

Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Staging of bipolar affective illness

Ewa Ferensztajn, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

Summary

The concept of staging as a description of clinical advancement of illness is prevalent and commonly used in medicine. Regarding bipolar mood disorder (BD) a staging model assumes a progression from prodromal (at-risk) to more severe and treatment-refractory conditions. Four different staging models of BD have been proposed. The concept of Robert Post's is based on the phenomenon of kindling and neurosensitization, assuming a role of stressors in triggering the first episode of illness, with subsequent persistent changes in the activity of neurones, greater vulnerability to relapse and worse response to treatment. The concept of Anne Duffy's is based on the research of high risk bipolar offspring and describes the early development of the illness as successive stages, i.e. non-mood disorders, minor mood disorders and acute episodes of illness, starting in childhood, with an attempt to distinguish subtypes of the disease depending on the parent's response to prophylactic lithium treatment. The model of Michael Berk's has been constructed in parallel to the therapeutic algorithms and classifies the stages of illness based on clinical features, prognosis, and response to treatment. It also identifies high risk individuals, highlights need of early intervention and is proposed as a course specifier for BD. The model of Flavio Kapczinski's is based on a phenomenon of allostatic load and evaluation of the changes of biomarkers and cognitive functions during the episode and between episodes. A significant consequence of introducing the staging model is employing treatment which is adequate to a stage of the illness. The model underlines a necessity of early intervention and defines the first episode of the illness as a critical target of it, in a hope to a possibility of prevention against neuroanatomical, neuropsychological, clinical and functional consequence of the illness.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, etapy przebiegu, allostaza

Key words: bipolar disorder, staging, allostasis

Wstęp

Angielskie słowo staging używane jest w medycynie do opisu stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Koncepcja stagingu w medycynie jest szeroko stosowana, ma dobrze udokumentowaną wartość dla ustalenia postępowania i prowadzenia leczenia przede wszystkim nowotworów złośliwych (klasyfikacja TNM) [1], ale też wielu in-

nych chorób somatycznych, np. niewydolności serca (*klasyfikacja Killipa-Kimballa*) czy niewydolności wątroby (*klasyfikacja Childa-Pugha*).

Modele stagingu są użyteczne, jeśli zaburzenie wykazuje specyficzny przebieg – od stadiów początkowych (zwykle łagodniejszych) do cięższych i trudniejszych do leczenia. Sytuacja taka jest powszechna również w wielu zaburzeniach psychicznych, w tym w chorobie afektywnej dwubiegunowej [2]. Użycie modelu stagingu w psychiatrii zostało zaproponowane przez Favę i Kellnera [3] w 1993 roku, którzy postulowali jego użyteczność dla opisu chorób, takich jak schizofrenia, choroby afektywne oraz zaburzenia lękowe. W kolejnych latach przedstawiono propozycję zastosowania tego modelu dla schizofrenii [4], zaburzeń depresyjnych nawracających [5] czy uzależnienia od alkoholu [6], natomiast propozycje dla choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) pojawiły się stosunkowo niedawno.

Obecny model stagingu ChAD w dużym stopniu opiera się na koncepcji allostazy i obciążenia allostycznego. Może też być próbą wyjaśnienia podłoża neurobiologicznego choroby w oparciu o zmiany poziomów biomarkerów i ocenę funkcji poznawczych. Jego zwolennicy uważają, że wyróżnienie klinicznych stadiów choroby mogłoby mieć znaczenie heurystyczne dla wprowadzania optymalnych interwencji leczniczych najbardziej skutecznych w poszczególnych stadiach choroby. Z koncepcji „neuroprogresji” ChAD wynika założenie, że wczesne stadia mają lepszą prognozę i wymagają prostszego leczenia, gdyż w wielu badaniach wykazano lepszą reakcję na leczenie, jeśli zostało ono rozpoczęte na wczesnym etapie przebiegu choroby [7, 8, 9]. Badania stagingu ChAD znajdują odzwierciedlenie w postulowanych zmianach nowej klasyfikacji DSM-V, gdzie zaproponowano, aby model stagingu stał się wyróżnikiem przebiegu ChAD (course specifier).

Allostaza i obciążenie allostyczne

Termin „allostaza” został użyty po raz pierwszy w 1988 roku przez Sterlinga i Eyer [10], a następnie idea ta została rozszerzona przez McEwena i Stellar [11], tworząc nową perspektywę badań nad stresem i jego konsekwencjami. W myśl koncepcji tych badaczy układy adaptacyjne (allostatyczne) organizmu umożliwiają wprowadzenie i utrzymanie nowego stanu równowagi – w odpowiedzi na destabilizujące zmiany środowiskowe oraz czynniki patogenetyczne. Jest to ciąg zmian wieloukładowych, które mają zapewnić utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego. Zdolność do osiągnięcia stabilizacji poprzez taką zmianę nazywana jest allostazą [12].

