

# Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej

Janusz Rybakowski

Wydanie III uaktualnione





# **Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej**



# **Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej**

**Janusz Rybakowski**

## **Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej**

Janusz Rybakowski

Copyright © by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2018

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Żaden z fragmentów książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

# **TERMEDIA**

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
ul. Kleeberga 2  
61-615 Poznań  
tel./faks +48 61 822 77 81  
e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)  
<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne  
Poznań 2018  
Wydanie III uaktualnione

ISBN: 978-83-7988-243-4

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

# Spis treści

<b>Krótką przedmowa do trzeciego wydania</b>	<b>7</b>
Rozdział 1 <b>Fascynująca choroba</b>	<b>9</b>
Rozdział 2 <b>Historia starożytna i współczesna</b>	<b>19</b>
Rozdział 3 <b>Mania – gdy nie ma rzeczy niemożliwych</b>	<b>35</b>
Rozdział 4 <b>Depresja – gdy życie nie ma sensu</b>	<b>45</b>
Rozdział 5 <b>Mania i depresja w różnych konfiguracjach</b>	<b>57</b>
Rozdział 6 <b>Ryzyko zachorowania: co najmniej kilka procent populacji</b>	<b>65</b>
Rozdział 7 <b>Co dzieje się w mózgu?</b>	<b>77</b>
Rozdział 8 <b>Genetyka dawna i nowa</b>	<b>91</b>
Rozdział 9 <b>Perspektywa ewolucyjna: dlaczego geny choroby utrzymują się w populacji?</b>	<b>101</b>
Rozdział 10 <b>Kreatywno-artystyczne oblicze choroby</b>	<b>109</b>

Rozdział 11	
<b>Zacęło się od litu</b>	<b>123</b>
Rozdział 12	
<b>Leczenie u progu XXI wieku</b>	<b>137</b>
Rozdział 13	
<b>Społeczeństwo maniakalno-depresyjne</b>	<b>151</b>
Rozdział 14	
<b>Perspektywy badań i terapii</b>	<b>161</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>169</b>



## Krótką przedmowa do trzeciego wydania

Przekazuję Drogim Czytelnikom „Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej”, trzecie wydanie uzupełnione po 10 latach. Po takim czasie wiele wątków niewątpliwie wymagało zaktualizowania.

Pani Kay Jamison, bohaterka pierwszego rozdziału, napisała w tym czasie kilka nowych książek. Dzięki grantowi badawczemu firmy Sanofi przeprowadzono kolejne ogólnopolskie wieloośrodkowe badanie TRES-DEP, wskazujące na związek „dwubiegowości” ze słabszym efektem leków przeciwdepresyjnych. Nastąpił znaczny postęp badań dotyczących neurobiologicznej patogenezы choroby, zwłaszcza w zakresie genetyki molekularnej. Rozwinęły się też standardy terapeutyczne choroby afektywnej dwubiegunowej i aby dotrzymać im kroku, w rozdziale dwunastym przedstawiono ich aktualną wersję.

Ale zasadnicze oblicza choroby maniakalno-depresyjnej pozostają takie same i wszystkie stanowią nieustające źródło fascynacji poznawczej i emocjonalnej, czemu ma właśnie służyć lektura tej książki.

*prof. dr hab. n. med. Janusz Rybakowski*



## Rozdział 1

# Fascynująca choroba

---

*Często zadaję sobie pytanie, czy gdybym mogła wybrać, zdecydowałabym się na moją chorobę. Jeśli nie miałabym do dyspozycji litu lub gdyby lek ten skutecznie na mnie nie działał, odpowiedź brzmiałaby po prostu nie – i byłaby to na pewno odpowiedź zabarwiona przerażeniem. Ale lit działa na mnie korzystnie i z tego względu wydaje mi się, że takie pytanie mogę postawić. To dziwne, ale myślę, że prawdopodobnie zdecydowałabym się chorować na psychozę maniakalno-depresyjną.*

Kay Redfield Jamison, „Niespokojny umysł. Pamiętnik nastrojów i szaleństwa”<sup>167</sup>

---

Słowa zacytowane powyżej zostały głęboko przemyślane. Pani Kay Redfield Jamison jest z wykształcenia psychologiem, obecnie pracuje jako profesor w Katedrze Psychiatrii Uniwersytetu Johna Hopkinsa w Baltimore. Wspólnie z Frederickiem Goodwinem, byłym szefem Narodowego Instytutu Zdrowia Psychicznego USA, stała się autorką fundamentalnego dzieła na temat choroby afektywnej dwubiegunowej pt. „Manic-Depressive Illness”. Pierwsze wydanie książki ukazało się w 1990 roku i zostało zgodnie uznane za biblię choroby maniakalno-depresyjnej<sup>134</sup>. Na drugą edycję przyszło czekać następne 17 lat. Pojawiła się na początku 2007 roku i wszystko wskazuje na to, że przyjęcie tego dzieła jest równie wspaniałe jak jego poprzedniego wydania<sup>135</sup>.

W roku 1996 ukazała się natomiast w USA książka Kay Jamison pt. „An Unquiet Mind. A Memoir of Moods and Madness” („Niespokojny umysł. Pamiętnik nastrojów i szaleństwa”)<sup>165</sup>. W publikacji tej, mającej charakter autobiograficzny, autorka przedstawiła w sposób literacki szczegółowy zapis swoich własnych udanych zmagania z chorobą maniakalno-depresyjną. Dla polskich czytelników „Niespokojny umysł” stał się dostępny od 2000 roku, kiedy to rodzime wydanie książki ukazało się nakładem jednej z polskańskich oficyn wydawniczych<sup>167</sup>.

