

Agnieszka Permoda-Osip, Janusz Rybakowski

## Badania rodzinno-genetyczne i badania funkcji poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej: związek z efektem profilaktycznym węglanu litu

Familial and genetic examinations and cognitive function studies in bipolar affective disease: correlation with preventive effects of lithium carbonate

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski  
Correspondence to: Agnieszka Permoda-Osip, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. 061 847 50 87, faks: 061 848 03 92,  
e-mail: a.a.p@wp.pl  
Source of financing: Department own sources

### Streszczenie

Choroba afektywna dwubiegunowa charakteryzuje się nawracającymi epizodami afektywnymi, depresyjnymi i maniakalnymi. Jej rozpowszechnienie po uwzględnieniu występowania stanów hipomaniakalnych o różnym nasileniu może sięgać 5% populacji. Udział czynników genetycznych w etiopatogenezie tej choroby jest znaczny. Zostało to wykazane na podstawie badań rodzinnych, badań bliźniąt oraz badań adopcyjnych. Badania genetyczno-molekularne wykonywane metodą analizy sprzężeń i analizy genu kandydującego pozwalają na ustalenie roli poszczególnych genów w patogenezie tego schorzenia. Podstawowymi preparatami stosowanymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej są leki normotymiczne, z których najważniejszymi są sole litu. Mechanizm działania litu wiąże się głównie z jego wpływem na przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe i stymulację procesów neuroplastyczności. U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową występują zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza w okresie ostrego epizodu choroby. Leki psychotropowe, w tym również leki normotymiczne (np. sole litu) mają na te funkcje wpływ. Wysłunęto hipotezę, że długotrwałe stosowanie litu może zapobiegać zaburzeniom neurokognitywnym w starszym wieku. Grupa pacjentów ze znakomitą efektem profilaktycznym litu może stanowić endofenotyp kliniczny do badań genetyczno-molekularnych choroby afektywnej dwubiegunowej. W ostatnim okresie pojawiły się prace wskazujące na różnice w zakresie osobowości, profilu afektywnego i funkcji poznawczych u potomstwa osób cierpiących na zaburzenia afektywne, u których występuje dobry lub słaby efekt terapeutyczny węglanu litu. W ośrodku poznańskim planujemy ocenę kliniczną funkcji poznawczych oraz badania genetyczno-molekularne u potomstwa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową z różnym działaniem profilaktycznym węglanu litu.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia afektywne dwubiegunowe, czynniki genetyczne, sole litu, działanie profilaktyczne, potomstwo osób leczonych litem

### Summary

Bipolar affective illness is characterized by recurrent affective episodes, depressive and manic. The prevalence of bipolar affective illness, including hypomanic states of various intensity, can amount to 5% of the population.

The role of genetic factors in the aetiopathogenesis of bipolar illness is substantial. This was demonstrated in family, twin and adoption studies. Molecular-genetic studies done by the methods of linkage and candidate gene analysis allow for establishing a potential role of individual gene. The basic drugs used in bipolar affective illness are mood-normalizing drugs, among which lithium salts are the most important. Mechanism of lithium action is connected with its influence in intracellular signalling and with stimulation of neuronal plasticity. In patients with bipolar disorders, cognitive disturbances occur, especially during an acute episode of the illness. Psychotropic drugs, including mood-normalizing ones, such as lithium salts, influence cognitive function. A hypothesis was advanced that long-term lithium administration can prevent neurocognitive disturbances in old age. A group of "excellent lithium responders" may constitute a clinical endophenotype for molecular-genetic studies of bipolar affective illness. In recent years, the studies appeared pointing on differences in personality, affective profile and cognitive functions in the offspring of patients with affective disorders showing good or poor prophylactic effect of lithium. In Poznań centre we plan a clinical and cognitive function assessment as well as molecular-genetic studies in the offspring of patients with bipolar affective illness with variable prophylactic effect of lithium.

**Key words:** bipolar affective illness, genetic factors, lithium salts, prophylactic effect, offspring of lithium-treated patients

## WSTĘP

Choroba afektywna dwubiegunowa (CHAD) charakteryzuje się nawracającymi epizodami afektywnymi. W jej przebiegu obserwujemy zespoły depresyjne i maniakalne (choroba afektywna dwubiegunowa typ I, CHAD I) lub zespoły depresyjne i hipomaniakalne (choroba afektywna dwubiegunowa typ II, CHAD II). Niektórzy badacze wyróżniają również typ III CHAD, w którym występują stany hipomanii podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych, alkoholu lub innych substancji, typ IV CHAD – nawracające epizody depresyjne u pacjentów z osobowością hipertymiczną, oraz tzw. spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych zawierające różnorodne kliniczne ekwiwalenty dwubiegunowości<sup>(1)</sup>. Badania na populacji polskiej w ramach projektu DEP-BI potwierdzają zasadność wyodrębnienia spektrum CHAD. Wykazały one, że istnieje istotna grupa pacjentów (12% badanej populacji chorych z zespołami depresyjnymi) niespełniająca pełnych kryteriów CHAD I, CHAD II i choroby afektywnej jednobiegunowej. Grupa ta (spektrum CHAD) wykazywała istotne podobieństwo cech klinicznych do pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I i II, natomiast znacząco różniła się od osób z chorobą afektywną jednobiegunową<sup>(2)</sup>.

