



## FORUM WPA:

### Korzyści i zagrożenia związane z poszerzeniem pojęcia zaburzenia dwubiegunowego *The benefits and risks of broadening the concept of bipolar disorder*

## Poszerzenie diagnozy zaburzenia dwubiegunowego: korzyści i zagrożenia<sup>1</sup>

### *Broadening the diagnosis of bipolar disorder: benefits vs. risks*

STEPHEN M. STRAKOWSKI<sup>1</sup>, DAVID E. FLECK<sup>1</sup>, MARIO MAJ<sup>2</sup>

1. Division of Bipolar Disorders Research, Department of Psychiatry, University of Cincinnati College of Medicine, 231 Albert Sabin Way, Cincinnati OH 45267-0559, USA
2. Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Neapol, Włochy

#### STRESZCZENIE

Toczy się obecnie szeroka dyskusja nad tym, czy zaburzenie dwubiegunowe i pokrewne zaburzenia, które mają wspólne objawy przedmiotowe i podmiotowe, lecz są obecnie definiowane jako odrębne jednostki kliniczne w DSM-IV i ICD-10, być może lepiej byłoby charakteryzować jako składowe szerzej definiowanego „spektrum dwubiegunowego”. Z myślą o spektrum zaproponowano możliwość poszerzenia diagnozy zaburzenia dwubiegunowego. W tym artykule omówiono pewne podstawy teoretyczne rozszerzonego schematu diagnozy z perspektywy zarówno klinicznej, jak badawczej, uwzględniając jego potencjalne wady. Ostatecznym celem poszerzenia diagnozy zaburzenia dwubiegunowego jest dążenie do identyfikacji jakiejś wspólnej etiopatogenezy tych stanów chorobowych po to, by lepiej ukierunkować leczenie. W tym celu w badaniach nad zaburzeniem dwubiegunowym coraz bardziej poszerza się populację pacjentów, aby zidentyfikować obiektywne markery (znaczniki) biologiczne lub endofenotypowe, niedostępne obserwacji fenomenologicznej. Chociaż to podejście przyniosło i prawdopodobnie będzie nadal przynosiło korzystne rezultaty, zbliżająca się publikacja poprawionych wersji DSM-IV oraz ICD-10 skłoni do coraz wnikliwszej analizy systemów diagnostycznych w psychiatrii i do nacisku na re-ewaluację naszych koncepcji zaburzenia dwubiegunowego. Dopóki jednak badania naukowe nie dostarczą spójnych i zbieżnych danych świadczących o trafności szerszej koncepcji diagnostycznej, należy zachować ostrożność w sprawie poszerzenia diagnostyki klinicznej o wymiarowe spektrum dwubiegunowe.

#### SUMMARY

There is considerable debate over whether bipolar and related disorders that share common signs and symptoms, but are currently defined as distinct clinical entities in DSM-IV and ICD-10, may be better characterized as falling within a more broadly defined “bipolar spectrum”. With a spectrum view in mind, the possibility of broadening the diagnosis of bipolar disorder has been proposed. This paper discusses some of the rationale for an expanded diagnostic scheme from both clinical and research perspectives in light of potential drawbacks. The ultimate goal of broadening the diagnosis of bipolar disorder is to help identify a common etiopathogenesis for these conditions to better guide treatment. To help achieve this goal, bipolar researchers have increasingly expanded their patient populations to identify objective biological or endophenotypic markers that transcend phenomenological observation. Although this approach has and will likely continue to produce beneficial results, the upcoming DSM-IV and ICD-10 revisions will place increasing scrutiny on psychiatry's diagnostic classification systems and pressure to re-evaluate our conceptions of bipolar disorder. However, until research findings can provide consistent and converging evidence as to the validity of a broader diagnostic conception, clinical expansion to a dimensional bipolar spectrum should be considered with caution.

**Słowa kluczowe:** zaburzenie dwubiegunowe typu I / zaburzenie dwubiegunowe typu II / spektrum dwubiegunowe / depresja / diagnoza / hipomania / mania

**Key words:** bipolar I disorder / bipolar II disorder / bipolar spectrum / depression / diagnosis / hypomania / mania

<sup>1</sup> Polskie wydanie artykułu z „World Psychiatry” 2011; 10: 181–199, za życzliwą zgodą redakcji i wydawcy. „World Psychiatry” jest organem Światowego Stowarzyszenia Psychiatrycznego (World Psychiatric Association). Tłumaczenie: dr Barbara Mroziak.

Zaburzenie dwubiegunowe jest chorobą dynamiczną, którą charakteryzują radykalne zmiany nastroju, energii, procesów poznawczych i zachowania oraz ich fluktuacja w czasie. Nie ma obiektywnych markerów zaburzenia dwubiegunowego, a zatem rozpoznanie opiera się na ocenie klinicznej owych zmieniających się objawów, po to, by umieścić je w jakimś diagnostycznym układzie odniesienia (np. DSM-IV czy ICD-10) [1]. Wiele objawów, na podstawie których definiuje się zaburzenie dwubiegunowe, występuje jednak także w innych psychiatrycznych jednostkach chorobowych. Wobec tego określenie brzegów (granic) diagnozy dwubiegunowej może być trudne. Trudność tę potęgują zmienne wskaźniki rozpowszechnienia obserwowane w badaniach epidemiologicznych. Na przykład, w Epidemiological Catchment Area Study stwierdzono, że roczny wskaźnik rozpowszechnienia zaburzenia dwubiegunowego typu I wynosi 0,9%, a zaburzenia dwubiegunowego typu II 0,4%; kiedy jednak zastosowano kryteria istotności statystycznej, wskaźniki te spadły odpowiednio do 0,5% i 0,2% [2]. Co więcej, w tym samym badaniu wskaźnik częstości występowania podprogowej manii/hipomanii w ciągu całego życia przekraczał 5% [3]. Hirschfeld i wsp. [4] dowodzą, że łączny wskaźnik rozpowszechnienia zaburzenia dwubiegunowego typu I i II w populacji przekracza 3%, jeśli stosuje się odpowiednio czułe narzędzia, lecz Zimmerman i wsp. [5] przypuszczają, że takie narzędzia zawyżają częstość diagnozy zaburzenia dwubiegunowego, przez błędne przypisywanie objawów innych jednostek chorobowych.

Zmienność wskaźników rozpowszechnienia zaburzeń dwubiegunowych w tych badaniach wynika częściowo z trudności różnicowania między zaburzeniem dwubiegunowym a pokrewnymi chorobami. Objawy na granicy różnych diagnoz częściowo pokrywają się, tak, że subtelne różnice w zakresie tylko jednego lub dwóch kryteriów DSM-IV czy ICD-10 decydują, czy u danego pacjenta rozpoznane zostanie zaburzenie dwubiegunowe, czy coś innego (np. depresja jednobiegunowa). Jak podają w artykule przeglądowym Phelps i wsp. [1], nie ma wyraźnych „punktów rzadkości” (*points of rarity*) na kontinuum między zaburzeniem dwubiegunowym a jednobiegunowym, czy też między osobami zdrowymi a innymi diagnozami. Ponieważ przejścia między jednostkami diagnostycznymi są raczej stopniowe niż ostro odgraniczone, niektórzy badacze opowiadają się za koncepcją „spektrum”, czyli szerszym ujęciem zaburzenia dwubiegunowego [6,7]. Koncepcja ta w pewnym stopniu odchodzi od kategoryalnych definicji w DSM-IV czy ICD-10 w kierunku identyfikowania poszczególnych objawów świadczących o „dwubiegunowości”. Na przykład, w pediatrii klinicyści borykają się z potencjalną „dwubiegunowością” objawów zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD), napadów złości (*temper*

*tantrums*) i poważnych zaburzeń regulacji nastroju [8]. Akiskal [7] proponuje szeroki wachlarz przedmiotowych objawów dwubiegunowości u dorosłych z depresją, m.in. „ornamentację” w formie ubierania się na czerwono, oraz osiągnięcia twórcze.

Zanim przejdziemy do omówienia potencjalnej wartości poszerzenia diagnozy zaburzenia dwubiegunowego, warto sobie przypomnieć, po co stawiamy diagnozy. Ludzi z zaburzeniem dwubiegunowym wyodrębnia się z populacji ogólnej po to, by poddać ich metodom terapii, które zmniejszą ich cierpienie (czyli objawy), w idealnej sytuacji zgodnie z opartymi na dowodach naukowych wytycznymi dotyczącymi postępowania leczniczego, opracowanymi na podstawie wcześniejszych badań nad podobnymi osobami [9, 10]. Diagnozy służą także do identyfikacji poszczególnych przypadków, które będą przedmiotem badań naukowych w celu lepszego zrozumienia danego stanu chorobowego, w idealnej sytuacji po to, by określić etiopatogenezę, co umożliwi skuteczniejsze metody leczenia. Jeśli nie weźmie się pod uwagę względów leczniczych i badawczych, dyskusja nad diagnozą może się szybko zdegenerować w pokrętne akademickie przepychanki o niewielkiej wartości. Mając to na względzie omawiamy potencjalne zagrożenia i korzyści związane z poszerzeniem diagnozy zaburzenia dwubiegunowego.

Jednym z powodów poszerzenia diagnozy zaburzenia dwubiegunowego jest to, że u pacjentów, którzy mają objawy podobne do dwubiegunowych, lecz nie spełniają kryteriów zaburzenia dwubiegunowego typu I lub II według DSM-IV czy ICD-10, metody leczenia stosowane w postępowaniu z chorobą dwubiegunową mogłyby przynieść dobre rezultaty. Przez poszerzenie diagnozy zaburzenia dwubiegunowego i zastosowanie algorytmów leczenia choroby dwubiegunowej można by zwiększyć prawdopodobieństwo znalezienia skutecznego reżimu terapeutycznego dla osób w „spektrum”. Słuszność tej koncepcji pośrednio potwierdzają wyniki badań wskazujące, że „stabilizatory nastroju”, uważane za względnie specyficzne dla zaburzenia dwubiegunowego, okazały się skuteczne w leczeniu innych stanów chorobowych. Na przykład, wspomaganie (*augmentation*) litem było skuteczne w leczeniu dużej depresji, po częściowej odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne [11], zaś karbamazepina poprawiła wyniki leczenia w przypadkach pogranicznego zaburzenia osobowości [12]. Według jednej z możliwych interpretacji tego typu badań, poprawa nastąpiła dlatego, że u tych pacjentów nie rozpoznano wcześniej „dwubiegunowości” leżącej u podstaw zaburzeń depresyjnych czy z pogranicza.

Tak naprawdę głównym powodem skłaniającym do poszerzenia diagnozy dwubiegunowej są najnowsze badania wskazujące, że u pacjentów z depresją powszechnie nie dostrzega się hipomanii, co prowadzi

do błędnego rozpoznania dużej depresji wówczas, gdy właściwszą byłaby diagnoza zaburzenia dwubiegunowego typu II [np. 7]. Wielu innych pacjentów z depresją przejawia podprogową manię lub hipomanię, czyli objawy manii lub hipomanii, których jest za mało, aby pacjent spełniał kryteria DSM-IV lub ICD-10 [1,3,6,7,13–19]. Obserwacje te nasuwają przypuszczenie, że może istnieć podgrupa osób z dużym zaburzeniem depresyjnym, które przejawiają „dwubiegunowość”, np. mają podmiotowe i przedmiotowe objawy manii, liczne nawracające epizody afektywne, lub zaburzenie dwubiegunowe w wywiadzie rodzinnym – co sugeruje, że u takich pacjentów lepiej byłoby rozpoznać „spektrum dwubiegunowe”. Takie podgrupy pacjentów z „dużą depresją” mogą być nadreprezentowane wśród tych, którzy nie reagują na leczenie [20–22], zatem szersze ujęcie zaburzenia dwubiegunowego mogłoby prowadzić do poprawy odpowiedzi na leczenie.

Niepokojący jest zwłaszcza jeden aspekt związany z niedostrzeganiem „dwubiegunowości” u pacjentów z depresją, a mianowicie przypuszczalne ryzyko, że leki przeciwdepresyjne mogą pogorszyć przebieg choroby, zwiększając częstość cykli afektywnych lub prowokując wystąpienie manii [23]. Poziom tego ryzyka budzi jednak duże kontrowersje: najnowsze dane z dużego badania STEP-BD wskazują, że nowsze leki przeciwdepresyjne nie powodują takiego zagrożenia w fazie depresji w przebiegu zaburzenia dwubiegunowego typu I lub II [24]. Tym niemniej, w STEP-BD leki przeciwdepresyjne okazały się przeważnie nieskuteczne, co potwierdza koncepcję, że „dwubiegunowość” u pacjenta z depresją może zmniejszyć prawdopodobieństwo odpowiedzi na standardowe leki przeciwdepresyjne.

Aby bezpośrednio stwierdzić, czy „dwubiegunowość” jest związana z opornością na leczenie, Perlis i wsp. [25] w ramach dużego badania STAR\*D dotyczącego depresji rozpoznali spektrum dwubiegunowe (z wyłączeniem zaburzenia dwubiegunowego typu I i II) u 4041 pacjentów z dużą depresją. W STAR\*D wszyscy badani leczeni byli według tego samego algorytmu przeznaczonego dla depresji jednobiegunowej, zaś pacjenci ze spektrum dwubiegunowym stanowili 28% badanej próby. Obecność spektrum dwubiegunowego nie miała jednak związku z jakimikolwiek różnicami w zakresie wyników leczenia czy odpowiedzi na leczenie u pacjentów z depresją, co nasuwa przypuszczenie, że „dwubiegunowość” tych depresyjnych pacjentów nie miała wpływu na odpowiedź na leczenie. Dyskusję tę jeszcze bardziej komplikują niedawne badania, z których wynika, że pacjenci z zaburzeniem dwubiegunowym typu II dobrze reagują na monoterapię lekami przeciwdepresyjnymi [26–28]. O ile nam wiadomo, nie ma badań, które by wykazały, że w przypadku pacjentów z depresją w ramach spektrum dwu-

biegunowego przebieg i wynik leczenia jest lepszy, gdy postępowanie lecznicze jest zgodne z wytycznymi dla depresji dwubiegunowej, a nie jednobiegunowej.

Podobne problemy dotyczą granic między zaburzeniem dwubiegunowym a innymi stanami chorobowymi. Na przykład, różnicowanie między manią psychotyczną a ostrym nasileniem schizofrenii może być trudne [29]. Granicę ze schizofrenią jeszcze bardziej komplikuje obecność zaburzenia schizoafektywnego, które dzieli się na podkategorie, czyli typ „depresyjny” i „dwubiegunowy”. Zaburzenie schizoafektywne jest kontrowersyjną klasyfikacją, krytykowaną jako „kosz na śmieci” dla pacjentów ze schizofrenią i psychotycznymi zaburzeniami nastroju, którzy nie mieszczą się ściśle w żadnej z owych głównych kategorii [30]. Inni badacze wysuwają alternatywne przypuszczenie, że pacjenci schizoafektywni mają specyficzne cechy, które różnią ich od pozostałych dwóch grup pacjentów [30]. Poza niedawnymi badaniami nad paliperidonem [31], niewiele było specyficznych kontrolowanych prób lekowych dotyczących leczenia zaburzenia schizoafektywnego. W wytycznych co do postępowania leczniczego na ogół zaleca się łączenie interwencji ukierunkowanych na zaburzenia nastroju i na zaburzenia schizofreniczne [30,32], natomiast nie opracowuje się metod specyficznych dla zaburzenia schizoafektywnego *per se*. Kilka badań wskazuje, że nowsze, tak zwane atypowe leki przeciwpsychotyczne mogą być skuteczniejsze w zaburzeniu schizoafektywnym niż konwencjonalne leki przeciwpsychotyczne, co jest zgodne z „dwubiegunowością” tej grupy [33,34]. Wydaje się jednak, że atypowe leki przeciwpsychotyczne w ogóle wykazują podobną skuteczność zarówno w zaburzeniach dwubiegunowych, jak schizofrenicznych [np. 35].