Podręcznik „Manic-Depressive Illness” stanowi od wielu lat bezcenne źródło wiedzy dla profesjonalistów. Nie znam psychiatry interesującego się chorobą maniakalno-depresyjną, który nie miałby tej książki w swojej osobistej bibliotece. Zupełnie inny oddźwięk wywołała natomiast publikacja „Niespokojnego umysłu”. Pojawienie się tej książki stanowiło wydarzenie, a prawdopodobnie i wyzwanie zarówno dla psychiatrów,

jak i dla rzeszy czytelników z wszystkich kręgów społeczeństwa. Prawdopodobnie po raz pierwszy o swojej chorobie psychicznej opowiedziała osoba zawodowo związana z psychiatrią i pełniąca ważne funkcje uniwersyteckie. Szczególnie poruszający jest sposób, w jaki Kay Jamison opisuje swe przeżycia w okresach występowania obu „biegunów” choroby. Stan maniakalny został przedstawiony jako doświadczenie o charakterze pobudzenia psychicznego, podobnego do zażycia leków psychostymulujących (np. amfetaminy). W początkowym okresie zaburzenia występuje tutaj nadmiernie dobre samopoczucie, a także wzmożona aktywność i kreatywność. Niestety, przy dalszym rozwoju zaburzenia dochodzi do całkowitego chaosu i dezorganizacji funkcjonowania. Na drugim biegunie przeżyć znajduje się natomiast stan depresji, któremu towarzyszy przenikliwe poczucie niemocy, nicości i pragnienie samodestrukcji.

Z motta do niniejszego rozdziału wyziera jednocześnie duch umiarkowanego optymizmu. Wynika on z rozwoju współczesnej medycyny, której jednym z przejawów jest trwająca od ponad pół wieku rewolucja farmakologiczna w psychiatrii. Jak uważają niektórzy, ma ona wymiar niemal kopernikański, ponieważ zmienia całkowicie podejście do możliwości leczenia zaburzeń psychicznych. Do terapii psychiatrycznej wprowadzono środki farmakologiczne, które mogą nie tylko leczyć bardzo spektakularne objawy zaburzeń psychicznych, lecz jednocześnie, przy systematycznym stosowaniu, w większym lub mniejszym stopniu mogą w sposób pozytywny zmienić naturalny długoterminowy przebieg choroby. Takim remedium u wielu pacjentów z chorobą maniakalno-depresyjną okazał się jon litu, najlżejszego metalu z grupy potasowców. Rzeczywiście, trudno sobie wyobrazić mniej skomplikowany środek chemioterapeutyczny o tak potężnym oddziaływaniu na psychikę. Kay Jamison należy do tej grupy osób, u których wpływ litu jest niezwykle korzystny w odniesieniu do wielu przejawów jej choroby. Jednocześnie lek ten w najmniejszym stopniu nie ogranicza ekspresji jej talentu badawczego i literackiego. I dlatego mogła ona pozwolić sobie na refleksję przytoczoną we wstępie.

Kay Jamison prowadzi nie tylko niezwykle intensywną działalność badawczą, ale jest też autorką bardzo interesujących książek o charakterze popularnonaukowym czy wręcz beletrystycznym. Prawie zawsze nawiązują one pośrednio lub bezpośrednio do tematyki choroby maniakalno-depresyjnej. W swej książce „Touched with Fire. Manic-Depressive Illness and the Artistic Temperament” („Dotknięci ogniem. Choroba maniakalno-depresyjna i temperament artystyczny”) napisanej na początku lat 90. XX wieku przedstawiła – na podstawie sylwetek wybitnych twórców: poetów, pisarzy, muzyków i malarzy – własną analizę związku między chorobą maniakalno-depresyjną a aktywnością twórczą<sup>172</sup>. Książka pt. „Night Falls Fast. Understanding Suicide” wydana w roku 1999 poświęcona jest tematowi samobójstwa<sup>171</sup>. W polskim tłumaczeniu i pod tytułem „Noc szybko nadchodzi. Zrozumieć samobójstwo, by mu zapobiec” ukazała się w naszym kraju w roku 2004<sup>168</sup>. Publikacja książkowa Kay Jamison pt. „Exuberance. The Passion for Life” („Entuzjazm. Pasja życia”) wydana w roku 2004, w sposób naukowy, a zarazem poetycki opowiada o szczególnej kombinacji pozytywnych emocji, które pozwoliły wielu osobom zasłużonym dla nauki i sztuki na innowacyjne i wybitne osiągnięcia<sup>166</sup>. W roku 2009 Jamison opublikowała książkę „Nothing Was the Same. A Memoir” („Nic nie jest takie samo jak dawniej. Wspomnienie”) stanowiącą wzruszające epitafium, którego adresatem jest jej mąż, Richard Jed Wyatt, wybitny badacz w dziedzinie neurobiologii psychiatrycznej, zmarły na nowotwór<sup>169</sup>. Ostatnia publikacja z roku 2017 pt. „Robert Lowell, Setting the River on Fire. A Study of Genius, Mania, and Character” („Robert Lowell, podpalenie rzeki. Studium geniuszu manii i charakteru”) poświęcona jest Robertowi

Lowellowi (1917–1977), jednemu z najwybitniejszych poetów amerykańskich XX wieku, dotkniętemu chorobą maniakalno-depresyjną, przez wiele lat zażywającemu lit<sup>170</sup>.

