

JANUSZ RYBAKOWSKI*

Choroba afektywna dwubiegunowa i leczenie litem: narracja osobista w kontekście niektórych rocznic

Wstęp

Choroba maniakalno-depresyjna, obecnie nazywana chorobą afektywną dwubiegunową, i zastosowanie litu w jej leczeniu stanowią od ponad 50 lat *leitmotiv* badawczy autora niniejszego artykułu. Ponieważ bieżący rok obfituje w rocznice dotyczące tych dwóch zagadnień, zamierzam dokonać ich omówienia, przedstawić postaci z nimi związane, jak również ich różnorakie następstwa. Niektóre rocznice związane z leczeniem litem chciałbym opatrzyć osobistymi refleksjami.

Rocznice

Rok 1854 (170. rocznica). Dla koncepcji choroby maniakalno-depresyjnej istotne znaczenie ma precedens naukowy, jaki wystąpił we Francji w roku 1854. W tym to samym roku dwóch wybitnych psychiatrów francuskich przedstawiło na posiedzeniu Francuskiej Akademii Medycyny spostrzeżenia dotyczące objawów klinicznych i przebiegu tej choroby, a następnie je opublikowało. Jednym z badaczy był Jules Baillarger (1809–1890), który określił przebieg choroby jako charakteryzujący się okresami depresji i podniecenia, nazywając ją *folie à double forme* [1]. Drugi z psychiatrów, Jean-Pierre Falret (1794–1870), zaprezentował chorobę, nazywając ją *folie circulaire*, polegającą na cyklicznym następowaniu po sobie stanów manii i melancholii, między którymi występował dłuższy lub krótszy okres bezobjawowy (łac. *lucidum intervallum*) [2]. Przez wiele lat toczyły się później spory między tymi badaczami odnośnie do pierwszeństwa w przedstawieniu powyższych idei. Okazuje się jednak, że zarówno koncepcja „dwubiegunowości”, jak i okresowości przebiegu jest istotna dla charakterystyki choroby.

Rok 1859 (165. rocznica). Medyczne zastosowanie litu rozpoczęło się w 1859 roku, gdy angielski lekarz Alfred Baring Garrod (1819–1907) wprowadził węglan litu do leczenia dny moczanowej [3]. Jednym z przesłanek dla takiego zastosowania było wykazanie, że sól moczanowa litu należy do najlepiej rozpuszczalnych moczanów, a po-

* Prof. dr hab. Janusz Rybakowski (janusz.rybakowski@gmail.com), Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

dawanie litu może się przyczyniać do wydalania moczanów w postaci moczanu litu. Garrod uprzednio stwierdził, że u pacjentów z dną moczanową następuje wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi i wpadł na pomysł stosowania węglanu litu w leczeniu tej choroby. Dawka dobową litu używaną przez Garroda (tj. około 25 milimoli litu, co odpowiada ok. 1000 mg węglanu litu) w zaskakujący sposób jest zgodna ze współczesnym dawkowaniem soli litu w leczeniu chorób afektywnych. Swe doświadczenia w tym zakresie opisał w traktacie opublikowanym w 1859 roku [3]. Można wspomnieć, że Alfred Garrod jest twórcą terminu „reumatoidalne zapalenie stawów”, za zasługi dla medycyny otrzymał w 1887 tytuł szlachecki (sir Alfred Barrington Garrod) i od roku 1890 pełnił funkcję specjalnego lekarza królowej Wiktorii. A synem Alfreda Garroda był wybitny lekarz i uczyony, Archibald Garrod (1857–1936), twórca koncepcji wrodzonych zaburzeń metabolicznych (ang. *inborn errors of metabolism*).

Idea terapeutycznego działania litu przez wpływ na mocznik została podjęta przez najwybitniejszego duńskiego lekarza i uczonego XIX wieku, jakim był Carl Lange (1834–1900). Zaproponował on biochemiczną koncepcję patogenezy depresji, według której choroba ta jest spowodowana nadmiarem kwasu moczowego w układzie nerwowym, czyli depresja stanowi swego rodzaju „dnę” mózgu. Opierając się na tzw. teorii moczanowej depresji (ang. *uric acid diathesis*), opisał swoje pozytywne doświadczenia stosowania węglanu litu w leczeniu i profilaktyce depresji okresowej [4]. Podawał pacjentom, podobnie jak Alfred Garrod, i jak czynią to psychiatrzy od połowy XX wieku, węglan litu, w postaci proszku, 8–40 mmoli na dobę, w 3–4 dawkach. Jak twierdzi niemiecki psychiatra Werner Felber, analizujący działalność Carla Lange, w okresie 20 lat praktyki, leczeniem takim Lange mógł objąć około tysiąca pacjentów [5]. Można dodać, że Carl Lange sformułował również pierwszą koncepcję neurobiologii emocji jako subiektywne odczuwanie stanu organizmu. Ponieważ podobny pogląd po drugiej stronie Atlantyku zaprezentował wybitny psycholog William James, koncepcja ta jest znana w psychologii jako teoria Jamesa-Langego.