### CZynniki Rodzinno-Genetyczne w Chorobie Afektywnej Dwubiegunowej

Rozpowszechnienie choroby afektywnej dwubiegunowej typu I wynosi około 1%. Wzrasta ono aż do 5% populacji po uwzględnieniu CHAD typu II (i dalszych) oraz spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych<sup>(3)</sup>.

Badania rodzin, bliźniąt oraz badania adopcyjne dostarczyły dowodów na istotną rolę czynników genetycznych w etiopatogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej. Udział czynników genetycznych w tej jednostce chorobowej mieści się w zakresie 50-65%<sup>(4)</sup>. Dziedziczy się predyspozycję do zachorowania na CHAD, zaś choroba ujawnia się zazwyczaj w wyniku interakcji czynników genetycznych z czynnikami biologicznymi i środowiskowymi. W 1977 roku Bertelsen i wsp.<sup>(5)</sup> na przykładzie 200 par bliźniąt stwierdzili, że zgodność w występowaniu choroby afektywnej u bliźniąt monozygotycznych wynosi 58%, zaś dizygotycznych – 17,3%. Za znaczącą rolę czynników genetycznych w patomechanizmie choroby afektywnej dwubiegunowej przemawia również badanie Mendlewicza i Rainera<sup>(6)</sup>, którzy obserwowali częstsze występowanie CHAD u biologicznych (28%) niż u adopcyjnych (12%) rodziców dzieci, u których rozwinęły się choroby afektywne.

W toku poszukiwania genów odpowiedzialnych za predyspozycję do choroby stosuje się dwie metody badania genomu: analizę sprzężeń i analizę genu kandydującego. Celem pierwszej z nich jest znalezienie regionu w chromosomie, w którym występuje gen związany z chorobą<sup>(7)</sup>. Z dotychczasowych badań wynika, że geny związane z ryzykiem rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej zlokalizowane są m.in. na chromosomach: 18p11, 18q22, 4p16, 12q23-q24, 16p13, 21q22 i Xq24-q26<sup>(8)</sup>. Analiza genów kandydujących opiera się na wybraniu odpowiedniego genu, który teoretycznie może brać udział w etiologii choroby. W ten sposób porównuje się częstość polimorfizmów poszczególnych genów u osób z daną chorobą i osób zdrowych<sup>(7)</sup>. W patogenezie CHAD bierze się m.in. pod uwagę geny związane z substancjami neuroprzekaznikowymi, np. gen receptora serotonergicznego 5HT2A, transportera serotoniny (5HTT), receptora dopaminergicznego D2 (DRD2),

hydroksylazy tyrozyny (TH), monoaminooksydazy (MAO), katechol-O-metylotransferazy (COMT) oraz geny związane z plastycznością neuronalną, np. gen czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)<sup>(8)</sup>.

Do tej pory odkryto kilka polimorfizmów genów, które mogą być związane z predyspozycją do wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej. Zalicza się do nich na przykład allel 2 genu TH2<sup>(9)</sup>, polimorfizm powtórzeń (CA) w genie receptora DRD2<sup>(10)</sup>, allel Met genu COMT<sup>(11)</sup>, allel A genu hydroksylazy tryptofanu<sup>(12)</sup>, allel s polimorfizmu promotora genu 5HTT<sup>(13)</sup>, allel 102C w genie kodującym receptor serotoniner-giczny 5HT2A<sup>(14)</sup>, allel 267C genu receptora 5HT6<sup>(15)</sup>, polimorfizm genu MAO-A-(CA)<sub>n</sub> wśród kobiet rasy kaukaskiej i kobiet z Chin<sup>(16,17)</sup>, polimorfizm VNTR-MAO-A u kobiet rasy kaukaskiej, allel 180pz MAO-B-(GT)<sub>n</sub> i allel 205pz MAO-B-(GT)<sub>n</sub> w populacji chińskich kobiet<sup>(17)</sup>, polimorfizm (GATA)<sub>n</sub> w genie GABR-1<sup>(18)</sup>, polimorfizm powtórzeń (CA)<sub>n</sub> w genie fosfolipazy C<sup>(19)</sup>, polimorfizm powtórzeń trinukleoty-dowych AAT genu trzustkowej fosfolipazy A2A<sup>(20)</sup> oraz allel 3 i 6 genu adenozyntrifosfatazy (ATP-azy)<sup>(21)</sup>. Sklar i wsp.<sup>(22)</sup> oraz Neves-Pereira i wsp.<sup>(23)</sup> stwierdzili znamiennej asocjacje pomiędzy polimorfizmami genu BDNF a chorobą afektywną dwubiegunową.