Kay Jamison jest wyjątkowa ze względu na to, że jest jednocześnie badaczem choroby maniakalno-depresyjnej i osobą dotkniętą tym zaburzeniem. O jej wyjątkowości stanowi również fakt, że potrafi opisać tę chorobę zarówno w sposób naukowy, jak i piękny literacko. Nie stanowi natomiast wyjątku, jeśli chodzi o współistnienie tego zaburzenia z wybitnymi osiągnięciami twórczymi i artystycznymi. Biografie opisujące taką koegzystencję, dotyczące wybitnych poetów, pisarzy, muzyków czy malarzy, można czerpać pełnymi garściami z archiwum historii sztuki ostatnich stuleci. Związek choroby maniakalno-depresyjnej z aktywnością twórczą i artystyczną stanowi niewątpliwie jeden z najbardziej fascynujących aspektów tego zaburzenia.

Nazwa „choroba maniakalno-depresyjna” pochodzi od stanów psychopatologicznych o biegunowo przeciwnym charakterze, zwanych manią i depresją, które pojawiają się w jej przebiegu w różnych sekwencjach czasowych. Z tego względu zwana jest również chorobą afektywną dwubiegunową lub zaburzeniem dwubiegunowym (ang. *bipolar disorder*). Chociaż obie te nazwy są obecnie uważane za równoważne, wydaje się, że pierwsza z nich jest bardziej obrazowa i przemawiająca do wyobraźni – z tego powodu będzie głównie używana w tej książce. Określenie to nawiązuje do tradycyjnej nazwy „psychoza maniakalno-depresyjna”. Wydaje się, że termin ten nie jest właściwy, ponieważ objawy psychotyczne, takie jak omamy czy urojenia, występują tylko u części pacjentów, a jak okaże się później, związek między psychozą a chorobą maniakalno-depresyjną jest bardzo skomplikowany. Inna nazwa choroby, rzadko już dziś używana, to „cyklofrenia”.

Choroba maniakalno-depresyjna polega na osobliwym sposobie organizacji czynności mózgu, przejawiającym się szczególnym zachowaniem i funkcjonowaniem. Najbardziej widoczne są tutaj okresowe zmiany nastroju, przybierające niekiedy postać ekstremalnych emocji oraz aktywności ruchowej i psychicznej, przy czym, jak już wspomniano, stany takie mogą mieć biegunowo przeciwny charakter, które nazywa się manią i depresją. Powyższe zaburzenia przysparzają osobie dotkniętej stanem depresji znacznych cierpień psychicznych i fizycznych, a w stanie manii powodują dezorganizację funkcjonowania w wielu sferach życia. W związku z powyższymi spostrzeżeniami, z perspektywy psychiatrycznej stan taki należy uznać za chorobę, a patrząc na nią z perspektywy medycznej, trzeba stwierdzić, że istnieje konieczność jej leczenia w celu uzyskania normalizacji samopoczucia osoby chorej i przywrócenia jej prawidłowego funkcjonowania.

Choroba maniakalno-depresyjna stanowi fenomen daleko wykraczający poza jej istotę psychiatryczną czy problem medyczny. Objawy choroby są przejawem zarówno bardzo podstawowych, jak i niezwykle wysublimowanych aspektów egzystencji i przeżyć człowieka. Zaburzenia maniakalno-depresyjne dotyczą możliwości skrajnych sposobów postrzegania otaczającego świata, takich jak widzenie wszystkiego w barwach czarnych lub też w kolorach nadmiernie jaskrawych. Niesie to bardzo istotne konsekwencje dotyczące doznawanych emocji oraz społecznego funkcjonowania. Choroba maniakalno-depresyjna jest zaburzeniem ekstremalnych emocji. W zakresie nastawienia do otoczenia i innych ludzi mamy w niej do czynienia z nadmierną skłonnością do nawiązywania kontaktów w manii oraz niechęcią, niekiedy przemożną, do interakcji społecznych w depresji. Innym z aspektów choroby, mającym olbrzymie znaczenie dla skomplikowanej drogi życiowej każdego człowieka, jest nadmierna łatwość czy, wprost przeciwnie, niemożność podejmowania w danym momencie istotnych decyzji związanych z najbliższą

przyszłością. Wśród wielu istotnych osobliwości choroby maniakalno-depresyjnej można też wskazać, że jej objawy dotyczą również zjawiska cykliczności w przyrodzie, w tym wypadku odnoszącej się do procesów psychicznych i ich okresowych spontanicznych zmian.

Źródeł choroby można prawdopodobnie szukać w pradziejach człowieka, tj. w historii ewolucyjnej *homo sapiens*. Większość subtelnych psychicznych i fizycznych cech naszego gatunku powstała w okresie między 100 a 10 tysiącami lat temu, kiedy to człowiek pozostawał na etapie funkcjonowania zbieracko-łowieckiego w grupach liczących kilkudziesięciu osobników. Wiele cech psychicznych, które w tym czasie, poprzez dobór naturalny się utrwaliły, mogło mieć charakter adaptacyjny. Dzięki nim w odpowiednich warunkach zwiększały się szanse przeżycia i reprodukcji. Takie znaczenie mogła mieć również skłonność do zachowań o charakterze zarówno depresji, jak i manii. Prawdopodobnie dobór naturalny mógł powodować uprzywilejowanie osobników wykazujących – w zależności od sytuacji – zwiększoną lub zmniejszoną interakcję z otoczeniem, zarówno ruchową, jak i emocjonalną. Geny tych osobników przetrwały do dnia dzisiejszego, a ich odpowiednia konfiguracja powoduje obecnie występowanie u kilku procent populacji zmian psychicznych o charakterze maniakalno-depresyjnym.