Przypuszcza się, że pacjentów ze spektrum dwubiegunowym potencjalnie może dotyczyć kilka innych rozpoznań, m.in. pograniczne zaburzenie osobowości [36,37], zaburzenia odżywiania się [38,39], oraz ADHD [40]. W tych stanach chorobowych mogą występować objawy dwubiegunowe, ale nie wiadomo, czy te osoby z podprogowym zaburzeniem dwubiegunowym będą lepiej reagowały na algorytm leczenia zaburzenia dwubiegunowego, czy też na algorytm dla swego „podstawowego” rozpoznania. We wszystkich tych przypadkach sprawę jeszcze bardziej komplikuje fakt, że efekty działania leków psychotropowych są na ogół skromne, a nasze interwencje często wydają się stosunkowo niespecyficzne. Na przykład, w leczeniu dużych grup osób z manią w przebiegu dobrze zdefiniowanego zaburzenia dwubiegunowego typu I, stwierdzono, że tylko około 50% reaguje na jakiekolwiek określone leki [41]. Znalezienie skutecznej interwencji często wymaga poszukiwań metodą prób i błędów, niekiedy przez wiele lat. Tym niemniej, w małym badaniu dotyczącym „spektrum

dwubiegunowego” u młodzieży, która ma rodziców z zaburzeniem dwubiegunowym, Duffy i wsp. [42] stwierdzili, że predyktorem odpowiedzi na lit była dobra reakcja na lit w wywiadzie rodzinnym, co sugeruje, że nawet przy ograniczeniach naszych obecnych metod leczenia odpowiedź na leczenie jest przydatną miarą, przynoszącą informacje ważne dla dyskusji diagnostycznych. Lit wyróżnia się jednak spośród leków psychotropowych swą względną specyficzną w leczeniu klasycznego zaburzenia dwubiegunowego typu I. Efektywność większości innych leków psychotropowych jest skromna, lecz mają one szeroki zakres działania na wiele stanów chorobowych.

Wprowadzenie litu rzeczywiście w radykalny sposób zmieniło krajobraz w psychiatrii. Lit był szczególnie przydatny w przypadku pacjentów z dwubiegunowym zaburzeniem typu I, o tradycyjnym przebiegu (tzn. manii występującej naprzemiennie z depresją), lecz przynosił niewielkie korzyści w leczeniu schizofrenii i depresji jednobiegunowej (przynajmniej jako monoterapia). Kiedy ostatecznie zarejestrowano lit w USA w roku 1970, podjęto w psychiatrii poważne próby ustalenia, jak odróżnić zaburzenie dwubiegunowe od schizofrenii, co zapoczątkowało międzynarodowe badania prowadzone w USA i Anglii. Zorientowano się, że w USA zbyt często rozpoznaje się schizofrenię kosztem zaburzenia dwubiegunowego [43]. Dostępność niespecyficznych metod leczenia może przyczyniać się do braku precyzji diagnostycznej, tak, jak było w USA przed rokiem 1970. Teraz gdy mamy szereg nowych sposobów leczenia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne), które wydają się względnie niespecyficzne, mają bowiem szeroki zakres działania na szereg psychiatrycznych jednostek chorobowych, musimy zadbać, aby niespecyficzność leczenia nie wpłynęła na nasze kategorie diagnostyczne, ponieważ mogłoby to nam ograniczyć zdolność identyfikowania pacjentów, dla których w przyszłości mogą powstać skuteczniejsze i bardziej specyficzne metody leczenia [1,44].

Istotnym zagrożeniem związanym z poszerzeniem diagnozy zaburzenia dwubiegunowego jest zatem możliwość nadużywania tej etykiety, czyli błędnego klasyfikowania pacjentów, którym mogłyby pomóc alternatywne metody leczenia. Na przykład, w serii artykułów Zimmerman i wsp. [45–47] stwierdzili, że u pacjentów z pogranicznym zaburzeniem osobowości często błędnie rozpoznaje się zaburzenie dwubiegunowe, co może prowadzić do prób nadmiernej farmakoterapii w sytuacji, gdy skuteczniejsze byłyby specyficzne metody leczenia, na przykład dialektyczna terapia behawioralna [48]. Trzeba rozważyć potencjalne korzyści z szerszego algorytmu postępowania leczniczego w przypadku pacjentów ze „spektrum dwubiegunowym” oraz zagrożenia wynikające ze szkodliwych skutków ubocznych niepotrzebnie podawanych

leków. Każdy z składników leków powszechnie stosowanych w leczeniu głównych chorób psychicznych jest obciążony ryzykiem szkodliwych skutków ubocznych [41]. Z leczniczego punktu widzenia zalety poszerzenia diagnozy zaburzenia dwubiegunowego powinny zatem znacząco posunąć naprzód sposób postępowania terapeutycznego z chorymi. Potrzeba więcej badań takich, jakie przeprowadzili Perlis i wsp. [25], aby konkretnie sprawdzić, jakie korzyści terapeutyczne przyniosło poszerzenie grup diagnostycznych.

## ZAGROŻENIA I KORZYŚCI: BADANIA NAUKOWE

Poza ukierunkowywaniem decyzji terapeutycznych, względy diagnostyczne mają decydujące znaczenie dla doboru podgrup pacjentów do badań naukowych nad etiopatogenezą zaburzenia dwubiegunowego. Z punktu widzenia badań naukowych podstawową korzyścią byłaby większa zdolność do identyfikacji obiektywnych markerów niedostępnych obserwacji fenomenologicznej [49]. Takie markery byłyby specyficzne dla szeroko zdefiniowanej diagnozy dwubiegunowej, lecz jednocześnie niezależne od objawów i epizodów związanych z nastrojem, a więc mogłyby stanowić cel leczenia i pomagać w prognozowaniu klinicznych wyników leczenia. Zanim jednak spełnienie tych oczekiwań będzie możliwe, nadal istnieją istotne kwestie komplikujące badania nad etiopatogenezą zaburzenia dwubiegunowego na poziomie nauk podstawowych. Na przykład, niewiele jest zwierzęcych modeli manii, czyli stanu, na podstawie którego definiuje się zaburzenie dwubiegunowe. Trudno wywołać u gryzoni objawy przypominające manię, można zatem badać tylko zachowania zastępcze (np. zachowanie społeczne, motywację, oraz pewne zdolności poznawcze). Poza tym, nie ma dotychczas modelu zachowań maniakalnych i depresyjnych występujących samoistnie na przemian [50]. Zważywszy na te luki w wiedzy, nadal pozostaje pytanie: „Czy poszerzenie diagnozy zaburzenia dwubiegunowego pomaga dążeniom badawczym do klaryfikacji etiopatogenezy zaburzenia dwubiegunowego, w celu udoskonalenia kwalifikacji do poszczególnych metod leczenia w przyszłości?”

Jedną z podstaw do udzielenia odpowiedzi na to pytanie dają badania genetyczne. Istnieją niepodważalne dowody wskazujące, że zaburzenie dwubiegunowe jest dziedziczne. Ocenia się, że współczynnik zgodności u bliźniąt monozygotycznych wynosi co najmniej 67% [51], zaś badania nad rodzinami wykazały, że względne ryzyko zachorowania jest 8–10 razy wyższe u krewnych pierwszego stopnia niż w populacji ogólnej [52]. W badaniach nad bliźniętami i rodzinami dotychczas nie udało się jednak zidentyfikować żadnych cech genetycznych specyficznych

dla zaburzenia dwubiegunowego, natomiast wykazano, że ma ono wiele czynników genetycznych wspólnych z pokrewnymi stanami chorobowymi. Na przykład, Barrett i Smoller [53] stwierdzają w swoim przeglądzie, że osoby z grupy ryzyka zachorowania na zaburzenie dwubiegunowe charakteryzuje również podwyższone ryzyko zachorowania na depresję jednobiegunową, schizofrenię, oraz zaburzenie schizofafektywne. Jeśli nawet uwzględnimy większe relatywne ryzyko zaburzenia dwubiegunowego niż innych stanów chorobowych, genetyczne ryzyko zachorowania jest wspólne dla zaburzenia dwubiegunowego i całego ich spektrum, co można interpretować jako dowody naukowe przemawiające za poszerzeniem diagnozy zaburzenia dwubiegunowego.

Chociaż badania genetyczne w znacznej części wydają się potwierdzać pogląd o istnieniu spektrum dwubiegunowego, jednak ze względu na niespecyficzność rezultatów badań w odniesieniu do kategoryzacji DSM-IV lub ICD-10 może to wynikać również z braków metodologicznych oraz „niskiej intensywności sygnału”, jak z rzeczywistego braku specyficznych dla choroby informacji badawczych. Gdy porównuje się konkretnie zaburzenie dwubiegunowe ze schizofrenią, wspólne obszary sprzężeń genetycznych i geny kandydujące wydają się potwierdzać stanowisko zwolenników spektrum [54], lecz jak dotychczas wyniki badań nie są w pełni replikowalne, a skład samego spektrum nie został ustalony. Chociaż można by oczekiwać, że podstawą spektrum dwubiegunowego będzie zaburzenie regulacji nastroju, dane z badań genetycznych wskazujące na wspólne cechy zaburzenia dwubiegunowego i schizofrenii mogą wynikać głównie ze wspólnoty objawów psychotycznych. Na podstawie czynników ryzyka i klinicznej historii choroby wysunięto propozycję, że może lepiej byłoby klasyfikować zaburzenie dwubiegunowe razem ze schizofrenią w wiązce (klasterze) psychotycznej niż z depresją jednobiegunową w wiązce (klasterze) emocjonalnej [55]. Wobec tego, że wystąpieniu manii towarzyszą przeważnie objawy psychotyczne [56], oraz w świetle sugestii, że psychoza stanowi rzetelny fenotyp dla badań genetycznych [57], objawy psychotyczne mogłyby stanowić również sensowną jak zaburzenia regulacji nastroju podstawę do definiowania spektrum dwubiegunowego. Dopóki jednak skład spektrum dwubiegunowego nie zostanie potwierdzony przez zbieżne wyniki różnych kierunków badań, istnieje ryzyko przedwczesnego poszerzenia diagnozy. Co więcej, może również powstać błędne koło: niemożność wyodrębnienia jednorodnych subpopulacji zaburzenia dwubiegunowego prowadzi do „pełnych szumu” oraz niespecyficznych wyników badań genetycznych. Dalsze poszerzanie diagnozy mogłoby tę sytuację pogorszyć.

Innym powodem do zachowania ostrożności przy poszerzaniu diagnozy dwubiegunowej jest fakt,

że trudno prognozować kliniczne wyniki leczenia ze względu na interakcje rozmaitych czynników genetycznych i środowiskowych. Chociaż w pewnym modelu niedawno oszacowano, że 22% ryzyka genetycznego w zaburzeniu dwubiegunowym może wyjaśnić kombinacja sześciu częstych wariantów genów (58), trudno określić, na ile specyficzne dla tej choroby są takie dane, a ponadto niełatwo oszacować relatywny udział poszczególnych genów. Wpływ różnych kombinacji i interakcji genów na zachowanie może się sumować, prowadząc do zmiennej ekspresji fenotypowej, co jest szczególnie nasilone w złożonych zaburzeniach zachowania, takich, jak zaburzenie dwubiegunowe. Dokładne określenie, w jaki sposób geny, doświadczenie i ich interakcja wpływają na etiopatogenezę, psychopatologię i wyniki leczenia, jest nadal kwestią skomplikowaną i spekulatywną. Dalszym wyzwaniem dla badaczy są inne najbardziej istotne problemy, np. dlaczego niektóre osoby są „odporne” na stresory genetyczne i psychospołeczne, które powodują i rozprzestrzeniają psychopatologię [50].

Mimo tych wyzwań, w badaniach nad identyfikacją markerów poznawczych już zaczęto zajmować się kwestią, czy poszerzać diagnozę zaburzenia dwubiegunowego. Niedawno kilku badaczy przeprowadziło porównania lub dokonało przeglądu literatury na temat funkcjonowania neuropoznawczego w zaburzeniu dwubiegunowym typu I i w pokrewnych zaburzeniach [60–62]. W badaniach tych bezpośrednio sprawdzano hipotezę dotyczącą spektrum dwubiegunowego. Dotychczasowe badania dosyć zbieżnie wskazują na różnice w profilach neuropoznawczych osób z zaburzeniem dwubiegunowym typu I i II [61]. Okazało się, że grupy pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I mają rozległe dysfunkcje werbalnego uczenia się i pamięci, uwagi i funkcji wykonawczych, a także w ich przypadku prawdopodobieństwo dysfunkcji klinicznie istotnych jest większe niż w grupach z zaburzeniem dwubiegunowym typu II, w których upośledzenie funkcjonalne jest mniejsze i ogranicza się głównie do pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [60]. W podobnym badaniu, w którym tym razem porównywano dwie grupy pacjentów w depresji: z zaburzeniem dwubiegunowym typu II lub jednobiegunowym, dobrane ze względu na nasilenie depresji, również stwierdzono odrębne profile poznawcze, przy czym grupa dwubiegunowa wykazywała stosunkowo dobrze zachowane funkcje poznawcze, zaś grupa jednobiegunowa – obniżenie funkcji wykonawczych [62]. Każde z tych badań potwierdza zatem pogląd, że mogą istnieć uwarunkowane genetycznie różnice poznawcze między zaburzeniem dwubiegunowym II a pokrewnymi zaburzeniami nastroju, co jest sprzeczne z hipotezą o spektrum dwubiegunowym.

Podobnie jak badania poznawcze, wiele badań neuroobrazowych również raczej nie potwierdza hipotezy

o spektrum. Na przykład, w badaniu z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej wykazano, że poziom wiązania transportera serotoniny w śródmózgowiu jest mniejszy u leczonych farmakologicznie pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I niż u osób z zaburzeniem dwubiegunowym typu II, co potwierdza dychotomiczny podział przyjęty obecnie w DSM-IV [63]. W badaniu metodą morfometryczną opartą na wkselach Ha i wsp. [64] wykazali, że w porównaniu z osobami zdrowymi z grupy kontrolnej pacjenci z zaburzeniem dwubiegunowym zarówno typu I, jak II, mają deficyty istoty szarej na skrzyżowaniu obwodu podstawno-przedczołowego z obwodem przedniej części układu limbicznego. Grupa z zaburzeniem dwubiegunowym typu I miała jednak ponadto większe niż grupa dwubiegunowa typu II deficyty istoty szarej w czterech innych odległych od siebie okolicach mózgu, co wskazuje na pewien stopień odrębności neurostrukturalnej tych dwóch podgrup.

Zatem dotychczasowe badania genetyczne, poznawcze i obrazowe, razem wzięwszy, tak naprawdę nie doprowadziły do zgodnych wniosków co do słuszności poszerzenia diagnozy dwubiegunowej. Choćby wyniki badań z danej perspektywy mogły ogólnie skłaniać ku koncepcji spektrum lub od niej odwołać, istnieją przypadki potwierdzające przeciwny pogląd, zaś obecny stan instrumentarium i metodologii może znacznie przesunąć równowagę. Oczywiście, jeśli – jak to często bywa – w literaturze nie publikuje się tak szeroko negatywnych wyników badań, wskazujących na brak istotnych różnic między jednostkami chorobowymi wchodzącymi w skład spektrum, możemy nie doceniać zakresu i trafności spektrum dwubiegunowego. Taka możliwość tym bardziej podkreśla potrzebę dobrze zaprojektowanych badań, które sprawdzałyby założenia samego spektrum, w odróżnieniu od badań, w których dokonuje się prostych porównań między poszczególnymi chorobami.

## WNIOSKI

Poszerzenie diagnozy zaburzenia dwubiegunowego daje możliwość zidentyfikowania pacjentów, którzy mogliby dobrze zareagować na algorytmy leczenia choroby dwubiegunowej, a których inaczej nie można by skutecznie leczyć. Podobnie, mniej kategoryjne, a bardziej wymiarowe koncepcje choroby dwubiegunowej mogłyby pomóc w identyfikacji czynników ryzyka genetycznego lub nowych endofenotypów. Jednak przy częstych zmianach diagnostycznych ukończenie badań zmierzających do walidacji nowych systemów diagnostycznych staje się trudne. Poszerzenie diagnozy dwubiegunowej zagraża rozcięciem badań prób do takiego poziomu niejednorodności, że uniemożliwi to postęp badań

i podstawowych, i klinicznych, ograniczy odkrycia naukowe i potencjalnie narazi pacjentów na szkodliwe skutki uboczne niepotrzebnego leczenia farmakologicznego. W rzeczywistości, zaburzenie dwubiegunowe definiowane tak, jak w DSM-IV i ICD-10 prawdopodobnie obejmuje heterogeniczny zbiór etiologii zbyt skomplikowanych, aby można je było różnicować jedynie na podstawie obrazu klinicznego. Uzyskane dotychczas dowody empiryczne są jednak ciągle jeszcze zbyt skąpe, aby można było z przekonaniem powiedzieć, czy poszerzenie bądź nieposzerzenie diagnozy zaburzenia dwubiegunowego przyczyni się do odkryć etiologicznych lub udoskonalenia metod postępowania leczniczego.

