

Etiopatogeneza choroby afektywnej dwubiegunowej – stan wiedzy na rok 2021

Etiopathogenesis of bipolar affective disorder – the state of the art for 2021

Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

The contemporary clinical idea of bipolar affective disorder (BD) has been shaped as an aftermath of Emil Kraepelin's thought named "*manisch-depressives Irresein*", put forward in 1899, with essential modifications during the last half-century. A current paradigm for the etiopathogenesis of BD postulates the emergence of the illness as a result of an interaction between genetic and epigenetic factors with environmental influences. The most important for the molecular genetics of BD were the analyses of so-called candidate genes and genome-wide association studies (GWAS). The genetic BD profile includes many genes predisposing to other psychiatric disorders. Epigenetic disturbances constitute a mediating mechanism for the influence of environmental factors in the early period of life. Some neurobiological concepts of BD have a pharmacological origin, resulting from the mechanisms of the drugs used in the illness. They include catecholamine, cation transport, and purinergic theories. Such concepts as the neuroplasticity disturbances, "inflammatory" theory, and stress axis dysfunction resulted as an extrapolation of the initial pathogenetic hypotheses of depression. New pathogenetic theories of BD include the disturbances of biological rhythms and mitochondrial and oxidative stress dysfunctions. In BD there are abnormalities of the functions of the brain structures, in particular, the so-called anterior limbic system. Pathogenetic environmental influences include factors operating in pregnancy, early childhood trauma, stressful events in later life as well as seasonal and climatic factors. Both the pathogenesis and the course of BD are presently perceived in a developmental context, reflected by the staging concepts of the illness.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, etiopatogeneza

Key words: bipolar affective disorder, etiopathogenesis

Koncepcja kliniczna choroby afektywnej dwubiegunowej i paradygmat etiopatogenetyczny

Współczesna idea kliniczna choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) została ukształtowana jako pokłosie pomysłu Emila Kraepelina (1856–1926) sformułowanego w 1899 roku [1], nazwanego *manisch-depressives Irresein* i poddanego istotnym modyfikacjom w ciągu ostatniego półwiecza [2]. Rok 1966 to wykazanie odrębności dziedziczenia ChAD i choroby afektywnej jednobiegunowej przez psychiatrę szwajcarskiego Julesa Angsta [3] i szwedzkiego psychiatrę pochodzenia włoskiego Carla Perrisa (1928–2000) [4]. W 1974 roku amerykańscy badacze David Dunner i Ronald Fieve (1921–2018) [5] wysunęli sugestię, aby kryterium dla rozpoznania postaci ChAD z szybką zmianą faz (*rapid cycling*) stanowiło występowanie co najmniej 4 epizodów chorobowych (maniakalnych lub depresyjnych) w ciągu roku. W 1976 roku David Dunner i wsp. [6] zaproponowali podział ChAD na typ I (bipolar I), jeżeli w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obok stanów depresyjnych występują zespoły maniakalne wymagające hospitalizacji, oraz typ II (bipolar II), gdzie obok epizodów depresji występują stany hipomaniakalne niewymagające hospitalizacji. W roku 1984 Norman Rosenthal i wsp. [7] opisali postać choroby afektywnej sezonowej (*seasonal affective disorder*), w której w okresie jesienno-zimowym występuje stan depresji, podczas gdy w miesiącach wiosenno-letnich następuje normalizacja nastroju lub okres nastroju wyraźnie wzmoczonego, co oznacza ChAD o przebiegu sezonowym.

W latach 90. XX wieku Jules Angst zaproponował takie nowe kategorie diagnostyczne, jak depresja krótkotrwała nawracająca (*brief recurrent depression*) [8] oraz krótkotrwała hipomania (*brief hypomania*) [9]. Natomiast w ostatnich dwóch dekadach stał się twórcą skali *Hypomania Check List* (HCL-32) służącej do oceny objawów hipomanii [10], określił się jako zwolennik koncepcji diagnostycznej manii jednobiegunowej (*unipolar mania*) [11], a w ostatnim badaniu przedstawił argumenty kliniczne różnicujące manię jednobiegunową z ChAD typu I [12]. Istotny wkład w zagadnienia ChAD wniósł również Hagop Akiskal, psychiatra amerykański pochodzenia ormiańskiego. Najważniejsze jego osiągnięcia to sformułowanie koncepcji spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej [13] oraz stworzenie skali temperamentów TEMPS-A (*Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego-Autoquestionnaire*) [14].

Termin „spektrum ChAD” ma obecnie dwie konotacje. Z jednej strony oznacza zaburzenie mieszczące się w przestrzeni diagnostycznej między ChAD typu II a depresją nawracającą. Z drugiej zaś może określać całokształt zaburzeń o cechach dwubiegunowości [15]. Kraepelin w obszar *manisch-depressives Irresein* włączył depresję nawracającą i ostatnio niektórzy badacze postulują, aby do spektrum ChAD zaliczyć też często nawracające depresje, w tym depresję krótkotrwałą nawracającą. Takie „neokraepelinowskie” podejście znajduje odzwierciedlenie m.in. w tytule drugiego wydania „biblii” ChAD autorstwa Fredericka Goodwina (1936–2020) i Kay Jamison: *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression* [16].

W klasyfikacji międzynarodowej *International Classification of Diseases* (ICD) oraz amerykańskiej *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) choroba afektywna dwubiegunowa w wersjach ICD-10 [17] oraz DSM-IV [18] stanowiła składową grupy

zaburzeń afektywnych (nastroju). Natomiast w ostatnim wydaniu DSM-5 [19] ChAD tworzy już samodzielną kategorię diagnostyczną. Subklasyfikacja ChAD na typ I i II znalazła odzwierciedlenie w amerykańskim systemie diagnostycznym DSM, począwszy od DSM-III, a w klasyfikacji międzynarodowej znajdzie się dopiero w ICD-11. Jednobiegunowa mania prawdopodobnie czeka na rozważenie w przyszłych klasyfikacjach.

Wiek XXI przyniósł dowody na znaczną częstość występowania różnych postaci choroby afektywnej dwubiegunowej. Obecne dane epidemiologiczne wskazują, że ryzyko dla wystąpienia ChAD typu I w ciągu życia wynosi 1%, natomiast dla ChAD typu II oraz spektrum dwubiegunowego około 3,5% [20].

