

Bipoláris affektív zavar – fejlődépszichopatológiai szempontok

BENCsik JUDIT^{1,2}, LISINCKI ANNA MÁRIA², VAJDA DÓRA², VIRÁG MÁRTA² ÉS VIZIN GABRIELLA^{2,3}

¹ Észak-Közép-budai Centrum, Új Szent János Kórház és Szakrendelő, Neurológiai Osztály – Stroke Centrum, Budapest

² Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Pszichológia Tanszék, Budapest

³ Eötvös Loránd Tudományegyetem, Pszichológiai Intézet, Budapest

A bipoláris affektív zavar prevalenciája az átlagpopulációban 3% körüli, első diagnosztizálása leggyakrabban 20-30 éves kor közé tehető. A kezdeti enyhe tünetek miatt a zavar valódi indulása gyakran nehezen azonosítható. A magas prevalenciából kifolyólag az utóbbi években a kutatások egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a korai felismerés fontosságára, hiszen a prodróma alatti felismerés és a korai intervenciók jobb prognózist eredményezhetnek a későbbiekben.

A korai felismeréshez és a zavar jobb megértéséhez nagyban hozzájárulhatnak az általános fejlődépszichopatológiai faktorok, valamint a gén-környezet interakció vagy az evolúciós összefüggések alaposabb ismerete.

Tanulmányunk fő célja az általános fejlődépszichopatológia, a gén-környezet interakció, valamint az evolúciós megközelítés szakirodalmát áttekintve a bipoláris affektív zavar lehetséges fejlődépszichopatológiai hátterének feltárása. Mindez hozzájárulhat hatékonyabb intervenciók kidolgozásához.

(Neuropsychopharmacol Hung 2020; 22(3): 121–128)

Kulcsszavak: bipoláris affektív zavar, fejlődépszichopatológia, gén-környezet interakció, evolúciós elmélet

BEVEZETÉS

A bipoláris affektív zavar diagnózisához legalább egy mániás vagy hipomániás epizód megléte szükséges, bipoláris II-es típusú zavar esetén legalább egy major depresszív epizód mellett (APA, 2014; WHO, 2004), melyek a hangulati élet és az aktivitás változásával járnak. Mánia vagy hipománia esetén hangulati emelkedés, energianövekedés, aktivitásfokozódás tapasztalható; depressziós epizódban hangulati esés, energiacsökkenés, az aktivitás elszegényedése mutatkozik.

A bipoláris affektív zavar élettartam prevalenciája 3% körüli (Merikangas et al., 2007), mely azonban folyamatosan emelkedik, elsősorban a gyerekkorban diagnosztizált esetek számának növekedése miatt (Pavuluri et al., 2005). Egyes kutatásokban országok

közötti eltéréseket találtak, de ezek feltehetően inkább módszertani, diagnosztikai eltérésekkel, mintsem etnikai különbségekkel magyarázhatók (Rowland & Marwaha, 2018). Míg unipoláris depresszióban nagy eltérés mutatkozik a nemek között, ugyanis a férfi-nő arány 1:2, bipoláris affektív zavarban egyenlő a nemi megoszlás (Diflorio & Jones, 2010). Ugyanakkor a bipoláris affektív zavar II-es típusának gyakoriságát nagyobbban találták nőknél, mint férfiaknál, ezen kívül nőkben a gyors hangulátváltások és a kevert epizódok is gyakoribbak (Diflorio & Jones, 2010). A legjelentősebb nemi különbség abban mutatkozik meg, hogy nőkben a gyerekülés jelentősen növeli a betegség előfordulását, emellett a már bipoláris affektív zavarban szenvedő nőknek 25% esélye van arra, hogy komoly visszaesést tapasztalnak a betegségben a szülés után (Diflorio & Jones, 2010).

ÉLETKORI SAJÁTÓSÁGOK

Életkorok tekintetében két kiugró időszak van a betegség indulása szempontjából: a 15-24 éves és a 45-54 éves korig terjedő periódus (Kroon et al., 2013). A pontos indulást nehéz meghatározni, mivel a betegség általában hosszú időn keresztül kezeletlen marad, amikor a kezdeti időszakban a tünetek még kevésbé kifejezettek (Rowland & Marwaha, 2018). A korai felismerés fontos a hatékony kezelés szempontjából, éppen ezért a kutatásokban igyekeznek meghatározni a prodromális fázis jellemzőit. Ezek a serdülőkorban megjelenő ciklotímia, depresszió, enyhe mániás tünetek lehetnek, valamint gyakori a családi halmozódás (Martin & Smith, 2013). Ezen serdülőkorú páciensek szorosabb utánkövetését javasolják.