Zachowania o charakterze maniakalnym i depresyjnym znane były niewątpliwie w starożytności. Pojęcie melancholii, odpowiadające w większości dzisiejszemu terminowi „depresja”, powstało prawdopodobnie w szkole Hipokratesa, czyli w V wieku przed naszą erą. Nazwa pochodzi od nadmiaru czarnej żółci (gr. *melaena chole*), jednej z czterech płynnych substancji (humorów; łac. (*h*)umor – ‘płyn’), których równowaga miała gwarantować zachowanie dobrego zdrowia. Termin „melancholia” rozwijał się bardzo dynamicznie na przestrzeni 25 wieków, aż do dziś, zarówno jako koncepcja medyczna, jak i kulturowa. Równie długi rodowód ma termin „mania”, aczkolwiek pierwotnie jego znaczenie było znacznie szersze i wielorakie. Dla celów niniejszych rozważań istotny jest jednak fakt, że od 2 tysięcy lat gromadzone są obserwacje czynione przez wnikliwych lekarzy i myślicieli, które wskazują, że biegunowo przeciwne stany nastroju i aktywności (manii i depresji) mogą okresowo występować u tej samej osoby.

Współczesna historia psychiatryczna zaburzeń maniakalno-depresyjnych rozpoczęła się około 120 lat temu. Z perspektywy początku XXI wieku można powiedzieć, że spośród wielkich lekarzy myślicieli przełomu XIX i XX wieku największy wpływ na kształt dzisiejszej psychiatrii wywarli Zygmunt Freud i Emil Kraepelin, obaj urodzeni w 1856 roku. Bez Zygmunta Freuda (1856–1939) nie byłoby współczesnej psychoterapii ani nowoczesnych poglądów na temat dynamiki ludzkiej psychiki i natury. Niewątpliwie jednak to wybitny psychiatra niemiecki Emil Kraepelin (1856–1926), który w VI edycji swego podręcznika psychiatrii wydanego w roku 1899 dokonał fundamentalnego podziału zaburzeń psychicznych, wyznaczył kształt psychiatrii klinicznej na cały XX wiek<sup>201</sup>. Kraepelin wydzielił dwie podstawowe grupy zaburzeń psychicznych. Nazwał je zaburzeniem typu *dementia praecox* (otępienie wczesne) i zaburzeniem maniakalno-depresyjnym (niem. *manisch-depressives Irresein*). Kryterium podziału na te dwie grupy miały być dominujące objawy psychopatologiczne oraz długoterminowy przebieg choroby – okresowy, z dobrym zachowaniem funkcji psychicznych, lub przewlekły, z tendencją do systematycznego pogarszania funkcjonowania. Osoby z zaburzeniem maniakalno-depresyjnym miały cechować się periodycznym występowaniem okresów patologicznych zmian nastroju i aktywności, jak również względnie dobrym

funkcjonowaniem w czasie pomiędzy takimi epizodami chorobowymi. W dychotomicznym Kraepelinowskim podziale chorób psychicznych zaburzenie maniakalno-depresyjne rozumiane było szeroko i obejmowało przebieg choroby, w którym pojawiały się zarówno stany manii, jak i depresji, a także nawracające depresje. Termin *dementia praecox* został po kilkunastu latach zastąpiony przez szwajcarskiego psychiatrę Eugena Bleulera (1857–1939) pojęciem schizofrenii<sup>42</sup>.

Koncepcja dwóch zasadniczych grup chorób psychicznych stanowiła kanon myślenia klinicznego w psychiatrii w ciągu całego XX wieku, co nie wykluczało jej ewolucji. Już sam Kraepelin przyznawał, że istnieje duża część chorych, których nie udaje się jednoznacznie zakwalifikować, wskazując na nierzadkie współistnienie objawów z obu grup chorób u tego samego pacjenta. W latach 30. XX wieku wprowadzono pojęcie psychozy schizoafektywnej, oznaczające zaburzenie „pośrednie” między schizofrenią a chorobami afektywnymi<sup>180</sup>. W końcu XX wieku obserwacje związane z postępem współczesnej genetyki molekularnej oraz działaniem nowych leków psychotropowych przyniosły szereg argumentów podważających dychotomiczną koncepcję Kraepelina.

Nowoczesne leczenie farmakologiczne zaburzeń maniakalno-depresyjnych rozpoczęło się natomiast dokładnie 50 lat po wydaniu podręcznika Kraepelina. W 1949 roku psychiatra z Melbourne, John F. Cade (1912–1980), opublikował zdumiewające wyniki terapeutyczne, jakie obserwował u chorych w stanie maniakalnym po podaniu soli litu. Jego publikacja w „Medical Journal of Australia” może być uważana za początek ery współczesnej psychofarmakologii<sup>59</sup>. Obserwacja Cade’a poprzedziła okres dynamicznego rozwoju w zakresie leków psychotropowych, jaki nastąpił w latach 50. XX wieku, kiedy to wprowadzono do psychiatrii pierwsze leki neuroleptyczne (przeciwpowrotne) oraz leki przeciwd depresyjne<sup>88, 209</sup>. Leki te z powodzeniem zaczęto stosować w terapii farmakologicznej epizodów choroby afektywnej dwubiegunowej: leki neuroleptyczne do leczenia stanów maniakalnych, a leki przeciwd depresyjne – okresów depresji. Okazało się, że terapia taka pozwala na opanowanie stanów manii i depresji, natomiast nie ma istotnego wpływu na długoterminowy przebieg choroby. Obserwowano nawet zjawisko przeciwne: przy długotrwałym stosowaniu leki neuroleptyczne sprzyjały pojawianiu się stanów depresji, a leki przeciwd depresyjne zwiększały ryzyko wystąpienia stanów maniakalnych.