Dopóki wyniki badań naukowych nie pogłębią wiedzy o trafności szerszej koncepcji diagnostycznej zaburzenia dwubiegunowego, ekspansję kliniczną w kierunku pojęcia „spektrum” należy traktować ostrożnie [49,73]. Przedwczesne poszerzenie kategorii diagnostycznej zanim uzyska się istotne dowody naukowe, że taki zabieg wspomaga albo rozwój metod leczenia, albo badania etiologiczne, niesie ze sobą ryzyko, że diagnoza będzie pozbawiona jakiegokolwiek wartości [44]. Zanim wprowadzi się nowy schemat diagnozowania zaburzenia dwubiegunowego, roztropność nakazywałaby najpierw opracować uzgodnione podejście operacyjne [1], a następnie podjąć specjalne badania dla porównania zalet nowego podejścia w odniesieniu do leczenia i odkryć naukowych. Zmiana kategorii diagnostycznych po prostu po to, by odpowiadały nowym konstruktom teoretycznym uniemożliwia odpowiednią, systematyczną weryfikację nowego podejścia i wiąże się z ryzykiem zaprzepaszczenia wielu opartych na dowodach naukowych postępowych rozwiązań, które widzieliśmy w psychiatrii w ciągu ostatnich 50 lat.

## INFORMACJA O AUTORSTWIE

Doktorzy Strakowski i Fleck mieli jednakowy udział w przygotowaniu tej pracy.

## PIŚMIENNICTWO

1. Phelps J, Angst J, Katzow J et al. Validity and utility of bipolar spectrum models. *Bipolar Disord* 2008;10:179–93.
2. Narrow WE, Rae DS, Robins LN et al. Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States: using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:115–23.
3. Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2003;73:123–31.
4. Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR et al. Validity of the Mood Disorder Questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003;160:178–80.
5. Zimmerman M, Galione JN, Chelminski I et al. Psychiatric diagnoses in patients who screen positive on the Mood Disorder Questionnaire:

- implications for using the scale as a case-finding instrument for bipolar disorder. *Psychiatry Res* (in press).
6. Angst J, Cui L, Swendsen J et al. Major depressive disorder with sub-threshold bipolarity in the National Comorbidity Survey replication. *Am J Psychiatry* 2010;167:1194-201.
  7. Akiskal HS. Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients with major depressive episodes: the “red sign”, the “rule of three” and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disord* 2005;84: 279–90.
  8. Parend E, Johnston J. Controversies concerning the diagnosis and treatment of bipolar disorder in children. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2010; 4:9.
  9. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85–116.
  10. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:81–109.
  11. Bauer M, Adli M, Bschor T et al. Lithium’s emerging role in the treatment of refractory major depressive episodes: augmentation of antidepressants. *Neuropsychobiology* 2010; 62:36–42.
  12. Mercer D, Douglass AB, Links PS. Metaanalyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord* 2009;23:156–74.
  13. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543–52.
  14. Cassano GB, Rucci P, Frank E et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach *Am J Psychiatry* 2004;161:1264–9.
  15. Akiskal HS. The emergence of the bipolar spectrum: validation along clinical-epidemiologic and familial-genetic lines. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:99–115.
  16. Maj M, Pirozzi R, Magliano L et al. Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:712–9.
  17. Sato T, Bottlender R, Schröter A et al. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar ‘depressive mixed state’ as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:268–74.
  18. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry* 2004; 19:85–90.
  19. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1341- 52.
  20. Manning JS, Haykal RF, Akiskal HS. The role of bipolarity in depression in the family practice setting. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:689–703.
  21. Manning JS. Difficult-to-treat depressions: a primary care perspective. *J Clin Psychiatry* 2003;64:24–31.
  22. Parker GB, Malhi GS, Crawford JG et al. Identifying “paradigm failures” contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2005;87:185–91.
  23. Altshuler LL, Suppes T, Black DO et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006;163: 313–5.
  24. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711–22.
  25. Perlis RH, Uher R, Ostacher M et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* (in press).
  26. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30: 306–11.
  27. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167:792- 800.
  28. Amsterdam JD, Wang G, Shults J. Venlafaxine monotherapy in bipolar type II depressed patients unresponsive to prior lithium monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:201–8.
  29. Adler CM, Strakowski SM. The boundaries of schizophrenia. *Psychiatric Clin North Am* 2003;26:1–23.
  30. Correll CU. Understanding schizoaffective disorder: from psychobiology to psychosocial functioning. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:8–13.
  31. Canuso CM, Turkoz I, Fu DJ et al. Role of paliperidone extended-release in treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:667–79.
  32. McElroy SL, Keck PE Jr, Strakowski SM. An overview of the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;5:16- 21.
  33. Tohen M, Zhang F, Keck PE et al. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2001;67:133–40.
  34. Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM et al. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:360–8.
  35. Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F et al. Efficacy of modern antipsychotics in placebo- controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13:5–14.
  36. Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DH. Is borderline personality disorder part of the bipolar spectrum? *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12:133–9.
  37. Perugi G, Toni C, Traverso MC et al. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord* 2003;73:87–98.
  38. Perugi G, Akiskal HS. The soft bipolar spectrum redefined: focus on the cyclothymic, anxious-sensitive, impulse-dyscontrol, and binge-eating connection in bipolar II and related conditions. *Psychiatr Clin North Am* 2002;25:713–37.
  39. McElroy SL, Frye MA, Helleman G et al. Prevalence and correlates of eating disorders in 875 patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011;128:191–8.
  40. Birmaher B, Axelson D, Strober M et al. Comparison of manic and depressive symptoms between children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2009;11:52–62.
  41. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for bipolar disorder. *CNS Drugs* 2001;15:701–18.
  42. Duffy A, Alda M, Milin R et al. A consecutive series of treated affected offspring of 186 World Psychiatry 10:3 – October 2011 parents with bipolar disorder: is response associated with the clinical profile? *Can J Psychiatry* 2007;52:369–76.
  43. Pope HG, Lipinski JF, Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of ‘schizophrenic’ symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:811–28.
  44. Baldessarini RJ. A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disord* 2000;2:3–7.
  45. Zimmerman M, Ruggiero CJ, Chelminski I et al. Clinical characteristics of depressed outpatients previously overdiagnosed with bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2010; 51:99–105.
  46. Ruggiero CJ, Zimmerman M, Chelminski I et al. Borderline personality disorder and the misdiagnosis of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2010;44:405–8.

47. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I et al. Psychiatric diagnoses in patients previously overdiagnosed with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:26–31.
48. Lynch TR, Trost WT, Salsman N et al. Dialectical behavior therapy for borderline personality disorder. *Annu Rev Clin Psychol* 2007;3:181–205.
49. Paris J. The bipolar spectrum: a critical perspective. *Harv Rev Psychiatry* 2009;17:206–13.
50. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature Neurosci* 2010;13:1161–9.
51. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M et al. The heritability of bipolar affective disorder and genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:497–502.
52. Nurnberger JI Jr, Berrettini W. Psychiatric genetics. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B et al (eds). *Current diagnosis and treatment: Psychiatry*, 2nd ed. New York: McGraw Hill, 2008:15–34.
53. Barnett JH, Smoller JW. The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience* 2009;164:331–43.
54. Alaerts M, Del-Favero J. Searching genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder: learn from the past and back to the future. *Hum Mutat* 2009;30:1139–52.
55. Goldberg DP, Andrews G, Hobbs MJ. Where should bipolar disorder appear in the meta-structure? *Psychol Med* 2009;39: 2071–81.
56. Prakash O, Kumar CN, Shivakumar PT et al. Clinical presentation of mania compared with depression: data from a geriatric clinic in India. *Int Psychogeriatr* 2009;21:764–7.
57. Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull* 2007;33:905–11.
58. Nurnberger JI, Jr. A simulated genetic structure for bipolar illness. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:952–6.
59. Cicchetti D. Resilience under conditions of extreme stress: a multilevel perspective. *World Psychiatry* 2010;9:145–54.
60. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A et al. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord* 2008;10:245–55.
61. Sole B, Martinez-Aran A, Torrent C et al. Are bipolar II patients cognitively impaired: a systematic review. *Psychol Med* (in press).
62. Taylor Tavares JV, Clark L, Cannon DM et al. Distinct profiles of neurocognitive function in unmedicated unipolar depression and bipolar II disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:917–24.
63. Chou Y-H, Wang S-J, Lin C-L et al. Decreased brain serotonin transporter binding in the euthymic state of bipolar I but not bipolar II disorder: a SPECT study. *Bipolar Disord* 2010;12:312–8.
64. Ha TH, Ha K, Kim JH et al. Regional brain gray matter abnormalities in patients with bipolar II disorder: a comparison study with bipolar I patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 2009;456:4–8.
65. Glahn DC, Bearden CE, Niendam TA et al. The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:171–82.
66. Pan L, Keener MT, Hassel S et al. Functional neuroimaging studies of bipolar disorder: examining the wide clinical spectrum in the search for disease endophenotypes. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:368–79.
67. Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ et al. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1680–7.
68. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A et al. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2003;73:105–11.
69. Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Manic distractibility and processing efficiency in bipolar disorder. In: Wood S, Allen N, Pantelis C (eds). *Handbook of neuropsychology and mental illness*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009:365–77.
70. Adler CM, DelBello MP, Strakowski SM. Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spect* 2006;11:312–20.
71. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;10:105–16.
72. Harvey PD. The latest developments in the MATRICS initiative. *Psychiatry* 2007;4:29–31.
73. Patten SB, Paris J. The bipolar spectrum – A bridge too far? *Can J Psychiatry* 2008; 53:762–8.

---

## K O M E N T A R Z E – C O M M E N T A R I E S

---

### **Poszerzanie konstruktów dwubiegunowego przy zachowaniu jego spójności diagnostycznej: co nam zostanie – dziecko czy woda po kąpielach?**

*Expanding the bipolar construct while preserving its diagnostic integrity:  
are we keeping the baby or the bathwater?*

JOSEPH F. GOLDBERG

Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY,  
Affective Disorders Research Program, Silver Hill Hospital, New Canaan, CT, USA

Strakowski i wsp. omawiają w sposób dający do myślenia kliniczne oraz naukowe zalety i wady poszerzenia konstruktów nozologicznego zaburzenia dwubiegunowego, który wychodzi poza granice kategorii diagnostycznych zaburzenia dwubiegunowego typu I i II. Chyba najbardziej przekonującym naukowo argumentem za taką konceptualizacją jest uświadomienie nam, że zaburzenie dwubiegunowe obejmu-

je różne wymiary psychopatologii – oprócz zaburzeń nastroju również dysfunkcje poznawcze, zaburzenia chronobiologiczne, psychozy, konflikty interpersonalne oraz aktywację zachowania. W odróżnieniu od chorób o dziedziczeniu mendelowskim, uważa się, że za złożone cechy, takie, jak zaburzenie dwubiegunowe – choć niewątpliwie dziedziczne – odpowiada wiele genów, które wspólnie wywołują małe efekty.



W tym sensie zarzucenie szerszej „sieci” fenotypowej potencjalnie mogłoby zwiększyć połów, umożliwiając wykrycie sygnałów, które są prawdziwymi fenotypami, lub, co bardziej prawdopodobne, nieoczywistymi endofenotypami. Co więcej, przez zmienną ekspresję przypuszczalnych alleli ryzyka można z łatwością wyjaśnić *forme fruste* (poronną postać) obrazów klinicznych choroby afektywnej, niezgodnych z definicjami kategoryjnymi. Z drugiej strony, kiedy fenotypy są słabo lub tylko z grubsza zdefiniowane, cierpią na tym próby podejmowane w celu określenia związków między domniemanymi genotypami a przypuszczalnymi jednostkami chorobowymi.

Dylemat, z którym mamy do czynienia, w gruncie rzeczy sprowadza się do kwestii, do jakiego stopnia można oczekiwać, że psychopatologia opisowa rzuci światło na biologiczne stany chorobowe. Strakowski i wsp. wskazują na arbitralny i niepełny charakter obecnych deskryptorów diagnostycznych, lecz należy zadać pytanie, czy dodatkowe deskryptory fenomenologiczne byłyby choć trochę mniej arbitralne. Niewątpliwie cechy, na podstawie których definiuje się obecnie zaburzenie dwubiegunowe typu I lub II, nie wychwytyją wielu odmian złożonego zaburzenia nastroju; podobnie, rozpoznanie samej depresji jednobiegunowej często nieadekwatnie opisuje przypadki, w których odpowiedź na leczenie jest słaba lub poziom upośledzenia funkcjonalnego nie przystaje do rokowania dla niepowikłanej dużej depresji. Biegunowość jest tylko jednym z wielu wymiarów złożoności zaburzenia nastroju, obok psychozy, pobudzenia, lęku, ostrości, przewlekłości, współchorobowości i melancholii. Można się zastanawiać, w jaki sposób poszerzenie fenomenologii sklaryfikowałoby *biegunowość* jako centralną zasadę organizacyjną w nozologii zaburzenia nastroju.

Tak samo trzeba się zastanowić nad zagrożeniami związanymi z wybieraniem objawów innych znanych chorób i przerabianiem ich w równoważniki objawów choroby dwubiegunowej – takich, jak impulsywność czy chwiejność emocjonalna w pogranicznym zaburzeniu osobowości, rozpraszalność i nadpobudliwość ruchowa w zespole nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi, czy nadmierna aktywacja układu autonomicznego i przyspieszenie psychoruchowe w ciężkich zaburzeniach lękowych – ponieważ taki zabieg naraża na szwank spójność diagnostyczną innych zaburzeń. Bez uprzedniej wiedzy o etiologii choroby ekspansja fenomenologiczna może doprowadzić badaczy i klinicystów do zupełnie błędnych konstrukcji pojęciowych. Wyobraźmy sobie nowe ujęcie, w którym zatory tętnicy płucnej, zapalenie chrząstek żebrowych i chorobę wrzodową zalicza się łącznie do spektrum dusznicy bolesnej wyłącznie na podstawie obecności bólu w klatce piersiowej (i proponuje się leczenie trombolityczne przy wszystkich tych objawach), lub też decyduje się, że ciąża, puchlina uogólniona i oty-

łość przypuszczalnie mają wspólną etiologię, ponieważ we wszystkich tych stanach obwód brzucha jest powiększony. Od wprowadzenia DSM-III nozologia psychiatryczna nie stwarza pozorów, że diagnozy opisowe dają informacje o etiologii. Dopóki nie ustali się nowych zewnętrznych walidatorów stanów chorobowych, poszerzenie fenomenologii wydaje się nieuchronnie arbitralne.

Z praktycznego punktu widzenia największym zagrożeniem klinicznym wskutek przedwczesnego poszerzenia konstruktów dwubiegunowych są prawdopodobnie zalecenia dotyczące najlepszych metod leczenia trudnych zaburzeń nastroju. Strakowski i in. sugerują, że pacjentom z „objawami podobnymi do dwubiegunowych” mogłyby pomóc te same leki, które stosuje się w leczeniu zaburzenia dwubiegunowego typu I. Twierdzą, że stabilizatory nastroju „uważa się za stosunkowo specyficzne dla zaburzenia dwubiegunowego”. Można by jednak kwestionować specyficzność diagnostyczną praktycznie każdego leku psychotropowego, a właściwie nigdzie indziej w medycynie nie ma uzasadnienia do wnioskowania o diagnozie na podstawie odpowiedzi klinicznej. Na przykład, zwróćmy uwagę, że skuteczna diureza po podaniu furosemidu nie pozwala na ustalenie etiologii, czyli stwierdzenie, czy obrzęk był kardiogeny, czy obwodowy, tak samo przeciwwzpalna reakcja na kortykosterydy nie wskazuje na etiologię bólu stawów – autoimmunologiczną czy zakaźną? Co więcej, choćby nie wiadomo jak intrygująca była hipoteza, że stabilizatory nastroju mogłyby mieć wartość w leczeniu złożonych postaci należących do „spektrum” zaburzeń nie-dwubiegunowych typu I lub II, trzeba przyznać, że nie ma kontrolowanych badań, które pozwalałyby określić skuteczność leków stabilizujących nastrój w przypadku pacjentów z „rozszerzonym spektrum dwubiegunowym”.

