

Negatywne doświadczenia dziecięce a powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej

Negative experiences in childhood and the development and course of bipolar disorder

Paulina Jaworska-Andryszewska, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Summary

The aim of this paper is to review the effects of negative childhood experiences on the development and course of bipolar disorder (BD) and to discuss the involved mechanisms. The negative childhood experiences that may play a role in BD are critical or traumatic events including all kinds of abuse, loss of a parent or parents resulting from death, suicide, separation, divorce or prolonged separation. Previous studies indicate that in BD patients negative childhood events are more frequent than in control group. In BD patients these events are associated with an earlier onset and more severe course of the illness, including more frequent relapses, suicidal behavior, substance abuse and somatic diseases. This paper presents the possibility of the specific impact of individual events on the clinical outcome of BD. Mechanisms explaining the impact of negative childhood events on the development and course of BD include the interaction between biological predisposition and stress factors, the concept of kindling and activation of negative cognitive schemas. Early negative experiences cause a modification of the expression of the mediators of stress and neurotransmitters in certain areas of the brain. The interaction of these mediators with the development of neural networks may lead to long-lasting structural and functional changes. Molecular genetic studies indicate the possibility of interactions between environmental factors (stress) and the polymorphisms of serotonin transporter, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and toll-like receptor (TLR2). It has also been hypothesized that childhood experiences affect DNA methylation, acting as a form of molecular memory and modifying brain activity over the next decade.

Słowa kluczowe: negatywne doświadczenia dziecięce, przemoc, zaburzenie afektywne dwubiegunowe

Key words: negative childhood experiences, violence, bipolar disorder

Patogeneza i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej

W patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) istotną rolę odgrywają predyspozycja genetyczna i czynniki neurobiologiczne. Wśród innych czynników patogenetycznych wskazuje się na znaczenie wydarzeń życiowych. Wiele badań w tym zakresie dotyczy depresji nawracającej, natomiast znacznie mniej wykonano ich w ChAD. Dotychczasowe badania wskazują, że różne typy wydarzeń, występujących w okresie dzieciństwa, mają związek z chorobą afektywną występującą w okresie dorosłości. Do wystąpienia zaburzeń afektywnych mogą usposabiać wydarzenia stresowe działające zarówno we wczesnym okresie rozwoju, jak również w życiu dorosłym [1].

W „Psychiatrii Polskiej” ostatni przegląd badań nad rolą wydarzeń życiowych w ChAD ukazał się w 2013 roku [2]. Autorzy omawiają rolę wydarzeń życiowych wczesnodziecięcych i z okresu adolescencji (m.in. urazy psychiczne, utrata ważnych członków rodziny), sprzed kilku/kilkunastu lat przed pierwszym epizodem choroby oraz bezpośrednio poprzedzających pierwszy epizod choroby. Ponadto, oprócz wydarzeń stresujących, wzięto pod uwagę wydarzenia pozytywne, które, zdaniem autorów, mogą być związane z występowaniem epizodu maniakalnego. Opisano również związek między podatnością osobowościową a występowaniem stresujących wydarzeń.

Przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej jest niezwykle różnorodny. Kraepelin pisał, że „można wymienił wiele przykładów przebiegu zaburzenia maniakalno-depresyjnego, ale nigdy nie jest się w stanie adekwatnie określić jego różnorodności” (za: [1]). Na przebieg ChAD wpływa wiele czynników, jak m.in. predyspozycja genetyczna, specyfika obrazu klinicznego, stosowane leczenie czy sytuacja rodzinna i społeczna. Wiele badań wykazało jednak, że na obraz kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej może również wpływać doświadczenie traumy w okresie dzieciństwa [3]. Negatywne doświadczenia wieku dziecięcego mogą mieć znaczenie w rozwoju i obrazie klinicznym zaburzeń psychicznych w wieku dorosłym, a pacjenci z zaburzeniami psychicznymi częściej zgłaszają historię nadużyć w okresie dzieciństwa [4, 5].

Definicje negatywnych wydarzeń w dzieciństwie różnią się w zależności od koncepcji teoretycznych. W myśl teorii stresu, której twórcą jest Hans Selye, stres jest wspólną wszystkim organizmom określoną reakcją biologiczną, występującą w interakcji z różnego typu bodźcami środowiskowymi [6]. Traumatyzujące przeżycia, jak również inne negatywne doświadczenia w dzieciństwie według tej koncepcji pojmowane są jako stresory, powiązane z neurobiologicznymi zmianami ośrodkowego układu nerwowego. We współczesnej psychiatrii negatywne doświadczenia dziecięce to wydarzenia opisywane jako krytyczne, stresujące, traumatyczne lub znaczące [2]. Wśród tych negatywnych wydarzeń wymienia się: doświadczenia przemocy seksualnej, fizycznej lub emocjonalnej, osierocenie, a także inne doświadczenia spełniające kryteria rozpoznania zespołu stresu pourazowego. Jednocześnie badania pokazują, że nie tylko sytuacje opisywane jako trauma, ale również np. doświadczenie zaniedbania, nadmierna dyscyplina w rodzinie pochodzenia mogą być stresorami mającymi związek z powstawaniem chorób psychicznych [7].