Az életkorspecifikus megjelenés szempontjából a heterogén kontinuitás elve érvényesül, azaz ugyanazon „kórkép” esetén eltérő fejlődési szakaszokban eltérő megjelenési formák észlelhetők. Ez azt jelenti, hogy különböző életkori csoportokban eltérő vezető tünetek detektálhatók. Így a gyermekkori bipolaritás vezető tünete az irritabilitás, serdülőknél a megnövekedett energiaszint/aktivitás, míg felnőttek esetén a felgyorsult beszéd és gondolatrohanás jellemző (Ryles et al., 2017).

Deep és munkatársai (2005) összefoglaló tanulmányukban az életkori sajátosságokat részletesen bemutatják. Gyerekkorban és serdülőkorban a gyakori kevert epizódok, a kevésbé megbízható önbeszámoló, valamint a bipoláris affektív zavar tüneteire hasonlító, de a normatív fejlődésbe illeszkedő magatartásformák nehezíthetik a diagnózisalkotást. Emellett gyakori komorbiditás mutatkozik figyelemhiányos/hiperaktivitás zavarral (ADHD), oppozíciós zavarral, viselkedési zavarral, szorongásos zavarokkal, melyek elkülönítése szintén diagnosztikai kihívást jelent. Az időskori bipoláris affektív zavar sajátosságaival kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésünkre. Ezek alapján úgy tűnik, hogy elsősorban a komorbid betegségeket, valamint a terápiás igényeket illetően különböznek a fiatalabb életkori csoportoktól. Kevésbé gyakori a szerhasználat mint komorbid kórkép, nagyobb valószínűséggel mutatkozik kognitív károsodás, emellett alacsonyabb a működés átfogó szintje (Global Assessment of Functioning – GAF pontszám). Terápiás igényeikkel, részvételükkel kapcsolatban azt találták, hogy az idősebbek kevésbé veszik igénybe az osztályos vagy ambuláns pszichiátriai ellátást, és nagyobb arányban kérnek tartós gondozást, szociális munkás segítségét. A szerzők ajánlása szerint az ellátórendszernek figyelemmel érdemes lennie az eltérő igényekre és életkori sajátosságokra.

A KEZELÉS ÉLETKORSPECIFIKUS JELLEMZŐI ÉS A PROGNÓZIS

A bipoláris affektív zavar progresszív betegség, lefolyása egyéni különbségeket mutat. Végleges gyógymód még nem áll rendelkezésünkre, ugyanakkor megfelelő terápiás beavatkozással a tünetek hatékonyan csökkenthetők. Farmakoterápiás szempontból a lítium – vagy egyéb fázisprofilaktikumok – az elsődleges választás mániás állapot esetén (Fukumoto et al., 2001), mely hosszú távon a mániás és a depressziós tüneteket is enyhíti. Egész életen át történő alkalmazásával a betegek harmada tünetmentessé válik. A farmakoterápia kiegészíthető szorongásoldókkal vagy antipszichotikummal, az inszomnia, az agitáltság, illetve a mániás időszak egyéb kezelésére (Depp et al., 2005). Gyermekek és serdülők terápiáját illetően ugyanakkor kevés prospektív tanulmány áll rendelkezésünkre az egyes farmakoterápiás szerek hatékonyságát és biztonságosságát illetően. Serdülőkorúaknál a második-generációs antipszichotikumok és a fázisprofilaktikumok kombinált terápiájának hatékonyságát mutatták ki (DelBello et al., 2002).