Ekstrapolacja możliwych wyników leczenia na podstawie badań nad stabilizatorami nastroju w lekoopornej lub często nawracającej depresji jednobiegunowej jest niezachęcająca. Na przykład, w programie *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR\*D, alternatywne metody sekwencyjnego leczenia w celu łagodzenia depresji) badano grupę osób z często nawracającą depresją – diagnozą, jaką niektóre autorytety uznałyby za równoznaczne z krapelinowską chorobą maniako-depresyjną – jednak stosując wspomagającą terapię litem uzyskano odpowiedź na leczenie tylko w 15,9% przypadków [1], mimo wcześniejszych obiecujących wyników leczenia dużo mniejszych prób pacjentów z często nawracającą depresją jednobiegunową [2]. Podobnie, mimo obiecujących wstępnych danych z badań otwartych, w trzech badaniach kontrolowanych przy użyciu placebo nie wykazano skuteczności wspomagającego leczenia lamotryginą w przypadkach lekoopornej depresji jednobiegunowej [3–5]. Nie ma badań nad sku-

tecznością diwalproeksu lub karbamazepiny w leczeniu złożonej depresji jednobiegunowej, chociaż każdy z tych leków jest bardziej skuteczny w leczeniu manii niż depresji w zaburzeniu dwubiegunowym typu I.

Strakowski i wsp. poprzedzają swe omówienie możliwego poszerzenia roli stabilizatorów nastroju wskazując na nierozstrzygnięte kontrowersje dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leków przeciwdepresyjnych w depresji dwubiegunowej. Uderzające jest jednak, że z randomizowanych prób lekowych wynika, iż leki przeciwdepresyjne są bardziej bezpieczne i skuteczne w zaburzeniach dwubiegunowych typu II niż w dwubiegunowych typu I [6,7] – a być może jeszcze skuteczniejsze niż lit w zapobieganiu nawrotom – co sugeruje, że „miękkie” zaburzenia w obrębie spektrum dwubiegunowego mogą być w rzeczywistości najbardziej gościnną niszą dla leków przeciwdepresyjnych, w odróżnieniu od zaburzenia dwubiegunowego typu I.

Podczas gdy hipotezy dotyczące spektrum dwubiegunowego oczekują na badania empiryczne, kilka kwestii zasługuje na uwagę, jeśli chodzi o przyszłe badania naukowe i praktykę kliniczną.

- Trzeba empirycznie określić kryteria włączania kandydujących jednostek chorobowych do „spektrum” dwubiegunowego i kryteria wyłączenia ze spektrum. Przy braku proponowanych kryteriów wyłączenia ryzyko niespójności diagnostycznej jest wysokie.
- Podejścia endofenotypowe, zwłaszcza koncentrujące się na zdrowych krewnych pierwszego stopnia probandów z zaburzeniem dwubiegunowym typu I i II, mogą być szczególnie przydatne dla wyodrębnienia obserwowalnych cech odzwiercie-

dlających ekspresję alleli ryzyka choroby dwubiegunowej, mogą też dopomóc w odróżnianiu prawdziwych fenotypów od fenokopii.

- Trzeba przeprowadzić sensowne kliniczne próby lekowe stabilizatorów nastroju w przypadkach należących do spektrum zaburzeń nie-dwubiegunowych typu I i II, aby oprzeć zalecenia lecznicze na obserwacjach empirycznych i zastąpić spekulacje i opinie faktami dotyczącymi wyników leczenia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519–30.
2. Fieve RR, Dunner DL, Kumbarachi T et al. Lithium carbonate in affective disorders. IV. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1541–4.
3. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003;64:403–7.
4. Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10: 187–90.
5. Barbee JG, Thompson TR, Jamhour NJ et al. A double-blind placebo-controlled trial of lamotrigine as an antidepressant augmentation agent in treatment-refractory unipolar depression. *J Clin Psychiatry* (in press).
6. Altschuler LL, Suppes T, Black DO et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163:313–5.
7. Amsterdam JD, Shults J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010;167:792–800.

## Poszerzanie pojęcia zaburzenia dwubiegunowego: co należy zrobić w obliczu niepewności?

*Broadening the concept of bipolar disorder: what should be done in the face of uncertainty?*

MARK ZIMMERMAN

Rhode Island Hospital, Brown Medical School, Providence, RI 02905, USA

Na początku leczenia czasem nie jestem pewien, czy pacjent będący obecnie w depresji ma zaburzenie dwubiegunowe. Taka niepewność występuje mimo obszernego badania diagnostycznego, na które składa się częściowo ustrukturyzowany wywiad, analiza dotychczasowej dokumentacji oraz wywiad z osobą bliską pacjentowi. Gdy diagnoza opiera się na występowaniu epizodów objawowych w przeszłości, jak w przypadku

zaburzenia dwubiegunowego u obecnie depresyjnego pacjenta, niekiedy trudno o jasność w sprawie diagnozy. Podobnie, nie jestem pewien, jak powinno się definiować spektrum dwubiegunowe, chociaż prowadzę badania w tym obszarze i na bieżąco śledzę literaturę.

Co trzeba zrobić w obliczu niepewności? W przypadku moich pacjentów przyjmuję strategię „poczekajmy, zobaczymy”. To znaczy, uważnie monitoruję

objawy moich pacjentów przez jakiś czas, szukając epizodów hipomaniakalnych lub rzadziej, maniakalnych. Leczenie zaburzenia dwubiegunowego następuje po orzeczeniu diagnozy.

Podobnie należy przyjąć trzeźwe, konserwatywne podejście do zmian w zakresie nozologii, które powinno się wprowadzać dopiero wówczas, gdy replikowane badania empiryczne wykażą, że nowa metoda jest lepsza niż stara. Jak wynika z podsumowania, które przedstawili Strakowski i wsp., nie ma takich dowodów empirycznych, jeśli chodzi o poszerzenie granic zaburzenia dwubiegunowego, wobec czego autorzy postulują zachowanie ostrożności.

Gdziekolwiek nakreśli się granice zaburzenia dwubiegunowego i tak będą jakieś rozpoznania fałszywie pozytywne i fałszywie negatywne. Nie chodzi o to, czy popełniono błąd diagnostyczny, lecz o to, jakiego typu błędy przeważają oraz w jakim stopniu przesunięcie progów diagnostycznych wpłynie na liczbę błędów diagnostycznych każdego typu. Należy się również zastanowić nad klinicznymi konsekwencjami błędów każdego typu, a także nad tym, które błędy, już popełnione, trudniej będzie „odkręcić”.

Opowiadając się za rozszerzeniem granicy diagnostycznej zaburzenia dwubiegunowego, autorzy niektórych badań proponują skrócenie czasu trwania epizodu hipomaniakalnego do 1 lub 2 dni [1,2]. Nie wiadomo mi jednak o żadnych badaniach nad potencjalnym wpływem takiej zmiany na diagnozę i wyniki leczenia w praktyce klinicznej. Przy istniejących kryteriach diagnostycznych nadmiernie szerokie rozpoznawanie (*overdiagnosis*, czyli rozpoznania fałszywie pozytywne) już stanowi problem [3]. Jeśli obniży się próg czasu trwania epizodu, to o ile przypadków zwiększy się liczba pacjentów, u których fałszywie rozpoznano zaburzenie dwubiegunowe, ponieważ epizody chwiejności (niestabilności) emocjonalnej charakterystycznej dla zaburzeń osobowości typu B (klaster B) nieprawidłowo zostaną rozpoznane jako objawy hipomanii [4]? Oczywiście, należy również zadać pytanie: jak często „prawdziwe” zaburzenie dwubiegunowe bywa obecnie rozpoznawane przez klinicystów zbyt rzadko, ponieważ zaobserwowany lub niedawny zespół hipomaniakalny trwał za krótko, aby zgodnie z DSM-IV można było go uznać za epizod hipomaniakalny? Klinicyści nie stosują się jednak w sposób sztywny do progów diagnostycznych DSM-IV [5]; a zatem u pacjentów z nawracającymi epizodami hipomaniakalnymi jednak prawdopodobnie rozpoznano by zaburzenie dwubiegunowe i podjęto odpowiednie leczenie.

Zarówno fałszywie pozytywne, jak i fałszywie negatywne diagnozy mają szkodliwe konsekwencje. Niedostateczne diagnozowanie zaburzenia dwubiegunowego powoduje, że zbyt rzadko przepisuje się leki stabilizujące nastrój, wzrasta ryzyko szybkiej zmiany faz,

rosną także koszty opieki zdrowotnej [6–8]. Nadmierne diagnozowanie zaburzenia dwubiegunowego wiąże się z nadmiernym leczeniem niepotrzebnymi farmaceutykami i w konsekwencji narażeniem na potencjalne szkodliwe skutki uboczne i ryzyko zdrowotne, a także – potencjalnie – z zaniechaniem bardziej właściwych metod leczenia. Przy podejmowaniu decyzji, gdzie postawić próg diagnozowania zaburzenia dwubiegunowego, aby zminimalizować wszelkiego typu błędy diagnostyczne, należy uznać, że konsekwencje rozpoznania fałszywie pozytywnego będą prawdopodobnie bardziej długotrwałe niż diagnozy fałszywie negatywnej. Wprawdzie diagnoza może być procesem dynamicznym i płynnym, w którym dokonuje się re-analizy, kiedy pojawi się dodatkowy materiał kliniczny, prawdopodobnie jednak łatwiej jest coś dodać do rozpoznania, niż coś z niego ująć. Łatwiej zatem będzie zmienić diagnozę pacjenta z depresji nie-dwubiegunowej na zaburzenie dwubiegunowe, niż z zaburzenia dwubiegunowego na depresję jednobiegunową. Podejrzewam, że w przypadku pacjenta z fałszywie pozytywnym rozpoznaniem zaburzenia dwubiegunowego, który dobrze funkcjonuje przyjmując lek przeciwdepresyjny i lek stabilizujący nastrój, stabilizator nastroju prawdopodobnie nie zostanie odstawiony.

Zastanówmy się nad niedawno opublikowanym prospektywnym, dziesięcioletnim, środowiskowym badaniem pacjentów mieszkających w społeczności, w którym stwierdzono, że osoby z podprogową liczbą objawów manii/hipomanii charakteryzuje częstsze występowanie zaburzenia dwubiegunowego w rodzinie, podwyższony wskaźnik współchorobowości, oraz częstsza zmiana rozpoznania na zaburzenie dwubiegunowe typu I lub dwubiegunowe typu II w okresie objętym badaniem katamnetycznym [9]. Według interpretacji autorów, dane te potwierdzają słuszność poszerzenia pojęcia zaburzenia dwubiegunowego. W rzeczywistości zmiana diagnozy na zaburzenie dwubiegunowe typu I lub II miała miejsce u mniej niż 15% badanych. Jak zauważają Strakowski i wsp., nie ma badań nad skutecznością stabilizatorów nastroju w leczeniu podprogowego zaburzenia dwubiegunowego. Gdyby zatem poszerzono granice diagnostyczne, wówczas wielu osobom, u których według kryteriów DSM-IV nigdy by nie rozpoznano zaburzenia dwubiegunowego, przepisywano by takie leki, mimo braku kontrolowanych badań nad ich skutecznością.

First i Frances [10] przestrzegają autorów opracowujących DSM-5 przed wprowadzaniem zmian w kryteriach diagnostycznych bez należytego zastanowienia się nad nieprzewidywanymi konsekwencjami takich zmian. Oparte na objawach diagnozy w DSM-IV są oszacowaniem prawdopodobieństwa wystąpienia choroby, której podłoże patofizjologiczne mamy nadzieję pewnego dnia zrozumieć. Przesunięcie granicy diagnostycznej w dół zmniejszy częstość niedostatecznego diagnozo-

wania, czy nierozpoznawania prawdziwego zaburzenia dwubiegunowego, kosztem zwiększenia częstości nadmiernego diagnozowania, czyli rozpoznawania zaburzeń pseudodwubiegunowych.

Zostaje nam zatem kilka obszarów niepewności. Przy braku trafnych biologicznych markerów diagnostycznych relatywna częstość opartych na fenomenologii błędów diagnostycznych każdego typu jest niepewna. Skuteczność stabilizatorów nastroju w leczeniu podprogowego zaburzenia dwubiegunowego jest niepewna. Wpływ obniżenia proggu rozpoznawania zaburzenia dwubiegunowego na nadmierne diagnozowanie zaburzenia dwubiegunowego w praktyce klinicznej jest niepewny. Z punktu widzenia zdrowia publicznego, korzyści wynikające z poszerzenia granic diagnostycznych są niepewne. W obliczu takiej niepewności, zanim przesunie się granice diagnostyczne zaburzenia dwubiegunowego, postawa „poczekajmy, zobaczymy” jest najrozsądniejsza.

## PIŚMIENNICTWO

1. Angst J, Gamma A, Benazzi F et al. Toward a re-definition of sub-threshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar- II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003;73:133–46.
2. Benazzi F. Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001;251: 32–4.
3. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I et al. Is bipolar disorder overdiagnosed? *J Clin Psychiatry* 2008;69:935–40.
4. Paris J. Borderline or bipolar? Distinguishing borderline personality disorder from bipolar spectrum disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2004;12:140–5.
5. Zimmerman M, Galione J. Psychiatrists' and nonpsychiatrist physicians' reported use of the DSM-IV criteria for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71: 235–8.
6. Birnbaum HG, Shi L, Dial E et al. Economic consequences of not recognizing bipolar disorder patients: a cross-sectional descriptive analysis. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1201–9.
7. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2000;61:804–8.
8. Matza LS, Rajagopalan KS, Thompson CL et al. Misdiagnosed patients with bipolar disorder: comorbidities, treatment patterns, and direct treatment costs. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1432–40.
9. Zimmermann P, Bruckl T, Nocon A et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 1341–52.
10. First MB, Frances A. Issues for DSM-V: unintended consequences of small changes: the case of paraphilias. *Am J Psychiatry* 2008;165:1240–1.

## Poszerzanie kryteriów diagnostycznych zaburzenia dwubiegunowego: może warto zacząć od hipomanii?

*Broadening bipolar diagnostic criteria: why not start with hypomania?*

SUSAN L. McELROY

Lindner Center of HOPE, Mason, OH, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, USA

Strakowski i wsp. wykonali doskonałą robotę omawiając zalety i zagrożenia związane z poszerzeniem kryteriów diagnostycznych zaburzenia dwubiegunowego. Odnosząc się do zalet należy bardziej akurately diagnoza i właściwsze leczenie osób z zaburzeniem dwubiegunowym, natomiast do wad – nadmierne rozpoznawanie i narażanie osób bez tej choroby na przyjmowanie nieskutecznych leków mających szkodliwe skutki uboczne, a ponadto – utrudnienie odkryć naukowych. Na poparcie poszerzenia kryteriów przytaczają dowody naukowe świadczące o tym, że zaburzenie dwubiegunowe typu I mieści się we wspólnym spektrum z dużą depresją poprzez zaburzenie dwubiegunowe typu II, oraz ze schizofrenią poprzez zaburzenia schizoafektywne. Do wspomnianych dowodów należy: odpowiedź na lit w przypadku opornych na leki przeciwdepresyjne osób z dużą depresją, odkrycie cech

genetycznych wspólnych dla zaburzenia dwubiegunowego i dużej depresji oraz dla zaburzenia dwubiegunowego i schizofrenii, oraz odpowiedź wszystkich tych trzech stanów chorobowych na leki przeciwdepresyjne drugiej generacji. Podano jednak więcej danych, które świadczą przeciw poszerzaniu kryteriów diagnostycznych zaburzenia dwubiegunowego, m.in. z dużego badania, jakie niedawno przeprowadzili Perlis i wsp. [1] wynika, że w przypadku pacjentów z dużą depresją wskaźniki zaburzenia dwubiegunowego typu spektrum nie są predyktorem odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne. Stwierdzono także różnice neuropoznawcze i neuroobrazowe między pacjentami z zaburzeniem dwubiegunowym typu I i II. Autorzy doszli do wniosku, że wprowadzanie nowego schematu diagnostycznego dla zaburzenia dwubiegunowego jest przedwczesne, argumentując, że już istniejące jednostki nozolo-

giczne prawdopodobnie budzą wątpliwości ze względu na niejednorodny zakres etiologii.