Koncepcja patogenetycznego znaczenia kwasu moczowego w stanie maniakałnym legła również u podstaw wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii przez australijskiego psychiatrę Johna Cade’a 75 lat temu [6], o czym będzie mowa w dalszej części artykułu. A współcześnie stanowi element tzw. purynergicznej koncepcji patogenezy chorób afektywnych [7].

Rok 1899 (125. rocznica). W bieżącym roku obchodzimy 125-lecie sformułowania najbardziej fundamentalnej koncepcji diagnostycznej zaburzeń psychicznych, której autorem był niemiecki „Nervenarzt” Emil Kraepelin (1856–1926). W szóstym wydaniu swojego podręcznika psychiatrii opublikowanym w 1899 roku zawarł on dychotomiczną koncepcję podziału zaburzeń psychicznych, która stała się podstawą diagnostyki psychiatrycznej w nadchodzącym stuleciu, a niektóre jej elementy są aktualne do chwili

obecnej. Analizując dwa kryteria: przebieg choroby oraz pogorszenie funkcji poznawczych w jej trakcie, Kraepelin wyróżnił dwie grupy zaburzeń. Pierwszą, charakteryzującą się przewlekłym przebiegiem i systematycznym pogorszeniem funkcji poznawczych, nazwał „dementia praecox”. Natomiast drugą, z przebiegiem okresowym i relatywnym brakiem pogorszenia funkcji poznawczych, określił jako „manisch-depressives Irresein” [8]. Grupę „dementia praecox” później nazwano „schizofrenią” [9], natomiast „manisch-depressives Irresein” może stanowić pierwowzór choroby afektywnej dwubiegunowej, mimo że do tej grupy Kraepelin włączył również nawracające depresje. Późniejsza koncepcja „biegunowości” chorób afektywnych nawiązuje do omawianej w niniejszym artykule 90. rocznicy, kiedy to Karl Kleist zaproponował rozróżnienie zaburzeń jedno- i dwubiegunowych [10]. Natomiast szczególnie w tym względzie stał się rok 1966, kiedy to dwóch psychiatrów, niezależnie od siebie, podobnie jak uczynili to Bailarager i Falret w roku 1854, zaproponowało rozróżnienie choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej na podstawie badań rodzinno-genetycznych. Byli to Jules Angst (1926–) ze Szwajcarii i Carlo Perris (1928–2000), psychiatra pochodzenia włoskiego pracujący w Szwecji [11, 12]. Według ich koncepcji choroba afektywna dwubiegunowa odpowiadała dotychczasowemu pojęciu psychozy maniakalno-depresyjnej, natomiast pod pojęciem choroby afektywnej jednobiegunowej rozumieli nawracające stany depresyjne, bez pojawiania się stanów maniakalnych lub hipomaniakalnych. Tak więc kryterium dla choroby afektywnej dwubiegunowej stało się występowanie stanów (hipo)maniakalnych. Ostatecznie przesądzono to w ostatniej amerykańskiej klasyfikacji diagnostycznej DSM-5 opublikowanej w 2013 roku, gdzie choroba afektywna dwubiegunowa (*bipolar disorder*) oraz depresja okresowa (*major depressive disorder*) stanowią dwie oddzielne grupy diagnostyczne [13].

Rok 1929 (95. rocznica). Znana amerykańska woda gazowana 7-Up została wprowadzona w 1929 roku jako Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda i aż do 1950 roku zawierała cytrynian litu. Prawdopodobnie cyfra 7 nawiązuje do masy atomowej litu, a słowo „up” do poprawy stanu zdrowia. Stanowiło to pokłosie wzrostu popularności różnych wód mineralnych z zawartością litu, produkowanych przez wiele firm w Europie i USA na przełomie XIX i XX wieku. W Stanach Zjednoczonych wody takie nazywane były Lithia Water i rekomendowane jako środki lecznicze, głównie u chorych na dnę i inne zaburzenia reumatyczne. Największą popularność picia wody z zawartością litu uzyskała miejscowość Lithia Springs w stanie Georgia. Jak wykazują badania archeologiczne, od kilku tysięcy lat było to święte medyczne miejsce Indian, którzy podróżowali do tego źródła, aby pić wodę dla zdrowia ciała, umysłu i ducha. Natomiast wśród gości tego resortu wymienia się Marka Twaina oraz prezydentów USA, takich jak Grover Cleveland, William Howard Taft, William McKinley oraz Theodore Roosevelt, korzystających również z kąpieli zwanych Lithia Vapor [14].

Rok 1934 (90. rocznica). Prekursorem podejścia uwzględniającego bieguność fenomenologiczną chorób afektywnych był niemiecki psychiatra Karl Kleist (1879–1960). Kleist był wybitnym badaczem schizofrenii, choroby maniakalno-depresyjnej, czynności płatów czołowych, apraksji i akinezji. W książce *Gehirnpatologie* opublikowanej w 1934 roku zaproponował rozróżnienie zaburzeń afektywnych jednobiegunowych (niem. *einpolig*) i dwubiegunowych (niem. *zweipolig*) [10]. Jednak dopiero po pół wieku (w latach 90. XX wieku) angielski termin zaburzeń dwubiegunowych zwany „bipolar” w określeniu „*bipolar mood disorder*” zastąpił termin choroby maniakalno-depresyjnej (*manic-depressive illness*).