Pszichoterápiás szempontból serdülőknél a korai pszichoedukáció fontosságát hangsúlyozzák, amint a páciens megfelelő állapotba kerül ennek megértéséhez (Pavuluri et al., 2005). Pavuluri és munkatársai (2004) 12 alkalmas komplex pszichoterápiás programot dolgoztak ki 8-12 éves kor közötti gyerekek és családtagjaik számára (gyermek- és család-fókuszú kognitív viselkedésterápia), mely kognitív viselkedésterápiás elemekre épít. Az egyéni alkalmak során a kognitív intervenciók mellett az érzelmek validálása és az empátikus visszatükrözés nagy szerepet kapott. Hozzá tartozók, szülők számára a program eszközöket nyújt a gyermekük állapotának könnyebb kezelésére, valamint a bipoláris affektív zavarral kapcsolatos negatív automatikus gondolatok felismerésére és átalakítására. A program végére szignifikánsan csökkent a résztvevő gyermekek tüneteinek súlyossága, valamint nőtt a funkcionálás szintje (Pavuluri et al., 2004).

Felnőtt páciensek számára Deckersbach és munkatársai (2010) kognitív rehabilitációs programot állítottak össze, az aktív életmód, valamint a munkahely megőrzése, és így a jobb prognózis kialakítása céljából. A program három részre tagolódik. Az első harmadban a fő cél a depresszív tünetek csökkentése kognitív viselkedésterápiás technikákkal, majd a szervezés/tervezés, időgazdálkodás javítása következik, melyet a figyelem és memória fejlesztése követ, főképp neuropszichológiai eszközökkel.

A BIPOLÁRIS AFFEKTÍV ZAVAR GENETIKAI ÉS KÖRNYEZETI MEGHATÁROZOTTSÁGA

A hangulatzavarok kialakulásában a genetikai tényezők kulcsszerepet játszanak (Craddock & Sklar, 2013; Kerner, 2014). Emellett a káros környezeti hatások is növelhetik a zavarok kialakulására. Ilyen hatások lehetnek a szociális izoláció, munkanélküliség, kapcsolati stressz, gyermekkori abúzus és elhanyagolás (Romo-Nava et al., 2019). Ikervizsgálatok során azt találták, hogy bipoláris affektív zavar esetén az alacsony rizikójú csoporthoz képest a magas rizikójú csoportban olyan környezeti faktorok fordulnak elő, mint az alacsony szociális támogatás, valamint több krónikus stresszel járó életesemény (de Geus et al., 2007). Ezen kívül a magas rizikójú csoport tagjainál különböző agyi területek változásait is megfigyelték (van der Schot et al., 2009).

Genetikai és biológiai faktorok

Egyes ikerkutatások és családvizsgálatok szerint a bipoláris affektív zavar heritabilitása első fokú rokonok között 5-10%, egypetéjű ikerpárok között 40-70%, ha egyik szülő szenved bipoláris zavarban, akkor az öröklődés kockázata 15-30%, ha mindkét szülő, akkor 50-75% (Craddock & Sklar, 2013). Más kutatások 60-80 %-ra becslik az örökölhetőség mértékét (Kerner, 2014; Geoffroy et al., 2013).

Genetikai kutatások számos génvariánst hoztak összefüggésbe a bipoláris affektív zavarral. Craddock és Sklar (2013) a *CACNA1C* génvariáns jelentőségét hangsúlyozzák, ezen kívül GWAS (teljes-genom asszociációs vizsgálatok) alapján szignifikáns összefüggést találtak más SNPs-k (egypontos nukleotid-polimorfizmusok – *ODZ4*, *NCAN*, *ANK3*) és a bipoláris affektív zavar között (Craddock & Sklar, 2013; Kerner, 2014). Metaanalízisek más genetikai predispozíciókat is feltételeznek a zavar kialakulásának hátterében, melyek összefüggenek többek között a CRH (corticotropin releasing hormon), a glutamát és a foszfolipáz C jelátvitellel (Nurnberger et al., 2014), a *CLOCK* (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) génekkel (Harrison, 2016) és a *COMT* génnel (catekol-O-metiltranszferáz) (Hosang és mtsai, 2016).

További eredmény, hogy a feszültségfüggő kalciumcsatorna egyik génje kapcsolatban áll a bipoláris affektív zavarral (béta-blokkoló vérnyomáscsökkentők hatással lehetnek erre a csatornára, és hangulatzavar kialakulásához vezethetnek), továbbá kapcsolatban állhatnak a jelátvitelben részt vevő fehérjékkel is (Sklar et al., 2011).