Głównym celem artykułu jest przegląd najważniejszych badań dotyczących roli traumatycznych doświadczeń dziecięcych w powstawaniu i przebiegu choroby afektyw-

nej dwubiegunowej opublikowanych w ostatnich 20 latach. Drugim celem jest omówienie mechanizmów wyjaśniających wpływ negatywnych doświadczeń w dzieciństwie na powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej, w szczególności mechanizmów neurobiologicznych. W odróżnieniu od ostatniego przeglądu badań nad rolą wydarzeń życiowych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, który ukazał się w 2013 r., w niniejszym artykule pod uwagę wzięto tylko te negatywne wydarzenia, które występowały w okresie dzieciństwa. Ponadto uwzględniono prace dotyczące tych wydarzeń oraz ich mechanizmów, które ukazały się w ostatnich dwóch latach.

Wpływ negatywnych doświadczeń dziecięcych na powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej

Większość badań nad rolą negatywnych doświadczeń dziecięcych w chorobie afektywnej dwubiegunowej sięga do okresu dzieciństwa w sposób retrospektywy. Badania te wskazują, że różne typy wydarzeń występujących w okresie dzieciństwa mają związek z chorobą afektywną dwubiegunową w dorosłości.

Wiele badań ujawniło, że pacjenci z ChAD częściej niż osoby zdrowe doświadczały w dzieciństwie negatywnych wydarzeń [3–5, 8]. Badanie przeprowadzone na grupie 206 pacjentów z ChAD i 94 osób z grupy kontrolnej pokazało, że pacjenci istotnie częściej doświadczaali złożonych traum w okresie dzieciństwa (63%) niż osoby z grupy kontrolnej (33%) [5]. Wśród wydarzeń z okresu dzieciństwa mogących mieć wpływ na występowanie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego jest doświadczenie wczesnej utraty rodzica lub długotrwałego rozłąka. Stwierdzono, że wydarzenie takie zwiększa niemal czterokrotnie ryzyko wystąpienia w przyszłości depresji, a 2,6-krotnie ryzyko rozwinięcia się zaburzenia dwubiegunowego. Powyższa zależność została zauważona w przypadku śmierci lub rozłąki z jednym z rodziców przed 17. rokiem życia badanych [9].

Istnieją przesłanki, że w chorobie afektywnej dwubiegunowej traumatyczne doświadczenia w dzieciństwie są powiązane z różnorodnymi cechami klinicznymi tego zaburzenia; należą do nich: wcześniejszy początek wystąpienia choroby i szybka zmiana faz (rapid cycling) [3, 10], znaczna liczba epizodów afektywnych w ciągu życia [11], zachowania samobójcze [3, 10–13] i objawy psychotyczne [14, 15]. Systematyczny przegląd przeprowadzony przez Daryou-Filo i wsp. [8] wykazał, iż nadużycia i zaniedbanie w dzieciństwie u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową są związane z wcześniejszym początkiem choroby, występowaniem zachowań samobójczych oraz nadużywaniem substancji psychoaktywnych. U pacjentów z ChAD, którzy w dzieciństwie doświadczaali tego rodzaju negatywnych wydarzeń, zauważyć można w przebiegu choroby większą liczbę epizodów afektywnych, objawy były bardziej nasilone, większa była też liczba zaburzeń współwystępujących, a także gorsza reakcja na leczenie [8].

Istnieją także doniesienia o powiązaniu negatywnych doświadczeń w dzieciństwie z występowaniem prób samobójczych [16]. Jedno z badań przeprowadzonych przez Hoertela i wsp. wykazało, że wszystkie typy negatywnych doświadczeń w dzieciństwie (przemoc seksualna, fizyczna i emocjonalna, zaniedbania) są powiązane z ryzykiem

samobójstwa oraz z wczesnym wiekiem wystąpienia pierwszej próby samobójczej. Jednocześnie wykorzystywanie seksualne było najsilniej powiązane z ryzykiem samobójstwa. W tym kontekście podkreśla się również znaczenie modyfikacji epigenetycznej jako mechanizmu wyjaśniającego powiązanie pomiędzy zwiększonym ryzykiem samobójstw u osób z historią traumy w okresie dzieciństwa [16].

