

Neurobiologie bipolární afektivní poruchy a specifika její léčby



Pavel Dousek

Psychiatrická klinika 1.LF UK a VFN

Seminář PGS Neurovědy, Praha

Historie vnímání závažnosti BAP

- **Manio-depresivní psychóza má dobrou prognózu s úplným návratem k normálnímu fungování mezi epizodami.**

Vývoj vnímání závažnosti BAP

- **1921 – dobrá prognóza**
- **1967 – problém je vyřešen**
- **2006 – jeden z velkých psychiatrických problémů**

Změna pohledu na BAP

- **Současné paradigma není vhodné k vysvětlení složitých klinických problémů**
- **Pacienti s BAP patří mezi nejobtížněji léčitelné**
- **Hlavní důvody nestability pacienta**
 - **Chaos v pacientově životě**
 - **Komorbidity (zvláště abusus psychotropních látek)**
 - **Neakceptování diagnózy**
 - **Nonadherence k medikaci / léčbě**
 - **Plánování těhotenství (plánované vs. neplánované)**

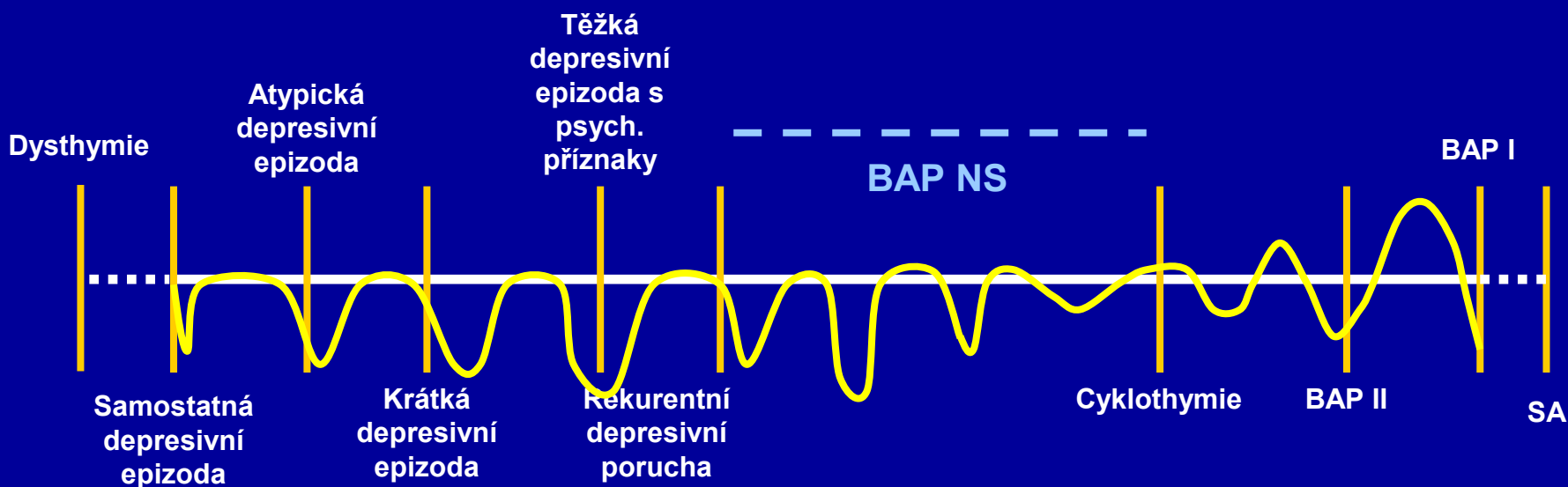
Celoživotní prevalence BAP

Autor	Rok	Země	%
Regier et al.	1998	USA	1,2
Kessler et al.	1994	USA	1,6
Lewinsohn et al.	1995	USA	5,7
Weissman et al.	1994	Cross-National	0,3-1,5
Szadoszky et al.	1998	Maďarsko	5,0
Angst et al.	1998	Švýcarsko	8,3
Judd and Akiskal	2003	USA	6,3

Spektrum afektivních poruch

Unipolární spektrum

Bipolární spektrum



BAP = bipolární afektivní porucha

SA = schizoafektivní porucha

Ghaemi et al., 2001

Bipolární spektrum

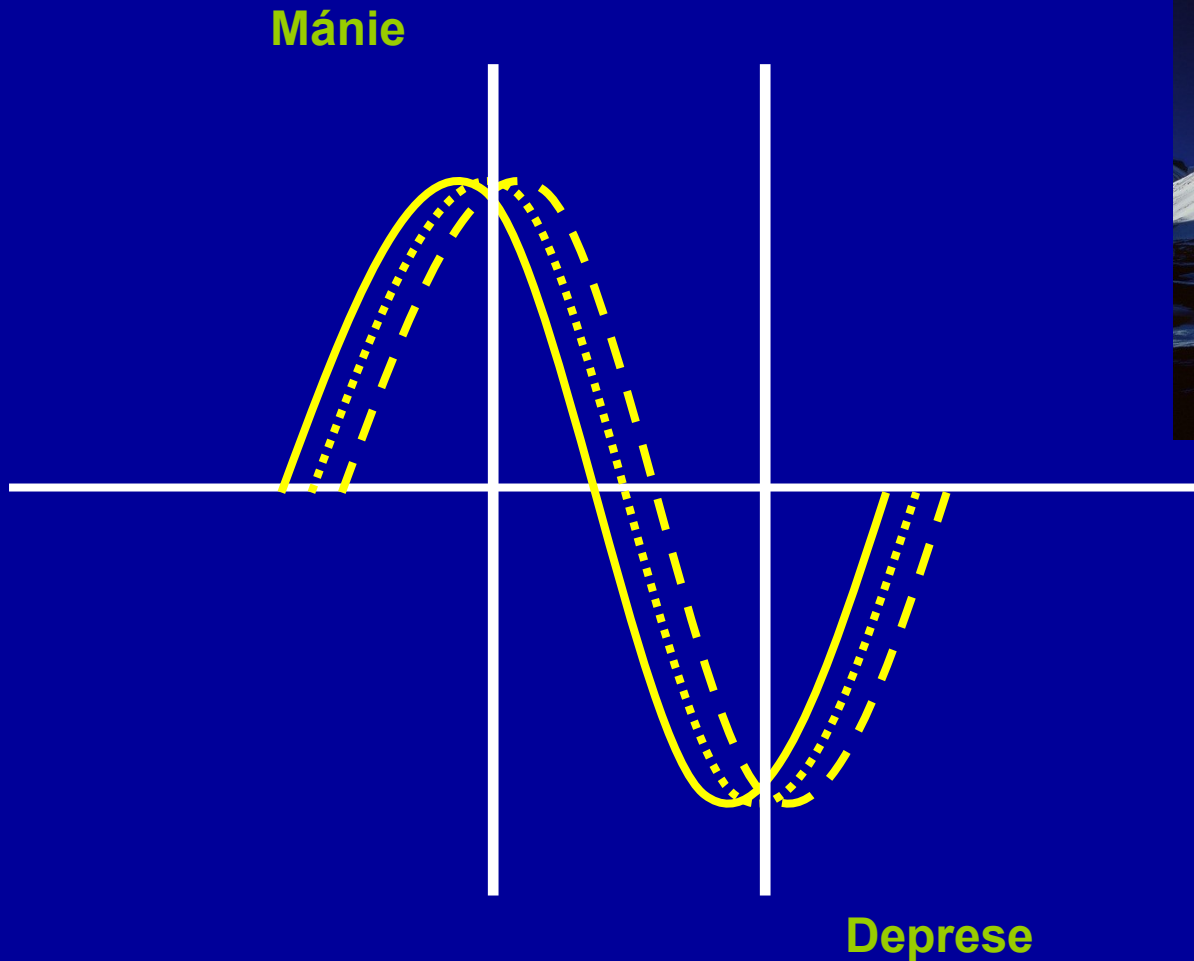
French National EPIDEP Study

	N	%
BAP I	41	8,4
BAP II	61	12,4
BAP II ½ (Cyklothymické deprese)	164	33,5
BAP III (Hypománie vyvolaná antidepresivy)	28	5,7
BAP IV (Hyperthymní deprese)	22	4,5
UPD	177	35,5

493 pacientů léčených pro deprese

Akiskal et al., 2006

Symptomy BAP



—————
Nálada

.....
Myšlení

- - - - -
Psychomotorická
aktivita

Jak porozumět podstatě BAP ?