Pomimo że mechanizmy adaptacyjne mają za zadanie działać ochronnie, istnieje pewien koszt ponoszony przez organizm związany z reorganizacją parametrów wewnętrznych, szczególnie jeśli stan allostazy przedłuża się w wyniku utrzymywania się niekorzystnego wpływu czynników patogenetycznych. Pojawienie się w związku z tym procesem negatywnych skutków zdrowotnych nazywane jest obciążeniem allostycznym (AL, allostatic load), a termin ten został zaproponowany, aby wyjaśnić obraz skumulowanych, wielosystemowych strat fizjologicznych ponoszonych przez organizm, wymaganych do utrzymania stanu równowagi. Ponadto przy istnieniu dodatkowych obciążeń, takich jak stresowe wydarzenia życiowe czy współistniejące choroby

ogólnoustrojowe, obciążenie allostyczne zwiększa się dramatycznie, powodując nasilenie procesów patologicznych. Efekty AL kumulują się i są najbardziej zaznaczone podczas procesu starzenia się organizmu oraz sytuacji ostrego i przewlekłego stresu, a jego skutki widoczne są w funkcjonowaniu układów organizmu, w największym stopniu odpowiadających za adaptację do środowiska zewnętrznego. Na przykład glikokortykosteroidy promują allostazę poprzez regulację dostępności związków energetycznych. Jednakże przewlekle podwyższone poziomy steroidów nadnerczowych, będące skutkiem nadaktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, mogą powodować insulinooporność, cukrzycę, miażdżycę i nadciśnienie. Pacjenci z większym AL mają podwyższone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, pogorszenia funkcjonowania fizycznego i poznawczego oraz ogólnej umieralności [13].

Koncepcja AL może być użyteczna w zrozumieniu wielu aspektów patofizjologii ChAD, oraz w wyjaśnieniu podatności na stres, upośledzenia poznawczego, wysokich wskaźników współtowarzyszących chorób somatycznych i zwiększonej umieralności towarzyszących tej chorobie. Koncepcję AL próbowano zastosować również do choroby Alzheimera [14], zespołu stresu pourazowego [15] oraz ciężkich zaburzeń depresyjnych [16]. Obecnie proponowana hipoteza ChAD jako choroby wynikającej z kumulacji procesu allostazy [17] zakłada, że AL wzrasta stopniowo – wraz z czasem trwania choroby, natężeniem stresorów oraz liczby epizodów afektywnych. Do tzw. markerów allostazy zalicza się m.in. czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN), parametry stresu oksydacyjnego, aktywność czynników neurotrofowych oraz występowanie zmian neuroobrazowych. Zakres zmian w poziomie tych markerów pozwalałby wyróżnić poszczególne etapy przebiegu choroby różniące się obrazem klinicznym, rokowaniem i reakcją na leczenie. Kontinuum neuroprogresji choroby rozpoczyna się od stadiów prodromalnych (at-risk), przechodząc do coraz bardziej ciężkich i opornych na leczenie.

Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: koncepcja kindlingu

W 1992 roku amerykański psychiatra Robert Post przedstawił rewolucyjną wówczas koncepcję kindlingu (rozniecania) dla wyjaśnienia patomechanizmu chorób afektywnych [18]. Był to pierwszy model przebiegu choroby mający za podstawę teoretyczną udział czynników zarówno psychospołecznych (stresowych), jak i neurobiologicznych w wyzwalaniu epizodów choroby, pozwalający na integrację podejścia biologicznego i psychospołecznego. Model ten postulował końcowy mechanizm na poziomie molekularnym, związany z transkrypcją genów i następową ekspresją neuroprzekazników.

Teoria Posta zakładała, że największą rolę w wyzwalaniu pierwszego epizodu choroby odgrywają czynniki psychospołeczne. W oparciu o swoje wcześniejsze badania nad zjawiskami elektrofizjologicznymi w przebiegu chorób afektywnych [19] badacz ten przedstawił koncepcję neurosensytyzacji, czyli uwrażliwienia neuronów, w odniesieniu do czynników stresowych i neurobiologicznych procesów choroby. Zakłada ona, że wielokrotne epizody choroby prowadzą do trwałych zmian w aktywności i funkcjonowaniu neuronów, które mogą powodować większą podatność na

nawrót choroby i słabszą reakcją na leczenie. Powoduje to, że wyzwalanie kolejnych epizodów odbywa się częściowo spontanicznie, bez związku z czynnikami stresowymi [20], a choroba może przybierać obraz szybkiej zmiany faz (rapid-cycling) z coraz większą opornością na leczenie. Zgodnie z tym założeniem zależność między stresowymi wydarzeniami życiowymi a wystąpieniem epizodu choroby maleje wraz z każdym nowym nawrotem. Wyniki dalszych badań potwierdziły częstsze występowanie niekorzystnych wydarzeń życiowych u osób z pierwszym epizodem depresji oraz efekt „uwrażliwienia”, gdzie, przy mniejszym nasileniu stresu, każdy kolejny epizod depresji predysponuje do następnego [21].

Badania neurofizjologiczne wykazały podobieństwa w patomechanizmie między padaczką a ChAD w zakresie zjawiska kindlingu dotyczącego ciała migdałowatego. Umożliwia to lepsze zrozumienie zjawiska zwiększania częstości nawrotów, zmiany fazy (switch) czy szybkiej zmiany fazy (rapid cycling) [22] oraz mechanizmów terapeutycznych zabiegów elektrowstrząsowych [23], a także leków przeciwpadaczkowych (np. karbamazepiny [24] w terapii zaburzeń afektywnych). Badania nad działaniem alkoholu i kokainy wykazały, że pobudzają one proces kindlingu, co może wpływać na indukcję epizodów maniakalnych.

