

Pół wieku obserwacji uczestniczącej w psychiatrii. Część II: choroby afektywne

A half-century of participant observation in psychiatry. Part II: Affective disorders

Janusz Rybakowski

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu,
Klinika Psychiatrii Dorosłych i Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

Summary

The last half-century, thanks to the efforts of outstanding researchers, brought about great progress in the pathogenesis and clinics of affective illnesses. The catecholamine and serotonin hypothesis delineated in the 1960s have retained significant merit. Since the 1990s, the theories have pointed on excessive immune activation and impairment of neuroplasticity under stress. Since the 1970s, a systematic subclassification of unipolar and bipolar affective disorder has proceeded. Epidemiological studies of the last half-century indicated a significantly higher prevalence of depression compared with previous decades. The 21st century brought evidence for a greater frequency of various forms of bipolar affective disorder. During the last 50 years, the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of affective disorders were my favorite and fascinating clinical and research topics. This initiated in 1970 when I began my work in the Department of Psychiatry, Medical Academy in Poznan, on account of the introduction of lithium salts for the treatment of these disorders. In 1976–1977, I received a fellowship of the National Institutes of Health at the University of Pennsylvania in Philadelphia and participated in research that elucidated the mechanism of lithium transport across cell membranes. I carried out the studies on the pathogenesis of affective disorders for more than 40 years afterward. They concerned abnormalities of transport across cell membranes, the activity of stress system, excessive pro-inflammatory activation, molecular genetics, dysfunctions of cognition and neurotrophins, especially the brain-derived neurotrophic factor (BDNF). At the beginning of the 21st century, I coordinated two Polish epidemiological projects DEP-BI and TRES-DEP. For my research on bipolar disorders, I received many international awards. I am also the author of the book *The faces of manic-depressive illness* which had three Polish editions as well as English and Russian versions.

Słowa klucze: choroby afektywne

Key words: affective disorders

Wstęp

Druga część tryptyku związanego z 50-leciem mojej pracy w psychiatrii dotyczy chorób afektywnych. Współczesną koncepcję kliniczną tych chorób wyznaczają dwie daty. Rok 1899, kiedy to niemiecki psychiatra Emil Kraepelin dokonał dychotomicznego podziału zaburzeń psychicznych na *dementia praecox* i *manisch-depressives Irresein* [1], oraz rok 1966, gdy psychiatra szwajcarski Jules Angst [2] i psychiatra szwedzki pochodzenia włoskiego Carlo Perris [3] wykazali odrębności dziedziczenia choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Choroby afektywne, które ostatnio funkcjonują pod bardziej popularną nazwą jako „zaburzenia nastroju” (*mood disorders*), są to schorzenia relatywnie częste, a obie postaci (jedno- i dwubiegunowa) mogą w ciągu życia dotyczyć nawet 15% populacji. Etiopatogeneza, rozpoznawanie i leczenie stanów ekstremalnych emocji, nastrojów i aktywności było przez półwiecze moim ulubionym i stale fascynującym mnie tematem kliniczno-badawczym. Po części wiązało się to z doświadczeniami dotyczącymi stosowania litu w tych chorobach.

Badania nad etiopatogenezą, diagnostyką i epidemiologią chorób afektywnych w ostatnim półwieczu

W latach 60. XX wieku sformułowano katecholaminową i indoloaminową (serotoninową) koncepcję patogenezy chorób afektywnych. Za twórców teorii katecholaminowej można uznać Amerykanów Josepha Schildkrauta (1934–2006) oraz Williama Bunneya, pracujących w tym okresie w National Institutes of Mental Health (NIMH) w Bethesda. W swoim artykule z 1965 roku Schildkraut, powołując się na dane farmakologiczne, postuluje deficyt noradrenaliny w depresji i jej nadmiar w manii [4]. Krótco potem Schildkraut przeniósł się do Bostonu, na Uniwersytet Harvarda, gdzie kontynuował swoje badania nad rolą układu noradrenergicznego w zaburzeniach psychicznych, a także nad chorobami afektywnymi u wybitnych twórców.

W tym samym roku co Schildkraut William (Bill) Bunney razem z Johnem Davisem opublikowali artykuł, w którym na podstawie działania imipraminy, inhibitorów monoaminooksydazy oraz rezerpiny postulują istotną rolę noradrenaliny w etiopatogenezie depresji [5]. Bunney przez wiele następnych lat pracował w NIMH i był powszechnie uważany za największego badacza neurobiologii chorób afektywnych w USA. W 1975 roku zaktualizował teorię katecholaminową chorób afektywnych, dołączając do noradrenaliny jej prekursor, dopaminę, która w tym czasie przeżywała wielki rozkwit jako neuroprzekaźnik mózgowy [6]. Gdy w 1977 roku przebywałem w USA jako stypendysta Narodowych Instytutów Zdrowia, Bunney zorganizował mi wizytę w NIMH. Dzięki temu miałem szansę poznać wielu jego świetnych współpracowników, takich jak np. Robert Post, Daniel van Kammen czy Monte Buchsbaum, którzy potem odegrali istotną rolę w amerykańskiej psychiatrii biologicznej. William Bunney jest od wielu lat profesorem w Irvine School of Medicine, University of California.

Teoria serotoninowa postuluje niedobór serotoniny w depresji, natomiast nie odnosi się do stanów maniakałnych. Za jej inicjatorów mogą być uważani psychiatra brytyjski Alec Copen (1923–2019), pracujący wtedy w ośrodku neuropsychiatrycznym w Ep-

som, w hrabstwie Surrey, oraz psychofarmakolodzy radzieccy z psychoneurologicznego ośrodka badawczego imienia Bechterewa w Leningradzie Izjasław Łapin (1930–2012) oraz Grigorij Oxenkrug. Fundamentalne w tym zakresie artykuły zarówno Coppena, jak i autorów radzieckich zostały opublikowane w 1969 roku [7, 8].

Alec Coppen był jednym z najwybitniejszych przedstawicieli europejskiej psychiatrii biologicznej w dziedzinie chorób afektywnych. W swym artykule z 1969 roku postuluje deficyt czynności układu serotoninergetycznego w depresji [7]. Coppen był również propagatorem i badaczem w zakresie wielu innych koncepcji patogenezy i terapeutycznych chorób afektywnych, dotyczących m.in. zaburzeń neuroprzebieżników, gospodarki wodno-elektrolitowej czy zmian metabolicznych. Stał się też wielkim zwolennikiem stosowania litu i uważa się, że jako pierwszy udowodnił przeciwsamobójcze działanie tego jonu [9].

Izjasław (Sława) Pietrowicz Łapin może być uważany za twórcę rosyjskiej psychofarmakologii eksperymentalnej. W artykule z 1969 roku postuluje, że działanie terapeutyczne leków przeciwdepresyjnych związane jest z potencjalizacją przebieżnictwa serotoninergetycznego, które w depresji jest osłabione. Zasugerował również, że przyczyną niedoboru serotoniny u chorych na depresję jest przejście metabolizmu tryptofanu ze szlaku „serotoninergetowego” na „kinureninergetowy” [8]. Można go więc uważać również za twórcę kinureninergetowej koncepcji patogenezy depresji. Obok cech wybitnego badacza prof. Łapin był człowiekiem wielu talentów (muzycznych, malarskich), a także przyjacielem Eleny Bonner i Andrieja Sacharowa. Przy okazji naszych spotkań na konferencjach naukowych byłem pod wrażeniem jego znakomitej znajomości języka polskiego.