Rok 1949 (75. rocznica). Za datę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii uważa się rok 1949, kiedy to australijski psychiatra John Frederick Cade (1912–1980) opisał terapeutyczne działanie węgłanu litu w stanach maniakalnych [6]. Uprzednio stwierdził, że mocz chorych w stanie maniakalnym wykazywał szczególną toksyczność dla świnek morskich. Doszedł do wniosku, że prawdopodobnie u takich chorych występuje nadmiar moczanów i dla weryfikacji tej hipotezy należałoby podać świnkom „czystą” sól moczanową, najlepiej w postaci dobrze rozpuszczalnego moczanu litu. Jakież było jego zdziwienie, gdy po podaniu moczanu litu następowało wyraźne zmniejszenie objawów toksyczności i uspokojenie zwierząt. Co więcej, okazało się, że podobny efekt, czyli uspokojenie i zapadnięcie w stan podobny do letargu, można było uzyskać po podaniu węgłanu litu. Wskazywało to wyraźnie na działanie jonu litu na zachowanie zwierząt. W dalszym etapie swych dociekań Cade przeprowadził eksperyment kliniczny na sobie samym – zażywał węgłan litu. Gdy okazało się, że nie doprowadziło to do zatrucia, zdecydował się na podanie węgłanu litu 10 chorym z ostrymi i przewlekłymi stanami maniakalnymi. Rezultaty były nadspodziewanie dobre. Chociaż nie można było wykluczyć spontanicznej remisji u niektórych chorych z ostrymi objawami manii, na uwagę zasługiwała istotna poprawa u pacjentów, u których objawy maniakalne utrzymywały się przez wiele miesięcy. Cade nawet spekulował, czy w etiologii choroby nie ma znaczenia niedobór litu.

W XXI wieku John Cade doczekał się sztuki, filmu oraz dwóch biografii. W roku 2003 została wystawiona w Sydney sztuka teatralna pt. *Dr Cade*, do której scenariusz napisał Neil Cole, były minister sprawiedliwości stanu Wiktorii w Australii, stosujący lit w celach terapeutycznych we własnych zaburzeniach. W roku 2004 powstał natomiast film dokumentalny pt. *Troubled minds: The lithium revolution* oparty na wywiadach z synami Johna Cade’a oraz z jego pacjentami i innymi osobami z jego otoczenia. Film zdobył nagrodę The International Vega Awards za treści popularnonaukowe. Biografię Cade’a napisali w 2017 roku psychiatra z Sydney, Greg De Moore, i socjolog zdrowia z Melbourne, Ann Westmore, pod tytułem *Finding sanity: John Cade, lithium and the taming of bipolar disorder*. Kolejna biografia Cade’a wyszła spod pióra amerykańskiego

psychiatry Waltera Browna w 2019 roku, pt. *Lithium: a doctor, a drug, and a breakthrough* [14].

Rok 1954 (70. rocznica). W 1954 roku, pięć lat po odkryciu przez Cade'a terapeutycznego efektu litu w stanach maniakalnych, duński badacz Mogens Schou (1918–2005) wykazał działanie przeciwmaniakalne litu u 30 pacjentów w pracy wykonanej metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo [15]. W tym samym roku psychiatrzy brytyjscy wykazali metodą kontrolowaną placebo terapeutyczne działanie przerwszego leku przeciwpsychotycznego, chlorpromazyny [16], co stało się 2 lata po opisanie takiego efektu przez psychiatrów francuskich [17]. Można więc rok 1954 uznać za czas weryfikacji pierwszych współczesnych leków psychotropowych (litu i chlorpromazyny) za pomocą metody spełniającej obecne kryteria Evidence-Based-Medicine.

Mogens Schou był najwybitniejszym uczonym prowadzącym badania nad litem w drugiej połowie XX wieku. Był współautorem pierwszej pracy, w której wykazano profilaktyczny efekt litu na dużej grupie chorych. Jego autorstwa lub współautorstwa jest ponad 500 prac obejmujących wszechstronne aspekty leczenia litem. Z chwilą powstania w roku 1999 stowarzyszenia *International Society of Bipolar Disorder* (ISBD), o czym, jako o 25. rocznicy, będzie mowa w dalszej części artykułu, został mianowany jego honorowym prezydentem. Od roku 2001 przyznawane są nagrody ISBD im. Mogensa Schou za wybitne osiągnięcia w dziedzinie badań naukowych, działalności edukacyjnej oraz aktywności organizacyjnej i medialnej dotyczącej choroby afektywnej dwubiegunowej. W roku 2018 na konferencji ISBD odbywającej się w Mexico City nagrodę naukową im. Mogensa Schou otrzymał autor niniejszego artykułu. W tym samym roku na konferencji z okazji 100-lecia urodzin Mogensa Schou w Kopenhadze zostałem wytypowany do przedstawienia sylwetki i osiągnięć tego badacza, notabene mojego wieloletniego przyjaciela.