Deprese a elevace nálady jsou pouze

dvě manifestace

mnohočetných syndromů dysregulace,

které jsou popisovány jako

bipolární poruchy

Multidimensionální BAP



Diagnostická spektra s vazbou na bipolární poruchy

- **Poruchy nálady**

BAP I – BAP II – BAP NS – BAP III – MDD

- **Psychotické poruchy**

BAP II – BAP I – SABT – SPT – SUT

- **Poruchy osobnosti**

BAP I – BAP II – BAP NS – Borderline

MDD = depresivní epizoda;

SABT = schizoafektivní porucha

bipolárního typu;

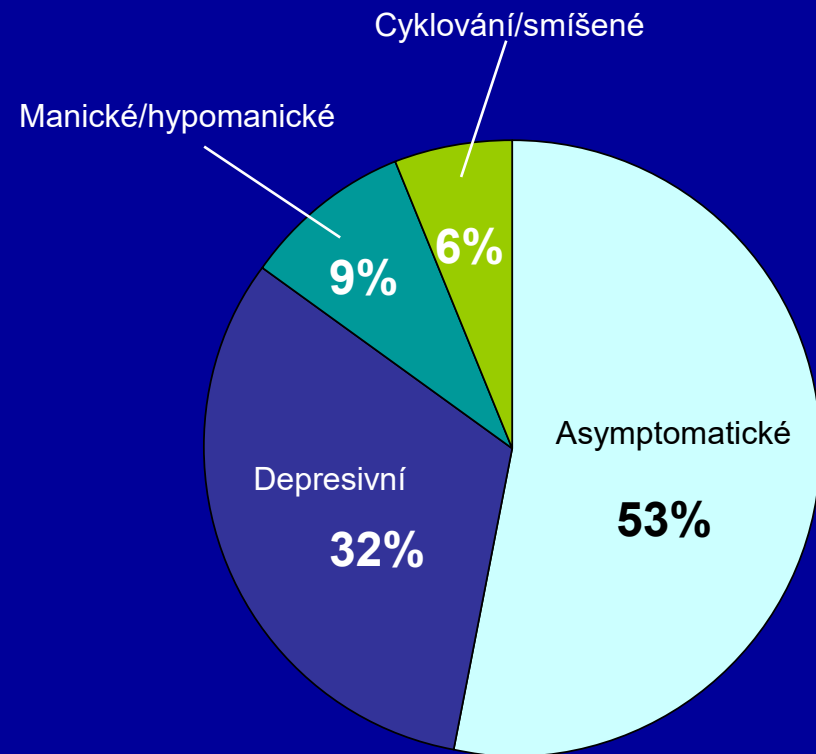
SPT = paranoidní schizofrenie;

SUT = schizofrenie nediferencovaná;

Borderline = emočně nestabilní porucha
osobnosti, hraniční typ

Akiskal & Pinto, 1999; Ghaemi et al., 2004;
Ketter et al., 2004; Akiskal et al., 1985

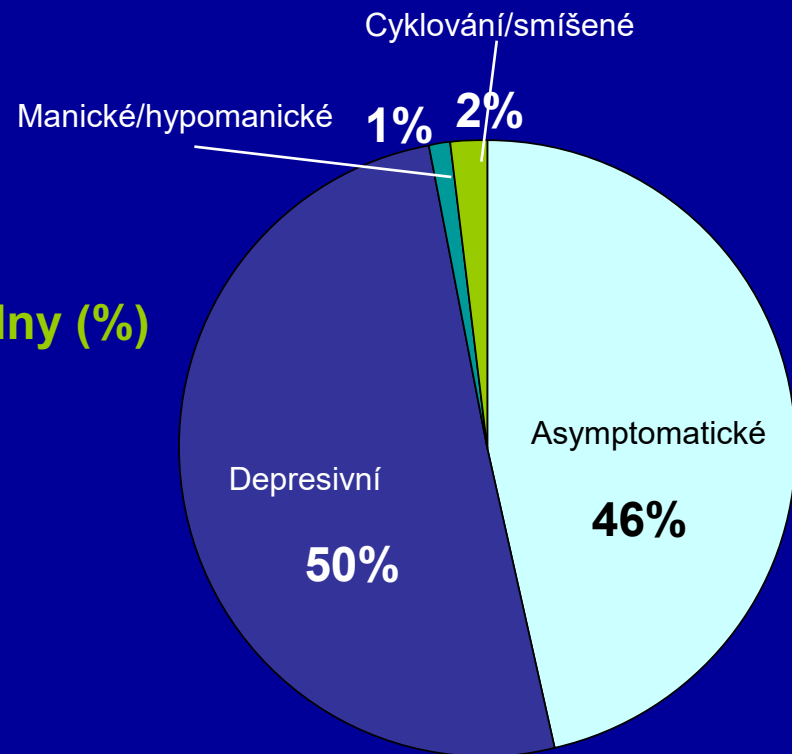
Symptomy BAP



146 pacientů s BAP I
sledováno 12,8 roku

Judd et al., 2002

Týdny (%)