Współczesny paradygmat etiopatogenetyczny ChAD zakłada ujawnienie się choroby w wyniku interakcji czynników genetycznych i epigenetycznych z wpływami środowiskowymi. Na silną „odziedziczalność” (*heritability*) ChAD, wynoszącą 60–80%, wskazują badania prowadzone w ciągu 100 lat [21, 22]. Studia nad patogenezą tej choroby prowadzone były zasadniczo na grupie chorych z typem I ChAD, w mniejszym stopniu u pacjentów z typem II ChAD. Uwzględnienie spektrum ChAD miało znaczenie głównie w badaniach epidemiologicznych oraz związanych z postępowaniem terapeutycznym w tej chorobie.

Czynniki genetyczne i epigenetyczne

Rozwój badań genetyczno-molekularnych rozbudził nadzieję na identyfikację predyspozycji do ChAD na poziomie określonych genów. Pierwsza publikacja wyników badania wykonanego tą metodą pojawiła się w 1987 roku, wykazując, że w populacji amiszów mieszkających w stanie Pensylwania predyspozycja do ChAD jest związana z markerami DNA znajdującymi się na krótkim ramieniu chromosomu 11 [23]. Późniejsze analizy nie potwierdziły tego w innych populacjach, natomiast ujawniły obecność w tym miejscu różnych genów „kandydujących” dla ChAD, m.in. genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (*Brain-derived Neurotrophic Factor – BDNF*) czy genu hydroksylazy tyrozyny. Wspomniana strategia genów kandydujących zdominowała badania genetyczno-molekularne ChAD aż do pierwszej dekady XXI wieku. Polega ona na testowaniu polimorfizmów określonego genu, który, na podstawie badań neurobiologicznych lub farmakologicznych, może mieć znaczenie w patogenezie choroby. Badania wykonane tą metodą wykazały, że z predyspozycją do ChAD może być związanych co najmniej kilkadziesiąt genów. Taki poligeniczny charakter jest powszechny w wypadku wielu chorób psychicznych i internistycznych. Spośród prac wykonanych w ośrodku poznańskim można wymienić stwierdzenie asocjacji ChAD z polimorfizmem genu kinazy tyrozynowej *FYN*, która uczestniczy w interakcji między BDNF a receptorem glutaminergicznym *N*-metylo-D-asparaginowym (NMDA) [24], z polimorfizmem genu beta-syntazy cystationiny, biorącej udział w syntezie homocysteiny [25], oraz polimorfizmem genu metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej-9 (*MMP-9*) [26].

Od ponad dekady na pierwszy plan wysuwają się badania stosujące metodę asocjacji całego genomu (*Genome-wide Association Study – GWAS*). Analizując wielkie grupy

pacjentów, metoda ta pozwala na identyfikację miliona i więcej polimorfizmów dotyczących całego genomu człowieka oraz wykrycie genów, zwykle „nieprzewidywalnych”, związanych z daną chorobą. Ostatnie badanie typu GWAS wykonane w 2019 roku objęło 20 tys. pacjentów z ChAD i 31 tys. osób zdrowych. Wykazano asocjację ChAD z 30 genami, jednocześnie potwierdzając ją w odniesieniu do 10 genów zidentyfikowanych w poprzednich badaniach tego typu [27]. Wśród genów zreplikowanych znajdują się gen *CACNA1C* (*Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C*) dotyczący transportu jonów wapnia przez błonę komórkową, gen *ANK3* (*Ankyrin-3*) związany z białkami plastyczności synaptycznej, gen *TRANK1* (*Tetratricopeptide Repeat And Ankyrin Repeat Containing 1*) kodujący białko w układzie nerwowym, gen *NCAN* (*Neurocan*) kodujący białko macierzy zewnątrzkomórkowej, gen *ODZ4* (*Teneurin-4*) kodujący białko związane z rozwojem połączeń synaptycznych oraz gen *FADS2* (*Fatty acid desaturase 2*), związany z metabolizmem kwasów tłuszczowych. Gen *CACNA1C* jest prawdopodobnie jedynym genem, który może mieć implikacje terapeutyczne w ChAD, takie jak stosowanie antagonistów kanału wapniowego w chorobie z ultraszybką zmianą faz [28]. Wśród nowo zidentyfikowanych genów na uwagę zasługują gen *SHANK2* (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains protein 2*), gen palca cynkowego (*zinc finger*) 592 (*ZNF592*) oraz gen *GRIN2A* (*Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2A*), kodujące białka związane z rozwojem układu nerwowego.

Współczesne badania genetyczno-molekularne wskazują na wspólne geny dla ChAD i innych zaburzeń psychicznych. W roku 2009 badacze szwedzcy na podstawie analizy ponad 2 milionów rodzin wykazali genetyczny „overlap” między ChAD a schizofrenią: krewni pierwszego stopnia pacjentów z tymi dwiema chorobami mieli zwiększone ryzyko zachorowania na oba te zaburzenia [29]. W badaniu GWAS wykonanym w 2013 roku stwierdzono wspólne geny dla schizofrenii, ChAD, depresji nawracającej, zaburzeń spektrum autyzmu oraz zespołu deficytu uwagi z nadruchliwością (*Attention-deficit Hyperactivity Disorder – ADHD*) [30]. Zidentyfikowano też grupę genów charakterystycznych dla ChAD, których zestaw tworzy tzw. poligeniczną punktację ryzyka ChAD (*polygenic risk score for bipolar disorder*) [31]. W roku 2014 wykonano badanie populacyjne, w którym stwierdzono odrębne dziedziczenie manii i depresji [32]. Koresponduje to z ostatnią analizą GWAS spektrum chorób afektywnych obejmującą 185 tys. pacjentów i 439 tys. osób zdrowych, w której wykazano pokrewieństwo genetyczne między ChAD typu II a depresją nawracającą [33].

Wyniki badań GWAS mogą tłumaczyć trudności diagnostyczno-różnicowe ChAD, wskazując na wspólne geny tej choroby oraz ADHD [34], jak również osobowości granicznej (*borderline personality disorder*) [35]. Mogą również objaśniać nadreprezentację ChAD wśród osób twórczych, wskazując na wspólne geny dla ChAD oraz inteligencji i kreatywności [36, 37].

