

Choroba afektywna dwubiegunowa – etapy przebiegu i neuroprogressja choroby

Bipolar disorder: staging and neuroprogression

Aline André Rodrigues^{1,4}, Adriana R. Rosa^{1,3}, Maurício Kunz^{1,2},
Bruna Ascoli^{1,4}, Flávio Kapczinski^{1,2}

¹ Laboratory of Molecular Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

² Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

³ Department of Pharmacology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

⁴ Graduate Program in Medicine: Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Summary

In bipolar disorder illness progression has been associated with a higher number of mood episodes and hospitalizations, poorer response to treatment, and more severe cognitive and functional impairment. This supports the notion of the use of staging models in this illness. The value of staging models has long been recognized in many medical and malignant conditions. Staging models rely on the fact that different interventions may suit different stages of the disorder, and that better outcomes can be obtained if interventions are implemented earlier in the course of illness. Thus, treatment planning would benefit from the assessment of cognition, functioning and comorbidities. Staging may offer a means to refine treatment options, and most importantly, to establish a more precise diagnosis. Moreover, staging could have utility as course specifier and may guide treatment planning and better information to patients and their family members of what could be expected in terms of prognosis. The present study reviews the clinical and biological basis of the concept of illness progression in bipolar disorder.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, modele przebiegu etapowego, neuroprogressja

Key words: bipolar disorder, staging models, neuroprogression

Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest ciężkim, nawracającym zaburzeniem psychicznym oraz poważnym problemem zdrowia publicznego [1]. Według danych opublikowanych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) ChAD zajmuje szóste miejsce wśród czynników powodujących największą niezdolność do pracy określaną jako utrata lat pracy z powodu niepełnosprawności u osób młodych [2]. Ponadto osoby z tą chorobą mogą wykazywać trudności w prawidłowym funkcjonowaniu

w takich dziedzinach jak relacje interpersonalne [3], finanse, sprawność poznawcza i autonomia [4, 5, 6].

Progresja choroby afektywnej dwubiegunowej często wiąże się z większą liczbą epizodów [7, 8, 9], objawami subklinicznymi pomiędzy epizodami [10, 11], wyższym współczynnikiem chorób towarzyszących [12], podwyższonym ryzykiem samobójstwa [13], większą liczbą hospitalizacji [14] oraz słabszą odpowiedzią na leczenie [9]. Ponadto liczne badania wykazały silną zależność między liczbą epizodów zaburzeń nastroju i niekorzystnymi efektami klinicznymi, w szczególności zaburzeniami poznawczymi i funkcjonowania [15,16]. Z drugiej jednak strony przebieg ChAD jest bardzo niejednorodny; podczas gdy niektórzy pacjenci wracają do zdrowia już po kilku epizodach, inni od początku choroby wykazują jej zwiększone nasilenie [17, 18]. Tak sprzeczne wyniki mogą być spowodowane, przynajmniej w części, zróżnicowaną podatnością i odpornością danej populacji [19, 20, 21].

Ostatnie badania nad patofizjologią ChAD sugerują, że w pewnych przypadkach choroba może przebiegać według wzoru progresywnego – od etapu początkowego do etapów bardziej zaawansowanych charakteryzujących się zwiększonym nasileniem choroby oraz zaburzeniami w zakresie funkcjonowania. Odkrycie to zmotywowało autorów do zaproponowania modeli etapowego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [17, 18, 22, 23]. Model ten oparty jest na progresji choroby – od jej wczesnych etapów, przez fazy prodromalne, do etapów bardziej zaawansowanych, odpornych na leczenie. Zgodnie z nim lepszą odpowiedź na leczenie oraz lepsze rokowania można osiągnąć, jeśli interwencje zostaną przeprowadzone na wczesnym etapie choroby [22]. Jak zaobserwowano w innych dziedzinach medycyny, etapowy przebieg ChAD polega na tym, że różne etapy choroby wymagają odmiennego podejścia do jej leczenia, zgodnie z fizjologicznymi, strukturalnymi i objawowymi zmianami odpowiadającymi każdemu etapowi [24].

Celem niniejszej pracy jest opis najważniejszych modeli etapowego przebiegu obecnie dostępnych dla choroby afektywnej dwubiegunowej, jak również biologicznych podstaw związanych z progresją choroby.

Kliniczne modele etapowego przebiegu choroby

Wartość modeli etapowego przebiegu choroby została już dawno doceniona w przebiegu różnych schorzeń i chorób nowotworowych [25, 26, 27, 28]. Niemniej jednak modele te dopiero niedawno zostały zaproponowane jako wyróżnik przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [25, 29]. W 1992 roku Post zaproponował model neurosensytyzacji, który wskazuje, że stałe zmiany aktywności neuronalnej wywoływane są przez liczne epizody, pociągając za sobą słabszą odpowiedź na leki oraz większe prawdopodobieństwo nawrotów choroby [30].

