodzenia mózgowego (BDNF – *brain derived neurotrophic factor*) jest najbardziej rozpowszechnioną neurotrofiną w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Promuje on różnicowanie i przeżycie komórek, a obniżenie jego ekspresji prowadzi do zmniejszenia żywotności i plastyczności synaptycznej. BDNF odgrywa rolę w procesach uczenia się i pamięci, związanych z hipokampem, wpływając na zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego oraz wiele dróg wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału (McAllister i wsp. 1999).

Wykazano związek między stężeniem BDNF we krwi obwodowej a szeregiem zaburzeń psychiatrycznych, m.in. schizofrenią (Gratacos i wsp. 2007), chorobami afektywnymi (Post 2007), zaburzeniami odżywiania (Dmitrzak-Weglarz i wsp. 2013) i nadużywaniem substancji psychoaktywnych (Viola i wsp. 2013). Stężenia BDNF mogą zmieniać się pod wpływem stresu (Mitoma i wsp. 2008) oraz wiązać się z pewnymi cechami osobowości (Lang i wsp. 2004). Wykazano, że u osób zdrowych, wyższa punktacja w skali neurotyzmu inwentarza osobowości NEO-FI (NEO-Five Factor Inventory) koreluje z mniejszymi stężeniami BDNF, wskazując że mogą być one czynnikiem predysponującym do rozwoju depresji. Stwierdzono także zależności między poziomami BDNF a zaburzeniami neurologicznymi i somatycznymi, takimi jak choroba Alzheimera (Yasutake i wsp. 2006), padaczka, cukrzyca typu II i zespół metaboliczny (Hristova i Aloe 2006), a także modulacją bólu, fazą cyklu menstruacyjnego i aktywnością fizyczną (Tang i wsp. 2008).

Rola BDNF w patogenezie i leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej została dobrze udokumentowana (Post 2007), dając podstawę to stworzenia najnowszej koncepcji zaburzeń afektywnych jako zaburzeń plastyczności neuronalnej. BDNF traktowany jest jako biomarker ChAD, ze względu na związek między jego stężeniami w osoczu a fazą choroby.

Obniżenie poziomu BDNF występuje w ostrym epizodzie manii lub depresji (Cunha i wsp. 2006), a zmiany te korelują z ciężkością epizodu (Fernandes i wsp. 2011). W badaniu ośrodka poznańskiego wykazano ujemną korelację między stężeniami BDNF a nasileniem objawów depresji, mierzonym za pomocą skali depresji Hamiltona (Filuś i Rybakowski 2010). Nieleczeni pacjenci z depresją mają istotnie niższe stężenia BDNF w surowicy w porównaniu z osobami leczonymi oraz grupą kontrolną (Molendijk i wsp. 2011). Większość badań potwierdza korzystny wpływ leczenia przeciwdepresyjnego na stężenia BDNF (Filuś i Rybakowski 2009), stąd są one traktowane jest jako istotny marker aktywności choroby (Tramontina i wsp. 2009). Wykazano także różnice w stężeniach BDNF w zależności od efektu leczenia normotymicznego. Pacjenci z bardzo dobrą skutecznością leczenia profilaktycznego węglanem litu (tzw. *excellent lithium responders*), w porównaniu z pozostałymi grupami, charakteryzowali się stężeniami BDNF na podobnym poziomie jak u osób zdrowych (Rybakowski i Suwalska 2010). Wskazuje to na istotną rolę BDNF w ocenie aktywności choroby i stabilizacji przebiegu pod wpływem profilaktycznego leczenia litem.

## **2.2. Rola metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9)**

Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMPs – *matrix metalloproteinases*) to duża grupa zależnych od cynku endopeptydaz, których rola polega na degradacji składników macierzy zewnątrzkomórkowej, w szczególności białek błon podstawnych, umożliwiając migrację komórek. Ułatwiają one leukocytom, ale też komórkom nowotworowym, diapedezę przez ścianę naczyń krwionośnych, a tym samym transport do ogniska zapalnego lub tworzenie ognisk przerzutowych. Regulują aktywność wielu cytokin i enzymów, w tym czynnik martwicy nowotworów (TNF – *tumor necrosis factor*) i kinazę syntezy glikogenu-3 (GSK – *glycogen synthase kinase 3*), pełniąc istotną funkcję w rozwoju procesów zapalnych i immunologicznych organizmu oraz w procesach nowotworzenia (Sternlicht i Werb 2010).

Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (MMP-9 – *matrix metalloproteinase-9*), zwana także żelatynazą B, jest niezbędna do prawidłowego przebiegu neurogenezy, pośredniczy we wzroście aksonów, mielinizacji, procesach migracji komórkowej i apoptozy. Postuluje się rolę MMP-9 w procesach plastyczności neuronalnej,

uczenia się i pamięci oraz epileptogenezy (Wilczynski i wsp. 2008). W modelu zwierzęcym wykazano zmniejszenie wielkości i czasu trwania długotrwałego wzmocnienia synaptycznego oraz pamięci wydarzeń lękowych przy blokowaniu aktywności MMP-9 oraz odwrócenie tego procesu po podaniu jej rekombinowanej postaci (Nagy i wsp. 2006). MMP-9 odgrywa istotną rolę w zaburzeniach psychicznych, a także kardiologicznych, onkologicznych i neurologicznych.

Pierwsze badanie stężeń MMP-9 u osób z chorobami psychicznymi, przeprowadzone w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu wykazało, że pacjenci z ChAD na wcześniejszym etapie przebiegu choroby  $\leq 45$  rż. mają istotnie wyższe stężenia MMP-9 w surowicy w okresie epizodu depresji i remisji po depresji, w porównaniu z osobami podczas epizodu manii i remisji po manii oraz grupą kontrolną (Rybakowski i wsp. 2013a). Wysłunięto hipotezę, że stężenie MMP-9 może służyć jako marker etapów przebiegu choroby, koncepcji zaproponowanej przez Kapczynskiego i wsp. (2009a). Domenici i wsp. (2010) zaobserwowali związek między MMP-9 i depresją w badaniach proteomicznych, sugerując że MMP-9 można traktować jako osoczowy biomarker depresji. Na udział MMP-9 w patogenezie depresji może także wskazywać jej wpływ na modulowanie aktywności TNF i GSK-3, gdyż geny tych substancji okazały się być związane z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej (Czerski i wsp. 2008). Dodatkowo, wykazano związek ChAD z miejscem 20q11 (Faraone i wsp. 2006) oraz z polimorfizmem genu fosfolipazy C gamma-1 w miejscu 20q12-q13 (Turecki i wsp. 1998), a więc z tym samym regionem, w którym znajduje się gen MMP-9 (20q11-13).

Wykazano zwiększone osoczowe stężenia MMP-9 w chorobie wieńcowej (Konstantino i wsp. 2009), miażdżycy (Olson i wsp. 2008), kardiomiopatii przerostowej (Roldan i wsp. 2008) i nadciśnieniu tętniczym (Dhingra i wsp. 2009), przy czym korelowały one z progresją choroby i zwiększoną śmiertelnością. Wzrost stężeń MMP-9 stwierdzono również w wielu chorobach nowotworowych, m.in. w raku piersi (Wu i wsp. 2008), raku nabłonkowym jajnika i przerzutach do węzłów chłonnych (Sakata i wsp. 2000), polipach endometrium, szczególnie w okresie przedmenopauzalnym (Erdemoglu i wsp. 2008) i naczyńniakowości limfatycznej płuc (Odajima i wsp. 2009), co również było skorelowane z gorszym rokowaniem. Stwierdzono zwiększone stężenia MMP-9 w migrenie (Imamura i wsp.

2008), przy czym warto zauważyć, że współchorobowość migreny może dotyczyć nawet ¼ pacjentów z ChAD (Ortiz i wsp. 2010).

Czynniki genetyczne, tj. polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP - *single nucleotide polymorphism*) w miejscu 1562 genu MMP-9 pełni istotną rolę w predyspozycji do rozwoju chorób psychicznych. Ponadto wyniki badań nad różną częstością występowania tego polimorfizmu w chorobach psychicznych i somatycznych, mogą być jednym z czynników przybliżających zrozumienie zjawiska zróżnicowanej współchorobowości między tymi schorzeniami. W badaniach ośrodka poznańskiego wykazano związek między funkcjonalnym polimorfizmem 1562C/T genu MMP-9 a predyspozycją do schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Badanie przeprowadzone w grupie 442 chorych na schizofrenię pokazało istotnie częstsze występowanie genotypu C/C i allelu C oraz zmniejszoną częstość allelu T, w porównaniu z grupą kontrolną. Może to być związane z patogenezą schizofrenii, szczególnie z zaburzeniami funkcji kory przedczołowej (Rybakowski i wsp. 2009a). Wśród osób z chorobą afektywną dwubiegunową wykazano natomiast istotną przewagę ilościową allelu T nad allelem C, w porównaniu z grupą kontrolną (Rybakowski i wsp. 2009b). Przewaga ta była szczególnie widoczna w grupie osób z ChAD typu II.

Funkcjonalny polimorfizm 1562C/T genu MMP-9 związany jest z substytucją C na T i powoduje wzrost procesów transkrypcji. Genotyp C/C genu MMP-9 związany jest z niską aktywności promotora i zmniejszeniem stężeń MMP-9, natomiast genotypy C/T i T/T prowadzą do zwiększenia aktywności promotora, a tym samym stężeń MMP-9. Badania genetyczno-molekularne wykazały, że nosiciele allelu T charakteryzują się zwiększonym ryzykiem, szybszą progresją i gorszym rokowaniem w chorobach sercowo-naczyniowych (Zhang i wsp. 1999) i pewnych typach nowotworów (Hughes i wsp. 2007). Powyższe wyniki badań mogą być zgodne z badaniami epidemiologicznymi wskazującymi na 2,5-krotnie zwiększony wskaźnik śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych (Osby i wsp. 2001) oraz na zwiększoną częstość występowania nowotworów u osób z ChAD (BarChana i wsp. 2008), a także z doniesieniami o mniejszej częstości występowania i łagodniejszym przebiegu (Tretiakov i wsp. 2006) tych chorób u osób ze schizofrenią.

Nie uzyskano bezpośrednich dowodów na korelację między funkcjami neuropsychologicznymi a aktywnością MMP-9 u ludzi. Badanie aktywności kory

przedczołowej za pomocą testów neuropsychologicznych, takich jak test sortowania kart z Wisconsin (WCST - *Wisconsin Card Sorting Test*), test Stroopa, test łącznia punktów, wykazało, że wśród osób z chorobą afektywną dwubiegunową, mężczyźni z genotypem C/C uzyskali istotnie lepsze wyniki we wszystkich domenach WCST, oceniającego pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze, w porównaniu z innymi genotypami. Nie zaobserwowano natomiast różnic w grupie kobiet z ChAD, ani wśród pacjentów ze schizofrenią (Rybakowski i wsp. 2009c). Podobne wyniki uzyskano w badaniu grupy kontrolnej. Lepsze wyniki uzyskali mężczyźni, homozygoty C/C, jedynie w części A testu Stroopa, w porównaniu z innymi genotypami. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w całej grupie, ani w grupie mężczyzn i kobiet (Rybakowski i wsp. 2009d). W badaniu Vassos i wsp. (2008) również nie zaobserwowano związku między pamięcią epizodyczną, zależną od hipokampa a funkcjonalnym polimorfizmem genu MMP-9 w grupie kontrolnej.

### **2.3. Rola interleukiny – 6 (IL-6) i czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- $\alpha$ )**

Cytokiny to heterogenna grupa glikoproteidów, składająca się z ponad 200 cząsteczek, regulująca mechanizmy odpowiedzi zapalnej i immunologicznej, nazywana hormonami układu odpornościowego. Cytokiny biorą udział w reakcji immunologicznej nieswoistej oraz swoistej, zarówno komórkowej, jak i humoralnej, modulując aktywację i różnicowanie limfocytów B i T, komórek NK czy makrofagów. Wśród nich wyróżnia się m.in. interleukiny, produkowane przez limfocyty i inne komórki układu odpornościowego, stanowiące około 20 cząsteczek oraz nadrodzinę cząsteczek TNF, złożoną z ponad 40 substancji, zaangażowanych w proliferację i dojrzewanie komórek układu odpornościowego, powstawanie neuronów czuciowych skóry, procesy apoptozy, rozwoju insulinooporności i miażdżycy (Akbar i Cook 2006). Cytokiny pełnią rolę mediatorów szeroko pojętej odpowiedzi stresowej, dzieląc się na cytokiny prozapalne, m.in. interleukinę IL-1, IL-2, IL-6 i TNF-alfa, które produkowane są głównie przez makrofagi pod wpływem interferonu gamma oraz na cytokiny przeciwzapalne, m.in. interleukinę IL-4 i IL-10.

**Interleukina-6** to główna cytokina prozapalna, biorąca udział w odpowiedzi immunologicznej i zapalnej oraz w krwiotworzeniu, produkowana głównie przez limfocyty B i T, monocyty, makrofagi, fibroblasty oraz komórki śródbłonka naczyń. Jest wczesnym i

czułym, ale niespecyficznym wskaźnikiem reakcji zapalnej, nasila syntezę białek ostrej fazy w wątrobie oraz powoduje progresję odpowiedzi zapalnej w fazę przewlekłą, sprzyjając procesom autoimmunizacyjnym i uszkodzeniu tkanek. Powoduje wzrost stężenia kortykotropiny (ACTH – *adrenocorticotropic hormone*) i glikokortykosteroidów, zwiększa temperaturę ciała przez wzrost produkcji prostaglandyn oraz odgrywa rolę w wielu chorobach zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, choroba Crohna, a także w oparzeniach czy posocznicy. IL-6 postulowana jest jako czynnik rokowniczy chorób nowotworowych, gdyż nasila procesy nowotworzenia, hamując apoptozę i aktywując angiogenezę. W ośrodkowym układzie nerwowym odgrywa ona rolę w rozwoju neuronów oraz reguluje funkcję szlaków serotonergicznym i dopaminergicznym. W większości badań nad neurobiologią depresji potwierdza się podwyższone stężenia IL-6 (Maes i wsp. 1993), stąd część badaczy postuluje, aby uznać tę cytokinę za biologiczny marker depresji (Mössner i wsp. 2007). Odnotowano również wzrost IL-6 i rozpuszczalnego receptora dla IL-6 w epizodzie manii.

**TNF- $\alpha$** , czynnik martwicy nowotworów, dawniej zwany kachektyną, jest jedną z głównych cytokin reakcji zapalnej i immunologicznej, zarówno fazy ostrej, jak i przewlekłej. Produkowany jest w większości przez monocyty i makrofagi, głównie pod wpływem lipopolisacharydów (LPS) ściany komórkowej bakterii. TNF- $\alpha$  nasila różnicowanie limfocytów T, B i komórek NK, zwiększa syntezę niektórych cytokin, takich jak IL-1, IL-6 i INF-gamma oraz białek ostrej fazy, m.in. CRP (*C reactive protein*), a także odgrywa rolę w patogenezie niektórych chorób autoimmunologicznych i nieswoistych zapaleń jelit oraz w procesie odrzutu przeszczepu. TNF- $\alpha$  oddziałuje na podwzgórze, hamując uwalnianie kortykoliberyny (CRH - *corticotropin-releasing hormone*), osłabiając apetyt oraz wywołując gorączkę. Nasila insulinooproność i zmniejsza syntezę lipidów, co może prowadzić do kacheksji, a także niespecyficznie wpływa na procesy nowotworzenia, aktywując angiogenezę i tworzenie przerzutów.

Od lat 90. XX wieku rozwijana jest tzw. makrofagowa teoria depresji (Smith 1991), która wskazuje na patologiczną aktywację układu odpornościowego oraz nadmierną produkcję cytokin prozapalnych (Licinio i Wong 1999). Cytokiny wpływają na istotne elementy patogenezy chorób afektywnych, m.in. na układ neuroendokryny, zaburzenia bariery krew-mózg oraz indukowany stresem spadek ekspresji czynników neurotrofowych i

osłabienie neurogenezy. Przykładowo IL-1 wpływa na procesy snu i łaknienia, a podwyższone stężenia IL-1 $\beta$  opisywano u osób w epizodzie depresji. Wykazano, że IL-1 zwiększa sekrecję CRH i może wywoływać podobne do objawów depresji zachowanie chorobowe (*sickness behaviour*), objawiające się anhedonią, hipersomnią, spadkiem łaknienia, zaburzeniami koncentracji i wycofaniem społecznym. Ścisłe współdziałanie między układem immunologicznym, nerwowym i endokrynnym pozwoliło wyróżnić wspólną sieć tzw. immunoneuroendokrynną, której funkcja w chorobach afektywnych jest zaburzona. Prawidłowo, cytokiny zmniejszają stężenia CRH, hamując uwalnianie kortyzolu, natomiast kortyzol hamuje wydzielanie cytokin, w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego (Connor i Leonard 1998). Zaburzenie tej regulacji może być przyczyną hiperaktywacji osi PPN, spowodowanej nadmierną produkcją cytokin, w szczególności interleukiny IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , które nasilają wówczas produkcję CRH w jądrze przykomorowym podwzgórza (Licinio i Wong 1999). Yirmiya i Goshen (2011) wskazują z kolei, że nadmierna produkcja cytokin w OUN, może wpływać szkodliwie na procesy pamięci i plastyczności neuronalnej, przyspieszając procesy starzenia się.

W ostatnich latach zgromadzono wiele dowodów na zaburzenie układu immunologicznego w patogenezie ChAD, rozumiane jako brak równowagi między cytokinami prozapalnymi i przeciwzapalnymi. Odpowiedź zapalna w ChAD charakteryzuje się zwiększonymi osocзовymi stężeniami kaskady cytokin zapalnych (IL-6, TNF- $\alpha$ ), białek ostrej fazy (CRP), składników dopełniacza (C3 i C4) oraz immunologicznej odpowiedzi komórkowej (Brietzke i wsp. 2009). Poziomy markerów biochemicznych mogą różnić się znacząco we wczesnych i późnych stadiach choroby oraz w zależności od fazy choroby. Przewlekły stan zapalny na obwodzie i w mózgu ma łagodny wymiar na początku choroby, ze stopniowym nasilaniem się w późniejszych stadiach. Ogólnie, na wczesnych etapach dochodzi do wzrostu prozapalnej IL-6, TNF- $\alpha$  i antyzapalnej IL-10, w późniejszych stadiach utrzymują się większe wzrosty IL-6 i TNF- $\alpha$ , natomiast poziom IL-10 jest obniżony, sugerując wyczerpanie mechanizmów adaptacyjnych (Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009). Podwyższone poziomy cytokin występują zarówno w manii, jak i depresji (Kapczinski i wsp. 2009b), ze znaczącym wzrostem TNF- $\alpha$  w epizodzie depresji i jego normalizacją podczas leczenia (Brietzke i Kapczinski 2008, Remlinger-Molenda i wsp. 2012a). Wykazano, że włączenie litu powoduje istotny spadek stężeń IL-6 po 6 tygodniach terapii (Kim i wsp.



2007). W dłuższym okresie czasu osiągnięcie i utrzymanie remisji, głównie w przebiegu leczenia litem, wiązało się z normalizacją stężeń cytokin na poziomie podobnym do grupy kontrolnej (Remlinger-Molenda i wsp. 2012b). Przewlekłe zwiększona aktywność cytokin prozapalnych może powodować dysfunkcję mitochondriów z nasileniem stresu tlenowego, azotowego oraz procesów starzenia (Andreazza i wsp. 2008). De Souza i wsp. (2014) podają, że 6-tygodniowa terapia litem u pacjentów z epizodem depresji w ChAD, wiązała się ze zmniejszeniem peroksydacji lipidów (TBARS - *thiobarbituric acid reactive substances*), wskazując na antyoksydacyjne właściwości litu. Dalszych dowodów dla hipotezy braku równowagi immunologiczno-zapalnej w ChAD dostarczają badania adipokiny, leptyn i receptora TNF- $\alpha$  (sTNFR1 - *soluble tumor necrosis factor receptor 1*), w których wykazano wzrost osoczowych stężeń tych substancji jedynie w grupie pacjentów z ChAD i otyłością, w porównaniu z grupą kontrolną osób otyłych (Barbosa i wsp. 2012).

Wzrost stężenia cytokin prozapalnych może być wspólnym elementem patogenetycznym depresji i chorób często z nią współwystępujących, związanych z zapaleniem, takich jak choroba niedokrwienna serca, toczeń rumieniowaty układowy czy reumatoidalne zapalenie stawów. Na aktywację różnych elementów komórkowej odpowiedzi immunologicznej wskazuje częstsze występowanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy oraz przeciwciał przeciw tyreoperoksydazie u pacjentów z ChAD, nie związane ze stosowaniem litu (Padmos i wsp. 2004). Postuluje się także częściowo wspólne patomechanizmy depresji i otępienia, w oparciu o nieprawidłowości dotyczące stanu zapalnego (Leonard i Myint 2006). Wykazano przeciwdepresyjne działanie leków immunosupresyjnych, takich jak etanercept czy infliksimab, hamujących biologiczną aktywność TNF- $\alpha$ , u pacjentów z łuszczycą czy chorobą Crohna (Persoons i wsp. 2005, Tying i wsp. 2006). Zbadano, że dodanie inhibitorów cyklooksygenazy-2 lub kwasu acetylosalicylowego do leczenia przeciwdepresyjnego poprawia wyniki terapii (Müller i wsp. 2006, Mendlewicz i wsp. 2006).

#### **2.4. Rola glikokortykosteroidów i osi stresowej w patogenezie ChAD**

Glikokortykoidy są 21-węglowymi steroidami wydzielanymi wraz z androgenami, przez warstwę pasmowatą i siatkowatą kory nadnerczy pod wpływem adrenokortykotropiny

(ACTH). Sekrecja ACTH przez przysadkę podlega kontroli podwzgórzowego hormonu kortykoliberyny (CRH), a całość tworzy oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), regulowaną przez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego. Glikokortykosteroidy są hormonami o najbardziej wszechstronnym działaniu na organizm, wykazują właściwości przeciwzapalne, przeciwalergiczne i immunosupresyjne oraz regulują m.in. procesy metaboliczne, odpornościowe oraz poznawcze (Sapolsky i wsp. 2000).

Glikokortykosteroidy nazywane są mediatorami allostaty, a więc substancjami pozwalającymi osiągnąć stabilność środowiska wewnętrznego poprzez adaptację do zmieniających się warunków środowiska. Ich wpływ jest zróżnicowany i zależny od czasu w jakim zostały wydzielone, dając użyteczną informację o normalnych i patologicznych warunkach funkcjonowania organizmu. Zwiększone poziomy glikokortykosteroidów w krótkim okresie czasu działają antagonistycznie w stosunku do insuliny, pobudzając procesy glukoneogenezy, lipolizy i proteolizy oraz wysyłają sygnał do mózgu, w celu zwiększenia apetytu i zachowań ukierunkowanych na poszukiwanie jedzenia. Powodują szybki wzrost poziomu glukozy we krwi, w sytuacji nagłego zapotrzebowania na energię, np. podczas ostrego stresu. Przewlekłe podwyższone poziomy glikokortykosteroidów, w odpowiedzi na przedłużające się działanie czynników patogenetycznych, biorą udział w tworzeniu wielu niekorzystnych zmian w organizmie, będących składowymi tzw. obciążenia allostatycznego (AL – *allostatic load*), takimi jak nadciśnienie tętnicze, otyłość brzuszna, utrata masy mineralnej kości i masy mięśniowej, supresja odpowiedzi immunologicznej czy atrofia struktur mózgowych. Glikokortykosteroidy działają wówczas agonistycznie w stosunku do insuliny, nasilając glikogenogenezę w wątrobie oraz lipogenezę. W konsekwencji dochodzi do zwiększonej depozycji tłuszczu w tkance tłuszczowej podskórnej oraz formowania płytek miażdżycowych w naczyniach wieńcowych. Otyłość brzuszna prowadzi do zmniejszenia wrażliwości komórek na insulinę, a więc rozwoju insulinooporności, z kompensacyjną hiperinsulinemią. Ostateczną konsekwencją jest rozwój cukrzycy typu 2, spowodowany wyczerpaniem rezerw komórek beta wysp trzustkowych i załamaniem metabolizmu glukozy.

W procesach immunologicznych nagły wyrzut glikokortykosteroidów zwiększa wstępną mobilizację komórek odpornościowych w obszarze infekcji, promując odpowiedź humoralną nad komórkową. W dłuższym okresie czasu glikokortykosteroidy hamują ogólnoustrojowy proces zapalny i ostrą fazę odpowiedzi zapalnej, w celu zminimalizowania uszkodzenia tkanek.

W ośrodkowym układzie nerwowym glikokortykosteroidy wchodzą w interakcje z wieloma substancjami, takimi jak BDNF, kortykoliberyna (CRH), neuropeptyd Y, beta-endorfiny, arginina czy katecholaminy, aby w obliczu zmian środowiskowych, całościowo zintegrować odpowiedzi fizjologiczne i behawioralne. Udokumentowano interakcje między glikokortykosteroidami a serotoniną, regulowane przez hydroksylazę tryptofanu oraz ekspresję receptorów serotoninowych 5HT1A i 5HT2C (Holmes i wsp. 1995). Serotonina z kolei reguluje wrażliwość komórek progenitorowych zakrętu zębatego na glikokortykosteroidy (Huang i Herbert 2005). W zależności od stężenia we krwi, glikokortykosteroidy wywierają ambiwalentne działanie na procesy pamięci. Przy standardowych poziomach ułatwiają, przy podwyższonych blokują formowanie śladów pamięciowych. Wysokie stężenia powodują utratę stabilności kolców dendrytycznych, skutkując upośledzeniem procesów plastyczności neuronalnej. Jeżeli stres utrzymuje się długotrwale, hormony te, w oparciu o zjawisko eksytotoksyczności, przyczyniają się do zahamowania neurogenezy w zakręcie zębatym oraz atrofii neuronów piramidowych w zakręcie zębatym i hipokampie (McEwen 1999).

Najistotniejszym z glukokortykostroidów jest kortyzol, stanowiący 80% osoczowych 17-hydroksykortykoidów, przy czym jedynie 5-10% znajduje się w postaci wolnej, wywołującej efekty biologiczne. Podstawowy mechanizm działania kortyzolu polega na regulacji transkrypcji genów i modulacji potranskrypcyjnej, poprzez receptory cytoplazmatyczne, a także stabilizacji błon komórkowych i ułatwianie działania innych związków, np. presyjnego działania noradrenaliny. Kortyzol reguluje gospodarkę węglowodanową, tłuszczową, białkową oraz wodno-elektrolitową, poprzez receptory glikokortykostroidowe i mineralokortykosteroidowe. Wydzielanie kortyzolu charakteryzuje się dobową zmiennością, zależną od rytmu wydzielania ACTH. Polega ona na wzroście stężeń kortyzolu we wczesnych godzinach porannych przed przebudzeniem, ze stopniowym spadkiem w ciągu dnia i najniższymi stężeniami ( $\geq 50\%$  w stosunku do wartości porannych) w godzinach popołudniowych i wieczornych. Najistotniejszym parametrem, różnym od zmienności dobowej, jest tzw. kortyzolowa odpowiedź na przebudzenie (CAR - *cortisol awakening response*), opisująca reaktywność osi stresowej. Wartość CAR została po raz pierwszy opisana w 1995 roku (Pruessner i wsp. 1995) i dotyczy nagłego wzrostu (o 50-160% od poziomu wyjściowego) stężeń kortyzolu we krwi, w ciągu pierwszych 30 minut po przebudzeniu. Odpowiedź ta jest w pewnej mierze uwarunkowana genetycznie (Wust i wsp.

2000) i podlega kontroli genów centralnego zegara biologicznego (CLOCK) (Clow i wsp. 2014), poprzez jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza. CAR regulowana jest także przez hipokamp, gdzie jego uszkodzenie powoduje brak występowania CAR, natomiast zwiększona objętość hipokampa wiąże się ze wzrostem CAR (Herman i wsp. 2005).

Wartość CAR wykazuje istotny związek z zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi. Stwierdzono podwyższone wartości CAR u osób z depresją (Bhagwagar i wsp. 2005), u pacjentów z ChAD w okresie eutymii (Deshauer i wsp. 2003), w grupie potomstwa osób z ChAD (Ellenboegen i wsp. 2004) i u kobiet z osobowością typu borderline (Lieb i wsp. 2004). Obniżone stężenia CAR wykazano w zespole stresu pourazowego, zespole przewlekłego zmęczenia, w zaburzeniach snu i przy przewlekłym bólu (Fries i wsp. 2009), natomiast zmienione wartości CAR obserwowano w związku z chorobami sercowo-naczyniowymi, autoimmunologicznymi oraz alergicznymi (Kudielka i Kirschbaum 2003). CAR charakteryzuje się indywidualną stabilnością w ciągu życia oraz niezależnością od czynników takich jak płeć, masa ciała, faza cyklu menstruacyjnego, stosowanie hormonalnej terapii zastępczej, palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, stężenie glukozy we krwi, długość i jakość snu, nocne wybudzenia, aktywność fizyczna czy poranne obowiązki. Zmienność osobnicza wartości CAR może zależeć w pewnym stopniu od wieku, godziny przebudzenia się, ekspozycji na światło oraz stosowania doustnej antykoncepcji (Chida i wsp. 2009).