W ChAD występują również zaburzenia o charakterze epigenetycznym, takie jak zaburzona metylacja DNA i modyfikacja histonów, powodujące zmiany ekspresji różnych genów bez wpływu na strukturę genomu. Zaburzenia te stanowią mechanizm pośredniczący w działaniu czynników środowiskowych we wczesnym okresie życia i mogą mieć znaczenie w wyzwoleniu pierwszego epizodu choroby [38]. Szczególnie podatny na wpływy epigenetyczne jest gen *BDNF* [39].

Koncepcje patogenetyczne choroby afektywnej dwubiegunowej pochodzenia farmakologicznego

Niektóre koncepcje patogenetyczne ChAD mają genezę farmakologiczną związaną z mechanizmami działania leków stosowanych w tej chorobie. W roku 1965 sformułowano katecholaminową koncepcję ChAD. Jej autorami byli amerykańscy psychiatry Joseph Schildkraut [40] oraz William Bunney i John Davis [41]. Powołując się na dane farmakologiczne, m.in. działanie imipraminy, inhibitorów monoaminoooksydazy oraz rezerpiny, zaproponowali deficyt noradrenaliny w depresji i jej nadmiar w manii. Po 10 latach Bunney wskazał na bardziej istotną rolę innej katecholaminy, jaką jest dopamina, pozwalającą na tłumaczenie działania leków przeciwmaniakalnych [42]. Ostatnią wersję dopaminowej koncepcji ChAD przedstawili w roku 2017 Ashok i wsp. [43]. Postulują w niej nadczynność dopaminergiczną w manii, zwłaszcza w zakresie nadaktywności receptorów dopaminergicznych D2 i D3 oraz zwiększonej aktywności dopaminergicznego układu nagrody, co pozwala na interpretację przeciwmaniakalnego efektu leków antydopaminergicznych. Natomiast w depresji wykazano zwiększoną aktywność transportera dopaminy (*Dopamine Active Transporter* – DAT) w prążkowie, co może leżeć u podstaw zmniejszonej aktywności dopaminergicznej w depresji.

W latach 70. XX wieku w związku z wykazaniem w ChAD terapeutycznych właściwości litu, pierwiastka, podobnie jak sód i potas, należącego do I grupy układu okresowego Mendelejewa, wskazano na możliwość patogenetycznego znaczenia w tej chorobie zaburzeń transportu kationów przez błonę komórkową, m.in. transportu jonów litu oraz aktywności adenozyntrifosfatazy (ATP-azy) sodowo-potasowej. Badania w tym zakresie prowadził również autor niniejszego artykułu, posługując się modelem błony komórkowej erytrocytu. W ChAD stwierdzono mniejszą aktywność transportu litu z komórki za pomocą przeciwtransportu lit-sód, co znalazło odzwierciedlenie w wyższym wskaźniku krwinkowym litu u pacjentów zarówno w epizodzie chorobowym, jak i remisji [44, 45]. Wskazano również na osłabienie aktywności ATP-azy sodowo-potasowej i w epizodzie maniakalnym, i w epizodzie depresyjnym [46].

Współczesne badania genetyczno-molekularne wskazują na związek zaburzeń różnych wariantów ATP-az z predyspozycją do ChAD. Choroba Dariera jest chorobą skóry charakteryzującą się zaburzeniem rogowacenia, przy czym objawy dotyczą skóry, paznokci i błon śluzowych. Uwarunkowana jest mutacją genu *ATP2A2* związanego z aktywnością izoformu ATP-azy wapniowej (*Ca²⁺ATP-ase*) i dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Opisano liczne przypadki współistnienia w rodzinach choroby Dariera oraz ChAD. Badacze szwedzcy na podstawie badania populacyjnego wykazali, że osoby z chorobą Dariera mają 4,3 razy większe ryzyko zachorowania na ChAD w porównaniu z populacją ogólną [47]. Choroba Wilsona uwarunkowana jest mutacjami genu *ATP7B* kodującego ATP-azę związaną z transportem miedzi przez błonę komórkową. Autorzy włoscy stwierdzili, że pacjenci z chorobą Wilsona mają niemal 13-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na ChAD w porównaniu z populacją ogólną [48].

W XIX wieku zastosowanie litu u pacjentów z okresową depresją przez duńskiego badacza Carla Langego odbywało się w kontekście wysuniętej przez niego koncepcji

patogenetycznej depresji związanej z nadmiarem kwasu moczowego (*uric acid diathesis*) [49]. Natomiast wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii przez australijskiego psychiatrę Johna Cade'a było poprzedzone eksperymentami wskazującymi na patogenetyczną rolę kwasu moczowego w stanie maniakalnym [50]. Kwas moczowy jest końcowym metabolitem zasad purynowych, a w ostatnich dekadach wykazano, że układ purynergiczny może uczestniczyć w regulacji procesów psychicznych, w tym nastroju i aktywności. Dało to asumpt do stworzenia patogenetycznej koncepcji purynergicznej zaburzeń psychicznych, głównie ChAD [51]. Epidemiologiczną przesłanką patogenetycznej roli kwasu moczowego w ChAD jest większa częstość dny u osób z tą chorobą [52]. Stężenie kwasu moczowego w ChAD jest podwyższone [53], a allopurinol, lek redukujący poziom kwasu moczowego, może potencjalizować terapeutyczne działanie leków normotymicznych w stanie maniakalnym [54]. W ChAD stwierdzono również obniżone stężenie adenozyiny [55] oraz zmiany w zakresie receptora purynergicznego P2X7, który pośredniczy w procesach apoptozy i uwalnianiu cytokin prozapalnych [56].

Najważniejsze mechanizmy działania litu na poziomie komórkowym w ChAD obejmują hamowanie enzymu kinazy syntazy glikogenu 3-beta (*glycogen synthase kinase-3beta* – GSK-3 β) oraz wpływ na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, szczególnie na układ fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol* – PI) [57]. Jednak badania na temat zaburzeń tych procesów w ChAD nie doprowadziły do jednoznacznych ustaleń ani do nowych propozycji terapeutycznych. Wyjątek może stanowić tamoksifen, podobnie jak lit i inny lek normotymiczny, walproinian, hamujący aktywność kinazy białkowej C (*protein kinase C*), enzymu sygnalizacji wewnątrzkomórkowej (opisano zachęcające wyniki jego stosowania w stanie maniakalnym [58]).

