

## Cechy temperamentu afektywnego i schizotypii a występowanie choroby afektywnej u potomstwa pacjentów leczonych litem

Features of affective temperament and schizotypy in relation to mood disorders in the offspring of lithium-treated patients

Ewa Ferencztajn, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2014; 9, 3–4: 95–103

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Ferencztajn  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań  
e-mail: ferencztajnewa@gmail.com

### Streszczenie

**Wstęp:** Celem pracy było badanie temperamentu afektywnego mierzonego skalą TEMPS-A (*Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire*) oraz schizotypii mierzonej skalą O-LIFE (*Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences*) w grupie potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) leczonych profilaktycznie litem w kontekście występowania u potomstwa choroby afektywnej. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 50 osób (27 kobiet, 23 mężczyzn), będących potomstwem 36 pacjentów z ChAD leczonych profilaktycznie litem przez 5–38 lat. W tej grupie 13 osób stanowiło potomstwo tzw. *excellent lithium responders* (ELR) – osób uzyskujących znakomity profilaktyczny efekt działania litu. Oceniano występowanie choroby afektywnej za pomocą kryteriów ICD-10 i DSM-IV oraz wykonano badania skalami TEMPS-A oraz O-LIFE.

**Wyniki:** W badanej grupie 12 osób (24%) było leczonych z powodu chorób afektywnych. Procent osób chorych był istotnie wyższy wśród potomstwa ELR w porównaniu z pozostałymi (46% vs 16%). Potomstwo z chorobami afektywnymi uzyskało wyższe wyniki temperamentu depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE. Grupa obejmująca zdrowe potomstwo ELR uzyskała istotnie niższe wyniki dla temperamentu depresyjnego i lękowego oraz dla wymiaru dezorganizacji poznawczej, natomiast istotnie wyższe dla temperamentu hipertymicznego w porównaniu z potomstwem ELR, u którego występowały zaburzenia afektywne.

**Wnioski:** Uzyskane wyniki wskazują na szczególnie częste występowanie choroby afektywnej u potomstwa ELR. Wysokie wskaźniki temperamentu depresyjnego i lękowego oraz cech dezorganizacji poznawczej stanowią czynnik ryzyka występowania choroby afektywnej zarówno w całej grupie, jak i w grupie potomstwa ELR. W grupie potomstwa ELR nasilenie temperamentu hipertymicznego zmniejszało ryzyko wystąpienia zaburzeń afektywnych.

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna dwubiegunowa, potomstwo, *excellent lithium responders*, TEMPS-A, O-LIFE.

### Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to evaluate affective temperaments by means of the TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire) and schizotypy by means of the O-LIFE (Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences) scale, in the offspring of lithium-treated bipolar parents in relation to the occurrence of mood disorders in the offspring.

**Material and methods:** The study included 50 persons (27 females, 23 males), the offspring of 36 patients with bipolar disorder treated prophylactically with lithium for 5–38 years. Thirteen persons were offspring of excellent lithium responders (ELR). The presence of affective illness was evaluated by the ICD-10 and DSM-IV criteria. All subjects were assessed by the TEMPS-A and O-LIFE scales.

**Results:** Twelve subjects (24%) were treated for mood disorders. The percentage of ill persons was higher in the ELR offspring group (46% vs. 16%) compared to remaining subjects. The offspring with mood disorders obtained higher scores for depressive and anxious temperament on the TEMPS-A scale and for cognitive disorganisation on the O-LIFE scale. Healthy ELR offspring obtained significantly lower scores for depressive and anxious temperaments and for cognitive disorganisation, but higher scores for hyperthymic temperament, compared to ELR offspring with mood disorders.

**Conclusions:** The results indicate a particularly high prevalence of mood disorders in the offspring of ELR. High indices of depressive and anxious temperament, and of cognitive disorganisation, constitute a risk factor for developing affective illness, both in the whole group and in the ELR offspring. The intensity of hyperthymic temperament reduced the risk of emergence of mood disorders in the ELR offspring.

**Key words:** bipolar affective illness, offspring, excellent lithium responders, TEMPS-A, O-LIFE.

## Wstęp

Choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) jest w dużym stopniu dziedziczna, a ryzyko jej rozwoju u krewnych pierwszego stopnia jest 8–12 razy większe niż w populacji ogólnej (Godwin i Jamison 2007). Potomstwo pacjentów z ChAD to grupa tzw. wysokiego ryzyka (*high-risk*) rozwoju zaburzeń psychicznych w ciągu życia (DelBello i Geller 2001). Badania wskazują, że ryzyko to jest 2,7-krotnie wyższe dla jakichkolwiek rozpoznań psychiatrycznych i 4-krotnie wyższe dla zaburzeń nastroju (Lapalme i wsp. 1997). Szacuje się, że u 30–50% potomstwa osób z ChAD mogą wystąpić zaburzenia nastroju (Reichart i wsp. 2004).