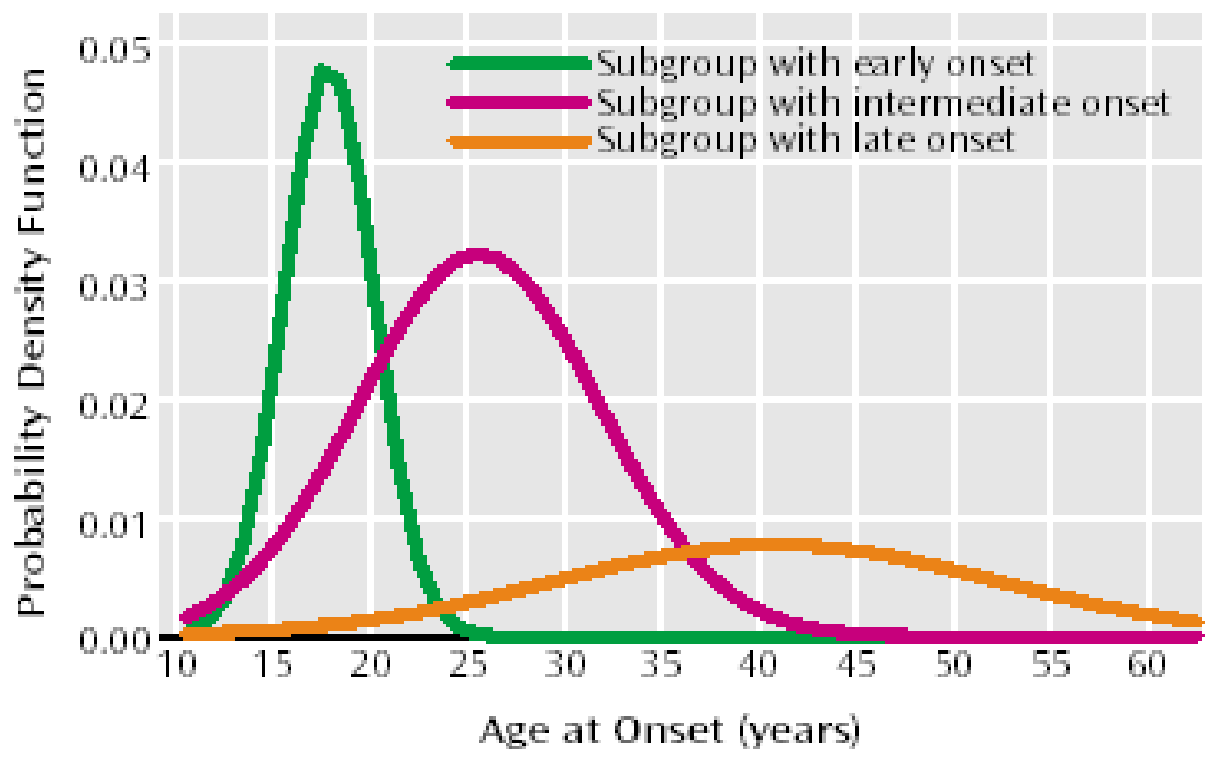


86 pacientů s BAP II
sledováno 13,4 roku

Judd et al., 2003

Heterogeneity of patients with BAP

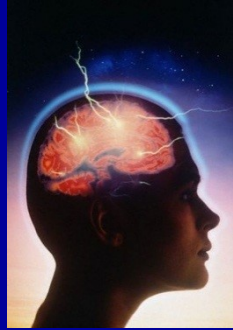
FIGURE 1. Theoretical Distributions of Ages at Onset for 579 Patients With Bipolar I Disorder in Subgroups With Early Onset, Intermediate Onset, and Late Onset



Genetika BAP

- **Vysoká pravděpodobnost dědičnosti**
 - Monozygotní konkordance 56 – 80%
 - **Dědivost** (podíl variance podmíněné genotypem na celkové varianci fenotypu znaku) 80%
 - Riziko pro potomka bipolárního pacienta 15 – 20%
- **Odpovídající gen nebo chromozóm není znám**
 - Výsledky studií vazby nejsou replikovatelné, protože genomové asociační studie by měly mít více než 5000 pacientů
 - Pravděpodobné chromosomální oblasti: 12p, 12q, 13q, 18q, 22q

Neurobiologie BAP



- **Abnormality ve striatu, fronto-striatálním okruhu (nálada a dysregulace pozornosti)**
- **Manické a depresivní epizody snižují BDNF a zvyšují oxidativní stres**
- **Zvýšený počet depresivních epizod je spojen s:**
 - **Větší kognitivní dysfunkcí**
 - **Delší pracovní neschopností**
 - **Refrakterností k léčbě**
 - **Dřívějším nástupem demence**

BDNF = brain-derived neurotrophic factor

Chang et al., 2004; Post, 2007

Kognitivní deficity u euthymických pacientů s BAP

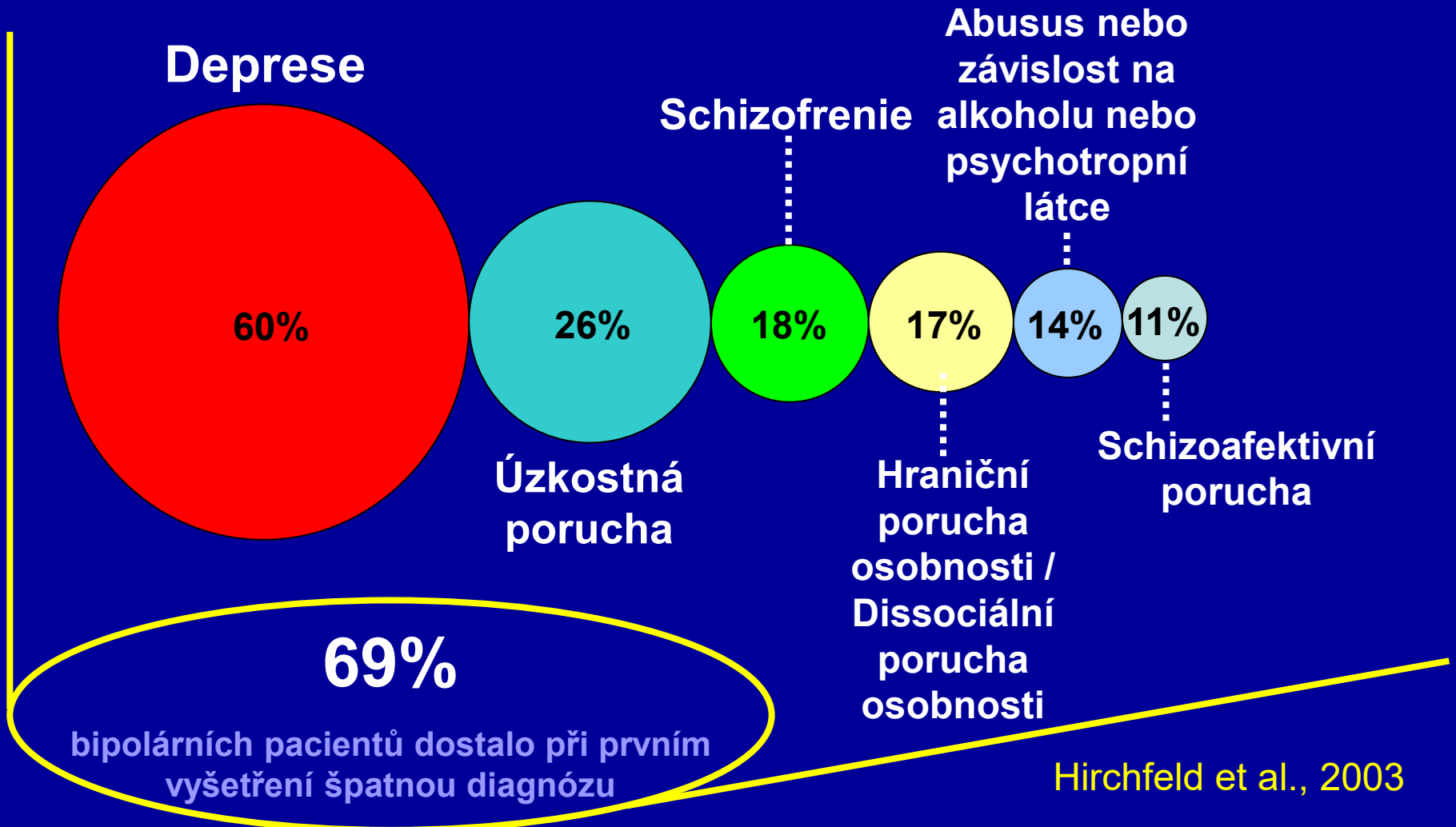
- Velké zhoršení v exekutivních funkcích (mentální manipulace, kategorizace) a verbálním učením
- Střední zhoršení u verbální paměti, udržování pozornosti, přesunutí pozornosti, inhibice odpovědi, psychomotorická rychlost
- Deficity se zhoršují spolu s progresí nemoci a mohou být ovlivněny medikací a také aktuálními příznaky

Proč je včasná diagnostika BAP důležitá ?

- **Zpoždění od prvního vyhledání pomoci do správné diagnózy**
 - 50% pacientů >5 let (z nich 35% > 10 let)
 - Před stanovením správné diagnózy byli u 2/3 pacientů konzultováni 4 lékaři
- **Vysoké riziko sebevraždy**
 - 25 – 50% pokusů sebevraždy
 - 17 – 19% dokonaných sebevražd
- **Recidivující porucha (nejnápadnější je deprese), která se může zhoršit použitím antidepresiv pokud jsou předepisována bez stabilizátoru nálady**

Hirschfeld et al., 2003; Goodwin et al., 1990;
Yatham et al., 2005; El-Mallakh et al., 2002

K jakým závěrům vede špatná diagnostika bipolární poruchy ?