Wiedza o tym, jak specyficzne typy negatywnych doświadczeń w dzieciństwie są powiązane z obrazem klinicznym choroby, jest nadal uboga [3] i istnieje mało badań na temat roli określonych nadużyć emocjonalnych oraz zaniedbania emocjonalnego i fizycznego w chorobie afektywnej dwubiegunowej [8]. Wiele wskazuje, że nadużycia fizyczne i seksualne wydają się najsilniejszymi predyktorami niekorzystnego obrazu klinicznego ChAD [8, 17].

Doświadczenie przemocy fizycznej w dzieciństwie jest prawdopodobnie najsilniej związane z niekorzystnym przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej [8, 17], skutkującym m.in. wcześniejszym początkiem choroby, opóźnieniem w postawieniu rozpoznania i rozpoczęciem leczenia oraz występowaniem ChAD z szybką zmianą faz [8, 10, 11, 18, 19]. Zaobserwowano też związek pomiędzy przemocą fizyczną a występowaniem objawów psychotycznych [3, 14, 15] oraz prób samobójczych [12, 13, 16, 19]. Niektórzy badacze wskazują, że tego typu negatywne doświadczenia są powiązane z bardziej nasilonymi epizodami maniakałnymi i większą liczbą hospitalizacji [19]. Pacjenci doświadczający przemocy fizycznej częściej cierpieli również z powodu zespołu stresu pourazowego (post-traumatic stress disorder – PTSD) [20] i częściej nadużywali substancji psychoaktywnych [10, 11, 20].

Obok nadużyć fizycznych, nadużycia seksualne wydają się również istotnym predyktorem niekorzystnego obrazu klinicznego choroby afektywnej dwubiegunowej [8, 17]. Wykorzystywanie seksualne w dzieciństwie związane było z wczesnym początkiem choroby [3, 19], opóźnieniem leczenia [19] oraz występowaniem ChAD z szybką zmianą faz [3, 10, 19]. Osoby, które doświadczały w dzieciństwie nadużyć seksualnych, częściej zgłaszały występowanie prób samobójczych [3, 10, 12, 13, 16, 19], a epizody charakteryzowały się częstszym występowaniem objawów psychotycznych [14, 15, 21] i zwiększeniem nasilenia epizodów maniakałnych [19]. Podobnie jak przemoc fizyczna, nadużycia seksualne powiązane były z współwystępowaniem zespołu stresu pourazowego i uzależnieniem od substancji psychoaktywnych [3, 10, 11, 19, 20, 22].

Inne badanie pokazało, że pacjenci, którzy doświadczyli stresujących wydarzeń w dzieciństwie w postaci przemocy seksualnej i fizycznej, charakteryzowali się gorszym funkcjonowaniem przed wystąpieniem choroby oraz większym prawdopodobieństwem braku kontynuowania leczenia [23]. Również badanie Etain i wsp. [3], przeprowadzone na grupie 587 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, wykazało, że występowanie w dzieciństwie nadużyć seksualnych było związane z wcześniejszym wystąpieniem choroby, próbami samobójczymi, występowaniem ChAD z szybką zmianą faz oraz z nadużywaniem marihuany [3]. Natomiast badanie na grupie 2019 pacjentów, przeprowadzone przez Upthegrove i wsp. [15], ujawniło, że doświadczenie nadużycia seksualnego w dzieciństwie było powiązane z częstszym występowaniem objawów psychotycznych (zgodnych z nastrojem).

Przegląd badań wykonany przez Daruy-Filho i wsp. sugeruje, że istnieje niewiele badań, które poszukują związku pomiędzy przemocą emocjonalną oraz zaniedbaniem emocjonalnym i fizycznym a przebiegiem choroby afektywnej dwubiegunowej [8]. Jednocześnie jednak wspomniane powyżej badanie wykonane przez Etain i wsp. sugeruje, że doświadczenie traumy w dzieciństwie jest związane z podatnością na chorobę afektywną dwubiegunową [5]. Ponadto badacze ujawnili, że najsilniejszy jest związek pomiędzy doświadczeniem nadużyć emocjonalnych a chorobą afektywną dwubiegunową. Pacjenci zgłaszali częstsze i bardziej dotkliwe formy negatywnego traktowania. Wynik tego badania sugeruje, iż tego typu doświadczenia, w szczególności nadużycia emocjonalne, mogą stanowić czynnik ryzyka dla ChAD, mimo że nie można jednoznacznie wykazać związku przyczynowego [5]. Również opisane już wcześniej badanie wykazało, że występowanie w dzieciństwie nadużyć emocjonalnych było związane z wcześniejszym wystąpieniem choroby, próbami samobójczymi, występowaniem ChAD z szybką zmianą faz, większą liczbą epizodów depresyjnych, większą liczbą epizodów maniakałnych i hipomaniakałnych oraz z nadużywaniem marihuany [3]. Z kolei zaniedbywanie w dzieciństwie było związane z wczesnym początkiem choroby afektywnej dwubiegunowej [24]. Garno i wsp. również zauważyli, że przemoc psychiczna związana była z nadużywaniem leków i szybką zmianą faz. Badanie przeprowadzone przez Garno i wsp. wykazało ponadto, że 51% pacjentów z ChAD zgłaszało występowanie nadużyć w dzieciństwie i zaniedbania, wśród nich 37% doświadczało nadużyć emocjonalnych, 24% nadużyć fizycznych, 24% zaniedbania emocjonalnego, 21% nadużyć seksualnych i 12% zaniedbania fizycznego [10].