Jedno z najdłuższych prospektywnych badań potomstwa osób z ChAD zostało zapoczątkowane ponad 15 lat temu przez kanadyjską psychiatrę Anne Duffy. W ostatniej obserwacji z 2014 r. częstość występowania w ciągu życia ChAD i zaburzeń depresyjnych w tej grupie oceniono odpowiednio na 22,2% i 61,1% (Duffy i wsp. 2014). Badanie wczesnych etapów choroby wykazało większy odsetek zaburzeń lękowych i zaburzeń snu oraz ich wcześniejszy początek niż w grupie kontrolnej (Duffy i wsp. 1998). Dalsze obserwacje pozwoliły na sformułowanie koncepcji etapów przebiegu (*staging*) ChAD u potomstwa (Duffy i wsp. 2014). Choroba miałaby rozpoczynać się od wspomnianych powyżej zaburzeń lękowych i zaburzeń snu, przechodzących następnie w okresy subdepresji i nadwrażliwości na stres, po których rozwija się pierwszy epizod depresji w okresie młodzieńczym, a po kilku latach epizod hipomanii lub manii. Przebieg choroby we wczesnych latach życia można opisać jako kontinuum – od okresu pełnego zdrowia poprzez występowanie zaburzeń niezwiązanych z nastrojem aż do rozwoju zaburzeń afektywnych o coraz większym nasileniu.

Najnowsze badania potomstwa osób z ChAD skupiają się na poszukiwaniu cech przedklinicznych pozwalających na wczesną identyfikację choroby. Poszczególne podtypy choroby definiuje się w odniesieniu do skuteczności profilaktycznej litu u rodzica. Stanowi ona endofenotyp farmakogenetyczny ChAD, szczególnie przydatny w badaniach grupy wysokiego ryzyka, pozwalający wyróżnić bardziej homogenne podgrupy chorych (Grof i wsp. 1994). W zależności od efektu terapeutycznego litu można wyróżnić trzy kategorie pacjentów: *excellent lithium responders* (ELR) – z bardzo dobrą reakcją terapeutyczną, *partial lithium responders* (PR) – ze skutecznością częściową, *non-lithium responders* (NR) – z bra-

kiem poprawy lub pogorszeniem. Grupy te cechują się odmiennym obrazem klinicznym choroby, rokowaniem, współchorobowością, jakością funkcji poznawczych oraz wykładnikami neurobiologicznymi, takimi jak stężenia neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) oraz profil cytokin. *Excellent lithium responders* stanowią 1/3 pacjentów leczonych profilaktycznie litem, u których monoterapia powoduje całkowite ustąpienie epizodów afektywnych (Grof 2010). Wyniki te potwierdzono w ośrodku poznańskim, gdzie oceniono skuteczność litu w obserwacji 10-letniej (Rybakowski i wsp. 2001). Wśród pacjentów włączonych do badania w latach 70. i 80. XX wieku ELR stanowili ok. 1/3 wszystkich chorych (35% vs 27%). Wieloletnie badania grupy ELR pozwoliły przybliżyć jej charakterystykę kliniczną. Cechy korelujące z dobrą skutecznością litu to klasyczny, epizodyczny przebieg choroby z okresami całkowitej remisji, a także prawidłowy poziom funkcji poznawczych i stężeń BDNF w okresach remisji (Rybakowski i Suwalska 2010). Najnowsze badanie własne z 2014 r. (Kliwicki i wsp. 2014), w którym poszukiwano czynników związanych ze skutecznością litu, wykazało lepszy efekt profilaktyczny u osób z ChAD typu II, z późniejszym początkiem choroby, bez obciążenia rodzinnego chorobą afektywną, mających krewnych zażywających lit, a także u kobiet ze współlistniejącymi zaburzeniami lękowymi oraz u mężczyzn nienadżywających alkoholu. Poszukiwanie w ostatnich latach związków między skutecznością litu a cechami temperamentu afektywnego i schizotypii wykazało dodatnią korelację z temperamentem hipertymicznym (Rybakowski i wsp. 2013) oraz brakiem dezorganizacji poznawczej (Dembińska-Krajewska i wsp. 2012).

Na podstawie danych wskazujących na istotny wpływ czynników genetycznych na skuteczność profilaktyczną litu (Alda i wsp. 2005; Rybakowski 2013) wysunięto w ostatnich latach hipotezę, że charakterystyka obrazu klinicznego, podłoża patofizjologicznego oraz skuteczności litu u rodziców i u potomstwa może być podobna (Grof i wsp. 2002). W badaniu Duffy i wsp. (2002) grupę wysokiego ryzyka podzielono na potomstwo rodziców z korzystnym profilaktycznym działaniem litu (*lithium responders* – LiR) oraz potomstwo rodziców z brakiem takiego efektu (*lithium non-responders* – LiNR). Obie grupy różniły się przede wszystkim przebiegiem choroby, który u potomstwa LiR charakteryzował się występowaniem epizodów afektywnych przedzielonych okresami remisji. Obserwacje