Rok 1974 (50. rocznica). 50 lat temu dwaj amerykańscy psychiatrzy, David Dunner (1940–) i Ronald Fieve (1930–2018), opisali typ choroby afektywnej dwubiegunowej, w której wyniki profilaktycznego stosowania litu nie były zadowalające. Ten rodzaj choroby charakteryzował się dużą częstością epizodów chorobowych o różnej biegunowości. Zaproponowali oni termin choroba z częstą zmianą faz (*rapid cycling*), a jako jej kryterium występowanie co najmniej czterech epizodów manii, hipomanii oraz depresji w ciągu roku [18]. Nawiązywało to do zaproponowanego przez Jean-Pierre Falreta określenia *folie circulaire* [2], stanowiąc jego kulminacyjną postać.

Ryzyko występowania w ciągu życia objawów choroby afektywnej dwubiegunowej z częstą zmianą faz (*rapid cycling*) dotyczy co najmniej ¼ chorych. U niewielkiego odsetka z nich występują ekstremalne postaci takie jak *ultra-rapid cycling* (naprzemienne fazy chorobowe trwające od jednego do kilku dni) i *ultra-ultra-rapid cycling* (zmiany faz chorobowych w ciągu tego samego dnia, co kilka godzin). Choroba afektywna dwu-

biegunowa z częstą zmianą faz stanowi ciężką postać schorzenia, w którym występuje również zwiększone ryzyko samobójstwa i wymaga szczególnego postępowania terapeutycznego.

Rok 1984 (40. rocznica). W roku 1984 po raz pierwszy użyto terminu „choroba afektywna sezonowa” (*seasonal affective disorder – SAD*) w pracy zespołu National Institute of Mental Health (NIMH) opublikowanej w „Archives of General Psychiatry”. Pierwszym autorem był Norman Rosenthal (1950–), emigrant z Afryki Południowej, który prawdopodobnie chciał wyjaśnić przyczyny swojego gorszego samopoczucia w USA w miesiącach zimowych. W pracy opisanych jest 29 pacjentów, u których w okresie zimowym wystąpiła depresja z objawami braku energii, nadmiernej senności i „głodu węglowodanowego” (apetytu na słodkie). Pacjenci ci zamieszkiwali w klimacie umiarkowanym, a u większości z nich można było rozpoznać chorobę afektywną dwubiegunową. Objawy depresji całkowicie ustępowały wiosną i latem, kiedy to często pojawiał się stan nadmiernie dobrego samopoczucia. Ponieważ Rosenthal uważał, że jednym z czynników depresji zimowej jest niedobór światła, u 11 pacjentów wykonano naświetlanie sztucznym światłem, co spowodowało u nich efekt przeciwdepresyjny [19].

Choroba afektywna sezonowa występuje u około 1/5 pacjentów z chorobami afektywnymi, a najbardziej spektakularnym jej przejawem jest depresja zimowa. Można ją traktować jako ekstremalny przejaw zmian zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym związanych z okołorocznym rytmem oświetlenia. Rytm biologiczny okołodobowy (*circadian*) i okołoroczny (*circannual*) determinowane są przez czynność tzw. genów zegarowych (*clock genes*), za których wykrycie naukowcy amerykańscy Jeffrey Hall, Michael Rosbach i Michael Young otrzymali w 2017 roku Nagrodę Nobla z dziedziny fizjologii i medycyny [20]. Depresja zimowa może też stanowić spuściznę po człowieku neandertalskim, jako adaptacja sezonowa do okresu zimowego w strefie klimatu umiarkowanego. Na adaptację taką może m.in. wskazywać występujący u człowieka neandertalskiego pykniczny typ budowy ciała, zachowujący ciepło i zaadaptowany do zimna. Człowiek neandertalski miał również zdolność hibernacji zimowej. Przekazanie tej predyspozycji nastąpiło w wyniku krzyżowania się człowieka neandertalskiego z *Homo sapiens* i introgresji genów neandertalskich związanych z rytmem biologicznymi i depresją do genomu człowieka współczesnego [21].

W depresji zimowej efekt leczniczy uzyskuje się za pomocą ekspozycji na jasne światło (*bright light therapy – BLT*), jak również na światło niebieskie (*blue light*) oraz za pomocą metody symulacji świtu (*dawn simulation*). Badania nad chorobą afektywną sezonową przyczyniły się do dynamicznego rozwoju fototerapii, której terapeutyczne działanie stwierdzono również w depresji niesezonowej. Jako kontrapunkt tego mechanizmu podjęto zachęcające próby leczenia stanów maniakalnych przez ograniczenie światła za pomocą okularów blokujących światło niebieskie (*blue-blocking glasses*) [21].