Badania przeprowadzone przez Kessinga i wsp. na grupie 1565 osób, u których postawiono diagnozę epizodu maniakałnego lub mieszanego, wykazały, że samobójstwo matki (przynajmniej 20 lat przed pierwszą hospitalizacją) zwiększało ponadpięciokrotnie prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu epizodu maniakałnego lub mieszanego [25].

Wiele badań traktowało jednak różne formy negatywnych doświadczeń jako jedno zjawisko lub nie rozróżniały form przemocy [8]. Autorzy zgodnie podkreślają, iż negatywne doświadczenia w dzieciństwie związane są z wczesnym początkiem choroby, większą ilością epizodów depresyjnych podczas życia i z większym nasileniem objawów maniakałnych, jak również depresyjnych [10]. Z kolei inne badania pokazały, że negatywne doświadczenia w dzieciństwie (doświadczenie zarówno nadużyć fizycznych, jak i seksualnych) wiążą się z większą częstością występowania współistniejących zaburzeń psychicznych, takich jak nadużywanie alkoholu, PTSD czy napady paniki [11]. Jednocześnie badacze podkreślają, że doświadczenie przemocy fizycznej i seksualnej jest związane z większą ilością prób samobójczych [13], gorszą odpowiedzią na leczenie [23, 26], objawami psychotycznymi [14]. Badanie przeprowadzone przez Etain i wsp. ujawniło, że wcześniejszy początek choroby, próby samobójcze, szybka zmiana faz i większa ilość epizodów depresji w przebiegu choroby są związane z doświadczeniem przynajmniej jednego typu traumy (przemoc emocjonalna, przemoc seksualna, zaniedbywanie emocjonalne) [3]. Jednocześnie wieloczynnikowa analiza pokazała, że zarówno emocjonalne, jak i seksualne nadużycia są predyktorami wcześniejszego wystąpienia choroby, prób samobójczych, nadużywania

marihuany, podczas gdy nadużycia seksualne są najsilniejszym predyktorem szybkiej zmiany faz, natomiast nadużycia emocjonalne były związane z większą ilością epizodów depresyjnych, hipomaniakalnych i maniakalnych [3].

Choroba afektywna dwubiegunowa jest również powiązana ze współwystępowaniem innych chorób somatycznych [27]. Post i wsp. [28] badali wpływ negatywnych wydarzeń w dzieciństwie na rozwój współwystępujących chorób u pacjentów z ChAD. Wyniki badań pokazały, że historia przemocy i zaniedbania w dzieciństwie wiąże się ze znacznym wzrostem wystąpienia różnorodnych chorób somatycznych u pacjentów z ChAD. Po przebadaniu 900 pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową okazało się, że negatywne doświadczenia w dzieciństwie, w szczególności przemoc fizyczna, emocjonalna, seksualna oraz obciążenia rodziców zaburzeniami nastroju, nadużywaniem substancji i skłonnościami samobójczymi, mają związek z równoczesnym występowaniem chorób somatycznych. Pacjenci z historią nadużyć fizycznych częściej chorowali z powodu alergii, zespołu przewlekłego zmęczenia, nadciśnienia i niedociśnienia, częściej też doznawali urazów głowy. Wykorzystywanie seksualne było związane z zespołem jelita drażliwego. Przemoc emocjonalna związana była z zapaleniem stawów i migrenowym bólem głowy. Wykazano również związek pomiędzy ogólnym wynikiem negatywnych doświadczeń z ogólną liczbą chorób somatycznych pacjenta; wśród nich były: alergia, zapalenie stawów, astma, zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia cyklu miesięczkowego, fibromialgia, urazy głowy, nadciśnienie, niedociśnienie, migrenowe bóle głowy [28].