Współautor artykułu z 1969 roku, Grigorij Oxenkrug, wyemigrował w latach 80. XX wieku do USA i kontynuował badania psychofarmakologiczne i neurobiologiczne, również w zakresie teorii kinureninergetowej depresji. W ostatnich latach pracuje jako profesor psychiatrii i dyrektor programu *Psychiatry and Inflammation* na Uniwersytecie Tufts w Bostonie.

Na przestrzeni ponad 30 lat teorii neuroprzebieżnikowej zdominowały poglądy i badania dotyczące patogenezy chorób afektywnych. Sprzyjał temu fakt, że teorie te potrafiły w sposób przekonujący, aczkolwiek dość mechanistyczny, wyjaśnić działanie leków przeciwdepresyjnych. Zresztą nawet w XXI wieku, uwzględniając nowe dane na temat serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, jak również rolę, jaką w tych układach neuroprzebieżnikowych odgrywają transportery i liczne receptory, mechanizm działania większości leków przeciwdepresyjnych poddaje się takiej interpretacji.

Obok nieprawidłowości w zakresie neuroprzebieżnictwa w latach 70. XX wieku zaczęto też wskazywać na możliwość patogenezy znaczenia w chorobach afektywnych zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. Wpłynęło na to niewątpliwie wykazanie psychotropowych właściwości litu, pierwiastka, podobnie jak sód i potas, należącego do I grupy układu okresowego Mendelejewa. Wśród nieprawidłowości gospodarki wodno-elektrolitowej na pierwszy plan wysunęły się zaburzenia transportu kationów przez błonę komórkową, wśród nich transport przez błonę komórkową jonów litu oraz aktywność adenozyntrifosfatazy (ATP-azy) sodowo-potasowej. Uzyskano dane, m.in. z badań wykonanych w Filadelfii, wskazujące, że w chorobach afektywnych

transport litu za pomocą tzw. przeciwtransportu lit–sód jest osłabiony, co na poziomie erytrocytów wyraża się zwiększoną wartością tzw. wskaźnika krwinkowego litu [10]. Wiele danych sugerowało ponadto osłabienie w okresie depresji i manii aktywności ATP-azy sodowo-potasowej, co wykazano m.in. na modelu erytrocytu [11, 12].

Współczesne badania genetyczno-molekularne wskazują na związek zaburzeń różnych wariantów ATP-az z predyspozycją do chorób afektywnych, zwłaszcza choroby afektywnej dwubiegunowej. 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 (Ca^{2+} ATP-ase) i dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Opisano liczne przypadki współistnienia w rodzinach choroby Dariera oraz choroby afektywnej dwubiegunowej. Badacze szwedzcy na podstawie badania populacyjnego wykazali, że osoby z chorobą Dariera mają 4,3 raza większe ryzyko zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową w porównaniu z populacją ogólną [13]. Choroba Wilsona uwarunkowana jest mutacjami genu *ATP7B* kodującego ATP-azę związaną z transportem miedzi przez błonę komórkową. Badacze włoscy wykazali, że pacjenci z chorobą Wilsona mają niemal 13-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na chorobę afektywną dwubiegunową i niemal 6-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na depresję w porównaniu z populacją ogólną [14].

W latach 90. XX wieku zapoczątkowano nowe kierunki poszukiwania patogenezy chorób afektywnych. Jednym z nich jest zwrócenie uwagi na rolę patologicznej aktywacji układu odpornościowego. Argumentem przemawiającym za hipotezą „zapalną” chorób afektywnych może być częste występowanie u chorych na depresję tzw. odpowiedzi ostrej fazy, jak również zwiększenie sekrecji cytokin prozapalnych. Do największych orędowników tej koncepcji należy belgijski psychiatra Michael Maes, pracujący obecnie w Tajlandii, który opublikował liczne prace na ten temat, również we współpracy z badaczami polskimi. Jego ostatni artykuł w tym zakresie podsumowuje zarówno mechanizmy aktywacji odpornościowo-zapalnej w depresji i chorobie afektywnej dwubiegunowej, jak i procesy stanowiące odpowiedź na te zjawiska, tzw. *Compensatory Immune-Regulatory System Reflex* (CISR) [15]. Wybitną badaczką w zakresie koncepcji zapalnej chorób afektywnych była tragicznie zmarła Anna Służewska (1951–1999), pracująca w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. W ostatnich latach zwraca się także 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 również rolę czynników genetycznych, epigenetycznych, stresowych oraz mikrobioty jelitowej [16]. Wyniki badań na tym polu dały podstawy do prób stosowania terapeutycznego w chorobach afektywnych leków modyfikujących czynność układu odpornościowego.

Drugi nurt eksploracji patogenezy chorób afektywnych zakłada upośledzenie w tych zaburzeniach procesów neuroplastyczności neuronalnej pod wpływem stresu. Wybitny amerykański neurobiolog Ronald Duman (1954–2020) w 1995 roku wykazał, że leki przeciwdepresyjne zwiększają ekspresję genu *BDNF* (czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego) w hipokampie [17]. Dwa lata później badacze z Uniwer-

sytetu Yale pod jego kierownictwem opublikowali artykuł *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 [18]. Dalsze prace w tym kierunku doprowadziły do poszukiwań w chorobach afektywnych leków o nowych mechanizmach działania, wykraczających poza koncepcję neuroprzebieżnikową.

Ostatnie 50-lecie przyniosło wiele dowodów na rolę różnych osi neuroendokrynych w patogenezie chorób afektywnych. Na wzajemny związek między zaburzeniami psychicznymi a hormonalnymi wskazywał w latach 60. XX wieku szwajcarski psychiatra Manfred Bleuler, syn Eugena, twórcy pojęcia „schizofrenia” [19]. W chorobach afektywnych najwięcej badań poświęcono osi „stresowej” (układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza – LPPN) w kontekście zaburzeń jej czynności oraz roli wydarzeń stresowych, zarówno wczesnodziecięcych, jak i poprzedzających dany epizod choroby. W chorobach afektywnych (jedno- i dwubiegunowej) stwierdzono różnorodne zaburzenia osi LPPN, takie jak hiperkortyzolemia, nadmierne wydzielanie kortykoliberyny (CRH) oraz nieprawidłowa czynność receptorów glikokortykoidowych [20, 21]. Szereg danych wskazuje też na możliwość wpływu terapeutycznego w chorobach afektywnych przez działanie na oś LPPN.

Z obszaru osi stresowej pochodzi pierwszy test diagnostyczny dla chorób afektywnych – tzw. test hamowania deksametazonem (*Dexamethasone Suppression Test* – DST), wskazujący na nadczynność osi LPPN w depresji. Jego twórcą jest Bernard (Barney) Carroll (1940–2018), którego fundamentalna publikacja na ten temat pochodzi z 1982 roku [22], aczkolwiek badania w tym zakresie prowadził już wiele lat wcześniej. Bernard Carroll ukończył medycynę na Uniwersytecie Melbourne i wyemigrował do USA w 1971 roku. Pracował na różnych uczelniach, m.in. University of Pennsylvania, University of Michigan, a w latach 1982–1990 był kierownikiem katedry psychiatrii Duke University w Durham. W 1998 roku przeniósł się do miejscowości Carmel w Kalifornii, gdzie do końca życia był aktywny, publikując wiele artykułów, w tym dotyczących etyki publikacji naukowych. Miasteczko Carmel-by-the-Sea, liczące 4000 mieszkańców, jest słynne m.in. z tego, że ulice nie mają numerów, a jego burmistrzem w latach 1986–1988 był Clint Eastwood.