Zaburzenia układu neuroendokrynnego opisywane w depresji dały podstawę do stworzenia teorii depresji jako nadaktywności osi PPN. Do głównych nieprawidłowości funkcjonowania osi PPN należą hiperkortyzolemia, zaburzenia mechanizmu ujemnego sprzężenia zwrotnego, nadprodukcja CRH, zwiększona wrażliwość przysadki na CRH oraz zmiany w ekspresji i funkcji receptorów mineralo- i glikokortykoidowych (Watson i wsp. 2004). Zmiany w poziomie kortyzolu u pacjentów w przebiegu depresji zostały wykazane już ponad 50 lat temu (Gibbons i McHugh 1962). W badaniach 24-godzinnych wykazano zwiększenie poziomu kortyzolu zarówno w fazie manii, hipomanii, depresji i remisji w porównaniu z grupą kontrolną (Cervantes i wsp. 2001). Dodatkowe wzrosty stężeń obserwowano przy dołączeniu objawów psychotycznych do obrazu zaburzeń nastroju (Stetler i Miller 2011), a także u osób po próbie samobójczej (Chatzittofis i wsp. 2013). Dysfunkcja osi PPN utrzymująca się po uzyskaniu remisji danego epizodu przekłada się na większą podatność na wystąpienie nawrotu choroby (Vieta i wsp. 1997a). Bockting i wsp. (2012) wykazali natomiast, że do szybszego pojawienia się nawrotu zaburzeń depresyjnych

predysponują niższe poranne stężenia kortyzolu, które wiążą się z obecnością nadużyć w dzieciństwie. Post i wsp. (2012) uznają podwyższone poziomy kortyzolu za neurobiologiczny czynnik progresji choroby. Leczenie za pomocą fluoksetyny, amitryptyliny, dezimpraminy czy elektrowstrząsów powoduje normalizację stężeń ACTH (Schüle i wsp. 2007). U znacznej części pacjentów z ChAD występuje patologiczny wynik w teście hamowania deksametazonem (DST-*Dexamethasone Supression Test*) i teście deksametazon-CRH (Rybakowski i Twardowska 1999), polegający na paradoksalnym wzroście poziomu kortyzolu w surowicy, bez względu na fazę choroby (Watson i wsp. 2004). W badaniach *post mortem* pacjentów z ChAD i depresją wykazano zmniejszoną ilość receptorów glikokortykosteroidowych w mózgu oraz ich obwodowych stężeń (Pariante 2004).

Zaburzenia układu endokrynnego związane są w pewnym stopniu z większą współchorobowością CHAD i chorób somatycznych, wskazując na efekty procesu allostazy i obciążenia allostycznego. Dane epidemiologiczne potwierdzają wyższe ryzyko rozwoju nadciśnienia, miażdżycy, otyłości, insulinooporności i cukrzycy oraz zwiększonej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych, niezależnie od leczenia farmakologicznego (Magalhães i wsp. 2012). Większość osób z ChAD ma przynajmniej jedno przewlekłe schorzenie ogólnoustrojowe, a naczyniowe czynniki ryzyka powiązane są z zaburzeniami funkcji poznawczych, obecnymi także w okresach eutymii (Mur i wsp. 2008).

### **3. Temperament afektywny i schizotypia w chorobie afektywnej dwubiegunowej**

W nawiązaniu do tradycji medycyny greckiej i rzymskiej oraz prac Kraepelina i Kretschmera, wyróżnia się obecnie pięć typów temperamentu afektywnego: depresyjny, hipertymiczny, cyklotymiczny, drażliwy i lękowy. Stanowią one główną część osobowości, są względnie stałe w ciągu życia oraz wykazują silne uwarunkowanie biologiczne i dziedziczne (Dembińska-Krajewska i Rybakowski 2014a). Sugeruje się, że skrajne nasilenie cech temperamentu afektywnego jest przedchorobową, subkliniczną manifestacją chorób afektywnych (Akiskal i Akiskal 1992). Karam i wsp. (2010) wykazali, że temperament cyklotymiczny, depresyjny, lękowy i drażliwy, ale nie hipertymiczny są czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych. Temperament można umiejscowić na kontinuum pomiędzy zdrowiem psychicznym a chorobą, np. cyklotymia - ChAD typu II - ChAD typu I (Benazzi 2006). Według klasyfikacji Akiskala i Pinto (1999), epizody depresji nałożone na temperament hipertymiczny można zaklasyfikować jako typ IV spektrum ChAD, a pacjenci mogą wówczas odnieść korzyści z leczenia normotymicznego (Manning 2000).

Wymiary temperamentu mogą modyfikować obraz kliniczny choroby. Pacjenci z ChAD typu I z temperamentem depresyjnym mają przewagę epizodów depresji, a pacjenci z temperamentem hipertymicznym, przewagę epizodów maniakałnych (Henry i wsp. 1999). Obecność temperamentu depresyjnego sprzyja występowaniu stanów mieszanych maniakałnych (Akiskal i wsp. 1998), natomiast obecność temperamentu hipertymicznego sprzyja występowaniu stanów mieszanych depresyjnych (Perugi i wsp. 1997). W badaniu Rottig i wsp. (2007) osoby z obecnością stanów mieszanych osiągały wyższe wyniki we wszystkich wymiarach temperamentu, oprócz hipertymicznego. W zależności od rodzaju temperamentu zmienia się obraz kliniczny manii, z dominacją euforii, wzmożonego napędu i objawów psychotycznych przy temperamencie hipertymicznym (Perugi i wsp. 2001). Wystąpienie pierwszego epizodu choroby pod postacią manii pojawia się częściej przy nasileniu cech temperamentu drażliwego (Kesebir i wsp. 2005b). Temperament cyklotymiczny występuje częściej u osób z atypową depresją, współistniejącą bulimią oraz uzależnieniem (Perugi i wsp. 2006), natomiast temperament drażliwy sprzyja występowaniu cech psychotycznych (Kesebir i wsp. 2005b). Wykazano zależność między temperamentem depresyjnym i cyklotymicznym a podjęciem próby samobójczej oraz większe ryzyko samobójstwa u pacjentów z dużym nasileniem cech temperamentu cyklotymicznego, z

wywiadem rodzinnym obciążonym samobójstwem (Rihmer i wsp. 2013). Osoby z epizodem depresji nałożonym na temperament cyklotymiczny są bardziej narażone na rozwój epizodu hipomanii, indukowanego lekami przeciwdepresyjnymi (Akiskal i wsp. 2003), a osoby z temperamentem hipertymicznym mają większą skłonność do zmiany fazy na (hipo)maniakalną.

Schizotypia to cecha osobowości, która w ujęciu wymiarowym stanowi kontinuum predysponujące do wystąpienia psychozy, a w skrajnych przypadkach do schizofrenii (Dembińska-Krajewska i Rybakowski 2014b). Model czteroczynnikowy obejmuje objawy pozytywne i negatywne schizotypii, dezorganizację poznawczą oraz impulsywność i zachowania niezgodne z regułami. Wymiar dezorganizacji poznawczej jest najsilniej związany z psychotycznością i może stanowić czynnik ryzyka rozwoju ChAD z objawami psychotycznymi, gdyż stwierdzono większą częstość jego występowania w rodzinach osób ze schizofrenią i psychotyczną postacią CHAD, w porównaniu z rodzinami obciążonymi ChAD bez objawów psychotycznych (Schürhoff i wsp. 2005). Opisuje się związek schizotypii i cech temperamentu z kreatywnością (Rybakowski i Klonowska 2011).

Przedstawiono związek między skutecznością profilaktyczną litu a wymiarami temperamentu mierzonymi skalą TEMPS-A oraz cechami schizotypii mierzonymi skalą O-LIFE. W badaniu ośrodka poznańskiego z 2012 roku wykazano, że skuteczność litu koreluje dodatnio z temperamentem hipertymicznym, a ujemnie z temperamentem lękowym, cyklotymicznym i depresyjnym (Rybakowski i wsp. 2012). Wyniki badań potwierdzone są przez obserwacje kliniczne lepszej skuteczności litu w manii euforycznej, niż dysforycznej, gorszego efektu litu w ChAD z szybką zmianą faz oraz przy współistniejących zaburzeniach lękowych. Wykazano ujemną korelację między skutecznością długotrwałej terapii litem a wymiarem dezorganizacji poznawczej (Dembińska-Krajewska i wsp. 2012). Najsilniejszą asocjację wykazano dla sytuacji prepsychotycznych, związanych z niemożnością zapanowania nad myślami i sytuacjami przeciążenia informacyjnego. Kliniczne potwierdzenie wyników badań stanowi brak przeciwpowrotowych właściwości litu.

W ostatnich latach pojawia się wiele doniesień na temat genetyczno-molekularnego podłoża cech osobowości u osób z ChAD, w szczególności związku z polimorfizmami genów BDNF, COMT i transportera serotoniny (5-HTTLPR). W skali TEMPS-A wykazano związki

między polimorfizmem Val66Met genu BDNF a nasileniem wymiaru drażliwości w skali TEMPS-A oraz polimorfizmem 5-HTTLPR s/l genu transportera serotoniny z nasileniem wymiaru cyklotymii w skali TEMPS-A (Rybakowski i wsp. 2013b). Wykazano związek allelu s i genotypu s/s genu transportera serotoniny 5-HTTLPR z cechami zwiększonej reaktywności emocjonalnej (Samochowicz i wsp. 2001) oraz temperamentem cyklotymicznym, a w mniejszym stopniu także depresyjnym, drażliwym i lękowym w skali TEMPS-A, w grupie kobiet (Gonda i wsp. 2006). Opisano fenotyp osobowościowy związany z polimorfizmem s/l genu transportera serotoniny 5-HTTLPR, cechujący się nadwrażliwością, zmiennością nastroju, pesymizmem oraz skłonnością do lęku (Gonda i wsp. 2009). Savitz i wsp. (2008) wykazali związek między allelem Met polimorfizmu Val66Met genu BDNF z temperamentem hipertymicznym. Kang i wsp. (2008) opisali związek polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego D4 z temperamentem cyklotymicznym i drażliwym u mężczyzn, wskazując po raz pierwszy na wpływ układu dopaminergicznego. Badania nad neurobiologią temperamentu wykazały związek między temperamentem hipertymicznym a większą ekspozycją na światło w ciągu dnia, większą zmiennością (odchyleniem standardowym) ilości snu w ciągu doby i dysfunkcją układu serotonergicznego ośrodkowego układu nerwowego (Hoaki i wsp. 2011). Najnowsze badania wskazują na związek genów regulujących rytmy okołodobowe: ARNTL (*aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like*) z temperamentem hipertymicznym i lękowym oraz TIM (*timeless circadian clock*) z temperamentem cyklotymicznym (Rybakowski i wsp. 2014). Ostatnie wyniki badań GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) pokazują najwyższą oddziedziczalność temperamentu drażliwego (52%), a najniższą temperamentu hipertymicznego (21%) (Greenwood i wsp. 2013).

W skali O-LIFE wykazano związki polimorfizmu Val108Met genu COMT oraz polimorfizmu genu transportera dopaminy z wymiarem „niezwykle doznania”; polimorfizmu genu oksydazy monoaminowej typu A z wymiarem dezorganizacji poznawczej oraz polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego DRD2 z wymiarem „zachowania impulsywne i niezgodne z wymogami społecznymi” u mężczyzn (Grant i wsp. 2013). Schürhoff i wsp. (2007) wykazali asocjację cech schizotypii z allelem Val polimorfizmu genu COMT u osób zdrowych i krewnych chorych na ChAD i schizofrenię. W ośrodku poznańskim stwierdzono związek allelu Met polimorfizmu Val108Met genu COMT z



nasileniem wymiaru dezorganizacji poznawczej oraz introwersji i anhedonii. Najnowsze badania wskazały na asocjację polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego DRD3 z dezorganizacją poznawczą, polimorfizmu genu DRD4 z introwersją i anhedonią oraz kilku polimorfizmów genu ARNTL z dezorganizacją poznawczą i niezwykle doznaniem (Rybakowski i wsp. 2014). Część badaczy sugeruje, że utrzymywanie się w populacji ogólnej wariantów genetycznych predysponujących do ChAD ma znaczenie ewolucyjne, a nawet jest częścią ludzkiej natury (Rybakowski i Rybakowski 2006).

## 4. Konceptcje etapów przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

### 4.1. Analogia do schizofrenii - Michael Berk i Patrick McGorry

Koncepcję etapów przebiegu (ang. *staging*) zaproponowano po raz pierwszy w psychiatrii w 1993 roku (Fava i Kellner 1993), ze względu na specyficzny przebieg chorób psychicznych, od stadiów początkowych (zwykle łagodniejszych) do cięższych i bardziej opornych na leczenie. W pracy z 2007 roku Berk i wsp. (2007) zaadaptowali dla chorób afektywnych model opracowany przez McGorry'ego i wsp. (2006), który w głównej mierze dotyczył rozwoju schizofrenii.

Poszczególne etapy przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, odmienne pod względem obrazu klinicznego, rokowania i reakcji na leczenie, zostały wyróżnione na podstawie licznych doniesień naukowych wskazujących na neuroprogresję choroby (Berk 2009). Zaproponowany model stajingu został skonstruowany równolegle do algorytmów terapeutycznych. Każde stadium, różniące się ekspresją choroby, wymaga odmiennego podejścia diagnostycznego, farmakologicznego i psychoterapeutycznego. Model stajingu Michaela Berka zakłada, że zaburzenie zaczyna się okresem wysokiego ryzyka (*at-risk*), będącym stadium asymptomatycznym, w którym występuje określony zestaw czynników ryzyka (obciążony wywiad rodzinny, uzależnienia) (stadium 0). Osoby zaczynające przejawiać łagodne lub niespecyficzne zaburzenia nastroju (stadium 1a), mogą zacząć prezentować objawy prodromalne (stadium 1b – *ultra high risk*). Następnie dochodzi do kulminacji procesu patofizjologicznego, wyrażonego pierwszym epizodem choroby (stadium 2), którego biegun najczęściej jest depresyjny. W dalszym przebiegu występuje pierwszy nawrót w formie podprogowej (stadium 3a) lub pełnoobjawowego epizodu (stadium 3b), a następnie choroba przebiega z okresami remisji i nawrotów (stadium 3c). U części osób dochodzi do pełnej poprawy w zakresie stanu klinicznego i uzyskania remisji, natomiast u innych występuje przebieg przewlekły bez okresów remisji lub oporność na leczenie (stadium 4).

Berk zaproponował, że model stajingu ChAD mógłby stać się użytecznym wyróżnikiem przebiegu choroby (ang. *course specifier*). Zakłada on bowiem różne podejście terapeutyczne w zależności od etapu choroby. We wczesnych stadiach nacisk będzie położony na wczesną interwencję i strategię tzw. neuroprotekcijne, natomiast w stadiach późniejszych ważniejsze będzie leczenie rehabilitacyjne, dotyczące niesprawności spowodowanej chorobą.

Wczesne rozpoczęcie optymalnej terapii zakłada prewencję wtórną następstw nieleczonej choroby, dotyczącą m.in. wpływu choroby na relacje rodzinne, rozwoju psychoseksualnego, zawodowego, tożsamości i koncepcji siebie. Główne cele, wynikające z modelu Berka to identyfikacja osób wysokiego ryzyka rozwoju choroby oraz położenie nacisku na wczesną interwencję, w oparciu m.in. o wyniki wskazujące na lepszą reakcję na leczenie litem we wczesnej fazie choroby oraz gorszy efekt tego jonu wraz ze zwiększeniem liczby przebytych epizodów choroby (Franchini i wsp. 1999).

#### **4.2. Zmiany biomarkerów i funkcji poznawczych - Flavio Kapczinski**

Najnowszy model stageru ChAD zaproponowany przez badaczy brazylijskich (Kapczinski i wsp. 2009a) jest próbą wyjaśnienia podłoża neurobiologicznego choroby poprzez zmiany stężeń biomarkerów i ocenę funkcji poznawczych. W oparciu o koncepcję allostazy i obciążenia allostatycznego (McEwen i Stellar 1993), postuluje się odmienną prezentację obwodowych markerów we wczesnych i późnych stadiach choroby (Kapczinski i wsp. 2008, Kapczinski i wsp. 2009c, Kauer-Sant'Anna i wsp. 2009, Fernandes i wsp. 2011). Zalicza się do nich zaburzenia w zakresie m.in. czynników neurotrofowych, aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, układu odpornościowego oraz stresu oksydacyjnego. Koncepcja biomarkerów stageru ChAD zakłada, że we wczesnych etapach choroby dochodzi do wzrostu stężeń IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  oraz występują wahania stężeń BDNF w zależności od fazy choroby. W późniejszych etapach utrzymuje się jedynie wzrost IL-6 i TNF- $\alpha$ , natomiast spada stężenie BDNF.

Rozwój choroby afektywnej dwubiegunowej rozumiany jako kumulacja procesu allostazy i obciążenia allostatycznego, wynika z przekroczenia zdolności adaptacyjnych organizmu i postępujących zmian fizjologicznych, skutkujących wystąpieniem objawów klinicznych i negatywnych konsekwencji biologicznych, pod postacią m.in. współchorobowości. Wyznacznikiem rozpoznania danego stadium choroby jest liczba przebytych epizodów oraz stopień zaburzeń funkcjonowania w okresie między epizodami. U części pacjentów przebieg jest złośliwy od początku choroby, u innych epizodyczny z okresami pełnej poprawy, mimo przebycia kilku epizodów choroby, co może być częściowo wyjaśnione przez odmienne mechanizmy podatności i kompensacji u poszczególnych pacjentów. Wpływ postępującego procesu obciążenia allostatycznego znajduje potwierdzenie w badaniach nad psychopatologią choroby, w których stwierdza się, że częstość

występowania epizodów i ich ciężkość może się zwiększać z czasem trwania choroby oraz każdym nowym nawrotem, natomiast czas trwania okresów eutymii skraca się, z ryzykiem nawrotu wzrastającym po każdym przeżytym epizodzie afektywnym. Wraz z wielokrotnymi epizodami i dłuższym czasem trwania choroby, mechanizmy neuroprotekcji stają się mniej efektywne, a szkodliwe efekty zmian biologicznych bardziej widoczne. Odzwierciedleniem zmian w czynnikach neurotrofowych i nasilonych procesach proapoptotycznych, mogą być zmiany neuroanatomiczne. Z koncepcji „neuroprogresji” ChAD wynika założenie, że wczesne stadia mają lepszą prognozę i wymagają prostszego leczenia, gdyż w wielu badaniach wykazano lepszą reakcję na leczenie, jeśli zostało rozpoczęte na wczesnym etapie przebiegu choroby (Franchini i wsp. 1999).

Model Kapczńskiego zakłada progresję z fazy utajonej (*ultra-high-risk*) do stanów cięższych, bardziej opornych na leczenie, spowodowanych kumulacją efektów przebycia ciężkich epizodów, uzależnień, stresów psychicznych i wrodzonej podatności. Model ten składa się z pięciu faz. Faza latencji definiowana jest przez obecność objawów prodromalnych wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju choroby. Są one zazwyczaj atypowymi objawami depresyjnymi i obejmują: hipersomnię, hiperfagię, sezonowość objawów, spowolnienie psychoruchowe, labilność nastroju, drażliwość. Dodatkowo występuje obciążony wywiad rodzinny w kierunku ChAD oraz hipertymiczne/cyklotymiczne cechy temperamentu, natomiast nie ma zaburzenia funkcji poznawczych. Etap ten może być szczególnie istotny dla rozwoju strategii prewencyjnych, w których szczególny nacisk należy położyć na unikanie stosowania substancji psychoaktywnych.

W stadium I pacjenci przechodzą pierwszy epizod hipomanii lub manii. Zwykle osiągają pełne remisje i przy odpowiedniej farmakoterapii, wracają do poziomu funkcjonowania przedchorobowego. Występują podwyższone stężenia biomarkerów TNF- $\alpha$  i 3-nitrotyrozyny, natomiast funkcje poznawcze pozostają niezaburzone. Monoterapia lekiem normotymicznym jest zwykle wystarczająca dla kontroli objawów i utrzymania klinicznej remisji, a odpowiednie postępowanie farmakologiczne i psychospołeczne może pełnić rolę neuroprotekcijną. Choroba w II stadium może przebiegać z szybką zmianą faz, a pomiędzy epizodami występują wyraźnie zaznaczone objawy współistniejących zaburzeń psychicznych, takich jak nadużywanie/uzależnienie od alkoholu/narkotyków, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia osobowości. Współistniejące zaburzenia powinny być leczone jak najszybciej, ponieważ są potencjalnym czynnikiem destabilizacji stanu psychicznego i wiążą się z

niekorzystnym rokowaniem. W zakresie biomarkerów występują zmiany podobne jak w stadium I oraz obniżone stężenia BDNF, które mają tendencję do ustępowania, jeśli choroby współtowarzyszące są odpowiednio leczone. Klinicznie może nie być wykładników upośledzenia poznawczego, jakkolwiek testy neuropsychologiczne mogą ujawnić obniżenie poziomu wykonywanych zadań. Po odpowiednim leczeniu, remisja może jeszcze zostać osiągnięta, a pacjenci mogą być ponownie zaklasyfikowani do stadium I.

W stadium III pacjenci prezentują istotne subkliniczne objawy choroby i/lub istotne zaburzenia funkcji poznawczych w okresach między epizodami. Czas trwania okresów eutymii skraca się, a liczba epizodów choroby wzrasta. Pacjenci mogą doświadczać przetrwałych subklinicznych zaburzeń afektywnych o charakterze depresji lub manii, drażliwości, dysforii, lęku, niezależnie od adekwatnego leczenia. Zwiększa się stopień współistniejących uzależnień, zaburzeń lękowych oraz ryzyko prób samobójczych, a u części mogą występować istotne zaburzenia funkcji poznawczych lub znaczące upośledzenie funkcjonowania. Występowanie częstych epizodów zwiększa prawdopodobieństwo zaburzeń funkcji poznawczych i zmian strukturalnych mózgu, które mogą być wykryte w badaniach neuroobrazowych (Strakowski i wsp. 2002). Są to m.in. poszerzenie komór bocznych, spadek objętości i ścięczenie istoty szarej w różnych obszarach mózgu oraz ogniska hiperintensywności istoty białej. Nieprawidłowości w poziomach biomarkerów mogą być związane z dysfunkcją neuronów i gleju. W porównaniu ze stadium drugim występują większe wzrosty TNF- $\alpha$  i 3-nitrotyrozyny, podwyższone poziomy reduktazy glutationowej i transferazy S-glutationowej, znaczące obniżenie poziomu BDNF oraz zmiany stężeń interleukin IL-6 i IL-10, wykazujące korelację z nasileniem choroby. Dane te pokazują, że zaangażowanie mechanizmów kompensacyjnych związanych ze stresem oksydacyjnym, dłuższy czas trwania choroby oraz przebycie wielokrotnych epizodów, mogą być odzwierciedleniem skumulowanego efektu obciążenia chorobą. Pacjenci w tym stadium przeszli zazwyczaj wiele prób leczenia i narasta u nich lekooporność. Maleje też szansa na pozytywny efekt terapii poznawczo-behawioralnej i psychoedukacji. Leczenie odbywa się najczęściej w specjalistycznych ośrodkach (McGorry i wsp. 2007) i w większości przypadków wymaga stosowania kombinacji leków normotymicznych I i II generacji (Rybakowski 2007). W stadium IV występuje nasilenie cech typowych dla stadium III oraz zaburzenie funkcji poznawczych prowadzące do postępującej inwalidyzacji i niezdolności do samodzielnej egzystencji.

## **5. Miejsce litu w farmakoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej a koncepcja *excellent lithium responders***

Współczesna definicja leku normotymicznego zakłada działanie terapeutyczne w obu biegunach psychopatologicznych choroby oraz działanie profilaktyczne w obserwacji trwającej minimum rok, a także nie pogarszanie pozostałych aspektów choroby przy zastosowaniu monoterapii. Sole litu, razem z walproinianami i karbamazepiną, należą do leków normotymicznych I generacji ze względu na wprowadzenie ich do lecznictwa jako pierwszych, w latach 60. i 70. XX wieku.

Węglan litu jest lekiem normotymicznym pierwszego rzutu w profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej oraz jednym z najistotniejszych w leczeniu epizodów choroby, zarówno maniakalnych, jak i depresyjnych. Pierwsza praca oryginalna dotycząca antymaniakalnego wpływu litu została opublikowana w 1949 roku przez australijskiego psychiatrę Johna Cade'a (Cade 1949) i data ta wyznacza początek współczesnej psychofarmakologii, nie tylko chorób afektywnych, ale w całej psychiatrii. W następnych latach kolejni badacze opisywali zastosowanie litu u pacjentów w stanach maniakalnych (Noack 1951; Schou 1954). W 1963 roku pojawiła się praca brytyjskiego psychiatry Geoffreya Hartigana opisująca po raz pierwszy profilaktyczne działanie litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (jak i jednobiegunową) w obserwacji trzyletniej (Hartigan 1963). Wyniki długoterminowych obserwacji (Baastrup i Schou 1967), prowadzonych także w Polsce (Krzyżowski i wsp. 1971) potwierdziły profilaktyczną skuteczność litu, rozumianą jako zapobieganie nawrotom choroby. Działanie profilaktyczne litu polega na zmniejszeniu częstości, długości trwania i ciężkości epizodów choroby, nie obserwuje się natomiast zależności z wiekiem pacjentów, ani czasem trwania choroby (Rybakowski i wsp. 2001). Dwie istotne metaanalizy z 2004 i 2010 roku (Geddes i wsp. 2004; Nivoli i wsp. 2010) wykazały większą skuteczność profilaktyczną litu w porównaniu z placebo, przy czym silniejszą w stosunku do nawrotów manii, niż depresji. Działanie profilaktyczne litu było podobne do walproinianów, nieco słabsze od lamotryginy w stosunku do depresji oraz słabsze od olanzapiny w stosunku do mieszanych epizodów maniakalnych. Natomiast badanie porównawcze BALANCE z 2010 roku wykazało lepszą skuteczność litu niż walproinianów w profilaktyce epizodów maniakalnych.

Badania ostatnich lat wskazują na istotny związek między profilaktyczną skutecznością litu a genotypem (Alda i wsp. 2005, Rybakowski i wsp. 2012). Skuteczność ta stanowi obecnie jeden z najistotniejszych paradygmatów pozwalających wyróżnić bardziej homogenne podgrupy chorych (Grof i wsp. 1994). W zależności od efektu terapeutycznego litu możemy wyróżnić trzy kategorie pacjentów: *excellent lithium responders* (ELR) z bardzo dobrą reakcją terapeutyczną, *partial lithium responders* (PR) ze skutecznością częściową oraz *non-lithium responders* (NR) z brakiem poprawy lub pogorszeniem. Grupy te charakteryzują się odmiennym obrazem klinicznym choroby, rokowaniem, współchorobowością, jakością funkcji poznawczych oraz wykładnikami neurobiologicznymi, takimi jak stężenia BDNF oraz profil cytokin. Od kiedy kanadyjski psychiatra Paul Grof po raz pierwszy użył terminu *excellent lithium responders*, grupa ta pozostaje stosunkowo najlepiej poznaną populacją chorych (Grof 1999). Stanowi ona 1/3 pacjentów leczonych litem i charakteryzuje się brakiem epizodów afektywnych przez 10 i więcej lat podczas monoterapii (Grof 2010). Cechy korelujące z dobrą skutecznością litu to przebieg epizodyczny z okresami całkowitej remisji, niewielka współchorobowość psychiatryczna, dotycząca głównie zaburzeń lękowych i uzależnień, prawidłowy poziom funkcji poznawczych i stężeń BDNF w okresach remisji (Rybakowski i Suwalska 2010), temperament hipertymiczny (Rybakowski i wsp. 2013c), dodatni wywiad rodzinny w kierunku ChAD, a w zakresie badań genetyczno-molekularnych także polimorfizm genu BDNF, transportera serotoniny (5HTT), receptora dopaminergicznego D1 (DRD1) oraz katechol-O-metylotransferazy (COMT). Związki skuteczności terapeutycznej litu z genotypem zostały omówione szczegółowo w pracy opublikowanej w czasopiśmie CNS Drugs (Rybakowski 2013). W najnowszym badaniu ośrodka poznańskiego z 2014 roku wykazano lepszy efekt profilaktyczny litu u osób z późniejszym początkiem choroby, wywiadem rodzinnym nieobciążonym chorobami psychicznymi lub posiadających krewnych stosujących lit, a także u kobiet ze współistniejącymi zaburzeniami lękowymi oraz u mężczyzn bez współistniejącego uzależnienia od alkoholu (Kliwicki i wsp. 2014). Ponadto skuteczność terapeutyczna litu nie zależy od czasu leczenia i jest tak samo dobra nawet po wielu latach terapii. Wykazano, że po 10 latach leczenia litem grupa ELR była niemal tak samo liczna, jak na początku leczenia (34% vs 28%) (Rybakowski i wsp. 2001).