Nowe podejście do farmakologicznego leczenia choroby maniakalno-depresyjnej zaczęło się kształtować od połowy lat 60. XX wieku, kiedy to stwierdzono, że długotrwałe stosowanie soli litu zapobiega nawrotom zarówno manii, jak i depresji<sup>57, 147</sup>. Powstała koncepcja działania, które obecnie określa się jako „normotymiczne” (ang. *mood stabilizing*). Na początku lat 70. przeprowadzono wiele badań z zastosowaniem nowoczesnych standardów metodologicznych. Doświadczenia te potwierdziły fakt „profilaktycznego” działania litu w chorobie maniakalno-depresyjnej, jak również w depresji okresowej. W tym samym czasie poczyniono obserwacje kliniczne wskazujące, że własności normotymiczne mogą mieć również niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki, takie jak karbamazepina oraz kwas walproinowy i jego pochodne<sup>210, 273</sup>. Z perspektywy historycznej lit, karbamazepinę oraz walproinianę można uznać za leki normotymiczne pierwszej generacji. Druga generacja tych leków zaczęła się bowiem kształtować dopiero 20 lat później w związku z wykazaniem działania normotymicznego niektórych nowych, tzw. atypowych leków neuroleptycznych. Do uznanych środków normotymicznych dołączył również nowy lek przeciwpadaczkowy – lamotrygina<sup>329</sup>.

Koncepcję melancholii szkoły Hipokratesa zakładającą występowanie w organizmie nadmiaru określonej substancji płynnej (czarnej żółci) uznaje się za prekursorską w zakresie możliwości występowania zmian biochemicznych w depresji. Zarówno Hipokrates, jak i wszyscy jego następcy badający symptomy i przebieg choroby maniakalno-depresyjnej nie mieli również wątpliwości co do tego, że wynika ona także ze zmian w czynności mózgu. Na „organiczne” podłoże choroby wskazywały też obserwacje dotyczące częstego występowania choroby w niektórych rodzinach, świadczące, że udział czynników dziedzicznych jest w niej bardzo znaczny. Mimo sporadycznych spostrzeżeń dotyczących różnych odchyłeń w badaniach biologicznych w manii lub depresji gromadzonych przez cały XX wiek, można przyjąć, że poszukiwanie neurobiologicznych przyczyn choroby maniakalno-depresyjnej rozpoczęło się na dobre dopiero na początku lat 60. XX wieku.

W roku 1965 amerykański psychiatra z Bostonu, Joseph Schildkraut, przedstawił tzw. katecholaminową hipotezę chorób afektywnych<sup>356</sup>. Koncepcja Schildkrauta miała w istocie charakter „dwubiegunowy”, czyli maniakalno-depresyjny. Zakładała istnienie nadmiaru neuroprzekaźników mózgowych z grupy katecholamin (noradrenaliny i dopaminy) w manii i ich niedoboru w depresji. Podstawą do sformułowania tej koncepcji były dane związane z farmakologicznym mechanizmem działania leków neuroleptycznych, skutecznych w manii, i leków przeciwdepresyjnych, stosowanych w leczeniu depresji. Przyczyniły się do niej również informacje dotyczące działania innych substancji i leków stosowanych w chorobach somatycznych (np. w leczeniu nadciśnienia tętniczego), wywierających wpływ na układ katecholaminergiczny. Z danych wynikało, że niektóre substancje i leki mogą sprzyjać pojawieniu się stanu manii, a niektóre – depresji.

Hipoteza Schildkrauta dotycząca patogenezy manii i depresji miała wielkie znaczenie heurystyczne dla dalszych badań w tym zakresie. Można, przy zachowaniu odpowiednich proporcji, przyrównać ją nawet do dychotomicznego podziału zaburzeń psychicznych Emila Kraepelina. Niektóre elementy hipotezy Schildkrauta są aktualne do dziś, znajdując poparcie w części badań neurobiologicznych i farmakologicznych. Hipoteza ta nie nawiązuje jednak do bardziej podstawowego zaburzenia biochemicznego istniejącego w organizmie osoby, u której w różnych okresach życia mogą występować bądź epizody depresji, bądź manii, gdzie niekiedy depresja szybko przechodzi w manię i odwrotnie, a niekiedy w tym samym czasie współistnieją objawy zarówno manii, jak i depresji. Późniejsze badania neurochemiczne w chorobach afektywnych doprowadziły do uwidocznienia licznych zmian w zakresie innych neuroprzekaźników mózgowych, jak również substancji związanych z przekazywaniem wewnątrzkomórkowym oraz procesami plastyczności mózgu. Przebieg tych procesów, podobnie jak czynność układu katecholaminergicznego i systemów innych neuroprzekaźników warunkowany jest działalnością odpowiednich genów. Pojawiła się więc nadzieja, że z chwilą identyfikacji odpowiednich genów i rozwoju metod genetyki molekularnej neurobiologiczne mechanizmy patogenezy choroby maniakalno-depresyjnej będzie można zweryfikować na poziomie genetycznym.