W ostatnich dwóch dekadach wskazuje się na istotną rolę stresu działającego we wczesnym okresie życia (tzw. trauma wczesnodziecięca) w występowaniu i przebiegu chorób afektywnych. W pionierskim badaniu z 1999 roku opublikowanym w piśmie „Molecular Psychiatry” badacze izraelscy wykazali, że utrata rodziców, głównie do 9. roku życia, zwiększa 3,8 raza ryzyko zachorowania na depresję i 2,8 raza ryzyko choroby afektywnej dwubiegunowej [23]. Liczne badania przeprowadzone w ostatnich 20 latach ujawniły, że u osób, które doznały różnorodnej traumy wczesnodziecięcej (m.in. nadużycia lub zaniedbania emocjonalnego, fizycznego czy seksualnego), istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej, a ich przebieg jest znacznie cięższy. Opisano również wiele mechanizmów tego zjawiska, w tym genetycznych i epigenetycznych [24, 25].

Wśród innych osi neurohormonalnych istotny związek z chorobami afektywnymi wykazano w odniesieniu do osi tarczycowej oraz osi „reprodukcyjnej” u kobiet. Cho-

roby afektywne stanowią czynnik ryzyka dla zaburzeń funkcji tarczycy, a hormony tarczycy mogą być używane do potencjalizacji leczenia farmakologicznego w tych chorobach. Natomiast okresy istotnych zmian w zakresie hormonów płciowych, takie jak okres okołomiesiączkowy, okołoporodowy oraz początkowy okres menopauzy, sprzyjają ujawnieniu się lub nasileniu zaburzeń afektywnych [26].

Ostatnie półwiecze przyniosło systematyczny rozwój badań genetycznych chorób afektywnych. Prawdopodobnie najważniejszym odkryciem w latach 70. XX wieku było wykazanie sprzężenia (*linkage*) między chorobą afektywną dwubiegunową a ślepotą na barwy. W kilku rodzinach stwierdzono współwystępowanie choroby afektywnej dwubiegunowej i protanopii, o której wiadomo, że uwarunkowana jest dziedziczeniem związanym z chromosomem X. Po raz pierwszy zjawisko to opisał Julien Mendlewicz, wybitny psychiatra belgijski, długoletni redaktor naczelny pisma „Neuropsychobiology”, którego rodzice pochodzili w okolic Włocławka [27]. Jednakże geny znajdujące się na chromosomie X nie mogą być odpowiedzialne za wszystkie postaci choroby afektywnej dwubiegunowej, ponieważ taka okoliczność wyklucza dziedziczenie z ojca na syna, a z sytuacją, gdy chorują ojciec i syn, w chorobie afektywnej dwubiegunowej często się spotykamy.

Pod koniec lat 80. XX wieku pojawiła się pierwsza amerykańska publikacja prezentująca wyniki badań wykonanych metodą genetyki molekularnej. Zespół badawczy pod kierownictwem Janice Egeland z Uniwersytetu Miami przeprowadził badania w populacji amiszów w stanie Pensylwania, stwierdzając, że u tych osób predyspozycja do choroby afektywnej dwubiegunowej jest związana z markerami DNA znajdującymi się na krótkim ramieniu chromosomu 11. Publikacja ukazała się w prestiżowym piśmie „Nature” [28]. Późniejsze badania nie potwierdziły tego w innych populacjach, natomiast ujawniły obecność w tym miejscu różnych genów „kandydujących” związanych z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej, m.in. genu *BDNF* czy genu hydroksylazy tyrozyny.

Od lat 90. XX wieku mamy do czynienia z dwiema dekadami badań wykonanych metodą tzw. genów kandydujących (*candidate gene*). Dotyczyły one oceny częstości polimorfizmu genu kodującego daną substancję czy enzym, których znaczenie w patogenie choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej zaproponowano na podstawie wyników badań biochemicznych lub psychofarmakologicznych. Najczęściej stosowaną procedurą było badanie typu *case-control*, w którym częstość polimorfizmu danego genu u chorych porównywano z częstością u osób zdrowych. Polimorfizmy danego genu badano również w kontekście endofenotypu klinicznego, neurofizjologicznego lub poznawczego. Próbowano też określić interakcję danego genu z czynnikami środowiskowymi. W tym zakresie na uwagę zasługuje badanie, w którym wykazano, że polimorfizm *s/l* genu transportera serotoniny jest związany z ryzykiem wystąpienia depresji pod wpływem czynników stresowych [29].

Druga dekada XXI wieku przebiegała pod znakiem badań wykonanych metodą *Genome-Wide Association Study* (GWAS). Przy badaniu wielkich grup pacjentów metoda ta pozwala na identyfikację miliona i więcej polimorfizmów dotyczących całego genomu człowieka. Ostatnie podsumowanie tych badań w depresji przedstawili Mullins i Lewis [30], a w chorobie afektywnej dwubiegunowej Ikeda i wsp. [31]. Badania

GWAS pozwoliły na ujawnienie kilkudziesięciu genów związanych z predyspozycją do chorób afektywnych. Wśród nich na uwagę zasługuje gen *CACNA1C* (*Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 C*) dotyczący transportu jonów wapnia przez błonę komórkową. Być może jest to jedyny jak dotychczas gen, który ma przełożenie na terapię, taką jak stosowanie antagonistów kanału wapniowego w chorobie afektywnej dwubiegunowej z ultraszybką zmianą faz [32].

Po wspomnianych już pracach Angsta [2] i Perrisa [3] z 1966 roku, które ugruntowały podział chorób afektywnych na jedno- i dwubiegunową, rychło pojawiły się próby dalszej ich subklasyfikacji. W odniesieniu do choroby afektywnej dwubiegunowej w latach 70. XX wieku dwie takie propozycje przedstawili psychiatrzy amerykańscy. W 1974 roku David Dunner i Ronald Fieve wyróżnili typ przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, w którym wyniki stosowania soli litu były niezadowolające. W postaci tej chodziło o następujące po sobie szybkie zmiany faz chorobowych, korespondujące z opisaną 120 lat wcześniej przez francuskiego lekarza Jeana Pierre'a Falreta *folie circulaire* [33]. Autorzy ci zaproponowali, aby kryterium dla rozpoznania postaci choroby z szybką zmianą faz (*rapid cycling*) stanowiło występowanie co najmniej 4 epizodów chorobowych (maniakalnych lub depresyjnych) w ciągu roku [34]. Dalsze badania wykazały, że chorobę afektywną dwubiegunową z szybką zmianą faz cechują odrębności co do występowania, patogenezy, a zwłaszcza leczenia, które jest tu szczególnie trudne.

Kolejne wydarzenie to artykuł opublikowany w 1976 roku. Jego pierwszym autorem był znów David Dunner, a współautorami Elliot Gershon i Frederick Goodwin. W myśl koncepcji autorów, jeżeli w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej obok stanów depresyjnych występują zespoły maniakalne o znacznym nasileniu, wymagające hospitalizacji, lub stany mieszane, to wtedy mamy do czynienia z chorobą afektywną dwubiegunową typu I (*bipolar I*). W chorobie afektywnej dwubiegunowej typu II (*bipolar II*) obok epizodów depresji występują stany hipomaniakalne, niewymagające hospitalizacji [35]. Powyższa subklasyfikacja choroby afektywnej dwubiegunowej znalazła rychło odzwierciedlenie w amerykańskim systemie diagnostycznym DSM. David Dunner jest obecnie emerytowanym profesorem University of Washington, Seattle, gdzie wciąż jest aktywny badawczo. Był wieloletnim redaktorem naczelnym pisma „Comprehensive Psychiatry”. Ostatnio, razem ze mną, wchodzi w skład zespołu badawczego kierowanego przez australijskiego psychiatrę Gordona Parkera, którego celem jest zróżnicowanie objawowe *bipolar I* i *bipolar II* [36].