## 6. Potomstwo pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową

### 6.1. Dane epidemiologiczne oraz czynniki genetyczne

Choroba afektywna dwubiegunowa jest w dużym stopniu dziedziczna, a ryzyko rozwoju u krewnych pierwszego stopnia jest 8-12 razy większe niż w populacji ogólnej (Goodwin i Jamison 2007). Potomstwo pacjentów z ChAD znajduje się w tzw. grupie wysokiego ryzyka (*high-risk*) rozwoju zaburzeń psychicznych w ciągu życia, przy czym większą częstość zaburzeń afektywnych w tej grupie potwierdzano wielokrotnie (DelBello i Geller 2001). Gershon i wsp. (1982) na grupie 1254 pacjentów ocenił ryzyko wystąpienia zaburzeń afektywnych u krewnych osób z ChAD I i ChAD II na odpowiednio 24% i 25%, w porównaniu z 7% u osób z grupy kontrolnej. W grupie niemal 600 krewnych osób z chorobą afektywną dwubiegunową, ryzyko zachorowania na ChAD wynosiło 8%, natomiast na ChAJ 14,9%. W metaanalizie Lapalme i wsp. (1997) stwierdzono, że ponad połowa potomstwa osób z ChAD ma postawione rozpoznanie zaburzeń psychicznych, przy czym wskaźnik ryzyka rozwoju zaburzeń w ciągu życia był 2,7-krotnie wyższy dla rozwoju jakichkolwiek zaburzeń psychicznych i 4-krotnie wyższy dla zaburzeń afektywnych. Reichart i wsp. (2004) podają, że 30-50% potomstwa osób z ChAD zachoruje w ciągu życia na zaburzenia afektywne. Część badaczy nie odnotowała różnic, co do częstości występowania zaburzeń afektywnych, między potomstwem osób z ChAJ i ChAD (Oquendo i wsp. 2013). Donoszono także o większej częstości występowania ChAJ w grupie potomstwa osób z ChAD, niż ChAJ (Vandeleur i wsp. 2012).

Obecnie uważa się, że dziedziczna jest predyspozycja do zachorowania na ChAD, natomiast choroba rozpoczyna się po zadziałaniu czynników środowiskowych (Oquendo i wsp. 2013). Cztery badania (Rosanoff i wsp. 1935, Kallman 1954, Bertelsen 1979, Kendler i wsp. 1993) uwzględniające łącznie 259 par bliźniąt monozygotycznych i 500 par bliźniąt dizygotycznych wykazały, że zgodność występowania zaburzeń nastroju wynosi blisko 70% dla bliźniąt monozygotycznych i 30% dla bliźniąt dizygotycznych. Haug i Arens (2005) oszacowali ryzyko zachorowania u bliźniąt dizygotycznych i rodzeństwa na 20%. Badania adopcyjne również ujawniły znaczący udział czynników genetycznych w patogenezie ChAD (Mendlewicz i Rainer 1977), gdzie dzieci biologicznych rodziców z ChAD częściej zapadały na tę chorobę (28%), w porównaniu z rodzinami adopcyjnymi (12%). W tym samym roku dwóch badaczy wykazało, niezależnie od siebie, odrębność dziedziczenia zaburzeń



jednobiegunowych i dwubiegunowych (Angst 1966, Perris 1966). W rodzinach pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową występowały głównie zaburzenia dwubiegunowe, natomiast w rodzinach osób z chorobą afektywną jednobiegunową, głównie zaburzenia jednobiegunowe. Badacze stwierdzili również, że w rodzinach, gdzie występowała choroba dwubiegunowa, stwierdzano większą częstość występowania jakichkolwiek zaburzeń psychicznych. Natomiast Rasic i wsp. (2014) w metaanalizie uwzględniającej ponad 3800 potomstwa osób ze schizofrenią, ChAD i ChAJ wykazali, że ryzyko wystąpienia zaburzeń nastroju było istotnie wyższe u potomstwa osób ze schizofrenią, a ryzyko schizofrenii istotnie wyższe w grupie potomstwa osób z ChAD, ale nie z ChAJ. Prowadzone w ostatnich latach badania genetyczne wskazują na występowanie pewnych wspólnych genów podatności wystąpienia schizofrenii i ChAD (Smoller 2013). Część badaczy wskazuje na genetyczne podłoże występowania spektrum ChAD (Kelsoe 2003). Bertelsen i wsp. (1977) wskazali, że wskaźnik zgodności występowania ChAD u bliźniąt monozygotycznych osób z ChAD wynosi 58% przy zastosowaniu wąskiej definicji, natomiast sięga 84% przy jej rozszerzeniu. Da Fonseca (1963) wskazuje na wyższe wskaźniki zgodności występowania ChAD i temperamentu afektywnego u bliźniąt przy zastosowaniu szerszych kryteriów. Postuluje się, że temperament również może być cechą podlegającą dziedziczeniu. Chiaroni i wsp. (2005) wykazali większą częstość temperamentu cyklotymicznego w grupie osób z ChAD i ich rodzin w prównaniu z grupą kontrolną. Kesebir i wsp. (2005a) w grupie 100 osób z ChAD I i ich ponad 200 krewnych pierwszego stopnia wykazali wyższą częstość temperamentu hipertymicznego w porównaniu z grupą kontrolną. Mendlowicz i wsp. (2005) podają większą częstość temperamentu lękowego w grupie osób z ChAD w okresie remisji i ich krewnych, w porównaniu z grupą kontrolną. Krewni osób z ChAD uzyskali niższe wyniki w zakresie temperamentu cyklotymicznego, niż osoby z ChAD, ale wyższe niż grupa kontrolna.

## **6.2. Charakterystyka psychopatologiczna, neurobiologiczna oraz ocena funkcji poznawczych**

Istnieje kilka długoterminowych badań dotyczących potomstwa osób z ChAD. Badaczka kanadyjska Anne Duffy skupiła się na wczesnym przebiegu choroby, poddając ponad 15-letniej obserwacji grupę wysokiego ryzyka (*high-risk*), obejmującą potomstwo rodziców z diagnozą ChAD, wykazując w niej większy odsetek zaburzeń lękowych i zaburzeń snu oraz wcześniejszy początek tych zaburzeń, niż w grupie kontrolnej (Duffy i

wsp. 1998, 2014a). Wystąpienie zaburzeń lękowych zwiększało 2,6 razy prawdopodobieństwo wystąpienia choroby afektywnej, a u osób u których wystąpiła choroba afektywna odnotowano 2,4 razy większe ryzyko stosowania substancji psychoaktywnych. W ostatnim badaniu z 2014 roku częstość występowania w ciągu życia ChAD i zaburzeń depresyjnych w grupie potomstwa, oceniono odpowiednio na 22,2% i 61,1% wskaźnika kumulacyjnego CI (Duffy i wsp. 2014a).

Wszystkie badania długoterminowe potwierdziły, że w grupie potomstwa osób z ChAD, częściej niż w populacji ogólnej, występują zaburzenia afektywne, takie jak dystymia, zaburzenia depresyjne czy cyklotymia, a objawy (sub)depresyjne poprzedzały wystąpienie objawów (hipo)maniakalnych. W 5-letniej obserwacji Hillegers i wsp. (2005) odnotowali wzrost odsetka zaburzeń nastroju i całościowej psychopatologii w ciągu życia, a także wzrost rozpoznań ChAD z 3% do 10%. U większości występowały objawy prodromalne, takie jak niepokój, skargi somatyczne, łatwa rozpraszalność uwagi, pobudliwość, trudności w funkcjonowaniu szkolnym, nadmierna czujność, labilność nastroju, a także gadatliwość, zwiększona energia, problemy z myśleniem, koncentracją i snem (Egeland i wsp. 2012). Nurnberger i wsp. (2011) wskazuje na zaburzenia lękowe i eksternalizacyjne, jako poprzedzające wystąpienie zaburzeń afektywnych. Częściej obserwowano także zaburzenia lękowe, nadużywanie substancji psychoaktywnych czy ADHD (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*).

W ostatnich latach sformułowano koncepcję stageru ChAD u potomstwa, poczynając od zaburzeń nieafektywnych, poprzez okresy subdepresji i nadwrażliwości na stres, do pierwszego epizodu depresji w okresie młodzieńczym i występującego kilka lat później epizodu hipomanii lub manii (Duffy i wsp. 2014a). Rozwój choroby we wczesnych latach życia można opisać jako kontinuum, od okresu pełnego zdrowia, poprzez występowanie zaburzeń nie związanych z nastrojem, a następnie zaburzeń afektywnych o coraz większym nasileniu. Choroba mogłaby rozpoczynać się w każdym ze stadiów, a następnie podążać według kolejnych etapów. Wraz z pojawieniem się pierwszych epizodów choroby rośnie ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych. Szczegółowy podział obejmuje na początku stadium 0: okres zdrowia, bez jakichkolwiek objawów choroby. W stadium 1 pojawiają się zaburzenia psychiczne nie związane z nastrojem (*non mood disorders*), takie jak zaburzenia lękowe, zaburzenia snu oraz zaburzenia neurorozwojowe, np. zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), zaburzenia rozwoju

umiejętności szkolnych (*LD-learning disability*) i zaburzenia osobowości takie jak osobowość paranoiczna, schizoidalna oraz zaburzenie schizotypowe (*Cluster A Traits*). Stadium 2 obejmuje pierwsze zaburzenia nastroju o mniejszym nasileniu (*minor mood disorders*) rozpoczynające się w okresie młodzieńczym, które następnie osiągają rozmiary pierwszego ciężkiego epizodu depresyjnego (stadium 3) we wczesnej dorosłości, z ostateczną manifestacją epizodu maniakalnego w dorosłości (stadium 4).

Badania neurobiologiczne grupy wysokiego ryzyka dotyczą w głównej mierze nadaktywności osi PPN i podwyższonych stężeń kortyzolu oraz dysfunkcji układu immunologicznego (Duffy i wsp. 2012). Często wykazywane są zwiększone stężenia kortyzolu po przebudzeniu, a dysfunkcja osi PPN w tym zakresie może być dziedziczna (Kupper i wsp. 2005). Ellenbogen i wsp. (2010) donoszą o podwyższonych stężeniach kortyzolu, zarówno wartości CAR, jak i w ciągu dnia, przy czym nieprawidłowości utrzymywały się podczas kilkuletniej obserwacji. Udowodniono także, że obecność depresji i lęku u matki w okresie pre- i postnatalnym może wiązać się z podwyższonymi stężeniami kortyzolu i zwiększoną reaktywnością osi PPN w dzieciństwie i młodości (Halligan i wsp. 2004). Zgodnie z koncepcją diateza-stres wykazano, że obecność nadużyć w dzieciństwie, zwiększa ryzyko zaburzeń nastroju, lękowych, eksternalizacyjnych i nadużywania substancji psychoaktywnych u potomstwa osób z ChAJ i ChAD (Oquendo i wsp. 2013). Utrata jednego z rodziców oraz obecność wczesnych stresujących wydarzeń życiowych może powodować nieprawidłowości w funkcjonowaniu osi PPN i stężeniach kortyzolu. Negatywne czynniki w obrębie środowiska rodzinnego takie jak sytuacje konfliktowe, rozwód rodziców, obecność psychopatologii u drugiego z rodziców oraz przewlekłość choroby mają niekorzystny wpływ na oś PPN i związane są z występowaniem psychopatologii u potomstwa (Cicchetti i Rogosch 2001).

Kolejne badania neurobiologiczne wykazały m.in. nadaktywność układu autonomicznego, osłabione wydzielanie hormonu wzrostu po stymulacji somatotropiną (Birmaher i wsp. 2000), atypową lateralizację przetwarzania informacji, reakcje depresyjne podczas łagodnego stresu i nadwrażliwość na supresję melatoniny (Nurnberger i wsp. 1988). Niektóre badania neuroobrazowe w grupie wysokiego ryzyka wykazały powiększenie hipokampa (DeBello i wsp. 2000). Badania MRI dzieci z ChAD w wieku 6-12 lat charakteryzowały nieprawidłowości podobne do tych, obserwowanych u osób dorosłych, m.in. zwiększone wskaźniki stężeń kwasu glutaminowego do glutaminy oraz wzrost stężeń

lipidów w płatach czołowych (Castillo i wsp. 2000)

Wykazano, że u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z ChAD występują deficyty w zakresie funkcji wykonawczych, często poprzedzające początek zaburzeń afektywnych (Clark i wsp. 2005). W całej grupie zdrowego potomstwa uzyskano niższe wyniki testu WCST (głównie w kategorii błędów perseweracyjnych i koncepcji logicznej), w porównaniu z grupą kontrolną (Rybakowski i wsp. 2009e), co wskazuje na zaburzenia funkcji kory przedczołowej i może być traktowane jako endofenotyp kognitywny ChAD. Badania neuropsychologiczne przeprowadzone za pomocą Baterii Testów Neuropsychologicznych Cambrige – Cantab wykazały zaburzenia w zakresie sfery wizualno-przestrzennej pamięci deklaratywnej u zdrowych krewnych, podobne do obserwowanych u osób z ChAD w okresie eutymii (Ferrier i wsp. 2004). Potomstwo osób z ChAD na wczesnym etapie choroby, będące w okresie remisji, popełniało więcej błędów w testach wzrokowego maskowania wstecznego (*visual backward masking*), w porównaniu z grupą kontrolną (MacQueen i wsp. 2004). Obserwowano zaburzenia uwagi i pamięci, dotyczące bodźców emocjonalnych, a część badaczy postuluje, aby nieprawidłowe wyniki testów neuropsychologicznych, szczególnie w zakresie werbalnej pamięci operacyjnej, traktować jako endofenotypowy wskaźnik ryzyka rozwoju ChAD (Balanza-Martinez i wsp. 2008). Stwierdzono, że do zachorowania w największym stopniu predysponują zaburzenia czasu reakcji, nieprawidłowości w zakresie kontroli więcej niż jednego procesu i przełączania uwagi oraz zaburzone funkcje wykonawcze (Bora i wsp. 2009).

Zaobserwowano, że rodziny osób z ChAD cechuje mniejsza spójność i organizacja, większa liczba konfliktów oraz brak zaburzeń przywiązania (Doucette i wsp. 2013) i wyższy średni iloraz inteligencji poszczególnych członków rodzin, w porównaniu z populacją ogólną (Chang i wsp. 2001). Część badaczy zwraca uwagę na wyższy wskaźnik IQ w zakresie inteligencji słownej (Decina i wsp. 1983). McDonough-Ryan i wsp. (2000) zaobserwowali natomiast gorsze wyniki w testach IQ i funkcji wykonawczych wśród potomstwa osób z ChAD, zarówno z zaburzeniami nastroju i zdrowych, w porównaniu z grupą kontrolną. Badania nad związkiem kreatywności z ChAD wykazały, że wyższe wskaźniki kreatywności osiągają klinicznie zdrowi krewni osób z ChAD, niż sami pacjenci (Richards i wsp. 1988).

### **6.3. Koncepcja endofenotypów choroby afektywnej dwubiegunowej – implikacje terapeutyczne**

Poszukiwanie bardziej homogennych grup chorych pozwoliło wyróżnić tzw. endofenotypy ChAD, różniące się obrazem klinicznym, markerami biologicznymi oraz podłożem genetycznym. Cechy te w mniejszym nasileniu występują również u zdrowych krewnych pacjentów. Badania rodzin umożliwiły określenie cech klinicznych ChAD występujących rodzinnie, będących podstawą do badań molekularno-genetycznych. Do cech tych, tworzących endofenotyp kliniczny, należą wczesny (< 21 roku życia) wiek zachorowania, początek choroby pod postacią epizodu maniakalnego, częstość nawrotów, współwystępowanie z ChAD zaburzeń lękowych (zespołu lęku napadowego) i uzależnienia od alkoholu, obecność zachowań samobójczych, przebiegu z szybką zmianą faz, objawów psychotycznych oraz poziom funkcjonowania społecznego.

Kolejną koncepcją określającą endofenotyp farmakogenetyczny ChAD jest stopień skuteczności terapeutycznej węglanu litu u rodzica. Na podstawie danych, wskazujących na istotny udział czynników genetycznych w skuteczności profilaktycznej litu, wysunięto w ostatnich latach hipotezę, że charakterystyka obrazu klinicznego choroby rodziców, może być podobna u potomstwa (Grof i wsp. 2002). Badania prowadzone w grupie *high-risk* potomstwa osób z ChAD wykazały istotne różnice pod względem przebiegu klinicznego, podłoża patofizjologicznego oraz skuteczności litu, w zależności od efektu litu u rodzica. Wyróżnienie na tej podstawie bardziej homogennych podgrup może pomóc zidentyfikować poszczególne podtypy ChAD i opracować bardziej optymalne strategie terapeutyczne. Pierwsze obserwacje w zakresie rodzinnej skuteczności litu pochodzą sprzed ponad 40 lat, gdzie Annell (1969) zaobserwował korzystny efekt litu zarówno u rodziców, jak i potomstwa. W 1973 roku Mendlewicz opisał podobieństwa przebiegu zaburzeń afektywnych u członków rodzin leczonych litem. McKnew i wsp. (1981) opisali podobny do rodziców, korzystny profilaktyczny efekt litu u dwojga dzieci, które zachorowały na ChAD, a także podobieństwa w wykładnikach fizjologicznych, dotyczących wzrostu potencjałów wywołanych. Grof i wsp. (2002) opisali natomiast podobny korzystny profilaktyczny efekt litu w grupie 24 krewnych pacjentów z ChAD.

W obrębie grupy *high-risk* Duffy (Duffy i wsp. 2002) wyróżniła dwie podgrupy: potomstwo pochodzące od rodziców z korzystnym profilaktycznym działaniem litu (LiR – *lithium responders*) oraz potomstwo rodziców z brakiem korzystnego profilaktycznego działania litu (LiNR – *lithium non-responders*). Obie grupy różniły się przede wszystkim przebiegiem choroby. Grupę potomstwa LiR charakteryzował przebieg epizodyczny z okresami remisji, co potwierdzono także w ośrodku poznańskim. Potomstwo osób ELR charakteryzowało się, podobnie jak rodzice, występowaniem epizodów afektywnych z prawidłowym poziomem funkcji poznawczych w okresach remisji (Rybakowski i wsp. 2009e). W grupie potomstwa LiNR opisano przebieg przewlekły, bez wyraźnych okresów remisji, co potwierdzają badania testem MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) (Demidenko i wsp. 2004), a także gorsze funkcjonowanie przedchorobowe (Duffy i wsp. 2002). W grupie potomstwa LiR w pierwszym stadium choroby występowały jedynie zaburzenia lękowe i zaburzenia snu, natomiast w grupie potomstwa LiNR obserwowano szersze spektrum psychopatologii, obejmujące dodatkowo zaburzenia neurorozwojowe, takie jak ADHD, zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych i cechy osobowości z klastru A (osobowość paranoiczna, schizoidalna, zaburzenie schizotypowe). U potomstwa LiNR odnotowano większą współchorobowość (Duffy i wsp. 1998) dotyczącą nadużywania substancji psychoaktywnych i zaburzeń funkcji poznawczych. W grupie LiR objawy zaburzeń współistniejących poprzedzały wystąpienie objawów afektywnych i ustępowały w momencie pojawienia się pierwszego epizodu choroby, natomiast w grupie LiNR objawy te współistniały wraz z czasem trwania choroby. Jedynie u potomstwa LiNR odnotowano obecność zaburzeń schizoafektywnych, a w ich rodzinach z większą częstością występowały zaburzenia psychiatryczne i lękowe (Duffy i wsp. 2014a). U potomstwa LiNR częściej obserwowano objawy prodromalne o zmiennym nasileniu, takie jak labilność nastroju i drażliwość. Wskazuje się także na wcześniejszy niż dotychczas sądzono początek choroby, gdzie pierwsze objawy psychopatologiczne występują nawet we wczesnym dzieciństwie. Natomiast osoby bezobjawowe w okresie dzieciństwa i młodości pozostają takie do okresu wczesnej dorosłości.

## **7. Założenia i cel pracy**

Celem przeprowadzonych badań było wykazanie potencjalnych różnic w grupie potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem, w zakresie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii, w zależności od skuteczności terapeutycznej litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej u potomstwa. Powyższe czynniki mogą mieć wartość predykcyjną w identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju chorób afektywnych oraz mogą w konsekwencji pozwolić na opracowanie wczesnych, optymalnych, zindywidualizowanych interwencji terapeutycznych.

### **7. 1 Hipoteza badawcza**

1) Potomstwo pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową będzie różnić się pod względem czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii, w zależności od skuteczności profilaktycznej węglanu litu u rodzica.

2) Potomstwo pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową będzie różnić się pod względem badanych czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii, w zależności od obecności lub braku choroby afektywnej.

3) Potomstwo pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową będzie różnić się pod względem badanych czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii w zależności od skuteczności profilaktycznej węglanu litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej u potomstwa.

## 8. Metodyka badań

### 8.1. Opis grupy badanej

W badaniach wzięło udział 50 osób (27 kobiet, 23 mężczyzn), będących potomstwem 36 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, leczonych w Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Średni wiek w grupie potomstwa wynosił  $34 \pm 9$  lat, rozpiętość 17-54 lata. W grupie rodziców znalazło się 27 kobiet oraz 9 mężczyzn, średni wiek wynosił 64 lata (SD = 9, rozpiętość 49-80 lat). Okres leczenia węglanem litu wynosił średnio  $16 \pm 10$  lat (rozpiętość 5-38 lat). Minimalny okres stosowania litu wynosił 5 lat. Stężenie litu w surowicy krwi mieściło się w granicach 0,5-0,8 mmol/l.

Osoby badane należą do populacji polskiej, w większości z terenu Wielkopolski. Każda z osób wyraziła zgodę na udział w badaniach (załącznik nr 1) oraz otrzymała wynagrodzenie w wysokości 200zł brutto przeznaczonych z Funduszu Statutowego Kliniki Psychiatrii Dorosłych. Projekt uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (załącznik nr 5).

### 8.2. Metody oceny skuteczności litu u rodziców

Ocenę skuteczności litu przeprowadzono za pomocą dwóch skal: skali Aldy oraz skali trzech kategorii.

**Skala Aldy** jest narzędziem służącym do oceny skuteczności profilaktycznego leczenia węglanem litu. Składa się z dwóch części: część A ocenia stopień poprawy w czasie leczenia litem, mierzony procentową redukcją aktywności choroby, w skali od 0 do 10; skala B składa się z 5 pytań (B1-B5), oceniających w skali od 0 do 2, liczbę epizodów przed leczeniem (B1), częstotliwość epizodów przed leczeniem (B2), czas trwania leczenia (B3), stosowanie się do zaleceń podczas remisji (B4) oraz użycie dodatkowych leków w czasie remisji (B5). Całkowity wynik jest różnicą wyników kategorii B i A.



**Skala trzech kategorii** pozwala, na podstawie punktacji w skali Aldy, na zaklasyfikowanie pacjenta do jednej z trzech grup: *excellent* (ELR), *partial* (PR) lub *non-lithium responders* (NR).

1. ELR - *excellent lithium responders*. Osoby z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu. Brak epizodów choroby w trakcie stosowania litu. Zakres punktacji w skali Aldy: 10-7 punktów.
2. PR – *partial lithium responders*. Pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem. Zakres punktacji w skali Aldy: 6-3 punkty.
3. NR – *lithium non-responders*. Pacjenci ze słabą reakcją lub brakiem skuteczności terapeutycznej litu. Zakres punktacji w skali Aldy: 2-0 punktów.

### **8.3. Metody oceny występowania choroby afektywnej**

Rozpoznanie zaburzeń afektywnych postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV. Pacjent z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej doświadczył w przeszłości przynajmniej jednego epizodu depresji, trwającego minimum 2 tygodnie oraz manii lub hipomanii, trwającego odpowiednio minimum 7 i 4 dni. Pacjent z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych nawracających przeżył przynajmniej dwa epizody depresji, trwające nie krócej niż dwa tygodnie.

### **8.4. Metody oceny klinicznej**

#### **8.4.1. Skala depresji według Hamiltona (HAM-D)**

Skala depresji według Hamiltona (*ang. Hamilton Depression Rating Scale - HAM-D*) uważana jest za złoty standard diagnostyki depresji (Hamilton 1960). Ocena dotyczy aktualnego stanu psychicznego. Skala składa się z 17 pozycji, z których część oceniana jest za pomocą skal trzyprzedziałowych (0-2), a część za pomocą skal pięciopredziałowych (0-4). Wynik poniżej 8 punktów świadczy o braku zaburzeń depresyjnych lub remisji, wynik 8-13

punktów wskazuje na łagodny epizod depresji, wynik 14-18 punktów na umiarkowany epizod depresji, a wynik powyżej 18 punktów na epizod depresji ciężki.

#### **8.4.2. Skala manii według Younga (YMRS)**

Skala manii według Younga (*ang. Young Mania Rating Scale - YMRS*) to popularna skala oceny klinicznej objawów i zespołów maniakalnych występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (Young i wsp. 1978). Jest również przydatna do oceny manii pojawiającej się w przebiegu innych schorzeń. Czasowa perspektywa sięga zwykle kilku dni poprzedzających badanie. Ocena zasadniczo obejmuje 5 przedziałów (0-4), jednak niektóre pozycje oceniane są w sposób bardziej zniuansowany (od 0 do 8 punktów). Uzyskany wynik jest odzwierciedleniem nasilenia nieprawidłowości w zachowaniu pacjenta. Skala jest wykorzystywana m.in. przy ocenie klinicznej leków psychotropowych.

#### **8.4.3. Skala oceny ryzyka samobójstwa (SBQ-R)**

Skala oceny ryzyka samobójstwa (*ang. Suicide Behaviors Questionnaire-Revised - SBQ-R*) składa się z 4 pozycji ocenianych w skalach pięcio-, sześćo- lub siedmiopredziałowych. Wynik całkowity mieści się w przedziale od 3 do 18 punktów. Wynik  $\geq 7$  punktów dla osób z populacji ogólnej pozwala zidentyfikować osoby z grupy wysokiego ryzyka popełnienia samobójstwa (Osman i wsp. 2001).

#### **8.4.4. Kwestionariusz AUDIT**

Kwestionariusz AUDIT (*ang. The Alcohol Use Disorders Identification Test*) jest testem przesiewowym przydatnym w diagnozowaniu uzależnienia od alkoholu (Babor i Grant 1989). Dotyczy aktualnego poziomu i stylu picia oraz koresponduje z kryteriami diagnostycznymi uzależnienia zawartymi w klasyfikacji ICD-10. Test składa się z dwóch części – wywiadu alkoholowego, zawierającego 10 pytań, ocenianych w przedziałach pięcio- lub trzypunktowych oraz badania klinicznego złożonego z 8 pytań, ocenianych w przedziałach dwu- lub czteropunktowych. Uzyskanie podwyższonych wyników w trzech pierwszych skalach wskazuje na picie w sposób ryzykowny. Uzyskanie podwyższonych wyników w skalach 4-6 wskazuje na uzależnienie, a podwyższenie wyników w pozostałych

skalach przemawia za piciem ryzykownym. Uzyskanie  $\geq 8$  punktów wymaga dodatkowych badań diagnostycznych.

#### **8.4.5. Całościowa ocena funkcjonowania (GAF)**

Skala oceny całościowego funkcjonowania (*ang. Global Assessment of Functioning – GAF*) to pojedyncza skala oceniająca poziom funkcjonowania życiowego pacjenta, jednocześnie w trzech aspektach: zdrowotnym, społecznym i zawodowym (APA 1995). Skala zawiera 10 zdefiniowanych przedziałów, z których każdy można dodatkowo podzielić na dziesięć punktów. Ostatecznie powstaje skala o stu przedziałach, gdzie najwyższy wynik oznacza najlepszy możliwy stopień funkcjonowania pacjenta. Nie należy uwzględniać ograniczeń funkcjonowania spowodowanych uwarunkowaniami somatycznymi (lub środowiskowymi).

### **8.5. Metody oceny neurobiologicznej**

Badanie czynników neurobiologicznych: BDNF, MMP-9, IL-6 i TNF- $\alpha$  przeprowadzono z surowicy, po jednorazowym pobraniu 10 ml krwi „na skrzep” z żyły odłokciowej. Po okresie 1-godzinnej inkubacji, surowicę odwirowano, rozdzielono i przechowywano w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ , do czasu wykonania oznaczeń.

#### **8.5.1. BDNF**

Oznaczenia stężeń BDNF wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), przy użyciu zestawu DuoSet Human BDNF (nr kat. DY248) firmy R&D Systems (Minneapolis, MN, USA), zgodnie z zaleceniami producenta. Na płytkę MaxiSorp (Nunc) naniesiono przeciwciało monoklonalne, 2  $\mu\text{g/ml}$ , rozpuszczone w buforze fosforanowym PBS (*Phosphate Buffered Saline*). Płytkę inkubowano przez noc w temperaturze pokojowej, a następnie płukano trzy razy buforem płuczającym (0,05% Tween20 /PBS). Dodano 300  $\mu\text{l}$  roztworu 1% surowiczej albuminy wołowej (BSA - *Bovine Serum Albumin*) i buforu fosforanowego (PBS), inkubowano przez trzy godziny w temperaturze pokojowej, a następnie płukano trzykrotnie buforem płuczającym, nakładano standardy (szereg

rozcieńczeń seryjnych 1:2 w zakresie 1500 pg - 25 pg/ml) i próby surowicy (rozcieńczone 1:150) oraz inkubowano przez noc w temperaturze pokojowej. Po 3-krotnym przepłukaniu buforem płuczącym nakładano 100 µl biotynylowanego przeciwciała rozpuszczonego w roztworze 1% BSA/PBS, inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Po odpłukaniu inkubowano 20 minut z roztworem streptawidyny sprzężonej z peroksydazą, płukano i dodawano roztwór substratu (TMB - tetrametylobenzydyna). Reakcję zatrzymywano dodając 2N kwas siarkowy. Odczyt absorbancji przeprowadzano przy długości fali 450 nm, z filtrem referencyjnym 540 nm, w czytniku mikroplitek UVM 340. Precyzja oznaczeń wewnątrz- i zewnątrzseryjna wynosiła, odpowiednio <5% CV i <7% CV (CV - *coefficient of variation*, współczynnik zmienności). Oznaczenia przeprowadzono w Zakładzie Genetyki w Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanym przez prof. dr hab. Joannę Twardowską-Hauser.