Od początku Post postulował konieczność wczesnej interwencji w celu zapobiegania progresji choroby. W dalszych publikacjach rozwijał zagadnienie nawrotowości, cykliczności i tolerancji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej w aspekcie koncepcji kindlingu i sensytyzacji, a ostatnio również działania czynników neurotrofowych [25].

Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: badanie osób wysokiego ryzyka

Badaczka kanadyjska Anne Duffy skupiła się na wczesnym przebiegu choroby u potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową [26, 27, 28]. Grupę badaną tzw. wysokiego ryzyka (high-risk), obejmującą potomstwo rodziców z potwierdzoną diagnozą ChAD, poddała 15-letniej obserwacji, wykazując w niej większy odsetek zaburzeń lękowych i zaburzeń snu niż w grupie kontrolnej. Wystąpienie zaburzeń lękowych zwiększało 2,6 raza prawdopodobieństwo wystąpienia choroby afektywnej, a u osób, u których wystąpiła choroba afektywna, odnotowano 2,4 raza większe ryzyko używania substancji psychoaktywnych [29].

Wg Duffy wczesny rozwój choroby przebiega w postaci stadiów klinicznych, obecnych zarówno w dzieciństwie, jak i dorosłości. Opisać go można jako kontinuum od okresu pełnego zdrowia, poprzez występowanie zaburzeń nie związanych z nastrojem, zaburzeń afektywnych o mniejszym nasileniu, aż do wystąpienia ciężkich epizodów choroby, od epizodu depresyjnego, aż do wystąpienia epizodu maniakalnego. Wraz z pojawieniem się pierwszych epizodów choroby rośnie ryzyko nadużywania substancji psychoaktywnych. Szczegółowy podział obejmuje na początku stadium 0 – okres zdrowia bez jakichkolwiek objawów choroby. W stadium 1 pojawiają się zaburzenia psychiczne nie związane z nastrojem (non mood disorders), takie jak zaburzenia lękowe, zaburzenia snu oraz zaburzenia neurorozwojowe, takie jak ze-

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

W obrębie grupy high-risk Duffy wyróżniła dwie podgrupy – potomstwo pochodzące od rodziców z korzystnym profilaktycznym działaniem litu (LiR, lithium responders) oraz potomstwo rodziców z brakiem korzystnego profilaktycznego działania litu (LiNR, lithium non-responders). Okazało się, że w grupie potomstwa LiR w pierwszym stadium choroby występowały jedynie zaburzenia lękowe i zaburzenia snu, natomiast w grupie potomstwa LiNR obserwowano szersze spektrum psychopatologii, dodatkowo obejmujące, oprócz zaburzeń lękowych i snu, zaburzenia neurorozwojowe (ADHD, LD, Cluster A Traits). Ponadto obie grupy różniły się przebiegiem choroby – w grupie potomstwa LiR występował przebieg epizodyczny z okresami remisji, a w grupie potomstwa LiNR przebieg przewlekły bez wyraźnych okresów remisji. Wydzielenie bardziej homogennych podgrup w grupie high-risk, w zależności od reakcji rodzica na stosowanie litu, może identyfikować podtypy choroby afektywnej dwubiegunowej różniące się odmiennym przebiegiem klinicznym oraz podłożem patofizjologicznym. Konsekwencją terapeutyczną podziału zaproponowanego przez Duffy, oprócz konieczności obserwacji pierwszych objawów choroby u dzieci i młodzieży, jest celowość wprowadzenia leczenia normotymicznego na wczesnych etapach choroby. Wykazano, że ChAD u młodzieży może być skutecznie leczona za pomocą monoterapii lekiem normotymicznym [30], a dzieci rodziców LiR również wykazują dobrą odpowiedź terapeutyczną na leczenie litem [31].

Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: analogia do schizofrenii?

Koncepcja badaczy australijskich (Michael Berk i Patrick McGorry) nawiązuje do przebiegu schizofrenii. W swej pracy z 2007 roku Berk i wsp. [32] zaadaptowali do koncepcji choroby afektywnej model opracowany przez McGorry'ego i wsp. [4], który dotyczył w głównej mierze rozwoju schizofrenii.

Poszczególne etapy przebiegu choroby – odmienne pod względem obrazu klinicznego, rokowania i reakcji na leczenie – zostały wyróżnione na podstawie licznych doniesień naukowych wskazujących na neuroprogresję choroby [33]. Zaproponowany model stagingu został też skonstruowany równoległe do algorytmów terapeutycznych. Każde stadium różniące się ekspresją choroby i przebiegiem klinicznym wymaga odmiennego podejścia diagnostycznego, farmakologicznego i psychoterapeutycznego. Model stagingu Michaela Berka zakłada, że zaburzenie zaczyna się okresem wysokiego ryzyka (at-risk), będącym stadium asymptomatycznym, gdzie występuje określony zakres czynników ryzyka – wywiad rodzinny, uzależnienia (stadium 0). Osoby zaczy-

nające przejawiać łagodne lub niespecyficzne zaburzenia nastroju (stadium 1a) mogą zacząć prezentować objawy prodromalne (stadium 1b – ultra high risk). Może dojść do kulminacji procesu patofizjologicznego wyrażonego pierwszym epizodem choroby (stadium 2), którego biegun najczęściej jest depresyjny. Następnie może dojść do pierwszego nawrotu albo do ekspresji podprogowej (stadium 3a) lub pełnej ekspresji klinicznego epizodu (stadium 3b), a następnie choroba przebiega z okresami remisji i nawrotów (stadium 3c). U części osób dochodzi do pełnej poprawy w zakresie stanu klinicznego i uzyskania remisji, natomiast u innych dochodzi do przebiegu przewlekłego, bez okresów remisji lub oporności na leczenie (stadium 4).