W badaniach ośrodka poznańskiego wykazano asocjacje pomiędzy chorobą afektywną dwubiegunową a występowaniem allelu s i genotypu s/l polimorfizmu 5HTT u mężczyzn<sup>(13)</sup> oraz polimorfizmem VNTR-MAO-A u kobiet<sup>(24)</sup>. Nie potwierdzono natomiast zależności pomiędzy polimorfizmem genu kodującego transporter noradrenaliny (mutacja 1287 A/G)<sup>(25)</sup> i polimorfizmem genu BDNF<sup>(26)</sup>.

### EFEKT PROFILAKTYCZNY WĘGLANU LITU JAKO MARKER ENDO- FENOTYPOWY CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ

W leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej stosuje się leki normotymiczne, czyli stabilizujące nastrój. Ich celem jest działanie profilaktyczne i lecznicze na oba bieguny psychopatologiczne. Według współczesnej definicji za lek normotymiczny uważa się taki preparat, który wpływa korzystnie na przynajmniej jeden z głównych aspektów CHAD (stan manii, stan depresji, częstość cykli chorobowych, liczba epizodów, objawy subkliniczne depresji i/lub manii), nie powodując pogorszenia w żadnym z pozostałych. Typowymi lekami normotymicznymi są sole litu, karbamazepina i walproiniany. Obecnie uważa się, że własności normotymiczne mogą przejawiać również inne, nowe preparaty przeciwpadaczkowe (lamotrygina) oraz atypowe leki neuroleptyczne (klozapina, olanzapina, risperidon, kwetiapina). W profilaktyce choroby afektywnej dwu-

biegunowej udowodniono skuteczność soli litu, walproinianów oraz karbamazepiny stosowanych w monoterapii. Lekiem pierwszego rzutu jest węglan litu – najstarszy i najlepiej poznany preparat normotymiczny. Do współczesnej terapii psychiatrycznej węglan litu został wprowadzony w końcu lat czterdziestych ubiegłego stulecia przez Johna Cade'a, psychiatrę z Melbourne<sup>(27)</sup>. W latach pięćdziesiątych duński psychiatra Mogens Schou jako pierwszy przeprowadził badanie, porównując przeciwmaniakalne działanie litu z działaniem placebo<sup>(28)</sup>. W latach sześćdziesiątych pojawiły się obserwacje dotyczące zapobiegania przez lit nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej<sup>(29)</sup>. Działanie to zostało w początku lat 70. potwierdzone przez liczne badania kontrolowane, przeprowadzone w dużej mierze metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo<sup>(30-33)</sup>. Lata osiemdziesiąte przyniosły informacje o działaniu litu potencjalizującym efekt leków przeciwdepresyjnych, a także przeciwwirusowym. Lata 90. to czas ograniczenia częstości stosowania litu na rzecz preparatów przeciwpadaczkowych starej i nowej generacji, jak również atypowych leków neuroleptycznych. W ostatnich latach nastąpił renesans zainteresowania litem w związku z wykazaniem jego własności neuroprotektoryjnych.

Znakomite działanie profilaktyczne stosowania litu stwierdza się u ok. 1/3 chorych (*excellent responders*), efekt częściowy – u 30-40% (*partial responders*), zaś słabą skuteczność lub jej brak odnotowuje się u 20-30% pacjentów (*non-responders*). Ponieważ w latach 90. pojawiły się opinie, że efekt profilaktyczny litu ulegał osłabieniu w kolejnych dekadach jego stosowania, w pracy ośrodka poznańskiego badaniem objęto 2 grupy pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Wszyscy chorzy otrzymywali lit przez okres co najmniej 10 lat. W grupie pierwszej węglan litu włączono w latach 70., a w drugiej terapię litem rozpoczęto w latach 80. Okazało się, że działanie profilaktyczne litu w obu grupach było podobne. W grupie pierwszej odsetek *excellent responders* wynosił 35%, zaś w grupie lat 80. – 27%. Średnie stężenia litu w surowicy krwi u osób z lat 80. były nieco niższe, w tej grupie zmniejszyła się również liczba działań niepożądanych<sup>(34)</sup>.