A gyermekkori abúzus és a *BDNF* gén (Brain-Derived Neurotrophic Factor; agyi eredetű növekedési faktor) polimorfizmusainak kölcsönhatását is kimutatták (Rowland & Marwaha, 2018). Humán vizsgálatokból tudjuk, hogy az akut és a krónikus stressz kapcsolódik a hippokampusz BDNF szintézisének gátlásához és ennek eredményeként a BDNF szint csökkenéséhez. A gyermekkori abúzusokkal kapcsolatos neurokognitív vizsgálatok hasonló következtetéseket tettek a bipoláris affektív zavar és a *BDNF* gén esetében. Verbális memóriakárosodás figyelhető meg olyan gyerekek esetében, akik kórtörténetében gyermekkori abúzus történt, összehasonlítva olyan kontroll személyekkel, akiknél ez nem fordult elő. Szignifikánsan alacsonyabb a BDNF szérumszintje azon személyek körében, akik elszendvedtek valamilyen gyermekkori abúzust (különös tekintettel a szexuális visszaélésre), azokhoz képest, akiknél ilyen jellegű traumatizáltság nem fordult elő (Liu, 2010).

A bipoláris affektív zavar neurobiológiai hátterét támasztja alá, hogy bipoláris affektív zavarral küzdő betegekről készült MRI felvételeken olyan idegi strukturális eltéréseket azonosítottak, amelyek specifikusan hangulatzavarokban jellemzőek. Ilyen jellegzetesség, hogy a szürkeállomány térfogatának csökkenése látható a kortikális régiókban, különösen a prefrontális, temporális kéreg, a cingulum és az inszula területein (Maggioni et al., 2017). Az fMRI vizsgálatokon emocionális ingerekre abnormális aktivitást találtak a fronto-temporo-limbikus hálózatban (Han et al., 2019).

Az endokrin rendszer diszfunkcionalitásával kapcsolatban Girshkin és munkatársai (2014) metaanalízise szerint bipoláris affektív zavarban bizonyítottan megemelkedik a reggeli kortizolszint, az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Emellett kutatási eredmények arra utalnak, hogy a pajzsmirigy diszfunkció összefüggést mutat túlműködés esetén a mániás, alulműködés esetén a depresszív tünetekkel (Bauer et al., 2014; Goodwin & Sachs, 2010).

Környezeti faktorok

A prenatális időszakot tekintve, a különböző fertőzések növelik a bipoláris zavar kialakulásának kockázatát, hasonlóan más pszichiátriai zavarokhoz. Kutatások szerint a fertőzésekben belül az influenza vírus egy specifikus rizikó faktornak tekinthető a pszichotikus bipoláris affektív zavar esetében (Marangoni et al., 2016). Oliveira és munkatársai (2016) a *Toxoplasma gondii* jelentőségére hívja fel a figyelmet, mely módosíthatja a *TRL2* (toll-like receptor 2 gén) génvariációt bipoláris affektív zavarral küzdő pácienseknél.

A pszichoszociális faktorokat vizsgálva azt találták, hogy az anyai bipoláris affektív zavar jobban meghatározza a családi légkört, mint az apai (Stapp et al., 2019). Az olyan családi környezeti hatások, mint a támogatás hiánya vagy a diszfunkcionális struktúra jelentős mértékben hozzájárulnak a zavar kialakulásához (Ostiguy et al., 2009). A családi környezeti hatásokra lehet további bizonyíték, hogy bipoláris affektív zavarban szenvedő gyerekek és egészséges társaik családját összehasonlítva azt találták, hogy alacsonyabb a családi kohézió szintje, jellemző az intenzív érzelmkifejezés, kevesebb az aktív kikapcsolódás, alacsonyabb az intellektuális szint és magasabb a konfliktusok aránya a bipoláris affektív zavarban szenvedő gyerekek családjában (Belardinelli et al., 2008).

A környezeti faktorok közül nagy jelentőséggel bír a gyermekkori bántalmazás. Több tanulmány talált összefüggést a gyermekkori bántalmazás és a bipoláris affektív zavar között, azonban figyelemreméltó eredmény, hogy a bántalmazások különböző típusait tekintve az emocionális bántalmazás a legmarkánsabb hatással, négyszer nagyobb valószínűséggel fordul elő bipoláris affektív zavarral küzdők körében, mint kontrollszemélyek körében (Palmier-Claus et al., 2016). Az emocionális bántalmazás szerepére hívja fel a figyelmet az az eredmény is, mely szerint a kritikus, kifejezett érzelm (Expressed Emotion, EE) magas szintjével jellemezhető családok, továbbá a hideg családi kapcsolódások és a magas hosztilitás növelik a relapszus esélyét bipoláris affektív zavar esetében (Belardinelli et al., 2008).