Berk zaproponował, że model stagingu ChAD mógłby stać się użytecznym wyróżnikiem przebiegu choroby (course specifier). Zakłada on bowiem różne podejścia terapeutyczne w zależności od etapu choroby. We wczesnych stadiach nacisk będzie położony na wczesną interwencję i tzw. strategię neuroprotektoryjną, natomiast w stadiach późniejszych ważniejsze będzie leczenie rehabilitacyjne niesprawności spowodowanej chorobą. Wczesne rozpoczęcie optymalnej terapii zakłada również prewencję wtórną następstw nieleczonej choroby, m.in. wpływ choroby na relacje rodzinne, rozwój psychoseksualny i zawodowy, tożsamość i koncepcję siebie. Główne cele wynikające z modelu Berka to identyfikacja osób wysokiego ryzyka rozwoju choroby oraz położenie nacisku na wczesną interwencję, w oparciu m.in. o wyniki wskazujące na lepszą reakcję na leczenie litem we wczesnej fazie choroby oraz gorszy efekt tego jonu wraz ze zwiększeniem liczby przebytych epizodów choroby.

Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej: zmiany biomarkerów i funkcji poznawczych

Najnowszą wersję stagingu zaproponowali badacze brazylijscy (Flavio Kapczinski i wsp.) w 2009 roku [34]. Koncepcja ta jest w dużym stopniu oparta na zjawisku allostazy i obciążenia allostatycznego (AL) i postuluje odmienną prezentację obwodowych biomarkerów we wczesnych i późnych stadiach choroby [35–38]. Wyróżnienie poszczególnych stadiów opiera się na fakcie występowania różnego zakresu zmian dotyczących mediatorów obciążenia allostatycznego w zależności od fazy choroby [39]. Rozwój choroby afektywnej dwubiegunowej jako kumulacji procesu allostazy i obciążenia allostatycznego wynika z przekroczenia zdolności adaptacyjnych organizmu i postępu skumulowanych zmian fizjologicznych, prowadząc w konsekwencji do pojawienia się negatywnych skutków klinicznych i biologicznych. Zmiany fizjologiczne przejawiają się w nieprawidłowościach tzw. markerów allostazy, do których zalicza się zaburzenia m.in. w zakresie czynników neurotrofowych, aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, układu odpornościowego oraz stresu oksydacyjnego. Postuluje się, że jako biomarkery mogą służyć również zmiany neuroobrazowe stwierdzane na różnych etapach przebiegu choroby.

Nowością modelu Kapczinskiego i wsp. jest ocena zmiennych klinicznych, współchorobowości, biomarkerów, funkcji poznawczych i funkcjonowania społecznego zarówno w okresie epizodu choroby, jak i między epizodami. Jako najbardziej miarodajny dla zaklasyfikowania stadium choroby, obok liczby przebytych epizodów, uważany jest

stopień zaburzenia funkcjonowania w okresie między epizodami. U części pacjentów przebieg jest złośliwy od początku choroby, u innych epizodyczny z okresami pełnej poprawy, mimo przebycia kilku epizodów choroby, co może być częściowo wyjaśnione przez odmienne mechanizmy podatności i odporności u poszczególnych pacjentów. Wpływ postępującego procesu obciążenia allostacyjnego znajduje potwierdzenie w badaniach nad psychopatologią choroby, w których stwierdza się, że częstość występowania epizodów i ich ciężkość może się zwiększać z czasem trwania choroby oraz z każdym nowym nawrotem, natomiast czas trwania okresów eutymii skraca się, z ryzykiem nawrotu wzrastającym po każdym przeżytym epizodzie afektywnym [40]. Wraz z wielokrotnymi epizodami i dłuższym czasem trwania choroby mechanizmy neuroprotekcji stają się mniej efektywne, szkodliwe efekty zmian biologicznych stają się bardziej widoczne, a odbiciem zmian w czynnikach neurotrofowych i nasilonych procesach proapoptotycznych mogą być zmiany neuroanatomiczne.

Model Kapczinskiego zakłada progresję z fazy utajonej (ultra-high-risk) do stanów cięższych, bardziej opornych na leczenie, spowodowanych kumulacją efektów przebycia ciężkich epizodów, uzależnień, stresów psychicznych i wrodzonej podatności. Model ten składa się z pięciu faz:

Faza latencji – bardzo wysokie ryzyko rozwoju ChAD

Faza latencji definiowana jest przez obecność objawów prodromalnych wskazujących na zwiększone ryzyko rozwoju choroby. Objawy te są zazwyczaj atypowymi objawami depresyjnymi i obejmują hypersomnię, hiperfagię, sezonowość objawów, spowolnienie psychoruchowe, labilność nastroju, drażliwość. Dodatkowo występuje obciążony wywiad rodzinny w kierunku ChAD oraz hipertymiczne/cyklotymiczne cechy temperamentu, natomiast nie ma zaburzenia funkcji poznawczych. Etap ten może być szczególnie istotny dla rozwoju strategii prewencyjnych, w których szczególnie nacisk należy położyć na unikanie stosowania substancji psychoaktywnych.