### **8.5.2. MMP-9**

Oznaczenia wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA, za pomocą zestawu Human MMP-9 Quantikine ELISA (nr kat. DMP 900), firmy R&D Systems, według zaleceń producenta. Do studzienek płytki opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem anti-MMP-9 dodawano 100 µl buforu, standardów i prób surowicy. Inkubowano przez dwie godziny w temperaturze pokojowej i czterokrotnie płukano. Następnie dodawano 200 µl przeciwciała poliklonalnego anti-MMP-9, sprzężonego z peroksydazą chrzanową oraz inkubowano w temperaturze pokojowej przez godzinę i płukano czterokrotnie. Następnie dodano 200 µl roztworu substratu (TMB), inkubowano w temperaturze pokojowej przez 30 minut, bez dostępu światła. Reakcję zatrzymywano dodając 50 µl Stop solution. Odczyt absorbancji przeprowadzano przy długości fali 450 nm i 540 nm. Precyzja oznaczeń wewnątrz- i zewnątrzseryjna wynosiła, odpowiednio <3% CV i <8% CV. Oznaczenia przeprowadzono w Zakładzie Neuroimmunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanym przez prof. dr hab. Jacka Losego.

### **8.5.3. IL-6 i TNF- $\alpha$**

Stężenia TNF- $\alpha$  oraz IL-6 w badanych surowicach oceniono za pomocą cytometrii przepływowej przy użyciu zestawu BD™ Cytometric Bead Array Enhanced Sensitivity Flex

Set (BD Biosciences), zgodnie z zaleceniami producenta. Polimerowe kulki (*Capture Beads*) opłaszczane określonym przeciwciałem połączonym z barwnikiem fluorescencyjnym (fikoerytryną, PE), pozwalają na wiązanie i selektywne wykrywanie badanego białka w zawiesinie przy pomocy cytometru przepływowego. Dzięki różnicom w intensywności fluorescencji (*Detection reagents - Part A* oraz *Enhanced Sensitivity Detection Reagent - Part B*) emitowanej przez fluorochromy skoniugowane z polimerowymi kulkami, można je przypisać do ściśle określonej pozycji na macierzowym wykresie kanałów fluorescencji FL3 i FL4. Takie rozwiązanie pozwala na jednoczesną detekcję wielu rozpuszczalnych białek w niewielkiej objętości badanego materiału (50 µl). Testy pozwalają na ocenę stężenia badanych analitów na bardzo niskim poziomie, poniżej 0,3 pg/ml.

Do próbek dodawano po 50 µl badanych próbek i standardów w szeregach rozcieńczeń. Dołączono po 20 µl rozcieńczeń polimerowych kulek, przygotowanych z użyciem buforu (ang. *Capture Bead Diluent*) i inkubowano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, bez dostępu światła. Dodawano po 20 µl przeciwciał detekcyjnych (*Detection reagents - Part A*), ponownie inkubowano przez 2 godziny, a następnie płukano buforem płuczającym i wirowano przez 5 min przy prędkości 1500 obrotów/min. Dodano reagent detekcyjny o zwiększonej czułości (*Enhanced Sensitivity Detection Reagent - Part B*), inkubowano mieszaniny przez godzinę i płukano. Ostatecznie uzyskane kompleksy kulek, badanych cytokin i wyznakowanych fluorochromem przeciwciał detekcyjnych zawieszono w 300µl buforu płuczającego. Po wykonaniu akwizycji przy użyciu cytometru przepływowego FACSCanto za pomocą oprogramowania FACSDiva, uzyskane dane analizowano przy użyciu programu komputerowego FCAP Array™ Software (Becton Dickinson). Precyzja oznaczeń wewnątrz- i zewnątrzserijna wynosiła dla IL-6, odpowiednio <13% CV i <6% CV, a dla TNF-α, odpowiednio <6% i <6%. Oznaczenia przeprowadzono w Pracowni Immunochemii Zakładu Immunologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanego przez prof. dr hab. n. med. Jana Sikorę.

#### **8.5.4. Kortyzol**

Stężenia kortyzolu oceniono z próbek śliny, ze względu na odzwierciedlenie stężeń wolnego kortyzolu w osoczu (Kirschbaum i Hellhammer 1989). Pacjenci otrzymali zestaw dziewięciu próbek tzw. saliwetek do samodzielnej zbiórki śliny, która odbywała się w

ciągu 3 następujących po sobie dni. Każdego dnia pobierano ślinę trzykrotnie: zaraz po obudzeniu, 30 minut po obudzeniu oraz o godzinie 20. Instrukcję przedstawiono w załączniku nr 2. Każdy pacjent wypełnił również formularz dotyczący aktywności fizycznej w ciągu dnia oraz pobieranych leków. Probówki ze śliną przechowywano w temperaturze  $-20^{\circ}\text{C}$  do czasu wykonania oznaczeń. Objętość śliny potrzebna do wykonania oznaczenia wynosiła 25  $\mu\text{l}$ .

Oznaczenie stężenia kortyzolu w ślinie wykonano w oparciu o metodę immunoenzymatyczną ELISA, z zastosowaniem zestawów do ilościowego oznaczenia kortyzolu w ślinie firmy Salimetrics (numer katalogowy 1-3002) według zaleceń producenta. Próbkę śliny rozmrożono, wortexowano i wirowano z prędkością 3000 obrotów przez 15 minut. Do studzienek płytki opłaszczonych monoklonalnym przeciwciałem dla kortyzolu dodawano po 25  $\mu\text{l}$  kalibratorów, kontroli i próbek śliny. Kortyzol w nich zawarty konkurował z kortyzolem związanym z enzymem, peroksydazą chrzanową, o miejsca wiązania z przeciwciałem w studzienkach płytki. Po inkubacji wypłukano niezwiązane reagenty, a związane kompleksy mierzono w reakcji enzymu z substratem tetrametylbenzydynam (TMB). Absorbancję odczytano za pomocą czytnika mikroplatek ELX 800 firmy BioTek, przy długości fali 450 nm, z filtrem referencyjnym 620 nm. Ilość kortyzolu, mierzona intensywnością zabarwienia, była odwrotnie proporcjonalna do ilości kortyzolu w badanej próbce. Test poddano ewaluacji za pomocą programu komputerowego Gen5 przy użyciu krzywej 4PL. Limit detekcji wynosił 0,007  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Precyzja metody wewnątrz serii wynosiła 11% CV, a między seriami 7% CV. Oznaczenia przeprowadzono w Pracowni Endokrynologii Molekularnej Kliniki Endokrynologii i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu kierowanej przez prof. dr hab. n. med. Marka Niedzielę.

## **8.6. Metody oceny temperamentu afektywnego i schizotypii**

### **8.6.1. Skala oceny temperamentu (TEMPS-A)**

Do oceny temperamentu afektywnego zastosowano polską wersję skali TEMPS-A (*ang. Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire*), pozwalającą na ocenę nasilenia cech pięciu wymiarów temperamentu afektywnego: depresyjnego (pytania 1-21), cyklotymicznego (pytania 22-42), hipertymicznego (pytania 43-63), drażliwego (pytania 64-84) i lękowego (pytania 85-110). Jest to skala samooceny składająca się ze 110 pytań oceniających występowanie lub brak danej cechy u osoby badanej (Akiskal i wsp. 2005b). Wynik dla danego temperamentu jest ilorazem liczby punktów uzyskanych dla wymiaru oraz składającej się na niego liczby pytań.

### **8.6.2. Kwestionariusz cech schizotypii (O-LIFE)**

Kwestionariusz cech schizotypii (*ang. Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences scale - O-LIFE*) jest narzędziem badającym podatność na psychozę, szczególnie schizotypię. Krótka wersja składa się z 43 pytań, oceniających poszczególne wymiary schizotypii w czterech podskalach, takich jak: “niezwykłe doznania” (12 pytań), “dezorganizacja poznawcza” (11 pytań), “introwersja i anhedonia” (10 pytań) oraz “zachowania impulsywne i niezgodne z regułami” (10 pytań) (Mason i wsp. 2005). Kwestionariusz jest skalą samooceny, pozwalającą na stwierdzenie obecności lub braku danego objawu. Wynik dla danego wymiaru jest ilorazem liczby punktów uzyskanych dla wymiaru oraz składającej się na niego liczby pytań.

## **8.7. Metodyka obliczeń statystycznych**

Obliczenia statystyczne zostały wykonane przez doktorantkę przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA (StatSoft) for Windows, wersja 10. Rozkład wyników zbadano testem Shapiro-Wilka. Analizę wyników badań neurobiologicznych przeprowadzono testem Manna-Whitneya. Analizę wyników oceny klinicznej i temperamentalnej wykonano przy pomocy testu t-studenta. Ocenę małych grup (<10 osób) przeprowadzono z użyciem testu Manna-Whitneya. Ocenę rozkładu procentowego wykonano za pomocą testu zgodności chi-kwadrat (Pearsona). Dla analiz statystycznych przyjęto jako znaczący poziom istotności (p) mniejszy od 0,05.

## 9. Wyniki

### 9.1. Charakterystyka grupy rodziców oraz potomstwa

Charakterystykę grupy rodziców w zależności od skuteczności profilaktycznej litu, z uwzględnieniem wieku, płci, średniej długości leczenia litem oraz punktacji skali Aldy, przedstawiono w tabeli 1. W tabelach 2 - 6 zamieszczono charakterystykę potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, w zależności od skuteczności litu u rodzica.

Wśród 36 rodziców średni wiek wyniósł  $64 \pm 9$  lat, a proporcja kobiet do mężczyzn 3:1. Średnia długość leczenia litem to  $16 \pm 10$  lat, a średni wynik skali Aldy to  $4,8 \pm 3,0$  punktów. Do grupy *excellent lithium responders* należało 12 osób (33,3%), do grupy *partial lithium responders* 15 osób (41,6%), a do grupy *lithium non-responders* 9 osób (25%). W grupie ELR średni wynik skali Aldy wyniósł 8 punktów, a średnia długość leczenia litem  $14 \pm 7$  lat. Średni wiek wyniósł  $66 \pm 8$  lat, a proporcja liczby mężczyzn do kobiet 0,2 (2:10). W grupie PR średnia wartość punkcji skali Aldy wyniosła 4,7 punktów, a średnia długość leczenia litem  $21 \pm 10$  lat. Średni wiek wyniósł  $66 \pm 8$  lat, a proporcja liczby mężczyzn do kobiet 0,5 (5:10). W grupie NR średnia wartość punktacji skali Alda wyniosła 0,8 punktów a średnia długość leczenia litem  $12 \pm 9$  lat. Średni wiek wyniósł  $59 \pm 10$  punktów, a proporcja liczby mężczyzn do kobiet 0,28 (2:7).

Grupa potomstwa pacjentów z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu składała się z 13 osób (8 kobiet, 5 mężczyzn), a średni wiek wyniósł 37 lat (rozpiętość 26-54 lat). Nie wykazano różnic co do średniej wieku ( $37 \pm 8$  vs  $33 \pm 9$  lat), ani proporcji kobiet (62 vs 51%), w porównaniu z pozostałymi grupami. Grupa potomstwa pacjentów z częściową reakcją na leczenie węglanem litu składała się z 25 osób (15 kobiet, 10 mężczyzn), a średni wiek wyniósł 36 lat (rozpiętość 21- 50 lat). Grupa potomstwa pacjentów ze słabą skutecznością litu lub jej brakiem składała się z 12 osób (4 kobiety, 8 mężczyzn), a średni wiek wyniósł 28 lat (rozpiętość 17-38 lat).

W grupie potomstwa znajdowało się 12 osób z jawnymi klinicznie zaburzeniami nastroju (24%). Stwierdzono istotnie wyższą częstość występowania klinicznie jawnych zaburzeń nastroju w grupie potomstwa ELR, w porównaniu z pozostałymi grupami. W grupie potomstwa ELR znajdowało się 46,2% (6/13) osób z zaburzeniami nastroju, w grupie



potomstwa osób z częściową skutecznością litu 20% (5/25), a w grupie potomstwa osób ze słabą skutecznością litu 8,3% (1/12). Rozpowszechnienie zaburzeń nastroju w grupie potomstwa osób z częściową i słabą skutecznością leczenia litem wyniosło 16% (6/37). W całej grupie potomstwa z zaburzeniami afektywnymi osiem osób stosowało leki normotymiczne (1- węglan litu, 2- karbamazepinę, 2- kwas walproinowy/walproinian sodu, 3- lamotryginę), a cztery osoby leki przeciwpsychotyczne (3- kwetiapinę, 1- olanzapinę).

U 13 osób z grupy potomstwa występowały choroby współistniejące, takie jak alergia (9 osób), nadciśnienie tętnicze (4 osoby) i dysfunkcja tarczycy (2 osoby).

**Tabela 1.** Charakterystyka grupy rodziców w zależności od skuteczności profilaktycznej węglańu litu.

	Liczebność	Płeć		Wiek (średnia±SD)	Długość leczenia litem (średnia ±SD)	Wynik skali Aldy (średnia±SD)
		Kobiety	Mężczyźni			
ELR	12 (33,3%)	10	2	66 ± 8	14 ± 7	8,0 ± 1,0
PR	15 (41,6%)	10	5	66 ± 8	21 ± 10	4,7 ± 1,2
NR	9 (25%)	7	2	59 ± 10	12 ± 9	0,8 ± 0,5
Cała grupa	36	27	9	64 ± 9	16 ± 10	4,8 ± 3,0

**Tabela 2.** Podział potomstwa na grupy w zależności od skuteczności profilaktycznej litu u rodzica.

Grupa rodziców	Liczebność potomstwa	Płeć		Wiek
		Kobiety	Mężczyźni	
ELR	13 (26%)	8	5	37±8
PR	25 (50%)	15	10	36±9
NR	12 (24%)	4	8	28±8
PR+NR	37 (74%)	19	18	33±9
Cała grupa	50	27	23	34±9

**Tabela 3.** Charakterystyka grupy rodziców z bardzo dobrą reakcją na leczenie węglanem litu (ELR - *excellent lithium responders*) i ich potomstwa.

Rodzic nr	Wiek	Płeć	Diagnoza	Wynik skali Aldy	Długość leczenia litem	Potomstwo nr	wiek	płeć
1	64	K	ChAD I	10	18	25	36	M
2	60	M	ChAD I	9	14	40	37	M
3	61	M	ChAD I	9	16	23	27	M
						30	35	K
4	77	K	ChAD I	9	29	9	54	K
5	69	K	ChAD II	8	19	19	38	K
6	75	K	ChAD II	8	8	13	42	K
7	73	K	ChAD II	8	11	38	46	M
8	66	K	ChAD II	7	8	34	38	K
9	53	K	ChAD II	7	9	31	26	K
10	63	K	ChAD II	7	8	17	37	K
11	55	K	ChAD II	7	19	24	29	K
12	75	K	ChAD II	7	8	33	36	M

Skróty użyte w tabeli: K – kobieta, M – mężczyzna, ChAD I – choroba afektywna dwubiegunowa typu pierwszego, ChAD II – choroba afektywna dwubiegunowa typu drugiego.

**Tabela 4.** Charakterystyka grupy rodziców z częściową reakcją na leczenie węglanem litu (PR - *partial lithium responders*) i ich potomstwa.

Rodziec nr	Wiek	Płeć	Diagnoza	Wynik skali Aldy	Długość leczenia litem	Potomstwo nr	Wiek	Płeć
13	68	K	ChAD I	6	21	3	44	K
14	75	K	ChAD II	6	38	5	45	M
						6	49	K
15	63	M	ChAD I	6	32	47	21	M
16	65	K	ChAD II	6	16	11	40	K
						12	23	K
17	76	K	ChAD I	6	20	14	47	K
18	75	K	ChAD II	5	11	1	47	K
						2	50	K
19	72	M	ChAD I	5	20	49	38	M
20	61	K	ChAD I	5	37	4	25	M
						7	37	K
21	60	K	ChAD II	4	9	39	38	K
22	62	K	ChAD I	4	15	43	38	K
						44	39	K
						45	35	K
23	53	K	ChAD I	4	13	8	33	M
						10	29	M
24	63	M	ChAD I	4	19	20	31	K
						22	34	M
25	58	K	ChAD I	3	38	18	30	K
						21	22	M
26	80	M	ChAD II	3	19	27	47	M
27	62	M	ChAD II	3	10	35	26	K
						36	28	M

Skróty użyte w tabeli: K – kobieta, M – mężczyzna, ChAD I – choroba afektywna dwubiegunowa typu pierwszego, ChAD II – choroba afektywna dwubiegunowa typu drugiego

**Tabela 5.** Charakterystyka rodziców ze słabą skutecznością leczenia węglanem litu lub jej brakiem (NR - *lithium non-responders*) i ich potomstwa.

Rodzic nr	Wiek	Płeć	Diagnoza	Wynik skali Aldy	Długość leczenia litem	Potomstwo nr	Wiek	Płeć
28	52	K	ChAD II	2	5	26	21	M
						32	24	K
29	60	M	ChAD II	2	8	37	17	K
30	49	K	ChAD II	1	8	50	20	K
31	59	K	ChAD II	1	8	28	31	M
						29	35	M
32	48	K	ChAD I	1	13	15	23	M
33	67	M	ChAD I	0	35	41	38	K
						42	31	M
34	77	K	ChAD I	0	9	48	38	M
35	54	K	ChAD I	0	9	46	20	M
36	66	K	ChAD I	0	11	16	38	M

Skróty użyte w tabeli: K – kobieta, M – mężczyzna, ChAD I – choroba afektywna dwubiegunowa typu pierwszego, ChAD II – choroba afektywna dwubiegunowa typu drugiego

**Tabela 6 .** Charakterystyka diagnostyczna i terapeutyczna grupy potomstwa w zależności od skuteczności profilaktycznej węglanu litu u rodzica.

Skuteczność litu u rodzica	Nr potomstwa	Wiek	Płeć	Diagnoza	Leczenie	Procent osób leczonych
ER	24	29	K	ChAD II	fluoksetyna	46,2%
	25	36	M	ChAD II	wenlafaksyna, lamotrygina, mirtazapina	
	33	36	M	ChAD II	wenlafaksyna, karbamazepina	
	34	38	K	CHAD II	karbamazepina	
	38	46	M	epizod depresji	mirtazapina	
	40	37	M	ChAD I	kwas walproinowy, olanzapina	
PR	2	50	K	ChAD II	kwas walproinowy, kwetiapina	20%
	5	45	M	ChAD II	escitalopram, lamotrygina, kwetiapina	
	8	33	M	ChAD II	kwetiapina, sertralina, lit	
	43	38	K	ChAD II	lamotrygina	
	45	35	K	ChAJ	escitalopram	
NR	48	38	M	epizod depresji	paroksetyna	8,3%

Skróty użyte w tabeli: K – kobieta, M – mężczyzna, ChAD I – choroba afektywna dwubiegunowa typu pierwszego, ChAD II – choroba afektywna dwubiegunowa typu drugiego, ChAJ – choroba afektywna jednobiegunowa

## **9.2. Porównanie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica**

### **9.2.1. Ocena kliniczna**

Wyniki badań psychopatologicznych przeprowadzonych u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica przedstawiono w tabelach 7-8.

Potomstwo osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktycznego leczenia litem uzyskało numerycznie wyższe wyniki w skali HAM-D i SBQ-R oraz niższe wyniki w skali AUDIT i GAF, w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup. Jedynie wyniki skali AUDIT osiągnęły istotność statystyczną ( $p=0,038$ ).

**Tabela 7.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji skal oceny stanu psychicznego i funkcjonowania u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węglaanu litu u rodzica.

<b>Skuteczność profilaktyczna litu u rodzica</b>	<b>HAM – D</b>	<b>YMRS</b>	<b>SBQ-R</b>	<b>AUDIT</b>	<b>GAF</b>
ELR	0,16 $\pm$ 0,10	0,01 $\pm$ 0,05	0,37 $\pm$ 0,26	0,09 $\pm$ 0,06	0,67 $\pm$ 0,15
PR	0,09 $\pm$ 0,10	0,02 $\pm$ 0,04	0,30 $\pm$ 0,24	0,15 $\pm$ 0,13	0,78 $\pm$ 0,09
NR	0,07 $\pm$ 0,08	0,03 $\pm$ 0,05	0,30 $\pm$ 0,20	0,17 $\pm$ 0,11	0,83 $\pm$ 0,08
PR + NR	0,09 $\pm$ 0,09	0,02 $\pm$ 0,04	0,30 $\pm$ 0,22	0,17 $\pm$ 0,13	0,80 $\pm$ 0,09

**Tabela 8.** Porównanie wyników skal oceny stanu psychicznego i funkcjonowania u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu z pozostałymi grupami. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

	<b>Potomstwo excellent lithium responders (ELR) n=13</b>	<b>Potomstwo lithium partial oraz non-responders (PR + NR) n=37</b>	<b>Istotność statystyczna</b>
HAM-D	0,16 $\pm$ 0,10	0,09 $\pm$ 0,09	NS
YMRS	0,01 $\pm$ 0,05	0,02 $\pm$ 0,04	NS
SBQ-R	0,37 $\pm$ 0,26	0,30 $\pm$ 0,22	NS
AUDIT	0,09 $\pm$ 0,06	0,17 $\pm$ 0,13	p=0,038
GAF	0,67 $\pm$ 0,15	0,80 $\pm$ 0,09	NS

p-istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05

NS – nieistotne statystycznie



### 9.2.2. Ocena czynników neurobiologicznych

Wyniki badań stężeń potencjalnych markerów choroby afektywnej dwubiegunowej: BDNF, MMP-9, IL-6, TNF- $\alpha$  i kortyzolu w grupie potomstwa, w zależności od skuteczności profilaktycznej węglanu litu u rodzica przedstawiono w tabelach 9-12.

Potomstwo osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu uzyskało wyższe stężenia BDNF i MMP-9 w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup. Dla BDNF wartości te osiągnęły istotność statystyczną ( $p < 0,05$ ), a dla MMP-9 znajdowały się na granicy istotności statystycznej ( $p = 0,05$ ).

Potomstwo osób z gorszą skutecznością litu uzyskało numerycznie wyższe średnie stężenia IL-6 i TNF- $\alpha$ . Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Nie wykazano różnic w średnich stężeniach kortyzolu po przebudzeniu (CAR), 30 minut po przebudzeniu, o godzinie 20, ani w całkowitych dobowych stężeniach kortyzolu pomiędzy grupami.

**Tabela 9.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe stężeń czynników neurobiologicznych u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica.

Skuteczność litu u rodzica	BDNF [ng/ml]	MMP-9 [ng/ml]	IL-6 [pg/ml]	TNF- $\alpha$ [pg/ml]
ELR	35,8 $\pm$ 13,7	382 $\pm$ 155	1,48 $\pm$ 2,08	0,16 $\pm$ 0,15
PR	28,8 $\pm$ 9,6	332 $\pm$ 219	2,37 $\pm$ 4,46	0,26 $\pm$ 0,68
NR	31,9 $\pm$ 11,5	299 $\pm$ 185	6,86 $\pm$ 12,46	0,40 $\pm$ 0,69
PR + NR	29,8 $\pm$ 10,2	322 $\pm$ 207	3,77 $\pm$ 7,94	0,31 $\pm$ 0,67

**Tabela 10.** Porównanie średnich stężeń czynników neurobiologicznych u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu z pozostałymi grupami. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe (mediana).

	Potomstwo excellent lithium responders (ELR) n=13	Potomstwo lithium partial oraz non-responders (PR + NR) n=37	Istotność statystyczna
BDNF (ng/ml)	35,8 $\pm$ 13,7 (37,4)	29,3 $\pm$ 10,6 (27,4)	p=0,036
MMP-9 (ng/ml)	382 $\pm$ 155 (353)	322 $\pm$ 207 (258)	p=0,050
IL-6 (pg/ml)	1,48 $\pm$ 2,08 (0,83)	3,77 $\pm$ 7,94 (1,41)	NS
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	0,16 $\pm$ 0,15 (0,12)	0,31 $\pm$ 0,67 (0,09)	NS

p-istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05

NS – nieistotne statystycznie

**Tabela 11.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe stężeń kortyzolu [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ] w ślinie u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica.

Skuteczność litu u rodzica	po przebudzeniu (CAR)	30 min po przebudzeniu	godzina 20.00	dobowe
ELR	$0,37 \pm 0,18$	$0,49 \pm 0,21$	$0,07 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,36$
PR	$0,35 \pm 0,15$	$0,49 \pm 0,20$	$0,11 \pm 0,21$	$0,95 \pm 0,33$
NR	$0,37 \pm 0,19$	$0,50 \pm 0,28$	$0,07 \pm 0,05$	$0,95 \pm 0,45$
PR + NR	$0,36 \pm 0,16$	$0,50 \pm 0,22$	$0,10 \pm 0,17$	$0,95 \pm 0,37$

Skróty użyte w tabeli: CAR - *cortisol awakening response*

**Tabela 12.** Porównanie średnich stężeń kortyzolu w ślinie [ $\mu\text{g}/\text{dl}$ ] u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu z pozostałymi grupami. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

Średnie stężenie kortyzolu	Potomstwo excellent lithium responders (ELR) n=13	Potomstwo lithium partial oraz non-responders (PR + NR) n=37	Istotność statystyczna
po przebudzeniu (CAR)	$0,37 \pm 0,18$	$0,36 \pm 0,16$	NS
30 min po przebudzeniu	$0,49 \pm 0,21$	$0,50 \pm 0,22$	NS
godzina 20.00	$0,07 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,17$	NS
Dobowe	$0,94 \pm 0,36$	$0,95 \pm 0,37$	NS

Skróty użyte w tabeli: CAR - *cortisol awakening response*;

p-istotność statystyczna (test Manna-Whitneya)  $<0,05$

NS – nieistotne statystycznie

### **9.2.3. Ocena temperamentu afektywnego i schizotypii**

Wyniki skal oceniających temperament: TEMPS-A i O-LIFE u potomstwa, w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica przedstawiono w tabelach 13-16.

Potomstwo osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktycznego leczenia litem osiągnęło istotnie statystycznie wyższe wyniki w wymiarze temperamentu depresyjnego, cyklotymicznego, drażliwego i lękowego w skali TEMPS-A, w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup.

Potomstwo osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktycznego leczenia litem uzyskało istotnie statystycznie wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup.

**Tabela 13.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji uzyskanej w skali temperamentu TEMPS-A u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica.

Skuteczność litu u rodzica	Depresyjny	Cyklotymiczny	Hipertymiczny	Drażliwy	Lękowy
ELR	0,42 $\pm$ 0,24	0,42 $\pm$ 0,28	0,43 $\pm$ 0,22	0,31 $\pm$ 0,22	0,41 $\pm$ 0,26
PR	0,30 $\pm$ 0,16	0,23 $\pm$ 0,22	0,50 $\pm$ 0,21	0,16 $\pm$ 0,14	0,22 $\pm$ 0,21
NR	0,20 $\pm$ 0,09	0,15 $\pm$ 0,11	0,39 $\pm$ 0,22	0,12 $\pm$ 0,10	0,14 $\pm$ 0,13
PR + NR	0,27 $\pm$ 0,15	0,20 $\pm$ 0,20	0,46 $\pm$ 0,22	0,15 $\pm$ 0,13	0,19 $\pm$ 0,19

**Tabela 14.** Porównanie punktacji uzyskanej w skali temperamentu TEMPS-A u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu z pozostałymi grupami. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

Wymiary temperamentu	Potomstwo excellent lithium responders (ELR) n=13	Potomstwo lithium partial oraz non-responders (PR + NR) n=37	Istotność statystyczna
Depresyjny	0,42 $\pm$ 0,24	0,27 $\pm$ 0,15	p<0,01
Cyklotymiczny	0,42 $\pm$ 0,28	0,20 $\pm$ 0,20	p<0,01
Hipertymiczny	0,43 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,22	NS
Drażliwy	0,31 $\pm$ 0,22	0,15 $\pm$ 0,13	p<0,001
Lękowy	0,41 $\pm$ 0,26	0,19 $\pm$ 0,19	p<0,01

p – istotność statystyczna (test t-studenta) <0,05

NS –nieistotne statycznie

**Tabela 15.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji uzyskanej w kwestionariuszu cech schizotypii O-LIFE u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica.