Użycie modelu etapowego przebiegu choroby w psychiatrii jako pierwsi zaproponowali Fava i Kellner [23]. McGorry i wsp. opracowali model etapowego przebiegu choroby dla ciężkich psychotycznych zaburzeń nastroju. Dla ChAD proponowane były następnie różne modele, zawsze opierające się na przesłance, że choroba postępuje

od etapów utajnionych, przebiegających bezobjawowo, do bardziej zaawansowanych etapów przewlekłych, w których objawy nie ustępują całkowicie [17, 18].

Według modelu zaproponowanego przez Berka i wsp. [31] ChAD rozpoczyna się etapem bezobjawowym (etap 0), bezpośrednio związanym z konkretnymi czynnikami ryzyka, np. występowaniem ChAD w rodzinie oraz nadużywaniem środków odurzających. Etap 1 dzieli się na części 1a i 1b, które charakteryzują się obecnością łagodnych, nieswoistych objawów zaburzeń nastroju z możliwością przejścia w objawy prodromalne. Etap 2 wiąże się z pierwszym epizodem – fazą manii lub depresji, która jest bardziej powszechna. Etap 3, podzielony na trzy fazy, charakteryzuje się pierwszym nawrotem lub utrzymywaniem się objawów subklinicznych (faza 3a), przebiegiem choroby z objawami granicznymi (3b) oraz wzorem remisji i nawracania (3c). Etap 4 odnosi się do pacjentów, którzy nie osiągają pełnej remisji objawów lub są odporni na leczenie.

Kilka lat później Kapczinski i wsp. [18] zaproponowali nowy model etapowego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, który przenosi nacisk na funkcjonowanie pomiędzy epizodami jako środek służący do oceny etapu choroby. W tym modelu pacjenci klasyfikowani są według etapów choroby, zaczynając od etapu utajonego, w którym mogą doświadczać objawów zaburzenia nastroju i objawów lękowych bez jawnej obecności zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Na etapie I u pacjentów występuje już epizod manii/hipomanii, ale funkcjonują oni prawidłowo i nie przejawiają deficytów poznawczych pomiędzy epizodami. Na etapie II pomiędzy epizodami obecne są łagodne dysfunkcje poznawcze oraz choroby współistniejące. Na III etapie pacjenci wykazują wyraźne zaburzenia poznawcze i funkcjonalne. Wreszcie etap IV obejmuje osoby z ciężkimi zaburzeniami poznawczymi i funkcjonalnymi prowadzącymi do utraty autonomii.

Jak zauważono również w innych dziedzinach medycyny, znaczenie modeli etapowego przebiegu choroby w psychiatrii polega na tym, że interwencje terapeutyczne podjęte na wczesnym etapie wydają się bardziej skuteczne, co może zapobiec progresji choroby efektywniej niż terapie realizowane w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [32]. Reinares i wsp. wykazali, że rodzinna psychoedukacja pacjenta na wczesnym etapie ChAD skutkuje mniejszą liczbą nawrotów choroby oraz dłuższymi okresami eutymii w porównaniu z pacjentami, u których interwencja została przeprowadzona na bardziej zaawansowanych etapach [33]. Należy domniemywać, że od wczesnej interwencji w pierwszym epizodzie choroby zależy możliwość zapobiegania neuroanatomicznym, neuropsychologicznym, klinicznym i funkcjonalnym następstwom choroby [34].

Etapowy przebieg choroby a biomarkery – neurotrofiny, stan zapalny, stres oksydacyjny

Chociaż Sterling i Eyer jako pierwsi użyli pojęcia allostazy, to McEwen i Wingfield rozwinęli tę koncepcję w 2003 roku. Pojęcie obciążenia allostatycznego zostało użyte w celu opisanego procesu zużywania się, któremu podlega ciało i mózg w wyniku

nadaktywności lub beczynności układów fizjologicznych podczas próby przystosowania się do warunków stresu [21, 35].

Liczne badania w ChAD wykazały istotne zmiany markerów biologicznych, w szczególności neurotrofin i markerów stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego. Neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) jest ważną neurotrofiną biorącą udział w regulowaniu przetrwania, funkcjonowania i struktury neuronów [36]. Badania kliniczne z udziałem pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazały u nich obniżenie poziomu BDNF w surowicy podczas epizodów manii i depresji, który powracał do normy w okresie eutymii [36, 37, 38, 39]. Ponadto u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach ChAD poziom BDNF jest obniżony w stosunku do tego, jaki obserwuje się we wczesnych stadiach choroby, co dodatkowo potwierdza teorię progresji choroby [40]. Zaobserwowano, że inne neurotrofiny, takie jak NT3, NT4, neurotropowy czynnik pochodzący z linii komórek glejowych (GDNF) oraz czynnik wzrostu nerwu (NGF) wykazują, podobnie jak BDNF, zdolność do zmian, a także mogą uczestniczyć w patofizjologii ChAD [41, 42, 43].