Rok 1989 (35. rocznica). Według obecnego stanu wiedzy najważniejsze mechanizmy działania litu na poziomie komórkowym obejmują wpływ na procesy sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, szczególnie na układ fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol-PI*) oraz hamowanie enzymu kinazy syntazy glikogenu 3-beta (*glucogen synthase kinase-3beta* – GSK-3 β). Hipotezę dotyczącą działania litu poprzez układ PI sformułował w roku 1989 brytyjski fizjolog Michael Berridge, wykazując, że lit hamuje kluczowy enzym dla układu PI, monofosfatazę-1 inozytolu (*inositol monophosphatase 1* – IMPase). Mechanizm ten miał tutaj związek ze sformułowaną przez Berridge’a hipotezą dotyczącą roli inozytolu w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej [22]. Hamowanie przez lit aktywności GSK-3 β zostało po raz pierwszy wykazane w 1996 roku [23]. Enzym ten pełni wielorakie funkcje w organizmie: reguluje transkrypcję genów, wpływa na plastyczność synaptyczną, apoptozę, strukturę komórek, odporność na stres oraz rytmy biologiczne. Implikuje to wielokierunkowość mechanizmów związanych z działaniem litu.

Rok 1999 (25. rocznica). Rok 1999 może być uznany za kluczowy dla promocji nazwy „bipolar disorder” na określenie choroby maniakalno-depresyjnej. W tym to roku nastąpiło powołanie w USA organizacji pod nazwą *International Society of Bipolar Disorders* (ISBD) oraz rozpoczęcie wydawania czasopisma naukowego „Bipolar Disorders”. Miejszem inauguracji obu wydarzeń był Pitsburg. Dla utworzenia ISBD istotne zasługi położyło małżeństwo wybitnych badaczy chorób afektywnych pracujących w tym mieście: psychiatra David Kupfer i psycholożka Ellen Frank. Ellen Frank jest twórczynią metody psychoterapii w chorobie afektywnej dwubiegunowej zwanej terapią rytmów społecznych (*Interpersonal and social rhythm therapy*), mającą na celu stabilizację samopoczucia i zapobieganie nawrotom przez właściwą organizację codziennych czynności [24]. Natomiast pierwszymi redaktorami naczelnymi pisma Bipolar Disorders stali się Samuel Gershon i Jair Soares. Pierwszy z nich urodził się w 1927 roku w Łodzi, a od wielu dekad był jednym z najwybitniejszych specjalistów choroby afektywnej dwubiegunowej oraz leczenia litem w USA. Jair Soares przybył do USA z Brazylii, obecnie pełni funkcję kierownika katedry psychiatrii na uniwersytecie Houston w Teksasie.

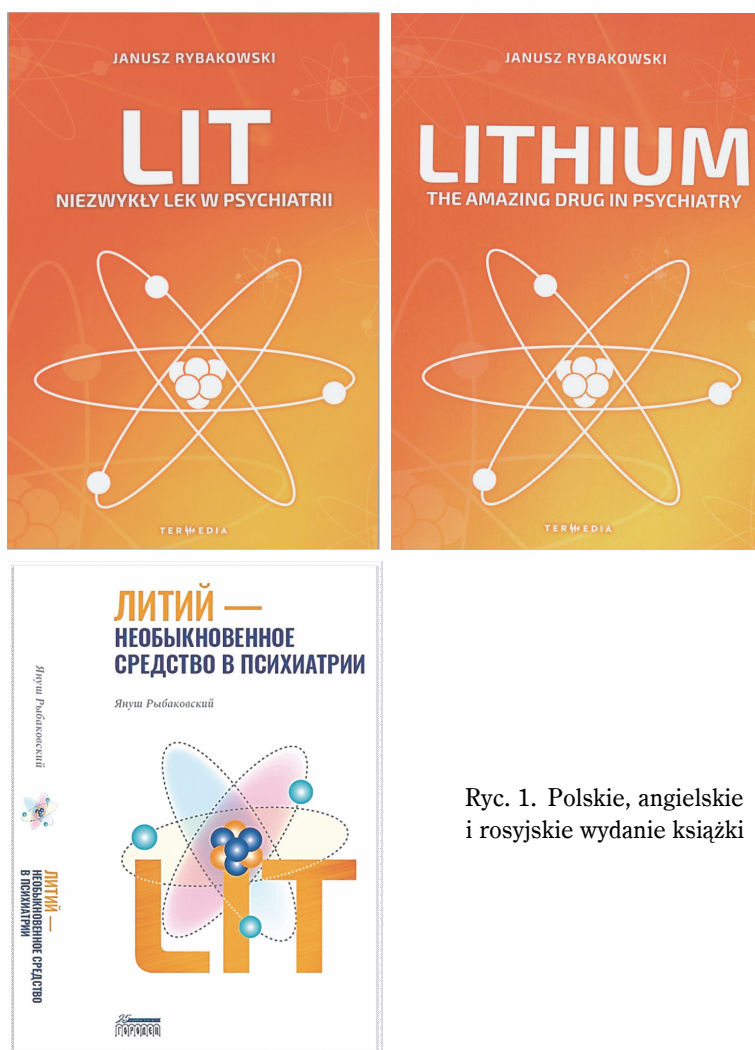
Również w roku 1999, w 50. rocznicę wprowadzenia litu do współczesnej psychiatrii, na konferencji w Lexington, psychiatra kanadyjski czeskiego pochodzenia, Paul Grof, przedstawił koncepcję „*excellent lithium responders*”, czyli osób z chorobą afektywną dwubiegunową, u których monoterapia litem doprowadza do całkowitego ustąpienia choroby [25]. W ośrodku poznańskim dokonano oceny odsetka takiej grupy chorych, wykazując, że u ok. 1/3 pacjentów, które ukończyły 10-letnią obserwację stosowania litu, w jej trakcie nie pojawiły się nawroty choroby [26]. U osób ze znakomitą skutecznością litu występuje umiarkowana liczba epizodów afektywnych z wyraźnymi okresami remisji oraz nie ma u nich współistniejących zaburzeń psychicznych, np. zaburzeń