W mechanizmie działania litu największe znaczenie ma prawdopodobnie jego wpływ na przepuszczalność błon komórkowych i związane z tym procesy neuroprotektoryjne. Stwierdzono m.in. wpływ litu na aktywność ATP-azy<sup>(35)</sup>, hamowanie przez ten jon monofosfatazy mioinozytolu 2 (IMPA2)<sup>(36)</sup>, hamowanie kinazy syntetazy glikogenu 3β,<sup>(37-40)</sup> oraz zwiększenie stężenia działającego w sposób neuroprotektoryjny białka bcl-2<sup>(41-43)</sup>. Fukumoto i wsp.<sup>(44)</sup> w badaniu eksperymentalnym na modelach zwierzęcych stwierdzili, że długotrwałe podawanie litu może powodować działanie neurotrofowe poprzez aktywację BDNF w ośrodkowym układzie nerwowym. W badaniach molekularno-genetycznych choroby afektywnej dwubiegunowej dąży się do wyodrębnienia pato-

genetycznie jednorodnej grupy chorych (endofenotypu). Badania Smeraldi i Alda<sup>(45,46)</sup> wskazują, że wyizolowanie pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią na lit (excellent lithium responders) może być pomocne w identyfikacji homogennych podtypów pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Metodą mapowania genomu odkryto dwa miejsca na chromosomie 15q14 i 7q11 wykazujące znamienne wysokie sprzężenia z bardzo dobrą reakcją na lit. W badaniach asocjacyjnych stwierdzono związek skuteczności działania profilaktycznego litu z polimorfizmem genu hydroksylazy tryptofanu<sup>(47)</sup>, fosfolipazy C<sup>(19)</sup>, transportera serotoniny<sup>(13)</sup> oraz czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF)<sup>(26)</sup>.

Badania ośrodka poznańskiego wykazały związek pomiędzy polimorfizmem transportera serotoniny i genu kodującego BDNF i skutecznością profilaktyki węglanem litu. Pacjenci z układem s/s polimorfizmu transportera serotoniny w porównaniu z wariantem l/s i l/l wykazywali gorszą odpowiedź na profilaktyczne działanie węglanu litu<sup>(13)</sup>. Genotyp Val/Met i allel Met BDNF były istotnie częstsze u chorych z CHAD z bardzo dobrym wynikiem leczenia litem niż u pacjentów bez poprawy. Genotyp Val/Val i allel Val występowały istotnie częściej u osób bez znaczącej poprawy klinicznej<sup>(26)</sup>. Nie stwierdzono wpływu polimorfizmu genu GSK-3, NET (1287 A/G)<sup>(48)</sup>, receptorów dopaminergicznych D2 (141 ins/del), D3 (Ser9Gly), D4 (521 C/T)<sup>(49)</sup> na profilaktyczne działanie litu.

### ZABURZENIA FUNKCJI POZNAWCZYCH W CHOROBY AFEKTYWNEJ DWUBIEGUNOWEJ: WPŁYW LITU

W okresie nasilenia objawów depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej występują zaburzenia funkcji poznawczych, takie jak: osłabienie ogólnej sprawności intelektualnej, pamięci, zdolności uczenia się oraz fluencji słownej<sup>(50-53)</sup>. Chorzy na depresję wykazują także zaburzenia procesów wzrokowo-przestrzennych i motorycznych dotyczących zarówno spostrzegania i różnicowania wzrokowego, koordynacji wzrokowo-ruchowej, jak i pamięci wzrokowej oraz szybkości psychomotorycznej. Zaburzenia te związane są z dysfunkcją w obrębie prawej półkuli mózgu<sup>(54-56)</sup>. Borkowska i Rybakowski<sup>(57)</sup> zwracają uwagę na zaburzenia funkcji przestrzennych i emocjonalnych w obrazie nasilenia objawów depresyjnych. W pracy porównującej neuropsychologiczne aspekty epizodu depresyjnego w CHAD i CHAJ gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych odnotowano u osób z CHAD w zakresie niewerbalnej części skali Wechslera, obu częściach testu Stroopa, teście fluencji słownej, TMT B<sup>(53)</sup>. Merriam i wsp.<sup>(58)</sup> zaobserwowali istotnie słabsze wyniki w teście sortowania kart Wisconsin (WCST) u 79 chorych na depresję w porównaniu z rezultatami osób zdrowych. Martinez-Aran i wsp.<sup>(52)</sup> potwierdzili utrzymywanie się zaburzeń niektórych funkcji

poznawczych u pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową w okresie remisji. Sackheim i Steif<sup>(59)</sup> stwierdzili u tych chorych w okresie manii i depresji poważne zaburzenia w zakresie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. Stopień nasilenia tych nieprawidłowości ma negatywny wpływ na rokowanie co do przebiegu choroby<sup>(60,61)</sup>. Rybakowski i wsp.<sup>(62)</sup> wykazali związek pomiędzy polimorfizmem genu BDNF a sprawnością funkcji poznawczych w testach mierzących aktywność kory przedczołowej u pacjentów z CHAD.