Spektrum można definiować jako szereg powiązanych stanów chorobowych, który nie stanowi jakiegoś jednolitego zaburzenia, lecz raczej syndrom złożony z podgrup. To, że istnieją różnice między zaburzeniem dwubiegunowym typu I a zaburzeniem dwubiegunowym typu II, lub między zaburzeniem dwubiegunowym typu II a dużą depresją nie jest argumentem przeciwko konstruktywnemu spektrum dwubiegunowego, zwłaszcza że, jak się uważa, zaburzenia te są złożonymi chorobami genetycznymi. I rzeczywiście, w pierwszym opublikowanym porównaniu zaburzenia dwubiegunowego, dużej depresji i schizofrenii metodą asocjacyjnego badania całego genomu ujawniono region chromosomowy odpowiedzialny za efekty specyficzne dla zaburzenia dwubiegunowego typu I, a także kilka obszarów chromosomowych posiadających efekty pleiotropowe wpływające na wszystkie te trzy kategorie diagnostyczne [2]. Dane takie potwierdzają koncepcję spektrum dwubiegunowego, wskazując na specyficzne oraz wspólne uwarunkowania genetyczne zaburzeń wchodzących w jego skład. Proponowano szereg kryteriów diagnostycznych dla spektrum dwubiegunowego [3,4]. Niektóre z tych modeli zakładają istnienie postaci bez manii lub hipomanii, ale charakteryzujących się innymi wskaźnikami dwubiegunowości, takimi, jak wczesny początek depresji, często nawracające epizody depresyjne, i/lub występowanie zaburzenia dwubiegunowego w rodzinie. Jak zauważyli Strakowski i wsp., obszernie badania nad pacjentami z dużą depresją, jakie przeprowadzili Perlis i in. [1], nie potwierdziły tak szerokiego konstruktów wówczas, gdy jako zmienną walidacyjną przyjęto odpowiedź na leki przeciwdepresyjne.

Coraz liczniejsze dane z badań epidemiologicznych i prospektywnych wskazują jednak, że podprogowe objawy hipomaniakalne są bardzo częste i mają znaczenie nozologiczne, potwierdzając węższe modele spektrum dwubiegunowego. Angst i wsp. [3] stwierdzili, że prawie 40% osób z dużą depresją uczestniczących w programie *National Comorbidity Survey Replication* (replikacyjnych ogólnokrajowych badań ankietowych nad współchorobowością) miała w przeszłości podprogową hipomanię, definiowaną jako odpowiedź twierdząca na co najmniej 1 z 2 pytań przesiewowych dotyczących wystąpienia manii, przy niespełnieniu wszystkich kryteriów diagnostycznych dla manii. Według tych pytań, objawy hipomaniakalne musiały utrzymywać się przez kilka dni lub dłużej. Osoby z dużą depresją i podprogową hipomanią charakteryzowały: wcześniejszy wiek zachowania, większa liczba epizodów depresji oraz wyższe wskaźniki współchorobowości niż osoby bez hipomanii, lecz z mniejszą ciężkością kliniczną niż osoby z zaburzeniem dwubiegunowym typu II. To, że różnice między

tymi trzema kategoriami okazały się stopniowane, można przyjąć za kolejny argument przemawiający za leżącym u ich podłoża spektrum. Fiedorowicz i in. [6] w ramach *National Institute of Mental Health (NIMH) Collaborative Depression Study* [koordynowanego przez NIMH wspólnego programu badań nad depresją] badali 550 osób, które miały dużą depresję na początku badania katamnetycznego obejmującego okres do 31 lat (średnio 17,5 roku). Analiza przeżycia wykazała, że 20% osób z tej próby doświadczyło hipomanii lub manii, i że zmieniono im rozpoznanie na zaburzenie dwubiegunowe. Liczba podprogowych objawów hipomaniakalnych (3 na 5 była optymalnym punktem odcięcia) miała związek z późniejszym wystąpieniem hipomanii lub manii niezależnie od innych czynników ryzyka.

Badania nad podprogową hipomanią mogą być ważne dla zrozumienia różnych kwestii dotyczących leczenia, m.in. zmiany fazy w związku z przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych, co budzi wiele kontrowersji. W badaniu 176 pacjentów dwubiegunowych uczestniczących w 10-tygodniowej próbie lekowej, w której sprawdzano terapię wspomagającą lekami przeciwdepresyjnymi, u 46 osób w trakcie leczenia wystąpiła mania lub hipomania [7]. Jedyna różnica między grupą, w której wystąpiła zmiana fazy a grupą bez zmiany fazy polegała na tym, że przed rozpoczęciem terapii przeciwdepresyjnej ta pierwsza miała w Skali manii Younga (*Young Mania Rating Scale*) wynik niski, lecz istotnie wyższy niż druga (tzn. miała podprogowe objawy hipomaniakalne). Ponieważ wykazano, że w przypadku pacjentów z depresją dwubiegunową typu II zmiana fazy przy przyjmowaniu leków przeciwdepresyjnych jest mniej prawdopodobna niż u osób z depresją dwubiegunową typu I [8], być może istnieje spektrum podatności na proces zmiany fazy wskutek przyjmowania leków przeciwdepresyjnych: najbardziej podatne są osoby z zaburzeniem dwubiegunowym typu I, najmniej – osoby z dużą depresją, zaś w zaburzeniu dwubiegunowym typu II podatność ta jest pośrednia. Możliwe również, że leki przeciwdepresyjne wyzwalają raczej podprogową hipomanię niż progową hipomanię lub manię, oraz że w dużej depresji niereagującej na lek przeciwdepresyjny podprogowa hipomania (samoistna lub związana z lekami przeciwdepresyjnymi) może być predyktorem lepszej odpowiedzi na terapię wspomagającą raczej litem lub jakimś lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji niż drugim lekiem przeciwdepresyjnym. Hipotezy te można sprawdzić empirycznie przy użyciu operacyjnie zdefiniowanych kryteriów hipomanii podprogowej, oraz wywiadów do ich oceny [9].

W świetle uzasadnionych obaw o przedwczesne poszerzenie schematu diagnostycznego dla zaburzenia dwubiegunowego, można by zamieścić w DSM-5

lub ICD-11 (np. w załączniku) tymczasowe kryteria do dalszego zbadania. Przykładowo mogłyby to być podane w DSM-IV lub ICD-10 definicje hipomanii – z wyjątkiem czasu trwania objawów przez 1–3 dni, lub definicje koncentrujące się nad nadmiernej aktywności behawioralnej. Są jednak także inne definicje [9]. Definicja podprogowej hipomanii z kolei umożliwiłaby identyfikację specyficznych podtypów zaburzenia dwubiegunowego, nieokreślonych inaczej (np. zaburzenie dwubiegunowe typu III lub duża depresja z podprogową hipomanią), dla których również można by podać tymczasowe kryteria.

Identyfikacja odrębnych jednostek chorobowych na wymiarach ciągłej zmienności jest ważnym celem klasyfikacji medycznej, zaś uszczegółowianie fenotypów powinno iść w parze z wynikami badań z zakresu neuronauk, genetyki i badań nad odpowiedzią na leczenie [10]. Podprogowe objawy hipomaniakalne stanowią problem w dziedzinie zdrowia publicznego, zaś zidentyfikowanie granicy hipomanii z depresją, innymi stanami chorobowymi, dla których charakterystyczne są objawy hipomaniakalne (np. zaburzenia kontroli impulsów), oraz zdrowiem psychicznym okazało się potrzebą ważną dla zdrowia publicznego. Zestawy kryteriów dla podprogowej hipomanii podane w DSM-5 lub ICD-11 w celu dalszego zbadania mogłyby pomóc w bardziej szczegółowym określeniu granic hipomanii, a tym samym i spektrum dwubiegunowego, w sposób empiryczny, bez przedwczesnego

poszerzania granic kryteriów diagnostycznych dla zaburzenia dwubiegunowego.

## PIŚMIENNICTWO

1. Perlis RH, Uher R, Ostacher M et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry (in press).
2. Huang J, Perlis RH, Lee PH et al. Cross-disorder genomewide analysis of schizophrenia, bipolar disorder, and depression. Am J Psychiatry 2010;167:1254–63.
3. Angst J. The bipolar spectrum. Br J Psychiatry 2007;190:189–91.
4. Phelps J, Angst J, Katzow J et al. Validity and utility of bipolar spectrum models. Bipolar Disord 2008;10:179–93.
5. Angst J, Cui L, Swendsen J et al. Major depressive disorder with sub-threshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 2010;167: 1194–201.
6. Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC et al. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. Am J Psychiatry 2011;168: 40–8.
7. Frye MA, Helleman G, McElroy SL et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. Am J Psychiatry 2009; 166:164–72.
8. Altshuler LL, Suppes T, Black DO et al. Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. Am J Psychiatry 2006;163:313–5.
9. Benazzi F, Akiskal HS. The modified SCID Hypomania Module (SCID-Hba): a detailed systematic phenomenologic probing. J Affect Disord 2009;117:131–6.
10. Jablensky A. Boundaries of mental disorders. Curr Opin Psychiatry 2005;18:653–8.

## Problemy wokół współczesnych koncepcji i definicji zaburzenia dwubiegunowego

### *Problems in the current concepts and definitions of bipolar disorders*

JULES ANGST

Zurich University Psychiatric Hospital, Zurych, Szwajcaria

Można się tylko zgodzić z wnioskiem Strakowskiego i wsp., że przyszłe zmiany w obecnych definicjach zaburzeń dwubiegunowych należy oprzeć na spójnych i zbieżnych danych naukowych świadczących o ich trafności. Lecz odnosi się to również do istniejących definicji.

Moje uwagi mają charakter uzupełniający i dotyczą głównie zaburzeń nastroju według DSM-IV. Warto wprowadzić zmiany z kilku powodów: (a) niektóre obecne kryteria diagnostyczne dla dwubiegunowości (mania/hipomania) mogą nie opierać się na dowodach klinicznych i mogą nie być trafne; (b) obecne spektrum diagnostyczne dużych zaburzeń nastroju można uważać za nietrafne (ze względu na nadmierne diagnozowanie

dużych zaburzeń depresyjnych kosztem zaburzenia dwubiegunowego) lub nielogiczne (jednobiegunową manię/hipomanię klasyfikuje się jako zaburzenie dwubiegunowe, lecz depresję jednobiegunową – jako duże zaburzenie depresyjne); (c) obecne spektrum ciężkości zaburzenia według DSM-IV ma niedostateczny zakres: ponad 50% osób leczonych profesjonalnie z powodu depresji nie spełnia formalnych kryteriów zaburzeń nastroju według DSM-IV [1], lecz zalicza się je do niejasnej kategorii „nieokreślone inaczej”. Spektrum ciężkości w ICD-10 lepiej funkcjonuje pod tym względem i jest znacznie bliższe naturze.

W DSM-III wprowadzono termin „zaburzenia nastroju”, który sugeruje, że zmiany nastroju są jedynymi

głównymi objawami, przy czym pomija się na przykład podwyższony poziom energii/aktywności. Sami pacjenci w stanie hipomaniakalnym często wyraźniej dostrzegają i opisują wzrost aktywności niż drażliwości (która częściej bywa lepiej dostrzegana przez innych). W dwóch badaniach: *Zurich Study* oraz *Bridge Study* wykazano, że pytanie o wzrost energii/aktywności oraz o podwyższony nastrój lub drażliwość, jest trafnym pytaniem kryterialnym (*gate question*).

Jeszcze ważniejszy jest wynik badań wskazujący, że kryteria wyłączenia dla epizodów manii i hipomanii odsiewają pacjentów, którzy mają wszystkie typowe cechy zaburzenia dwubiegunowego (występowanie manii w rodzinie, wczesny początek zachorowania, częste nawroty, postępujący przebieg choroby oraz częste współwystępowanie z lękiem panicznym, uogólnionym zaburzeniem lękowym, fobią społeczną, zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym, zespołem napaadowego objadania się, używaniem substancji psychoaktywnych i z pogranicznym zaburzeniem osobowości). Wykazano, że przejście z depresji w hipomanię pod wpływem leków przeciwdepresyjnych nie jest po prostu niepożądanym skutkiem ubocznym leczenia [2], lecz naturalną konsekwencją odpowiedzi na lek. W projekcie DSM-5 do pewnego stopnia uwzględniono te wyniki badań.

Trzecim problemem związanym z obecną koncepcją DSM-IV jest czas trwania epizodów hipomaniakalnych – jako kryterium przyjęto 4 dni. Krótkotrwałe epizody są częste i typowe, zwłaszcza w wieku dorastania, oraz między dużymi epizodami u dorosłych. Kryterium 4 dni nie jest oparte na danych empirycznych, a zatem budzi wątpliwości [4].

Spektrum sięgające od depresji do manii tylko częściowo było przedmiotem reprezentatywnych badań epidemiologicznych, głównie dlatego, iż w przeprowadzonych wywiadach przyjęto założenie o poprawności DSM-IV. Takie podejście z-góry-w-dół (*top-bottom*) wyklucza istotne informacje. Cassano i wsp. [4] badając pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi wykazali, że objawy depresyjne i maniakalne stanowią kontinuum. Niedawne re-analizy dwóch dużych badań epidemiologicznych pokazały, że mniej więcej 40% pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi przejawia podprogowe zespoły dwubiegunowe o odpowiedniej trafności i współchorobowości [5,6]. W tej grupie pacjentów z depresją istnieje duże ryzyko wystąpienia pełnoobjawowych zaburzeń dwubiegunowych typu I i II. Nie ma dotychczas żadnych danych na temat leczenia takich pacjentów, jednak w przeciwieństwie do wyników badania STAR\*D cytowanych przez Strakowskiego i wsp., dwa wielośrodkowe badania z Francji i Polski wykazały, że oporna na leczenie depresja jest silnie skorelowana z dwubiegunowością mierzoną za pomocą skali *Hypomania Checklist-32-R* [7,8].

Nierozwiązanym problemem nozologicznym jest czysta mania i hipomania – jak się zdaje, różnią się one od zaburzeń dwubiegunowych pod względem rodzinnej historii choroby (depresja nie występuje w rodzinie) oraz innych ważnych cech. Niemal zupełnie brak danych na ten temat [9].

Aspekt ciężkości w koncepcji spektrum dwuwymiarowego [10] od dawna stanowił główne podejście do spektrum, datujące się od prac Klermana [11] i Akiskala [12]. Obecna klasyfikacja diagnostyczna DSM-IV jest nadal niepełna, nie obejmuje bowiem wszystkich leczonych pacjentów. Małe (*minor*) i krótkotrwałe epizody depresji pojawiają się jedynie w załączniku, jako przedmiot dalszych badań. Zaburzenia cyklotymiczne włączono, ale tylko jako bardziej przewlekły stan chorobowy. Należałoby uwzględnić ostre nawracające i małe zaburzenia dwubiegunowe, zamiast wrzucać je do jednego worka pod hasłem „nieokreślone inaczej”. Definicje operacyjne umożliwiłyby wówczas sformułowanie precyzyjnej diagnozy u większości leczonych pacjentów, dostarczając naukowym badaniom klinicznym/epidemiologicznym danych istotnych dla rozwoju przyszłej diagnostyki.

Z drugiej strony, trzeba ostrożnie traktować tendencje do łączenia cech lub zaburzeń osobowości (np. z pogranicznego zaburzenia osobowości) lub typów temperamentu (cyklotymiczny, hipertymiczny, depresyjny) z diagnostycznymi koncepcjami zaburzeń dwubiegunowych i depresyjnych. Cechy te są bardzo ściśle związane z zaburzeniami dwubiegunowymi, lecz powinny być uważane za trzeci wymiar spektrum, którego nie należy mieszać ze spektrum ciężkości czy spektrum diagnostycznym.