lękowych czy uzależnień, co może odpowiadać klasycznemu opisowi Kaepelina „manisch-depressives Irresein” [27]. Czynniki związane z korzystnym działaniem litu jest również występowanie epizodów afektywnych w sekwencji mania-depresja-remisja, późny początek choroby, niewystępowanie częstych zmian faz chorobowych oraz szybkie włączenie litu [28]. Natomiast zła sytuacja społeczna, czynniki stresowe, również trauma okresu wczesnodziecięcego mogą wiązać się z gorszym profilaktycznym działaniem litu [29].

Rok 2009 (15. rocznica). Piętnaście lat temu, w wyniku wspólnej inicjatywy stowarzyszenia *International Group for Study of Lithium-treated Patients* (IGSLI) oraz amerykańskiego NIMH powołano w Bethesda organizację *International Consortium of Lithium Genetics* (ConLiGen) mającą na celu badanie genetyczno-molekularnych mechanizmów działania litu. Piszący te słowa był w gronie dziewięciu sygnatariuszy jej założenia. Wyniki pierwszego badania ConLiGen metodą GWAS (*genome-wide association study*) dotyczącego profilaktycznego działania litu obejmującego 2500 pacjentów z 22 ośrodków (w tym ośrodek poznański) opublikowano w czasopiśmie „Lancet” w roku 2016. Wykazało ono asocjację efektu profilaktycznego litu z miejscem (*locus*) na chromosomie 21, które zawiera 2 geny długiego, niekodującego RNA (ang. *long, non-coding RNAs*, lncRNAs) regulatora ekspresji genów w ośrodkowym układzie nerwowym [30]. Kolejne badanie ConLiGen wykazało związek gorszego działania litu z występowaniem objawów psychotycznych [31], co koresponduje ze stwierdzonym uprzednio w naszym ośrodku słabszym efektem profilaktycznym litu o osób mających wyższą punktację w podskali schizotypii, predysponującej do takich objawów [32]. Do chwili obecnej opublikowano kilkanaście publikacji tej grupy wskazujących na różne determinanty genetyczne skuteczności profilaktycznej litu, m.in. na związek z procesami immunologicznymi warunkowanymi przez układ HLA (*Human Leukocyte Antigen*), którego geny znajdują się na chromosomie 6 [33].

Począwszy od lat 90. XX wieku gromadzone są dowody na „przeciwsamobójcze” działanie litu. Wśród leków normotymicznych lit w największym stopniu zapobiega samobójstwom u osób z zaburzeniami afektywnymi. Wykazano to w licznych metaanalizach, ostatniej z 2024 roku [34]. Natomiast rok 2009 można uznać za rok pierwszej publikacji wykazującej ujemną zależność między stężeniem litu w wodzie pitnej a samobójstwami. Stwierdzono to w badaniu wykonanym w Japonii [35]. W późniejszych latach prace wskazujące na „przeciwsamobójcze” działanie śladowych stężeń litu zawartych w wodzie pitnej wykonano w Austrii [36], w USA [37] i Grecji [38], a ostatnio również na Węgrzech [39], w Argentynie [40] i na Litwie [41]. Mimo że w niektórych krajach zależności takiej nie potwierdzono, spowodowało to propozycję uznania litu jako mikroelementu śladowego, jak również sugestie suplementacji wody pitnej w lit w rejonach o niskiej jego zawartości.

Rok 2019 (5. rocznica). W roku 2019 ukazała się książka autora niniejszego artykułu pt. *Lit – niezwykły lek w psychiatrii* stanowiąca podsumowanie półwiecza jego badań nad litem [14]. W roku 2020 ukazało się angielskie wydanie tej książki [42], a w roku 2021 – wydanie rosyjskie [43].



Ryc. 1. Polskie, angielskie i rosyjskie wydanie książki

Uwagi końcowe

Obchodzone w roku 2024 liczne rocznice dotyczące choroby afektywnej dwubiegunowej i leczenia litem pozwalają na omówienie niektórych doniosłych zagadnień klinicznych i terapeutycznych związanych z tymi tematami. Autor niniejszego opracowania ma nadzieję, że P.T. czytelnicy „Nauki” znajdą w tych informacjach coś dla nich interesującego.