Skuteczność litu u rodzica	s-niezwykłe doznania	s-dezorganizacja poznawcza	s-introwersja i anhedonia	s-zachowania impulsywne
ELR	0,19 $\pm$ 0,20	0,41 $\pm$ 0,28	0,34 $\pm$ 0,17	0,23 $\pm$ 0,15
PR	0,12 $\pm$ 0,17	0,23 $\pm$ 0,19	0,26 $\pm$ 0,11	0,25 $\pm$ 0,15
NR	0,07 $\pm$ 0,10	0,17 $\pm$ 0,15	0,29 $\pm$ 0,13	0,23 $\pm$ 0,12
PR + NR	0,10 $\pm$ 0,15	0,21 $\pm$ 0,18	0,27 $\pm$ 0,12	0,25 $\pm$ 0,14

**Tabela 16.** Porównanie punktacji uzyskanej w skali cech schizotypii O-LIFE u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu z pozostałymi grupami. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

Wymiary schizotypii	Potomstwo excellent lithium responders (ELR) n=13	Potomstwo lithium partial oraz non-responders (PR + NR) n=37	Istotność statystyczna
s-niezwykłe doznania	0,19 $\pm$ 0,20	0,11 $\pm$ 0,16	NS
s-dezorganizacja poznawcza	0,41 $\pm$ 0,28	0,21 $\pm$ 0,18	p=0,002
s-introwersja i anhedonia	0,34 $\pm$ 0,17	0,27 $\pm$ 0,12	NS
s-zachowania impulsywne	0,23 $\pm$ 0,15	0,25 $\pm$ 0,14	NS

p – istotność statystyczna (test t-studenta) <0,05

NS – nieistotne statystycznie

### **9.3. Porównanie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od występowania choroby afektywnej.**

Nie wykazano różnic co do średniego wieku ( $38,4 \pm 5,9$  vs  $32,9 \pm 9,4$  lat) i proporcji kobiet (42% vs 58%) w grupie osób z chorobami afektywnymi i osób zdrowych.

W tabelach 17-21 przedstawiono różnice w zakresie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii między grupami potomstwa, w zależności od obecności choroby afektywnej.

Potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało istotnie statystycznie wyższe wyniki w skali HAM-D i SBQ-R, a niższe w skali GAF, w porównaniu ze zdrową grupą potomstwa.

W ocenie neurobiologicznej potomstwo z chorobami afektywnymi charakteryzowało się istotnie niższymi stężeniami BDNF, w porównaniu ze zdrową grupą potomstwa.

Nie wykazano różnic w stężeniach MMP-9, IL-6, TNF- $\alpha$  i kortyzolu między grupą potomstwa z chorobami afektywnymi a osobami zdrowymi.

W ocenie temperamentu afektywnego potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało wyższe wyniki dla wymiaru depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A, w porównaniu ze zdrową grupą potomstwa, z różnicą na poziomie trendu statystycznego  $p < 0,1$ .

W ocenie schizotypii potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu z grupą potomstwa bez zaburzeń nastroju, z różnicą na poziomie trendu statystycznego  $p < 0,1$ .

**Tabela 17.** Porównanie punktacji skal oceny stanu psychicznego i funkcjonowania u potomstwa z chorobami afektywnymi oraz potomstwa zdrowego. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

<b>Grupa potomstwa→ Czynniki kliniczne ↓</b>	<b>Z chorobami afektywnymi N=12</b>	<b>Zdrowi N=38</b>	<b>Istotność statystyczna</b>
HAM-D	0,18 $\pm$ 0,11	0,08 $\pm$ 0,08	p=0,0012
YMRS	0,02 $\pm$ 0,05	0,02 $\pm$ 0,04	NS
SBQ-R	0,49 $\pm$ 0,19	0,27 $\pm$ 0,22	p=0,0031
AUDIT	0,13 $\pm$ 0,11	0,15 $\pm$ 0,12	NS
GAF	0,64 $\pm$ 0,15	0,80 $\pm$ 0,07	p=0,001

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya)  $<0,05$

NS-nieistotne statystycznie



**Tabela 18.** Porównanie stężeń czynników neurobiologicznych u potomstwa z chorobami afektywnymi oraz potomstwa zdrowego. Wartości średnie ± odchylenie standardowe.

<b>Grupa potomstwa→ Czynniki neurobiologiczne ↓</b>	<b>Z chorobami afektywnymi N=12</b>	<b>Zdrowi N=38</b>	<b>Istotność statystyczna</b>
BDNF	26,7 ± 14,7	32,3 ± 10,4	p=0,18
MMP-9	313 ± 142	345 ± 210	NS
IL-6	3,75 ± 6,43	2,82 ± 6,86	NS
TNF-α	0,37 ± 0,90	0,19 ± 0,38	NS

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05      NS-nieistotne statystycznie

**Tabela 19.** Porównanie stężeń kortyzolu u potomstwa z chorobami afektywnymi oraz potomstwa zdrowego. Wartości średnie ± odchylenie standardowe.

<b>Grupa potomstwa→ Kortyzol ↓</b>	<b>Z chorobami afektywnymi N=12</b>	<b>Zdrowi N=38</b>	<b>Istotność statystyczna</b>
po przebudzeniu (CAR)	0,40 ± 0,16	0,35 ± 0,16	NS
30 min po obudź	0,46 ± 0,18	0,50 ± 0,22	NS
godzina 20	0,08 ± 0,04	0,10 ± 0,17	NS
stężenia dobowe	0,94 ± 0,34	0,94 ± 0,36	NS

Skróty użyte w tabeli: CAR - *cortisol awakening response*

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05      NS-nieistotne statystycznie

**Tabela 20.** Porównanie punktacji skali TEMPS-A u potomstwa z chorobami afektywnymi oraz potomstwa zdrowego. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

<b>Grupa potomstwa→ TEMPS-A ↓</b>	<b>Z chorobami afektywnymi N=12</b>	<b>Zdrowi N=38</b>	<b>Istotność statystyczna</b>
Depresyjny	0,39 $\pm$ 0,20	0,28 $\pm$ 0,18	p=0,07
Cyklotymiczny	0,35 $\pm$ 0,29	0,23 $\pm$ 0,22	NS
Hipertymiczny	0,43 $\pm$ 0,25	0,46 $\pm$ 0,21	NS
Drażliwy	0,23 $\pm$ 0,21	0,17 $\pm$ 0,16	NS
Lękowy	0,35 $\pm$ 0,28	0,22 $\pm$ 0,21	p=0,09

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05      NS-nieistotne statystycznie

**Tabela 21.** Porównanie punktacji skali O-LIFE u potomstwa z chorobami afektywnymi oraz potomstwa zdrowego. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

<b>Grupa potomstwa→ Wymiary schizotypii</b>	<b>Z chorobami afektywnymi N=12</b>	<b>Zdrowi N=38</b>	<b>Istotność statystyczna</b>
s-niezwykłe doznania	0,16 $\pm$ 0,20	0,11 $\pm$ 0,15	NS
s-dezorganizacja poznawcza	0,36 $\pm$ 0,29	0,23 $\pm$ 0,20	p=0,08
s-introwersja i anhedonia	0,33 $\pm$ 0,10	0,28 $\pm$ 0,14	NS
s-zachowania impulsywne	0,27 $\pm$ 0,14	0,23 $\pm$ 0,14	NS

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05      NS-nieistotne statystycznie

## **9.4. Porównanie czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej**

### **9.4.1. Czynniki kliniczne**

W tabelach 22-24 przedstawiono różnice w zakresie czynników klinicznych, w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Potomstwo ELR z chorobami afektywnymi osiągnęło istotnie statystycznie wyższe wyniki w skali HAM-D oraz niższe w skali GAF, w porównaniu z podgrupą osób zdrowych.

Potomstwo ELR z chorobami afektywnymi osiągnęło wyższe wyniki w skali SBQ-R, w porównaniu z podgrupą osób zdrowych, z różnicą na poziomie trendu statystycznego  $p < 0,1$ .

**Tabela 22.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji skali HAM-D, YMRS i SBQ-R u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węglanu litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	HAM-D		YMRS		SBQ-R	
	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi
ELR	0,23 $\pm$ 0,09	0,09 $\pm$ 0,07	0,00	0,02 $\pm$ 0,06	0,46 $\pm$ 0,27	0,29 $\pm$ 0,25
PR	0,12 $\pm$ 0,13	0,09 $\pm$ 0,09	0,05 $\pm$ 0,06	0,01 $\pm$ 0,03	0,52 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,23
NR	0,15 (1 osoba)	0,06 $\pm$ 0,08	0,00 (1 osoba)	0,03 $\pm$ 0,06	0,50 (1 osoba)	0,28 $\pm$ 0,20
PR+NR	0,13 $\pm$ 0,12	0,08 $\pm$ 0,09	0,04 $\pm$ 0,06	0,02 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,06	0,26 $\pm$ 0,22

**Tabela 23.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji skali AUDIT i GAF u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węglanu litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	AUDIT		GAF	
	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi
ELR	0,09 $\pm$ 0,08	0,08 $\pm$ 0,04	0,56 $\pm$ 0,15	0,77 $\pm$ 0,05
PR	0,17 $\pm$ 0,13	0,14 $\pm$ 0,14	0,72 $\pm$ 0,13	0,79 $\pm$ 0,07
NR	0,21 (1 osoba)	0,20 $\pm$ 0,12	0,75 (1 osoba)	0,84 $\pm$ 0,07
PR+NR	0,18 $\pm$ 0,12	0,16 $\pm$ 0,13	0,73 $\pm$ 0,11	0,81 $\pm$ 0,08

**Tabela 24.** Porównanie punktacji skal oceny stanu psychicznego i funkcjonowania u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością litu w zależności obecności lub braku choroby afektywnej. Wartości średnie ± odchylenie standardowe.

Grupa →  Skale oceny klinicznej  ↓	Potomstwo excellent lithium responders (ELR)		
	Z chorobami afektywnymi  N=6	Zdrowi  N=7	Istotność statystyczna
HAM-D	0,23 ± 0,09	0,09 ± 0,07	p=0,0134
YMRS	0,00	0,02 ± 0,06	NS
SBQ-R	0,46 ± 0,27	0,29 ± 0,25	p=0,08
AUDIT	0,09 ± 0,08	0,08 ± 0,04	NS
GAF	0,56 ± 0,15	0,77 ± 0,05	p=0,0077

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05

NS-nieistotne statystycznie

#### **9.4.2. Czynniki neurobiologiczne**

W tabelach 25-30 przedstawiono różnice w zakresie czynników neurobiologicznych, w zależności od skuteczności litu u rodziców oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Zdrowa podgrupa potomstwa, zarówno ELR oraz osób z gorszą skutecznością litu, uzyskała numerycznie wyższe wyniki stężeń BDNF, w porównaniu z odpowiednimi podgrupami potomstwa z chorobami afektywnymi. Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Różnice stężeń MMP-9 nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Zdrowa podgrupa potomstwa, zarówno ELR oraz osób z gorszą skutecznością litu, uzyskała numerycznie niższe stężenia IL-6, w porównaniu z odpowiednimi podgrupami potomstwa z chorobami afektywnymi. Wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Grupa potomstwa ELR z chorobami afektywnymi uzyskała istotnie wyższe średnie stężenia kortyzolu po przebudzeniu (CAR), w porównaniu z podgrupą osób zdrowych.

**Tabela 25.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe stężeń BDNF i MMP-9 u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	BDNF (ng/ml)		MMP-9 (ng/ml)	
	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi
ELR	32,0 $\pm$ 15,8	39,0 $\pm$ 11,9	360 $\pm$ 167	400 $\pm$ 155
PR	18,1 $\pm$ 11,1	30,5 $\pm$ 8,4	260 $\pm$ 117	351 $\pm$ 237
NR	36,0 (1 osoba)	31,5 $\pm$ 12,0	300 (1 osoba)	299 $\pm$ 194
PR + NR	21,1 $\pm$ 12,4	30,8 $\pm$ 9,6	267 $\pm$ 106	332 $\pm$ 221

**Tabela 26.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe stężeń IL-6 i TNF- $\alpha$  u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	IL-6 [pg/ml]		TNF- $\alpha$ [pg/ml]	
	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi
ELR	1,75 $\pm$ 3,14	1,25 $\pm$ 0,60	0,13 $\pm$ 0,17	0,17 $\pm$ 0,15
PR	6,15 $\pm$ 8,81	1,25 $\pm$ 0,93	0,85 $\pm$ 1,47	0,12 $\pm$ 0,18
NR	Nie badano (1 osoba)	6,86 $\pm$ 12,46	Nie badano (1 osoba)	0,40 $\pm$ 0,69
PR $\pm$ NR	6,15 $\pm$ 8,81	3,33 $\pm$ 7,87	0,85 $\pm$ 1,47	0,22 $\pm$ 0,44

**Tabela 27.** Porównanie stężeń czynników neurobiologicznych u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością litu w zależności od obecności lub braku choroby afektywnej. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

Grupa →  Czynniki neurobiologiczne  ↓	Potomstwo excellent lithium responders (ELR)		
	Z chorobami afektywnymi  N=6	Zdrowi  N=7	Istotność statystyczna
BDNF	32,0 $\pm$ 15,7	39,0 $\pm$ 11,9	NS
MMP-9	360 $\pm$ 167	400 $\pm$ 155	NS
IL-6	1,75 $\pm$ 3,14	1,25 $\pm$ 0,60	NS
TNF- $\alpha$	0,13 $\pm$ 0,17	0,17 $\pm$ 0,15	NS

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya)  $<0,05$       NS-nieistotne statystycznie



**Tabela 28.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe stężeń kortyzolu w ślinie [ $\mu\text{g/dl}$ ] u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węglanu litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	po przebudzeniu (CAR)		30 min po przebudzeniu	
	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi
ELR	0,49 $\pm$ 0,18	0,27 $\pm$ 0,10	0,51 $\pm$ 0,22	0,48 $\pm$ 0,22
PR	0,29 $\pm$ 0,04	0,36 $\pm$ 0,16	0,44 $\pm$ 0,08	0,51 $\pm$ 0,22
NR	0,31 (1os)	0,38 $\pm$ 0,20	0,29 (1os)	0,52 $\pm$ 0,28
PR+NR	0,30 $\pm$ 0,04	0,37 $\pm$ 0,17	0,41 $\pm$ 0,10	0,51 $\pm$ 0,24

Skróty użyte w tabeli: CAR - *cortisol awakening response*

**Tabela 29.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe stężeń kortyzolu w ślinie [ $\mu\text{g/dl}$ ] u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węglanu litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	Godzina 20.00		Średnie dobowe stężenie kortyzolu	
	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi	Z chorobami afektywnymi	Zdrowi
ELR	0,08 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,02	1,09 $\pm$ 0,42	0,81 $\pm$ 0,27
PR	0,09 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,23	0,82 $\pm$ 0,14	0,98 $\pm$ 0,36
NR	0,02 (1 osoba)	0,07 $\pm$ 0,05	0,62 (1 osoba)	0,98 $\pm$ 0,46
PR+NR	0,08 $\pm$ 0,04	0,10 $\pm$ 0,19	0,79 $\pm$ 0,15	0,98 $\pm$ 0,39

**Tabela 30.** Porównanie stężeń kortyzolu u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością litu w zależności od obecności lub braku choroby afektywnej. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

Grupa →  Stężenie kortyzolu  ↓	Potomstwo excellent lithium responders (ELR)		
	Z chorobami afektywnymi  N=6	Zdrowi  N=7	Istotność statystyczna
po przebudzeniu (CAR)	0,49 $\pm$ 0,18	0,27 $\pm$ 0,10	p=0,0077
30 minut po przebudzeniu	0,51 $\pm$ 0,22	0,48 $\pm$ 0,22	NS
godzina 20.00	0,08 $\pm$ 0,04	0,06 $\pm$ 0,02	NS
Dobowe	1,09 $\pm$ 0,42	0,81 $\pm$ 0,27	NS

Skróty użyte w tabeli: CAR - *cortisol awakening response*

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05      NS-nieistotne statystycznie

### **9.4.3. Temperament afektywny i schizotypia**

W tabelach 31-36 przedstawiono różnice w zakresie temperamentów afektywnych, w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Zdrowa grupa potomstwa ELR uzyskała istotnie statystycznie niższe wyniki dla temperamentu depresyjnego i drażliwego w skali TEMPS-A, natomiast istotnie wyższe dla temperamentu hipertymicznego, w porównaniu z podgrupą potomstwa z chorobami afektywnymi.

Zdrowa grupa potomstwa ELR uzyskała istotnie statystycznie niższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu z podgrupą potomstwa z chorobami afektywnymi.

**Tabela 31.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji wymiarów temperamentu skali TEMPS-A u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	Depresyjny		Cyklotymiczny		Hipertymiczny	
	Z chorobą afektywną	Zdrowi	Z chorobą afektywną	Zdrowi	Z chorobą afektywną	Zdrowi
ELR	0,54 $\pm$ 0,18	0,32 $\pm$ 0,25	0,56 $\pm$ 0,24	0,31 $\pm$ 0,27	0,34 $\pm$ 0,24	0,51 $\pm$ 0,20
PR	0,25 $\pm$ 0,04	0,31 $\pm$ 0,18	0,14 $\pm$ 0,13	0,25 $\pm$ 0,24	0,57 $\pm$ 0,25	0,48 $\pm$ 0,21
NR	0,24 (1osoba)	0,19 $\pm$ 0,09	0,05 (1os)	0,16 $\pm$ 0,11	0,24 (1 osoba)	0,41 $\pm$ 0,22
PR $\pm$ NR	0,25 $\pm$ 0,04	0,27 $\pm$ 0,16	0,13 $\pm$ 0,12	0,22 $\pm$ 0,20	0,52 $\pm$ 0,26	0,45 $\pm$ 0,24

**Tabela 32.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji wymiarów temperamentu skali TEMPS-A u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	Drażliwy		Lękowy	
	Z chorobą afektywną	Zdrowi	Z chorobą afektywną	Zdrowi
ELR	0,38 $\pm$ 0,20	0,24 $\pm$ 0,22	0,53 $\pm$ 0,25	0,32 $\pm$ 0,24
PR	0,09 $\pm$ 0,07	0,17 $\pm$ 0,15	0,15 $\pm$ 0,19	0,24 $\pm$ 0,22
NR	0,05 (1 osoba)	0,13 $\pm$ 0,10	0,31 (1 osoba)	0,12 $\pm$ 0,12
PR+NR	0,08 $\pm$ 0,07	0,16 $\pm$ 0,14	0,17 $\pm$ 0,18	0,20 $\pm$ 0,20

**Tabela 33.** Porównanie punktacji uzyskanej w skali temperamentu TEMPS-A u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością litu w zależności od obecności lub braku choroby afektywnej. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe.

Grupa → Temperament ↓	Potomstwo excellent lithium responders (ELR)		
	Z chorobą afektywną N=6	Zdrowi N=7	Istotność statystyczna
Depresyjny	0,54 $\pm$ 0,18	0,32 $\pm$ 0,25	p<0,05
Cyklotymiczny	0,56 $\pm$ 0,24	0,31 $\pm$ 0,27	NS
Hipertymiczny	0,34 $\pm$ 0,24	0,51 $\pm$ 0,20	p<0,05
Drażliwy	0,38 $\pm$ 0,20	0,24 $\pm$ 0,22	NS
Lękowy	0,53 $\pm$ 0,25	0,32 $\pm$ 0,24	p<0,05

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05    NS – brak istotności statystycznej

**Tabela 34.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji uzyskanej w kwestionariuszu cech schizotypii O-LIFE u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	s-niezwykłe doznania		s-dezorganizacja poznawcza	
	Z chorobą afektywną	Zdrowi	Z chorobą afektywną	Zdrowi
ELR	0,29 $\pm$ 0,24	0,12 $\pm$ 0,14	0,56 $\pm$ 0,28	0,29 $\pm$ 0,24
PR	0,07 $\pm$ 0,07	0,13 $\pm$ 0,18	0,18 $\pm$ 0,11	0,24 $\pm$ 0,20
NR	0 (1osoba)	0,08 $\pm$ 0,10	0,09 (1osoba)	0,17 $\pm$ 0,15
PR + NR	0,06 $\pm$ 0,07	0,11 $\pm$ 0,16	0,17 $\pm$ 0,11	0,22 $\pm$ 0,19

**Tabela 35.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji uzyskanej w kwestionariuszu cech schizotypii O-LIFE u potomstwa w zależności od efektu profilaktycznego węgla litu u rodzica oraz obecności lub braku choroby afektywnej.

Skuteczność litu u rodzica	s-introwersja i anhedonia		s-zachowania impulsywne	
	Z chorobą afektywną	Zdrowi	Z chorobą afektywną	Zdrowi
ELR	0,37 $\pm$ 0,10	0,31 $\pm$ 0,21	0,32 $\pm$ 0,15	0,16 $\pm$ 0,11
PR	0,28 $\pm$ 0,08	0,26 $\pm$ 0,12	0,24 $\pm$ 0,11	0,26 $\pm$ 0,16
NR	0,30 (1 osoba)	0,29 $\pm$ 0,14	0,10 (1 osoba)	0,25 $\pm$ 0,11
PR + NR	0,28 $\pm$ 0,08	0,27 $\pm$ 0,12	0,22 $\pm$ 0,12	0,25 $\pm$ 0,14

**Tabela 36.** Średnie wartości  $\pm$  odchylenie standardowe punktacji uzyskanej w kwestionariuszu cech schizotypii O-LIFE u potomstwa osób z bardzo dobrą skutecznością litu w zależności od obecności lub braku choroby afektywnej.

Grupa →  Wymiary schizotypii  ↓	Potomstwo excellent lithium responders (ELR)		
	Z chorobą afektywną N=6	Zdrowi N=7	Istotność statystyczna
Niezwykłe doznania	0,29 $\pm$ 0,24	0,12 $\pm$ 0,14	NS
Dezorganizacja poznawcza	0,56 $\pm$ 0,28	0,29 $\pm$ 0,24	p<0,05
Introwersja i anhedonia	0,37 $\pm$ 0,10	0,31 $\pm$ 0,21	NS
Zachowania impulsywne	0,32 $\pm$ 0,15	0,16 $\pm$ 0,11	NS

p – istotność statystyczna (test Manna-Whitneya) <0,05

NS – nieistotne statystycznie

## 10. Omówienie

### 10.1. Skuteczność litu u rodzica a występowanie choroby afektywnej u potomstwa

W grupie potomstwa ELR wykazano wyższą częstość klinicznie jawnych zaburzeń afektywnych. Jest to zgodne z wcześniejszymi wynikami badań, opisującymi większe rozpowszechnienie ChAD wśród krewnych ELR, gdzie pierwsze takie obserwacje pojawiły się w latach 70. XX wieku (Mendlewicz i wsp. 1972, 1973). Kolejne badania potwierdziły wyższe wskaźniki dziedziczności choroby w rodzinach ELR, wskazując na większe obciążenie genetyczne (Smeraldi i wsp. 1984, Grof i wsp. 1994; Alda 1997). Przykładowo Grof i wsp. (1994) w badaniu, uwzględniającym ponad 120 pacjentów z ChAD i ponad 900 krewnych pierwszego stopnia, wykazali zwiększoną częstość występowania ChAD u krewnych ELR, w porównaniu z krewnymi osób z gorszą skutecznością litu, ocenioną odpowiednio na 3,8% vs 0%. Proponuje się autosomalny recesywny wzór dziedziczenia w rodzinach ELR, z penetracją specyficzną dla płci (Alda i wsp. 1994, 1997). Wyróżniono trzy grupy fenotypów ChAD o odmiennym podłożu genetycznym: ELR z „klasycznym” przebiegiem choroby, grupa z objawami psychotycznymi i związkiem z genami, znajdującymi się w miejscach 13q i 22q oraz grupa głównie z ChAD typu II ze współwystępującymi zaburzeniami lękowymi z napadami lęku i szybką zmianą faz, związanymi z chromosomem 18 (MacQueen i wsp. 2005). Postuluje się rodzinne występowanie ChAD z napadami lęku (MacKinnon i wsp. 1997), czego nie potwierdzono u osób z dobrą skutecznością litu (Turecki i wsp. 1996). Passmore i wsp. (2003) wykazali zwiększone ryzyko zachorowania na ChAD u krewnych osób z bardzo dobrą skutecznością litu, w porównaniu z osobami z korzystnym efektem leczenia lamotryginą. U tych ostatnich częściej występowały zaburzenia schizoafektywne, ChAJ oraz lęk paniczny.

Badania genetyczne wykazały związek między bardzo dobrą skutecznością litu a regionami 18q23, 7q11, 15q14 i 12q23-24. Badania GWAS ujawniły geny związane z trifosforanem inozytolu, sygnalizacją GSK3 $\beta$ /Wnt, ekspresją mRNA oraz SNP genu ACCN1 (*amiloridesensitive cation channel 1*). Konsorcjum ConLiGen, przedstawiając najnowsze wyniki badań GWAS, podaje udział genu kodującego kotransporter dwuwęglanu sodu, który jest kluczowym mechanizmem w aktywnym transporcie litu do komórki (Rybakowski 2013).



## **10.2. Ocena czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica**

Potomstwo osób z gorszą skutecznością terapeutyczną litu uzyskało wyższe wyniki w skali oceny uzależnienia od alkoholu. Wyniki te są zgodne z długoterminowymi badaniami Duffy i wsp. (2014a) wskazującymi, że potomstwo osób z gorszą skutecznością terapeutyczną litu cechuje się szerszym zakresem psychopatologii i większą współchorobowością, dotyczącą m.in. nadużywania substancji psychoaktywnych (SPA), w tym alkoholu. Według koncepcji stagingu ChAD u potomstwa, wraz z pojawieniem się pierwszych objawów choroby rośnie ryzyko nadużywania SPA, co istotnie pogarsza rokowanie. Czynnikiem ten związany jest z gorszą skutecznością litu (Tohen i wsp. 1998). Postuluje się lepszą skuteczność kwasu walproinowego w monoterapii lub w skojarzeniu z litem, w leczeniu epizodów choroby z towarzyszącym nadużywaniem SPA (Kemp i wsp. 2009). Istnieją także dane, że terapia litem u młodych dorosłych w tej postaci choroby jest skuteczna w obu schorzeniach (Geller i wsp. 1998). Winokur i wsp. (1995) zwraca uwagę, aby odróżniać pierwotne i wtórne nadużywanie alkoholu związane z ChAD. Postuluje się rolę czynników genetycznych oraz predyspozycję do dziedziczenia zespołu zależności alkoholowej (Cloninger i wsp. 1981). Wykazano rodzinne współwystępowanie alkoholizmu i ChAD (Maier i Merikangas 1996). Wilens i wsp. (2014) w grupie ponad stu młodych dorosłych z ChAD i ich rodziców wykazali, że nadużywanie SPA przez rodziców wiązało się z częstszym nadużywaniem alkoholu u potomstwa, w porównaniu z grupą kontrolną bez obciążenia rodzinnego.

Badania neurobiologiczne ujawniły istotnie wyższe stężenia BDNF w grupie potomstwa ELR, w porównaniu z potomstwem osób z gorszą skutecznością litu. Czynnikiem BDNF postulowany jest jako biomarker ChAD, gdyż jego stężenia zmieniają się w zależności od etapu choroby i leczenia (Post 2007). W badaniach ośrodka poznańskiego wykazano, że pacjenci z bardzo dobrą skutecznością profilaktyczną litu, nawet po wieloletnim przebiegu choroby, charakteryzują się stężeniami BDNF, podobnymi do grupy kontrolnej (Rybakowski i Suwalska 2010). Ponadto istnieje związek między polimorfizmem genu BDNF, a skutecznością profilaktycznego leczenia litem (Rybakowski i wsp. 2005b). Jednym z możliwych wyjaśnień uzyskanych wyników jest występowanie rodzinnej skłonności do wyższych stężeń BDNF. Wówczas koncepcja *excellent lithium responders* rozumiana jako

endofenotyp o pewnych wspólnych cechach neurobiologicznych uwarunkowanych genetycznie, wskazywałyby na dziedziczenie ich u potomstwa. W związku z większym rozpowszechnieniem klinicznie jawnych zaburzeń nastroju u potomstwa ELR, należy rozważyć wpływ leków przeciwdepresyjnych. Wykazano bowiem wzrost stężeń BDNF w wyniku leczenia przeciwdepresyjnego (Filuś i Rybakowski 2009). Natomiast porównanie stężeń BDNF w całej grupie potomstwa w zależności od leczenia, opisane poniżej, wykazało istotnie niższe stężenia BDNF w grupie osób z chorobami afektywnymi. Wyższe stężenia BDNF u potomstwa ELR przemawiałyby wówczas za wpływem czynników genetyczno-molekularnych.