W odniesieniu do markerów stanu zapalnego, niedawno przeprowadzona metaanaliza 30 badań dotyczących choroby afektywnej dwubiegunowej pokazała znaczący wzrost stężenia interleukin IL-4, IL-6, IL-10, rozpuszczalnego receptora IL-2 (sIL-2R), sIL-6R, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alpha), rozpuszczalnego receptora TNF-alpha oraz antagonisty receptora IL-1 u pacjentów cierpiących na ChAD w stosunku do osób zdrowych [44]. Niektóre z tych markerów (TNF-alpha oraz IL-6) mają tendencję do normalizacji w okresie eutymii. Poprzednie badanie naszej grupy pokazało wzrost stężenia TNF-alfa oraz IL-6 w surowicy pacjentów będących zarówno we wczesnych, jak i w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, a także obniżenie poziomu IL-10 u pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [40]. Ponadto odnotowano zmiany w markerach stresu oksydacyjnego, szczególnie poziomu nitrotyrozyny na wczesnych etapach choroby, jak również w poziomach systemów enzymów antyoksydacyjnych (glutation) w zaawansowanych stadiach choroby [45]. Wyniki te są zgodne z wynikami innego badania pacjentów cierpiących na ChAD, w którym zaobserwowano wzrost uszkodzeń DNA związany z nasileniem objawów depresji oraz manii [46].

Ogólnie rzecz biorąc, opisane powyżej zmiany w biomarkerach wydają się być częścią mechanizmów odpowiedzialnych za progresję choroby afektywnej dwubiegunowej z uwagi na to, że wiele z nich, jak zaobserwowano, zaznacza swoją obecność w bardziej zaawansowanych stadiach choroby. Przyszłe badania powinny skupić się na neuroochronnej roli wczesnych interwencji terapeutycznych z naciskiem na markery biologiczne związane z ChAD [47].

Etapowy przebieg choroby i neuroobrazowanie

Badania morfometryczne wykazały ważne neuroanatomiczne zmiany u pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową, włączając powiększenie komór bocznych oraz trzeciej komory [48], zanik istoty szarej w hipokampie, zakręcie wrzecionowatym oraz mózdzku [49], zmniejszenie objętości w obszarze kory przedczoło-

wej [48, 50] oraz hiperintensywne ogniska w obrębie istoty białej [51, 52]. Ponadto określono związek powiększonego ciała migdałowatego, kontrastującego z mniejszym rozmiarem struktury we wczesnych stadiach choroby, z progresją choroby [50, 53, 54]. Deficyty objętości, takie jak zmniejszenie gęstości istoty białej, również mogą występować u pacjentów cierpiących na ChAD [55]. Zanik istoty białej w korze przedczołowej, który można zaobserwować już przy pierwszym epizodzie manii, po kilku epizodach staje się bardziej widoczny [56, 57, 58]. Odnotowano również zmniejszoną objętość przedniej części kory mózgowej obręczy [59], a także zmniejszoną gęstość istoty szarej w obręczy [60]. Zarówno we wczesnych, jak i w zaawansowanych stadiach choroby afektywnej dwubiegunowej zaobserwowano zmiany w kształcie [61] i objętości [53, 62] jąder podstawnych, szczególnie w prążkowie [61]. Ostatnio, w serii przypadków, wykazaliśmy u pacjenta w zaawansowanym stadium choroby znaczne powiększenie komór w stosunku do innego pacjenta we wczesnym jej stadium, co podkreśla znaczenie lepszego zrozumienia biologicznych podstaw progresji ChAD [63]. Bardzo prawdopodobne jest, że zmiany neuroanatomiczne, zwłaszcza te dotyczące struktur limbicznych (hipokamp, ciało migdałowate oraz kora przedczołowa), są bezpośrednio związane z niewłaściwym funkcjonowaniem poznawczym obserwowanym u pacjentów cierpiących na ChAD [48].