Nediagnostikované BAP u pacientů s depresivní epizodou

Diagnóza dle DSM-IV-TR	Počet pacientů	%
Bipolární porucha	903	16
Bipolární porucha typ I	685	12,2
Bipolární porucha typ II	218	3,9
Bipolární specifikátor	2647	47

N=5635

Angst et al., 2011

Screening BAP pomocí MDQ

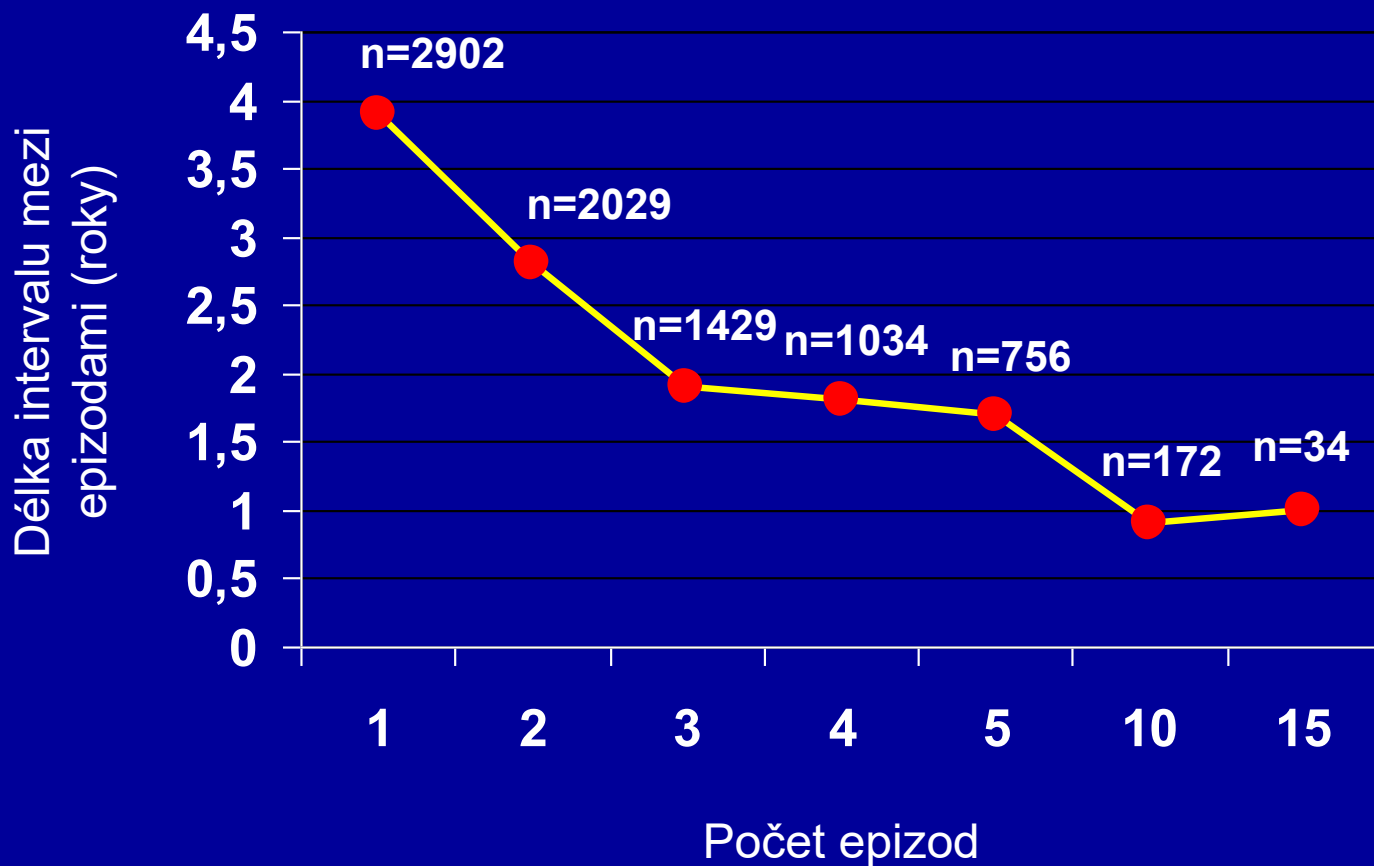
(N = 85000)

- Pozitivní na BAP: 3000 (3,53%)

Z nich v minulosti uzavřeno jako:

- Unipolární deprese 31%
- Bipolární afektivní porucha 20%
- Bez diagnózy 49%

Progrese rekurence BAP

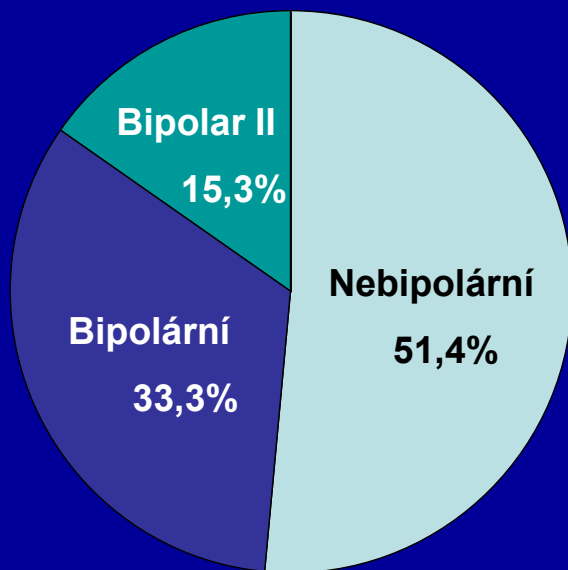


Změna diagnostického zařazení u mladých pacientů s BAP (průměr během 2 let)

20% BAP - II.typu  BAP - I. typu

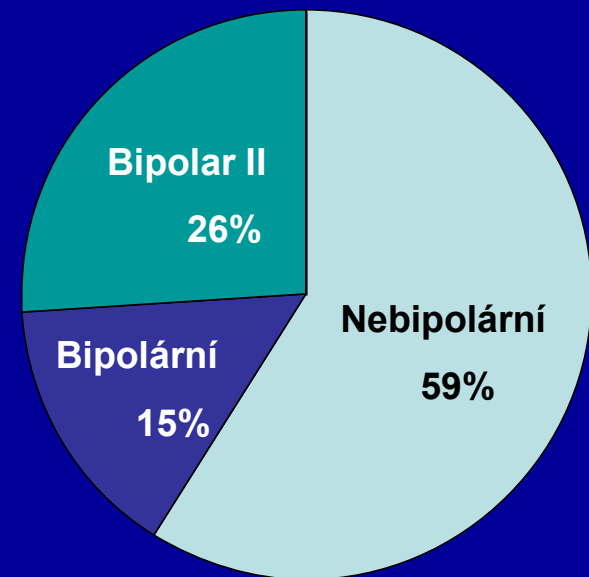
25% BAP - NS  BAP - I. typu
nebo
BAP - II. typu

Časný začátek depresivní symptomatiky je rizikový faktor rozvoje BAP v budoucnosti



Diagnóza po 10 letech sledování u dětí které měly depresivní epizodu (N=72)

Průměrný věk při zahájení sledování 10,3 roku



Diagnóza po 15 letech sledování u mladých dospělých hospitalizovaných pro depresivní epizodu (N=74)

Průměrný věk při zahájení sledování 23,0 roku

Časné projevy onemocnění a diagnostický závěr při první epizodě

Hospitalizovaní pacienti s první epizodou BAP I. typu

Počáteční příznaky	D-typ (% týdnů v průběhu 2 let)	M-typ (% týdnů v průběhu 2 let)	D/M poměr
D-typ (deprese, smíšené)	48%	2,5%	19,2
M-typ (mánie, psychotické)	18%	23%	0,78