Wykazano wyższe średnie stężenia MMP-9 w grupie potomstwa ELR, w porównaniu z potomstwem osób z gorszą skutecznością litu. MMP-9 postulowana jest jako biomarker depresji (Domenici i wsp. 2010), a wyższe stężenia MMP-9 znaleziono u młodych pacjentów, poniżej 45 rż., z ChAD podczas epizodu depresji i w remisji (Rybakowski i wsp. 2013a). Badanie Garvina i wsp. (2009) pokazało pozytywną korelację między objawami depresji a stężeniami MMP-9. Zwiększone stężenia MMP-9 powodują degradację białek błony podstawnej, ułatwiając procesy migracji komórkowej. Fakt ten mógłby tłumaczyć doniesienia o upośledzonej funkcji śródbłonna, obserwowane w depresji dwubiegunowej, jak i jednobiegunowej (Rybakowski i wsp. 2006). Jednym z możliwych wyjaśnień uzyskanych wyników jest większe rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych w grupie potomstwa ELR, gdzie prawie połowa osób (46%) doświadczyła epizodów depresji, głównie w przebiegu choroby dwubiegunowej. W grupie potomstwa osób z gorszą skutecznością litu, rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych było znacznie niższe (16%). Potomstwo ELR charakteryzowało się średnią wieku  $37 \pm 8$  lat, a więc podobnie jak w badaniu Rybakowskiego i wsp. (2013a) były to osoby młode. Ponadto większość z nich znajdowała się w czasie badania w trakcie łagodnego lub umiarkowanego epizodu depresji.

U potomstwa osób z gorszą skutecznością litu uzyskano numerycznie wyższe stężenia cytokin prozapalnych IL-6 i TNF- $\alpha$ , w porównaniu z potomstwem osób ELR. Wcześniejsze badania wskazują na znacznie podwyższone stężenia IL-6 podczas epizodu choroby dwubiegunowej (Remlinger-Molenda i wsp. 2012a), z korelacją z natężeniem objawów i utrwaleniem zmian w późniejszych stadiach choroby (Kapczinski i wsp. 2009b). Natomiast pacjenci w okresie remisji, w szczególności leczeni litem, charakteryzowali się stężeniami IL-

6 nie różniącymi się od grupy kontrolnej (Remlinger-Molenda i wsp. 2012b). Część badaczy sugeruje nadmierne wzbudzenie układu immunologicznego, poprzedzające wystąpienie jawnej klinicznie choroby dwubiegunowej. Mesman i wsp. (2010) opisuje przewlekłą aktywację monocytów w grupie *high-risk* w okresie dojrzewania i wczesnej młodości oraz regulację w dół limfocytów T efektorowych (Th1 i Th17) i regulatorowych. Padmos i wsp. (2008) wskazuje na zaburzenia układu immunologicznego u rodziców z ChAD i ich potomstwa charakteryzujące się nieprawidłową ekspresją genów związanych z procesami zapalnymi, na poziomie transkrypcji mRNA białek monocytów. Podobny, zaburzony wzór ekspresji charakteryzował 85% potomstwa z zaburzeniami nastroju, będącymi w okresie remisji i 100% potomstwa, które w niedługim czasie po badaniu, rozwinęło objawy zaburzeń nastroju, w porównaniu z 45% zdrowego potomstwa i 19% osób z grupy kontrolnej. Autorzy sugerują, że nadmierna ekspresja genów, przy prawidłowych stężeniach czynników zapalnych może być dziedziczną cechą podatności na rozwój zaburzeń nastroju, ujawniającą się pod wpływem stresowych czynników wyzwalających. Najnowsze badanie Duffy i wsp. (2014b), w którym oceniano ekspresję mRNA i stężenia białek – markerów neurotrofowych i immunologicznych ChAD, tj. BDNF, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , wykazało istotne różnice w grupie *high-risk* oraz w zależności od stadium choroby. Potomstwo osób z ChAD, w tym grupa na wcześniejszym etapie choroby, charakteryzowało się wyższymi stężeniami BDNF i IL-6, w porównaniu, odpowiednio z grupą kontrolną oraz osobami w późniejszym stadium choroby. Wykazano również związek między genotypem Val/Val genu BDNF a większą ekspresją mRNA i stężeniami BDNF w grupie *high-risk*, co jest istotne w kontekście wcześniejszych badań, mówiących o związku allelu Val genu BDNF z predyspozycją do wystąpienia ChAD (Sears i wsp. 2011) oraz z wczesnym początkiem choroby (Strauss i wsp. 2004). Uzyskane wyniki dla IL-6 i TNF- $\alpha$  nie pozwalają sformułować ostatecznych wniosków, ze względu na brak osiągnięcia poziomu istotności statystycznej. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Ocena temperamentu w skali TEMPS-A wykazała, że potomstwo ELR uzyskało istotnie statystycznie wyższe wyniki we wszystkich wymiarach temperamentu afektywnego, oprócz temperamentu hipertymicznego, w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup. Biorąc pod uwagę wyższe rozpowszechnienie zaburzeń afektywnych w tej grupie, większe nasilenie cech temperamentu afektywnego może być rozumiane jako obecność czynników

predysponujących do wystąpienia zaburzeń nastroju, związanych z silniejszym obciążeniem genetycznym. W badaniach Mendlowicza i wsp. (2005) stwierdzono większą częstość występowania temperamentów afektywnych w grupie osób z ChAD i ich krewnych I stopnia, w porównaniu z grupą kontrolną. Kesebir i wsp. (2005a) podaje, że u krewnych I stopnia osób z ChAD nasilniej zaznaczały się wymiary temperamentu hipertymicznego i cyklotymicznego, a Vazquez i wsp. (2008), że wymiary temperamentu cyklotymicznego i drażliwego. Stwierdzono, że temperament cyklotymiczny jest najczęstszy u osób z ChAD typu II oraz u osób z wywiadem rodzinnym w kierunku choroby afektywnej dwubiegunowej (Akiskal i wsp. 2005a). Merikangas i wsp. (1998) wykazali związek między psychopatologią występującą u rodzica a temperamentem u potomstwa. Dzieci osób z zaburzeniami afektywnymi lub lękowymi charakteryzowały się mniejszą aktywnością, natomiast dzieci osób nadużywających substancji psychoaktywnych były bardziej aktywne, przy niższych wskaźnikach rytmiczności (regularności) w aktywności dobowej. Autorzy proponują, że cechy temperamentu leżące u podłoża psychopatologii, mogą być jedną ze swoistych przyczyn manifestacji danej psychopatologii występującej rodzinnie. Badanie grupy ELR ujawniło dodatnią korelację skuteczności litu z temperamentem hipertymicznym, a ujemną z temperamentem cyklotymicznym, depresyjnym i lękowym (Rybakowski i wsp. 2013c).

Potomstwo ELR uzyskało istotnie wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup. Wymiar dezorganizacji poznawczej jest najsilniejszym czynnikiem związanym z psychotycznością, zwiększając ryzyko wystąpienia schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej z cechami psychotycznymi. Obecność cech schizotypii w ChAD może stanowić pośredni fenotyp między ChAD a schizofrenią. Stwierdzono częstsze występowanie cech schizotypii u pacjentów z ChAD, w porównaniu z osobami zdrowymi, ale mniejsze niż u osób chorych na schizofrenię (Heron i wsp. 2003). Powyższe wyniki z zastosowaniem skali O-LIFE, potwierdzono także w ośrodku poznańskim (Rybakowski i Klonowska 2011). Narayan i wsp. (2013) opisał zaburzenia procesów testowania rzeczywistości, rozumianych jako obecność objawów psychotycznych, zaburzeń funkcji poznawczych i problemów z myśleniem u potomstwa osób z ChAD. Nie wykazano różnic w zakresie dysfunkcji poznawczych w grupie *high-risk* w zależności od rodzicielskiej odpowiedzi na lit (Rybakowski i wsp. 2009e).

Stwierdzono natomiast ujemną korelację między skutecznością długotrwałej terapii litem a wymiarem dezorganizacji poznawczej (Dembińska-Krajewska i wsp. 2012).

Pomimo uzyskanych wyników w skalach TEMPS-A i O-LIFE u potomstwa ELR, które mogłyby wskazywać na gorszą skuteczność litu w tej grupie, postuluje się, że dzieci ELR, podobnie jak rodzice, mogą uzyskać bardzo dobry efekt leczenia litem (Grof i wsp. 2002). Wówczas znajomość wywiadu rodzinnego i przebiegu choroby są nawet istotniejszymi wskaźnikami wyboru leczenia, niż obraz kliniczny obecnego epizodu. Nawiązując do koncepcji stagingu grupy wysokiego ryzyka zaproponowanego przez Duffy i wsp. (2014a), konsekwencją terapeutyczną, oprócz czujności diagnostycznej, dotyczącej pierwszych objawów choroby u dzieci i młodzieży, jest celowość wprowadzenia leczenia normotymicznego na wczesnych etapach choroby. Wybór leku zależałby od dobrego efektu danego leku normotymicznego u rodzica, który byłby efektywny również w kolejnym pokoleniu. Wykazano, że ChAD u młodzieży może być skutecznie leczona za pomocą monoterapii lekiem normotymicznym (Duffy i wsp. 2007). Ponadto wczesne włączenie leczenia profilaktycznego litem, w ciągu pierwszych dziesięciu lat choroby, zapewnia lepszy efekt i poprawę rokowania (Franchini i wsp. 1999).

### **10.3. Ocena czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od występowania choroby afektywnej**

Ocena kliniczna wykazała, że potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało wyższe wyniki w skali depresji Hamiltona oraz oceny ryzyka samobójstwa, w porównaniu z potomstwem z pozostałych grup. Większość osób w czasie badania znajdowała się w czasie trwania łagodnego lub umiarkowanego epizodu depresji. W większości przypadków ChAD występuje przewaga epizodów depresji w stosunku do epizodów manii, od 4-krotnie dłuższych w ChAD typu I, do nawet 30-krotnie dłuższych w ChAD typu II. Wykazano, że choroba dwubiegunowa związana jest z 20-30-krotnie większym ryzykiem samobójstwa niż w populacji ogólnej (Pompili i wsp. 2013), istotnie wyższym w porównaniu z ChAJ (Holma i wsp. 2014). Wskaźniki samobójstw w ChAD mogą stanowić ogółem do 25% liczby samobójstw (Rihmer i Kiss 2002), z najwyższymi wartościami dla ChAD typu II (Vieta i wsp.

1997b). Czynnikiem ryzyka samobójstwa w ChAD jest większa liczba przebytych epizodów, szczególnie depresyjnych (Tidemalm i wsp. 2014), a także występowanie samobójstw u krewnych I stopnia. Manchia i wsp. (2013) ocenili ponad 700 rodzin pacjentów z ChAD, obejmując ponad dziewięć tysięcy krewnych pierwszego stopnia. Stwierdzono, że na zachowania samobójcze mają wpływ czynniki genetyczne, szczególnie dodatni wywiad rodzinny w kierunku takich zachowań. Ryzyko samobójstwa jest ściśle związane z brakiem leczenia, gdyż ponad połowa pacjentów, która popełniła samobójstwo nie podjęła farmakoterapii (Tondo i wsp. 2003). Lit jest jedynym lekiem normotymicznym o potwierdzonym działaniu przeciwsamobójczym (Cipriani i wsp. 2005), gdzie pierwsze obserwacje wykonano w latach 70. XX wieku (Barraclough i wsp. 1972) oraz m.in. w wielośrodkowym badaniu grupy IGSLI (*International Group for Study of Lithium-Treated Patients*) w 2001 roku (Müller-Oerlinghausen i wsp. 2001). W ponad 35-letniej obserwacji niemal 1500 pacjentów z ChAD, Dutta i wsp. (2007) wykazali, że nadużywanie alkoholu i gorsze funkcjonowanie przedchorobowe wiązało się z ryzykiem samobójstwa.

Niższe wyniki w skali całościowej oceny funkcjonowania uzyskane przez potomstwo ELR, związane jest prawdopodobnie z większym rozpowszechnieniem i obciążeniem chorobą dwubiegunową. Funkcjonowanie psychospołeczne i zawodowe u pacjentów z ChAD jest często upośledzone, z pogorszeniem jakości życia i związków interpersonalnych (Brissos i wsp. 2008). W długoterminowej 15-letniej obserwacji pacjenci z ChAD nie byli zdolni do pracy przez 30% i 20% ocenianego czasu, odpowiednio w ChAD I i ChAD II (Judd i wsp. 2008). Zgodnie z koncepcją etapów przebiegu ChAD Kapczinskiego i wsp. (2009a) pogorszenie funkcji poznawczych związane jest z liczbą i ciężkością epizodów afektywnych oraz czasem trwania choroby. W stadium III i IV pacjenci mogą wykazywać istotne zaburzenia funkcji poznawczych lub znaczące upośledzenie funkcjonowania, powodując niezdolność do pracy, a status zawodowy jest znacznie niższy niż oczekiwany ze względu na poziom wykształcenia lub wcześniejsze doświadczenie zawodowe, aż do postępującej inwalidyzacji, deterioracji i niezdolności do samodzielnej egzystencji. Badanie Martinez-Aran i wsp. (2007) wykazało, że pacjenci w okresie eutymii, którzy osiągnęli gorsze wyniki w skali GAF, wypadali gorzej w testach oceniających funkcje poznawcze, a najsilniejszym wskaźnikiem predykcyjnym funkcjonowania psychospołecznego była pamięć werbalna. Wykazano natomiast, że pacjenci z bardzo dobrą skutecznością litu cechują się prawidłowym

poziomem funkcji poznawczych, porównywalnym do grupy kontrolnej (Rybakowski i Suwalska 2010).

Potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało istotnie niższe stężenia BDNF, niż potomstwo bez chorób afektywnych. Większość badanych znajdowała się w trakcie trwania łagodnego lub umiarkowanego epizodu depresji. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami o obniżonych poziomach BDNF w ostrym epizodzie depresji (Cunha i wsp. 2006). W badaniu Filusia i Rybakowskiego (2010) stwierdzono ujemną korelację między stężeniami BDNF a nasileniem objawów depresji, mierzonym za pomocą skali depresji Hamiltona. BDNF traktowany jest jako istotny marker aktywności choroby (Tramontina i wsp. 2009). Stężenia BDNF w surowicy u pacjentów z depresją są istotnie niższe w grupie osób nieleczonych, w porównaniu z osobami leczonymi oraz grupą kontrolną (Molendijk i wsp. 2011). Według koncepcji stagingu Kapczinskiego i wsp. (2009a), wraz z czasem trwania choroby i narastaniem obciążenia allostatycznego, wyczerpanie mechanizmów kompensacyjnych powoduje trwały spadek stężeń BDNF w późniejszych stadiach choroby, nie tylko w czasie epizodów.

W ocenie temperamentu afektywnego potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało wyższe wyniki dla wymiaru depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE. Wyniki te można wiązać z większym obciążeniem chorobą, związaną z obecnością epizodów afektywnych, a także związkiem między ChAD a temperamentem afektywnym jako czynnikiem predykcyjnym rozwoju zaburzeń afektywnych. W badaniu Karam i wsp. (2010) wykazano, że temperament depresyjny i lękowy oraz cyklotymiczny i drażliwy są czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych. Interpretacja wyników jest podobna jak w grupie potomstwa ELR, w porównaniu z potomstwem osób z gorszą skutecznością litu, opisana powyżej.

#### **10.4. Ocena czynników klinicznych, neurobiologicznych, temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej**

Potomstwo ELR z chorobami afektywnymi osiągnęło istotnie statystycznie wyższe wyniki w skali depresji Hamiltona oraz niższe w skali całościowej oceny funkcjonowania, w porównaniu z podgrupą osób zdrowych. Wyniki te skutkiem większego rozpowszechnienia zaburzeń afektywnych w tej grupie (46%), przy czym większość osób z chorobami afektywnymi znajdowała się w trakcie epizodu depresji. Interpretacja wyników jest podobna, jak dla oceny klinicznej potomstwa z chorobami afektywnymi i zdrowego, opisane powyżej.

W zdrowej podgrupie potomstwa ELR stężenia BDNF były wyższe, niż u potomstwa z chorobą afektywną, co potwierdza hipotezę stężeń BDNF jako markera choroby dwubiegunowej i plastyczności neuronalnej (Tramontina i wsp. 2009). Stężenia BDNF są niższe czasie epizodu choroby (Cunha i wsp. 2006) oraz korelują z ciężkością epizodu choroby (Filuś i Rybakowski 2010), przy czym większość potomstwa z chorobami afektywnymi znajdowała się w trakcie trwania epizodu depresji. Uzyskane wyniki są analogiczne jak w całej grupie potomstwa z chorobami afektywnymi, w porównaniu z potomstwem zdrowym.

Podgrupa potomstwa ELR z chorobą afektywną uzyskała wyższe średnie stężenia kortyzolu po przebudzeniu (CAR), w porównaniu z podgrupą osób zdrowych. Wskazuje się na związek CAR z psychopatologią, gdzie podwyższone wartości znaleziono u potomstwa osób z ChAD (Ellenbogen i wsp. 2004), u pacjentów z ChAD, nawet w okresach eutymii (Deshauer i wsp. 2003) oraz podwyższone wartości w depresji (Bhagwagar i wsp. 2005). Goodyer i wsp. (2000) oraz Deshauer i wsp. (2006) wskazują, że podwyższone stężenia kortyzolu mogą się wiązać z rozwojem objawów depresyjnych w przyszłości, a czynnikiem pośredniczącym może być obecność allelu s genu transportera serotoniny (5HTLLPR) (Goodyer i wsp. 2009). Wykazano także zwiększone ryzyko wystąpienia depresji u adolescentów z grupy ryzyka, z genotypem Val/Val genu BDNF i zwiększonymi wartościami CAR (Goodyer i wsp. 2010). Część badaczy uważa, że podwyższone stężenia kortyzolu w grupie ryzyka mogą być przypuszczalnym przedchorobowym markerem podatności na wystąpienie zaburzeń afektywnych. W jedynym badaniu na grupie 15 pacjentów z ChAD z bardzo dobrą skutecznością terapeutyczną litu (minimum 2-letni okres remisji) i ich potomstwie (28 osób) w okresie remisji, stwierdzono prawidłowe poziomy kortyzolu, nie różniące się od grupy kontrolnej (Deshauer i wsp. 2006). Z drugiej strony, obecne badanie nie ujawniło istotnych różnic w wartościach CAR pomiędzy grupą potomstwa z chorobami



afektywnymi a potomstwem zdrowym, co może wskazywać na zwiększone obciążenie genetyczne w rodzinach ELR. CAR uwarunkowana jest w części czynnikami genetycznymi (Wust i wsp. 2000) oraz podlega kontroli genów centralnego zegara biologicznego (CLOCK) (Clow i wsp. 2014). Pierwotna hipoteza roli CAR dotyczyła mobilizacji zapasów energii po przebudzeniu, nie wykazano jednak związku CAR ze stężeniami glukozy (Hucklebridge i wsp. 1999). Postuluje się, że CAR może pełnić funkcję „przełącznika“ układu immunologicznego, z dominacji limfocytów Th1 w ciągu nocy, na limfocyty Th2 w ciągu dnia (Petrovsky i Harrison 1997). CAR może być także aktywatorem reprezentacji pamięciowych po przebudzeniu, umożliwiających orientację auto- i allopsychiczną oraz przewidywanie i planowanie nadchodzących obowiązków (Fries i wsp. 2009). Clow i wsp. (2014) przedstawili koncepcję CAR jako mediatora, regulującego współdziałanie centralnych i obwodowych zegarów biologicznych oraz wpływającego na mechanizmy plastyczności synaptycznej. Jednym z najnowszych kierunków badań genetyczno-molekularnych jest poszukiwanie związku między genami CLOCK, chorobą dwubiegunową a skutecznością profilaktyczną litu (McCarthy i wsp. 2012). W kontekście większego obciążenia genetycznego w rodzinach ELR, wskazane są dalsze badania w tym kierunku.

Zdrowa podgrupa potomstwa ELR uzyskała istotnie wyższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego, a niższe dla temperamentu depresyjnego i lękowego, w porównaniu z podgrupą potomstwa z chorobami afektywnymi. Prawdopodobnym wyjaśnieniem może być ochronna rola temperamentu hipertymicznego przed wystąpieniem zaburzeń nastroju, w grupie potomstwa ELR. Hipoteza ta jest zgodna z wcześniejszymi badaniami Karam i wsp. (2010), gdzie wykazano, że temperament hipertymiczny jest czynnikiem protekcyjnym przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych oraz obniża istotnie ryzyko pojawienia się depresji i dystymii, natomiast efekt ten nie dotyczył wystąpienia choroby dwubiegunowej. Wykazano również, że osoby po próbie samobójczej osiągały wyższe wyniki dla wszystkich temperamentów afektywnych, oprócz hipertymicznego, który był czynnikiem zmniejszającym ryzyko samobójstwa (Rihmer i wsp. 2007; Pompili i wsp. 2008). Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń nastroju okazał się, natomiast, temperament lękowy. Evans i wsp. (2005) uzyskali wyższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego w grupie kontrolnej w porównaniu z osobami z ChAD, z ChAJ i ich krewnymi. Również Mendlowicz i

wsp. (2005) uzyskali najwyższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego w grupie kontrolnej, w porównaniu z osobami z ChAD i ich krewnymi.

W skali O-LIFE potomstwo ELR z chorobami afektywnymi uzyskało istotnie wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej, w porównaniu z podgrupą osób zdrowych. Dezorganizacja poznawcza jest istotnie związana z negatywnym aspektem psychozy. Wskazuje na zaburzenia koncentracji, uwagi, procesów podejmowania decyzji oraz występowanie lęku w sytuacjach społecznych. Prawdopodobnym wyjaśnieniem może być koncepcja braku dezorganizacji poznawczej jako czynnika ochronnego przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych. Wymiar ten koreluje negatywnie ze skutecznością litu (Demińska-Krajewska i wsp. 2012). Postuluje się natomiast, że głównym czynnikiem wyboru leku normotymicznego u potomstwa, istotniejszym nawet od obecnego obrazu klinicznego choroby, jest skuteczność leku u rodzica (Grof i wsp. 2002).

## 11. Wnioski

1. W grupie potomstwa *excellent lithium responders* stwierdzono wyższy procent osób z jawnymi klinicznie zaburzeniami nastroju, istotnie niższe wyniki w skali AUDIT, wyższe stężenia BDNF i MMP-9, wyższe wyniki dla temperamentu depresyjnego, cyklotymicznego, drażliwego i lękowego w skali TEMPS-A oraz wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu z pozostałymi osobami.
2. Potomstwo, u którego występowały choroby afektywne uzyskało istotnie wyższe wyniki w skali HAM-D i SBQ-R, a niższe w skali GAF, niższe stężenia BDNF, wyższe wyniki dla temperamentu depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu ze zdrową grupą potomstwa.
3. Wśród potomstwa osób *excellent lithium responders*, u którego występowały choroby afektywne uzyskano istotnie wyższe wyniki w skali HAM-D, a niższe w skali GAF, wyższe średnie stężenia kortyzolu po przebudzeniu (CAR), niższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego, a wyższe dla depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu ze zdrowym potomstwem *excellent lithium responders*.
4. Uzyskane wyniki świadczą o istotnych różnicach w obrazie klinicznym, neurobiologicznym, wymiarach temperamentu afektywnego i schizotypii między potomstwem, w zależności od skuteczności litu u rodzica. Potwierdza to koncepcję *excellent lithium responders* jako endofenotypu, wskazując na rodzinne występowanie pewnych istotnych cech fenotypowych. Bardzo dobra skuteczność litu u rodzica wiąże się z większym obciążeniem chorobami afektywnymi oraz większym rozpowszechnieniem temperamentów afektywnych u potomstwa. Temperament hipertymiczny oraz brak dezorganizacji poznawczej pełnią prawdopodobnie ochronną rolę przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych.

## 12. Streszczenie

### 12.1. Streszczenie w języku polskim

Celem pracy było znalezienie różnic w ocenie klinicznej, neurobiologicznej, wymiarach temperamentu afektywnego i schizotypii u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem, w zależności od skuteczności profilaktycznej litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej u potomstwa.

Badaniem objęto 50 osób, 27 kobiet i 23 mężczyzn, będących potomstwem 36 pacjentów Poradni Przyklinikowej Kliniki Psychiatrii Dorosłych UM z chorobą afektywną dwubiegunową, leczonych profilaktycznie litem. Diagnozę postawiono na podstawie kryteriów diagnostycznych ICD-10 i DSM-4. Rodziców podzielono na trzy grupy, w oparciu o skalę trzech kategorii i skalę Aldy na *excellent lithium responders* (ELR), *partial lithium responders* oraz *lithium non-responders*. Średnia długość leczenia litem wyniosła  $16 \pm 10$  lat, a średni wynik skali Aldy  $4,8 \pm 3,0$  punktów. Potomstwo ELR składało się z 13 osób (26%), PR z 25 osób (50%), a NR z 12 osób (24%). Średni wiek wynosił  $34 \pm 9$  lat, rozpiętość 17-54 lata. Nie wykazano różnic co do średniego wieku i proporcji kobiet między potomstwem z chorobami afektywnymi a zdrowym. Ocena kliniczna potomstwa składała się z pięciu skal psychometrycznych, tj. skala depresji Hamiltona (HAM-D), skala manii Younga (YMRS), skala oceny ryzyka samobójstwa (SBQ-R), kwestionariusz AUDIT oraz całościowa ocena funkcjonowania (GAF). Badanie stężeń czynników neurobiologicznych, tj. czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF), metaloproteinazy macierzy-9 (MMP-9), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworu (TNF- $\alpha$ ) i kortyzolu wykonano z krwi żyłnej, metodami immunoenzymatycznymi ELISA (BDNF, MMP-9, kortyzol) oraz cytometrii przepływowej (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Ocenę temperamentu przeprowadzono z użyciem kwestionariusza TEMPS-A (ang. *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire*) oraz kwestionariusza cech schizotypii O-LIFE (ang. *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences scale*).

W grupie potomstwa *excellent lithium responders* stwierdzono wyższy procent osób z jawnymi klinicznie zaburzeniami nastroju, istotnie niższe wyniki w skali AUDIT, wyższe stężenia BDNF i MMP-9, wyższe wyniki dla temperamentu depresyjnego, cyklotymicznego, drażliwego i lękowego w skali TEMPS-A oraz wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji

poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu z pozostałymi osobami. Potomstwo, u którego występowała choroba afektywna uzyskało wyższe wyniki w skali HAM-D i SBQ-R, a niższe w skali GAF, niższe stężenia BDNF, wyższe wyniki dla temperamentu depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, w porównaniu ze zdrową grupą potomstwa. Wśród potomstwa osób *excellent lithium responders*, u którego występowały choroby afektywne uzyskano istotnie wyższe wyniki w skali HAM-D, a niższe w skali GAF oraz wyższe średnie stężenia kortyzolu po przebudzeniu (CAR). Zdrowe potomstwo osób *excellent lithium responders* osiągnęło wyższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego, a niższe dla depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz niższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE.

Wyniki świadczą o istotnych różnicach w obrazie klinicznym, neurobiologicznym, wymiarach temperamentu afektywnego i schizotypii między potomstwem, w zależności od skuteczności litu u rodzica. Potwierdza to koncepcję *excellent lithium responders* jako endofenotypu, wskazując na rodzinne występowanie pewnych istotnych cech fenotypowych. Bardzo dobra skuteczność litu u rodzica wiąże się z większym obciążeniem chorobami afektywnymi oraz większym rozpowszechnieniem temperamentów afektywnych u potomstwa. Temperament hipertymiczny oraz brak dezorganizacji poznawczej pełnią prawdopodobnie ochronną rolę przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych.

## **12.2. Streszczenie w języku angielskim**

The aim of the study was to find possible group differences in clinical, neurobiological and temperamental assessment in the offspring of lithium-treated patients, related to parental lithium response and presence of affective disorder in offspring.

The study comprised 50 persons, 27 male and 23 female, the offspring of 36 patients with bipolar disorder, treated with lithium at the outpatient clinic, Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences. The diagnosis was made on ICD-10 and DSM-4 criteria. Parents were divided into three groups, excellent lithium responders, partial lithium responders and lithium non-responders, on the basis of three category scale and Alda scale. Mean duration of lithium treatment was  $16 \pm 10$  years with mean score  $4,8 \pm 3,0$  points of Alda scale. In the offspring group there were 13 descendants of ELR (26%), 25 of PR (50%) and 12 of NR (24%). Mean age was  $34 \pm 9$  years (17-54 years). There were no

differences in mean age and proportion of females in the offspring with and without affective disorders. Clinical evaluation included five psychometric scales, such as the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), the Young Mania Rating Scale (YMRS), the Suicide Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R), The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) and the Global Assessment of Functioning (GAF). Neurobiological assessment comprised of measurements of serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and cortisol. The assays were performed using enzyme-linked immunosorbent assay ELISA (for BDNF and MMP-9) and bead-based immunoassays CBA (for IL-6, TNF- $\alpha$  and cortisol). Temperamental factors consisted of scales such as the Temperament Scale of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A) and the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE) scale.

In the offspring of excellent lithium responders there was higher prevalence of mood disorders, significantly lower scores on AUDIT scale, higher BDNF and MMP-9 levels, higher scores on depressive, cyclothymic, irritable and anxious temperaments on the TEMPS-A scale and higher scores on cognitive disorganization on O-LIFE scale compared with remaining ones. The offspring with affective disorders had higher scores on HAM-D and SBQ-R scale, together with lower scores on GAF scale, lower BDNF levels, lower scores on depressive and anxious temperaments on the TEMPS-A scale and higher scores on cognitive disorganization on O-LIFE scale compared with healthy ones. The offspring of excellent lithium responders with affective disorders showed higher scores on HAM-D scale, lower on GAF scale and higher mean values of cortisol awakening response (CAR). Healthy excellent lithium responders descendants obtained higher scores on hyperthymic temperament and lower on depressive and anxious temperament on TEMPS-A scale, together with lower scores on cognitive disorganization on O-LIFE scale.