Koncepcje patogenetyczne choroby afektywnej dwubiegunowej jako ekstrapolacja patogenetyki depresji

Zaburzenia w zakresie wielu procesów neurobiologicznych w chorobach afektywnych były początkowo wykrywane w badaniach nad depresją, a następnie okazało się, że można je ekstrapolować na ChAD. Jedną z takich koncepcji patogenetycznych jest upośledzenie neuroplastyczności neuronalnej i procesów neurotrofowych. Amerykański neurobiolog Ronald Duman (1954–2020) w połowie lat 90. XX wieku wykazał, że leki przeciwdepresyjne zwiększają ekspresję genu *BDNF* w hipokampie [59]. Dwa lata później badacze z Uniwersytetu Yale pod jego kierownictwem opublikowali artykuł zatytułowany *Molekularna i komórkowa teoria depresji*, w którym postawili hipotezę, że u chorych na depresję pod wpływem stresu następuje osłabienie procesów neurotrofowych i neurogenezy, a leki przeciwdepresyjne przywracają je do normy [60]. W kolejnych latach wykazano osłabienie tych procesów również w ChAD i dokonano oceny wpływu leków stosowanych w tych schorzeniach. W tym kontekście na uwagę zasługuje stwierdzenie neuroprotektynowego działania jonów litu [61].

Badania w ChAD dotyczą głównie zmian w zakresie najważniejszej neurotrofiny, jaką jest *BDNF*. Allel Val polimorfizmu Val/Met genu *BDNF* wiąże się z predyspozycją do ChAD, a stężenie *BDNF* w surowicy jest niższe zarówno w epizodzie maniakalnym,

jak i depresyjnym i zwiększa się po leczeniu [62]. Niskie stężenie BDNF uważa się też za wykładnik późnego etapu przebiegu ChAD [63]. W badaniach własnych wykazaliśmy, że u pacjentów z ChAD polimorfizm Val/Met genu *BDNF* wiąże się z jakością wykonywania testów poznawczych związanych z aktywnością kory przedczołowej, gdzie istotnie lepsze wyniki uzyskują osoby z genotypem Val/Val [64]. Zjawisko to jest charakterystyczne tylko dla ChAD, natomiast nie występuje w schizofrenii i u osób zdrowych [65]. Nasze wyniki mogą wskazywać na ewolucyjne „trade-off”, gdzie predyspozycja do choroby wiąże się z większą sprawnością poznawczą u osób chorych.

Kolejną koncepcją patogenetyczną depresji jest hipoteza „zapalna” postulująca patologiczną aktywację układu odpornościowego. Przemawia za tym stwierdzenie częstego występowania u chorych na depresję tzw. odpowiedzi ostrej fazy, jak również zwiększenie sekrecji cytokin prozapalnych [66]. Późniejsze badania wykazały, że patologiczna aktywacja „prozapalna” występuje również w ChAD, a sama choroba może być uważana za stan zapalny o niewielkim nasileniu (*low-grade inflammation*). W ostatnich latach zwraca się również uwagę na procesy pobudzenia immunologicznego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, zwane *neuroinflammation*, w których najważniejszą rolę odgrywa aktywacja komórek mikrogleju. W mechanizmach tych postuluje się też rolę czynników genetycznych, epigenetycznych, stresowych, jak i mikrobioty jelitowej [67]. Podobnie jak w depresji, również w ChAD podejmuje się próby stosowania środków działających na układ odpornościowy w celach terapeutycznych, najczęściej jako dodatek do podawanych leków [68].

Klinika Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu przy współpracy z ośrodkiem szczecińskim dokonała w ChAD oceny komórek macierzystych VSELs (*very-small-embryonic-like stem cells*) oraz markerów neuronalnych i glejowych w krwi obwodowej. Stwierdzono, że w chorobie tej mamy do czynienia z nadmierną aktywacją procesów regeneracyjnych i zapalnych, przejawiających się zwiększonym stężeniem komórek VSEL oraz większą ekspresją mRNA markerów neuronalnych i glejowych w krwi obwodowej. Zwiększony poziom VSELs korelował z długością choroby, wskazując, że może to być marker jej rozwoju [69].

Związek między depresją a zaburzeniami osi „stresowej” (układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza – LPPN) postulowany był od wielu dekad. Z obszaru tej osi pochodzi pierwszy eksperyment diagnostyczny depresji, jakim jest test hamowania deksametazonem [70]. Oś LPPN modyfikuje czynność mózgu w następstwie wydarzeń stresowych, zarówno wczesnodziecięcych, jak i poprzedzających dany epizod choroby. W ChAD, podobnie jak w depresji, wykazano różnorodne zaburzenia, takie jak hiperkortyzolemia, nadmierne wydzielanie kortykoliberyny (*corticotropin-releasing factor* – CRH) oraz nieprawidłowa czynność receptorów glikokortykoidowych. Polimorfizm genów osi stresowej nie ma bezpośredniego związku z predyspozycją do choroby, natomiast zmiany jej aktywności są przykładem uruchomienia mechanizmu patogenetycznego wynikającego z interakcji predyspozycji genetycznej z czynnikami stresowymi [71]. W Poznaniu wykonano jedno z nielicznych na świecie badań z zastosowaniem testu CRH/deksametazon. Wykazano w nim, że dysregulacja osi LPPN w depresji w przebiegu ChAD jest większa niż w epizodzie depresji nawracającej [72].

Nowe koncepcje patogenetyczne choroby afektywnej dwubiegunowej

Sezonowa postać ChAD może stanowić odzwierciedlenie zaburzenia dotyczącego okołorocznego (*circannual*) rytmu biologicznego. W chorobie tej istnieje też wiele nieprawidłowości w zakresie rytmów okołodobowych (*circadian*), co dało asumpt do powstania koncepcji patogenetycznej ChAD jako choroby związanej z zaburzeniami rytmów biologicznych. Przykładem dysrytmiki dobowej są zaburzenia procesów snu/czuwania oraz okołodobowe wahania nastroju, jak również odmienny rytm dobowy sekrecji kortyzolu i melatoniny [73]. Charakterystyczny dla osób z ChAD jest tzw. chronotyp wieczorny (*evening chronotype*) [74]. Badania genetyczne wskazują na udział genów „zegarowych” (*clock genes*) w predyspozycji do ChAD i determinacji cech jej przebiegu [75]. Koncepcja zaburzeń rytmów biologicznych dała początek metodom leczniczym takim jak chronoterapia lekoopornych postaci ChAD [76] oraz terapia rytmów społecznych (*interpersonal and social rhythm therapy*) [77].