te potwierdzono w ośrodku poznańskim, gdzie u potomstwa ELR, podobnie jak u rodziców, występowały epizody afektywne z prawidłowym poziomem funkcji poznawczych w okresach remisji (Rybakowski i wsp. 2009). W grupie potomstwa LiNR opisano przebieg przewlekły, bez wyraźnych okresów remisji, potwierdzony w badaniach testem MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*) (Demidenko i wsp. 2004), a także gorsze funkcjonowanie przedchorobowe (Duffy i wsp. 2002). W grupie potomstwa LiR w pierwszym stadium choroby występowały jedynie zaburzenia lękowe i zaburzenia snu, natomiast w grupie potomstwa LiNR obserwowano szersze spektrum psychopatologii, obejmujące dodatkowo zaburzenia neurorozwojowe, takie jak ADHD, zaburzenia rozwoju umiejętności szkolnych i zaburzenia osobowości z wiązki A (osobowość paranoiczna, schizoidalna, zaburzenie schizotypowe). U potomstwa LiNR odnotowano większą współchorobowość (Duffy i wsp. 1998), dotyczącą nadużywania substancji psychoaktywnych i zaburzeń funkcji poznawczych, a także częstsze występowanie objawów prodromalnych o zmiennym nasileniu, takich jak labilność nastroju i drażliwość. W grupie LiR objawy zaburzeń współistniejących poprzedzały wystąpienie objawów afektywnych i ustępowały w momencie pojawienia się pierwszego epizodu choroby, natomiast w grupie LiNR objawy te współistniały w czasie trwania choroby. Jedynie u potomstwa LiNR odnotowano obecność zaburzeń schizofrenicznych, a w ich rodzinach z większą częstością występowały zaburzenia psychotyczne i lękowe (Duffy i wsp. 2014).

Nowe badania osób z ChAD koncentrują się na cechach temperamentu i schizotypii. Współczesnym narzędziem służącym do oceny temperamentów afektywnych jest skala TEMPS-A (*Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire*), której znaczenie przedstawiono w artykule w „Psychiatrii Polskiej” z 2014 r. (Dembińska-Krajewska i Rybakowski 2014a). Mierzy ona nasilenie cech danego temperamentu w pięciu obszarach: depresyjnym, hipertymicznym, cyklotymicznym, drażliwym i lękowym. Cechy te stanowią istotną część osobowości, są względnie stałe w ciągu życia oraz wykazują silne uwarunkowania biologiczne i dziedziczne. Uważa się, że znaczne nasilenie cech temperamentu afektywnego jest przedchorobową, subkliniczną manifestacją chorób afektywnych (Akiskal i Akiskal 1992), a temperament może stanowić pierwszy element kontinuum pomiędzy zdrowiem psychicznym a chorobą (Benazzi 2006). Cechy temperamentu

wpływają również na obraz kliniczny choroby, modyfikują jej przebieg i odpowiadają za utrzymywanie się objawów rezydualnych. Według klasyfikacji Akiskala i Pinto (1999), epizody depresji nałożone na temperament hipertymiczny można zaklasyfikować jako typ IV spektrum ChAD, a pacjenci mogą wówczas odnieść korzyści z leczenia normotymicznego (Manning 2000). Badanie za pomocą skali TEMPS-A pozwala zidentyfikować osoby z grupy wysokiego ryzyka rozwoju chorób afektywnych.

Schizotypia to cechy osobowości, które w ujęciu kategorialnym stanowią zaburzenie predysponujące do wystąpienia psychozy, a w skrajnych przypadkach do schizofrenii. Współczesnym narzędziem do badania wymiarów schizotypii jest skala O-LIFE (*Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences scale*), której charakterystykę przybliżono w pracy Dembińskiej-Krajewskiej i Rybakowskiego (2014b). Opierając się na modelu czteroczynnikowym Claridge'a, obejmuje ona takie grupy objawów, jak niezwykle doznania, dezorganizacja poznawcza, introwersja i anhedonia oraz zachowania impulsywne i niezgodne z regułami społecznymi. Dezorganizację poznawczą definiuje się jako bliską formalnym zaburzeniom myślenia, związaną także z zaburzeniami uwagi i koncentracji, trudnościami w podejmowaniu decyzji oraz lękiem występującym w sytuacjach społecznych. Wymiar ten jest prawdopodobnie najbardziej związany z rozwojem psychozy i stanowi fenotyp pośredni między ChAD i schizofrenią. Cechy schizotypii występują częściej u osób z ChAD w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast rzadziej niż u osób ze schizofrenią (Heron i wsp. 2003). Wyniki te potwierdzono w badaniu własnym, gdzie pacjenci z ChAD uzyskali wyższe wyniki we wszystkich wymiarach schizotypii. Opisano także związek schizotypii i cech temperamentu z kreatywnością (Rybakowski i Klonowska 2011).

W ośrodku poznańskim przeprowadzono pierwsze na świecie badanie, w którym wykazano korelację między skutecznością profilaktyczną litu a wymiarami temperamentu mierzonymi skalą TEMPS-A oraz cechami schizotypii mierzonymi skalą O-LIFE. Stwierdzono, że bardzo dobry efekt litu koreluje dodatnio z temperamentem hipertymicznym, a ujemnie z temperamentem cyklotymicznym, depresyjnym i lękowym (Rybakowski i wsp. 2013). Wyniki badań potwierdzają obserwacje kliniczne lepszej skuteczności litu w manii euforycznej niż dysforycznej oraz gorszego efektu litu w ChAD z szybką zmianą faz i przy współistniejących zaburzeniach lękowych. Zaobserwowano ujemną



korelację między skutecznością długotrwałej terapii litem a wymiarem dezorganizacji poznawczej (Dembińska-Krajewska i wsp. 2012). Najsilniejszą asocjację wykazano dla sytuacji prepsychotycznych, związanych z niemożnością zapanowania nad myślami i sytuacjami przeciążenia informacyjnego. Kliniczne potwierdzenie wyników badań stanowi brak przeciwpsychotycznych właściwości litu.