Okres pomiędzy pierwszym epizodem ChAD a leczeniem jest niezależnym czynnikiem wpływającym na niekorzystny obraz choroby. Czas pomiędzy pierwszym epizodem a leczeniem był znacząco dłuższy u osób z historią fizycznych i seksualnych nadużyć w porównaniu z osobami bez takiej historii [28]. Lepsze rozpoznanie problemów medycznych i psychiatrycznych w powiązaniu z niekorzystnymi wydarzeniami w dzieciństwie może, według badaczy, znacząco ułatwić wcześniejsze psychospołeczne i psychofarmakologiczne interwencje u dzieci i młodzieży zagrożonych wystąpieniem ChAD oraz innych schorzeń somatycznych. Podkreślają oni, że wsparcie społeczne, wczesna interwencja i inne zabiegi o charakterze profilaktycznym mogą być również pomocne dla osób najbardziej zagrożonych ryzykiem wystąpienia ChAD [28].

Zestawienie wpływu negatywnych doświadczeń dziecięcych na obraz kliniczny ChAD przedstawia tabela 1 (zamieszczona na końcu tekstu).

Mechanizmy wyjaśniające wpływ negatywnych doświadczeń dziecięcych

Interakcja predyspozycji genetycznych i czynników środowiskowych odgrywa istotną rolę w modulowaniu wczesnych negatywnych doświadczeń w dzieciństwie w klinicznym przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [29]. Zależności te może wyjaśniać model predyspozycja–stres. Koncepcja interakcji między predyspozycją do schorzenia i czynnikami stresowymi w odniesieniu do choroby psychicznej zakłada, że inicjacja, jak również późniejsze nawroty i zaostrzenia zaburzenia, powstają w wyniku działania czynników powodujących stres psychiczny na ukształtowaną predyspozycję do choroby [30]. Predyspozycja ma najczęściej podłoże genetyczne, które pod

wpływem różnych czynników (również stresorów) przekształca się w predyspozycję biologiczną [6]. Model predyspozycja–stres zakłada, iż podatność na depresję rośnie w wyniku konfrontacji z powtarzającymi się negatywnymi przeżyciami. Przewlekła indukcja osi stresu może być rozumiana jako wykładnik biologiczny podatności na depresję. Podkreśla się ważność predyspozycji genetycznych i stresu przeżytego we wczesnej fazie rozwoju, który powoduje zaburzenie regulacji osi stresowej i uwrażliwienie na wydarzenia stresowe w późniejszym okresie życia [1].

Według poznawczej koncepcji depresji Aarona Becka przyczyną depresji są dysfunkcjonalne przekonania zwane triadą depresyjną, przy czym manię uważał Beck za lustrzane odbicie depresji, z pozytywną triadą poznawczą siebie, świata i przyszłości oraz ze zniekształceniami poznawczymi. Według Becka specyficzny sposób myślenia jednostki w połączeniu np. z doświadczeniem utraty jest czynnikiem uwrażliwiającym na powstawanie depresji [31]. Badania pokazują, że niesprzyjające zdarzenia życiowe zaostrzają objawy afektywne [32]. Wydarzenia krytyczne uaktywniają dysfunkcjonalne schematy poznawcze powstałe wskutek urazowych doświadczeń w dzieciństwie. W myśl tej koncepcji to, czy dane stresujące wydarzenie wpłynie na wystąpienie depresji, zależy od stopnia, w jakim odpowiada ono schematom pacjenta [31].

Inną poznawczą koncepcją depresji jest teoria wyuczonej bezradności, której autorem jest amerykański psycholog Martin Seligman. Model ten zakłada, że osoby ze stanami depresyjnymi cechuje bezradność w wyborze najwłaściwszej odpowiedzi i niezdolność do unikania sytuacji, które pociągają za sobą karę. W myśl tej teorii u człowieka powstaje przeświadczenie, że w sytuacji trudnej i nieprzyjemnej nie będzie mógł nic zrobić, aby sobie z nią poradzić [33]. Negatywne doświadczenia okresu dzieciństwa powodują u tych osób przekonanie, że kara i nagroda są niezależne od dokonywanych przez nie wyborów, czyli osoby te są niezdolne do uczenia się następstw swoich i innych zachowań. Zatem teoria ta zakłada, że oczekiwanie braku kontroli oraz przekonanie, że nastąpi coś złego lub nie nastąpi nic dobrego, jest tym, co prowadzi do depresji [33].