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu we współpracy z ośrodkiem krakowskim prowadziła badania chronobiologiczne u pacjentów z ChAD z zastosowaniem skali BRIAN (*Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry*). U chorych tych stwierdzono zaburzenia rytmów biologicznych oraz ich korelację z temperamentami afektywnymi i wymiarami schizotypii [78]. Stwierdzono również, że stosowanie litu powoduje przesunięcie w kierunku chronotypu porannego (*morning chronotype*) [79].

Nowe badania wskazują też na ChAD jako chorobę związaną z dysfunkcją mitochondriów. Mitochondria są to organella wewnątrzkomórkowe zawierające własny DNA (mtDNA). Stanowią one źródło energii w postaci adenosynotrifosforanu (*adenosine triphosphate* – ATP) wytwarzanego w procesie fosforylacji oksydacyjnej poprzez łańcuch transportu elektronów (*electron transport chain*). Mitochondria odgrywają ważną rolę w wielu czynnościach komórki, takich jak produkcja reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*), proces apoptozy, plastyczność synaptyczna oraz homeostaza jonów wapnia. Hipoteza dysfunkcji mitochondrialnej ChAD może integrować różne koncepcje patogenetyczne tej choroby, takie jak hipoteza zapalna, zaburzeń transportu kationów, plastyczności synaptycznej oraz stresu oksydacyjnego [80]. Ostatnio wykazano, że u pacjentów z pierwotnymi chorobami mitochondrialnymi uwarunkowanymi mutacjami genów w zakresie jądrowego i mitochondrialnego DNA istnieje wielokrotnie zwiększone ryzyko występowania ChAD typu I [81].

Zmiany neuroobrazowe mózgu w chorobie afektywnej dwubiegunowej

W 2012 roku badacze amerykańscy, którym przewodził Stephen Strakowski, zaproponowali na drodze konsensusu model czynnościowej neuroanatomii ChAD obejmującej mózgową strukturę związane z procesami emocjonalnymi. W myśl tej koncepcji u pacjentów z ChAD w okresie przedchorobowym dochodzi do osłabienia połączeń synaptycznych w obrębie części brzusznej kory przedczołowej oraz ciała migdałowatych jako głównej struktury układu limbicznego. Nieprawidłowości w zakresie modulacji tej sieci, zwanej również przednim obwodem limbicznym (*anterior*

limbic network), w której skład wchodzi również m.in. zakręt obręczy oraz jądro połączone (*nucleus accumbens*), doprowadzają do powstania stanów maniakalnych, a następnie generują dwubiegunowy przebieg choroby [82]. Notabene korzenie Stephena Strakowskiego sięgają okolic Poznania, a jego polscy przodkowie nosili nazwisko Strzałkowski.

Ostatnio wykonano badanie mające na celu mapowanie substratu mózgowego stanu maniakalnego, który może się pojawić zarówno w przebiegu ChAD, jak i w następstwie ogniskowego uszkodzenia mózgu. Podczas gdy miejsca uszkodzenia mózgu związane z manią wykazywały znaczną heterogenność, we wszystkich przypadkach dochodziło do zmian w zakresie połączeń neuronalnych do prawej kory oczodołowo-czołowej, prawego zakrętu skroniowego dolnego i prawego bieguna czołowego [83].

Czynniki środowiskowe w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Na predyspozycję genetyczną do ChAD oraz zmiany epigenetyczne nakładają się czynniki środowiskowe. Ostatniego przeglądu takich czynników działających w okresie prenatalnym oraz we wczesnym i w późniejszym okresie życia dokonali badacze niemieccy [84].

Badania czynników infekcyjnych działających w okresie ciąży wykazały ich relatywnie mniejszy związek z występowaniem ChAD w porównaniu ze schizofrenią. Na uwagę jednak zasługuje badanie wskazujące, że ekspozycja matki na infekcję grypową w ciąży może pięciokrotnie zwiększać ryzyko późniejszego występowania ChAD z objawami psychotycznymi [85]. Natomiast palenie papierosów przez kobiety w ciąży dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia ChAD u potomstwa w wieku dorosłym [86].

Stres działający we wczesnym okresie życia (tzw. trauma wczesnodziecięca) odgrywa istotną rolę w pojawieniu się i przebiegu wielu zaburzeń psychicznych, w tym również ChAD. W pionierskim badaniu z 1999 roku badacze izraelscy stwierdzili, że utrata rodziców, głównie do 9. roku życia, zwiększa 2,8 razy ryzyko ChAD [87]. Późniejsze studia wykazały, że u osób, które doznały różnorodnej traumy wczesnodziecięcej (m.in. nadużycia lub zaniedbania emocjonalnego, fizycznego czy seksualnego), istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ChAD, a jej przebieg jest znacznie cięższy [88]. W badaniu poznańskim stwierdzono, że w porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z ChAD wykazywali wyższy poziom wskaźników przemocy fizycznej, emocjonalnej, seksualnej, zaniedbania fizycznego, emocjonalnego oraz częściej doświadczali innych negatywnych wydarzeń w dzieciństwie, takich jak alkoholizm, choroby psychiczne i samobójstwa w rodzinie, opuszczenie przez rodziców, rozwód, śmierć jednego z rodziców oraz długotrwała rozłąka z rodzicem [89]. Badania związku traumy wczesnodziecięcej z przebiegiem ChAD wykazały, że na niekorzystny przebieg choroby najbardziej wpływało nadużycie i zaniedbanie emocjonalne [90]. Czynnikiem pośredniczącym między traumą wczesnodziecięcą a ujawnieniem się i przebiegiem choroby są mechanizmy genetyczne i epigenetyczne. Wśród genów „pośredniczących” największe znaczenie ma prawdopodobnie gen transportera serotoniny, a z genów osi stresu gen *FKBP5* (*FK506 binding protein 5*) [91].

Wydarzenia stresowe późniejszego okresu życia mogą mieć znaczenie w wywołaniu zarówno epizodu maniakalnego, jak i depresyjnego. Przykładem mogą być wyniki badania prospektywnego 222 pacjentów z ChAD, gdzie u ponad 60% wykazano przynajmniej jedno wydarzenie życiowe w okresie 6 miesięcy poprzedzających epizod chorobowy [92].