Celem obecnej pracy było porównanie cech temperamentu i schizotypii w grupie potomstwa osób z ChAD w zależności od skuteczności litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej u potomstwa.

## Materiał i metody

### Grupa badana

Badanie przeprowadzono w grupie 50 osób (27 kobiet, 23 mężczyzn) będących potomstwem 36 pacjentów (27 kobiet, 9 mężczyzn) z ChAD leczonych profilaktycznie litem oraz pozostających pod opieką Poradni Przyklinicznej Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Średnia wieku w grupie badanej wynosiła  $34 \pm 9$  lat (rozpiętość 17–54 lata), natomiast w grupie rodziców  $64 \pm 9$  lat (rozpiętość 48–80 lat). Średnia długość leczenia litem to  $16 \pm 10$  lat, przy minimalnym okresie stosowania 5 lat (rozpiętość 5–38 lat). Stężenie litu w surowicy mieściło się w granicach 0,5–0,8 mmol/l. Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Każdy z uczestników wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu oraz otrzymał wynagrodzenie w wysokości 200 zł.

### Metody

Diagnozę zaburzeń afektywnych postawiono zgodnie z kryteriami diagnostycznymi klasyfikacji ICD-10 oraz DSM-IV.

Ocenę skuteczności profilaktycznej litu przeprowadzono za pomocą dwóch skal. Skala Aldy składa się z części A, oceniającej stopień poprawy klinicznej podczas leczenia mierzonej procentową redukcją aktywności choroby w zakresie 0–10 punktów, oraz z części B, zawierającej 5 kryteriów (B1–B5) mierzących w skali 0–2 punktów: liczbę epizodów przed leczeniem (B1), częstotliwość epizodów przed leczeniem (B2), czas trwania leczenia (B3), stosowanie się do zaleceń podczas remisji (B4) oraz stosowanie dodatkowych leków w czasie remisji (B5). Całkowity wynik jest różnicą wyników kategorii B i A.

Skala trzech kategorii, po uwzględnieniu punktacji w skali Aldy, pozwoliła podzielić grupę rodziców na trzy części:

- 1) *excellent lithium responders* (ELR) – pacjenci z bardzo dobrą skutecznością litu, całkowita remisja podczas monoterapii litem, skala Aldy: 7–10 punktów;
- 2) *partial lithium responders* (PR) – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem, skala Aldy: 3–6 punktów;
- 3) *lithium non-responders* (NR) – pacjenci ze słabą reakcją lub brakiem reakcji na leczenie litem, skala Aldy: 0–2 punkty.

Trzydzieści osób stanowiło potomstwo ELR, natomiast pozostałe 37 osób to potomstwo pacjentów z gorszą skutecznością litu (25 – PR i 12 osób – NR). Nie wykazano różnic co do wieku ( $37 \pm 8$  lat *vs*  $33 \pm 9$  lat) oraz proporcji płci (62% kobiet *vs* 51% kobiet) pomiędzy potomstwem ELR a pozostałymi badanymi.

Temperament afektywny badano za pomocą polskiej wersji skali TEMPS-A, mierzącej nasilenie cech pięciu temperamentów afektywnych: depresyjnego (pytania 1–21), cyklotymicznego (pytania 22–42), hipertymicznego (pytania 43–63), drażliwego (pytania 64–84) i lękowego (pytania 85–110). Skala jest testem samooceny złożonym ze 110 pytań oceniających występowanie lub brak danej cechy u osoby badanej. Wynik dla danego temperamentu jest ilorzem liczby punktów uzyskanych dla wymiaru oraz składającej się na niego liczby pytań (Akiskal i wsp. 2005).

Skala O-LIFE służy do samooceny. Krótka wersja narzędzia składa się z 43 pytań pozwalających na stwierdzenie obecności lub braku danego objawu. Każde z pytań ocenia poszczególne wymiary schizotypii w czterech podskalach: niezwykle doznania (12 pytań), dezorganizacja poznawcza (11 pytań), introwersja i anhedonia (10 pytań) oraz zachowania impulsywne i niezgodne z regułami (10 pytań) (Mason i wsp. 2005).

Analizę wyników oceny klinicznej i temperamentalnej wykonano za pomocą testu *t*-Studenta. Do badania małych grup (< 10 osób) użyto testu Manna-Whitneya. Ocenę rozkładu procentowego wykonano testem zgodności  $\chi^2$  (Pearsona). Dla analiz statystycznych przyjęto jako znaczący poziom istotności (*p*) mniejszy od 0,05.

## Wyniki

Ocena kliniczna wykazała, że 12 (24%) z 50 badanych osób chorowało na zaburzenia

nastroju (1 – ChAD I, 8 – ChAD II, 3 – epizod depresji). Wśród potomstwa ELR 6 (46%) z 13 osób było leczonych z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych, natomiast wśród potomstwa osób z gorszą skutecznością litu – 6 (16%) z 37 osób. Procent osób leczonych z powodu chorób afektywnych był istotnie wyższy u potomstwa ELR ( $p = 0,03$ , test  $\chi^2$ ). Szczegółową charakterystykę grupy potomstwa przedstawiono w tabeli 1.