Gén-környezet kölcsönhatás

A genetikai sérülékenység-stressz modell segíthet annak megértésében, hogy a közeli kapcsolatok miért befolyásolhatják nagy mértékben a bipoláris affektív zavart. A bipoláris zavarban szenvedő szülők nem csak génjeik átörökítésén keresztül növelik a rizikót a gyermekben. A szülő mentális zavara emeli annak valószínűségét, hogy a gyermek egy kiszámíthatatlan gondozási környezettel találkozzon, amely a gyermekben ronthatja a biztonságos kötődés kialakításának esélyét és növelheti a bipoláris zavar rizikóját (passzív gén-környezet korreláció) (Greenberg et al., 2014).

Kim és Lee (2016) összefoglaló tanulmányukban arra mutatnak rá, hogy egyes mentális zavarok, köztük a pszichózisok, a bipoláris affektív zavarok, a major depresszió, a poszttraumás stressz zavar (PTSD), valamint a szuicid magatartás kialakulásában jelentős szerepe van a genetikai predispozíció és a gyermekkori fizikai és/vagy szexuális trauma kölcsönhatásának.

Ez a kölcsönhatás epigenetikai mechanizmusokon keresztül strukturális és funkcionális változásokat hoz létre az agyban, beleértve a kognitív és emocionális szabályozást. Ezek a változások közvetítő szerepet töltenek be a genetikai hajlam és a pszichopatológia kialakulása és lefolyása között.

Gürel és munkatársai (2020) tanulmányukban áttekintik a jelenlegi legfrissebb ismereteinket a bipoláris affektív zavar epigenetikai hátteréről, és véleményük szerint egyértelmű bizonyítékaink vannak arról, hogy az epigenetikai változások szerepet játszanak a bipoláris affektív zavar neuropatogenezisében, sőt, rámutatnak arra, hogy az egyre bővülő epigenetikai tudásunk hozzájárulhat a személyre szabott gyógyítás megvalósulásához bipoláris affektív zavar esetén.

Összefoglalva, jelenleg nincs egyértelmű magyarázatunk a bipoláris affektív zavar patogenezisére, de úgy tűnik, hogy kialakulása egy komplex gén-környezet interakció eredménye (Ludwig & Dwivedi, 2016; Fries et al., 2016). Eredete multifaktoriális, biológiai, pszichológiai és szociális tényezőket egyaránt magában foglal.

BIPOLÁRIS AFFEKTÍV ZAVAR EVOLÚCIÓS ELMÉLETEI

Affektív temperamentum

A stabilizáló szelekció a köztes variánsok fennmaradását támogatja az extrém fenotípusok helyett. Bipoláris affektív zavar esetén Akiskal véleménye szerint stabilizáló szelekció valósul meg, vagyis az extrém bipoláris vonások maladaptívak, míg a köztes fenotípusok előnyösek lehetnek (Akiskal & Akiskal, 2005). A „*bipoláris temperamentumban*” rövid depressziós epizódok és adaptív hipomániás epizódok követik egymást, és az ezzel együttjáró magasabb intellektus, jobb karrierlehetőségek, hiperszexualitás, valamint a csökkent alvásigény előnyösek lehetnek (Akiskal & Akiskal, 2005). Úgy vélik, hogy a depresszív vonások elősegíthetik a faj más tagjainak szenvedéseire való érzékenységet, mely nem csak a rokonok, hanem más fajok túlélését is szolgálja. Ezen kívül a romantikus lehetőségek keresése a ciklotímiában a reprodukív sikerrel hozható összefüggésbe, a hipertím vonások pedig előnyöket jelentenek a vezetésben, a felfedezésben, a territorialitás és a párosodás területén.