Na znaczenie czynników genetycznych w chorobie maniakalno-depresyjnej wskazywały czynione od wielu lat obserwacje dotyczące częstego rodzinnego występowania choroby oraz wyniki badań genetyczno-epidemiologicznych. Świadczą one, że ryzyko zachorowania u osób spokrewnionych w I stopniu z chorymi wynosi około 15–20% i wielokrotnie przekracza ryzyko wystąpienia zaburzenia w populacji generalnej. Zgodność zachorowania na chorobę u bliźniąt (co oznacza ryzyko pojawienia się choroby u drugiego z bliźniąt, w przypadku gdy jedno choruje) może dochodzić u bliźniąt



monozygotycznych (czyli dysponujących identycznym materiałem genetycznym) do 80%, co prawdopodobnie odzwierciedla wielki udział czynników genetycznych w patogenezie choroby<sup>118</sup>. Poszukiwanie genów choroby maniakalno-depresyjnej stało się jednak możliwe dopiero w ostatnich trzech dekadach, kiedy to rozpoczęto badania nad tą chorobą za pomocą metod genetyki molekularnej. W badaniach tych poszukiwano np. związku między predyspozycją do choroby a określonym odcinkiem DNA genomu człowieka, na którym to odcinku znajduje się kilkadziesiąt różnych genów. Badano również rolę określonych genów, tzw. genów kandydujących wybranych na podstawie badań neurobiologicznych choroby. W przypadku choroby maniakalno-depresyjnej, jako pokłosie hipotezy Schildkrauta, oczywistymi genami kandydującymi stały się geny związane z układem dopaminergicznym i noradrenergicznym. Dalsze badania neurobiologiczne wskazały również na geny związane z innymi neuroprzekaźnikami mózgowymi, przekaźnikami wewnątrzkomórkowymi, osiami neurohormonalnymi, zegarem biologicznym czy neuroplastycznością mózgu. W ostatnich latach za najpotężniejsze narzędzie genetyki molekularnej uznaje się badanie asocjacji całego genomu (ang. *genome-wide association study* – GWAS), w przypadku którego możliwe jest jednoczesne określenie miliona i więcej wariantów (polimorfizmów) wszystkich genów i części niekodujących genomu.

Okazuje się jednak, że określenie predyspozycji do choroby maniakalno-depresyjnej na poziomie ludzkiego genomu jest bardziej złożone, niż to uprzednio antycypowano. Podobnie jak w wielu innych chorobach psychicznych, predyspozycja taka uwarunkowana jest prawdopodobnie interakcją kilkudziesięciu genów – zarówno między sobą, jak i z czynnikami środowiskowymi. Niemniej jednak genetyka molekularna choroby maniakalno-depresyjnej może odnotować w ostatnich latach szereg sukcesów przybliżających nas do lepszego zrozumienia istoty choroby.

A co dzieje się w mózgu pacjenta z chorobą maniakalno-depresyjną? Jakie struktury są aktywne, a jakie nieaktywne w stanie manii czy depresji? Czy funkcja mózgu u chorego w stanie eutymii (wyrównanego nastroju) wykazuje różnice z funkcją mózgu osoby zdrowej, u której nigdy choroba nie występowała? Do połowy lat 90. ubiegłego wieku wiedziano na ten temat bardzo niewiele. Postęp wiedzy w zakresie mechanizmów mózgowych związanych z procesami emocjonalnymi odbywał się w ostatnich dekadach w kontekście rozwoju nauki zwanej *affective neuroscience*, co można przetłumaczyć jako ‘nauka o neurobiologicznym podłożu procesów afektywnych (emocjonalnych)’. Za prekursorskie dzieło dla tej nauki można uznać pracę Karola Darwina opublikowaną w 1872 roku pt. „The Expression of Emotion in Man and Animals” („Ekspresja emocji u człowieka i u zwierząt”)<sup>84</sup>. Wyniki ostatnich badań czynności mózgu u pacjentów z chorobą maniakalno-depresyjną za pomocą nowoczesnych metod neuroobrazowych i neuropsychologicznych rzuciły nieco światła na ten skomplikowany problem, wskazując jednocześnie na niedocenianą dotychczas rolę niektórych części mózgu w patogenezie tej choroby.

Przez znaczną część XX wieku, aż do połowy lat 60., toczyły się dyskusje na temat odrębności takiej postaci choroby afektywnej, w której występują wyłącznie stany depresyjne. Poprzedzone to zostało postulatem psychiatrów niemieckich, Karla Kleista (1879–1960) i Karla Leonharda (1904–1988), aby choroby afektywne podzielić na jednobiegunowe i dwubiegunowe, przy czym te drugie miałyby się charakteryzować biegunowo przeciwnymi epizodami nastroju<sup>216</sup>. Weryfikacja tego problemu na gruncie badań genetycznych w obrębie rodzin nastąpiła w 1966 roku, kiedy to niezależnie od siebie

ukazały się publikacje dwóch badaczy: pierwszym był Jules Angst ze Szwajcarii<sup>24</sup>, drugim Carlo Perris ze Szwecji<sup>284</sup>. Naukowcy wykazali odrębny sposób dziedziczenia rodzinnego zaburzenia nazwanego później chorobą afektywną jednobiegunową czy też depresją okresową nawracającą oraz choroby afektywnej dwubiegunowej, czyli maniakalno-depresyjnej. W rezultacie pojęcie depresji jako samodzielnej choroby, bez przeciwnego bieguny manii, zyskało swój niezależny byt kliniczno-medyczny nawiązujący do Hipokratesowskiej koncepcji melancholii. Skutkiem tego kategoria depresji jako jednostki chorobowej w sensie medycznym uległa niezwyklej popularyzacji.