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań neuropsychologicznych w okresie manii. Pojedyncze doniesienia zwracają uwagę na zaburzenia pamięci werbalnej i uwagi, które wyraźnie dominują nad zaburzeniami pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych<sup>(63)</sup>. W okresie ustępowania objawów manii wykazano podobny stopień upośledzenia funkcji wykonawczych w WCST jak u chorych na schizofrenię. Wskazuje to na utrwalone zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych związane z nieprawidłowym funkcjonowaniem okolicy przedczołowej mózgu<sup>(64,65)</sup>. Ponadto w okresie hipomanii i stanie mieszanym stwierdzono (CANTAB) zaburzenia rozwiązywania problemów złożonych, pamięci operacyjnej oraz uwagi wzrokowej<sup>(66)</sup>. Deficyty pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych obserwowane są również przed zachorowaniem, co świadczy o ich pierwotnym, utrwalonym charakterze<sup>(62)</sup>. Przebieg zaburzeń funkcji poznawczych w CHAD może być postępujący, co prowadzi do poważnych zaburzeń w funkcjonowaniu społecznym<sup>(67)</sup>.

Badania przeprowadzone na osobach zdrowych, którym podawano węglan litu<sup>(68)</sup>, wykazały pogorszenie się pamięci, osłabienie koncentracji uwagi i energii życiowej, funkcji motorycznych, bez wpływu na kreatywność słowną. Schou<sup>(69)</sup> zauważył, że zmniejszenie dawki leku może prowadzić do normalizacji funkcji pamięci. On i jego współpracownicy sami przyjmowali lit. Nie zaobserwowali jednak pogorszenia funkcji poznawczych, nawet przy wysokich dawkach leku. Stwierdzili jedynie pewne trudności w rozpoczynaniu czynności intelektualnych. Tylko nieznaczny wpływ podawania litu na funkcje poznawcze pod postacią niewielkiego obniżenia się funkcji pamięci opisują Opgenoorth i Karlick-Bolten<sup>(70)</sup>. Squire<sup>(71)</sup> odnotował niewielkie osłabienie szybkości psychomotorycznych u osób pobierających lit, bez wpływu na nasilenie zaburzeń funkcji wykonawczych. Badania Coppena<sup>(72)</sup> oraz Anatha<sup>(73)</sup> nie wykazały niekorzystnego wpływu długotrwałego podawania litu na funkcje poznawcze. Wg Anatha nie ma przekonujących dowodów na to, że stosowanie litu powoduje upośledzenie funkcji poznawczych. Jeśli nawet dochodzi do tych zaburzeń, mają one charakter przejściowy bez istotnego znaczenia klinicznego. Ewentualne spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia pamięci mogą powodować niedoczynność tarczycy<sup>(74)</sup>, która w przebiegu leczenia litem nie należy do rzadkości. U około 10% pacjentów



dochodzi do hamowania przez lit uwalniania tyroksyny i w efekcie do powstania wola. Objawy ustępują lub znacznie się zmniejszają po zastosowaniu tyroksyny w dawce 50-100 µg na dobę. Postępowanie to może przynieść poprawę w zakresie funkcji poznawczych.

Najnowsze wyniki badań wskazują na to, że sole litu mogą zmniejszać ryzyko rozwoju choroby Alzheimera. Badania przeprowadzone w grupie 74 starszych osób z chorobą dwubiegunową wykazały, że na chorobę Alzheimera zachorowało 4% pacjentów stosujących sole litu, podczas gdy w grupie, która ich nie przyjmowała, odsetek zachorowań wyniósł aż 21%. Według badaczy sole litu poprzez blokowanie enzymu GSK-3 zapobiegają tworzeniu dwóch charakterystycznych dla choroby Alzheimera patologicznych struktur w mózgu: płytek amyloidalnych oraz splotów neurofibrylarnych<sup>(75)</sup>.

### POTOMSTWO CHORYCH LECZONYCH WĘGLANEM LITU

Duffy i wsp. w 1998 roku donieśli, że u dzieci rodziców wykazujących bardzo dobrą odpowiedź na leczenie profilaktyczne litem w momencie zachorowania na CHAD występuje typowa postać choroby o nawrotowym przebiegu z wyraźnymi okresami remisji. U dzieci rodziców z grupy *non-responders* na profilaktyczne stosowanie litu w przypadku choroby pojawia się postać zaburzenia o różnorodnych objawach psychopatologicznych z tendencją do przebiegu przewlekłego. Wyniki te wskazują, że dobra odpowiedź na lit jest klinicznym markerem genetycznie homogennej podgrupy chorych z CHAD również w drugim pokoleniu<sup>(76)</sup>. Różnice między tymi grupami zostały wykazane również w ostatnim badaniu przeprowadzonym przez Demidenko i wsp.<sup>(77)</sup>, w którym użyto testu MMPI dla określenia „resztkowej” psychopatologii występującej w okresach między epizodami chorobowymi. Tak więc z badań do tej pory przeprowadzonych widać wyraźnie, że jakość efektu profilaktycznego litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej u chorych rodziców może stanowić czynnik predykcyjny dotyczący przebiegu tego schorzenia u ich potomstwa.