Akiskal (2005) egy másik tanulmányában rávilágít arra, hogy bipoláris affektív zavarban az enyhe spektrum (bipoláris II. zavar, hipománia) inkább viselkedési, mintsem hangulati zavarokban nyilvánul meg. Leírja a hipomániára jellemző viselkedési triádot:

viselkedésaktivitás, feltűnőség és extravagancia. A viselkedési triád és a betegek, illetve biológiai rokonai életrajzi történetében megmutatkozó jellemzők (pl. többnyelvűség, kreativitás, szakmai instabilitás, szerhasználat, impulzuskontroll zavar, több házasság, változatos szexuális viselkedés) specifikusak bipoláris II. zavarban. E tulajdonságok evolúciós szempontból adaptívak lehetnek. A szerző hangsúlyozza, hogy a túlzott temperamentum megnyilvánulások és az életrajzi megközelítés koherensebb szemléletet jelent, mint a hipomán epizódok feltárása bipoláris II. zavar diagnosztizálásában. A szerző által javasolt diagnosztikus megközelítésben az evolúciós megfontolások és alapelvek fontos szerepet kapnak az érzelmi zavarok eredetének megértésében.

Evolúciós adaptivitás

A bipoláris affektív zavar fennmaradásával kapcsolatos másik hipotézis, hogy a pszichiátriai zavarhoz hozzájáruló genetikai variánsok reprodukció szempontból is előnyös tulajdonságokhoz járulnak hozzá, mint például a fokozott *kreativitás*. A kreativitás egy komplex, többdimenziós konstrukció, amely mind kognitív, mind érzelmi összetevőket tartalmaz. Úgy tűnik, hogy számos olyan összetevője van, mely közös genetikai sebezhetőséget mutat a bipoláris affektív zavarral. Egy fordított U-alakú görbe alapján a kreativitás és egyéb pozitív tulajdonságok növelnék a bipoláris affektív zavarra való genetikai kockázatot egy bizonyos küszöbértékig, amely felett a betegség okozta növekvő károsodással csökkenés kezdődne a kreativitásban (Greenwood, 2017).

Le Bas és munkatársai (2013) a *presztízs* aspektusait vizsgálták bipoláris affektív zavarban. Úgy vélik, hogy a bipoláris affektív zavarral járó viselkedés szerves részét képezik azok a viselkedési zavarok, melyek célja az egyén presztízsének megalapozása a társas csoporton belül. A hipománia a túlzott önmarketing állapota, ami önmagában evolúciós hátrány, mégis a leendő partnerek vonzódnak találják ezeket a személyeket, vagyis a hátrány a megfelelő fitness jelzésévé válik. Így a hipománia társas beilleszkedéshez és előnyös interszexuális szelekcióhoz vezet.

Egy másik kutatás keretében (Jacobson, 2016) a pszichiátriai betegségek evolúciós adaptivitását vizsgálták, hogy vajon a pszichiátriai rendellenességek befolyásolják-e a *termékenység arányt* (utódok mennyisége) vagy a szülő-gyermek kapcsolat minőségét az élettartam során. Az eredmények azt mutatják, hogy a bipoláris affektív zavar mindkét nem esetében fiatalabb korban fokozott termékenységgel jár.

Egy adaptivitást vizsgáló másik eredmény arra utal, hogy a hipománia védekezési mechanizmusként alakult ki, melynek célja a *depresszív gátlás felülírása* (Bowins, 2008). A depresszív gátlásra a viselkedésaktiváló rendszer (Behavioral Activation System: BAS) alacsony és a viselkedésgátló rendszer (Behavioral Inhibition System: BIS) magas működése jellemző. A depresszív gátlás negatív hatása elsősorban a súlyosan károsodott aktivitásból származik. A depressziót követő hipomán tünetek egyszintűek, általában kellemesek és szociálisan adaptívak (pl. kreativitás, extravertió, több nyelv ismerete). Míg a hipománia általában adaptív, addig a mánia nem tekinthető annak. Mánia során megszűnik a valósággal való kapcsolat, sérülnek az interperszonális kapcsolatok, a működés zavart szenved. A legszélsőségesebb mánias állapotokban mindazonáltal lehet adaptív potenciál: például teljesen gátolatlan, de még koherens állapotban a férfi elcsábíthat egy társat, akit egyébként nem tud elérni vagy privilegizált erőforrások biztosítása érdekében megtámadhatja a társadalmi csoportban magas rangú egyént. Mánias állapotban az akarati gátlás felülíródik, ami tulajdonképpen a működés veszélyeztetése szempontjából jelentős költségekkel jár (Bowins, 2008).