Ocena temperamentu afektywnego i schizotypii wykazała, że potomstwo z zaburzeniami nastroju uzyskało wyższe wyniki dla wymiaru depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz wyższe wyniki dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE w porównaniu ze zdrową grupą potomstwa, z różnicą na poziomie trendu statystycznego –  $p < 0,1$  (tab. 2.). Po uwzględnieniu kryterium skuteczności litu u rodzica oraz występowania choroby afektywnej u potomstwa okazało się, że grupa zdrowego

potomstwa ELR uzyskała istotnie niższe wyniki dla temperamentu depresyjnego i lękowego w skali TEMPS-A oraz dla wymiaru dezorganizacji poznawczej w skali O-LIFE, natomiast istotnie wyższe dla temperamentu hipertymicznego w porównaniu z potomstwem ELR, u którego występowały zaburzenia afektywne (tab. 3. i 4.).

## Omówienie

Pierwszą istotną obserwacją wynikającą z omawianego badania jest duże rozpowszechnienie chorób afektywnych u potomstwa pacjentów z ChAD (24%). Choroby te szczególnie często występowały w grupie potomstwa ELR (46%) w porównaniu z potomstwem osób z gorszą skutecznością litu (16%). Uzyskane wyniki są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami i potwierdzają częstą obserwację kliniczną o częstym rodzinnym występowaniu zaburzeń afektywnych. Już w latach 70. XX wieku badania adopcyjne pokazały, że dzieci biologiczne osób z ChAD częściej zapa-

Tabela 1. Podział potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową na grupy w zależności od skuteczności profilaktycznej litu u rodzica

Grupa rodziców	Liczebność potomstwa (%)	Płeć		Wiek [lata]	Liczba chorych potomków (%)
		kobiety	mężczyźni		
ELR	13 (26)	8	5	37 ±8	6 (46)
PR	25 (50)	15	10	36 ±9	5 (20)
NR	12 (24)	4	8	28 ±8	1 (8)
PR + NR	37 (74)	19	18	33 ±9	6 (16)
cała grupa	50	27	23	34 ±9	12 (24)

ELR (excellent lithium responders) – pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem; PR (partial lithium responders) – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem; NR (lithium non-responders) – pacjenci ze słabą reakcją lub niereagujący na leczenie litem

Tabela 2. Porównanie punktacji skali TEMPS-A i O-LIFE u potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową – z chorobami afektywnymi oraz zdrowego. Wartości średnie ± odchylenie standardowe

Wymiary temperamentu/ schizotypii	Grupa potomstwa		Istotność statystyczna
	z chorobami afektywnymi $n = 12$	zdrowi $n = 38$	
depresyjny	0,39 ±0,20	0,28 ±0,18	$p = 0,07$
cyklotymiczny	0,35 ±0,29	0,23 ±0,22	NS
hipertymiczny	0,43 ±0,25	0,46 ±0,21	NS
drażliwy	0,23 ±0,21	0,17 ±0,16	NS
lękowy	0,35 ±0,28	0,22 ±0,21	$p = 0,09$
niezwykłe doznania	0,16 ±0,20	0,11 ±0,15	NS
dezorganizacja poznawcza	0,36 ±0,29	0,23 ±0,20	$p = 0,08$
introwersja i anhedonia	0,33 ±0,10	0,28 ±0,14	NS
zachowania impulsywne	0,27 ±0,14	0,23 ±0,14	NS

**Tabela 3.** Porównanie wymiarów temperamentu afektywnego w skali TEMPS-A u potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową w zależności od odpowiedzi rodziców na leczenie litem. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe

Temperament	Grupa			
	potomstwo ELR			potomstwo PR oraz NR n = 37
	z zaburzeniami afektywnymi n = 6	zdrowi n = 7	ogółem n = 13	
depresyjny	0,54 $\pm$ 0,18	0,32 $\pm$ 0,25*	0,42 $\pm$ 0,24	0,27 $\pm$ 0,15*
cyklotymiczny	0,56 $\pm$ 0,24	0,31 $\pm$ 0,27	0,42 $\pm$ 0,28	0,20 $\pm$ 0,20*
hipertymiczny	0,34 $\pm$ 0,24	0,51 $\pm$ 0,20*	0,43 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,22
drażliwy	0,38 $\pm$ 0,20	0,24 $\pm$ 0,22	0,31 $\pm$ 0,22	0,15 $\pm$ 0,13**
lękowy	0,53 $\pm$ 0,25	0,32 $\pm$ 0,24*	0,41 $\pm$ 0,26	0,19 $\pm$ 0,19*

ELR (excellent lithium responders) – pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem; PR (partial lithium responders) – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem; NR (lithium non-responders) – pacjenci ze słabą reakcją lub niereagujący na leczenie litem

Różnica pomiędzy potomstwem ELR i pozostałymi grupami: \*p < 0,01; \*\*p < 0,001 (test t-Studenta)

Różnica pomiędzy potomstwem ELR z zaburzeniami afektywnymi i zdrowym: \*p < 0,05 (test Manna-Whitneya)

**Tabela 4.** Porównanie wymiarów schizotypii w skali O-LIFE u potomstwa osób z chorobą afektywną dwubiegunową w zależności od odpowiedzi rodziców na leczenie litem. Wartości średnie  $\pm$  odchylenie standardowe