Podręczniki diagnostyczne są ogromnie ważne, lecz wymagają ciągłego ulepszania. Aby umożliwić zbieranie informacji niezbędnych dla dalszych zmian opartych na danych empirycznych, w podręcznikach powinny się znaleźć (nie tylko w załączniku) potencjalne nowe kategorie. Podręczniki powinny także wspierać nastawione na pacjenta podejście z-dołu-do-góry (*bottom-up*) w badaniu diagnostycznym i ustalaniu rozpoznania. Polegałoby to przede wszystkim na rejestrowaniu wszystkiego, na co się uskarżają pacjenci, bez ograniczeń wynikających z koncepcji diagnostycznych. Oczywiście, to samo odnosi się do standaryzowanych badań epidemiologicznych. Należy się tu starać o formułowanie pytań kryterialnych (*gate questions*) tak szeroko, by uniknąć rozpoznań fałszywie negatywnych. I wreszcie, związki przyczynowe są zawsze wieloczynnikowe, a przy naszym obecnym stanie wiedzy do pewnego stopnia arbitralne. W miarę możliwości należy unikać kryteriów wyłączenia opartych na atrybucjach przyczynowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Angst J, Gamma A, Clarke D et al. Subjective distress predicts treatment seeking for depression, bipolar, anxiety, panic, neurasthenia and insomnia severity spectra. *Acta Psychiatr Scand* 2010;122:488–98.
2. Licht R, Gijsman H, Nolen WA et al. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:337–46.
3. Angst J, Gamma A, Bowden CL et al. Diagnostic criteria for bipolarity in patients with DSM-IV major depressive episodes: results of the international Bridge Study across 18 countries. Submitted for publication.
4. Cassano GB, Rucci P, Frank E et al. The mood spectrum in unipolar and bipolar disorder: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 2004;161:1264–9.
5. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:1341–52.
6. Angst J, Cui L, Swendsen J et al. Major depressive disorder with sub-threshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2010;167: 1194–201.
7. Hantouche E, Azorin JM, Lancrenon S et al. Prévalence de l'hypomanie dans les dépressions majeures récurrentes ou résistantes: enquêtes Bipolact. *Ann Méd Psychol* 2009;167:30–7.
8. Rybakowski JK, Angst J, Dudek D et al. Polish version of the Hypomania Checklist (HCL-32) scale: the results in treatment resistant depression. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 2010;260:139–44.
9. Gamma A, Angst J, Ajdacic-Gross V et al. Are hypomanics the happier normals? *J Affect Disord* 2008;111:235–43.
10. Angst J. The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 2007;190:189–91.
11. Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry* 1981;22: 11–20.
12. Akiskal HS. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: Grinspoon L (ed). *Psychiatry update: the American Psychiatric Association annual review*. Washington: American Psychiatric Press, 1983:271–92.

## Spektrum dwubiegunowe: tylko poszerzenie czy integracja kategorii i wymiarów?

*Bipolar spectrum: just broadening or an integration between categories and dimensions?*

GIOVANNI B. CASSANO<sup>1</sup>, VALENTINA MANUTA<sup>1</sup>, ANDREA FAGIOLONI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Pisa,

<sup>2</sup> University of Siena, Włochy

W swoim wnikliwym artykule Strakowski i wsp. dokonują przeglądu obszernej literatury na temat korzyści i zagrożeń związanych z poszerzeniem granic zaburzeń dwubiegunowych. Zdaniem tych autorów przyjęcie modelu spektrum dwubiegunowego, wobec braku odpowiedniego wsparcia przez dowody z badań naukowych, jest przedwczesne.

Chociaż podkreślamy, że kategorie DSM rzadko opierają się na dowodach z badań naukowych, zgadzamy się z autorami. Uważamy, że dopóki nowe ujęcie głębszych mechanizmów biologicznych nie pozwoli nam na bardziej racjonalną zmianę granic między różnymi rozpoznaniem i między objawami progowymi a podprogowymi, to dzięki utrzymaniu bardziej konserwatywnego podejścia istniejące kategorie zachowają obecny poziom rzetelności diagnostycznej oraz akceptowalny poziom porozumienia między klinicystami a badaczami.

Tym niemniej musimy przyznać, że obecny system diagnostyczny nie uwzględnia fenomenologii podprogowej w sposób adekwatny, co ogranicza możliwość rozważania jej wpływu na przebieg choroby. W niedawnym artykule oszacowano, że rozpowszechnienie dwubiegunowości podprogowej w ciągu całego życia (*life time*) w populacji ogólnej wynosi 1,4% [1].

Wydaje się, że spośród wielu granic spektrum dwubiegunowego trzy mają znaczenie kliniczne. Pierwszą

stanowi powszechnie przyjęte kontinuum schizofrenia/zaburzenie dwubiegunowe typu I. Terapia elektrowstrząsowa, lit i atypowe leki przeciwdepresyjne przyczyniły się do postępującej erozji granic schizofrenii, na rzecz rozpoznania spektrum dwubiegunowego. Odpowiedź na leczenie była początkowo potwierdzeniem dla kontinuum: schizofrenia – zaburzenia schizofreniczne – mieszane – psychotyczne dwubiegunowe – psychotyczne jednobiegunowe, obecnie potwierdzają je dane z molekularnych badań genetycznych i obrazowych. Rzeczywiście, zaburzenia ruchowe i poznawcze, począwszy od spowolnienia, a skończywszy na pobudzeniu katatonicznym, a także deterioracja poznawcza u osób z przewlekłą manią i tak zwanymi objawami negatywnymi, mogą stanowić obszar wspólny między zaburzeniami nastroju a schizofrenią. Naszym zdaniem identyfikację podtypów mogłyby ułatwić raczej proces wyodrębniania klasterów (wiązek cech) niż dokonywanie prostych porównań między dwoma diagnozami. W takim procesie będą potrzebne biomarkery, prawdopodobnie związane raczej z wymiarami psychopatologicznymi niż z obecnymi kategoriami diagnostycznymi.

Drugą granicę stanowi kontinuum: zaburzenie dwubiegunowe/depresja „jednobiegunowa”. Nadal jest ono przedmiotem bardzo licznych badań zapoczątkowanych przez pionierskie prace H. S. Akiskala, który zaproponował różne podtypy dwubiegunowo-



ści. Nasze dane i doświadczenie kliniczne wskazują na duże znaczenie dwubiegunowości podprogowej, na którą składa się wiele wymiarów obejmujących całe kontinuum zaburzeń dwubiegunowych/jednobiegunowych. Większość tych wymiarów, takich, jak pobudzenie i spowolnienie psychoruchowe, tendencje samobójcze, zmienność dobową oraz potrzeba snu, można mierzyć za pomocą tradycyjnego diagnostycznego badania klinicznego uzupełnionego o kwestionariusze dotyczące występowania w ciągu całego życia typowych, atypowych, prekursorowych i rezydualnych objawów podmiotowych i przedmiotowych. Takie podejście może przyczynić się do zwiększenia trafności i dokładności diagnostycznej, przy zachowaniu obecnych kryteriów zaburzenia dwubiegunowego.

W dużej próbie pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym i jednobiegunowym wykazaliśmy, że wymiar „aktywacji psychomotorycznej” pozwala zidentyfikować podgrupy osób o wzrastającym prawdopodobieństwie przynależności do kategorii dwubiegunowej [2]. Przy użyciu analizy metodą drzewa klasyfikacyjnego na 571 pacjentów tylko 25 (4,4%) osób z depresją jednobiegunową błędnie zaklasyfikowano do grupy z zaburzeniem dwubiegunowym typu II.

Ponadto, w próbie 291 pacjentów z zaburzeniem jednobiegunowym zdiagnozowanym na podstawie SCID [3], u 9 pacjentów (8 leczonych selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i 1 leczonego psychoterapią interpersonalną) w czasie trwania badania wystąpił epizod manii lub hipomanii. Gdy przeanalizowaliśmy ich wyniki czynnikowe w dotyczącym całego życia kwestionariuszu MOODS wypełnianym przed rozpoczęciem badania stwierdziliśmy, że wyniki 8 spośród 9 osób przekraczały wartość progową dla aktywacji psychoruchowej, mieszanej niestabilności lub tendencji samobójczych mierzonych w tym kwestionariuszu.

Trzecią granicą spektrum dwubiegunowego jest dwubiegunowość podprogowa, którą można zaobserwować w rozmaitych zaburzeniach, m.in. lękowych, odżywiania się, i osobowości. W tych przypadkach zaburzenia nastroju mogą być zarówno wtórne, jak pierwotne i niezależne od czynników genetycznych. Podobną sytuację obserwujemy w chorobach somatycznych. Na przykład, zawał mięśnia sercowego, niewydolność nerek i obrzęk płuc mogą być postępującymi objawami jednej choroby lub wskazywać na trzy stosunkowo niezależne stany chorobowe. Włączanie różnych kategorii, takich, jak zaburzenia lękowe czy zaburzenia odżywiania, do spektrum dwubiegunowego wydaje się za-

tem ryzykowne, ponieważ może między nimi zachodzić relacja współchorobowości. Postęp w badaniach genetycznych polegał na coraz większej złożoności modeli, czyli przejściu od modelu „jedno zaburzenie-jeden gen” poprzez „jedno zaburzenie-wiele genów” aż do modelu, który zakłada, że grupa genów kontroluje jeden lub więcej psychologicznych lub psychopatologicznych wymiarów trans-nozograficznych.

Konkludując, trafna diagnoza kliniczna powinna pozwalać na przewidywanie ewolucji, określenie rokowania oraz dostarczać informacji potrzebnych do wyboru leczenia. Cele takie łatwiej osiągnąć wówczas, gdy nozografia powiązana jest z mechanizmami biologicznymi. Zgadzamy się zatem, że trzeba zachować obecne kategorie dopóki nie uzyskamy większej wiedzy o ich etiologii i nie zidentyfikujemy markerów biologicznych, z których można korzystać w praktyce klinicznej. Pozwoliłoby to uniknąć problemów wynikających z nagłych i nieustannych zmian w diagnozach i klasyfikacjach.

Trzeba jednak zauważyć, że w obecnych kategoriach nie uwzględnia się nimbu podprogowości i atypowości, otaczającego każde z nich. Integracja klasyfikacji opartej na kategoriach z podejściem opartym na wymiarach mogłaby zwiększyć możliwości mierzenia dwubiegunowości oraz prognozowania przejścia w zaburzenie dwubiegunowe. Dwubiegunowość podprogowa jest wprawdzie mocnym predyktorem, lecz niekoniecznie daje podstawy do zmiany rozpoznania. Zważywszy na to, że w niewielkim stopniu potrafimy przewidywać, u których osób z dużą depresją rozwinięciem się mania lub hipomania, najlepszym sposobem na uzyskanie wczesnej diagnozy pozostaje staranne długoterminowe monitorowanie pacjentów, u których duże zaburzenie depresyjne rozwija się w kierunku diagnozy dwubiegunowej [4].

## PIŚMIENNICTWO

1. Merikangas KR, Jin R, He JP et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:241–51.
2. Cassano GB, Rucci P, Benvenuti A et al. The role of psychomotor activation in discriminating unipolar from bipolar disorders: a classification tree approach, *J Clin Psychiatry* (in press).
3. Frank E, Cassano GB, Rucci P et al. Predictors and moderators of time to remission of major depression with interpersonal psychotherapy and SSRI pharmacotherapy. *Psychol Med* 2011;41:151–62.
4. Fiedorowicz JG, Endicott, J, Leon AC et al. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2011;168:40–8.

## Spektrum dwubiegunowe: czy już na to przyszła pora?

*Bipolar spectrum: has its time come?*

ELLEN FRANK

Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, PA 15213, USA

Strakowski i wsp. starannie oceniają zagrożenia i korzyści związane z poszerzeniem diagnozy zaburzenia dwubiegunowego i dochodzą do wniosku, że „dopóki wyniki badań naukowych nie pogłębią wiedzy o trafności szerszej koncepcji diagnostycznej zaburzenia dwubiegunowego, ekspansję kliniczną na pojęcie „spektrum” należy traktować ostrożnie”. Autorzy twierdzą, że z taką ekspansją trzeba poczekać na dowody naukowe świadczące, że samo to pojęcie i jego klarowna definicja prowadzą do poprawy metod leczenia lub naszego rozumienia etiopatogenezy.

Jak zauważają autorzy, problem polega na tym, że istnieje obecnie wiele definicji „spektrum dwubiegunowego” i nie jest jasne, czy korzyści i zagrożenia związane z przyjęciem jednej z tych koncepcji są na pewno takie same jak przy przyjęciu innej.

Prześledzenie najnowszej historii diagnozy psychiatrycznej może nam pomóc zrozumieć, jak doszło do debaty, którą obecnie tocymy. Jak odnotowuje Hyman [1], mniej więcej w tym okresie, gdy pojawiły się specyficzne dla zaburzenia metody farmakoterapii i psychoterapii, w psychiatrii zachodniej nastąpiło przejście od bardzo mglistych koncepcji zaburzeń do nacisku na rzetelność. Dzięki owemu naciskowi powstał wspólny język umożliwiający eksplozję kontrolowanych badań naukowych nad nowymi lekami i metodami psychoterapii, badań, które prowadzi się po dziś dzień; innym skutkiem była reifikacja kategorii diagnostycznych. Kategorie te stały się następnie podstawą badań genetycznych i badań nad biomarkerami, takimi, jak właściwości poznawcze omawiane przez Strakowskiego i wsp., oraz zidentyfikowane za pomocą różnych form neuroobrazowania. I w tym właśnie tkwi problem. W większości przypadków przy użyciu każdej z tych metod badawczych uzyskuje się trochę dowodów wskazujących, że słuszne są odrębne kategorie oraz nieco dowodów przemawiających za spektrum dwubiegunowym, jakkolwiek się je definiuje. Można zatem uważać, że nasze bardzo rzetelne kategorie stanowią do pewnego stopnia barierę na drodze do zrozumienia etiologii zaburzeń psychicznych i opracowania nowych podejść do ich leczenia.

Amerykański *National Institute of Mental Health* (NIMH, Narodowy Instytut Zdrowia Psychicznego) w projekcie *Research Domain Criteria* (RDoC) [2] przyjmuje obecnie zupełnie inne podejście do tego zawilego zagadnienia. Wyodrębniono pięć dziedzin, które uważa się za istotne w zaburzeniach psychicznych:

(*systemy o wartościowości negatywnej*, do których należy strach/wygaszanie, stres/dystres i agresja; *systemy o wartościowości pozytywnej*, do których należy poszukiwanie nagrody i uczenie się oparte na nagrodach/nawykach; *systemy poznawcze*, do których należy uwaga, spostrzeganie, pamięć operacyjna, pamięć deklaratywna, zachowania językowe oraz kontrola poznawcza (wymagająca wysiłku); *systemy procesów społecznych*, do których należy naśladownictwo, teoria umysłu, dominacja społeczna, rozpoznawanie wyrazu twarzy, przywiązanie/lęk separacyjny oraz obszar reprezentacji własnego ja a także *systemy regulacji wzbudzenia*, do których należy regulacja stanu czuwania/wzbudzenia oraz aktywności spoczynkowej), w obrębie siedmiu coraz szerszych jednostek analizy (geny, cząsteczki/molekuły, komórki, obwody, fizjologia, zachowanie i samoopis). Podejście to w zamierzeniu ma być uzupełnieniem dla opracowywanych obecnie nowych wersji DSM-5 i ICD-11.