Uwarunkowania sezonowe odgrywają pewną rolę w manifestacji epizodów maniakalnych i depresyjnych. Te pierwsze występują najczęściej późną wiosną i latem, natomiast depresje na przełomie jesieni i zimy. Koresponduje to w pewnym sensie z koncepcją choroby afektywnej sezonowej [93]. Badania wykonane w różnych ośrodkach globu wykazały również znaczenie czynników klimatycznych, stwierdzając związek między nasileniem światła słonecznego a wiekiem ujawnienia się pierwszego epizodu choroby [94].

Podsumowanie

W ostatnich dekadach dokonano znaczącego postępu, jeżeli chodzi o identyfikację kliniczną ChAD, jak i określenie jej etiopatogenezy w kontekście interakcji czynników genetycznych i epigenetycznych z wpływami środowiskowymi. Jednym z istotnych elementów tego postępu jest rozwój genetyki molekularnej, zwłaszcza badań typu GWAS. Zastosowanie tego potężnego narzędzia badawczego pozwoliło na identyfikację nowych genów, wskazanie na miejsce ChAD wśród innych zaburzeń psychicznych i stwierdzenie związku choroby z takimi zjawiskami, jak np. kreatywność. Wskazując na rozwojowy model powstania choroby, dużo uwagi poświęca się też jej dalszemu przebiegowi i określeniu jej etapów (*staging*) [95].

Trwają poszukiwania nowych obszarów patogenetycznych w nadziei, że stanowiąc będą cel ewentualnych oddziaływań terapeutycznych. Należy jednak stwierdzić, że dotychczasowy rozwój psychofarmakologii i psychoterapii ChAD opierał się głównie na doświadczeniach klinicznych, a koncepcje patogenetyczne wynikały w dużej mierze z osiągnięć terapeutycznych. Obecna teoria i praktyka stosowania środków farmakologicznych, a zwłaszcza leków normotymicznych I i II generacji [96], pozwala na optymalizację interwencji terapeutycznej w ostrych epizodach, jak również na właściwe postępowanie profilaktyczne. Warto wspomnieć, że konsekwencją nowych eksploracji patogenetycznych jest zastosowanie środków działających na układ odpornościowy lub metod regulujących rytmy biologiczne. Nowe propozycje terapeutyczne mogą też wynikać z uwzględnienia modelu „rozwojowego”, wskazując, że postępowanie lecznicze może być specyficzne w zależności od etapu przebiegu choroby [97].

Piśmiennictwo

1. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 6 Auflage. Leipzig: Barth; 1899.
2. Rybakowski J. *Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii. Część II: choroby afektywne*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(4): 641–659.

3. Angst J. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen*. Berlin: Springer; 1966.
4. Perris C. *A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses: I: Genetic investigation*. Acta Psychiatr. Scand. 1966; 42(Suppl 194): 15–44.
5. Dunner DL, Fieve RR. *Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure*. Arch. Gen. Psychiatry 1974; 30(2): 229–233.
6. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. *Heritable factors in the severity of affective illness*. Biol. Psychiatry 1976; 11(1): 31–42.
7. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y i wsp. *Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy*. Arch. Gen. Psychiatry 1984; 41(1): 72–80.
8. Angst J. *Recurrent brief depression. A new concept of depression*. Pharmacopsychiatry 1990; 23(2): 63–66.
9. Angst A. *The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder*. J. Affect. Disord. 1998; 50(2–3): 143–151.
10. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD i wsp. *The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients*. J. Affect. Disord. 2005; 88(2): 217–233.
11. Angst J, Grobler C. *Unipolar mania: A necessary diagnostic concept*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015; 265(4): 273–280.
12. Angst J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst F, Wittchen HU, Lieb R i wsp. *Differences between unipolar mania and bipolar-I disorder: Evidence from nine epidemiological studies*. Bipolar Disord. 2019; 21(4): 437–448.
13. Akiskal HS, Pinto O. *The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV*. Psychiatr. Clin. North Am. 1999; 22(3): 517–534, vii.
14. Akiskal HS, Akiskal KK. *Special issue: TEMPS: Temperament Evaluation Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego*. J. Affect. Disord. 2005; 85(1–2): 1–2.
15. Rybakowski J, Jaracz J red. *Leksykon depresji i manii*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2010.
16. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
17. *International Classification of Diseases. Tenth Edition. ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders*. Geneva: World Health Organization; 1992.
18. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth edition (DSM-5)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
20. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M i wsp. *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64(5): 543–552.
21. Hoffmann H. *Die Nachkommenschaft bei endogenen Psychosen*. Berlin: Springer-Verlag; 1921.
22. Fabbri C. *The role of genetics in bipolar disorder*. Curr. Top. Behav. Neurosci. 2021; 48: 41–60.
23. Egeland JA, Gerhard DS, Pauls DL, Sussex JN, Kidd KK, Allen CR i wsp. *Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11*. Nature 1987; 325(6107): 783–787.

24. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Wilkosc M i wsp. *FYN kinase gene: Another glutamatergic gene associated with bipolar disorder?* *Neuropsychobiology* 2009; 59(3): 178–183.
25. Permoda-Osip A, Dmitrzak-Weglarz M, Hauser J, Rybakowski JK. *Are genes connected with homocysteine metabolism associated with bipolar disorder?* *Neuropsychobiology* 2014; 69(2): 107–111.
26. Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J. *Matrix metalloproteinase-9 gene and bipolar mood disorder.* *Neuromolecular Med.* 2009; 11(2): 128–132.
27. Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V i wsp. *Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder.* *Nat. Genet.* 2019; 51(5): 793–803.
28. Goodnick PJ. *The use of nimodipine in the treatment of mood disorders.* *Bipolar Disord.* 2000; 2(3 Pt 1): 165–173.
29. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF i wsp. *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: A population-based study.* *Lancet* 2009; 373(9659): 234–239.
30. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: A genomewide analysis.* *Lancet* 2013; 381(9875): 1371–1379.
31. Ruderfer DM, Fanous AH, Ripke S, McQuillin A, Amdur RL; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Cross-Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium i wsp. *Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia.* *Mol. Psychiatry* 2014; 19: 1017–1024.
32. Merikangas KR, Cui L, Heaton L, Nakamura E, Roca C, Ding J i wsp. *Independence of familial transmission of mania and depression: Results of the NIMH family study of affective spectrum disorders.* *Mol. Psychiatry* 2014; 19(9): 214–219.
33. Coleman JRI, Gaspar HA, Bryois J; Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Breen G. *The genetics of the mood disorder spectrum: Genome-wide association analyses of more than 185,000 cases and 439,000 controls.* *Biol. Psychiatry* 2020; 88(2): 169–184.
34. Hulzen van KJE, Scholz CJ, Franke B, Ripke S, Klein M, McQuillin A i wsp. *Genetic overlap between attention-deficit/hyperactivity disorder and bipolar disorder: Evidence from genome-wide association study meta-analysis.* *Biol. Psychiatry* 2017; 82(9): 634–641.
35. Witt SH, Streit F, Jungkunz M, Frank J, Awasthi S, Reinbold CS i wsp. *Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia.* *Transl. Psychiatry* 2017; 7(6): e1155.
36. Smeland OB, Bahrami S, Frei O, Shadrin A, O'Connell K, Savage J i wsp. *Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence.* *Mol. Psychiatry* 2020; 25(4): 844–853.
37. Greenwood TA. *Creativity and bipolar disorder: A shared genetic vulnerability.* *Ann. Rev. Clin. Psychol.* 2020; 16: 239–264.
38. Ludwig B, Dwivedi Y. *Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach.* *Mol. Psychiatry* 2016; 21(11): 1490–1498.

39. D'Addario C, Dell'Osso B, Palazzo MC, Benatti B, Lietti L, Cattaneo E i wsp. *Selective DNA methylation of BDNF promoter in bipolar disorder: Differences among patients with BDI and BDII*. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37(7): 1647–1655.
40. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence*. *Am. J. Psychiatry* 1965; 122(5): 509–522.
41. Bunney WE Jr, Davis JM. *Norepinephrine in depressive reactions. A review*. *Arch. Gen. Psychiatry* 1965; 13(6): 483–494.
42. Bunney WE Jr. *The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders*. *Psychopharmacol. Commun.* 1975; 1(6): 599–609.
43. Ashok AH, Marques TR, Jauhar S, Nour MM, Goodwin GM, Young AH i wsp. *The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment*. *Mol. Psychiatry* 2017; 22(5): 666–679.
44. Rybakowski J, Frazer A, Mendels J, Ramsey TA. *Erythrocyte accumulation of the lithium ion in control subjects and patients with primary affective disorder*. *Commun. Psychopharmacol.* 1978; 2(2): 99–104.
45. Rybakowski J, Potok E, Strzyzewski W. *The activity of the lithium-sodium countertransport system in erythrocytes in depression and mania*. *J. Affect. Disord.* 1981; 3(1): 59–84.
46. Rybakowski J, Potok E, Strzyzewski W. *Decreased activity of ouabain-dependent sodium and potassium fluxes in erythrocytes during depression and mania*. *Act Nerv. Super.* 1983; 25(1): 72–74.
47. Cederlöf M, Bergen SE, Långström N, Larsson H, Boman M, Craddock N i wsp. *The association between Darier disease, bipolar disorder, and schizophrenia revisited: A population-based family study*. *Bipolar Disord.* 2014; 17(3): 340–344.
48. Carta MG, Sorbello O, Moro MF, Bhat KM, Demelia E, Serra A i wsp. *Bipolar disorders and Wilson's disease*. *BMC Psychiatry* 2012; 12(1): 52.
49. Lange C. *Periodische Depressionen und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsäuren Diathese*. Hamburg–Leipzig: Verlag von Leopold Voss; 1895.
50. Cade JFK. *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*. *Med. J. Aust.* 1949; 36(10): 349–352.
51. Malewska-Kasprzak MK, Permoda-Osip A, Rybakowski J. *Zaburzenia układu purynergicznego w chorobach afektywnych schizofrenii*. *Psychiatr. Pol.* 2019; 53(3): 577–587.
52. Chung KH, Huang CC, Lin HC. *Increased risk of gout among patients with bipolar disorder: A nationwide population-based study*. *Psychiatry Res.* 2010; 180(2–3): 147–150.
53. Bartoli F, Crocamo C, Mazza MG, Clerici M, Carrà G. *Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis*. *J. Psychiatr. Res.* 2016; 81: 133–139.
54. Jahangard L, Soroush S, Haghghi M, Ghaleiha A, Bajoghli H, Holsboer-Trachsler E i wsp. *In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(8): 1210–1221.
55. Gubert C, Jacintho Moritz CE, Vasconcelos-Moreno MP, Quadros Dos Santos BTM, Sartori J i wsp. *Peripheral adenosine levels in euthymic patients with bipolar disorder*. *Psychiatry Res.* 2016; 246: 421–426.
56. Gubert C, Fries GR, Wollenhaupt de Agular B, Rosa AR, Busnello JV, Ribeiro L i wsp. *The P2X7 purinergic receptor as a molecular target in bipolar disorder*. *Neuropsychiatry Neuropsychol.* 2013; 8(1): 1–7.