Chang i wsp.<sup>(78)</sup> wykazali, że w rodzinach chorych z CHAD oraz ich potomstwa występuje mniejsza spójność i organizacja oraz dochodzi do większej liczby konfliktów. Natomiast średni iloraz inteligencji u członków tych rodzin jest większy niż w populacji ogólnej. Ferrier i wsp.<sup>(79)</sup> stwierdzili, że zdrowi krewni pierwszego stopnia pokrewieństwa pacjentów z CHAD wykazują gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych w sferach kontroli wykonawczej pamięci deklaratywnej (mierzone Baterią Testów Neuropsychologicznych Cambridge, Cantab). Deficyt pamięci ograniczał się tylko do sfery wizualno-przestrzennej i był podobny do profilu deficytu zaobserwowanego u pacjentów z CHAD będących w stanie eutymii. Wy-

niki te pokazują, iż zaburzenia poznawcze mogą poprzedzać zaburzenia afektywne i mogą stać się swoistym markerem dla tej choroby.

Reakcja na dany lek u krewnego pacjenta może być ważną wskazówką przy wyborze optymalnego leczenia. McKnew i wsp.<sup>(80)</sup> badali sześcioro dzieci z zaburzeniami psychicznymi, których rodzice chorowali na CHAD i wykazywali dobry efekt profilaktyczny litu. U dwojga dzieci spełniających kryteria diagnostyczne CHAD wystąpiła bardzo dobra reakcja terapeutyczna na stosowanie litu. Autorzy zaobserwowali analogię pomiędzy chorobą dwubiegunową dzieci i rodziców z tej samej rodziny, która przejawiała się nie tylko w reakcji na leczenie, ale także w pomiarach fizjologicznych, na przykład takich jak wzrost potencjałów wywołanych. Bliskie podobieństwo między rodzicami i dziećmi w ich reakcjach na leczenie litem było też zaobserwowane przez Annell<sup>(81)</sup>. Mendlewicz i wsp.<sup>(82)</sup> opisali występowanie zaburzeń nastroju o podobnym charakterze w rodzinach, których członkowie pobierają profilaktycznie węglan litu. Grof i wsp.<sup>(83)</sup> potwierdzili na grupie 24 krewnych osób z CHAD, że reakcja na długoterminowe leczenie węglanem litu jest podobna u członków tej samej rodziny.

Celem badań podjętych w naszym ośrodku będzie ocena kliniczna, neuropsychologiczna, neurofizjologiczna i molekularno-genetyczna pięćdziesięciu osób dorosłych będących dziećmi pacjentów otrzymujących profilaktycznie węglan litu w poznańskiej poradni przyklinicznej. W grupie eksperymentalnej wyodrębnione zostaną podgrupy w zależności od skuteczności profilaktycznej węglanu litu stwierdzanej u ich rodziców. Być może uzyskane wyniki przybliżą nas do odpowiedzi na pytanie, czy potomstwo chorych o różnej skuteczności profilaktycznej węglanu litu wykazuje odrębności w badanych sferach.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Akiskal H.: Mood disorders: Clinical features. W: Kaplan H., Sadock B. (red.): Comprehensive Textbook of Psychiatry. Wyd. 7, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000: 1338-1385.
2. Rybakowski J.K., Suwalska A., Lojko D. i wsp.: Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *J. Affect. Disord.* 2005; 84: 141-147.
3. Angst J., Perris C.: Zur Nosologie endogener Depressionen. *Arch. Psychiat. Ztschr. ges Neurologie* 1968; 210: 373.
4. Bertelsen A., Gotterman I.: Offspring of twin pairs discordant for psychiatric illness. *Acta Genet. Med. Gemellologiae* 1986; 35: 310 (streszczenie).
5. Bertelsen A., Harvald B., Gauge M. i wsp.: A Danish twin study of manic-depressive disorders. *Br. J. Psychiatry* 1977; 130: 330-351.
6. Mendlewicz J., Rainer J.D.: Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illnesses. *Nature* 1977; 268: 326-329.