Koncepcja kindlingu (rozniecania) była pierwszym modelem przebiegu ChAD, który bierze pod uwagę czynniki zarówno psychospołeczne (stresowe), jak i neurobiologiczne w wyzwalaniu epizodów choroby [34]. Zgodnie z modelem, którego twórcą jest Robert Post, wydarzenia stresowe stanowią pierwotne czynniki uwrażliwiające. Uwrażliwienie neurobiologiczne może być wynikiem wczesnego doświadczenia przemocy czy zaniedbania, a do wystąpienia kolejnych nawrotów wystarczające są coraz słabsze zewnętrzne czynniki wyzwalające, a w końcu z czasem trwania choroby kolejne epizody pojawiają się samoistnie, bez występowania czynników stresowych. Zjawisko kindlingu może w pewien sposób tłumaczyć zależność pomiędzy negatywnymi doświadczeniami w dzieciństwie a występowaniem depresji oraz choroby afektywnej dwubiegunowej w dorosłym życiu [35].

Podatność na zaburzenia emocjonalne, w tym depresję, wynika z interakcji między genami a środowiskiem, zwłaszcza podczas okresów rozwojowych. Negatywne doświadczenia we wczesnych etapach życia wywołują uwalnianie oraz modyfikację ekspresji mediatorów stresu i neuroprzekazników w pewnych obszarach mózgu. Wzajemne oddziaływanie tych mediatorów z rozwojem neuronów i sieci neuronowych może prowadzić do długotrwałych zmian strukturalnych i funkcjonalnych [36].

Interakcja między predyspozycją genetyczną a czynnikami stresowymi znalazła odzwierciedlenie w badaniach genetyczno-molekularnych. Przegląd badań wykonany przez Karg i wsp. [37] skupiał się na interakcji polimorfizmu genu transportera serotoniny (5-HTTLPR) i stresu w rozwoju depresji. Wyniki tych badań wskazują, że istnieje związek między polimorfizmem tego genu ze zwiększonym ryzykiem depresji pod wpływem stresu związanego z maltretowaniem w dzieciństwie [37]. Ponadto interakcje między genem transportera serotoniny i negatywnymi wydarzeniami wpływają na powstawanie depresji i występowanie prób samobójczych [38]. W ChAD wykazano związek genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) ze sprawnością funkcji poznawczych czy występowaniem depresji pod wpływem czynników stresowych [1]. Badania potwierdzają również związek genotypu BDNF (polimorfizm Val66Met) ze stresującymi wydarzeniami życiowymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej i pokazują, że BDNF może mieć duży wpływ na wrażliwość na stres [39]. Wykazano również, że dysfunkcja systemu immunologicznego może być ważnym mechanizmem łączącym traumę dziecięcą z wczesnym początkiem choroby afektywnej dwubiegunowej. Stwierdzono, że negatywny wpływ nadużywania seksualnych na wiek wystąpienia ChAD może być potęgowany u nosicieli polimorfizmu genu TLR-2 rs3804099 związanego z czynnością układu odpornościowego [29].

Kanadyjscy badacze w swojej koncepcji opisali neurobiologiczne konsekwencje negatywnych doświadczeń w dzieciństwie związanych z nieprawidłową metylacją DNA, stanowiącą rodzaj pamięci molekularnej [40]. Wykazali, że epigenetyczne mechanizmy, w szczególności metylacja DNA, odzwierciedlają formę pamięci molekularnej, która może modyfikować funkcje mózgu przez jakiś czas, a także służyć jako biomarkery fenotypów behawioralnych związanych z maltretowaniem w dzieciństwie. Metylacja DNA jest głównym podłożem powodującym konsekwencje neurobiologiczne złych doświadczeń trwające przez całe życie, w ten sposób nasilające niekorzystne wzory zachowań i ryzyko psychopatologii.

Uwagi końcowe

Jak wykazano w niniejszym artykule, rola stresorów w postaci negatywnych doświadczeń w dzieciństwie w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej jest niezwykle istotna. Traumatyczne doświadczenia na wczesnym etapie rozwoju mogą modulować funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego, które w połączeniu z predyspozycją genetyczną może być odpowiedzialne za powstawanie i przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej. Negatywne doświadczenia w dzieciństwie mogą być odpowiedzialne za częstsze występowanie ChAD, jak również za wiele elementów związanych z jej cięższym przebiegiem klinicznym.

Wyniki badań wskazują na konieczność przeprowadzania szczegółowego wywiadu uwzględniającego negatywne doświadczenia w okresie dzieciństwa. Jest to ważne w przypadku postępowania terapeutycznego wobec pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Należy mieć na uwadze, że pacjenci ci mają bardziej nasilony przebieg choroby (np. w postaci szybkiej zmiany faz), wczesny początek choroby, zwiększone ryzyko nadużywania leków i substancji psychoaktywnych, częściej występują u nich

próby samobójcze, gorzej reagują na leczenie, mają objawy PTSD, a w konsekwencji mają większą predyspozycję do nawrotów choroby. Z tego powodu kluczowe jest prowadzenie właściwych oddziaływań psychoterapeutycznych i farmakologicznych, by zapobiegać rozwojowi innych chorób psychicznych i ewentualnym kolejnym nawrotom.