57. Rybakowski J. *Leczenie litem – stan wiedzy na rok 2020*. Psychiatr. Pol. 2020; 54(6): 1047–1066
58. Palacios J, Yildiz A, Young AH, Taylor MJ. *Tamoxifen for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis*. J. Psychopharmacol. 2019; 33(2): 177–184.
59. Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. *Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments*. J. Neurosci. 1995; 15(11): 7539–7547.
60. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54(7): 597–606.
61. Rybakowski JK, Suwalska A, Hajek T. *Clinical perspectives of lithium's neuroprotective effect*. Pharmacopsychiatry 2018; 51(5): 194–199.
62. Rybakowski JK. *BDNF gene: Functional Val66Met polymorphism in mood disorders and schizophrenia*. Pharmacogenomics 2008; 9(11): 1589–1593.
63. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early – vs. late-stage bipolar disorder*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009; 12(4): 447–458.
64. Rybakowski JK, Borkowska A, Czernski PM, Skibińska M, Hauser J. *Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients*. Bipolar Disord. 2003; 5(6): 468–472.
65. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibińska M, Hauser J. *Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder*. Mol. Psychiatry 2006; 11(2): 122–124.
66. Służewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M i wsp. *Indicators of immune activation in major depression*. Psychiatry Res. 1996; 64(3): 161–167.
67. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. *Revisiting inflammation in bipolar disorder*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2019; 177: 12–19.
68. Pereira AC, Oliveira J, Silva S, Madeira N, Pereira CMF, Cruz MT. *Inflammation in Bipolar Disorder (BD): Identification of new therapeutic targets*. Pharmacol. Res. 2021; 163: 105325.
69. Ferencztajn-Rochowiak E, Kucharska-Mazur J, Tarnowski M, Samochowiec J, Ratajczak MZ, Rybakowski JK. *Stem cells, pluripotency and glial cell markers in peripheral blood of bipolar patients on long-term lithium treatment*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2018; 80(Pt A): 28–33.
70. Carroll BJ. *The dexamethasone suppression test for melancholia*. Br. J. Psychiatry 1982; 140: 292–304.
71. Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B i wsp. *The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis*. Psychoneuroendocrinology. 2016; 63: 327–342.
72. Rybakowski JK, Twardowska K. *The dexamethasone/corticotropin-releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness*. J. Psychiatr. Res. 1999; 33(5): 363–370.
73. Chen Y, Hong W, Fang Y. *Role of biological rhythm dysfunction in the development and management of bipolar disorders: A review*. Gen. Psychiatr. 2020; 33(1): e100127.
74. Romo-Nava F, Blom TJ, Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, Colby CL, Nunez NA i wsp. *Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2020; 266: 556–562.
75. Oliveira T, Marinho V, Carvalho V, Magalhães F, Rocha K, Ayres C i wsp. *Genetic polymorphisms associated with circadian rhythm dysregulation provide new perspectives on bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2018; 20(6): 515–522.

76. Gottlieb JF, Benedetti F, Geoffroy PA, Henriksen TEG, Lam RW, Murray G i wsp. *The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A systematic review and practice recommendations from the ISBD task force on chronotherapy and chronobiology*. *Bipolar Disord.* 2019; 21(8): 741–773.
77. Frank E, Kupfer DJ, Thase MJ, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM i wsp. *Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder*. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62(9): 996–1004.
78. Dopierała E, Chrobak AA, Kapczinski F, Michalak M, Tereszko A, Ferencztajn-Rochowiak E i wsp. *The biological rhythms interview of assessment in neuropsychiatry in patients with bipolar disorder: Correlation with affective temperaments and schizotypy*. *Braz. J. Psychiatry* 2016; 38(4): 325–328.
79. Dopierała E, Chrobak A, Tereszko A, Rybakowski J. *Wpływ litu na rytm okołodobowy oceniany za pomocą Skali Ranności u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową w okresie remisji*. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2017; 33(1): 9–20.
80. Scaini G, Andrews T, Lima CNC, Benevenuto D, Streck EL, Quevedo J. *Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder*. *Mitochondrion*. 2021; 57: 23–36.
81. Colasanti A, Bugiardini E, Amawi S, Poole OV, Skorupinska I, Skorupinska M i wsp. *Primary mitochondrial diseases increase susceptibility to bipolar affective disorder*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2020; 91(8): 892–894.
82. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD i wsp. *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model*. *Bipolar Disord.* 2012; 14(4): 313–325.
83. Cotovio G, Talmasov D, Barahona-Corrêa JB, Hsu J, Senova S, Ribeiro R i wsp. *Mapping mania symptoms based on focal brain damage*. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(10): 5209–5222.
84. Aldinger F, Schulze TG. *Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder*. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017; 71(1): 6–17.
85. Canetta SE, Bao Y, Co MD, Ennis FA, Cruz J, Terajima M i wsp. *Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring*. *Am. J. Psychiatry* 2014; 171(5): 557–563.
86. Talati A, Bao Y, Kaufman J, Shen L, Schaefer CA, Brown AS. *Maternal smoking during pregnancy and bipolar disorder in offspring*. *Am. J. Psychiatry* 2013; 170(10): 1178–1185.
87. Agid O, Shapira B, Zislin J, Ritsner M, Hanin B, Murad H i wsp. *Environment and vulnerability to major psychiatric illness: A case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia*. *Mol. Psychiatry* 1999; 4(2): 163–172.
88. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski J. *Negatywne doświadczenia dziecięce a powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej*. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(5): 989–1000.
89. Jaworska-Andryszewska P, Abramowicz A, Kosmala A, Klementowski K, Rybakowski J. *Trauma wczesnodziecięca w chorobie afektywnej dwubiegunowej*. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2016; 11(2): 39–46.
90. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. *Childhood adversity and clinical features of bipolar mood disorders*. *Arch. Psychiatry Psychother.* 2018; 20(2): 13–19.
91. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. *Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment*. *Pharmacol. Rep.* 2019; 71(1): 112–120.
92. Simhandl C, Radua J, König B, Amann BL. *The prevalence and effect of life events in 222 bipolar I and II patients: A prospective, naturalistic 4 year follow-up study*. *J. Affect. Disord.* 2015; 170: 166–171.

93. Geoffroy PA, Bellivier F, Scott J, Etain B. *Seasonality and bipolar disorder: A systematic review, from admission rates to seasonality of symptoms*. J. Affect. Disord. 2014; 168: 210–223.
94. Bauer M, Glenn T, Alda M, Andreassen OA, Angelopoulos E, Arda R i wsp. *Relationship between sunlight and the age of onset of bipolar disorder: An international multisite study*. J. Affect. Disord. 2014; 167: 104–111.
95. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS i wsp. *Staging systems in bipolar disorder: An International Society for Bipolar Disorders Task Force Report*. Acta Psychiatr. Scand. 2014; 130(5): 354–363.
96. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’*. Bipolar Disord. 2018; 20(4): 391–392.
97. Salagre E, Dodd S, Aedo A, Rosa A, Amoretti S, Pinzon J i wsp. *Toward precision psychiatry in bipolar disorder: Staging 2.0*. Front. Psychiatry 2018; 9: 641.

Adres: Janusz Rybakowski
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Klinika Psychiatrii Dorosłych
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33
e-mail: janusz.rybakowski@gmail.com

Otrzymano: 4.01.2021
Zrecenzowano: 31.01.2021
Przyjęto do druku: 31.01.2021