Stadium I. Pacjenci w tym stadium przechodzą pierwszy epizod hipomanii lub manii. Zwykle osiągają pełne remisje objawowe po epizodach oraz wracają do poziomu funkcjonowania przedchorobowego po zastosowanym leczeniu. Występują podwyższone poziomy biomarkerów takich jak czynnik martwicy guzów (TNF)-alfa i 3-nitrotyrozyna, natomiast nie występują zaburzenia funkcji poznawczych. Monoterapia lekiem normotymicznym jest zwykle wystarczająca dla kontroli objawów i utrzymania klinicznej remisji. Odpowiednie postępowanie farmakologiczne i psychospołeczne może pełnić rolę neuroprotekcyjną. Psychoterapia (głównie połączenie psychoedukacji z elementami terapii poznawczo-behawioralnej) w tym stadium może być szczególnie przydatna, a jej celami byłaby pomoc w akceptacji i zrozumieniu choroby, ulepszenie współpracy w leczeniu i pomoc pacjentowi w radzeniu sobie z medycznymi, osobistymi i społecznymi konsekwencjami choroby [41]. Ważne jest, aby pacjenci utrzymali zdolność do wypełniania adekwatnych do wieku rozwojowego zadań edukacyjnych, zawodowych i socjalnych.

*Stadium II – zmiany kliniczne i biomarkerowe
w okresie pomiędzy epizodami choroby*

Choroba w tym stadium może przebiegać z szybką zmianą faz, a pomiędzy epizodami występują wyraźnie zaznaczone objawy współistniejących zaburzeń psychicznych, takie jak nadużywanie/uzależnienie od alkoholu/narkotyków, zaburzenia lękowe oraz zaburzenia osobowości. Współistniejące zaburzenia powinny być leczone jak najszybciej, ponieważ są potencjalnym czynnikiem destabilizacji stanu psychicznego i związane są z niekorzystnym rokowaniem. W zakresie biomarkerów występują zmiany podobne jak w stadium I, a dodatkowo obniżone poziomy czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (BDNF), które mają tendencję do ustępowania, jeśli choroby współtowarzyszące są odpowiednio leczone. Klinicznie może nie być wykładników upośledzenia poznawczego, jakkolwiek testy neuropsychologiczne mogą ujawnić obniżenie poziomu wykonywanych zadań. Po odpowiednim leczeniu remisja może jeszcze zostać osiągnięta, a pacjenci mogą zostać zaklasyfikowani wtedy ponownie do stadium I.

Pacjenci w tym stadium mogą wymagać rehabilitacji zawodowej, gdyż hospitalizacja i opóźnienie w uzyskaniu całkowitego ustąpienia objawów oraz działania niepożądane leków mogą mieć destrukcyjny wpływ na ich życie zawodowe i społeczne. Wydaje się, że wśród interwencji psychospołecznych korzystne dla pacjentów w tym stadium mogą być elementy terapii poznawczo-behawioralnej i rodzinnej.

*Stadium III – ciężkie upośledzenie
w okresie pomiędzy epizodami oraz zmiany w poziomach biomarkerów*

W stadium tym pacjenci prezentują w okresach między epizodami istotne subkliniczne objawy choroby i/lub istotne zaburzenia funkcji poznawczych. Czas trwania okresów eutymii skraca się, a liczba epizodów choroby wzrasta. Pacjenci mogą doświadczać przetrwałych subklinicznych zaburzeń afektywnych o charakterze depresji lub manii, drażliwości, dysforii, lęku – niezależnie od adekwatnego leczenia. Część z nich może wykazywać istotne zaburzenia funkcji poznawczych lub znaczące upośledzenie funkcjonowania. Pojęcie „znaczące upośledzenie” odnosi się do pacjentów, którzy są niezdolni do pracy lub ich status zawodowy jest znacznie niższy niż oczekiwany ze względu na poziom wykształcenia lub wcześniejsze doświadczenie zawodowe. Zwiększa się stopień współistniejących uzależnień, zaburzeń lękowych oraz ryzyko prób samobójczych w związku z postępującym obciążeniem chorobą oraz świadomością poniesionych strat życiowych. Występowanie częstych epizodów zwiększa prawdopodobieństwo zaburzeń funkcji poznawczych i zmian strukturalnych mózgu, które mogą być wykryte w badaniach neuroobrazowych [42]. Są to m.in. poszerzenie komór bocznych, spadek objętości i ścięczenie istoty szarej w różnych obszarach mózgu oraz ogniska hiperintensywności istoty białej.

Nieprawidłowości w poziomach biomarkerów mogą być związane z dysfunkcją neuronów i gleju. W porównaniu ze stadium drugim występują większe wzrosty TNF-alfa i 3-nitrotyrozyny, podwyższone poziomy reduktazy glutationowej (GR, *glutathione*

reductase) i transferazy S-glutationowej (GST, *glutathione S-transferase*), znaczące obniżenie poziomu BDNF oraz zmiany interleukin IL-6 i IL-10, wykazujące korelację z nasileniem choroby. Dane te pokazują, że zaangażowanie mechanizmów kompensacyjnych związanych ze stresem oksydacyjnym, dłuższy czas trwania choroby oraz przebycie wielokrotnych epizodów mogą być odzwierciedleniem skumulowanego efektu obciążenia chorobą.