Ronald Fieve (1930–2018) był jednym z propagatorów wprowadzenia litu do leczenia psychiatrycznego w USA, a przez niemal całe swoje życie zawodowe był związany z Nowym Jorkiem. Był również proponentem zastosowania innego z pierwiastków I grupy układu okresowego, rubidu, w leczeniu depresji, powołując się na przeciwstawne do litu własności farmakologiczne w okresie, gdy lit uważany był głównie za lek przeciwmaniakalny [37]. Elliot Gershon, którego korzenie sięgają wschodnich kresów Polski, jest emerytowanym profesorem University of Chicago, gdzie pracował przez większość czasu, otrzymując liczne nagrody za badania genetyczne. Natomiast Frederick (Fred) Goodwin, obecnie emerytowany profesor psychiatrii na George Washington University w Waszyngtonie, był w latach 1981–1988 dyrektorem ame-

rykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia Psychicznego (NIMH). Wpólnie z Kay Jamison jest autorem „biblii” choroby afektywnej dwubiegunowej, *Manic-depressive illness*, mającej dwa wydania: w roku 1990 i 2007 [38, 39].

W 1984 roku opisano postać choroby afektywnej wykazującą szczególnie okołoroczny typ przebiegu. U takich chorych w okresie jesienno-zimowym występuje stan depresji, podczas gdy w miesiącach wiosenno-letnich następuje normalizacja nastroju, a często okres nastroju wyraźnie wzmożonego. Nazwano tę postać „chorobą afektywną sezonową” (*seasonal affective disorder*). Pierwszym autorem pracy jest Norman Rosenthal, psychiatra, który przybył do USA z Afryki Południowej [40]. Dalsze obserwacje wykazały, że istnieje wiele wariantów sezonowości i że dotyczą one także choroby afektywnej jednobiegunowej. Najbardziej zaawansowane badania prowadzi się w zakresie patogenezy i leczenia stanów depresyjnych występujących w okresie jesienno-zimowym, tzw. depresji zimowej. Zapoczątkowały one m.in. szeroki rozwój fototerapii, gdyż okazało się, że metoda ta jest skuteczna w leczeniu tej postaci depresji.

W latach 90. XX wieku wspomniany już wielki badacz chorób afektywnych Jules Angst zaproponował takie nowe kategorie diagnostyczne, jak depresja krótkotrwała nawracająca [41] oraz krótkotrwała hipomania [42]. Natomiast w ostatnich dwóch dekadach stał się twórcą skali *Hypomania Check List* (HCL-32) do oceny objawów hipomanii [43] oraz określił się jako zwolennik koncepcji diagnostycznej manii jednobiegunowej (*unipolar mania*) [44].

Istotny wkład w zagadnienia diagnostyki chorób afektywnych, zwłaszcza choroby afektywnej dwubiegunowej, wniósł Hagop Akiskal, psychiatra amerykański pochodzenia ormiańskiego. Najważniejsze jego osiągnięcia to badania nad dystymią [45], sformułowanie koncepcji spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej [46] oraz stworzenie skali temperamentu TEMPS-A (*Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego-Autoquestionnaire*) [47]. Hagop Akiskal jest emerytowanym dyrektorem International Mood Center w San Diego w Kalifornii i był przez wiele lat redaktorem naczelnym „Journal of Affective Disorders”. W roku 2004 był gościem 43. Zjazdu Psychiatrów Polskich w Warszawie.

Badania epidemiologiczne depresji przeprowadzone w ostatnich dekadach XX wieku wskazują na istotnie większe rozpowszechnienie tego zaburzenia w porównaniu z danymi uzyskiwanymi w poprzednich latach. Obecnie uważa się, że roczne rozpowszechnienie depresji wynosi średnio około 5% populacji i jest większe u kobiet niż u mężczyzn [48]. Dla kobiet ryzyko zachorowania na depresję wymagającą interwencji terapeutycznej wynosi w ciągu życia około 10%.

Wiek XXI przyniósł dowody na znaczną częstość występowania różnych postaci choroby afektywnej dwubiegunowej. Obecne dane epidemiologiczne wskazują, że ryzyko dla wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej typu I w ciągu życia wynosi 1%, natomiast dla choroby typu II oraz spektrum dwubiegunowego około 3,5% [49].

Wkład badawczy autora artykułu do patogenezy, diagnostyki i epidemiologii chorób afektywnych

W nurcie chorób afektywnych znalazłem się z samą chwilą inauguracji pracy w Klinice Psychiatrii Akademii Medycznej w Poznaniu w 1970 roku, w związku z rozpoczęciem badań nad terapeutycznym działaniem soli litu w tych chorobach. W roku 1971 nawiązałem kontakt korespondencyjny z Mogensem Schou (1918–2005), największym współczesnym badaczem litu. W roku 1973 uzyskałem stopień doktora nauk medycznych za pracę *Badania niektórych aspektów gospodarki wodno-elektrolitowej u chorych z zaburzeniami afektywnymi leczonych węglanem litu*. Osobiście z Mogensem Schou spotkałem się w Kopenhadze w 1974 roku, gdzie jako jedyny przedstawiciel naszego kraju uczestniczyłem w organizowanym przez WHO *International Training Course in Psycho-pharmacology for Teachers in Medical Schools*, a Mogens Schou był jednym z kierowników tego kursu. Współkierował nim też wybitny psychiatra duński Ole Jorgen Rafaelsen (1930–1987), wieloletni kierownik Katedry Psychiatrii Uniwersytetu w Kopenhadze, który przedwcześnie zginął w wyniku tragicznego wypadku. Na odbywających się co dwa lata światowych konferencjach Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP) nagrodę imienia Rafaelsena otrzymują wyróżniający się młodzi badacze psychofarmakologii. Natomiast od 2001 roku nagrody imienia Mogensa Schou przyznawane są przez International Society of Bipolar Disorders za wybitne osiągnięcia w dziedzinie badań naukowych, działalności edukacyjnej oraz aktywności organizacyjnej i medialnej dotyczącej choroby afektywnej dwubiegunowej.

W 1973 roku wspólnie z Jerzym Sowińskim z Kliniki Endokrynologii w Poznaniu opublikowałem na łamach czasopisma „Lancet” list do redakcji. Było to jedno z pierwszych doniesień na świecie wskazujących na zaburzenia czynności tarczycy w epizodzie maniakalnym i depresyjnym choroby afektywnej dwubiegunowej [50].