Wymiar schizotypii	Grupa			
	potomstwo ELR			potomstwo PR oraz NR n = 37
	z zaburzeniami afektywnymi n = 6	zdrowi n = 7	ogółem n = 13	
niezwykle doznania	0,29 $\pm$ 0,24	0,12 $\pm$ 0,14	0,19 $\pm$ 0,20	0,11 $\pm$ 0,16
dezorganizacja poznawcza	0,56 $\pm$ 0,28*	0,29 $\pm$ 0,24	0,41 $\pm$ 0,28	0,21 $\pm$ 0,18*
introwersja i anhedonia	0,37 $\pm$ 0,10	0,31 $\pm$ 0,21	0,34 $\pm$ 0,17	0,27 $\pm$ 0,12
zachowania impulsywne	0,32 $\pm$ 0,15	0,16 $\pm$ 0,11	0,23 $\pm$ 0,15	0,25 $\pm$ 0,14

ELR (excellent lithium responders) – pacjenci z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem; PR (partial lithium responders) – pacjenci z częściową reakcją na leczenie litem; NR (lithium non-responders) – pacjenci ze słabą reakcją lub niereagujący na leczenie litem

Różnica pomiędzy potomstwem ELR i pozostałymi grupami: \*p = 0,002 (test t-Studenta)

Różnica pomiędzy potomstwem ELR z zaburzeniami afektywnymi i zdrowym: \*p < 0,05 (test Manna-Whitneya)

dały na tę chorobę (28%) niż dzieci adoptowane (12%) (Mendlewicz i Rainer 1977). W latach 80. Gershon i wsp. (1982) ocenili ryzyko wystąpienia zaburzeń afektywnych w dużej grupie krewnych 1254 pacjentów z ChAD I i ChAD II na odpowiednio 24% i 25%, w porównaniu z 7% u osób z grupy kontrolnej. Metaanaliza przeprowadzona w latach 90. przez Lapalme i wsp. (1997) pokazała, że ponad połowa potomstwa osób z ChAD ma postawioną diagnozę zaburzeń psychicznych. W 2001 r. DelBello i Geller opublikowały przegląd 17 badań potomstwa osób z ChAD, wskazując na duże rozpowszechnienie zaburzeń nastroju (5–67%) oraz innych zaburzeń psychicznych (5–52%) w tej grupie (DelBello i Geller 2001). Ponadto od lat 70. XX wieku wielokrotnie stwierdzano większe rozpowszechnienie ChAD u krewnych ELR (Mendlewicz i wsp. 1973; Smeraldi i wsp. 1984). Grof i wsp. (1994) w grupie ponad 900 krewnych pierwszego stopnia osób

z ChAD ocenili częstość występowania choroby na 3,8% w rodzinach ELR, w porównaniu z zerowym ryzykiem u osób z gorszą skutecznością litu. Alda (1997) potwierdził wyższe wskaźniki dziedziczności choroby oraz większe obciążenie genetyczne w rodzinach ELR. Proponuje się autosomalny recesywny wzór dziedziczenia w tych rodzinach, z penetracją specyficzną dla płci (Alda i wsp. 1994, 1997). Passmore i wsp. (2003) wykazali zwiększone ryzyko zachorowania na ChAD u krewnych osób z bardzo dobrą skutecznością litu w porównaniu z osobami z korzystnym efektem leczenia lamotryginą. W tej ostatniej grupie ChAD często przebiega z szybką zmianą faz, współistnieje z napadami lęku, w rodzinach występują zaburzenia schizofreniczne, a opisany fenotyp ma związek z chromosomem 18 (MacQueen i wsp. 2005).

W badaniu autorów osoby z chorobami afektywnymi charakteryzowały się większym nasi-

leniem temperamentu depresyjnego i lękowego oraz dezorganizacji poznawczej, a cechy te mogą stanowić czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń afektywnych. W ostatnich latach bada się związki między temperamentem a ChAD, natomiast już Emil Kraepelin (1899) wskazywał na temperament jako subkliniczną formę zaburzeń nastroju. Mendlowicz i wsp. (2005) stwierdzili większą częstość występowania temperamentów afektywnych w grupie osób z ChAD i ich krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z grupą kontrolną. Kesebir i wsp. (2005) podają, że u zdrowych krewnych pierwszego stopnia osób z ChAD najsilniej zaznaczały się wymiary temperamentu hipertymicznego i cyklotymicznego, a Vázquez i wsp. (2008), że wymiary temperamentu cyklotymicznego i drażliwego, co wskazuje na rolę temperamentu w obrazie podprogowej postaci spektrum ChAD. Pompili i wsp. (2008) ocenili, że temperament depresyjny, cyklotymiczny i lękowy zwiększa ryzyko popełnienia samobójstwa. Duże badanie epidemiologiczne naukowców libańskich (Karam i wsp. 2010) pokazało, że temperament depresyjny i lękowy oraz cyklotymiczny i drażliwy są czynnikami predykcyjnymi rozwoju zaburzeń psychicznych. Najsilniejszy związek wykazano dla temperamentu lękowego, szczególnie z powstawaniem zaburzeń depresyjnych i lękowych.