Pacjenci w tym stadium przeszli zazwyczaj wiele prób leczenia i narasta u nich lekooporność. Maleje też szansa na pozytywny efekt terapii poznawczo-behawioralnej i psychoedukacji. Leczenie odbywa się najczęściej w specjalistycznych ośrodkach [43] i w większości przypadków wymaga stosowania kombinacji leków normotymicznych I i II generacji [44].

Stadium IV

Występuje tu nasilenie cech typowych dla stadium III oraz zaburzenie funkcji poznawczych prowadzące do postępującej inwalidyzacji, deterioracji, niezdolności do samodzielnej egzystencji. Ogólnie koncepcja biomarkerów stagingu ChAD zakłada, że we wczesnych etapach choroby dochodzi do wzrostu IL-6, IL-10 i TNF-alfa oraz występują wahania poziomu BDNF w zależności od fazy choroby. W późniejszych etapach utrzymuje się wzrost jedynie IL-6 i TNF-alfa, spada natomiast poziom BDNF. Najlepiej zbadanym dotychczas biomarkerem jest BDNF, którego poziomy osoczowe wykazują charakterystyczne ukształtowanie w zależności od fazy choroby i nasilenia stresu oksydacyjnego. Obniżenie poziomów BDNF występuje zarówno w epizodach manii, jaki i depresji oraz jest negatywnie skorelowane z ciężkością objawów choroby. W okresach eutymii poziomy BDNF normalizują się, natomiast przewlekłe obniżone poziomy występują w późniejszych stadiach choroby. Aktywność reduktazy glutationowej i S-transferazy glutationowej – kluczowych enzymów metabolizmu glutationu o właściwościach antyoksydacyjnych – jest zwiększona jedynie w późnym stadium, co jest zgodne z teorią neuroprogresji Posta mówiącą, że upośledzenie mechanizmów adaptacyjnych pojawia się wraz z postępem choroby.

W badaniach przeprowadzonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu wykazano, że jako marker etapów przebiegu ChAD może służyć stężenie w surowicy substancji MMP-9 (matrix metalloproteinase 9), endopeptydazy zewnątrzkomórkowej zależnej od cynku [45]. Pełni ona rolę w patofizjologii chorób krążenia, nowotworach i zaburzeniach neurologicznych, a jej zwiększony poziom w surowicy w tych chorobach związany jest z większą dynamiką choroby i gorszą prognozą. Ponadto badania funkcjonalnego polimorfizmu -1562 C/T genu MMP-9 wykazały jego związek z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej (przewaga allelu T) [46], a osoczowe poziomy MMP-9 okazały się ściśle związane z oceną funkcji poznawczych u osób z zaburzeniami dwubiegunowymi [47]. Stwierdzono, że pacjenci we wcześniejszym etapie przebiegu ChAD (≤ 45 r.ż.) mają istotnie wyższe stężenia MMP-9 w surowicy w okresie epizodu depresji i remisji po depresji w porównaniu z osobami podczas i po epizodzie manii oraz grupą kontrolną [48].

Uwagi końcowe

Model stagingu umożliwia zrozumienie mechanizmów leżących u podłoża progresji choroby afektywnej dwubiegunowej i może być pomocny w planowaniu leczenia i ustaleniu rokowania. Przy jego dalszym rozwoju model ten może stać się użytecznym narzędziem, by stworzyć pomost między tradycyjną evidence-based medicine (EBM) a medycyną spersonalizowaną w obszarze choroby afektywnej dwubiegunowej.

Model stagingu podkreśla konieczność wczesnych interwencji i definiuje pierwszy epizod choroby jako krytyczny cel wczesnej interwencji, dając nadzieję na możliwość prewencji neuroanatomicznym, neuropsychologicznym, klinicznym i funkcjonalnym konsekwencjom choroby. Celowość wczesnej interwencji farmakologicznej poparta jest faktem, iż pacjenci z pierwszym epizodem choroby nie mają jeszcze zmian zanikowych mózgu, w odróżnieniu od chorych np. na schizofrenię [49], a ich funkcjonowanie społeczne jest istotnie lepsze we wczesnych etapach przebiegu choroby w porównaniu z etapami późniejszymi [50]. Opóźnienie rozpoznania ChAD wpływa na zahamowanie rozpoczęcia odpowiedniej terapii, zwiększenie liczby hospitalizacji, wzrost ryzyka rozwoju chorób współtowarzyszących i popełnienia samobójstwa oraz gorsze przystosowanie społeczne. Wszystkie te czynniki składają się na psychologiczne i społeczne konsekwencje choroby. Wczesne rozpoznanie i leczenie może polepszyć rokowanie ChAD przez zwiększenie szansy na osiągnięcie remisji i zapobieganie progresji do następnych stadiów.