Niezbędne jest prowadzenie dalszych badań nad rolą negatywnych doświadczeń w dzieciństwie w patogenezie i przebiegu ChAD. Konieczna jest tutaj integracja zarówno podejścia psychologicznego, jak i biologicznego. Interesujące są np. wyniki badań genetyczno-molekularnych, które mogą się przyczynić do lepszego wyjaśnienia mechanizmów biologicznych związanych z wpływem traumatycznych wydarzeń w dzieciństwie na występowanie i obraz kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej.

Piśmiennictwo

1. Rybakowski J. *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej*. Poznań: Wydawnictwo Termedia; 2009.
2. Kasprzak M, Kiejna A. *Badania nad rolą wydarzeń życiowych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym*. *Psychiatr. Pol.* 2013; 47: 875–885.
3. Etain B, Aas M, Andreassen OA, Lorentzen S, Dieset I, Gard S. i wsp. *Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorder*. *J. Clin. Psychiatry* 2013; 74(10): 991–998.
4. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. *Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder*. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 867–876.
5. Etain B, Mathieu F, Henry C, Raust A, Roy I, Germain A. i wsp. *Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder*. *J. Trauma. Stress.* 2010; 23(3): 376–383.
6. Landowski J. *Biologiczne mechanizmy stresu*. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. red. *Psychiatria*. Tom 1. Wrocław: Urban & Partner; 2002. s. 179–190.
7. Read J, van Os J, Morrison AP, Ross CA. *Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2005; 112: 330–350.
8. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. *Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 124(6): 427–434.
9. 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 disorders and schizophrenia*. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 163–172.
10. Garo J, Goldberg J, Ramirez P, Ritzler B. *Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder*. *Br. J. Psychiatry* 2005; 186: 121–125.
11. Brown GR, McBride L, Bauer MS, Williford WO. *Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans*. *J. Affect. Disord.* 2005; 89: 57–67.
12. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE, McElroy SL. i wsp. *Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network*. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 506–515.
13. McIntyre RS, Soczynska JK, Mancini D, Lam C, Woldeyohannes HO, Moon S. i wsp. *The relationship between childhood abuse and suicidality in adult bipolar disorder*. *Violence Vict.* 2008; 23: 361–372.

14. Hammersley P, Dias A, Todd G, Bowen-Jones K, Reilly B, Bentall RP. *Childhood trauma and hallucinations in bipolar affective disorder: preliminary investigation*. Br. J. Psychiatry 2003; 182: 543–547.
15. Upthegrove R, Chard C, Jones L, Gordon-Smith K, Forty L, Jones I. i wsp. *Adverse childhood events and psychosis in bipolar disorder*. Br. J. Psychiatry 2015; 206: 191–197.
16. Hoertel N, Franco S, Wall MM, Oquendo MA, Wang S, Limosin F. i wsp. *Childhood maltreatment and risk of suicide attempt: a nationally representative study*. J. Clin. Psychiatry 2015; 76: 916–923.
17. Fisher H, Hosang G. *Childhood maltreatment and bipolar disorder: A critical review of the evidence*. Mind Brain 2010; 1: 750–785.
18. Maguire C, Mccusker CG, Meenagh C, Mulholland C, Shannon C. *Effects of trauma on bipolar disorder: the mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence*. Bipolar Disord. 2008; 10: 293–302.
19. Leverich GS, Mcelroy SL, Suppes T, Keck PE, Denicoff KD, Nolen WA. i wsp. *Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness*. Biol. Psychiatry 2002; 51: 288–297.
20. Goldstein BI, Strober MA, Birmaher B, Axelson DA, Esposito-Smythers C, Goldstein TR. i wsp. *Substance use disorders among adolescents with bipolar spectrum disorders*. Bipolar Disord. 2008; 10: 469–478.
21. Maniglio R. *The impact of child sexual abuse on the course of bipolar disorder: a systematic review*. Bipolar Disord. 2013; 15: 341–358.
22. Goldberg JF, Garno JL. *Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse*. J. Psychiatr. Res. 2005; 39: 595–601.
23. Conus P, Cotton S, Schimmelmann BG, Berk M, Daglas R, McGorry PD. *Pretreatment and outcome correlates of past sexual and physical trauma in 118 bipolar I disorder patients with a first episode of psychotic mania*. Bipolar Disord. 2010; 12: 244–252.
24. Dienes KA, Hammen C, Henry RM, Cohen AN, Daley SE. *The stress sensitization hypothesis: understanding the course of bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2006; 95: 43–49.
25. Kessing LV, Agerbo E, Mortensen PB. *Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania*. Bipolar Disord. 2004; 6(2): 122–129.
26. Marchand WR, Wirth L, Simon C. *Adverse life events and pediatric bipolar disorder in a community mental health setting*. Community Ment. Health J. 2005; 41: 67–75.
27. Jerrel JM, McIntyre RS, Tripathi A. *A cohort study of the prevalence and impact of comorbid medical conditions in pediatric bipolar disorder*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71: 1518–1525.
28. Post R, Altshuler L, Leverich GS, Frye MA, Suppes T, McElroy SL. i wsp. *Role of childhood adversity in the development of medical co-morbidities associated with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2013; 147: 288–294.
29. Oliveira J, Etain B, Lajnef M, Hamdani N, Bennabi M, Bengoufa D. i wsp. *Combined effect of TLR2 gene polymorphism and early life stress on the age at onset of bipolar disorders*. PLoS One 2015; 10: 1–13.
30. Rybakowski J. *Czynniki stresowe w etiologii schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2002; 11: 19–26.
31. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. New York: The Guilford Press; 1979.