The results show significant differences in clinical, neurobiological and temperamental assessment in offspring, related to parental lithium response. The findings confirm the concept of excellent lithium responders as the endophenotype, indicating familial presence of some significant phenotypic features. Excellent response to lithium relates to higher prevalence of mood disorders and affective temperaments in the offspring. Hyperthymic temperament and lack of cognitive disorganization can play possible protective role for an emergence of mood disorders.

### 13. Piśmiennictwo

1. Akbar A, Cook JE. Regulacja odpowiedzi immunologicznej. W: Żeromski J.(red.) *Immunologia*, wyd.1. Urban&Partner, Wrocław, 2007; 317-236.
2. Akiskal HS, Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. W: Tasman A, Riba MB. (Red.), *Annual Reviews*. American Psychiatric Press, Washington DC. 1992; 11: 43–62.
3. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *Journal of Affective Disorders*. 2005b; 85: 3–16.
4. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF, Sechter D i wsp. Validating antidepressant associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003; 73: 65–74.
5. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML, Azorin JM i wsp. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J. Affect. Disord*. 1998; 50: 175-186
6. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am*. 1999; 22: 517–534.
7. Akiskal HS, Akiskal K, Allilaire JF, Azorin JM i wsp. Validating affective temperaments in their subaffective and socially positive attributes: psychometric, clinical and familial data from a French national study. *J Affect Disord* 2005a; 85: 29–36.
8. Alda M, Grof E, Cavazzoni P, Duffy A i wsp. Autosomal recessive inheritance of affective disorders in families of responders to lithium prophylaxis? *J Affect Disord*. 1997; 44: 153–157.
9. Alda M, Grof P, Grof E, Zvolsky P, Walsh M. Mode of inheritance in families of patients with lithium-responsive affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*.1994; 90: 304–310.
10. Alda M, Grof P, Rouleau GA, Turecki G, Young LT. Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; 29: 1038-1045.
11. Alda M. Bipolar disorder: from families to genes. *Can J Psychiatry*. 1997; 42: 378-387.

12. Allilaire JF, Hantouche EG, Sechter D, Bourgeois ML i wsp. Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP. *Encephale*. 2001; 27: 149-158.
13. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth Edition, APA, Washington, DC, 1995.
14. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ i wsp. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008; 111: 135-144.
15. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A i wsp. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord*. 2005; 88: 217-233.
16. Angst J. *Zur Atiologie and Nosologie endogener depressiver Psychosen*. Springer-Verlag, Berlin 1966.
17. Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2002; 1: 146-148.
18. Anell A. Manic-depressive illness in children and effect of treatment with lithium carbonate. *Acta Paedopsychiatr*. 1969; 36: 292-301.
19. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 162-172.
20. Babor T, Grant M. From clinical research to secondary prevention: international collaboration in the development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Health Res World* 1989; 13: 371-374.
21. BALANCE investigators and collaborators. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM i wsp. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010; 375: 385-395.
22. Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorders subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1426-1438.
23. Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV i wsp. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2012; 46: 389-393.
24. BarChana M, Levav I, Lipshitz I, Pugachova I i wsp. Enhanced cancer risk among patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008; 108: 43-48.



25. Barraclough B. Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *Br J Psychiatry*. 1972; 121: 391-392.
26. Benazzi F. Does temperamental instability support a continuity between bipolar II disorder and major depressive disorder? *Eur Psychiatry* 2006; 21:274-279.
27. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord*. 2007; 100: 279–281.
28. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12: 441–445.
29. Bertelsen A, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Brit. J. Psychiatry*. 1977; 130: 330-351.
30. Bertelsen A. A Danish twin study of manic-depressive disorders. W: Schou M, Stromgren E. (Red.), *Origin, Prevention and Treatment of Affective Disorder*. Academic Press, London. 1979, 227–239.
31. Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ. Increased salivary cortisol after waking in depression. *Psychopharmacology*. (Berl). 2005; 182: 54–57.
32. Birmaher B, Dahl RE, Williamson DE, Perel JM i wsp. Growth hormone secretion in children and adolescents at high risk for major depressive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2000; 57: 867–872.
33. Bockting CL, Lok A, Visser I, Assies J, Koeter MW i wsp.; DELTA study group. Lower cortisol levels predict recurrence in remitted patients with recurrent depression: a 5.5 year prospective study. *Psychiatry Res*. 2012; 200: 281-287.
34. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord* 2009; 4: 1-20.
35. Brietzke E, Kapczinski F. TNF-alpha as a molecular target in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 1355–1361.
36. Brietzke E, Stertz L, Fernandes B, Kauer-Sant'Anna M i wsp. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2009; 116: 214–217.
37. Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Aran A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res*. 2008; 160: 55–62.

38. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J Aust* 1949; 2: 349-352.
39. Castillo M, Kwok L, Courvoisier H, Hooper SR. Proton MR spectroscopy in children with bipolar affective disorder: preliminary observations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000; 21: 832-838.
40. Cervantes P, Gelber S, Kin FN, Nair VN i wsp. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2001; 26: 411–416.
41. Chang K, Blasey C, Ketter T, Steiner H. Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2001; 3: 73-78.
42. Chatzittofis A, Nordström P, Hellström C, Arver S i wsp. CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 1280-1287.
43. Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J, Azorin JM, Akiskal HS. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *J Affect Disord* 2005; 85:135–145.
44. Chida Y, Steptoe A. Cortisol awakening response and psychosocial factors: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol.* 2009; 80: 265-278.
45. Cicchetti D, Rogosch FA. Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Dev Psychopathol.* 2001; 13: 677-693.
46. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 1805–1819.
47. Clark L, Sarna A, Goodwin GM. Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 1980-1982.
48. Cloninger CR, Bohman M, Sigvardsson S. Inheritance of alcohol abuse. Cross fostering analysis of adopted men. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38: 861-868.
49. Clow A, Law R, Evans P, Vallence AM i wsp. Day differences in the cortisol awakening response predict day differences in synaptic plasticity in the brain. *Stress.* 2014; 17: 219-223.
50. Connor TJ, Leonard BE. Depression, stress and immunological activation: the role of cytokines in depressive disorders. *Life Sci* 1998; 62: 583–606.

51. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD i wsp. Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett* 2006; 398: 215–219.
52. Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, Rybakowski JK i wsp. Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a Polish population. *Neuropsychobiology*. 2008; 57: 88-94.
53. da Fonseca AF. Affective equivalents. *Br J Psychiatry*. 1963; 109: 464-469.
54. de Sousa RT, Zarate CA Jr, Zanetti MV, Costa AC, Talib LL, Gattaz WF, Machado-Vieira R. Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *J Psychiatr Res*. 2014; 50: 36-41.
55. Decina P, Kestenbaum CJ, Farber S, Kron L i wsp. Clinical and psychological assessment of children of bipolar probands. *Am J Psychiatry*. 1983; 140: 548-553.
56. DelBello M, Soutullo C, McDonough-Ryan P, Zimmerman M, Strakowski S. MRI analysis of children at risk for bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2000, 47: 13
57. DelBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2001; 3: 325-334.
58. Dembińska-Krajewska D, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rybakowski J. Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2012; 28: 153-158.
59. Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. Koncepcja schizotypii i znaczenie skali Oxford-Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE). *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2014b; 9, 1: 4–13.
60. Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. Skala TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire) – ważne narzędzie do badania temperamentów afektywnych *Psychiatr. Pol.* 2014a; 48: 261-276.
61. Demidenko N, Grof P, Alda M, Deshauer D, Duffy A. MMPI as a measure of subthreshold and residual psychopathology among the offspring of lithium responsive and non-responsive bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2004; 6: 323-328.
62. Deshauer D, Duffy A, Alda M, Grof E, Albuquerque J i wsp. The cortisol awakening response in bipolar illness: a pilot study. *Can J Psychiatry*. 2003; 48: 462-466.

63. Deshauer D, Duffy A, Meaney M, Sharma S, Grof P. Salivary cortisol secretion in remitted bipolar patients and offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2006; 8: 345-349.
64. Dhingra R, Pencina MJ, Schrader P, Wang TJ i wsp. Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community. *Circulation*. 2009; 119: 1101-1107.
65. Dmitrzak-Weglarczyk M, Skibinska M, Słopian A, Tyszkiewicz M i wsp. Serum neurotrophin concentrations in Polish adolescent girls with anorexia nervosa. *Neuropsychobiology*. 2013; 67: 25-32
66. Domenici E, Willé DR, Tozzi F, Prokopenko I i wsp. Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi-analyte profiling of case-control collections. *PLoS One*. 2010; 5: 9166.
67. Doucette S, Horrocks J, Grof P, Keown-Stoneman C, Duffy A. Attachment and temperament profiles among the offspring of a parent with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2013; 150: 522-526.
68. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Cavazzoni P i wsp. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and nonresponsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 1171-1178.
69. Duffy A, Alda M, Milin R, Grof P. A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? *Can J Psychiatry*. 2007; 52: 369-376.
70. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C i wsp. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2014a; 204: 122-128.
71. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, Keown-Stoneman C i wsp. and neurotrophic markers of risk status and illness development in high-risk youth: understanding the neurobiological underpinnings of bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders* 2014b, 2:4
72. Duffy A, Lewitzka U, Doucette S, Andreazza A, Grof P. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Interv Psychiatry*. 2012; 6: 128-137.
73. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P. Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 431-433.

74. Dutta R, Boydell J, Kennedy N, Van Os J i wsp. Suicide and other causes of mortality in bipolar disorder: a longitudinal study. *Psychol Med* 2007; 37: 839– 847.
75. Egeland JA, Endicott J, Hostetter AM, Allen CR i wsp. A 16-year prospective study of prodromal features prior to BPI onset in well Amish children. *J Affect Disord*. 2012; 142: 186-192.
76. Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker CD. High levels of cortisol among adolescent offspring of parents with bipolar disorder: a pilot study. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29: 99-106.
77. Ellenbogen MA, Santo JB, Linnen AM, Walker CD, Hodgins S. High cortisol levels in the offspring of parents with bipolar disorder during two weeks of daily sampling. *Bipolar Disord*. 2010; 12: 77-86.
78. Erdemoglu E, M. Guney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas*. 2008; 59: 268–274.
79. Evans L, Akiskal HS, Keck PE Jr, McElroy SL i wsp. Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *J Affect Disord* 2005; 85:153–168.
80. Faraone SV, Lasky-Su J, Glatt SJ, Van Eerdewegh P, Tsuang MT. Early onset bipolar disorder: possible linkage to chromosome 9q34. *Bipolar Disord*. 2006; 8: 144-151.
81. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand*. 1993; 87: 225–230.
82. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN i wsp. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res*. 2011; 45: 995-1004.
83. Ferrier I, Chowdhury R, Thompson J, Watson S, Young AH. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord*. 2004; 6: 319-322.
84. Filuś J, Rybakowski J. Stężenie BDNF w surowicy a nasilenie objawów depresji. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2010; 5, 3-4: 155–162.
85. Filuś J, Rybakowski J. Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2009: 1: 23-29.

86. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1999; 249: 227–230.
87. Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *Int J Psychophysiol.* 2009; 72: 67-73
88. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are independently associated with psychosocial factors in a middle-aged normal population. *Psychosom Med.* 2009; 71: 292-300.
89. Geddes JR, Burgess S, Kawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-222.
90. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B i wsp. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 171-178.
91. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E i wsp. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry.* 1982; 39: 1157-1167.
92. Gibbons JL, McHugh PR. Plasma cortisol in depressive illness. *Journal of Psychiatric Research* 1962; 1: 162–171.
93. Gonda X, Fountoulakis KN, Rihmer Z, Lazary J i wsp. Towards a genetically validated new affective temperament scale: a delineation of the temperament phenotype of 5-HTTLPR using the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2009; 112: 19-29.
94. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G i wsp. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2006; 91: 125-131.
95. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression, Second Edition red.* Oxford: Oxford University Press 2007.
96. Goodyer IM, Croudace T, Dudbridge F, Ban M, Herbert J. Polymorphisms in BDNF (Val66Met) and 5-HTTLPR, morning cortisol and subsequent depression in at-risk adolescents. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 365–371.
97. Goodyer IM, Herbert J, Tamplin A, Altham PM. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 499-504.

98. Goodyer IM, Bacon A, Ban M, Croudace T, Herbert J. Serotonin transporter genotype, morning cortisol and subsequent depression in adolescents. *Br J Psychiatry*. 2009; 195: 39-45.
99. Grant P, Kuepper Y, Mueller EA i wsp. Dopaminergic foundations of schizotypy as measured by the German version of the Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE)-a suitable endophenotype of schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2013; 7:1.
100. Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R i wsp. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2007; 61: 911-922.
101. Greenwood TA, Badner JA, Byerley W, Keck PE i wsp. Heritability and genome-wide SNP linkage analysis of temperament in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013; 150: 1031-1040.
102. Grof P, Alda M, Grof E, Zvolsky P, Walsh M. Lithium response and genetics of affective disorders. *J Affect Disord*. 1994; 32: 85-95.
103. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E i wsp. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 942-947.
104. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology*. 2010; 62: 8-16.
105. Grof P. Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (red.): *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut, Weidner Publishing Group 1999; 36-51.
106. Halligan SL, Herbert J, Goodyer IM, Murray L. Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring. *Biol Psychiatry*. 2004; 55: 376-381.
107. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
108. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
109. Haug HJ, Arens B. Zaburzenia afektywne. W: Freyberger HJ, Schneider W, Stieglitz R.D. (Red.). *Kompendium psychiatrii, psychoterapii, medycyny psychosomatycznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005; 108-126.

110. Henry C, Lacoste J, Bellivier F, Verdoux H i wsp. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *J Affect Disord* 1999; 56:103–108.
111. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2005; 29: 1201–1213.
112. Heron J, Jones I, Williams J, Owen MJ i wsp. Self-reported schizotypy and bipolar disorder: demonstration of a lack of specificity of the Kings Schizotypy Questionnaire. *Schizophr Res*. 2003; 65: 153-158.
113. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M, Verhulst FC i wsp. Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord*. 2005; 7: 344-350.
114. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR i wsp. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1873–1875.
115. Hoaki N, Terao T, Wang Y, Goto S i wsp. Biological aspect of hyperthymic temperament: light, sleep, and serotonin. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011; 213: 633-638.
116. Holma KM, Haukka J, Suominen K, Valtonen HM i wsp. Differences in incidence of suicide attempts between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *Bipolar Disord*. 2014 Mar 17. (w druku)
117. Holmes MC, Yau JL, French KL, Seckl JR. The effect of adrenalectomy on 5-hydroxytryptamine and corticosteroid receptor subtype messenger RNA expression in rat hippocampus. *Neuroscience* 1995; 64: 327–337.
118. Hristova M, Aloe L. Metabolic syndrome – neurotrophic hypothesis. *Med Hypotheses* 2006; 66: 545-549.
119. Huang GJ, Herbert J. Serotonin modulates the suppressive effects of corticosterone on proliferating progenitor cells in the dentate gyrus of the hippocampus in the adult rat. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 231–241.
120. Hucklebridge FH, Clow A, Abeyguneratne T, Huezio-Diaz P, Evans P. The awakening cortisol response and blood glucose levels. *Life Sci*. 1999; 64: 931–937.
121. Hughes S, Agbaje O, Bowen RL, Holliday DL i wsp. Matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes predict breast cancer progression. *Clinical Cancer Research*. 2007; 13: 6673–6680.



122. Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakasghima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. *Headache*. 2008; 48: 135-139.
123. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD i wsp. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2008; 108: 49-58.
124. Kallman F. Genetic principles in manic-depressive psychopathology. W: Hoch PH, Zubin J. (Red.). *Depression*. Grune and Stratton, New York, 1954; 1–24.
125. Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *J Affect Disord*. 2008; 109: 157-163.
126. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E i wsp. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009b; 33: 1366–1371.
127. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN i wsp. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009a; 9: 957–966.
128. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Gama CS i wsp. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *Acta Neuropsychiatrica* 2009c; 21: 272–274.
129. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN i wsp. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32: 675–692.
130. Karam EG, Salamoun MM, Yeretjian JS, Mneimneh ZN i wsp. The role of anxious and hyperthymic temperaments in mental disorders: a national epidemiologic study. *World Psychiatry*. 2010; 9: 103-110.
131. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ i wsp. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. late stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009; 12: 447–458.
132. Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord*. 2003; 73: 183-197.
133. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O i wsp. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70: 113-121.

134. Kendler KS, Pedersen N, Johnson L, Neale MC, Mathé AA. A pilot Swedish twin study of affective illness, including hospital- and population-ascertained subsamples. *Arch Gen Psychiatry*. 1993; 50: 699-700.
135. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yuncu Z i wsp. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study. *J. Affect. Disord*. 2005a; 85: 127–133.
136. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, Yüncü Z. The relationship of affective temperament and clinical features in bipolar disorder. *Turk Psikiyatri Derg*. 2005b; 16: 164-169.
137. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 104: 91–95.
138. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol In psychobiological research—an overview, *Neuropsychobiology* 1989; 22: 150–169.
139. Kliwicki S, Chłopočka-Woźniak M, Rudnicka E, Rybakowski J. Efficacy of long-term lithium-treatment in bipolar disorder. *Farmakoter Psychiatr Neurol*. 2014; 1: 5-13.
140. Konstantino Y, Nguyen TT, Wolk R, Aiello RJ i wsp. Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. *Biomarkers*. 2009; 14: 118-129.
141. Krzyżowski J, Skaryszewska-Sawicka J, Marcjan K. Profilaktyczne działanie soli litu w psychozach afektywnych. *Psychiatr Pol*. 1971; 5: 283-288.
142. Kudielka BM, Kirschbaum C. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 35-47.
143. Kupper N, de Geus EJC, van den Berg M, Kirschbaum C i wsp. Familial influences on basal salivary cortisol in an adult population. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 857–868.
144. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. BDNF serum concentrations in healthy volunteers are associated, with depression-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 795-798.
145. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry*. 1997; 42: 623-631.

146. Leonard BE, Myint A. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or coincidental effects? *Dialogues Clin Neurosci.* 2006; 8: 163-174.
147. Licinio J, Wong ML. The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry.* 1999; 4: 317-327.
148. Lieb K, Rexhausen JE, Kahl KG, Schweiger U i wsp. Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2004; 38: 559–565.
149. MacKinnon DF, McMahon FJ, Simpson SJ, McInnis MG, DePaulo JR. Panic disorder with familial bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 90–95.
150. MacQueen GM, Grof P, Alda M, Marriott M i wsp. A pilot study of visual backward masking performance among affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2004; 6: 374-378.
151. MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry.* 2005; 10: 811-826
152. Maes M, Scharpé S, Meltzer HY, Bosmans E i wsp. Relationships between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Res.* 1993; 49: 11-27.
153. Magalhães PV, Kapczinski F, Nierenberg A, Deckersbach T i wsp. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125: 303-308
154. Maier W, Merikangas K. Co-occurrence and contranmission of affective disorders and alcoholism in families. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996; 30: 93-100.
155. Manchia M, Hajek T, O'Donovan C, Deiana V i wsp. Genetic risk of suicidal behavior in bipolar spectrum disorder: analysis of 737 pedigrees. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 496-506.
156. Manning JS. Refractory depressed and anxious states in hyperthymic women: a case series generated by a speaking engagement. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2: 16–19
157. Martinez-Aran A, Vieta E, Torrent C, Sanchez-Moreno J i wsp. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 103-113.

158. Mason O, Linney Y, Claridge G. Short scales for measuring schizotypy. *Schizophr Res.* 2005; 78: 293-296.
159. McAllister AK, Katz LC, Lo DC. Neurotrophins and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999; 22: 295-318.
160. McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsch DK. A survey of genomic studies supports association of circadian clock genes with bipolar disorder spectrum illnesses and lithium response. *PLoS ONE.* 2012;7:e32091.
161. McDonough-Ryan P , Shear PK , Ris D. IQ and achievement in children of bipolar patients. *Clin Neuropsychol* 2000; 14: 248
162. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Archives of Internal Medicine.* 1993; 153: 2093–2101.
163. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci.* 1999; 22: 105-122.
164. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006; 40: 616–622.
165. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR i wsp. Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health. *Med J Aust.* 2007; 187: 40–42.
166. McKnew D, Cytryn L, Buchsbaum M, Hamovit J i wsp. Lithium in children of lithium-responding parents. *Psychiatry Res.* 1981; 4: 171-180.
167. Mendlewicz J, Fieve R, Stallone F. Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am. J. Psychiatry.* 1973; 130: 1011-1013.
168. Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D i wsp. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21: 227-231.
169. Mendlewicz J, Rainer J. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illnesses. *Nature.* 1977; 268: 326-329.
170. Mendlewicz J, Fieve RR, Stallone F, Fleiss JL. Genetic history as a predictor of lithium response in manic-depressive illness. *Lancet.* 1972; 1: 599-600.
171. Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Kelsoe JR, Akiskal HS. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005; 85:147–151.

172. Merikangas KR, Swendsen JD, Preisig MA, Chazan RZ. Psychopathology and temperament in parents and offspring: results of a family study. *J Affect Disord.* 1998; 51: 63-74.
173. Mesman E, Hillegers M, Drexhage RC, Drexhage HA, Nolen WA. The Potential Predictive Value of an Activated Inflammatory System for Bipolar Disorder: A Prospective Study in the Offspring of Parents with Bipolar Disorder. New York, NY: AACAP New Research Poster. 2010.
174. Mitoma M, Yoshimura R, Sugita A, Umene W i wsp. Stress at work alters serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in healthy volunteers: BDNF and MHPG as possible biological markers of mental stress? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32: 679-685.
175. Molendijk ML, Bus BA, Spinhoven P, Penninx BW i wsp. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment. *Mol Psychiatry.* 2011; 16: 1088-1095.
176. Mössner R, Mikova O, Koutsilieri E, Saoud M i wsp. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: biological markers in depression. *World J Biol Psychiatry.* 2007; 8: 141-174.
177. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A i wsp. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiatry.* 2006; 11: 680–684.
178. Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001; 251 Suppl 2: 72-75.
179. Mur M, Portella MJ, Martinez-Aran A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 712–719.
180. Nagy V, Bozdagi O, Matynia M, Balcerzyk M i wsp. Matrix metalloproteinase-9 is required for hippocampal late-phase long-term potentiation and memory. *Journal of Neuroscience.* 2006; 26: 1923–1934.
181. Narayan AJ, Allen TA, Cullen KR, Klimes-Dougan B. Disturbances in reality testing as markers of risk in offspring of parents with bipolar disorder: a systematic review from a developmental psychopathology perspective. *Bipolar Disord* 2013; 15: 723-740.

182. Nivoli AMA, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010; 62: 27-35.
183. Noack CH, Trautner EM. The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med J Aust.* 1951; 2: 219-222.
184. Nurnberger JI Jr, Berrettini W, Tamarkin L, Hamovit J i wsp. Supersensitivity to melatonin suppression by light in young people at high risk for affective disorder. A preliminary report. *Neuropsychopharmacology.* 1988; 1: 217-223.
185. Nurnberger JI Jr, McInnis M, Reich W, Kastelic E i wsp. A high-risk study of bipolar disorder. Childhood clinical phenotypes as precursors of major mood disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68: 1012-1020.
186. Odajima N, Betsuyaku T, Nasuhara Y, Inoue H i wsp. Matrix metalloproteinases in blood from patients with LAM. *Respiratory Medicine.* 2009; 103: 124–129.
187. Olson FJ, Schmidt C, Gummesson A, Sigurdardottir V i wsp. Circulating matrix metalloproteinase 9 levels in relation to sampling methods, femoral and carotid atherosclerosis. *J Intern Med.* 2008; 263: 626-635
188. Oquendo MA, Ellis SP, Chesin MS, Birmaher B i wsp. Familial transmission of parental mood disorders: unipolar and bipolar disorders in offspring. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 764-773.
189. Ortiz A, Cervantes P, Zlotnik G, van de Velde C i wsp. Cross-prevalence of migraine and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2010; 12: 397-403.
190. Osby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparen P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry.* 2001; 58: 844–850.
191. Osman A, Bagge CL, Gutierrez PM, Konick LC i wsp. The Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R): validation with clinical and nonclinical samples. *Assessment.* 2001; 8: 443-454.
192. Padmos RC, Hillegers MH, Knijff EM, Vonk R i wsp. A discriminating messenger RNA signature for bipolar disorder formed by an aberrant expression of inflammatory genes in monocytes. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 395–407.
193. Padmos RC, Bekris L, Knijff EM, Tiemeier H i wsp. A high prevalence of organ-specific autoimmunity in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2004; 56: 476-482.

194. Pariante CM. Glucocorticoid receptor function in vitro in patients with major depression. *Stress*. 2004; 7: 209-219.
195. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M i wsp. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord*. 2003; 5: 110-114.
196. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. Introduction. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966; 194: 9-14.
197. Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, Fischler B i wsp. The impact of major depressive disorder on the short- and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharm Ther*. 2005; 22: 101–110.
198. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L i wsp. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J. Affect. Disord*. 1997; 43: 169-180.
199. Perugi G, Maremmani I, Toni C, Madaro D i wsp. The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes. *Psychiatry Res*. 2001; 101: 249-258.
200. Perugi G, Toni C, Passino MC, Akiskal KK i wsp. Bulimia nervosa in atypical depression: the mediating role of cyclothymic temperament. *J Affect Disord*. 2006; 92: 91-97.
201. Petrovsky N, Harrison LC. Diurnal rhythmicity of human cytokine production—A dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance?, *J. Immunol*. 1997; 158: 5163–5168.
202. Pompili M, Rihmer Z, Akiskal HS, Innamorati M i wsp. Temperament and personality dimensions in suicidal and nonsuicidal psychiatric inpatients. *Psychopathology* 2008; 41:313–321.
203. Pompili M, Gonda X, Serafini G, Innamorati M i wsp. Epidemiology for suicide in bipolar disorders: a systematic review of the literature. *Bipolar Disord*. 2013;15: 457-490.
204. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res*. 2012; 46: 561-573.
205. Post RM. Role of BDNF in bipolar and unipolar disorder: clinical and theoretical implications. *J Psychiatr Res*. 2007; 41: 979-990.

206. Pruessner JC, Kirschbaum C, Hellhammer D. Waking up-the first stressor of the day? Free cortisol levels double within minutes after awakening, *J. Psychophysiol.*1995; 9: 365.
207. Rasic D, Hajek T, Alda M, Uher R. Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies. *Schizophr Bull.* 2014; 40: 28-38.
208. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, Ormel J i wsp. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord.* 2004; 78: 67-71.
209. Remlinger-Molenda A, Wójciak P, Michalak M, Rybakowski J. Ocena aktywności wybranych cytokin w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatr Pol* 2012a; 46: 599-611.
210. Remlinger-Molenda A, Wojciak P, Michalak M, Karczewski J, Rybakowski JK. Selected cytokine profiles during remission in bipolar patients. *Neuropsychobiology.* 2012b; 66: 193-198.
211. Richards R, Kinney DK, Lunde I, Benet M, Merzel AP. Creativity in manic-depressives, cyclothymes, their normal relatives, and control subjects. *J Abnorm Psychol.* 1988; 97: 281-288.
212. Rihmer A, Rozsa S, Rihmer Z, Gonda X i wsp. Affective temperament- types and suicidal behaviour. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 244.
213. Rihmer Z, Kiss K. Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disord* 2002; 4: 21–25.
214. Rihmer Z, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L i wsp. Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. *J Affect Disord.* 2013; 149: 350-354.
215. Roldan V, Marin F, Gimeno JR, Ruiz-Espejo F i wsp. Matrix metalloproteinases and tissue remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *American Heart Journal.* 2008; 156: 85–91.
216. Rosanoff AJ, Handy L, Plesset IR. The etiology of manic-depressive syndromes with special reference to their unipooccurrence in twins. *Am. J. Psychiatry* 1935; 91: 725–762.
217. Rottig D, Rottig S, Brieger P, Marneros A. Temperament and personality in bipolar I patients with and without mixed episodes. *J Affect Disord* 2007; 104: 97–102.



218. Rybakowski F, Rybakowski J. Ewolucyjne koncepcje zaburzeń afektywnych. *Psychtr Pol.* 2006; 40: 401–413.
219. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska M, Kaczmarek L, Hauser J. The -1562 C/T polymorphism of the matrix metalloproteinase-9 gene is not associated with cognitive performance in healthy subjects. *Psychiatric Genetics.* 2009d; 19: 277-278
220. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63-67.
221. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Dembińska-Krajewska D, Hauser J. Cechy osobowości w skalach TEMPS-A i O-LIFE a polimorfizm genów BDNF, COMT i transportera serotoniny w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2013b; 8: 94–100.
222. Rybakowski JK, Skibinska M, Kapelski P, Kaczmarek L, Hauser J, Functional polymorphism of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene in schizophrenia, *Schizophrenia Research.* 2009a; 109: 90–93.
223. Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J. Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder. *Neuromolecular Med.* 2009b; 11: 128-132.
224. Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J. Matrix metalloproteinase-9 gene modulates prefrontal cognition in bipolar men. *Psychiatric Genetics.* 2009c; 19: 108–109.
225. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J. Affect. Disord.* 2005a; 84: 141–147.
226. Rybakowski JK, Twardowska K. The dexamethasone/corticotrophin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 363-370.
227. Rybakowski JK. *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej.* Termedia, Poznań 2009.
228. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007; 10: 709-711.
229. Rybakowski JK, Czernski P, Dmitrzak-Węglarz M, Kliwicki S i wsp. Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. *J Psychopharmacol.* 2012; 26: 368-373.