Piśmiennictwo

- [1] Baillarger J. *De la folie à double forme. Annales Médico-Psychologiques* 1854; 6: 367–391.
- [2] Falret J-P. *Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé.* Bulletin de l'Académie de Médecine 1854; 19: 382–415.
- [3] Garrod A.B. *Gout and Rheumatic Gout.* Walton and Maberly, London, 1859.
- [4] Lange C. *Periodische Depressionenzustände und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsäuren Diathese.* Verlag von Leopold Voss, Hamburg und Leipzig, 1895.
- [5] Felber W. *Die Lithiumprophylaxe der Depression vor 100 Jahren – ein genialem Irrtum.* Fortschr. Neurol, Psychiatr, 1987; 55: 141–144.
- [6] Cade J.F.K *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement.* Med. J. Aust. 1949; 36: 349–352.
- [7] Malewska M., Rybakowski F., Rybakowski J. *Układ purynergiczny w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2024; 40: 43–52.
- [8] Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte.* 6 Auflage. Barth, Leipzig, 1899.
- [9] Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien.* F. Deuticke, Leipzig und Wien, 1911.
- [10] Kleist K. *Gehirnpatologie.* Barth, Leipzig, 1934.
- [11] Angst J. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen.* Springer, Berlin, 1966.
- [12] Perris C. *A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses: I: Genetic investigation.* Acta Psychiatr. Scand., 1966; 42 (Suppl. 194): 15–44.
- [13] *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fifth edition (DSM-5); American Psychiatric Association, Arlington VA, 2013.
- [14] Rybakowski J. *Lit – niezwykle lek w psychiatrii.* Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2019.
- [15] Schou M., Juel-Nielsen N., Stromgren E., Voldby H. *The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts.* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1954; 17: 250–260.
- [16] Elkes J., Elkes C. *Effect of chlorpromazine on the behaviour of chronically overactive psychotic patients.* Br. Med. J. 1954; 560–565.
- [17] Delay J., Deniker P., Harl J-M. *Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective.* Ann. Méd.-Psychol. 1952; 110: 112–131.
- [18] Dunner D.L., Fieve RR. *Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure.* Arch. Gen. Psychiatry 1974; 30: 229–233.
- [19] Rosenthal N.E., Sack D.A., Gillin J.C. et al. *Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy.* Arch. Gen. Psychiatry 1984, 41, 72–80.
- [20] Ledford H., Callaway E. *Circadian clocks scoop Nobel prize.* Nature 2017; 550: 18.
- [21] Rybakowski J. *Czterdziestolecie choroby afektywnej sezonowej.* Psychiatr. Pol. 2024; 58: w druku.
- [22] Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. *Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis.* Cell 1989; 59: 411–419.
- [23] Klein P.S., Melton D.A. *A molecular mechanism for the effect of lithium on development.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996; 93: 8455–8459.

- [24] Frank E., Kupfer D.J., Thase M.J. et al. *Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 2005; 62: 996–1004.
- [25] Grof P. *Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Birch N.J., Gallicchio V.S., Becker R.W. (red.) Weidner Publishing Group, Cheshire, Connecticut, 1999; 36–51.
- [26] Rybakowski J.K., Chłopocka-Woźniak M., Suwalska A. *The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s*. Bipolar Disord. 2001; 3: 63–67.
- [27] Grof P. Sixty years of lithium responders. Neuropsychobiology 2010; 62: 72–78.
- [28] Hui T.P., Kandola A., Shen L. et al. *A systematic review and meta-analysis of clinical predictors of lithium response in bipolar disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 2019; 140: 94–115. 62.
- [29] Etain B., Lajnef M., Brichant-Petitjean C. et al. *Childhood trauma and mixed episodes are associated with poor response to lithium in bipolar disorders*. Acta Psychiatr. Scand. 2017; 135: 319–327.
- [30] Hou L., Heilbronner U., Degenhardt F. et al. *Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study*. Lancet 2016; 387: 1085–1093.
- [31] International Consortium on Lithium Genetics (ConLi+Gen), Amare A.T., Schubert K.O. et al. *Association of polygenic score for schizophrenia and HLA antigen and inflammation genes with response to lithium in bipolar affective disorder: a genome-wide association study*. JAMA Psychiatry 2018; 75: 65–74.
- [32] Dembińska-Krajewska D., Kliwicki S., Chłopocka-Woźniak M., Rybakowski J. *Skuteczność profilaktycznego stosowania litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a cechy schizotypii*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2012; 28: 153–158.
- [33] Le Clerc S., Lombardi L., Baune B.T. et al. *HLA-DRB1 and HLA-DQB1 genetic diversity modulates response to lithium in bipolar affective disorders*. Sci. Rep. 2021; 11: 17823.
- [34] Tondo L., Baldessarini R.J. *Prevention of suicidal behavior with lithium treatment in patients with recurrent mood disorders*. Int J Bipolar Disord. 2024; 12: 6.
- [35] Ohgami H., Terao T., Shiotsuki I., Ishii N., Iwata N. *Lithium levels in drinking water and risk of suicide*. Br. J. Psychiatry 2009; 195: 464–465.
- [36] Kapusta N.D., Mossaheb N., Etzersdorfer E. et al. *Lithium in drinking water and suicide mortality*. Br. J. Psychiatry 2011; 198: 346–350.
- [37] Blüml V., Regier M.D., Hlavin G. et al. *Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas*. J. Psychiatr. Res. 2013; 47: 407–411.
- [38] Giotakos O., Nisianakis P., Tsouvelas G., Giakalou VV. *Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece*. Biol. Trace Elem. Res. 2013; 156: 376–399.
- [39] López Steinmetz L.C., López Steinmetz R.L., Diaz S.L., Godoy J.C. *Lithium in drinking water, altitude, and suicide rates in rural areas of Argentinean Andes*. Spat. Spatiotemporal Epidemiol. 2021; 36: 100393.
- [40] Izsak B., Hidvegi A., Balint L. et al. *Investigation of the association between lithium levels in drinking water and suicide mortality in Hungary*. J. Affect. Disord. 2022; 298(Pt A): 540–547.
- [41] Liaugaudaitė V., Raskauskienė N., Naginiene R., Mickuviene N., Sher L. *Association bet-*