Этапы течения двухполюсной аффективной болезни

Содержание

Концепция „стагинга” как описание клинической степени тяжести болезни широко комментирована и повседневно применяется в медицине. По отношению к двухполюсной аффективной болезни (ДАФБ) модель стагинга включает в себя прогресс с начала продромальных симптомов (риск) до тяжелых состояний и более фармакоустойчивых при лечении. В настоящее время используются четыре различные стагинговые модели для ДАФБ, (Концепция Роберта Поста опирается на явление кидлинга („разгорания”) и неиросенстилизации, приписывая роль стрессовых факторов в вызывании первых эпизодов болезни с последующей постоянной симптоматологией в активности нейронов, большей ослабленностью организма и склонностью к рецидивам и более слабой реакцией к лечению. Концепция Аннэ Дуффи на основании исследования потомства высокого риска, описывает развитие болезни в раннем периоде, как наступающие поочередно стадии процесса. К ним относятся психические нарушения, не связанные с настроением, аффективные нарушения небольшой тяжести и тяжелые нарушения настроения, начинающиеся в детстве, с пробой избрания подтипов болезни в зависимости от профилактического эффекта применения лития у родителя больного. Модель Михаила Берка была разработана одновременно с терапевтическими алгоритмами с классификацией стадий болезни на основании клинической картины, прогноз и реакции на лечение. Модель идентифицирует лица высокого риска, указывает на необходимость ранней интервенции и предлагается как показатель течения ДАФБ. Модель Флавио Капчинского опирается на явление аллостатической нагрузки, оценке биомаркетных изменений и познавательных функций в периоде эпизода болезни, а также между ними.

Существенной консенквенцией введения модели станинга ДАФБ является установление способа лечения, адекватного до этапа течения болезни. Эта модель подчеркивает необходимость ранних интервенций и описывает первый эпизод болезни, как критическую цель

ранней интервенции, подающей надежду на возможность предупреждения нейроанатомических, нейропсихиатрических, клинических и функциональных изменений в болезненном процессе.

Les phases du cours du trouble bipolaire

Résumé

La conception « de staging » comme description clinique de l'avancement de la maladie est très connue et usée en médecine. Dans la cas du trouble bipolaire cette conception de staging parle de la progression en partant des étapes prodromiques (at-risk) pour aboutir aux phases sévères et résistant au traitement. Pour l'instant on propose quatre modèles de staging. La conception de Robert Post base sur le phénomène de « kindling » et de neurosensibilisation en supposant le rôle des causes de stress dans le déclenchement de premiers épisodes de maladie, dans les changements successifs et durables des activités des neurones, plus forte susceptibilité aux rechutes et plus faible réponse au traitement. La conception d'Anne Duffy qui base sur l'examen de la progéniture du grand risque, décrit le développement de maladie comme les phases successives c'est-à-dire : troubles psychiques non liés avec l'humeur, troubles affectifs légers, troubles sévères de l'humeur qui débutent pendant l'enfance ; l'auteur essaie aussi de discerner les sous-types qui dépendent de l'effet prophylactique de l'application de lithium chez les parents. Le modèle de Michael Berk est construit parallèlement aux algorithmes thérapeutiques en classifiant les phases de maladie d'après l'image clinique, le pronostic et la réponse à la thérapie. Il identifie les personnes du grand risque, les nécessités de l'intervention précoce et on le propose comme le facteur discriminant du cours de maladie. Le modèle de Flavio Kapczinski base sur le phénomène de charge allostatique, sur l'évaluation des changements des biomarqueurs et de fonctions cognitives durant les épisodes et entre les épisodes. L'introduction de la conception de staging a une importante conséquence – l'introduction de la thérapie adéquate à la phase de la maladie. Ce modèle souligne la nécessité des interventions précoces et il définit le premier épisode comme objet critique de l'intervention précoce en donnant l'espoir à la prévention des conséquences neuroanatomiques, neuropsychologique, cliniques et fonctionnelles de ce trouble.