Etapowy przebieg choroby, funkcje poznawcze i funkcjonowanie

Dane świadczą o tym, że wielu pacjentów cierpiących na ChAD wykazuje deficyty poznawcze. Są one obserwowane głównie podczas ostrych epizodów, niektóre z nich jednak utrzymują się, w łagodniejszej formie, w okresie remisji klinicznej [5, 53]. Deficyty poznawcze najczęściej dotyczą funkcji wykonawczych oraz pamięci werbalnej. Inne obszary, których mogą one dotyczyć, to kontrola hamowania, przedłużona koncentracja, szybkość psychomotoryczna oraz myślenie abstrakcyjne [15, 64, 65]. Olvet i wsp., oceniając funkcjonowanie poznawcze osób z wysokim ryzykiem rozwoju psychozy, wykazali podobne wartości ilorazu inteligencji pacjentów, u których wystąpiła choroba afektywna dwubiegunowa/schizofrenia, oraz tych, u których nie rozwinęły się takie zaburzenia [66]. Niezależnie od tego, liczne badania wykazały silną korelację pomiędzy deficytami poznawczymi a epizodami zaburzeń nastroju [5]. W jednym z badań przeprowadzonych przez Lópeza-Jaramillo i wsp. obserwowano gorszą wydajność poznawczą u pacjentów w okresie eutymii, którzy mieli co najmniej trzy epizody manii, w porównaniu z pacjentami, którzy mieli pojedynczy epizod [67]. Obecność subklinicznych objawów depresji, obok epizodów zaburzeń nastroju, także wydaje się negatywnie wpływać na funkcjonowanie poznawcze [68, 69] oraz psychosocjalne [70, 71]. W tym kontekście badanie przeprowadzone przez Bonnin i wsp. wykazało, że pacjenci z objawami depresji podprogowej (wyniki 4–7 w skali depresji Hamiltona [HDRS]) mieli wyższy stopień zaburzeń funkcji poznawczych oceniany za pomocą Kalifornijskiego Testu Ucznienia się Językowego niż pacjenci bez takich objawów ($\text{HDRS} \leq 3$) [72]. Dodatkowe czynniki, takie jak liczba hospitalizacji, długość choroby [15] oraz współistniejące problemy psychiatryczne [73], wydają się

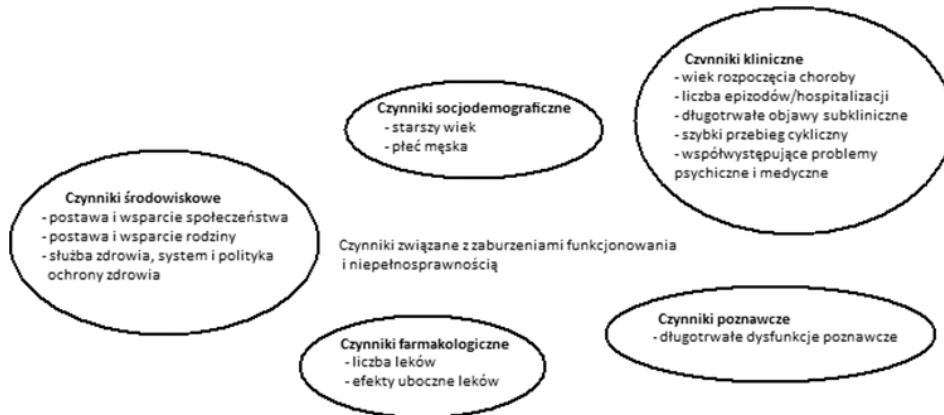
również odgrywać rolę w gorszym funkcjonowaniu poznawczym obserwowanym w tej populacji [74].

Deficyty poznawcze z kolei związane są z gorszym przebiegiem klinicznym oraz gorszym funkcjonowaniem psychospołecznym [72, 15, 75]. Szczególnie deficyty pamięci werbalnej oraz uczenia się zostały określone jako silne czynniki predykcyjne u pacjentów cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową w 4-letnim badaniu follow-up [68]. W związku z tym niektórzy badacze wykazali, że pacjenci z gorszym funkcjonowaniem wykonawczym mają zwykle większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności [76, 77]. W badaniu przeprowadzonym przez Martínez-Arán i wsp. głównymi różnicami między pacjentami z wysokim i niskim stopniem funkcjonowania psychospołecznego były deficyty pamięci i zaburzenia czynności wykonawczych. Odkrycia te prawdopodobnie wskazują, że deficyty pamięci mogą prowadzić do istotnych trudności w zapamiętywaniu informacji w długim okresie, co z kolei może być bezpośrednio związane z gorszym funkcjonowaniem społecznym i zawodowym [15].