ween lithium levels in drinking water and suicide rates: Role of affective disorders. J. Affect. Disord. 2022; 298(Pt A): 516–521.

[42] Rybakowski J. *Lithium – the amazing drug in psychiatry.* Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2020.

[43] Rybakowski J. *Litij – neobyknovennoe sredstvo w psichiatrii.* Gorodok, Moskwa, 2021.

Choroba afektywna dwubiegunowa i leczenie litem: narracja osobista w kontekście niektórych rocznic

Omówiono rocznice i postacie z nimi związane dotyczące choroby afektywnej dwubiegunowej (maniakalno-depresyjnej) i leczenia litem.

Rok 1854 (170. rocznica): koncepcja choroby maniakalno-depresyjnej: Jules Ballairger (*folie double forme*); Jean-Pierre Falret (*folie circulaire*); Rok 1859 (165. rocznica): zastosowanie litu w leczeniu dny reumatycznej – Alfred Barrod; Rok 1899 (125. rocznica): dychotomiczna koncepcja zaburzeń psychicznych – Emil Kraepelin (*manisch-depressives Irresein, dementia praecox*); Rok 1929 (95. rocznica): wprowadzenie napoju „7-up” zawierającego lit; Rok 1934 (90. rocznica): koncepcja zaburzeń dwubiegunowych – Karl Kleist (*zweipolig*); Rok 1949 (75. rocznica): wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii – John Cade; Rok 1954 (70. rocznica): wykazanie przeciwmaniakalnego działania litu metodą z placebo – Mogens Schou; Rok 1974 (50. rocznica): koncepcja *rapid cycling* (David Dunner i Ronald Fieve); Rok 1984 (40. rocznica): koncepcja choroby afektywnej sezonowej – Norman Rosenthal; Rok 1989 (35. rocznica): koncepcja mechanizmu działania litu – Michael Berridge (układ fosfatydyloinozytolu); Rok 1999 (25. rocznica): powstanie *International Society of Bipolar Disorders* – David Kupfer i Ellen Frank; rozpoczęcie wydawania pisma: *Bipolar Disorders* – Samuel Gershon i Jair Soares; koncepcja excellent lithium responders – Paul Grof; Rok 2009 (15. rocznica): powstanie ConLiGen (*International Consortium of Lithium Genetics*); wykazanie ujemnej zależności między stężeniem litu w wodzie pitnej a samobójstwami; Rok 2019 (5. rocznica): książka: Lit – niezwykle lek w psychiatrii.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, mania, depresja, leczenie litem

Bipolar mood disorder and lithium treatment: personal narration in the context of some anniversaries

The anniversaries and associated persons of bipolar mood disorder (manic-depressive illness) and lithium treatment were discussed.

1854 year (170th anniversary): the concept of manic-depressive illness: Jules Ballairger (*folie double forme*); Jean-Pierre Falret (*folie circulaire*); 1859 year (165th anniversary): the application of lithium in the treatment of rheumatic gout – Alfred Barrod; 1899 year (125th anniversary): the dichotomic concept of psychiatric disorders – Emil Kraepelin (*manisch-depressives Irresein, dementia praecox*); 1929 year (95th anniversary): the introduction of the „7-up” drink containing lithium; 1934 year (90th anniversary): the concept of bipolar disorder –

Karl Kleist (*zweipolig*); 1949 year (75th anniversary): the introduction of lithium into contemporary psychiatry – John Cade; 1954 year (70th anniversary): demonstrating the anitimanic effect of lithium using placebo – Mogens Schou; 1974 year (50th anniversary): the concept of *rapid cycling* (David Dunner and Ronald Fieve); 1984 year (40th anniversary): the concept of *seasonal affective disorder* – Norman Rosenthal; 1989 year (35th anniversary): the concept of lithium mechanism – Michael Berridge (phosphatidiloinisitol system); 1999 year (25th anniversary): the foundation of the *International Society of Bipolar Disorders* – David Kupfer and Ellen Frank; the inauguration of the journal *Bipolar Disorders* – Samuel Gershon and Jair Soares; the concept of excellent lithium responders – Paul Grof; 2009 year (15th anniversary): the inauguration of the ConLiGen (*The International Consortium of Lithium Genetics*); demonstrating the negative relationship between lithium in drinking water and suicides; 2019 year (fifth anniversary): The book: Lithium – the amazing drug in psychiatry.

Key words: bipolar mood disorders, mania, depression, lithium treatment