7. Hauser J., Czarny M.: Badania genów kandydujących w chorobach psychicznych. II Choroby afektywne. *Psychiatr. Pol.* 1999; 33: 553-563.
8. Hauser J., Leszczyńska-Rodziewicz A., Czerski P. i wsp.: Genetyka molekularna chorób afektywnych – badania własne genów układów monoaminergicznych (MAO-A, 5HTT i NET). W: Rybakowski J., Hauser J. (red.): *Genetyka molekularna zaburzeń psychicznych*. KR-W Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Kraków 2002: 29-48.
9. Serretti A., Macciardi F., Cusin C. i wsp.: Tyrosine hydroxylase gene in linkage disequilibrium with mood disorders. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 169-174.
10. Massat I., Souery D., Del-Favero J. i wsp.: Positive association of dopamine D2 receptor polymorphism with bipolar affective disorder in a European Multicenter Association Study of affective disorders. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 114: 177-185.
11. Kirov G., Murphy K.C., Arranz M.J. i wsp.: Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 342-345.
12. Bellivier F., Leboyer M., Courtet P. i wsp.: Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998; 55: 33-37.
13. Hauser J., Leszczyńska A., Samochowiec J. i wsp.: Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur. Psychiatry* 2003; 18: 129-132.
14. Vincent J.B., Masellis M., Lawrence M. i wsp.: Genetic association analysis of serotonin system genes in bipolar affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 136-138.
15. Ogilvie A., Battersby S., Bubb V.J. i wsp.: Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996; 347: 731-733.
16. Preisig M., Bellivier F., Fenton B. i wsp.: Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of a multicenter study. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 948-955.
17. Lin S., Jiang S., Wu X. i wsp.: Association analysis between mood disorder and monoamine oxidase gene. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 96: 12-14.
18. Puertollano R., Visedo G., Zapata C., Fernandez-Piqueras J.: A study of genetic association between manic-depressive illness and a highly polymorphic marker from the GABRBeta-1 gene. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 74: 342-344.
19. Turecki G., Grof P., Cavazzoni P. i wsp.: Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 534-538.
20. Dawson E., Gill M., Curtis D. i wsp.: Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder. *Psychiatr. Genet.* 1995; 5: 177-180.
21. Mynett-Johnson L., Murphy V., McCormack J. i wsp.: Evidence for an allelic association between bipolar disorder and a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> adenosine triphosphatase alpha subunit gene (ATPA1A3). *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 47-51.
22. Sklar P., Gabriel S., McInnis M. i wsp.: Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 579-593.
23. Neves-Pereira M., Mundo E., Muglia P. i wsp.: The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from family-based association study. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 651-655.
24. Hauser J., Leszczyńska A., Samochowiec J. i wsp.: The association study of the functional polymorphism of the MAO-A gene promoter in patients with affective disorders. *Arch. Psychiatry Psychother.* 2002; 2: 9-16.
25. Leszczyńska-Rodziewicz A., Czerski P., Kapelski P. i wsp.: A polymorphism of norepinephrine transporter gene in bipolar disorder and schizophrenia: lack of association. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 182-185.
26. Rybakowski J., Suwalska A., Skibińska M. i wsp.: Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166-170.
27. Cade J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949; 2: 349-352.
28. Schou M., Juel-Nielsen J., Strömgen E., Voldby H.: The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1954; 17: 250-260.
29. Hartigan G.: The use of lithium salts in affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
30. Goodwin F., Murphy D., Bunney W.: Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1969; 21: 486-96.
31. Stallone F., Shelley E., Mendlewicz J., Fieve R.: The use of lithium in affective disorders. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am. J. Psychiatry* 1973; 130: 1006-1010.
32. Coppen A., Peet M., Bailey J. i wsp.: Double-blind and open prospective studies on lithium prophylaxis in affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 1973; 76: 501-510.
33. Naylor G., Donald J., Le Poidevin D., Reid A.: A double-blind trial of long-term lithium therapy in mental defectives. *Br. J. Psychiatry* 1974; 124: 52-57.
34. Rybakowski J., Chłopocka-Woźniak M., Suwalska A.: The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord.* 2001; 3: 63-67.
35. Rybakowski J., Lehman W., Matkowski K.: The activity of erythrocyte sodium-potassium ATPase in affective patients treated with lithium or carbamazepine. *Lithium* 1993; 4: 143-144.
36. Berridge M., Downey C., Hanley M.: Natural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59: 411-419.
37. Klein P., Melton D.: A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 8455-8459.
38. Jope R., Bijur G.: Mood stabilizers, glycogen synthase kinase-3beta and cell survival. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 (supl. 1): S35-S45.
39. Bijur G., De Sarno P., Jope R.: Glycogen synthase-kinase 3beta facilitates staurosporine and heat shock-induced apoptosis-protection by lithium. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 7483-7590.
40. Grimes C., Jope R.: The multifaceted roles of glycogen synthase-kinase 3beta in cellular signaling. *Prog. Neurobiol.* 2001; 65: 391-426.
41. Chen G., Zeng W., Yuan P. i wsp.: The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J. Neurochem.* 1999; 72: 879-882.
42. Chen G., Rajkowska G., Du F. i wsp.: Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J. Neurochem.* 2000; 75: 1729-1734.
43. Moore G., Bebchuk J., Hasanat K. i wsp.: Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: *in vivo* evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol. Psychiatry* 2000; 1: 1-8.
44. Fukumoto T., Morinobu S., Okamoto Y. i wsp.: Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology* 2001; 158: 100-106.