Publikacje międzynarodowe dotyczące teoretycznych i praktycznych aspektów stosowania litu umożliwiły mi aplikację o staż zagraniczny. W roku 1976 uzyskałem stypendium Fogarty’ego Narodowych Instytutów Zdrowia USA i tak trafiłem do Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Pensylwanii w Filadelfii, gdzie w latach 1976–1977 pracowałem jako psychiatra w Depression Research Unit. Jednocześnie wchodziłem w skład grupy badawczej, która jako jedna z pierwszych na świecie zidentyfikowała mechanizm transportu litu przez błonę komórkową, wykazując, że najważniejszym mechanizmem transportu litu z komórki jest przeciwtransport lit–sód. Kierownikiem pracowni, w której wykonywano badania, był Alan Frazer, wybitny psychofarmakolog, zwłaszcza w dziedzinie leków przeciwdepresyjnych. W początku lat 90. XX wieku Alan Frazer został kierownikiem Katedry Farmakologii na Uniwersytecie San Antonio w Teksasie, gdzie pracuje do chwili obecnej. Przez wiele lat był redaktorem naczelnym pisma „International Journal of Neuropsychopharmacology”.

Osobą, z którą od czasu pobytu na stypendium utrzymuję bliski kontakt osobisty i badawczy, jest Jay Amsterdam, późniejszy wieloletni kierownik Depression Research Unit na Uniwersytecie Pensylwanii. Kilkakrotnie przebywałem w tej placówce jako tzw. *visiting scientist* i mamy wiele wspólnych publikacji. Korzenie rodziny Jaya

Amsterdam znajdują się w miejscowości Mstów koło Częstochowy. Udało mi się uzyskać wiele certyfikatów urodzeń i ślubów jego krewnych, m.in. certyfikat urodzenia jego dziadka Fejwela Amsterdama. Jay Amsterdam jest członkiem Rady Naukowej „Psychiatrii Polskiej” i autorem publikującym na łamach tego pisma.

Badania wykonane w Filadelfii stanowiły podstawę mojej rozprawy habilitacyjnej. W roku 1980 uzyskałem stopień doktora habilitowanego za pracę *Badanie transportu litu przez błonę komórkową w chorobie afektywnej dwubiegunowej na modelu krwinki czerwonej*.

W roku 1985 objąłem funkcję kierownika Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, którą sprawowałem przez 10 lat. Bezpośrednio przed przeniesieniem się do Bydgoszczy spędziłem kilka miesięcy na stypendium w Danii, w Kopenhadze i w Aarhus. W tym ostatnim byłem gościem Mogensa Schou, w tym czasie kierownika Psychopharmacology Research Unit w szpitalu Risskov koło Aarhus. Znając moje zainteresowania zagadnieniem transportu kationów, Mogens Schou zapoznał mnie z pracującym na Uniwersytecie w Aarhus Jensem Skou, odkrywcą ATP-azy sodowo-potasowej. Za to odkrycie Jens Skou otrzymał w 1997 roku Nagrodę Nobla.

Po powrocie z Filadelfii kontynuowałem badania nad rolą zaburzeń transportu kationów w chorobach afektywnych. Wykonywałem je zarówno w Poznaniu, w latach 1978–1985, jak i następnie w Bydgoszczy. Dotyczyły one transportu litu przez błonę komórkową oraz oznaczania aktywności ATP-azy sodowo-potasowej. Potwierdzono mniejszą aktywność transportu litu z komórki za pomocą przeciwtransportu lit–sód w chorobie afektywnej, co znalazło odzwierciedlenie w wyższym wskaźniku krwinkowym litu u pacjentów zarówno w epizodzie chorobowym, jak i remisji [51]. W kilku pracach wykazano osłabioną aktywność ATP-azy sodowo-potasowej i w epizodzie maniakalnym, i w epizodzie depresyjnym choroby afektywnej [52, 53].

W 1995 roku wróciłem do Poznania, obejmując kierownictwo Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego, którą to funkcję sprawowałem przez 22 lata. Kontynuowałem poszukiwania w zakresie neurobiologii i psychofarmakologii chorób afektywnych, a jednym z kierunków badawczych eksplorowanych wspólnie z nieodżałowanej pamięci Anną Służewską były studia nad teorią zapalną depresji. Potwierdzono, że w depresji mamy do czynienia z cechami patologicznej aktywacji immunologicznej, takimi jak wzrost stężenia białka C-reaktywnego, alfa-1-glikoproteiny i alfatrypsyny oraz zwiększona sekrecja interleukin prozapalnych, takich jak interleukina 1 i interleukina 6. Jedna z prac na ten temat, w której Ania jest pierwszym autorem, uzyskała do dnia dzisiejszego 345 cytowań w bazie Scopus [54]. W ostatnich latach, we współpracy z ośrodkiem szczecińskim, wykonano w chorobie afektywnej dwubiegunowej ocenę komórek macierzystych VSELs (*Very-Small-Embryonic-Like Stem Cells*) oraz markerów neuronalnych i glejowych. Stwierdzono, że w chorobie tej mamy do czynienia z nadmierną aktywacją procesów regeneracyjnych i zapalnych, przejawiających się zwiększonym stężeniem komórek VSEL oraz ekspresją mRNA markerów neuronalnych i glejowych we krwi obwodowej. Zwiększony poziom VSELs korelował z długością choroby, wskazując, że może to być marker jej rozwoju [55].

W Bydgoszczy przeprowadzono szereg badań osi LPPN, stosując test hamowania deksametazonem. Stwierdzono m.in. zależność wyników testu od płci oraz pory roku

[56, 57]. W Poznaniu wykonano natomiast jedno z nielicznych na świecie badań, stosując test kortykoliberyna (CRH)–deksametazon. Wykazano w nim, że dysregulacja osi LPPN w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej jest większa niż w epizodzie depresji nawracającej [58]. Praca na ten temat uzyskała dotychczas 178 cytowań w bazie Scopus.

We współpracy z Zakładem Neuropsychologii Akademii Medycznej w Bydgoszczy kierowanym przez prof. Alinę Borkowską wykonano kilka badań zaburzeń funkcji poznawczych w chorobach afektywnych. Najważniejsze z nich, które dotychczas w bazie Scopus osiągnęło 171 cytowań, dotyczy większego nasilenia zaburzeń poznawczych w epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z depresją okresową [59].

W 1999 roku przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu powołano Pracownię Badań Genetycznych w Psychiatrii pod kierownictwem prof. Joanny Hauser, co przyczyniło się do rozwoju projektów badawczych w zakresie chorób afektywnych. Spośród prac typu *case-control* wykonanych metodą tzw. genów kandydujących (*candidate gene*) można wymienić stwierdzenie asocjacji choroby afektywnej dwubiegunowej z polimorfizmem genu kinazy tyrozynowej FYN, która uczestniczy w interakcji między *BDNF* a receptorem glutaminergicznym NMDA [60]. W innej pracy stwierdzono taką asocjację z polimorfizmem genu beta-syntazy cystationiny, biorącej udział w syntezie homocysteiny [61]. W poprzednim artykule tryptyku mówiłem o badaniu genu metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*MMP-9*) w schizofrenii, gdzie po raz pierwszy w świecie wykazaliśmy asocjację z tą chorobą polimorfizmu 1562C/T genu *MMP-9* zlokalizowanego na chromosomie 20q13.12. Studium typu *case-control* wykonaliśmy też w chorobie afektywnej dwubiegunowej, porównując 416 pacjentów z tą chorobą i 558 osób zdrowych, również stwierdzając asocjację z polimorfizmem 1562C/T genu *MMP-9*. W odróżnieniu jednak od schizofrenii, gdzie odnotowano przewagę allelu C, w chorobie afektywnej zaobserwowano większą częstość allelu T [62].