Počátek příznaků dle typu BAP

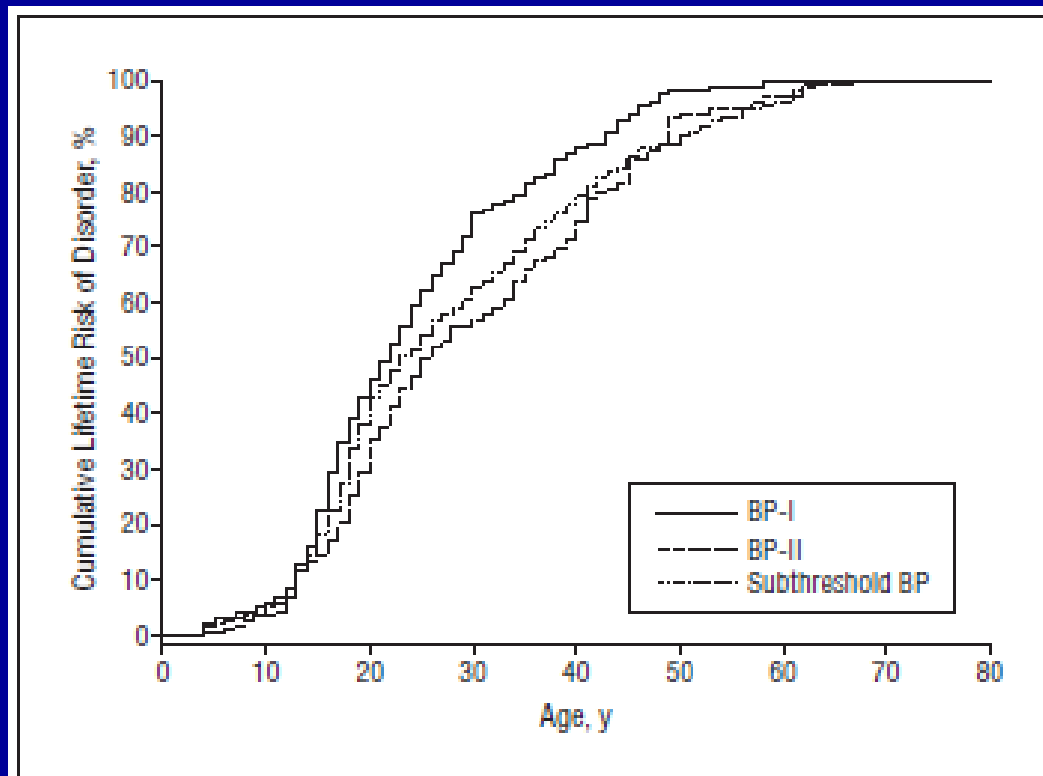


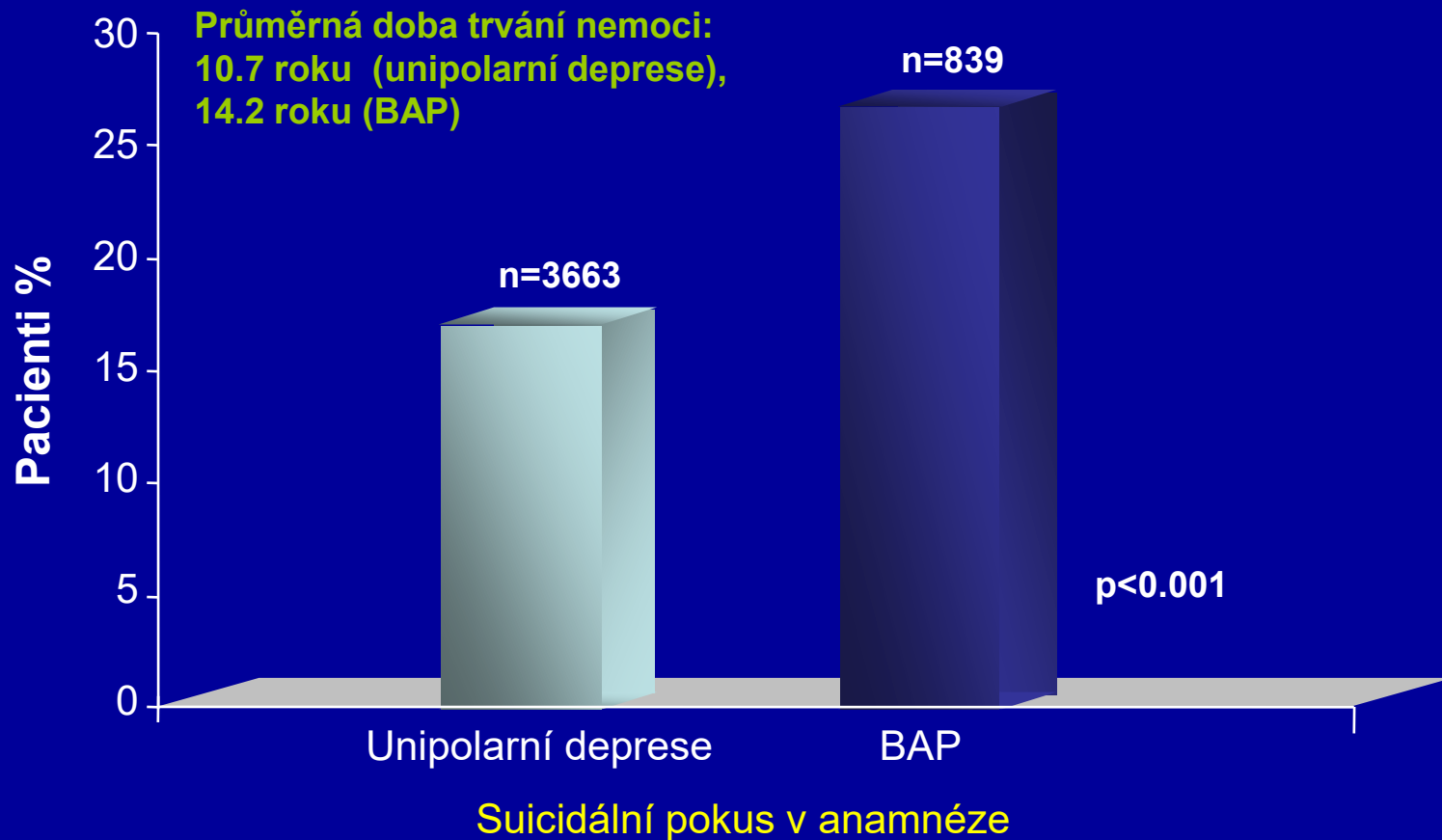
Figure. Cumulative age-at-onset distributions of bipolar disorder type I (BP-I), bipolar disorder type II (BP-II), and subthreshold bipolar disorder (BP) among respondents projected to develop these disorders in their lifetime.