45. Smeraldi E., Petrocchio A., Gasperini M. i wsp.: The search for genetic homogeneity in affective disorders. *J. Affect. Disord.* 1984; 7: 99-107.
46. Alda M., Cavazzoni P., Grof P.: Treatment response to prophylactic lithium and family history of psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1079-1081.
47. Serretti A., Lilli R., Lorenzi C. i wsp.: Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J. Psychiatr. Res.* 1999; 33: 371-377.
48. Permoda-Osip A., Suwalska A., Dmitrzak-Węglarz M. i wsp.: Prophylactic effect of lithium in bipolar disorder in relation to norepinephrine transporter gene (NET). *Farmakoter. Psych. Neurol. (w druku)*.
49. Leszczynska-Rodziewicz A., Hauser J., Dmitrzak-Węglarz M. i wsp.: Lack of association between polymorphisms of dopamine receptors, type D2, and bipolar affective illness in a Polish population. *Med. Sci. Monit.* 2005; 11: 289-295.
50. Franke P., Maier W., Hardt J. i wsp.: Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology* 1993; 26: 76-84.
51. Austin M., Mitchel P., Wilhelm K. i wsp.: Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia? *Psychol. Med.* 1999; 29: 73-85.
52. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M. i wsp.: Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychoter. Psychosom.* 2000; 69: 2-18.
53. Borkowska A., Rybakowski J.: Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord.* 2001; 3: 88-94.
54. Dean J., Rattan R., Cramer K.: Neuropsychological aspects of primary affective depression. *Int. J. Neurosci.* 1987; 32: 911-918.
55. Coffey C.: Cerebral laterality and emotion: the neurology of depression. *Compr. Psychiatry* 1987; 88: 197-219.
56. Coffman J., Bornstein R., Olson S. i wsp.: Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 1990; 27: 1188-1196.
57. Borkowska A., Rybakowski J.: Conjugate lateral eye movements during exacerbation of paranoid schizophrenia and the acute episode of major depression. *Biol. Psychiatry* 1997; 41: 1065-1067.
58. Merriam E., Thase M., Haas G. i wsp.: Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 780-782.
59. Sackheim H., Steif B.: Neuropsychology of depression and mania. W: Georgato A., Cancro R. (red.): *Depression and Mania*. Elsevier, New York 1988: 265-289.
60. Videbech P.: MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997; 96: 157-168.
61. Ferrier I., Stanton B., Kelly T. i wsp.: Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 1999; 175: 246-251.
62. Rybakowski J., Borkowska A., Czernski P. i wsp.: Polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2003; 5: 468-472.
63. Clark L., Iversen S., Goodwin G.: A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 1605-1611.
64. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M. i wsp.: Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychoter. Psychosom.* 2002; 71: 39-46.
65. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M. i wsp.: Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 262-270.
66. Sweeney J., Kupfer D., Kmiec J.: Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol. Psychiatry* 2000; 48: 674-684.
67. Dickerson F., Blume J., Origoni A. i wsp.: A cognitive and social functioning: comparison between outpatients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 2000; 41: 46.
68. Kamiol I., Dalton J., Lader M.: Acute and chronic effects of lithium chloride on physiological and psychological measures in normals. *Psychopharmacology* 1978; 57: 289-294.
69. Vestergaard P., Poulstrup I., Schou M.: Prospective studies on a lithium cohort. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988; 78: 434-441.
70. Opgenoorth E., Karlick-Bolten E.: Controlled encoding strategies in memory tests in lithium patients. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 68-72.
71. Squire L., Judd L., Janowsky D. i wsp.: Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am. J. Psychiatry* 1980; 137: 1042-1046.
72. Coppen A., Bailey J., Rao R.: Lithium and memory impairment. *Lancet* 1978; 1: 448.
73. Anath J., Gold J., Ghadirian A. i wsp.: Long-term effects of lithium carbonate on cognitive functions. *J. Psychiatr. Eval. Treat.* 1981; 3: 551-555.
74. Prohaska M.L., Stern R.A., Steketee M.C., Prange A.J. Jr: Lithium-thyroid interactive hypothesis of neuropsychological deficits: a review and proposal. *Depression* 1995; 2: 241-251.
75. Nunes P., Forlenza O., Zung S. i wsp.: Bipolar disorder in old age: the influence of lithium on the risk of cognitive decline. *Bipolar Disord.* 2005; 7 (supl. 2): 82.
76. Duffy A., Alda M., Kutcher S. i wsp.: Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 431-433.
77. Demidenko N., Grof P., Alda M. i wsp.: 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.
78. Chang K., Blasey C., Ketter T., Steiner H.: Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *Bipolar Disord.* 2001; 3: 73-78.
79. Ferrier I., Chowdhury R., Thompson J. i wsp.: Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disord.* 2004; 6: 319-322.
80. McKnew D., Cytryn L., Buchsbaum M. i wsp.: Lithium in children of lithium-responding parents. *Psychiatry Res.* 1981; 4: 171-180.
81. Ansell A.: Manic-depressive illness in children and effect of treatment with lithium carbonate. *Acta Paedopsychiatr.* 1969; 36: 292-301.
82. Mendlewicz J., Fieve R., Stallone F.: Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am. J. Psychiatry* 1973; 130: 1011-1013.
83. Grof P., Duffy A., Cavazzoni P. i wsp.: Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 942-947.