Nasilenie cech dezorganizacji poznawczej u potomstwa osób z ChAD również wskazuje na zwiększone ryzyko rozwoju chorób afektywnych. Cechy te częściej stwierdzano u pacjentów z ChAD w porównaniu z osobami zdrowymi (Heron i wsp. 2003). Większe nasilenie dezorganizacji poznawczej obserwowano w rodzinach pacjentów z psychotyczną postacią ChAD i schizofrenią, wskazując na jej rolę jako wspólnego fenotypu dla obu jednostek chorobowych (Schürhoff i wsp. 2005). Stanowi ona także czynnik ryzyka rozwoju ChAD z objawami psychotycznymi. Narayan i wsp. (2013) opisali zaburzenia procesów testowania rzeczywistości, rozumianych jako obecność objawów psychotycznych, zaburzeń funkcji poznawczych i problemów z myśleniem u potomstwa osób z ChAD. Nie wykazano różnic w zakresie dysfunkcji poznawczych w grupie wysokiego ryzyka w zależności od odpowiedzi rodziców na lit (Rybakowski i wsp. 2009). Stwierdzono natomiast ujemną korelację między skutecznością długotrwałej terapii litem a wymiarem dezorganizacji poznawczej (Dembińska-Krajewska i wsp. 2012).

Dołączenie kryterium skuteczności litu u rodzica w analizie relacji między temperamentem afektywnym, schizotypią a występowaniem

choroby afektywnej potwierdziło związek występowania choroby afektywnej z nasileniem temperamentu depresyjnego, lękowego oraz cech dezorganizacji poznawczej.

Obecne badanie ujawniło szczególne znaczenie temperamentu hipertymicznego. Grupa zdrowego potomstwa ELR charakteryzowała się większym nasileniem cech tego temperamentu, a mniejszym temperamentu depresyjnego i lękowego w porównaniu z potomstwem ELR z chorobami afektywnymi. Prawdopodobnym wyjaśnieniem może być ochronna rola temperamentu hipertymicznego przed wystąpieniem zaburzeń nastroju. Hipoteza ta jest zgodna z wcześniejszymi badaniami Karam i wsp. (2010), w których stwierdzono, że temperament hipertymiczny jest czynnikiem protekcyjnym dla wystąpienia zaburzeń afektywnych, istotnie obniża ryzyko wystąpienia depresji i dystymii, natomiast efekt ten nie dotyczył ChAD. Wykazano również, że osoby po próbie samobójczej osiągały wyższe wyniki dla wszystkich temperamentów afektywnych, oprócz hipertymicznego, który był czynnikiem zmniejszającym ryzyko samobójstwa (Rihmer i wsp. 2007; Pompili i wsp. 2008). Evans i wsp. (2005) uzyskali wyższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego w grupie kontrolnej w porównaniu z osobami z chorobą afektywną jednobiegunową i dwubiegunową oraz ich krewnymi. Również Mendlowicz i wsp. (2005) uzyskali najwyższe wyniki dla temperamentu hipertymicznego w grupie kontrolnej w porównaniu z osobami z ChAD i ich rodzinami. Potomstwo ELR z chorobami afektywnymi charakteryzowało się większym nasileniem cech dezorganizacji poznawczej w porównaniu ze zdrowym potomstwem ELR. Prawdopodobnym wyjaśnieniem może być koncepcja braku dezorganizacji poznawczej jako czynnika ochronnego przed wystąpieniem zaburzeń afektywnych.

## Wnioski

Podsumowując – potomstwo osób z ChAD charakteryzuje się częstym występowaniem zaburzeń nastroju, szczególnie potomstwo ELR. Czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju chorób afektywnych w całej grupie potomstwa osób z ChAD jest duże nasilenie cech temperamentu depresyjnego i lękowego oraz dezorganizacji poznawczej. Temperament hipertymiczny oraz brak dezorganizacji poznawczej stanowią prawdopodobnie czynnik ochronny przed wystąpieniem zaburzeń nastroju.

Przedstawione badanie jest pierwszą tego typu próbą oceny związku między cechami



temperamentu afektywnego i schizotypii a występowaniem choroby afektywnej u potomstwa oraz skutecznością litu u rodzica. Powyższe czynniki mogą mieć wartość predykcyjną w identyfikacji osób z grupy wysokiego ryzyka rozwoju zaburzeń afektywnych, umożliwiając wczesne wykrycie choroby, skuteczniejsze jej leczenie i zapobieganie progresji oraz poprawę jakości życia.