W Klinice Psychiatrii Dorosłych przeprowadzono wiele badań dotyczących roli *BDNF* w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych. W niektórych z nich zastosowano jednocześnie metodykę neuropsychologiczną i molekularno-genetyczną. Jako pierwsi na świecie wykazaliśmy, że u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową 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 [63]. Stwierdzono, że zjawisko to jest charakterystyczne tylko dla choroby afektywnej dwubiegunowej, natomiast nie występuje w schizofrenii i u osób zdrowych [64]. Ponieważ w tym czasie wykazano, że genotyp Val/Val może predysponować do wystąpienia choroby afektywnej dwubiegunowej, nasze wyniki mogą wskazywać na ewolucyjne *trade-off*, gdzie predyspozycja do choroby wiąże się z większą sprawnością poznawczą u osób chorych. Ocena stężenia *BDNF* w surowicy wykazała, że jest ono niższe w okresie epizodu depresji, zarówno jedno-, jak i dwubiegunowej, w porównaniu z remisją, a w epizodzie choroby stwierdzono ujemną korelację między poziomem *BDNF* a nasileniem depresji [65].

W pierwszej dekadzie XXI wieku przeprowadzono w naszym kraju dwa duże badania epidemiologiczne chorób afektywnych, których byłem koordynatorem. Re-

alizacja obu z nich była możliwa dzięki grantowi badawczemu uzyskanemu z firmy farmaceutycznej Sanofi. W roku 2002 wykonano ocenę rozpowszechnienia zaburzeń dwubiegunowych, z zastosowaniem obowiązujących kryteriów diagnostycznych DSM-IV dla choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i II oraz zaproponowanych kryteriów spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej. Obok mnie krajowym koordynatorem był kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu Andrzej Kiejna. Badanie, które otrzymało akronim DEP-BI (*DEP*ression-*BI*polar), miało na celu ocenę częstości występowania zaburzeń dwubiegunowych wśród chorych na depresję aktualnie pozostających pod ambulatoryjną opieką psychiatrów. Uczestniczyło w nim 96 psychiatrów reprezentujących wszystkie województwa naszego kraju (od 2 do 12 psychiatrów z poszczególnych województw), z których każdy włączył do badania 7–10 pacjentów w wieku 18–65 lat, z przebyłym przynajmniej jednym epizodem depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej. Końcowa analiza obejmowała 880 osób. Uzyskane wyniki wykazały, że u ponad 60% badanych pacjentów, którzy leczyci się u polskich psychiatrów z powodu depresji, występowały cechy zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Choroba afektywna dwubiegunowa typu I występowała o 10% częściej u mężczyzn, a typu II o 10% częściej u kobiet. Kryteria spektrum dwubiegunowego spełniało 12% pacjentów, przy podobnym odsetku mężczyzn i kobiet [66]. W grupie zaburzeń dwubiegunowych częściej występowała depresja o wczesnym początku (przed 25. rokiem życia), depresja atypowa (z nadmierną sennością i nadmiernym łaknieniem), depresja z objawami psychotycznymi, depresja poporodowa i depresja, w której leczenie lekami przeciwdepresyjnymi nie przyniosło zadowalających wyników (tzw. depresja lekooporna) [67].

Badanie wykonane w roku 2007, które otrzymało akronim TRES-DEP (*Treatment-RESistant Depression*), miało na celu ocenę cech dwubiegunowości u chorych na depresję. Obok mnie krajowymi koordynatorami byli Andrzej Kiejna, kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, oraz Dominika Dudek, która aktualnie jest kierownikiem Katedry Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, redaktorem naczelnym „Psychiatrii Polskiej” oraz prezesem-elektem Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. W projekcie uczestniczyło 150 ośrodków psychiatrycznych z wszystkich regionów Polski, a każdy ośrodek włączył 5 pacjentów w wieku 18–77 lat z depresją lekooporną i 5 z depresją nielekooporną. Stosowane były skale MDQ (*Mood Disorder Questionnaire* – MDQ) [68] i *Hypomania Checklist-32* (HCL-32) [43], których polskie wersje opracowano w trakcie prowadzonego badania [69, 70]. Końcowa analiza obejmowała 1051 pacjentów (299 mężczyzn, 752 kobiety). W grupie tej kryteria „dwubiegunowości” według HCL-32 spełniło 37,5% badanych, a według MDQ – 20% badanych. Osoby, które uzyskały pozytywne wyniki w skalach HCL-32 i MDQ, charakteryzowały się większym obciążeniem zaburzeniami psychicznymi (depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, alkoholizm, próby samobójcze) oraz cięższym przebiegiem choroby (wcześniejszy początek choroby, większa liczba epizodów depresyjnych, większa liczba hospitalizacji i większa liczba prób samobójczych). Istotnie większe nasilenie cech dwubiegunowości mierzone skalami HCL-32 i MDQ występowało w grupie pacjentów z depresją, w której działanie leków przeciwdepresyjnych było mniej korzystne [71].

Twórcą skali psychometrycznej HCL-32 jest Jules Angst, prawdopodobnie najwybitniejszy żyjący badacz chorób afektywnych, którego przyjaźń i współpracę w ostatnich dwóch dekadach niezwykle sobie cenię. Jules Angst jest emerytowanym profesorem psychiatrii na Uniwersytecie w Zurychu. W poprzednim rozdziale przybliżyłem jego olbrzymi wkład do diagnostyki i kliniki chorób afektywnych. Jules Angst uczestniczył w licznych konferencjach naukowych w naszym kraju i w wielu zjazdach Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego. W roku 2014 był wykładowcą corocznej konferencji „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” organizowanej przez wydawnictwo Termedia w Poznaniu, na której miał wykład na temat klasyfikacji zaburzeń afektywnych. W grudniu 2016 roku świętowano w Zurychu jubileusz jego 90. urodzin. Na tę okazję wręczyłem mu kopię publikacji w „Psychiatrii Polskiej” pierwszego badania wykonanego w Polsce przez ośrodek poznański i ośrodek krakowski za pomocą zmodyfikowanej skali hipomanii (HCL-33) składającej się z wersji dla pacjenta i dla jego bliskiej osoby [72].

Jako kierownik Kliniki Psychiatrii Dorosłych uczestniczyłem w opracowaniu polskich wersji skal osobowości, takich jak *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego-Autoquestionnaire* (TEMPS-A) i *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences* (O-LIFE). Twórcą pierwszej z nich jest wspomniany już wybitny badacz choroby afektywnej dwubiegunowej Hagop Akiskal [47]. Ocenia ona pięć temperamentów, które mogą występować w chorobach afektywnych: cyklotymiczny, hipertymiczny, drażliwy, lękowy i depresyjny. Opracowanie i walidacja polskiej wersji skali wykonane zostały przy współpracy Zakładu Neuropsychologii Klinicznej Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, kierowanego przez prof. Alinę Borkowską [73]. Skala O-LIFE, którą skonstruował zespół kierowany przez brytyjskiego psychologa Gordona Claridge’a, ocenia takie wymiary schizotypii, jak niezwykle doznania, dezorganizacja poznawcza, introwersja i anhedonia oraz zachowania impulsywne i niezgodne z regułami [74]. Jej polska wersja została opracowana w Klinice Psychiatrii Dorosłych [75]. Obie skale były szeroko używane w licznych badaniach klinicznych i farmakologicznych przeprowadzanych w naszym ośrodku.

Jak wiadomo, choroba afektywna dwubiegunowa wykazuje nadreprezentację wśród twórców i artystów. W badaniu przeprowadzonym w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu ujawniono, że pacjenci z tą chorobą przejawiają wyższe wskaźniki kreatywności w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej; zaobserwowano również związek między kreatywnością a cechami schizotypii mierzonymi skalą O-LIFE [76]. Za pracę doktorską na ten temat Paulina Klonowska uzyskała nagrodę Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego na zjeździe w Poznaniu w 2010 roku.