Początkowo uważano, że w ChAD pomiędzy epizodami następuje powrót do prawidłowego funkcjonowania, ale większość obecnych badań wskazuje wyraźne deficyty poznawcze w okresie eutymii. Zaburzenie może dotyczyć różnych obszarów funkcjonowania, takich jak autonomia, praca, funkcje poznawcze, relacje interpersonalne oraz status finansowy [16, 78]. Wydaje się mieć ono miejsce już na początku choroby, podczas pierwszego epizodu zaburzeń nastroju [79], stając się coraz bardziej wyraźne w miarę postępu choroby [80]. Reed i wsp. w europejskim długoterminowym badaniu na dużą skalę zaobserwowali wyższy odsetek powrotu do poprawnego funkcjonowania i ustąpienia objawów u pacjentów leczonych po pierwszym epizodzie zaburzenia nastroju niż u pacjentów, u których wystąpiło już wiele epizodów [81]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym na grupie hiszpańskich pacjentów cierpiących na ChAD: u pacjentów, u których wystąpiło wiele epizodów zaburzeń nastroju, wykryto cięższe zaburzenia funkcjonowania (zarówno ogólnego, jak i w poszczególnych obszarach) niż u pacjentów po pierwszym epizodzie [80]. Pomimo dużej ilości danych obrazujących wpływ większej ilości epizodów na funkcjonowanie osób cierpiących na chorobę afektywną dwubiegunową, inne markery nasilenia choroby, takie jak obecność subklinicznych objawów depresji, próby samobójcze czy brak rozpoznania, mogą również przyczynić się do gorszego funkcjonowania psychospołecznego [82]. Badając najlepsze czynniki predykcyjne rokowań w ChAD, Reinares i wsp. wykazali, że cztery cechy kliniczne, mianowicie częstość epizodów, pozostałe objawy depresyjne, szacunkowa inteligencja werbalna oraz kontrola hamowania automatycznej reakcji (*inhibitory control*), były silnie związane z gorszym przebiegiem choroby [83].

Podsumowując, wszystkie opisane badania wydają się sugerować, że częstość występowania epizodów zaburzeń nastroju oraz długość trwania choroby mają negatywny wpływ na poznawcze i psychospołeczne funkcjonowanie pacjenta. Scenariusz ten podkreśla potrzebę opracowania nowych strategii terapeutycznych skupiających się na zapobieganiu progresji ChAD, a także na przywracaniu możliwości poznawczych i funkcjonalnych u tych pacjentów.

Rycina 1. Czynniki związane z gorszym funkcjonowaniem



Opracowano za J. Sanchez-Moreno i wsp., 2009 [73]

Neuroprogresja i reakcja na leczenie

Progresja choroby afektywnej dwubiegunowej jest silnie związana z gorszą odpowiedzią na leczenie, np. gorsza odpowiedź na lit związana jest z większą liczbą epizodów [8, 84], natomiast lepsza odpowiedź na olanzapinę – z wcześniejszymi etapami choroby [85]. Niektóre podgrupy pacjentów mają tendencję do słabej reakcji na lit, włączając pacjentów, u których występuje przebieg choroby z szybką zmianą faz (rapid cycling) oraz epizody afektywne mieszane [86]. Pacjenci, u których współwystępuje nadużywanie alkoholu lub narkotyków, a także ci, którzy nie mają krewnych pierwszego stopnia cierpiących na ChAD, również należą do tej grupy [86]. Inne czynniki prognostyczne słabej odpowiedzi na leczenie obejmują przynajmniej trzy epizody zaburzeń nastroju w ciągu ostatnich 3 lat [87] oraz zdiagnozowane zaburzenie osobowości typu borderline [88]. W badaniu obserwacyjnym oceniającym 221 pacjentów cierpiących na chorobę afektywną typu I i II, Pacchiarotti i wsp. zidentyfikowali czynniki związane z odpowiedzią na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi. Wśród osób, które reagowały na leki (które po 8 tygodniach leczenia wykazały zmniejszenie wyników w skali HDRS o co najmniej 50% w stosunku do wartości wyjściowych), znaleźli się pacjenci z objawami psychotycznymi, którzy wcześniej odpowiadali na leki przeciwdepresyjne. Z kolei osoby niereagujące na leki przeciwdepresyjne w stosunku do osób, które na nie reagowały, wykazywały większą liczbę zmian fazy na epizod maniakałny wywołanych lekami przeciwdepresyjnymi w poprzednich epizodach depresji, przypadki depresji atypowej w historii choroby, obok większej ilości epizodów depresji i hipomanii – ale bez epizodów manii i mieszanych zaburzeń nastroju [89]. Z psychospołecznego punktu widzenia również odnotowano zmiany związane z większą liczbą nawrotów, które mogą obejmować słabszą odpowiedź na terapię poznawczo-behawioralną [9] lub psychoedukację rodzinną [33].

Pomimo znacznej liczby badań na temat leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej, uzasadnione jest przeprowadzanie dalszych badań w celu dokonywania nowych odkryć mogących przyczynić się do rozwoju zarówno interwencji farmakologicznych, jak i psychoterapeutycznych, opracowanych konkretnie dla wczesnych lub zaawansowanych etapów choroby.