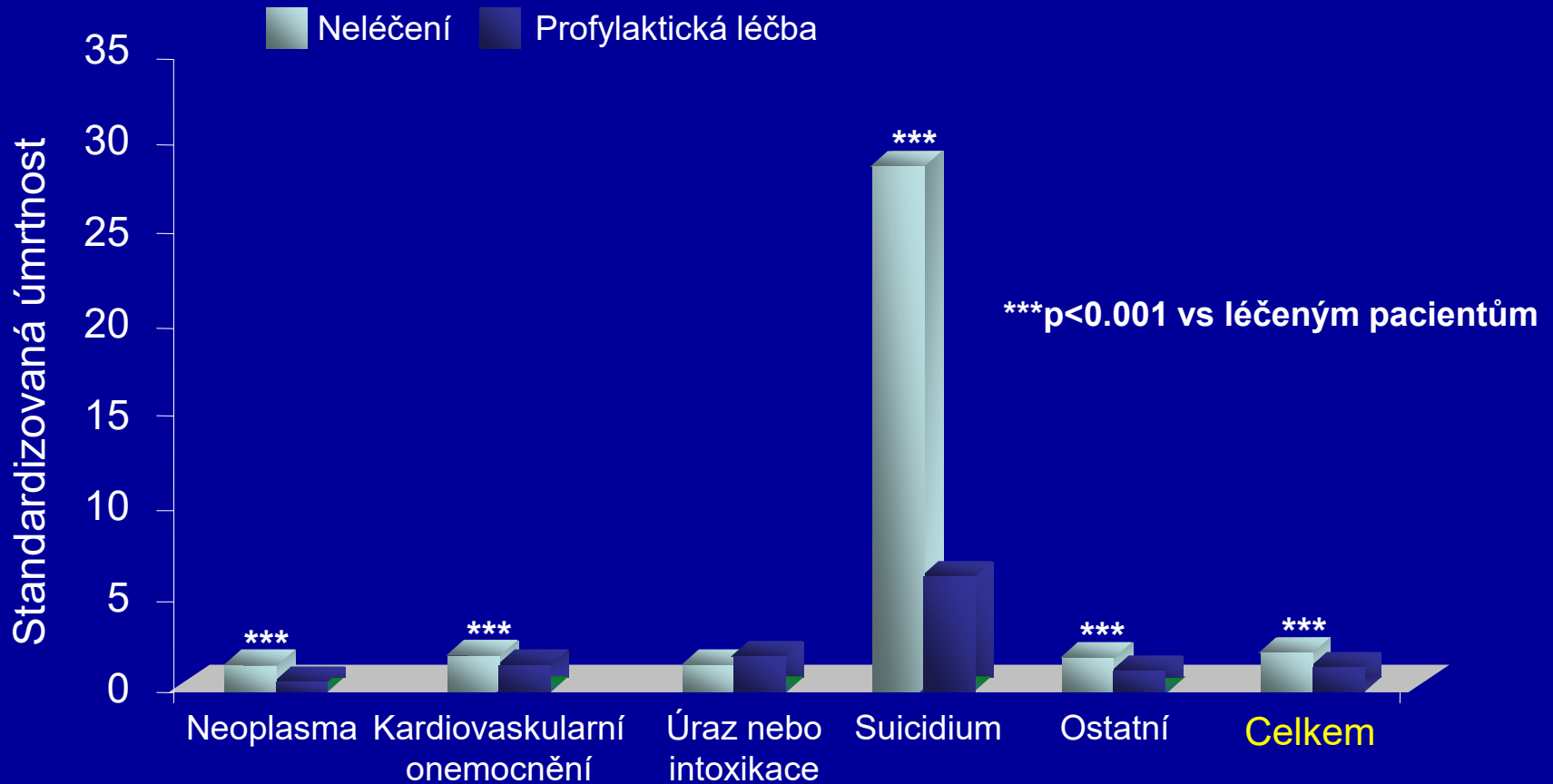
Náhled pacientů s BAP

- 70% pacientů mělo zhoršený náhled nemoci
- Po propuštění z hospitalizace byla prevalence zhoršení náhledu 47%
- U symptomatických pacientů byla prevalence zhoršení náhledu 94%
- Míra onemocnění a neuvědomování si příznaků korelovaly s příznaky onemocnění, vlastnostmi paměti, pojmovou obratností a psychomotorickou rychlostí a přesností

Suicidalita u unipolární depresivní poruchy a BAP



Mortalita u BAP



220 pacientů s BAP sledováno 22 let nebo déle

Angst et al., 2002

Dosažená úzdrava u BAP

(2-leté sledování)

- **Poslední epizoda**
 - Syndromologická úzdrava 97,6 %
 - Symptomatická úzdrava 71,7 %
 - Funkční úzdrava 43,1 %

- **Přesmyk do nové epizody** 19,3 %
 - Depresivní epizoda 13,3 %
 - Smíšená epizoda 4,2 %
 - Psychóza (bez mánie) 1,8 %

Kvalita života pacientů s BAP

- 3x pravděpodobněji se rozvádí než běžná populace
- 2x pravděpodobněji mají nižší pracovní zařazení než ostatní populace bez BAP

Manning et al., 1997

- Signifikantně horší spokojenost s kvalitou života než běžná populace
- Jsou častěji zadrženi, usvědčeni a uvězněni pro trestnou činnost

Calabrese et al., 2003

Kvalita života pacientů s BAP

- Pacienti s BAP nejsou ani v remisi spokojeni se svou kvalitou života
- Kvalitu života pacientů s BAP i se schizofrenií v remisi negativně ovlivňuje:
 - **Náhled**
 - **Vedlejší nežádoucí účinky léků**

Pohlavní rozdíly v průběhových typech BAP

	% Dm	% MD	%Md
Ženy	55	35	10
Muži	25	50	25



Nejčastější diagnostické pochybnosti u BAP

- **Ostatní psychiatrická onemocnění**
 - Unipolární depresivní porucha
 - Abusus psychotropních látek
 - Schizofrenie
 - Emočně nestabilní porucha osobnosti, hraniční typ
 - ADHD

- **Sekundární mánie / hypománie**
 - Léčebné důvody
 - Antidepresivní léčba

Depresivní epizoda BAP vs epizoda depresivní poruchy

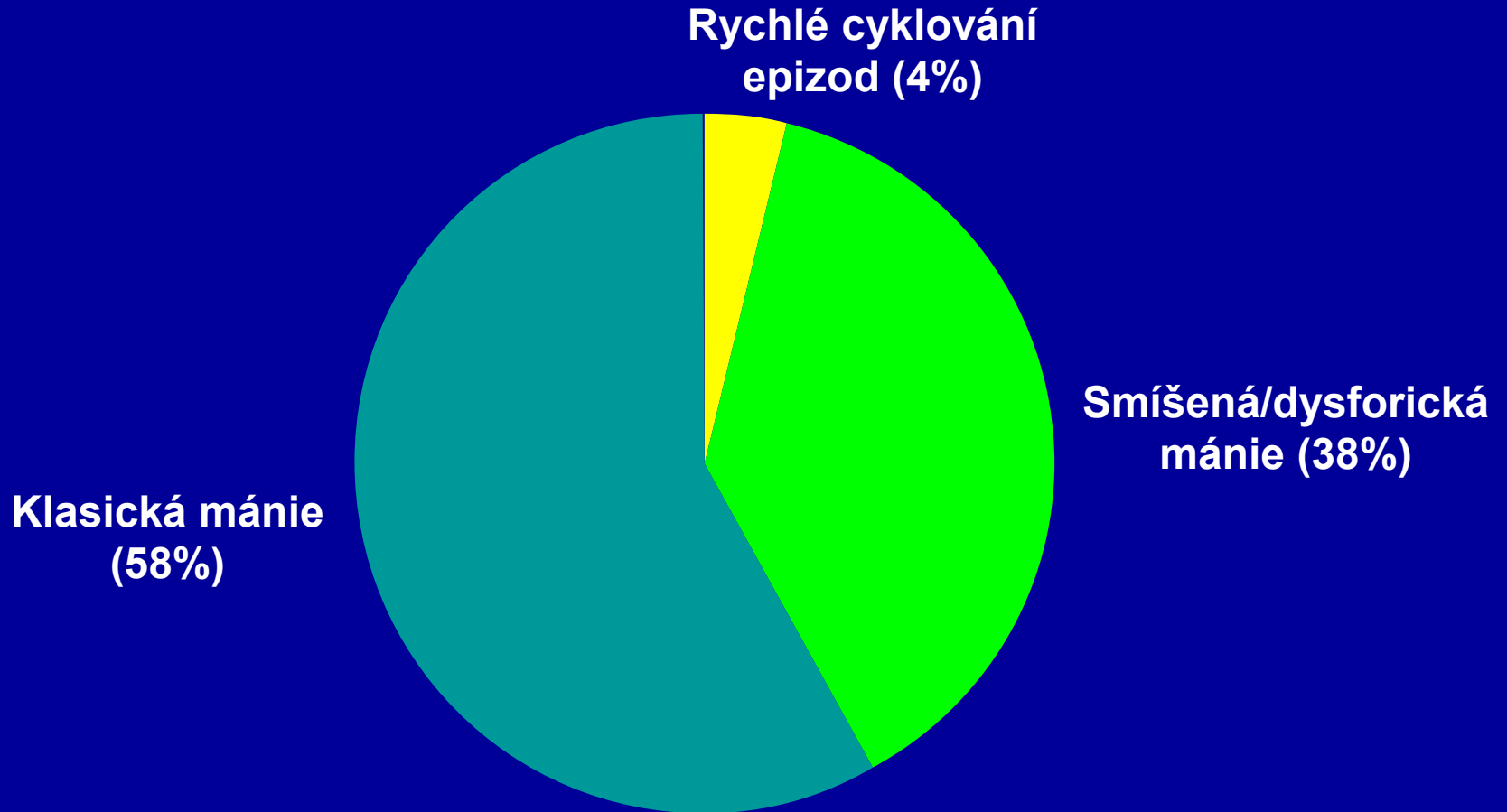
Charakteristika	Depresivní epizoda BAP	Epizoda depresivní poruchy
Spánek	Zvýšený	Snížený
Chuť k jídlu	Zvýšená	Snížená
Psychomotorická obratnost	Snížená	S nervozitou
Ostatní příznaky	Psychotické příznaky, patologický pocity viny	Tělesné stesky
Věk počátku onemocnění	< 25 let	> 25 let
Epizody deprese	≥ 5	Současná epizoda trvající ≥ 6 měsíců
Bipolární porucha v rodinné anamnéze	Ano	Ne