Przeprowadzono również ocenę wpływu traumy wczesnodziecięcej na występowanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej. W porównaniu z grupą kontrolną pacjenci z tą chorobą 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 [77].

Na niekorzystny przebieg choroby najbardziej wpływało nadużycie i zaniedbanie emocjonalne [78].

Prowadzone przez nas studia nad procesami poznania społecznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej wykazały deficyt w zakresie mentalizacji (teorii umysłu) zarówno w epizodzie maniakałnym, jak i depresyjnym, co potwierdza wyniki innych autorów [79]. Natomiast jako pierwsi zaobserwowaliśmy, że w stanie maniakałnym może dochodzić do wzmożenia procesów empatii afektywnej [80].

We współpracy z ośrodkiem krakowskim przeprowadzono badania chronobiologiczne choroby afektywnej dwubiegunowej z zastosowaniem skali BRIAN (*Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry*). Wykazano w nich zaburzenia rytmów mierzonych tą skalą u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową oraz korelację z temperamentami afektywnymi i wymiarami schizotypii [81, 82]. Twórcą skali BRIAN jest Flavio Kapczinski, znakomity psychiatra brazylijski młodego pokolenia, potomek emigranta z Polski, który przybył do Brazylii w końcu XIX wieku. Flavio Kapczinski kierował badaniami zaburzeń afektywnych w Porto Alegre w Brazylii, gdzie go odwiedziłem w 2011 roku. W roku 2012 był wykładowcą konferencji „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” w Poznaniu. Od kilku lat jest kierownikiem programu studiów nad chorobą afektywną dwubiegunową w MacMasters University w Hamilton w Kanadzie. Jest autorem wielu prac dotyczących neurobiologii tej choroby, jak również proponentem koncepcji etapów jej przebiegu (*staging*) [83].

Ukoronowaniem mojego zafascynowania chorobą afektywną dwubiegunową stała się książka *Oblicza choroby maniakałno-depresyjnej*, opublikowana przez poznańskie wydawnictwo Termedia w roku 2008, 2009, a jej trzecie, rozszerzone i uzupełnione wydanie ukazało się w roku 2018 [84]. Drugie wydanie książki uzyskało natomiast wersję angielską [85] i rosyjską [86].

Razem z Janem Jaraczem opracowałem *Leksykon manii i depresji* wydany przez wydawnictwo Termedia w roku 2010 [87]. Wspólnie z Dominiką Dudek i Marcinem Siwkim zredagowałem książki: *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne* [88] oraz *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne* [89].

Badania nad chorobą afektywną dwubiegunową przyniosły mi międzynarodowe uznanie, co znalazło wyraz w licznych nagrodach. W roku 2012 uzyskałem Lifetime Achievement Award of European Bipolar Forum, a w roku 2015 – Lifetime Achievement Award in Biological Psychiatry od World Federation of the Societies of Biological Psychiatry. W roku 2018 otrzymałem Mogens Schou Research Award od International Society of Bipolar Disorder. Na konferencji ISBD w Mexico City do nagrody przedstawiał mnie Robert Post, wybitny znawca chorób afektywnych, twórca hipotezy „kindlingu” w patogenezie tych zaburzeń [90].

Tak więc moje półwiecze pracy w charakterze psychiatry zajmującego się chorobą afektywną dwubiegunową mogę ocenić jako wielce satysfakcjonujące.

Piśmiennictwo

1. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 6 Auflage. Leipzig: Barth; 1899.
2. Angst J. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen*. Berlin: Springer; 1966.
3. 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.
4. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence*. Am. J. Psychiatry 1965; 122(5): 509–522.
5. Bunney WE Jr, Davis JM. *Norepinephrine in depressive reactions. A review*. Arch. Gen. Psychiatry 1965; 13(6): 483–494.
6. Bunney WE Jr. *The current status of research in the catecholamine theories of affective disorders*. Psychopharmacol. Commun. 1975; 1(6): 599–609.
7. Coppen A. *Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes*. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1969; 72(2): 173–180.
8. Lapin IP, Oxenkrug GF. *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect*. Lancet 1969; 1(7586): 132–136.
9. Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C. *Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders?* J. Affect. Disord. 1991; 23(1): 1–7.
10. 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.
11. Naylor GJ, Dick DA, Dick EG, Le Poidevin D, Whyte SF. *Erythrocyte membrane cation carrier in depressive illness*. Psychol. Med. 1973; 3(4): 502–508.
12. Naylor GJ, Dick DA, Dick EG, Worrall EP, Peet M, Dick P. *Erythrocyte membrane cation carrier in mania*. Psychol. Med. 1976; 6(4): 659–663.
13. 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.
14. Carta MG, Sorbello O, Moro MF, Bhat KM, Demelia E, Serra A i wsp. *Bipolar disorders and Wilson's disease*. BMC Psychiatry 2012; 12: 52.
15. Maes M, Carvalho AF. *The compensatory immune-regulatory reflex system (CIRS) in depression and bipolar disorder*. Mol. Neurobiol. 2018; 55(12): 8885–8903.
16. Fries GR, Walss-Bass C, Bauer ME, Teixeira AL. *Revisiting inflammation in bipolar disorder*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2019; 177: 12–19.
17. 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.
18. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. *A molecular and cellular theory of depression*. Arch. Gen. Psychiatry 1997; 54(7): 597–606.
19. Bleuler M. *Psychiatrie und Endokrinologie. Geschichte ihrer Beziehungen in den letzten dreissig Jahren*. Acta Psychiatr. Scand. 1965; 41(3): 411–418.
20. 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.

21. Menke A. *Is the HPA axis as target for depression outdated, or is there a new hope?* Front. Psychiatry 2019; 10: 101.
22. Carroll BJ. *The dexamethasone suppression test for melancholia.* Br. J. Psychiatry 1982; 140: 292–304.
23. 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.
24. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski J. *Negatywne doświadczenia dziecięce a powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej.* Psychiatr. Pol. 2016; 50(5): 989–1000.
25. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. *Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment.* Pharmacol. Rep. 2019; 71(1): 112–120.
26. Tichomirowa MA, Keck ME, Schneider HJ, Paez-Pereda M, Renner U, Holsboer F i wsp. *Endocrine disturbances in depression.* J. Endocrinol. Invest. 2005; 28(1): 89–99.
27. Mendlewicz J, Linkowski P, Guroff JJ, Van Praag HM. *Color blindness linkage to bipolar manic-depressive illness. New evidence.* Arch. Gen. Psychiatry 1979; 36(13): 1442–1447.
28. 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.
29. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H i wsp. *Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene.* Science 2003; 301(5631): 386–389.
30. Mullins N, Lewis CM. *Genetics of depression: Progress at last.* Curr. Psychiatry Rep. 2017; 19(8): 43.
31. Ikeda M, Saito T, Kondo K, Iwata N. *Genome-wide association studies of bipolar disorder: A systematic review of recent findings and their clinical implications.* Psychiatry Clin. Neurosci. 2018; 72(2): 52–63.
32. Goodnick PJ. *The use of nimodipine in the treatment of mood disorders.* Bipolar Disord. 2000; 2(3 Pt 1): 165–173.
33. Falret JP. *Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé.* Bulletin de l'Académie de Médecine 1854; 19: 382–415.
34. Dunner DL, Fieve RR. *Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure.* Arch. Gen. Psychiatry 1974; 30(2): 229–233.
35. Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. *Heritable factors in the severity of affective illness.* Biol. Psychiatry 1976; 11(1): 31–42.
36. Parker G, Tavella G, Ricciardi T, Hadzi-Pavlovic D, Alda M, Hajek T i wsp. *Refined diagnostic criteria for the bipolar disorders: Phase two of the AREDOC project.* J. Affect. Disord. 2020 (w druku).
37. Fieve RR, Meltzer H, Dunner DL, Levitt M, Mendlewicz J, Thomas A. *Rubidium: Biochemical, behavioral, and metabolic studies in humans.* Am. J. Psychiatry 1973; 130(1): 55–61.
38. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic depressive illness.* Oxford: Oxford University Press; 1990.
39. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression,* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
40. 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.
41. Angst J. *Recurrent brief depression. A new concept of depression.* Pharmacopsychiatry 1990; 23(2): 63–66.