Podstawowym celem RDoC jest umożliwienie postępu nauki, natomiast DSM i ICD muszą służyć wielu celom, m.in. podejmowaniu decyzji klinicznych, rejestrowaniu dokumentacji klinicznej, podejmowaniu decyzji regulacyjnych oraz orzecznictwu psychiatryczno-sądowemu. Podejście proponowane przez NIMH może ostatecznie okazać się lepszym sposobem, pozwalającym zrozumieć, które aspekty „dwubiegunowości”, jakkolwiek definiowanej, są wspólne dla całego „spektrum dwubiegunowego”, jakkolwiek się je definiuje. Gdyby przyjąć perspektywę RDoC, nie byłoby niczego problematycznego w fakcie, że zaburzenie dwubiegunowe typu I i zaburzenie dwubiegunowe „nie zaklasyfikowane gdzie indziej” (czyli NEC, *not elsewhere classified* – ten nowy termin zaproponowano zamiast wcześniejszego NOS „nie określone inaczej”, *not otherwise specified*) są podobne pod względem genów związanych z poszukiwaniem nagrody, ale różnią się pod względem genów związanych z kontrolą poznawczą. Zajmowanie się korzyściami i zagrożeniami byłoby wówczas bezprzedmiotowe. Chodziłoby raczej o zrozumienie, jaka kombinacja genów w połączeniu z jaką kombinacją doświadczeń życiowych prowadzi do niemodulowanego przez jakąkolwiek kontrolę poznawczą poszukiwania nagrody, co jest charakterystyczne dla pełnoobjawowej manii w jednym przypadku, oraz do modulowanego poszukiwania nagrody, co jest charakterystyczne dla hipomanii w innym przypadku.

Raczej nie ma wątpliwości, że w dotychczasowych dążeniach do zrozumienia genetycznego podłoża głównych zaburzeń psychicznych, takich, jak schizofrenia i zaburzenie dwubiegunowe, chociaż są to choroby w wysokim stopniu dziedziczne, przeszkodą były nasze podejścia diagnostyczne oparte na kategoriach (a wcześniej naiwna nadzieja, że mamy do czynienia z cechami mendelowskimi). Takie podejście, jakie proponuje się w projekcie RDoC, gdzie unika się dychotomii „albo kategorie, albo spektrum” wydaje się bardziej owocne, jeśli chodzi o zrozumienie etiologii. Jaki związek mogłoby mieć ze zrozumieniem wyników leczenia oraz opracowywaniem ulepszonych metod terapii – to być może nie jest już tak jasne.

Mając sposobność leczenia pacjentów z zaburzeniami nastroju i zaburzeniami lękowymi przez większą część ery psychofarmakologicznej i przez praktycznie całą erę psychoterapii specyficznej dla zaburzenia, byłam świadkiem ewolucji, przechodzenia od bardziej specyficznych metod farmakoterapii (np. trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i typowych leków przeciwpsychotycznych) do farmaceutyków, które wydają się leczyć wiele rozmaitych

stanów chorobowych (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne i leki z grupy SSRI/SNRI). Podobnie, metody psychoterapii początkowo opracowywane dla depresji jednobiegunowej zaadaptowano obecnie do potrzeb pacjentów z zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami dwubiegunowymi. Wydaje mi się, że można by lepiej zrozumieć, na kogo skutecznie działają nasze metody leczenia, gdybyśmy „zlikwidowali” obecne grupy i podgrupy zaburzeń w taki sposób, jak proponuje RDoC i posłużyli się parametrami RDoC w zaawansowanych analizach moderacji i mediacji leczenia. Kiedy już będziemy mieli wszystkie te odpowiedzi, ostatnim krokiem będzie przemyślenie, jak zdefiniować przydatne kategorie będące kombinacją parametrów RDoC. Wówczas poszerzenie naszych konstruktów mogłoby nie być tak ryzykowne, jak się obecnie wydaje.

## PIŚMIENNICTWO

1. Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010;6:155–79.
2. National Institute of Mental Health. NIMH Research Domain Criteria (RDoC). [www.nimh.nih.gov](http://www.nimh.nih.gov).

## Poszerzanie zaburzenia dwubiegunowego – planowo czy przypadkiem?

*Broadening bipolar disorder – by design or by accident?*

GABRIELLE A. CARLSON

Child and Adolescent Psychiatry, Stony Brook University School of Medicine, Stony Brook, N.Y, USA

Zomówieniaprezentowanego przez Strakowskiego i wsp. jasno wynika stan rzeczy, o którym często wprost się nie mówi. Czyli, że istnieje napięcie między wąskimi a szerokimi definicjami zaburzenia dwubiegunowego u dorosłych, tak samo jak u dzieci i młodzieży. Chociaż koncepcja spektrum dwubiegunowego od cyklotymii do manii schizoafektywnej jest dobrze znana i uznawana, rzeczywista ekspansja diagnozy zaburzenia dwubiegunowego mogła być niezamierzoną konsekwencją pewnych decyzji podjętych w DSM – co nie jest sprawą błahą, zważywszy, że jesteśmy tuż przed ukazaniem się nowej wersji DSM. W dalszym ciągu komentarza przedstawię kilka hipotez.

Po pierwsze, pojęcie epizodu manii nie zostało dobrze zdefiniowane w DSM-III. Czas trwania epizodu zdefiniowano jako „co najmniej tydzień”, lecz nie wymagano dla równowagi podania górnej granicy, ani też nie wymagano, by podczas epizodu pacjent różnił się od „zwykłego siebie”. DSM-III-R wprowadziło jeszcze większy zamęt, eliminując kryteria czasu trwania

i wymagając jedynie, by epizod trwał przez „odrębny/wyraźny okres” (*distinct period*). Jak widzimy, w wielu badaniach nad dwubiegunowymi zaburzeniami wieku dziecięcego powiada się, że epizod manii zaczął się we wczesnym dzieciństwie i albo nigdy się nie skończył [1,2], albo trwał latami. Trudno uznać za epizod coś, co charakteryzowało całe życie człowieka. Na drugim krańcu spektrum czasu trwania znajdują się ultra-szybkie cykle, oraz cykle ultradialne, tzn. odrębne okresy trwające od kilku minut do kilku godzin, które trudno odróżnić labilności (wahań) nastroju i napadów złości – na pewno u dzieci, a prawdopodobnie także u dorosłych. Wydaje się, że komitet opracowujący DSM-5 dostrzegł to nieporozumienie i (przynajmniej według strony internetowej DSM-5) proponuje zmiany w definicji „epizodu”. Inną zmianą w DSM, która mogła zmienić rozpowszechnienie zaburzenia dwubiegunowego jest wyeliminowanie „drażliwości” jako objawu depresji, ponieważ uważano, że mania jest dla tego objawu lepszym adresem. Nic dziwnego, że częstość

„epizodów mieszanych” radykalnie wzrosła po wprowadzeniu DSM-III-R. W DSM-III kryterium dla epizodu dużej depresji był „nastrój dysforyczny”, który charakteryzowała między innymi drażliwość. Depresję dziecięcą badano początkowo przy użyciu wywiadów obejmujących drażliwość w depresji. Na przykład, w *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (K-SADS, częściowo ustrukturyzowany wywiad w kierunku zaburzeń afektywnych i schizofrenii u dzieci) stwierdza się, że „Niektóre dzieci zaprzeczają, że czują się „smutne” i mówią tylko, że są „niegrzeczne”. Jeśli podczas okresu depresyjnego pacjent jest również drażliwy, powinno się to liczyć jako „nastrój dysforyczny” i oceniać jako taki” [3]. Kiedy przysłała pora na ponowne przeanalizowanie kryteriów, podkomisja ds. nastroju u dzieci i ja (jako jej przewodnicząca) nalegaliśmy, aby utrzymać drażliwość w definicji depresji dziecięcej, ponieważ nie ma dowodów naukowych uzasadniających wyeliminowanie tego objawu. To, co wyszło w najnowszych badaniach wskazuje, że była to rozsądna decyzja. Drażliwość w wielu badaniach jest predyktorem stanów depresyjnych i lękowych, a nie zaburzeń dwubiegunowych [4–6].

Innym rezultatem końcowym kryteriów DSM jest podejście, jakie powstało w badaniu diagnostycznym dzieci i dorosłych z zaburzeniami nastroju. Chociaż wszystkie wywiady dobrze się spisują, jeśli chodzi o ocenę różnych domen diagnostycznych, żaden z nich nie pozwala właściwie ustalić historii choroby [7]. W niektórych wywiadach uzyskuje się wprawdzie dane dotyczące przebiegu w czasie, lecz nie są one rejestrowane. Nie da się zatem odtworzyć historii choroby dowolnego pacjenta po przejrzaniu protokołu z przeprowadzonego z nim wywiadu. Nie możemy powiedzieć, czy osoba, której dotyczy wywiad, ma „klasyczną”, czy wąsko definiowaną chorobę maniako-depresyjną, czy też szerzej definiowane zaburzenie dwubiegunowe. Ponadto w badaniach naukowych na dzieciach istnieje wiele innych problemów związanych z badaniem diagnostycznym, które mogą poszerzać diagnozę. Zgodnie z regułą „LUB” przyjmuje się, że u dziecka występuje objaw zgłoszony przez dowolnego informatora (rodzica LUB dziecko), więc manię będzie miało więcej dzieci niż wówczas, gdy wymaga się zgodności odpowiedzi rodzica i dziecka. Zmieniając znaczenie podwyższenia nastroju i postawy wielkościowej uzyskamy inną próbę osób badanych niż wówczas, gdy wymaga się definicji stosowanej u dorosłych. Ciężkie zaburzenie regulacji nastroju w zamierzeniu miało wychwytywać drażliwego, wybuchowego młodego człowieka z manią o „szerokim fenotypie” w odróżnieniu od wąskiego fenotypu [8]. Ci, którzy charakteryzują dzieci z manią jako bardzo drażliwe i wybuchowe wcale nie uważają, że mają one „szeroki fenotyp”.

Jako odbiorcy nigdy nie wiemy, czy próba opisywana w danym badaniu jest diagnozowana „wąsko”

czy „szeroko”. Implikacje sposobu rozumienia wyników badań naukowych są znaczne. Uzyskane dane badawcze dotyczące wieku zachorowania na zaburzenie dwubiegunowe, który może być markerem o znaczeniu genetycznym, różnią się zależnie od przyjętej konceptualizacji. Początek zachorowania na zaburzenie dwubiegunowe tradycyjnie przypada na koniec okresu dorastania i wczesną dorosłość [9]. Dane te jednak prawdopodobnie oparte są na „klasycznym” zaburzeniu dwubiegunowym. Według danych uzyskanych w STEP-BD [10], są osoby, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie. Być może osoby badane w tej dużej próbie są „szeroko diagnozowane”, co jest także jedną z przyczyn tak słabych wyników leczenia. Równie dobrze mogą to być osoby z zaburzeniem regulacji emocji, które „spełniają kryteria”, lecz nie mają „klasycznego” zaburzenia dwubiegunowego. Są w podobny sposób zaburzone, lecz powinny być identyfikowane osobno, jako różniące się od wąskiego fenotypu.

Jak wskazują Strakowski i wsp., pytanie badawcze: czy i kiedy „chwyci” szeroka, w odróżnieniu od wąskiej, koncepcja zaburzenia dwubiegunowego, jest istotne. Tragedia polega na tym, że nie ma sposobu, aby na to pytanie odpowiedzieć, ze względu na to, jak zbieramy i jak opisujemy informacje badawcze.

## PIŚMIENNICTWO

1. Biederman J, Faraone SV, Wozniak J et al. Clinical correlates of bipolar disorder in a large, referred sample of children and adolescents. *J Psychiatr Res* 2005;39:611–22.
2. Geller B, Tillman R, Craney JL et al. Fouryear prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:459–67.
3. Puig-Antich J, Chambers W. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-age Children (6–18 years), August 1983.
4. Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA et al. 196 World Psychiatry 10:3 – October 2011 Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Biol Psychiatry* 2006;60:991–7.
5. Stringaris A, Cohen P, Pine DS et al. Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. *Am J Psychiatry* 2009;166:1048–54.
6. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord* 2000;2:281–93.
7. Andreasen NC. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophr Bull* 2007;33:108–12.
8. Leibenluft E. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011;168:129–42.
9. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness – Bipolar disorders and recurrent depression, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007.
10. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB et al. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Biol Psychiatry* 2004;55:875–81.

## Kontinuum depresji jednobiegunowej – depresji dwubiegunowej typu II – depresji dwubiegunowej typu I: czy wskazane są różne metody leczenia?

*The continuum of unipolar depression – bipolar II depression – bipolar I depression: different treatments indicated?*

WILLEM A. NOLEN

Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Holandia

Strakowski i wsp. sygnalizują, że być może depresję dwubiegunową trzeba leczyć inaczej niż depresję jednobiegunową, ponieważ w depresji dwubiegunowej leki przeciwdepresyjne bywają nieskuteczne, mogą zwiększać ryzyko przejścia w fazę (hipo)manii (i prowadzić do szybkiej zmiany faz). Wprawdzie mógłby to być poważny argument za odróżnianiem depresji jednobiegunowej od depresji dwubiegunowej, lecz wskazane jest krytyczne przyjrzenie się dostępnej literaturze.

Po pierwsze, czy leki przeciwdepresyjne są nieskuteczne w depresji dwubiegunowej? Podczas gdy przeprowadzono około 1500 randomizowanych, kontrolowanych prób (*randomized controlled trials*, RCTs) badając skuteczność leków przeciwdepresyjnych w depresji jednobiegunowej, w depresji dwubiegunowej przeprowadzono około 15 RTCs, i tylko w czterech z nich każda z podgrup leczonych porównywanymi metodami liczyła ponad 50 osób. Wobec tego główny wniosek brzmi, że w porównaniu z depresją jednobiegunową, depresja dwubiegunowa jest zdecydowanie zbyt mało badana [1]. Tym niemniej, w meta-analizie okazało się, że leki przeciwdepresyjne jako grupa są skuteczne [1]. W dwóch spośród czterech większych badań uzyskano pozytywne wyniki. W pierwszym badaniu stwierdzono, że połączenie fluoksetyny i olanzapiny było skuteczniejsze niż placebo plus olanzapina [2]. W drugim badaniu uzyskano wskaźniki odpowiedzi na lek rzędu 50–60%, kiedy sertralinę, bupropion lub wenlafaksynę dodano do dotychczasowej procedury leczenia stabilizatorami nastroju [3]. Ograniczeniem tego badania był brak grupy otrzymującej placebo. Natomiast w trzecim badaniu paroksetyna nie była bardziej skuteczna niż placebo, natomiast kwetiapina w dwóch dawkach (300 i 600 mg dziennie) rzeczywiście różniła się od placebo [4]. I wreszcie, w badaniu STEP-BD sertralina lub bupropion jako dodatek do trwającego leczenia (między innymi) litem lub kwasem walproinowym okazała się bardziej skuteczna niż dodanie placebo [5]. Chociaż jest to największe badanie, w którym sprawdzano skuteczność leków przeciwdepresyjnych w depresji dwubiegunowej, ma ono poważne ograniczenia metodologiczne (np. pacjentom pozwolono nadal przyjmować inny lek przeciwdepresyjny przez pierwsze dwa tygodnie badania; mogli także przyjmować inne leki

o działaniu przeciwdepresyjnym, takie, jak kwetiapina, olanzapina i lamotrygina; 69% pacjentów w tym samym czasie uczestniczyło w badaniu, w którym porównywano trzy różne formy psychoterapii z leczeniem jak zwykle). Jasne, że na podstawie tego badania nie można wnioskować, iż leki przeciwdepresyjne nie są skuteczne. Mój ogólny wniosek jest następujący: ze względu na brak dobrze zaprojektowanych randomizowanych, kontrolowanych prób lekowych możemy tylko stwierdzić, że nie udowodniono (jeszcze), iż leki przeciwdepresyjne są skuteczne w depresji dwubiegunowej.