ADHD vs BAP

Charakteristika	ADHD	BAP
Věk počátku onemocnění	Výjimečně > než v 7 letech věku	Výjimečně < než v 7 letech věku
Průběh nemoci	Stálý	Epizodický
Psychotické příznaky	Ne	Běžně
Suicidalita	Ne	Běžně
Euforie	Výjimečně	Běžně
Grandiozita	Výjimečně	Běžně
Hypersexualita	Výjimečně	Běžně

Mánie nebo smíšená epizoda?

179 pacientů hospitalizovaných pro akutní mánii

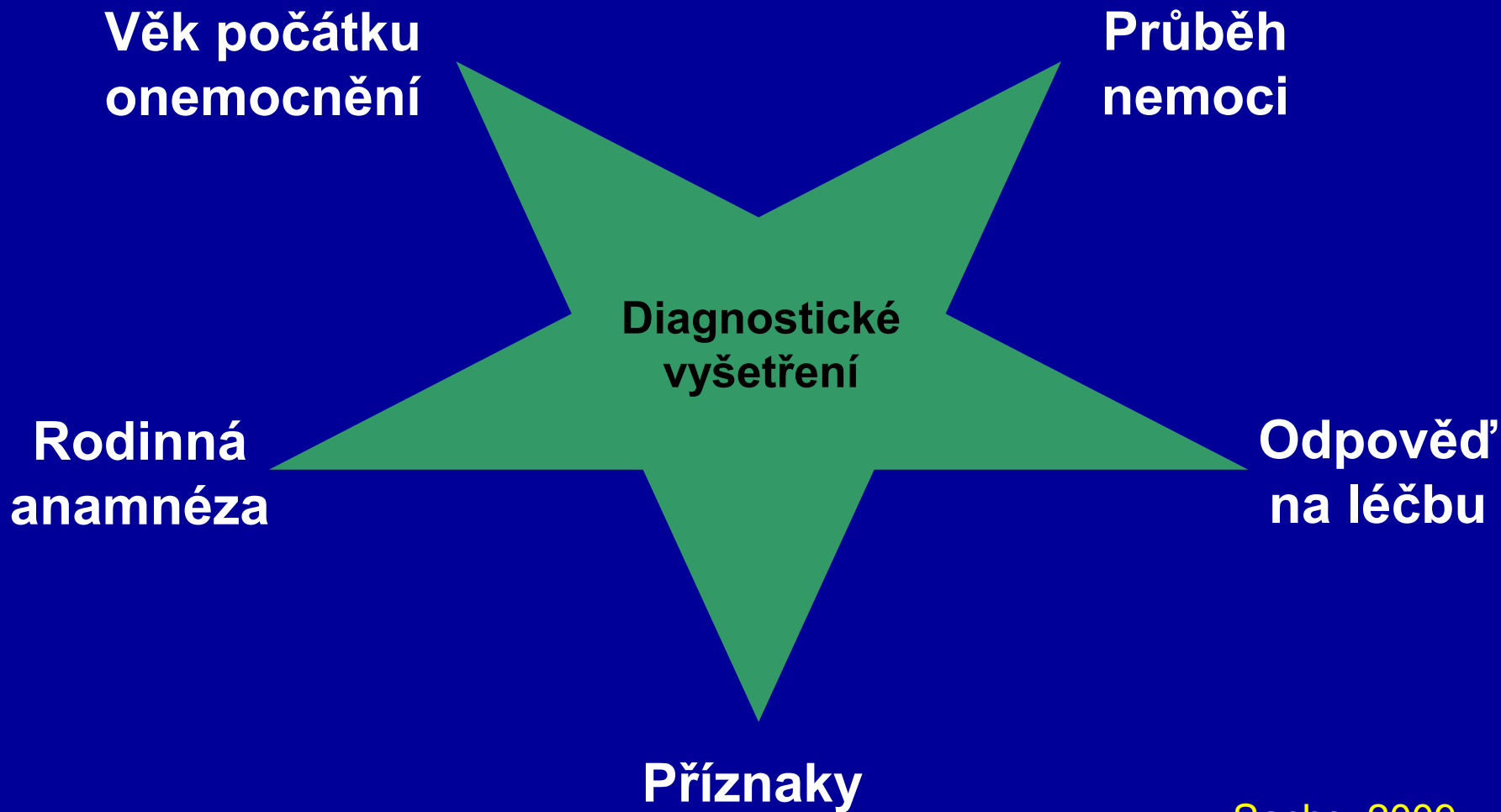


Epidemiologie smíšených epizod

- Přibližně u 1/3 pacientů s BAP
- Vyšší výskyt u žen při užití přísné definice
- V porovnání s euforickou mánií
 - Vyšší komorbidita s nadužíváním návykových látek (alkohol/sedativa)
 - Vyšší výskyt suidálních myšlenek
 - Vyšší výskyt neurologických abnormit (EEG, epileptické záchvaty, vývojové opoždění, migréna, úrazy hlavy)
 - Delší trvání nemoci
- Sezónní výkyvy mezi výskytem smíšené a čisté mánie
- Obecně považovány za rekurentní

Keller et al., 1993; Tohen et al., 1999; Dilsaver et al., 1994;
Strakowski et al., 1996; McElroy et al., 1992; Himmelhoch et al., 1976

Potvrzení diagnózy BAP



Konsensus pro léčbu BAP



Stabilizátor nálady by měl být podáván ve všech fázích bipolární afektivní poruchy

Sachs et al., 2000

Látky užívané „jako“ stabilizátory nálady

- **Lithium**
- **Antikonvulziva**
 - Divalproex
 - Karbamazepin
 - Lamotrigin
 - Gabapentin
 - Oxkarbazepin
 - Topiramate
 - Levetiracetam
 - Tiagabin
 - Zonisamid
 - Mexiletin
- **Atypická antipsychotika**
 - Olanzapin
 - Risperidon
 - Quetiapin
 - Ziprasidon
 - Aripiprazol
 - Sulpirid
 - Amisulpirid
 - Klozapin
 - Aripirazol
- **Blokátory kalciového kanálu**
 - Nimodipin
- **Ostatní**
 - Omega-3