42. Angst A. *The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder*. J. Affect. Disord. 1998; 50(2–3): 143–151.
43. 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.
44. Angst J, Grobler C. *Unipolar mania: A necessary diagnostic concept*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015; 265(4): 273–280.
45. Akiskal HS. *Dysthymia: Clinical and external validity*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1994; 383: 19–23.
46. Akiskal HS, Pinto O. *The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV*. Psychiatr. Clin. North Am. 1999; 22(3): 517–534.
47. 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.
48. Paykel ES, Brugha T, Fryers T. *Size and burden of depressive disorders in Europe*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2005; 15(4): 411–423.
49. 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.
50. Rybakowski J, Sowiński J. *Free-thyroxine index and absolute free-thyroxine in affective disorders*. Lancet 1973; 1(7808): 889.
51. 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.
52. Rybakowski J, Potok E, Strzyzewski W. *Decreased activity of ouabain-dependent sodium and potassium fluxes in erythrocytes during depression and mania*. Act. Nerv. Super. (Praha) 1983; 25(1): 72–74.
53. Rybakowski JK, Lehmann W. *Decreased activity of erythrocyte membrane ATPases in depression and schizophrenia*. Neuropsychobiology 1994; 30(1): 11–14.
54. 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.
55. 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.
56. Płocka M, Matkowski K, Lehmann W, Kanarkowski R, Rybakowski J. *Test hamowania dekсамetazonem u mężczyzn i kobiet z depresją endogenną i schizofrenią*. Psychiatr. Pol. 1992; 26(5): 373–380.
57. Rybakowski J, Płocka M. *Seasonal variations of the dexamethasone suppression test in depression compared with schizophrenia: A gender effect*. J. Affect. Disord. 1992; 24(2): 87–91.
58. 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.
59. Borkowska A, Rybakowski JK. *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar*. Bipolar. Disord. 2001; 3(2): 88–94.
60. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibinska M, Dmitrzak-Weglarczyk M, Leszczynska-Rodziewicz A, Wilkosc M i wsp. *FYN kinase gene: Another glutamatergic gene associated with bipolar disorder?* Neuropsychobiology 2009; 59(3): 178–183.

61. 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.
62. 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.
63. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski 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.
64. Rybakowski JK, Borkowska A, Skibinska 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.
65. Filuś J, Rybakowski J. *Badania stężenia czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) w surowicy krwi u chorych na depresję.* *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2009; 25(1): 23–29.
66. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression.* *J. Affect. Disord.* 2005; 84(2–3): 141–147.
67. Rybakowski JK, Suwalska A, Lojko D, Rymaszewska J, Kiejna A. *Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: Results of the Polish DEP-BI study.* *Psychopathology* 2007; 40(3): 153–158.
68. Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr i wsp. *Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire.* *Am. J. Psychiatry* 2000; 157(11): 1973–1875.
69. Kiejna A, Pawłowski T, Dudek D, Lojko D, Siwek M, Roczeń R i wsp. *The utility of Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar diathesis in treatment-resistant depression.* *J. Affect. Disord.* 2010; 124(3): 270–274.
70. Rybakowski JK, Angst J, Dudek D, Pawłowski T, Łojko D, Siwek M, Kiejna A. *Polish version of the Hypomania Checklist (HCL-32) scale: The results in treatment-resistant depression.* *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 260(2): 139–144.
71. Rybakowski JK, Dudek D, Pawłowski T, Łojko D, Siwek M, Kiejna A. *Use of the Hypomania Checklist-32 and the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity in 1051 patients with major depressive disorder.* *Eur. Psychiatry* 2012; 27(8): 577–581.
72. Łojko D, Dudek D, Angst J, Siwek M, Michalak M, Rybakowski J. *The 33-item Hypomania Checklist (HCL-33) – A study of the consistency between self- and external assessments in Polish bipolar patients.* *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(6): 1085–1092.
73. Borkowska A, Rybakowski JK, Drozd W, Bielinski M, Kosmowska M, Rajewska-Rager A i wsp. *Polish validation of the TEMPS-A: The profile of affective temperaments in a college student population.* *J. Affect. Disord.* 2010; 123(1–3): 36–41.
74. Claridge G, McCrery C, Mason O, Bentall R, Boyle G, Slade P i wsp. *The factor structure of 'schizotypal' traits: A large replication study.* *Br. J. Clin. Psychol.* 1996; 35(1): 103–115.
75. Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. *The assessment of schizotypy by the O-LIFE (Oxford-Liverpool Inventory for Feelings and Experiences) in patients with schizophrenia and affective disorders.* *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(6): 1147–1156.
76. Rybakowski JK, Klonowska P. *Bipolar mood disorder, creativity and schizotypy: An experimental study.* *Psychopathology* 2011; 44(5): 296–302.

77. 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
78. Jaworska-Andryszewska P, Rybakowski JK. *Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment*. *Pharmacol. Rep.* 2019; 71(1): 112–120.
79. Bodnar A, Rybakowski JK. *Mentalization deficit in bipolar patients during an acute depressive and manic episode: Association with cognitive functions*. *Int. J. Bipolar Disord.* 2017; 5: 38.
80. Bodnar A, Rybakowski JK. *Increased affective empathy in bipolar patients during a manic episode*. *Braz. J. Psychiatry* 2017; 39(4): 342–345.
81. Dopierala 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.
82. Dopierala E, Chrobak A, Kapczinski F, Michalak M, Tereszko A, Ferencztajn-Rochowiak E i wsp. *A study of biological rhythm disturbances in Polish remitted bipolar patients using the BRIAN, CSM, and SWPAQ scales*. *Neuropsychobiology* 2016; 74(2): 125–130.
83. 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.
84. Rybakowski J. *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej*, wyd. 3 uaktualnione. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2018.
85. Rybakowski J. *The faces of manic-depressive illness*. Poznań: Termedia Publishers; 2009.
86. Rybakowski J. *Liki maniakalno-depresywnego rasstrojstva*. Moskwa: Isdatelstwo DOM; 2018.
87. Rybakowski J, Jaracz J. red. *Leksykon depresji i manii*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2010.
88. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J red. *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania diagnostyczne*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2012.
89. Dudek D, Siwek M, Rybakowski J red. *Choroba afektywna dwubiegunowa – wyzwania terapeutyczne*. Poznań: Termedia Wydawnictwo Medyczne; 2013.
90. Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149(8): 999–1010.

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

Otrzymano: 4.05.2020
Zrecenzowano: 31.05.2020
Przyjęto do druku: 31.05.2020