Újabb elméletek

Sherman és munkatársai (2012) az „EOBD” (evolutionary origin of bipolar disorder: a *bipoláris affektív zavar evolúciós eredete*) hipotézis alapján a bipoláris viselkedést a pleisztocén korhoz (jégkorszak), elsősorban az északi területeken megjelenő neandervölgyi emberhez kötik. Hipotézisük alapján ebben az időszakban előnyös lehetett a csoporton belül a hipomán egyedek megjelenése, aktivitásukkal a csoport fennmaradását segítették. A hosszú teleket rövid nyarak követték, amelyek során gyorsan, effektíven kellett mind az élelemszerzésben, mind pedig a párválasztásban fellépni, így a „mánias” időszakok az élelemszerzés mellett reprodukció előnnyel is járhattak. A telek és a nyarak közti gyors váltáshoz illeszkedő mánias és depressziós időszakok közötti gyors váltások adaptívak lehettek, hiszen a rövid nyarak alatt nem állt rendelkezésre sok idő a reprodukcióra és az aktivitás fokozódására.

Egy friss összefoglaló tanulmány (Carta et al., 2018) a bipoláris affektív zavar evolúciós megközelítését a *rohanó világunkkal kapcsolatos jellemzők* (zaj, fényszennyezés, alvászavar) mentén vizsgálja, mely ellentmond annak a megközelítésnek, mely szerint a betegség evolúciósan fejlődött, s már a jégkorszak óta jelen van. Úgy vélik, hogy azoknál az embereknél, akiknél

a bipoláris affektív zavar genetikai kockázata fennáll, a zaj és fényszennyezés alváásra és cirkadián ritmusra gyakorolt negatív hatása miatt nagyobb eséllyel alakulhat ki bipoláris affektív zavar. A nagyvárosi élet, a fokozott stimuláció szelektív a hipertím temperamentumú egyének számára, mely a bipoláris affektív zavar genetikai kockázatának terjedését eredményezheti az elkövetkező évtizedekben.

ÖSSZEFOGLALÁS

A bipoláris affektív zavar élettartam-prevalenciája három százalék körül van, első diagnosztizálása leggyakrabban 20-30 éves kor közé tehető, valódi indulása azonban a korai, enyhe tünetek miatt gyakran nehezen azonosítható. Az utóbbi években a kutatások egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek a korai felismerés fontosságára, és a prodromális tünetek meghatározására.

A bipoláris affektív zavar fejlődépszichopatológiai elemzése hozzájárul ahhoz, hogy áttekintsük a zavar kialakulásának lehetséges magyarázatait a genetikai és környezeti faktoroktól az evolúciós elméletekig. Noha a bipoláris affektív zavar patogeneze jelenleg még nem tisztázott, kutatási eredmények arra utalnak, hogy a gén-környezet interakciók és epigenetikai változások jelentős hatással vannak a bipoláris affektív zavar kialakulására. A zavar hátterével kapcsolatos empirikus ismereteink és feltételezéseink hozzájárulhatnak a korai felismeréshez és az adaptív, személyre szabott kezelésekhez. A korai felismerés és a korai intervenciók jobb prognózissal járnak együtt, az ismétlődő relapszusok és hospitalizációk megelőzése szempontjából is.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Vizin Gabriella
ELTE PPK Pszichológiai Intézet
1064 Budapest, Izabella utca 46.
E-mail: vizin.gabriella@ppk.elte.hu;
vizin.gabriella@med.semmelweis-univ.hu