32. Johnson SL, Miller I. *Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder*. J. Abnorm. Psychol. 1997; 106: 449–457.
33. Seligman MEP, Walker EF, Rosenhan DL. rozdz. 7 Zaburzenia nastroju, *Zaburzenia nastroju*. W: *Psychopatologia*. Seligman MEP, Walker EF, Rosenhan DL. red. Poznań: Wydawnictwo Zysk i S-ka; 2003. ss.268-323.
34. Ferencztajn E, Rybakowski J. *Etapy przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2012; 46(4): 613–626.
35. Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder*. Am. J. Psychiatry 1992; 149: 999–1010.
36. Chen Y, Baram TZ. *Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks*. Neuropsychopharmacology 2016; 41(1): 197–206.
37. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. *The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited*. Arch. Gen. Psychiatry 2011; 5: 444–454.
38. Caspi A, Sugden K, Moffitt T, 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.
39. Hosang G, Shiles C, Tansey K, McGuffin P, Uher R. *Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis*. BMC Medicine 2014; 12(1): 1–11.
40. Lutz PE, Almeida D, Fiori LM, Turecki G. *Childhood maltreatment and stress-related psychopathology: The epigenetic memory hypothesis*. Curr. Pharm. Des. 2015; 21: 1413–1417.

Adres: Paulina Jaworska-Andryszewska
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 14.10.2015

Zrecenzowano: 15.11.2015

Otrzymano po poprawie: 28.12.2015

Przyjęto do druku: 29.12.2015

Tabela 1. Wpływ negatywnych doświadczeń dziecięcych na obraz kliniczny choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD)

Efekt kliniczny	Negatywne doświadczenia ogółem	Rozłąka z rodzicami	Przemoc fizyczna	Przemoc seksualna	Przemoc emocjonalna	Zaniechanie emocjonalne
Ryzyko wystąpienia ChAD	[4, 5, 8]	[9]			[5]	
Wczesny początek ChAD	[3, 10]		[8, 19]	[3, 19]	[3]	[3, 24]
Opóźnienie rozpoznania i leczenia	[18, 28]		[8, 18, 19, 26, 28]	[19, 28]		
Większa liczba hospitalizacji	[11, 18]		[19, 26]			
Częste epizody choroby	[8, 10, 11]				[3]	
Ciężki przebieg choroby	[8]		[8, 17]	[8, 17]		
Większe nasilenie epizodów depresji	[3, 8, 10, 18]			[3]	[3]	[3]
Większe nasilenie epizodów manii	[8, 10]		[19]	[19]	[3]	[3]
Przebieg z szybkością zmianą faz	[3, 10]		[8, 10, 11, 19]	[3, 10, 19]	[3, 10]	[3]
Objawy psychiatryczne	[14, 15]		[3, 14, 15]	[14, 15, 21]		
Zachowania samobójcze	[3, 10–13, 16]		[12, 13, 16, 19]	[3, 10, 12, 13, 16, 19]	[3, 16]	[3, 16]
Nadużywanie substancji psychoaktywnych	[3, 10]		[10, 11, 20]	[3, 10, 11, 19, 20, 22]	[3, 10]	
Częstsze występowanie zespołu stresu pourazowego	[11, 22]		[11, 20]	[11, 22]		
Częstsze występowanie chorób somatycznych	[28]		[28]	[28]	[28]	
Gorsza odpowiedź na leczenie	[8, 23, 26]		[23, 26]	[23, 26]		[26]