Wnioski

Zaburzenia biologiczne, poznawcze i funkcjonalne wydają się silnie związane z przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej. Potwierdza to koncepcję wykorzystania modeli etapowego przebiegu w tej chorobie. W modelach tych pacjenci są klasyfikowani zgodnie z kontinuum, które rozciąga się od wczesnych etapów choroby, przez okresy bardziej korzystnego jej przebiegu, do okresów niepełnej remisji. Literatura sugeruje, że interwencje przeprowadzone we wczesnych stadiach choroby wiążą się z lepszą odpowiedzią na leczenie, mniejszą liczbą nawrotów oraz możliwością zapobiegania progresji choroby do etapów bardziej zaawansowanych. Podstawowa profilaktyka może być wykorzystywana jako narzędzie terapeutyczne dla osób z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób psychicznych, a także dla osób znajdujących się na I etapie choroby. W tym kontekście modele etapowego przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej mogą ukierunkowywać planowanie leczenia oraz pomagać w informowaniu pacjentów oraz członków ich rodzin, jakich rokowań można oczekiwać.

Piśmiennictwo

1. Mathers CD, Lopez AD, Murray CL. *The burden of disease and mortality by condition: data, methods, and results for 2001*. Washington, DC: World Bank; 2006.
2. Vieta E, Langosch JM, Figueira ML, Souery D, Blasco-Colmenares E, Medina E i wsp. *Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd)*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; 16(8): 1719–1732.
3. Dias VV, Brissos S, Carita AI. *Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission*. Acta Psychiatr. Scand. 2008; 117(1): 28–34.
4. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. *Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders*. J. Psychiatr. Res. 2012; 46(5): 561–573.
5. Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. *Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 2007; 434: 17–26.
6. Kessing LV, Andersen PK. *Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder?* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 2004; 75(12): 1662–1666.
7. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ i wsp. *Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(1): 95–101.
8. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Dilsaver SC, Morris DD. *Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(8): 1264–1266.

9. Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T i wsp. *Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial*. Br. J. Psychiatry 2006; 188: 313–320.
10. Altshuler LL, Post RM, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Frye MA i wsp. *Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(10): 1551–1560.
11. Judd LL, Schettler PJ, Solomon DA, Maser JD, Coryell W, Endicott J 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(1–2): 49–58.
12. Matza LS, Rajagopalan KS, Thompson CL, de Lissoyoy G. *Misdiagnosed patients with bipolar disorder: comorbidities, treatment patterns, and direct treatment costs*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(11): 1432–1440.
13. Hawton K, Sutton L, Haw C, Sinclair J, Harriss L. *Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(6): 693–704.
14. Goldberg JF, Ernst CL. *Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(11): 985–991.
15. Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M i wsp. *Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors*. Bipolar Disord. 2007; 9: 103–113.
16. Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnín CM, Sole B, Franco C i wsp. *Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder*. Value Health 2010; 13(8): 984–988.
17. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S i wsp. *Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2007; 9(7): 671–678.
18. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F i wsp. *Clinical implications of a staging model for bipolar disorders*. Expert Rev. Neurother. 2009; 9(7): 957–966.
19. Caspi A, Moffitt TE. *Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience*. Nat. Rev. Neurosci. 2006; 7(7): 583–590.
20. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN i wsp. *The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder*. Eur. Psychiatry 2012; 28(1): 21–29.
21. McEwen BS, Wingfield JC. *The concept of allostasis in biology and biomedicine*. Horm. Behav. 2003; 43(1): 2–15.
22. McGorry PD. *Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry*. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 859–860.
23. Fava GA, Kellner R. *Staging: a neglected dimension in psychiatric classification*. Acta Psychiatr. Scand. 1993; 87: 225–230.
24. Francey SM, Nelson B, Thompson A, Parker AG, Kerr M, Macneil C i wsp. *Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention*. Schizophr. Res. 2010; 119(1–3): 1–10.
25. Blechacz BR, Sanchez W, Gores GJ. *A conceptual proposal for staging ductal cholangiocarcinoma*. Curr. Opin. Gastroenterol. 2009; 25(3): 238–239.
26. Kameyama K, Takahashi M, Ohata K, Igai H, Yamashina A, Matsuoka T i wsp. *Evaluation of the new TNM staging system proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer at a single institution*. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009; 137(5): 1180–1184.
27. Kyrtonis MC, Maltezas D, Tzenou T, Koulieris E, Bradwell AR. *Staging systems and prognostic factors as a guide to therapeutic decisions in multiple myeloma*. Semin. Hematol. 2009; 46(2): 110–117.
28. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. *The revised TNM staging system for lung cancer*. Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2009; 15(1): 4–9.