Piśmiennictwo

1. Kameyama K, Takahashi M, Ohata K, Igai H, Yamashina A, Matsuoka T i in. *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.
2. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S i in. *Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2007; 9 (7): 671–678.
3. Fava GA, Kellner R. *Staging: a neglected dimension in psychiatric classification*. Acta Psychiatr. Scand. 1993; 87: 225–230.
4. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. *Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions*. Aust. NZ J. Psychiatry 2006; 40: 616–622.
5. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, Markopoulou K, Masterson B, Poon L i in. *A multi-dimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method*. J. Clin. Psychiatry 2009; 70 (2): 177–184.
6. Langenbucher JW, Chung T. *Onset and staging of DSM-IV alcohol dependence using mean age and survival-hazard methods*. J. Abnorm. Psychol. 1995; 104 (2): 346–354.
7. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E, Gasperini M. *Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good long-term outcome*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999; 249: 227–230.
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 in. *Cognitive behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial*. Br. J. Psychiatry 2006; 188: 313–320.
10. 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; 1998. s. 629–649.
11. McEwen, BS, Stellar E. *Stress and the individual. Mechanisms leading to disease*. Arch. Intern. Med. 1993; 153: 2093–2101.
12. McEwen BS, Wingfield JC. *The concept of allostasis in biology and biomedicine*. Horm. Behav. 2003; 43: 2–15.
13. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. *Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001; 98: 4770–4775.
14. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. *The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration*. Ageing Res. Rev. 2005; 4: 141–194.
15. Glover DA. *Allostatic load in women with and without PTSD symptoms*. Ann. NY Acad. Sci. 2006; 1071: 442–447.
16. McEwen BS. *Mood disorders and allostatic load*. Biol. Psychiatry 2003; 54: 200–207.
17. McEwen BS. *Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging*. Metabolism 2003; 52 (2): 10–16.
18. Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 999–1010.
19. Post RM, Rubinow DR, JC Ballenger. *Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness*. Br. J. Psychiatry 1986; 149: 191–201.
20. Post RM, Weiss SR. *Sensitization and kindling phenomena in mood, anxiety, and obsessive compulsive disorders: the role of serotonergic mechanisms in illness progression*. Biol. Psychiatry 1998; 44 (3): 193–206.
21. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. *Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the “kindling” hypothesis*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 1243–1251.
22. Mazza M, Di Nicola M, Della Marca G, Janiri L, Bria P, Mazza S. *Bipolar disorder and epilepsy: a bidirectional relation? Neurobiological underpinnings, current hypotheses, and future research directions*. Neuroscientist 2007; 13 (4): 392–404.
23. Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB, Callahan AM, George MS, Frye MA. *The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness*. Psychopharmacol. 1996; 128 (2): 115–129.
24. Post RM. *Sensitization and kindling perspectives for the course of affective illness: toward a new treatment with the anticonvulsant carbamazepine*. Pharmacopsychiatry 1990; 23 (1): 3–17.
25. Post RM. *Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2007; 31 (6): 858–873.
26. Duffy A, Alda M, Crawford L, Milin R, Grof P. *The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents*. Bipolar Disord. 2007; 9 (8): 828–838.
27. Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. *Early stages in the development of bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2010; 121 (1–2): 127–135.
28. Duffy A. *The early natural history of bipolar disorder: what we have learned from longitudinal high-risk research*. Can. J. Psychiatry. 2010; 55 (8): 477–485.
29. Duffy A, Alda M, Hajek T, Grof P. *Early course of bipolar disorder in high-risk offspring: prospective study*. Br. J. Psychiatry 2009; 195 (5): 457–458.

30. Duffy A, Alda M, Milin R, Grof P. *A consecutive series of treated affected offspring of parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile?* Can. J. Psychiatry 2007; 52 (6): 369–376.
31. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M. *Is response to prophylactic lithium a familial trait?* J. Clin. Psychiatry 2002; 63 (10): 942–947.
32. 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.
33. Berk M. *Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009; 12 (4): 441–445.
34. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, Berk M. *Clinical implications of a staging model for bipolar disorders.* Expert. Rev. Neurother. 2009; 9 (7): 957–966.
35. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vazquez GH, Vieta E, Berk M. *The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2009; 33: 1366–1371.
36. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT i in. *Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early vs. late stage bipolar disorder.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2009; 12 (4): 447–458.
37. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. *Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis.* J. Psychiatr. Res. 2011; 45 (8): 995–1004.
38. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Gonçalves CA i in. *3-Nitrotyrosine and glutathione and glutathione antioxidant system in patients in patients in the early and late stages of bipolar disorder.* Neurosci. 2009; 34 (4): 263–271.
39. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J i in. *Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment.* Neurosci. Biobehav. Rev. 2008; 32 (4): 675–692.
40. Rybakowski J. *Mechanizmy patogenetyczne stresu w chorobach endogennych.* Psychiatr. Pol. 1995; 29: 229–242.
41. Vieta E, Colom F. *Psychological interventions in bipolar disorder: from wishful thinking to an evidence-based approach.* Acta Psychiatr. Scand. 2004; 422 (supl.): 34–38.
42. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME, Getz GE, Mills NP, Ret J i in. *Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder.* Am. J. Psychiatry 2002; 159 (11): 1841–1847.
43. McGorry PD, Purcell R, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. *Clinical staging: a heuristic model for psychiatry and youth mental health.* Med. J. Aust. 2007; 187 (7): 40–42.
44. Rybakowski JK. *Two generations of mood stabilizers.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; 10 (5): 709–711.
45. Rybakowski JK. *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9)-A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders.* Cardiovasc. Psychiatry Neurol. 2009; 2009: 904836.
46. 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.
47. Rybakowski JK, Skibinska M, Leszczynska-Rodziewicz A, Kaczmarek L, Hauser J. *Matrix metalloproteinase-9 gene modulates prefrontal cognition in bipolar men.* Psychiatr. Genet. 2009; 19 (2): 108–109.

48. Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, Wojcicka M, Michalak M, Losy J. *Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in depressed patients at the early stage of bipolar illness*. J. Affect. Disord. 2012 (w druku)
49. Berk M, Hallam K, Malhi GS, Henry L, Hasty M, Macneil C, Yucel M, Pantelis C, Murphy B, Vieta E, Dodd S, McGorry PD. *Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder*. J. Ment. Health. 2010; 19 (2): 113–126.
50. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, Martinez-Aran A, Ugarte A, Fernandez M, Vieta E. *One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2012; 125 (4): 335–341.

Adres: Ewa Ferensztajn
Klinika Psychiatrii Dorosłych UM
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 2.04.2012
Zrecenzowano: 27.05.2012
Otrzymano po poprawie: 28.05.2012
Przyjęto do druku: 21.06.2012
Adiustacja: A. K.