Po drugie, czy leki przeciwdepresyjne powodują przejście w fazę (hipo)manii oraz szybką zmianę faz? W naszej meta-analizie [1] nie stwierdziliśmy, aby w ostrym leczeniu depresji dwubiegunowej leki przeciwdepresyjne były częściej niż placebo związane ze zmianą fazy w (hipo)manię. Jednak we wszystkich badaniach, w których porównywano różne leki przeciwdepresyjne, w grupach leczonych lekami trójpierścieniowymi (TCA) ryzyko przejścia w fazę (hipo)manii było większe niż w grupach otrzymujących inne leki przeciwdepresyjne, co wskazuje, że przy podawaniu TCA ryzyko zmiany fazy jest większe. Jeśli chodzi o ryzyko związane z długotrwałym przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych, argumentowaliśmy, że istnieje niewiele badań randomizowanych i że wszystkie dostępne badania obciążone są jakąś formą tendencji [6]. Tym niemniej, doszliśmy do wniosku, że leki przeciwdepresyjne w połączeniu z jakimś stabilizatorem nastroju nie wywołują zmiany fazy, czyli przejścia w hipomanię lub manię. Ghaemi i wsp. [7] przedstawili meta-analizę siedmiu randomizowanych badań kontrolowanych (RTCs), w których stosowano leki przeciwdepresyjne przez co najmniej 6 miesięcy. W trzech z tych RTC (o łącznej liczbie pacjentów n=50) porównywano wyniki monoterapii lekami przeciwdepresyjnymi z placebo; w pięciu (ogółem n=246) porównywano leki przeciwdepresyjne plus jakiś stabilizator nastroju z samym stabilizatorem nastroju (lub połączonym z placebo); zaś w trzech (ogółem n=108) porównywano same leki przeciwdepresyjne z samym stabilizatorem nastroju. W większości tych badań lekiem przeciwdepresyjnym był lek trójpierścieniowy. Po połączeniu wszystkich RTC, ryzyko nawrotu depresji było o 27% niższe przy podawaniu leków

przeciwdepresyjnych niż w grupie kontrolnej bez leku przeciwdepresyjnego, lecz także ryzyko nawrotu manii było o 72% wyższe. Jednak w badaniach RTC, w których porównywano tylko lek przeciwdepresyjny z placebo, jedynym statystycznie istotnym wynikiem była mniejsza liczba nawrotów depresji przy lekach przeciwdepresyjnych, natomiast w badaniach RTC, w których porównywano tylko lek przeciwdepresyjny z samym tylko stabilizatorem nastroju (litem), jedynym statystycznie istotnym wynikiem była mniejsza liczba nawrotów manii przy leczeniu litem. Mój wniosek jest zatem taki: leki przeciwdepresyjne rzeczywiście chronią przed nawrotami depresji, natomiast lit rzeczywiście chroni przed nawrotami manii. Czy leki przeciwdepresyjne mogą przyspieszać częstość występowania epizodów i/lub powodować innego rodzaju destabilizację u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym – ta kwestia wymaga odpowiednich badań.

Konkludując, nie ma wystarczających dowodów na uzasadnienie wniosku, że depresję dwubiegunową trzeba leczyć inaczej niż depresję jednobiegunową. Zwłaszcza w depresji dwubiegunowej typu II, leki przeciwdepresyjne nadal odgrywają pewną rolę, nawet w monoterapii, o czym świadczą również najnowsze wytyczne [8,9]. Depresję dwubiegunową typu I i depresję jednobiegunową należy zatem traktować jako krańce kontinuum, z arbitralnymi granicami oraz depresją dwubiegunową typu II pośrodku.

## PIŚMIENNICTWO

1. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM et al. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004;161: 1537–47.
2. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 1079–88.
3. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006;189: 124–31.
4. McElroy SL, Weisler RH, Chang W et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71: 163–74.
5. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007;356:1711–22.
6. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA et al. Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118:337–46.
7. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA et al. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008;118: 347–56.
8. Goodwin GM, Consensus Group. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition – Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346–88.
9. Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ et al. Richtlijn bipolaire stoornissen; Tweede, herziene versie 2008. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, 2008:54–8.

## Na krańcu spektrum dwubiegunowego: czy objawy afektywne górują nad psychotycznymi, czy odwrotnie?

*At the edge of the bipolar spectrum: primacy of affective over psychotic symptoms or vice versa?*

HEINZ GRUNZE

Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Anglia

Należy pogratulować Strakowskiemu i wsp. tego bardzo wszechstronnego i wyważonego eseju na temat argumentów za i przeciw poszerzeniu kryteriów diagnostycznych zaburzenia dwubiegunowego. Autorzy bardzo dobrze wykazują potencjalne korzyści dla pacjentów, którzy w przeciwnej sytuacji byłiby niewłaściwie leczeni, lecz także zwracają uwagę, że ponieważ niezupełnie rozumiemy podstawy biologiczne, takie poszerzenie mogłoby być przedwczesne w badaniach nad leczeniem.

Na razie ciągle jeszcze mamy przed sobą długą drogę, jeśli chcemy definiować grupy zaburzeń psychicznych na podstawie ich wspólnego podłoża genetycznego czy markerów biologicznych; prowadząc badania nad leczeniem opieramy się więc na fenomenologii

i opartych na niej kategoryzacjach. A moim zdaniem kategoryzacje te nadal powinny być ścisłe, rzetelne i w zasadzie niezmienniane z upływem czasu, dopóki nie znajdziemy definicji lepszych (i sprawdzonych). Przy wzrastających wskaźnikach odpowiedzi na placebo w randomizowanych klinicznych próbach lekowych, a w konsekwencji malejących różnicach między lekiem a placebo, coraz trudniejsze staje się identyfikowanie specyficznych korzystnych efektów działania leku, np. na osiowe objawy manii. Dopuszczając, na przykład, do prób lekowych pacjentów, których „mania” przejawia się tylko w postaci pobudzenia i drażliwości, można doprowadzić do zakwalifikowania dużej liczby osób badanych z cechami, które przypominają manię,

lecz w rzeczywistości związane są z używaniem substancji psychoaktywnych lub osobowością. W rezultacie nie należałoby oczekiwać różnic między lekiem a placebo, chyba, że lek ma składniki silnie uspokajające – tylko czy uważalibyśmy to za prawdziwe i specyficzne działanie przeciwmaniakalne?

Strakowski i wsp. nie pozostawiają wątpliwości również, że zaburzenie dwubiegunowe ma bardzo wiele objawów i cech wspólnych z innymi poważnymi zaburzeniami psychicznymi. Oprócz tego, że istnieje szara strefa oddzielająca (lub nie) zaburzenie dwubiegunowe od innych afektywnych, lub bardziej uogólnionych stanów emocjonalnych, fascynującą kwestią jest relacja między zaburzeniem dwubiegunowym a schizofrenią. Jak powiadają Strakowski i wsp., być może w przyszłości pojawi się trend „na podstawie czynników ryzyka i klinicznej historii choroby, że lepiej byłoby klasyfikować zaburzenie dwubiegunowe razem ze schizofrenią w wiązce (klastrze) psychotycznej niż z depresją jednobiegunową w wiązce (klastrze) emocjonalnej”. Lecz jak trafna jest kliniczna obserwacja objawów psychotycznych, aby można było na jej podstawie tworzyć wiązki (klastry) kategoryjne, i czy nie jest bardziej prawdopodobne, że ulegają one procesom emocjonalnym?

Patrząc wstecz, zaburzenie dwubiegunowe przez dziesiątki lat traktowano w psychiatrii po sierocemu, podczas gdy schizofrenię uważano za najważniejsze wyzwanie. Na początku ubiegłego wieku nadal powszechnie przyjmowano, że wszystkie obawy psychotyczne powstają wskutek zaburzeń regulacji nastroju [1]. W erze po-kraepelinowskiej nawyki diagnostyczne stale przesuwały się w kierunku schizofrenii, przywiązywano znacznie większą wagę do objawów psychotycznych niż afektywnych. Schneider, następca Kraepelina, podaje, że w monachijskim szpitalu w latach 1934–1936 liczba pacjentów, u których rozpoznano schizofrenię w stosunku do liczby osób z diagnozą cyklotymii była większa niż 5:1, podczas gdy na tym samym oddziale 35 lat wcześniej Kraepelin stwierdził, że 10–15% osób przyjmowanych do szpitala cierpi na chorobę maniako-depresyjną [2]. Chociaż trudno było zlekceważyć oczywiste istnienie (jednobiegunowej) depresji, częstość występowania zaburzenia dwubiegunowego obcięto niemal do poziomu braku istotności klinicznej (i badawczej). Taka tendencja do nadmiernego rozpoznawania schizofrenii kosztem zaburzenia dwubiegunowego utrzymywała się jeszcze dość długo w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku [3].

Teraz wydaje się, że wahadło wychyliło się w przeciwną stronę. Lake i Hurwitz [4] zakwestio-

nowali trafność diagnozy schizofrenii, postulując, że jedna choroba, czyli zaburzenie nastroju o szerokim spektrum ciężkości, odpowiada za psychozy funkcjonalne. W porównaniu ze schizofrenią, mimo wszystkich ograniczeń, kryteria diagnostyczne dla zaburzenia dwubiegunowego mogą i tak mieć większą trafność [5]. Schneiderowskie objawy pierwszorzędowe (first-rank symptoms, FRS) nie są charakterystyczne wyłącznie dla schizofrenii, ale występują również u niektórych pacjentów dwubiegunowych [6], chociaż mogą być cięższe i częstsze u pacjentów ze schizofrenią niż u chorych z zaburzeniem dwubiegunowym. W przypadku pacjentów ze schizofrenią, którzy mają objawy pierwszorzędowe podczas ostrej fazy, długoterminowe rokowanie jest gorsze niż u pacjentów bez tych objawów. To samo odnosi się jednak do pacjentów dwubiegunowych z FRS [7].

Tak naprawdę jednak liczy się w końcu to, jak możemy poprawić życie naszych pacjentów dwubiegunowych. Strakowski i wsp. jasno pokazują, że dyskusja „klasyfikacja kategoryjna czy spektrum” nie jest sporem akademickim w wieży z kości słońskiej, lecz ma znaczenie kliniczne: „Ludzi z zaburzeniem dwubiegunowym wyodrębnia się z populacji ogólnej po to, by poddać ich metodom terapii, które zmniejszą ich cierpienie (czyli objawy), w idealnej sytuacji zgodnie z opartymi na dowodach naukowych wytycznymi dotyczącymi postępowania leczniczego, opracowanymi na podstawie wcześniejszych badań nad podobnymi osobami”.

## PIŚMIENNICTWO

1. Specht G. Chronische Manie und Paranoia. *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie* 1905;16:590–7.
2. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth, 1899.
3. Pope HG, Jr., Lipinski JF, Jr. Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of ‘schizophrenic’ symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:811–28.
4. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Res* 2006;143:255–87.
5. Lake CR, Hurwitz N. Schizoaffective disorder merges schizophrenia and bipolar disorders as one disease – there is no schizoaffective disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20:365–79.
6. Rosen C, Grossman LS, Harrow M et al. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2011;52:126–31.
7. Conus P, Abdel-Baki A, Harrigan S et al. Schneiderian first rank symptoms predict poor outcome within first episode manic psychosis. *J Affect Disord* 2004;81:259–68.

## Potrzebna jest renowacja psychiatrii

*A renovation of psychiatry is needed*

TADAFUMI KATO

Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, Brain Science Institute, Wako, Saitama, Japonia

Strakowski i wsp. szczegółowo omawiają korzyści i zagrożenia związane z poszerzeniem diagnozy zaburzenia dwubiegunowego, z perspektywy leczniczej i badawczej. Ich wniosek, że poszerzanie diagnozy zaburzenia dwubiegunowego jest przedwczesne, dopóki nie zidentyfikuje się etiologii wspólnej dla zaburzeń wchodzących w skład spektrum dwubiegunowego, jest całkiem zasadny.

Teoretycznie jest oczywiste, że do grupy pacjentów otrzymujących obecnie rozpoznanie „dużej depresji” należą osoby, u których w późniejszym życiu rozwinię się zaburzenie dwubiegunowe. Pacjentów tych jednak nie da się zidentyfikować na podstawie samego wywiadu klinicznego. Dopiero wówczas, gdy zostanie odkryte podłoże neurobiologiczne zaburzenia dwubiegunowego i identyfikacja *in vivo* takiej sygnatury neurobiologicznej stanie się wykonalna, będzie można diagnozować potencjalne zaburzenie dwubiegunowe u pacjentów depresyjnych. Jeśli diagnozę spektrum zaburzeń dwubiegunowych oprzemy wyłącznie na wywiadzie klinicznym, nie będzie można uniknąć rozpoznań fałszywie pozytywnych. Niektórym pacjentom prawidłowe rozpoznanie potencjalnego zaburzenia dwubiegunowego mogłoby przynieść korzyści, lecz u innych taka diagnoza będzie błędna i spowoduje niewłaściwie leczenie.

Ostatnio badania rodzinne i badania asocjacyjne całego genomu wykazały, że zaburzenie dwubiegunowe i schizofrenia mają pewne wspólne podstawy genetyczne. Ryzyko zachorowania na schizofrenię jest podwyższone u krewnych pierwszego stopnia probandów z zaburzeniem dwubiegunowym, zaś ryzyko zachorowania na zaburzenie dwubiegunowe jest podwyższone u krewnych pierwszego stopnia probandów ze schizofrenią, przy czym wskaźniki ryzyka wynoszą odpowiednio 2,4 oraz 5,2 [1]. Badanie przeprowadzone przez *International Schizophrenia Consortium* wskazuje na zaangażowanie w schizofrenii tysiące wspólnych alleli o bardzo małym efekcie. Wykazano, że ten poligeniczny komponent przyczynia się również do ryzyka zachorowania na zaburzenie dwubiegunowe [2]. Ten wynik wyraźnie potwierdza ideę kontinuum między tymi dwoma zaburzeniami. Należy jednak zauważyć, że w poprzedniej pracy u 7% pacjentów ze schizofrenią rozpoznano również zaburzenie dwubiegunowe. Czy potrafimy odróżnić „istnienie wspólnej patologii w tych dwóch zaburzeniach” od „trudności w diagnozie różnicowej tych dwóch zaburzeń” posługując się obecnie dostępnymi schematami badań

naukowych? Jeśli rozluźnimy granicę diagnostyczną kierując się interpretacją, że te dwa zaburzenia mają wspólne cechy patologiczne, wadą przyszłych badań naukowych będzie brak trafności klinicznej. Jeśli zdekonstruujemy psychozę i połączymy oba te zaburzenia, to tylko powrócimy do chaosu sprzed Kraepelina.

My, psychiatrzy staraliśmy się różnicować zaburzenia psychiczne na podstawie wywiadów klinicznych począwszy od ery Kraepelina. Włożywszy ogromny wysiłek, zdajemy sobie teraz sprawę, że nasze kryteria diagnostyczne nie są doskonałe. Ponieważ w ubiegłym stuleciu postęp w dziedzinie diagnozy psychiatrycznej był mały, udoskonalenie DSM może przynieść, jeśli w ogóle, jedynie niewielką poprawę. Jedynym sposobem na dalsze udoskonalenie diagnozy psychiatrycznej jest opracowanie nowej klasyfikacji chorób opartej na cechach neurobiologicznych każdego zaburzenia psychicznego.

W niedawnym badaniu 153 mózgów osób w podeszłym wieku i bez otępienia, stwierdzono, że pacjenci, u których za życia na podstawie wywiadu rozpoznano depresję, mieli więcej ciał Lewy'ego w miejscu sinawym. Równocześnie w tej okolicy częściej obserwowano również sploty neurofibrilarne (neurofibrilarne) [3]. Czy potrafimy rozpoznać depresję we wczesnych stadiach rozproszenia ciał Lewy'ego, lub różnicować między chorobą Alzheimera a depresją bez neuropatologii jedynie na podstawie wywiadów klinicznych? My, psychiatrzy, powinniśmy być świadomi, że nie możemy rozpoznawać „chorób” tylko na podstawie wywiadów. To, co teraz robimy, przypomina usiłowanie, by diagnozować cukrzycę typu 1 nie mierząc poziomu cukru we krwi.

Medycyna zasadniczo opiera się na patologii. Psychiatria również powinna być oparta raczej na patologii niż psychologii. Kiedy przed ponad 100 laty powstała koncepcja choroby Alzheimera, niewiele było metod barwienia, takich, jak barwienie srebrem czy metodą Nissla. Po upływie stulecia przeprowadziliśmy całkowite sekwencjonowanie genomu ludzkiego, i potencjalnie potrafimy barwić dziesiątki tysięcy molekuł w mózgu przy użyciu hybrydyzacji mRNA *in situ* lub immunohistochemii. Wszystkie technologie potrzebne nam do udoskonalenia psychiatrii już istnieją. Powinniśmy teraz zająć się badaniami nad neurobiologicznym podłożem zaburzeń psychicznych przy użyciu zaktualizowanych technologii, co zapoczątkuje renowację w psychiatrii.



## PIŚMIENNICTWO

1. Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373: 234–9.
2. Purcell SM, Wray NR, Stone JL et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748–52.
3. Tsopelas C, Stewart R, Savva GM et al. Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry* 2011;198:109–14.