29. Colom F, Vieta E. *The road to DSM-V: bipolar disorder episode and course specifiers*. *Psychopathology* 2009; 42: 209–218.
30. Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 999–1010.
31. 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(1–3): 279–281.
32. Cosci F, Fava G. *Staging of mental disorders: systematic review*. *Psychother. Psychosom.* 2013; 82: 20–34.
33. Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnin CM, Franco C, Solé B i wsp. *The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation*. *J. Affect. Disord.* 2010; 123(1–3): 81–86.
34. Ferenczajn E, Rybakowski J. *Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. *Psychiatr. Pol.* 2012; 46(4): 613–626.
35. Sterling P, Eyer J. *Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology*. W: Fisher S, Reason J. red. *Handbook of life stress, cognition and health*. New York: Wiley; 1988. s. 629–649.
36. Cunha AB, Frey BN, Andreazza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçalves CA i wsp. *Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes*. *Neurosci. Lett.* 2006; 398: 215–219.
37. de Oliveira GS, Cereser KM, Fernandes BS, Kauer-Sant’Anna M, Fries GR, Stertz L i wsp. *Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients*. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43(14): 1171–1174.
38. Machado-Vieira R, Dietrich MO, Leke R, Cereser VH, Zanatto V, Kapczinski F i wsp. *Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode*. *Biol. Psychiatry* 2007; 61(2): 142–144.
39. Tramontina JF, Andreazza AC, Kauer-Sant’Anna M, Stertz L, Goi J, Chiarani F i wsp. *Brain-derived neurotrophic factor serum levels before and after treatment for acute mania*. *Neurosci. Lett.* 2009; 452(2): 111–113.
40. 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.
41. Walz JC, Andreazza AC, Frey BN, Cacilhas AA, Cereser KM, Cunha AB i wsp. *Serum neurotrophin-3 is increased during manic and depressive episodes in bipolar disorder*. *Neurosci. Lett.* 2007; 415: 87–89.
42. Walz JC, Magalhães PV, Giglio LM, Cunha AB, Stertz L, Fries GR i wsp. *Increased serum neurotrophin-4/5 levels in bipolar disorder*. *J. Psychiatr. Res.* 2009; 43: 721–723.
43. Rosa AR, Frey BN, Andreazza AC, Cereser KM, Cunha AB, Quevedo J i wsp. *Increased serum glial cell line-derived neurotrophic factor immunocontent during manic and depressive episodes in individuals with bipolar disorder*. *Neurosci. Lett.* 2006; 407: 146–150.
44. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. *Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies*. *Biol. Psychiatry* 2013; 74(1): 15–25.
45. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant’Anna M, Walz JC, Bond DJ, Gonçalves CA i wsp. *3-Nitrotyrosine and glutathione and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder*. *J. Psychiatry Neurosci.* 2009; 34: 263–271.
46. Andreazza AC, Frey BN, Erdtmann B, Salvador M, Rombaldi F, Santin A i wsp. *DNA damage in bipolar disorder*. *Psychiatry Res.* 2007; 53: 27–32.
47. Vieta E, Popovic D, Rosa AR, Solé B, Grande I, Frey BN i wsp. *The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder*. *Eur. Psychiatry* 2013; 28(1): 21–29.

48. Soares JC, Kochunov P, Monkul ES, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB i wsp. *Structural brain changes in bipolar disorder using deformation field morphometry*. Neuroreport 2005; 16: 541–544.
49. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC i wsp. *Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2007; 62: 894–900.
50. Blumberg HP, Krystal JH, Bansal R, Martin A, Dziura J, Durkin K i wsp. *Age, rapid-cycling, and pharmacotherapy effects on ventral prefrontal cortex in bipolar disorder: a cross-sectional study*. Biol. Psychiatry 2006; 59: 611–618.
51. Beyer JL, Young R, Kuchibhatla M, Krishnan KR. *Hyperintense MRI lesions in bipolar disorder: a meta-analysis and review*. Int. Rev. Psychiatry 2009; 21: 394–409.
52. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. *Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2008; 65: 1017–1032.
53. Bora E, Fornito A, Yücel M, Pantelis C. *Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2010; 67(11): 1097–105.
54. Rosso IM, Killgore WD, Cintron CM, Gruber SA, Tohen M, Yurgelun-Todd DA. *Reduced amygdala volumes in first-episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter*. Biol. Psychiatry 2007; 61(6): 743–749.
55. Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF. *Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder*. J. Affect. Disord. 2004; 82: 475–85.
56. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. *Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2001; 49(9): 741–752.
57. López-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. *Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder*. Biol. Psychiatry 2002; 52(2): 93–100.
58. Ongür D, Drevets WC, Price JL. *Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998; 95(22): 13290–13295.
59. Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E i wsp. *Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients*. Biol. Psychiatry 2004; 56(7): 467–475.
60. Doris A, Belton E, Ebmeier KP, Glabus MF, Marshall I. *Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness*. Psychiatry Res. 2004; 130(2): 153–159.
61. Hwang J, Lyoo IK, Dager SR, Friedman SD, Oh JS, Lee JY i wsp. *Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(2): 276–285.
62. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM i wsp. *Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1999; 56(3): 254–260.
63. Pfaffenseller B, Gama CS, Kapczinski F, Duarte JA, Kunz M. *Anatomical faces of neuroprogression in bipolar disorder*. Neuropsychiatry; 2012; 2(4): 1–2.
64. Quraishi S, Frangou S. *Neuropsychology of bipolar disorder: a review*. J. Affect. Disord. 2002; 72: 209–226.
65. Savitz J, Solms M, Ramesar R. *Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion*. Bipolar Disord. 2005; 7: 216–235.
66. Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. *Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome*. Schizophr. Res. 2010; 123(1): 59–63.
67. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C i wsp. *Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence*. Bipolar Disord. 2010; 12(5): 557–567.

68. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C i wsp. *Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study*. J. Affect. Disord. 2010; 121(1–2): 156–160.
69. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, Operskalski BH, Unützer J. *Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(8): 1237–1245.
70. Rosa AR, Reinares M, Amann B, Popovic D, Franco C, Comes M i wsp. *Six-month functional outcome of a bipolar disorder cohort in the context of a specialized-care program*. Bipolar Disord. 2011; 13(7–8): 679–686.
71. Rosa AR, Bonnín CM, Vázquez GH, Reinares M, Solé B, Tabarés-Seisdedos R i wsp. *Functional impairment in bipolar II disorder: is it as disabling as bipolar I?* J. Affect. Disord. 2010; 127(1–3): 71–76.
72. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR i wsp. *Sub-threshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability*. J. Affect. Disord. 2012; 136(3): 650–659.
73. Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Tabarés-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. *Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review*. Psychother. Psychosom. 2009; 78(5): 285–297.
74. Robinson LJ, Ferrier IN. *Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence*. Bipolar Disord. 2006; 8: 103–116.
75. Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E. *Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients*. Psychopathology 2009; 42(3): 148–156.
76. Tabarés-Seisdedos R, Mata I, Escámez T, Vieta E, López-Ilundain JM, Salazar J i wsp. *Evidence for association between structural variants in lissencephaly-related genes and executive deficits in schizophrenia or bipolar patients from a Spanish isolate population*. Psychiatr. Genet. 2008; 18(6): 313–317.
77. Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Strejilevich SA. *Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder*. J. Nerv. Ment. Dis. 2011; 199(7): 459–464.
78. Rosa AR, Franco C, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Salamero M i wsp. *Functional impairment in patients with remitted bipolar disorder*. Psychother. Psychosom. 2008; 77(6): 390–392.
79. Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. *Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders*. J. Affect. Disord. 2006; 93(1–3): 185–192.
80. Rosa AR, González-Ortega I, González-Pinto A, Echeburúa E, Comes M, Martínez-Arán A i wsp. *One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2012; 125(4): 335–341.
81. Reed C, Goetz I, Vieta E, Bassi M, Haro JM, EMBLEM Advisory Board. *Work impairment in bipolar disorder patients--results from a two-year observational study (EMBLEM)*. Eur. Psychiatry 2010; 25(6): 338–344.
82. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Hantouche E, Lancrenon S. *Baseline and prodromal characteristics of first- versus multiple-episode mania in a French cohort of bipolar patients*. Eur. Psychiatry 2012; 27(8): 557–562.
83. Reinares M, Papachristou E, Harvey P, Mar Bonnín C, Sánchez-Moreno J, Torrent C i wsp. *Towards a clinical staging for bipolar disorder: Defining patient subtypes based on functional outcome*. J. Affect. Disord. 2013; 144(1–2): 65–71.
84. Maj M. *The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: a review of the research evidence*. Bipolar Disord. 2000; 2: 93–101.

85. Ketter TA, Houston JP, Adams DH, Risser RC, Meyers AL, Williamson DJ i wsp. *Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(1): 95–101.
86. Post RM, Ketter TA, Pazzaglia PJ, Denicoff K, George MS, Callahan A i wsp. *Rational polypharmacy in the bipolar affective disorders*. Epilepsy Res. Suppl. 1996; 11: 153–180.
87. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. *Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 1995; 56(1): 5–13.
88. Kutcher SP, Marton P, Korenblum M. *Adolescent bipolar illness and personality disorder*. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 1990; 29(3): 355–358.
89. Pacchiarotti I, Valentí M, Bonnín CM, Rosa AR, Murru A, Kotzalidis GD i wsp. *Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2011; 21(5): 362–369.

Adres: Flávio Kapczinski

Laboratory of Molecular Psychiatry, Centro de Pesquisas Experimentais,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and INCT for Translational Medicine
92. Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil

Otrzymano: 15.01.2014

Zrecenzowano: 28.01.2014

Otrzymano po poprawie: 3.02.2014

Przyjęto do druku: 4.02.2014

Przetłumaczyła: mgr Katarzyna Cyranka