Ostatnie dekady XX stulecia (a szczególnie przełom lat 80. i 90.) naznaczone były olbrzymim zwiększeniem zainteresowania problemem depresji. Nowe badania epidemiologiczne wskazywały na dużą częstość występowania depresji zarówno w populacji ogólnej, jak również w poszczególnych grupach chorych, np. osób z różnorodnymi chorobami somatycznymi. Wartości dotyczące rozpowszechnienia depresji okazywały się o wiele wyższe niż stwierdzane jeszcze kilkadziesiąt lat temu. Upowszechnianie wyników badań epidemiologicznych oraz możliwości diagnostycznych i leczniczych depresji, a także nasilona medialna popularyzacja tych zagadnień doprowadziły do sytuacji, w której większość osób – zarówno związanych, jak i niezwiązanych z medycyną, psychiatrią czy psychologią – jest obecnie w stanie zaakceptować medyczną koncepcję depresji. Głosi ona, że depresja to nie tylko stan smutku czy przygnębienia powstały w następstwie przykrych wydarzeń, lecz choroba wymagająca leczenia i grożąca niebezpiecznymi konsekwencjami.

Jednym z przejawów wspomnianej powyżej dominacji problematyki depresji stała się ekspansja nowych leków przeciwdepresyjnych. W 1987 roku w USA pojawiła się fluoksetyna – lek przeciwdepresyjny nowej generacji znany pod handlową nazwą Prozac. Fluoksetyna należy do kategorii leków przeciwdepresyjnych działających w szczególności na jeden z neuroprzekaźników mózgowych, a mianowicie na serotoninę. Lek blokuje wychwyty zwrotny neuroprzekaźnika do neuronu presynaptycznego, przez co zwiększa jego stężenie w szczelinie synaptycznej. Podobne leki znane były zresztą w Europie od początku lat 80. ubiegłego wieku. Pierwszy z nich, zimelidyna, został wycofany z lecznictwa ze względu na działania niepożądane. Z kolei drugi, fluwoksamina, wprowadzony w Europie w roku 1984, stosowany jest z powodzeniem do dnia dzisiejszego. Dopiero jednak fluoksetyna doczekała się powszechnej oprawy medialnej, a jej wejście na rynek amerykański można odnotować jako zjawisko wręcz kulturowe.

Po pojawieniu się fluoksetyny w terapii psychiatrycznej, a także ogólnomedycznej, systematycznie wprowadzane są nowe leki przeciwdepresyjne, głównie selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), które obecnie w dużej mierze zdominowały rynek środków antydepresyjnych. Leki przeciwdepresyjne nowej generacji powodują istotnie mniejsze działania niepożądane w porównaniu ze stosowanymi od połowy lat 50. XX wieku lekami przeciwdepresyjnymi o strukturze trójpierścieniowej. Przyczyniło się to do szerokiego zastosowania leków z grupy SSRI również w lekkich depresjach oraz stanach depresyjno-lękowych i lękowych. Większość tych ostatnich zaburzeń określana było jako zaburzenia „nerwicowe”, w których dotychczas stosowano głównie leczenie psychoterapeutyczne, uważając, że specyficzna farmakoterapia nie jest konieczna. Okazało się, że po stosowaniu nowych leków przeciwdepresyjnych można w tych stanach uzyskać szybką, niekiedy bardzo spektakularną poprawę. Dla zwolenników nowoczesnej psychiatrii stanowi to argument potwierdzający biologiczny komponent patogenezy stanów depresyjnych, jak również lękowych.

Dominacja problematyki depresji spowodowała w tym okresie pewien spadek zainteresowania chorobą maniakalno-depresyjną. W roku 1994 ukazało się czwarte wydanie amerykańskiego podręcznika diagnostycznego „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV)<sup>90</sup>. W części poświęconej rozpowszechnieniu chorób afektywnych podawał wskaźniki dla choroby afektywnej dwubiegunowej około 1,5%, natomiast dla jednobiegunowej – 10–25% populacji. Liczby nie są zgodne z doświadczeniem klinicznym praktykujących psychiatrów, którzy znacznie częściej, niż wynikać by to mogło z proporcji rozpowszechnienia podawanej w podręczniku, spotykają się z pacjentami chorymi na depresję wykazującymi zaburzenia afektywne dwubiegunowe.

Najnowsza i przebiegająca niezwykle dynamicznie historia choroby maniakalno-depresyjnej (afektywnej dwubiegunowej) rozpoczęła się w połowie lat 90. ubiegłego wieku. W kontekście ogólnego wzrostu zainteresowania tą chorobą nastąpiła niezwykle erupcja studiów epidemiologicznych, neurobiologicznych i farmakologicznych. Świadczyć o tym może fakt, że liczba publikacji na ten temat w latach 2002–2007 przekraczała ponad dziesięciokrotnie liczbę publikacji w latach 1987–1991. W badaniach nad rozpowszechnieniem cech „dwubiegunowości” przy zastosowaniu nowych kryteriów diagnostycznych, zwłaszcza dotyczących stanów maniakalnych o lekkim nasileniu (hipomanii), wykazano, że spektrum zaburzeń afektywnych dwubiegunowych może dotyczyć nawet 3–5% populacji. Badania neurobiologiczne, zwłaszcza genetyczno-molekularne i neuroobrazowe, przyniosły nowe, bardzo ciekawe informacje dotyczące patomechanizmu choroby. Również możliwości skutecznej interwencji terapeutycznej uległy istotnemu poszerzeniu, m.in. w związku z wprowadzeniem leków normotymicznych drugiej generacji oraz szybkim rozwojem nowych metod psychoterapeutycznych. Koncepcja „spektrum” choroby maniakalno-depresyjnej powoduje poszerzanie tego pojęcia, nawiązujące do myśli Kraepelina, który jako charakterystyczne cechy choroby, obok dwóch biegunów psychopatologicznych, traktował również okresowość i częstą nawrotowość. Tak zwana neo-kraepelinowska koncepcja zaburzeń maniakalno-depresyjnych znalazła odzwierciedlenie w drugim wydaniu książki „Manic-Depressive Illness”, której podtytuł brzmi „Bipolar Disorders and Recurrent Depression”<sup>135</sup>.