## Piśmiennictwo

1. Akiskal HS, Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. W: Annual Reviews. Tasman A, Riba MB (red.). American Psychiatric Press, Washington DC 1992; 11: 43-62.
2. Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, et al. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005; 85: 3-16.
3. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 517-534.
4. Alda M, Grof E, Cavazzoni P, Duffy A, et al. Autosomal recessive inheritance of affective disorders in families of responders to lithium prophylaxis? *J Affect Disord* 1997; 44: 153-157.
5. Alda M, Grof P, Grof E, et al. Mode of inheritance in families of patients with lithium-responsive affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 304-310.
6. Alda M, Grof P, Rouleau GA, et al. Investigating responders to lithium prophylaxis as a strategy for mapping susceptibility genes for bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1038-1045.
7. Alda M. Bipolar disorder: from families to genes. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 378-387.
8. Benazzi F. Does temperamental instability support a continuity between bipolar II disorder and major depressive disorder? *Eur Psychiatry* 2006; 21: 274-279.
9. DeBello MP, Geller B. Review of studies of child and adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 2001; 3: 325-334.
10. Dembińska-Krajewska D, Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M i wsp. Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2012; 28: 153-158.
11. Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. Koncepcja schizotypii i znaczenie skali Oxford-Inventory of Feelings and Experiences (O-LIFE). *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2014b; 1: 4-13.
12. Dembińska-Krajewska D, Rybakowski J. Skala TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis, Pisa and San Diego Autoquestionnaire) – ważne narzędzie do badania temperamentów afektywnych. *Psychiatr Pol* 2014a; 48: 261-276.
13. Demidenko N, Grof P, Alda M, et al. MMPI as a measure of subthreshold and residual psychopathology among the offspring of lithium responsive and non-responsive bipolar parents. *Bipolar Disord* 2004; 6: 323-328.
14. Duffy A, Alda M, Kutcher S, et al. A prospective study of the offspring of bipolar parents responsive and non-responsive to lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 1171-1178.
15. Duffy A, Horrocks J, Doucette S, et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 122-128.
16. Duffy A, Alda M, Kutcher S, et al. Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 431-433.
17. Evans L, Akiskal HS, Keck PE, et al. Familiarity of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *J Affect Disord* 2005; 85: 153-168.
18. Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1157-1167.
19. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, Oxford 2007.
20. Grof P, Alda M, Grof E, et al. Lithium response and genetics of affective disorders. *J Affect Disord* 1994; 32: 85-95.
21. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, et al. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 942-947.
22. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 8-16.
23. Heron J, Jones I, Williams J, et al. Self-reported schizotypy and bipolar disorder: demonstration of a lack of specificity of the Kings Schizotypy Questionnaire. *Schizophr Res* 2003; 65: 153-158.
24. Karam EG, Salamoun MM, Yeretian JS, et al. The role of anxious and hyperthymic temperaments in mental disorders: a national epidemiologic study. *World Psychiatry* 2010; 9: 103-110.
25. Kesebir S, Vahip S, Akdeniz F, et al. Affective temperaments as measured by TEMPS-A in patients with bipolar I disorder and their first-degree relatives: a controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85: 127-133.
26. Kliwicki S, Chłopocka-Woźniak M, Rudnicka E i wsp. Skuteczność długoterminowego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2014; 1: 5-13.
27. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6 Auflage. Barth, Leipzig 1899.
28. Lapalme M, Hodgins S, LaRoche C. Children of parents with bipolar disorder: a metaanalysis of risk for mental disorders. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 623-631.
29. MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 811-826.
30. Manning JS. Refractory depressed and anxious states in hyperthymic women: a case series generated by a speaking engagement. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2000; 2: 16-19.
31. Mason O, Linney Y, Claridge G. Short scales for measuring schizotypy. *Schizophr Res* 2005; 78: 293-296.
32. Mendlewicz J, Fieve R, Stallone F. Relationship between the effectiveness of lithium therapy and family history. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1011-1013.
33. Mendlewicz J, Rainer J. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illnesses. *Nature* 1977; 268: 326-329.
34. Mendlewicz MV, Jean-Louis G, Kelsoe JR, et al. A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands, and normal controls using the short TEMPS-A. *J Affect Disord* 2005; 85: 147-151.
35. Narayan AJ, Allen TA, Cullen KR, et al. Disturbances in reality testing as markers of risk in offspring of parents with bipolar disorder: a systematic review from a developmental psychopathology perspective. *Bipolar Disord* 2013; 15: 723-740.



36. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003; 5: 110-114.
37. Pompili M, Rihmer Z, Akiskal HS, et al. Temperament and personality dimensions in suicidal and nonsuicidal psychiatric inpatients. *Psychopathology* 2008; 41: 313-321.
38. Reichart CG, Wals M, Hillegers MH, et al. Psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *J Affect Disord* 2004; 78: 67-71.
39. Rihmer A, Rozsa S, Rihmer Z, et al. Affective temperament – types and suicidal behaviour. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 244.
40. Rybakowski JK, Chłopocka-Woźniak M, Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering lithium treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disord* 2001; 3: 63-67.
41. Rybakowski JK, Dembińska D, Kliwicki S, et al. TEMPS-A and long-term lithium response: positive correlation with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 2013; 145: 187-189.
42. Rybakowski JK, Klonowska P. Bipolar mood disorder, creativity and schizotypy: an experimental study. *Psychopathology* 2011; 44: 296-302.
43. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Borkowska A. Response to prophylactic lithium in bipolar disorder may be associated with a preservation of executive cognitive functions. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 791-795.
44. Rybakowski JK, Suwalska A. Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 617-622.
45. Rybakowski JK. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge. *CNS Drugs* 2013; 27: 165-173.
46. Schürhoff F, Laguerre A, Szöke, et al. Schizotypal dimensions: continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res* 2005; 80: 235-242.
47. Smeraldi E, Petrocione A, Gasperini M, et al. Outcomes on lithium treatment as a tool for genetic studies in affective disorders. *J Affect Disord* 1984; 6: 139-151.
48. Vázquez GH, Kahn C, Schiavo CE, et al. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the „endophenotype” and „subaffective” theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord* 2008; 108: 25-32.