230. Rybakowski JK, Dembińska D, Kliwicki S, Akiskal KK, Akiskal HH. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord.* 2013c; 145: 187-189.
231. Rybakowski JK, Suwalska A, Skibinska M, Szczepankiewicz A i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry.* 2005b; 38: 166-170.
232. Rybakowski JK, Wykretowicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H. Impairment of endothelial function in unipolar and bipolar depression. *Biol Psychiatry.* 2006; 60: 889-891.
233. Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Dembinska-Krajewska D, Hauser J i wsp. Polymorphism of circadian clock genes and temperamental dimensions of the TEMPS-A in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2014; 159: 80-84.
234. Rybakowski JK, Klonowska P. Bipolar mood disorder, creativity and schizotypy: an experimental study. *Psychopathology.* 2011; 44: 296-302.
235. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009e; 19: 791-795.
236. Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, Wojcicka M i wsp. Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J Affect Disord.* 2013a; 146: 286-289.
237. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010; 13: 617-622.
238. Rybakowski JK. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs.* 2013; 27: 165-173.
239. Sakata K, Shigemasa K, Nagai N, Ohama K. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, MT1-MMP) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in common epithelial tumors of the ovary. *International Journal of Oncology.* 2000; 17: 673-681.
240. Samochowiec J, Rybakowski F, Czerski P, Zakrzewska M i wsp. Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2001; 43: 248-253.

241. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89.
242. Savitz J, van der Merwe L, Ramesar R. Personality endophenotypes for bipolar affective disorder: a family-based genetic association analysis. *Genes Brain Behav* 2008; 7: 869–876
243. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-260.
244. Schüle C. Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol.* 2007; 19: 213-226.
245. Schürhoff F, Laguerre A, Szöke A, Méary A, Leboyer M. Schizotypal dimensions: continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res.* 2005; 80: 235-242.
246. Schürhoff F, Szöke A, Chevalier F, Roy I i wsp. Schizotypal dimensions: an intermediate phenotype associated with the COMT high activity allele. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 64-68.
247. Sears C, Markie D, Olds R, Fitches A. Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Bipolar Disord* 2011; 13: 630-637.
248. Smeraldi E, Petroccione A, Gasperini M, Macciardi F i wsp. Outcomes on lithium treatment as a tool for genetic studies in affective disorders. *J Affect Disord.* 1984; 6: 139–151.
249. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses.* 1991; 35: 298-306.
250. Smoller JW, Craddock N, Kendler K i wsp. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Genetic Risk Outcome of Psychosis (GROUP) Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2013; 381: 1371-1379.
251. Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual Review of Cell and Developmental Biology.* 2001; 17: 463–516.
252. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.* 2011; 73: 114-126

253. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE i wsp. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 1841–1847.
254. Strauss J, Barr CL, George CJ, King N i wsp. Association study of brain-derived neurotrophic factor in adults with a history of childhood onset mood disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 131: 16–19.
255. Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett* 2008; 431: 62-65.
256. Tidemalm D, Haglund A, Karanti A, Landén M, Runeson B. Attempted suicide in bipolar disorder: risk factors in a cohort of 6086 patients. *PLoS One*. 2014; 9: e94097.
257. Tohen M, Greenfield SF, Weiss RD, Zarate CA Jr, Vagge LM. The effect of comorbid substance use disorders on the course of bipolar disorder: a review. *Harv Rev Psychiatry*. 1998; 6: 133-141.
258. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behavior in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs* 2003; 17: 491–511.
259. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant’anna M, Stertz L i wsp. Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania. *Neurosci. Lett*. 2009; 452: 111–113.
260. Tretiakov AJ. Arterial hypertension in schizophrenia as a model of benign transformation of somatic pathology. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2006; 78: 51–56.
261. Turecki G, Alda M, Grof P, Martin R, Cavazzoni PA, Duffy A, Maciel P, Rouleau GA. No association between chromosome-18 markers and lithium responsive affective disorders. *Psychiatr Res* 1996; 63: 17–23.
262. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A i wsp. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 1998; 3: 534-538.
263. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K i wsp. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006; 367: 29–35.
264. Vandeleur C, Rothen S, Gholam-Rezaee M, Castelao E i wsp. Mental disorders in offspring of parents with bipolar and major depressive disorders. *Bipolar Disord*. 2012; 14: 641-653.

265. Vassos E, Ma X, Fiotti N, Wang Q i wsp. The functional MMP-9 microsatellite marker is not associated with episodic memory in humans. *Psychiatric Genetics*. 2008; 18: 252.
266. Vázquez GH, Kahn C, Schiavo CE, Goldchluk A i wsp. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord*. 2008; 108: 25-32.
267. Vieta E, Benabarre A, Colom F, Gastó C i wsp. Suicidal behaviour in bipolar I and bipolar II disorder. *J Nerv Ment Disord* 1997b; 185: 407–409
268. Vieta E, Gasto C, Martinez-De-Osaba MJ, Nieto E i wsp. Prediction of depressive relapse in remitted bipolar patients using corticotrophin-releasing hormone challenge test. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997a; 95: 205–211.
269. Viola TW, Tractenberg SG, Levandowski ML, Levandowski ML i wsp. Neurotrophic factors in women with crack cocaine dependence during early abstinence: the role of early life stress. *J Psychiatry Neurosci*. 2013; 38: 130027
270. Watson S, Gallagher P, Ritchie JC, Ferrier IN, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 496–502.
271. Wilczynski GM, Konopacki FA, Wilczek E, Lasiecka Z i wsp. Important role of matrix metalloproteinase 9 in epileptogenesis. *Journal of Cell Biology*. 2008; 180: 1021–1035.
272. Wilens TE, Yule A, Martelon M, Zulauf C, Faraone SV. Parental history of substance use disorders (SUD) and SUD in offspring: A controlled family study of bipolar disorder. *Am J Addict*. 2014 Mar 15 (w druku)
273. Winokur G, Coryell W, Akiskal H, Maser JD i wsp. Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: Familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 1995; 152:365-372.
274. Wu ZS, Wu Q, Yang JH, Wang HQ i wsp. Prognostic significance of MMP-9 and TIMP-1 serum and tissue expression in breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122: 2050–2056.
275. Wust S, Federenko I, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 707–720.

276. Yasutake C, Kuroda K, Yanagawa T, Okamura T, Yoneda H. Serum BDNF, TNFalpha and IL-1beta levels in dementia patients: comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 402-406.
277. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun.* 2011; 25: 181-213.
278. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978; 133: 429-435.
279. Zhang B, Ye S, Herrmann SM, Eriksson P i wsp. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999; 99: 1788-1794.

## 14. Załączniki

Załącznik nr 1

### INFORMACJA DLA PACJENTA ORAZ FORMULARZ ŚWIADOMEJ ZGODY

Pana/Pani rodzic choruje na chorobę afektywną dwubiegunową. Według obecnego stanu wiedzy znajduje się Pan/Pani w grupie zwiększonego ryzyka zagrożenia chorobą. Proponujemy Panu/Pani udział w badaniu, które ma na celu ocenę Pana/Pani stanu psychofizycznego w celu wykrycia ewentualnych nieprawidłowości wskazujących na wysokie ryzyko rozwoju choroby lub wykrycie jej wczesnych stadiów.

Badanie składa się z dwóch części: badań ankietowych oraz badań laboratoryjnych.

Badania ankietowe polegać będą na wypełnieniu z pomocą lekarza siedmiu ankiet dotyczących Pana/Pani nastroju, temperamentu i ogólnego funkcjonowania.

Badania laboratoryjne polegać będą na pobraniu próbek krwi oraz śliny. Badanie krwi polegać będzie na pobraniu 15 ml krwi i oznaczeniu w surowicy poziomu kilku czynników biologicznych.

Badanie śliny polegać będzie na pobraniu trzech próbek śliny: po przebudzeniu, 30 minut później i o godzinie 20 wieczorem, przez trzy kolejne dni, celem oznaczenia w nich poziomu kortyzolu. Godzinę przed pobraniem śliny nie należy jeść, wolno pić jedynie wodę oraz nie należy myć zębów.

Dodatkowa, czwarta próbka śliny zostanie pobrana do badań genetycznych.

Istnieje możliwość, że zwrócimy się do Państwa o powtórzenie tych badań w następnych latach.

Badanie jest w pełni bezpieczne i nieinwazyjne oraz nie stanowi zagrożenia dla Pana/Pani stanu zdrowia. Za udział w badaniu otrzyma Pan/Pani gratyfikację pieniężną w postaci 200zł brutto.

Uzyskane informacje być może pozwolą usprawnić leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej w przyszłości poprzez wykrycie jej wczesnych stadiów oraz możliwego obciążenia spowodowanego chorobą rodzica.

### ZGODA NA UDZIAŁ W BADANIU

Po zapoznaniu się z charakterem i celem badania oraz wyjaśnieniu wszystkich jego aspektów przez lekarza, wyrażam zgodę na udział w tym badaniu.

Nazwisko i imię badanego:.....

Data -.....

Podpis - .....

Nazwisko i imię lekarza - .....

Data - .....

Podpis - .....

## Załącznik nr 2

Imię i nazwisko:

Data:

Płeć: K M

Wiek:

### SKALA TEMPERAMENTU MEMPHIS, PISA, PARIS AND SAN DIEGO –

Wersja do samouzupelniania (TEMPS-A)

Zakreśl T (Tak) we wszystkich przypadkach, w których dane zdanie jest prawdziwe dla większej części Twojego życia.

Zakreśl N (Nie) we wszystkich innych przypadkach, w których stwierdzenia nie odnoszą się do większej części Twojego życia.

1. T N Jestem smutną, nieszczęśliwą osobą.
2. T N Ludzie mówią mi, że nie potrafię dostrzec jasnej strony życia.
3. T N Doświadczyłem/am wielu cierpień w swoim życiu.
4. T N Myślę, że sprawy zwykle kończą się bardzo źle.
5. T N Łatwo się poddaję.
6. T N Odkąd pamiętam, zawsze czułem się jak, przegrany/a.
7. T N Zawsze obwiniałem się o coś, czego inni nie uważali za wielki problem.
8. T N Wydaje się, że mam mniej energii niż inni ludzie.
9. T N Jestem osobą, która nie za bardzo lubi zmiany.
10. T N Gdy jestem w grupie, wolę słuchać niż mówić.
11. T N Często ustępuje innym.
12. T N Czuję się bardzo skrępowany spotykający nowych ludzi.
13. T N Łatwo skrzywdzić moje uczucia poprzez krytykę lub odrzucenie.
14. T N Jestem osobą, na której zawsze można polegać.
15. T N Potrzeby innych osób przedkładam nad moje własne.
16. T N Jestem osobą ciężko pracującą.
17. T N Wolę pracować dla kogoś, niż być szefem.
18. T N Naturalne dla mnie jest bycie uporządkowanym i zorganizowanym.
19. T N Jestem osobą, która we wszystko wątpi.
20. T N Mój popęd płciowy był zawsze niewielki.
21. T N Zwykle potrzebuję ponad 9-ciu godzin snu.
22. T N Często czuję się zmęczony bez powodu.
23. T N Miewam nagle zmiany nastroju i energii.



24. T N Mój nastrój I poziom energii są bardzo wysokie lub niskie, rzadko znajdują się pośrodku.
25. T N Moja zdolność do myślenia waha się znacznie, od dobrego skupienia do braku koncentracji, bez istotnych powodów.
26. T N Mogę kogoś naprawdę lubić, a potem całkowicie stracić nim zainteresowanie.
27. T N Często wybucham gniewem wobec ludzi I czuję się z tego powodu winny/a.
28. T N Często zaczynam jakąś czynność i tracę nią zainteresowanie nie kończąc jej.
29. T N Mój nastrój często zmienia się bez powodu.
30. T N Ciągłe zmieniam się pomiędzy żywotnością i znużeniem.
31. T N Niekiedy kładę się spać czując się źle, ale budzę się w doskonałym nastroju.
32. T N Niekiedy kładę się spać, czując się świetnie, ale budząc się ranem czuję, że nie warto żyć.
33. T N Często mówią mi, że mam pesymistyczne nastawienie do świata I zapominam o wcześniejszych szczęśliwych czasach.
34. T N Waham się pomiędzy poczuciem nadmiernej pewności siebie i braku wiary w siebie.
35. T N Waham się pomiędzy byciem człowiekiem towarzyskim i wycofanym z życia społecznego.
36. T N Silnie odczuwam wszystkie emocje.
37. T N Moje potrzeba snu różni się znacznie, od kilku godzin do ponad 9 godzin na dobę.
38. T N Niekiedy postrzegam otoczenie w wesołych barwach, a niekiedy jako całkowicie bezbarwne.
39. T N Jestem osobą, która potrafi być jednocześnie smutna i wesoła.
40. T N Dużo marzę o rzeczach, które inni uważają za niemożliwe do osiągnięcia.
41. T N Często odczuwam silną potrzebę dokonywania skandalicznych czynów.
42. T N Jestem osobą, która szybko się zakochuje i odkochuje.
43. T N Zwykle jestem w dobrym lub radosnym nastroju.
44. T N Życie jest świętem, które obchodzę najweselej jak potrafię
45. T N Lubię opowiadać dowcipy, ludzie mówią mi, że mam poczucie humoru.
46. T N Jestem osobą, która uważa, że wszystko w końcu skończy się dobrze.
47. T N Mam duże zaufanie do siebie.
48. T N Często mam dużo wspaniałych pomysłów.
49. T N Jestem ciągle w biegu.
50. T N Mogę wykonać wiele zadań I nawet wtedy nie jestem zmęczony/a.
51. T N Mam dar przemawiania, przekonywania i inspirowania innych osób.
52. T N Uwielbiam mierzyć się z nowymi projektami, nawet jeśli są one ryzykowne.

53. T N Gdy zdecyduję, że czegoś dokonam, nic nie może mnie zatrzymać.
54. T N Czuję się całkowicie pewnie, nawet z ludźmi, których niewiele znam.
55. T N Lubię przebywać z dużą liczbą ludzi.
56. T N Ludzie mówią mi, że często wtrącam się w nie swoje sprawy.
57. T N Jestem znany z tego, że jestem hojny i wydaję dużo pieniędzy na potrzeby innych osób.
58. T N Posiadam zdolności i doświadczenie w wielu dziedzinach.
59. T N Czuję, że mam prawo i przywilej postępować tak jak mi się podoba.
60. T N Jestem osobą, która lubi być szefem.
61. T N Gdy się z kimś nie zgadzam, mogę używać siły fizycznej.
62. T N Mój popęd płciowy jest zawsze duży.
63. T N Zwykle nie potrzebuję więcej niż 6 godzin snu na dobę.
64. T N Jestem zrzędlivą (drażliwą) osobą.
65. T N Z natury jestem niezadowolony.
66. T N Dużo narzekam.
67. T N Jestem bardzo krytyczny wobec innych.
68. T N Często czuję się nerwowo.
69. T N Często odczuwam bardzo silne napięcie.
70. T N Napędza mnie nieprzyjemny niepokój, którego nie rozumiem.
71. T N Często jestem tak wściekły, że mógłbym zniszczyć wszystko wokół siebie.
72. T N Gdy ktoś mi się sprzeciwia, mogę wdać się w bójkę.
73. T N Ludzie mówią mi, że wybucham bez powodu.
74. T N Gdy jestem zły, krzyczę na ludzi.
75. T N Lubię droczyć się z ludźmi, nawet z tymi, których nie znam.
76. T N Moje cięte poczucie humoru przysporzyło mi wiele kłopotów.
77. T N Mogę być tak wściekły, że mogę zrobić komuś krzywdę.
78. T N Jestem tak zazdrosny o moją żonę/męża (lub kochankę/a), że nie mogę tego znieść.
79. T N Jestem znany z tego, że wiele przeklinam.
80. T N Mówiono mi, że staję się agresywny zaledwie po kilku drinkach.
81. T N Jestem bardzo sceptyczną osobą.
82. T N Mógłbym/mogłabym być buntownikiem\buntowniczką.
83. T N Mój popęd płciowy jest często tak nasilony, że jest to naprawdę nieprzyjemne.
84. T N (Tylko kobiety): Tuż przed okresem mam nagłe ataki niekontrolowanego gniewu.
85. T N Odkąd tylko pamiętam, zawsze dużo się martwiłam/em.

86. T N Zawsze martwię się o jakąś sprawę.
87. T N Ciągle martwią mnie codzienne sprawy, które inni uważają za mało istotne.
88. T N Nie mogę przestać się martwić.
89. T N Wiele osób mówiło, bym nie martwił/a się tak wiele.
90. T N W sytuacjach napięcia, mam często pustkę w głowie.
91. T N Nie potrafię się odprężyć.
92. T N Często czuję się wewnętrznie roztrzęsiony/a.
93. T N W sytuacjach napięcia, często trzęsą mi się ręce.
94. T N Często odczuwam dyskomfort w brzuchu.
95. T N Gdy jestem zdenerwowany/a, miewam biegunkę. .
96. T N Gdy jestem zdenerwowany/a, często odczuwam nudności.
97. T N Gdy jestem zdenerwowany, częściej chodzę do toalety.
98. T N Gdy ktoś do późna nie przychodzi do domu, martwię się, że mógł mieć wypadek.
99. T N Często martwię się, że ktoś w mojej rodzinie może zachorować na ciężką chorobę.
100. T N Często myślę, że ktoś może powiedzieć mi złą wiadomość na temat członka mojej rodziny.
101. T N Mój sen jest niespokojny.
102. T N Mam często problemy z zasypianiem.
103. T N Jestem z natury bardzo ostrożną osobą.
104. T N Często budzę się w nocy, myśląc, że włamywacze są w moim domu.
105. T N Gdy jestem zdenerwowany/a, często boli mnie głowa.
106. T N Gdy jestem spięty, mam nieprzyjemne uczucie w klatce piersiowej.
107. T N Mam małe poczucie bezpieczeństwa.
108. T N Nawet niewielkie zmiany w codziennych zajęciach, powodują, że jestem bardzo spięty/a.
109. T N Podczas prowadzenia samochodu, nawet gdy nie zrobię nic złego, obawiam się, że może zatrzymać mnie policja.
110. T N Łatwo przestraszają mnie gwałtowne hałasy.

**Kwestionariusz cech schizotypii.**

	TAK	NIE
1. Czy kiedy przebywasz w ciemności często widzisz sylwetki lub kształty mimo, że nie ma tam niczego?		
2. Czy czasami twoje myśli są tak silne, że prawie możesz je słyszeć?		
3. Czy myślałeś kiedyś, że posiadasz szczególną, prawie magiczną moc?		
4. Czy miałeś czasami odczucie obecności obok siebie szatana mimo, że nie byłeś w stanie go zobaczyć?		
5. Czy uważasz, że mógłbyś nauczyć się czytać myśli innych osób gdybyś chciał to zrobić?		
6. Czy kiedy patrzysz w lustro, twoja twarz wydaje ci się czasami inna niż zwykle?		
7. Czy myśli i refleksje czasami nachodzą cię tak szybko, że nie potrafisz ich wszystkich wyrazić?		
8. Czy niektórzy ludzie mogą nawiązywać z Tobą kontakt wyłącznie poprzez myślenie o Tobie?		
9. Czy przelotna myśl wydała się kiedyś do tego stopnia rzeczywista, że przeraziła cię?		
10. Czy masz uczucie, że dotyczące cię przypadkowe wydarzenia są spowodowane przez tajemnicze siły?		
11. Czy miałeś kiedyś uczucie nieokreślonego zagrożenia lub nagłego lęku z powodów, których nie rozumiałeś?		
12. Czy twoje uczucie powonienia staje się czasami niezwykle wyostrome?		

	TAK	NIE
1. Czy łatwo popadasz w zakłopotanie, gdy zbyt wiele dzieje się w tym samym czasie?		
2. Czy często masz trudności z rozpoczynaniem czynności?		
3. Czy jesteś osobą, której nastrój łatwo ulega zmianom?		
4. Czy odczuwasz strach, kiedy sam(a) wchodzisz do pomieszczenia, w którym znajdują się inne osoby i rozmawiają za sobą?		
5. Czy sprawia ci trudność interesowanie się tą samą rzeczą przez długi okres czasu?		
6. Czy często masz trudności z zapanowaniem nad swoimi myślami?		
7. Czy marzenia łatwo odwracają twoją uwagę podczas pracy?		
8. Czy miałeś kiedyś uczucie, że to, co mówisz jest trudne do zrozumienia, ponieważ słowa są przemieszane i nie mają sensu?		
9. Czy łatwo rozpraszasz się, kiedy czytasz lub z kimś rozmawiasz?		
10. Czy łatwo podejmujesz decyzje?		
11. Czy kiedy przebywasz w pomieszczeniu pełnym ludzi masz problemy z nadążaniem za rozmową?		

	TAK	NIE
1. Czy są jakieś rzeczy, które kiedykolwiek sprawiały ci przyjemność?		
2. Czy czujesz się zbyt niezależny aby włączyć się w działanie z innymi ludźmi?		
3. Czy lubisz kiedy ktoś masuje twoje plecy? <sup>a</sup>		
4. Czy uważasz, że patrzenie na jaskrawe światła miejskie jest fascynujące? <sup>a</sup>		
5. Czy czujesz się blisko ze swoimi przyjaciółmi? <sup>a</sup>		
6. Czy taniec albo myślenie o nim zawsze wydawało ci się nudne?		
7. Czy lubisz utrzymywać kontakty towarzyskie z innymi ludźmi? <sup>a</sup>		
8. Czy próbowanie nowych pokarmów zawsze sprawiało ci przyjemność? <sup>a</sup>		
9. Czy często czujesz się nieswojo, gdy twoi znajomi cię dotykają?		
10. Czy wolisz oglądać program telewizyjny zamiast wyjść w towarzystwie innych osób?		

	TAK	NIE
1. Czy uważasz, że jesteś całkiem przeciętnym człowiekiem? <sup>a</sup>		
2. Czy chciałbyś, aby inni ludzie bali się ciebie?		
3. Czy często masz nagłą chęć aby wydać pieniądze na coś, na co cię nie stać?		
4. Czy zwykle jesteś w przeciętnym nastroju, ani za wesołym, ani za smutnym? <sup>a</sup>		
5. Czy chwilami masz chęć wyrządzić (komuś) krzywdę lub zrobić coś szokującego?		
6. Czy przerywasz przemyślenie danej sprawy zanim cokolwiek zrobisz? <sup>a</sup>		
7. Czy często pozwalasz sobie na zbyt duże ilości alkoholu czy jedzenia?		
8. Czy miałeś chęć zniszczenia lub roztrzaskania jakiegoś przedmiotu?		
9. Czy miałeś kiedyś chęć zranienia się?		
10. Czy często masz ochotę zrobić coś wbrew sugestiom innych osób mimo, iż wiesz, że mają oni rację?		

Załącznik nr 4

## PLAN BADANIA

Pobieranie śliny, dzięki specjalnie zaprojektowanym próbówkom jest bezbolesne, wygodne, higieniczne i łatwe do wykonania w domu. Pana/Pani zestaw do badania zawiera:

a) Trzy torebki, z których każda oznacza 1 dzień (Dzień 1, Dzień 2, Dzień 3)

b) Każda torebka zawiera trzy próbówki: (łącznie 9 próbówek)

Dzień 1: Próbówki 1A, 1B, 1C (kolor niebieski)

Dzień 2: Próbówki 2A, 2B, 2C (kolor zielony)

Dzień 3: Próbówki 3A, 3B, 3C (kolor różowy)

c) oraz formularz dotyczący pobierania śliny.

**Rzeczy, które powinieneś wiedzieć przed oddaniem śliny:**

Poziomy kortyzolu zmieniają się w zależności od stresu, wysiłku fizycznego, spożywanego jedzenia (soki owocowe) czy leków (steroidy: prednizon, deksametazon; witamina C) oraz różnią się w zależności od pory dnia (najwyższy po przebudzeniu). Z tego powodu, w dniach, kiedy będziesz oddawał ślinę:

a) nie wykonuj intensywnych ćwiczeń fizycznych godzinę przed oddaniem śliny

b) nie pal papierosów godzinę przed oddaniem śliny

c) nie pij alkoholu w dniu oddawania śliny

d) zaznacz w tabeli, jakie leki pobierałeś danego dnia

e) jeśli jesteś przeziębiony, źle się czujesz lub coś Cię boli, np. ząb, poczekaj z oddaniem śliny do momentu, aż problem ustąpi.

**Instrukcja:**

1. Zbiórka śliny powinna odbyć się w 3 następujących po sobie dniach, które są Pani/Pana normalnymi, powszednimi dniami roboczymi

2. Godziny oddawania śliny:

a) zaraz po obudzeniu      b) 30 minut po obudzeniu      c) godzina 20.00

3. Proszę nie jeść przed oddaniem porannych próbówek śliny oraz godzinę przed oddaniem wieczornej śliny. Można pić wodę

4. Odkręć nakrętkę. Nie dotykając palcami, włóż wacik pod język i trzymaj przez 1-2minuty. Gdy wacik nasączy się śliną, wypluj go do próbówki i zamknij wieczko. Włóż próbówkę do worka i przechowuj w zamrażarce.

**DZIĘKUJEMY ZA UDZIAŁ W BADANIU!**

## FORMULARZ POBIERANIA ŚLINY

DZIEŃ 1 Data:

Numer próbówki	Godzina oddania śliny	Proszę zaznaczyć godzinę
Próbówka 1A	Zaraz po obudzeniu	
Próbówka 1B	30 min po obudzeniu	
Próbówka 1C	Godzina 20.00 Czy wykonywał/a Pan/Pani intensywne ćwiczenia godzinę przed oddaniem śliny? TAK/NIE	

Pobierane leki: .....

DZIEŃ 2 Data:

Numer próbówki	Godzina oddania śliny	Proszę zaznaczyć godzinę
Próbówka 2A	Zaraz po obudzeniu	
Próbówka 2B	30 min po obudzeniu	
Próbówka 2C	Godzina 20.00 Czy wykonywał/a Pan/Pani intensywne ćwiczenia godzinę przed oddaniem śliny? TAK/NIE	

Pobierane leki: .....

DZIEŃ 3 Data:

Numer próbówki	Godzina oddania śliny	Proszę zaznaczyć godzinę
Próbówka 3A	Zaraz po obudzeniu	
Próbówka 3B	30 min po obudzeniu	
Próbówka 3C	Godzina 20.00 Czy wykonywał/a Pan/Pani intensywne ćwiczenia godzinę przed oddaniem śliny? TAK/NIE	

Pobierane leki: .....



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

### Uchwała nr 288/12

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 152); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz. 500); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1247); Ustawy z dnia 30 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.) kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

**Komisja, na posiedzeniu w dniu: 01 marca 2012 r.**

rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:

**prof. dr hab. Janusz Rybakowski**

w sprawie prowadzenia badań w

**Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu**

**Główny badacz: prof. dr hab. Janusz Rybakowski**

**Członkowie zespołu  
badawczego:**

**dr Agnieszka Permoda- Osip  
lek. med. Ewa Ferensztajn  
dr Maria Skibińska  
dr Mariusz Kaczmarek  
prof. dr hab. Jacek Łośy**

**Temat badań:**

**"Ocena czynników neurobiologicznych i psychopatologicznych u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych profilaktycznie litem".**

**Komisja wyraża zgodę na prowadzenie badań**

Przewodniczący Komisji

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Przybylski





UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym  
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

### Uchwała nr 415/12

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 1997, Nr 28, poz. 152); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 marca 2005 r. w sprawie szczegółowych wymagań Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2005, Nr 57, poz. 500); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 4 listopada 2008r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. Nr 201, poz. 1247); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.) kierując się Zasadami Prawidłowego Prowadzenia Badań Klinicznych – GCP – opracowanymi w oparciu o Deklarację Helsińską.

**Komisja, na posiedzeniu w dniu: 05 kwietnia 2012 r.**

**rozpatrzyła wniosek, który przedstawił Pan:  
prof. dr hab. Janusz Rybakowski**

**w sprawie prowadzenia badań w  
Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu**

**Główny badacz: prof. dr hab. Janusz Rybakowski**

**Członkowie zespołu  
badawczego: dr Agnieszka Permoda- Osip  
lek. med. Ewa Ferensztajn  
dr Maria Skibińska  
dr Mariusz Kaczmarek  
prof. dr hab. Jacek Losy**

**Temat badań:  
"Ocena czynników neurobiologicznych i psychopatologicznych u  
potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową  
leczonych profilaktycznie litem".**

**Dot. Uchwały Komisji Bioetycznej nr 288/12 z dnia 01.03.2012r.  
Komisja wyraziła zgodę na przekazywanie gratyfikacji pieniężnej w wysokości 200,-  
zł dla zdrowych ochotników biorących udział w badaniu, jako rekompensatę za  
poświęcenie znacznej ilości czasu na udział w badaniu.**

Przewodniczący Komisji

Prof. zw. dr hab. med. Zygmunt Przybylski