W 2013 roku została wprowadzona kolejna wersja amerykańskiego podręcznika diagnostycznego „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” oznaczona numerem 5 (DSM-5)<sup>89</sup>. W wersji tej zaburzenia afektywne dwubiegunowe (maniakalno-depresyjne; ang. *bipolar disorders*) i zaburzenia depresyjne (ang. *depressive disorders*), uprzednio grupowane razem jako *mood disorders*, zostały potraktowane jako odrębne kategorie diagnostyczne<sup>233</sup>.

Rewitalizacja zainteresowania chorobą maniakalno-depresyjną na początku XXI wieku, jak wiele innych zjawisk medyczno-kulturowych, znalazła silny oddźwięk przede wszystkim po drugiej stronie Atlantyku. Amerykanie, będący w 97% potomkami emigrantów, zaczęli poszukiwać czynników, które spowodowały, że kraj ten stał się taką potęgą w ostatnich stuleciach. Niektórzy uważają, że wielkość Ameryki związana jest z selekcją genów predysponujących do zachowań o charakterze hipomaniakalnym, pochodzących od wczesnych i późniejszych imigrantów przybywających na nowy ląd. W dużym odsetku byli to ludzie skłonni do podejmowania ryzyka, często znacznego, w nieznanym miejscu i nieprzewidywalnej przyszłości. Niektórzy badacze usiłują nawet uczynić z choroby maniakalno-depresyjnej metaforę współczesnego społeczeństwa amerykańskiego. Pogoń za wartościami materialnymi, stymulowana przez nadmierną dostępność dóbr i nadmierny optymizm towarzyszący tej pogoni mogą stanowić metaforę

wczesnych okresów manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Ze względu na fakt, że stan wzmożonego nastroju nieuchronnie przechodzi w biegun przeciwny, znajduje to obecnie odzwierciedlenie we wzrastających w USA wskaźnikach zaburzeń depresyjnych i lękowych, którym często towarzyszą uzależnienia i zachowania samodestrukcyjne. Stanowi to tematykę książki Petera Whybrowa „American mania. Ciągłe więcej, ale nigdy dość”, której polskie wydanie ukazało się w 2006 roku<sup>413</sup>. Podsumowaniem tematu współczesnych powiązań pomiędzy chorobą maniakalno-depresyjną a społeczeństwem amerykańskim może być dzieło antropologa, Emily Martin, pt. „Bipolar Expeditions. Mania and Depression in American Culture”<sup>241</sup>. Można również wspomnieć, że w ostatnich latach do choroby maniakalno-depresyjnej przyznało się oficjalnie wielu amerykańskich celebrytów.

W następnych częściach książki przedstawione zostaną różne oblicza choroby maniakalno-depresyjnej. Będzie to rozwinięcie różnych wątków zasygnalizowanych w obecnym rozdziale. Podobnie jak została nakreślona sylwetka Kay Jamison, wspomnianych zostanie również wielu wybitnych, dawnych i współczesnych badaczy kształtujących obecne pojmowanie choroby maniakalno-depresyjnej. Omówione zostaną również najnowsze koncepcje patogenetyczne, kliniczne i terapeutyczne tej fascynującej choroby.





## Janusz Rybakowski

Urodzony w Krotoszynie, w Wielkopolsce (1946 r.). Absolwent studiów lekarskich na Akademii Medycznej w Poznaniu (1969 r.). Stypendysta fundacji Fogarty w Katedrze Psychiatrii Uniwersytetu Pensylwanii w Filadelfii (1976–1977). Kierownik Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy (1985–1995). Kierownik Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (1994–2016). Prezes Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (1998–2001). Członek licznych międzynarodowych towarzystw naukowych oraz komitetów redakcyjnych czasopism krajowych i zagranicznych. Przewodniczący rady programowej „Psychiatrii Polskiej”, redaktor naczelny czasopism „Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” oraz „Neuropsychiatria i Neuropsychologia”.

Autor i współautor ponad 700 publikacji naukowych, z których wiele zamieszczono w najbardziej renomowanych czasopismach. Szczególnym obiektem jego zainteresowania lekarskiego i badawczego jest choroba afektywna dwubiegunowa (maniakalno-depresyjna), jej patogeneza i leczenie, szczególnie w kontekście zastosowania jonów litu. Jest członkiem komitetów redakcyjnych najważniejszych międzynarodowych czasopism poświęconych chorobie afektywnej dwubiegunowej, takich jak „Bipolar Disorders” oraz „International Journal of Bipolar Disorders”. Za badania nad tym zaburzeniem otrzymał liczne prestiżowe nagrody naukowe – w 2012 r. Lifetime Achievement Award od European Bipolar Forum, w 2015 r. Lifetime Achievement Award in Biological Psychiatry od World Federation of the Societies of Biological Psychiatry, w 2018 r. Mogens Schou Research Award od International Society of Bipolar Disorder.

W książce „Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej” przedstawia różne postaci tego fascynującego zaburzenia z perspektywy wieloletniego doświadczenia klinicznego i badawczego.