Léky pro jednotlivé fáze BAP

Léky	Manická epizoda	Smíšená epizoda	Udržovací léčba	Depresivní epizoda
Stabilizátory nálady				
Lithium	+	-	+	+
Karbamazepin ER	+	+	-	-
Valproát	+	-	-	-
Valproát ER	+	+	-	-
Lamotrigin	-	-	+	+?
Antipsychotika				
Chlorpromazin	+	-	-	-
Olanzapin	+ *	+ *	+	+?
Risperidon	+ *	+ *	-	-
Quetiapin	+ *	-	+	+
Ziprasidon	+	+	-	-
Aripiprazol	+	+	+	-
Kombinace				
Olanzapin + fluoxetin	-	-	-	+

* také jako přídatná léčba upraveno dle Ketter, 2005; Derry & Moore, 2007, Sachs, 2009

Individualizovaný plán léčby s podporou okolí

- **Pacienti chtějí profitovat z Vašich vědomostí a zkušeností individualizovaných pro daného jedince!**
- **Podpora okolí zahrnuje spolupráci pacienta s:**
 - **Rodinou a přáteli**
 - **Ošetřujícím psychiatrem**
 - **Psychoterapeutem**
 - **Praktickým lékařem**
 - **Lékaři specialisty**
 - **Školou nebo pracovištěm**

Akutní mánie:

placebem kontrolované studie s
adekvátní velikostí vzorku pacientů

- **Pozitivní:**

- Lithium
- Valproát
- Karbamazepin
- Olanzapin
- Ziprasidon
- Aripiprazol
- Risperidon
- Haloperidol
- Quetiapin

- **Negativní / neúspěšné:**

- Lamotrigin
- Gabapentin
- Topiramát
- Oxcarbazepin

Adekvátní velikost vzorku = statistical power $\geq 0,8$ což potvrzuje významnost rozdílu v hladině $p=0,05$

Sachs, 2004; Ketter, 2010

Akutní bipolární deprese: placebem kontrolované studie s adekvátní velikostí vzorku pacientů

- **Pozitivní:**

- Lamotrigin
- Olanzapin
- Quetiapin
- Olanzapin + fluoxetin

- **Negativní / neúspěšné:**

- Imipramin
- Paroxetin
- Bifeprunox
- Aripiprazol
- Lithium
- Li + paroxetin
- Li + imipramin
- MS + paroxetin
- MS + bupropion
- Ziprasidon

Adekvátní velikost vzorku = statistical power $\geq 0,8$ což potvrzuje významnost rozdílu v hladině $p=0,05$

Profylaktická a udržovací léčba: placebem kontrolované studie s adekvátní velikostí vzorku pacientů

- **Pozitivní:**

- Lithium
- Valproát
- Lamotrigin
- Olanzapin
- Aripiprazol
- Quetiapin
- Ziprasidon (přidatná léčba k Li a VAL)

Adekvátní velikost vzorku = statistical power $\geq 0,8$ což potvrzuje významnost rozdílu v hladině $p=0,05$

- **Negativní / neúspěšné:**

- Imipramin
- Klonazepamn
- Lithium
- Valproát

Profylaktická léčba BAP

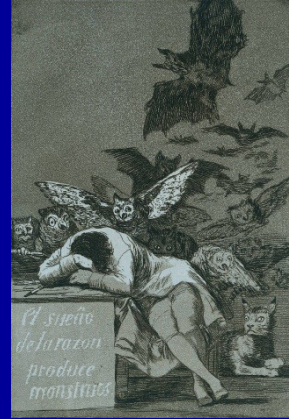
Placebo RCT

	Po manické epizodě	Po depresivní epizodě
Lithium	+++	neg. (?)
Valproát	neg. (?)	neg. (?)
Karbamazepin	++	++
Lamotrigin	neg.	+++
Olanzapin	+++	++
Risperidon	-	-
Quetiapin	+++	+++
Ziprasidon	-	-
Aripiprazol	+++	neg.
Haloperidol	-	-
Chlorpromazin	-	-

Antipsychotika a neuroprotektivita

- Několik pozitivních nálezů in vitro a na animálních modelech (stejně jako u lithia) s průkazem neuroprotektivity
- **Olanzapin**
 - Adolescenti, kteří užívali 4 týdny olanzapin v monoterapii měli větší nárůst hladiny NAA ve ventrálním mediálním prefrontálním kortexu v porovnání s těmi, kteří olanzapin neužívali
- **Quetiapin**
 - Hladina NAA narůstá v předním cingulu, vermis cerebelli a v pravém ventrálním prefrontálním kortexu po 12 týdnech monoterapie quetiapinem u adolescentů s vysokým rizikem BAP

Nedorozumění týkající se průběhu BAP



- Nevypočítatelnost přirozeného průběhu bipolárních poruch
- Široká interindividuální variabilita



Nové perspektivy léčby BAP

- Současně publikované guidelines doporučují podobný postup léčby pro všechny pacienty s BAP
- Tento přístup opomíjí klinickou, genetickou a patofyziologickou heterogenitu BAP
- Zohlednění variability v RA, psychických a somatických komorbiditách, průběhu onemocnění, množství a trvání předchozích epizod a vedlejších NÚ může pomoci vybrat nejefektivnější individualizovanou léčbu pro daného pacienta

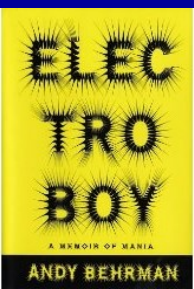
Bipolární porucha a kreativita

- Mnoho pacientů diagnostikovaných v minulosti jako „schizofrenie“ byly vlastně těžké psychotické formy bipolární poruchy
- Zavedení specifických léčebných prostředků (lithium, stabilizátory nálady a atypická antipsychotika) zlepšilo léčbu těchto pacientů



Bipolární porucha a kreativita

- Pacienti s touto poruchou mají jedinečné kreativní nadání a ukazují často specifický talent v umění, vědě, filozofii, politice a válečnictví
- Byla zjištěna signifikantně vyšší úspěšnost příbuzných pacientů s bipolární poruchou v oblasti společenské i profesionální a to jak proti běžné populaci, tak oproti pacientům samotným



Goodwin & Jamison, 1990

Komplexní pohled na BAP

- **BAP je rekurentní, potenciálně progresivní a smrtící nemoc postihující mozek i tělo pacienta což vyžaduje pečlivé celoživotní sledování a léčbu**

Post, 2007

- **Skupiny s kreativními osobnostmi získávají adaptivní výhody, které udržují celistvost skupiny jako celku navzdory vulnerabilitě jednotlivce**

Schildkraut et al., 1994

Co nesmíme opomenout při diagnostice BAP ?

- Zaměřte se na detekci předcházejících příznaků mánie nebo hypománie u depresivních pacientů
- Mějte na paměti rizikové faktory a pro daný věk charakteristické příznaky bipolární poruchy
- Začleňte do diagnostického procesu rodinu a blízké pacienta

Pacienti s bipolárními afektivními poruchami

- Kurt Cobain
- Richard Dreyfuss
- Mel Gibson
- Macy Gray
- Graham Green
- Ernst Hemingway
- Jack Irons
- Jack London
- Edvard Munch
- Florence Nightingale
- Sinéad O'Connor
- Ozzy Osbourne
- Edgar Allan Poe
- Axl Rose
- Robert Schumann
- Jean-Claude Van Damme
- Vincent Van Gogh
- Virginia Woolf
- Catherine Zeta-Jones
- Kay Redfield Jamison