IRODALOM

- Akiskal, H. S. (2005). Searching for behavioral indicators of bipolar II in patients presenting with major depressive episodes: the "red sign," the "rule of three" and other biographic signs of temperamental extravagance, activation and hypomania. *J Affect Disord*, 84: 279–290.
- Akiskal, K. K., Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: Implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J Affect Disord*, 85: 231–239.
- Alliey-Rodriguez, N., Zhang, D., Badner, A. J., Lahey, B. B., Zhang, X., Dinwiddie, S., ... Gershon, E. S. (2011). Genom-wide associations study of personality traits in bipolar patients. *Psychiatr Genet*, 21:190–194
- American Psychiatric Association (2014). DSM-5 referenciakézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. Oriold és Társai Kiadó, Budapest.
- Bauer, M., Glenn, T., Pilhatsch, M., Pfennig, A., & Whybrow, P. C. (2014). Gender differences in thyroid system function: relevance to bipolar disorder and its treatment. *Bipolar disorders*, 16(1), 58–71.
- Belardinelli, C., Hatch, J. P., Olvera, R. L., Fonseca, M., Caetano, S. C., Nicoletti, M., ... Soares, J. C. (2008). Family environment patterns in families with bipolar children. *J Affect Disord*, 107: 299–305.
- Bowins, B. (2008). Hypomania: a depressive inhibition override defense mechanism. *J Affect Disord*, 109.
- Breen, M. E., Seifuddin, F., Zandi, P. P., Potash, J. B., Willour, V. L. (2015). Investigating the role of early childhood abuse and HPA axis genes in suicide attempters with bipolar disorder. *Psychiatr Genet*, 25:106–111.
- Carta, M. G., Preti, A., Akiskal, H. S. (2018). Coping with the New Era: Noise and Light Pollution, Hiperactivity and Steroid Hormones. Towards an Evolutionary View of Bipolar Disorders. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 14: 33–36.
- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654–1662.
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., Rauch, S. L., Dougherty, D. (2010). Cognitive Rehabilitation for Bipolar Disorder: An Open Trial for Employed Patients with Residual Depressive Symptoms. *CNS Neurosci Ther* 16: 298–307.
- de Geus, E. J., van't Ent, D., Wolfensberger, S. P., Heutink, P., Hoogendijk, W. J., Boomsma, D. I., & Veltman, D. J. (2007). Intrapair differences in hippocampal volume in monozygotic twins discordant for the risk for anxiety and depression. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1062–1071.
- DelBello, M. P., Schwiers, M. L., Rosenberg, H. L., Strakowski, S. M. (2002). A double-blind, randomized, placebo controlled study of quetiapine adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad of Child Adolesc Psychiatry*, 41: 1216–1223.
- Delvecchio, G., Pigoni, A., Bauer, I., Soares, J., Brambilla, P. (2020). Disease-discordant twin structural MRI studies on affective disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 108: 459–471.
- Depp, C. A., Lindamer, L. A., Folsom, D. P., Gilmer, T., Hough, R. L., Garcia, P., Jeste, D. V. (2005). Differences in clinical features and mental health service use in bipolar disorder across the lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry*, 13: 290–298. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.4.290
- Diflorio, A., Jones, I. (2010). Is sex important? Gender differences in bipolar disorder. *Int Rev Psychiatry*, 22: 437–452.
- Durisko, Z., Mulsant, B. H., McKenzie, K., Andrews, P. W. (2016). Using Evolutionary Theory to Guide Mental Health Research. *Can J Psychiatry*, 61: 159–165.
- Fries, G. R., Li, Q., Mcalpin, B., Rein, T., Walss-Bass, C., Soares, J. C., & Quevedo, J. (2016). The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 474–488.
- Fukumoto, T., Morinobu, S., Okamoto, Y., Kagaya, A., Yamawaki, S. (2001). Lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*, 158: 100–106.

22. Geoffroy, P. A., Etain, B., & Houenou, J. (2013). Gene X Environment Interactions in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Evidence from Neuroimaging. *Frontiers in Psychiatry*, 4.
23. Goodwin, F., Jamison, K., *Manic Depressive Illness*. Oxford University Press, New York, 1990.
24. Goodwin, G., Sachs, G. *Bipolar Disorder*. Abingdon: Health Press, 2010.
25. Greenberg, S., Rosenblum, K. L., McInnis, M., Muzik, M. (2014). The role of social relationships in bipolar disorder: A review. *Psychiatry Res* 219: 248-254.
26. Greenwood T.A. (2017). Positive Traits in the Bipolar Spectrum: The Space between Madness and Genius. *Mol Neuropsychiatry*, 2: 198-212.
27. Girshkin, L., Matheson, S. L., Shepherd, A. M., & Green, M. J. (2014). Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 49, 187-206.
28. Gürel, Ç., Kuşçu, G. C., Yavaşoğlu, A., & Avcı, Ç. B. (2020). The Clues in Solving The Mystery of Major Psychosis: The Epigenetic Basis of Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
29. Han, K. M., De Berardis, D., Fornaro, M., & Kim, Y. K. (2019). Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 91, 20-27.
30. Harrison, P. J. (2016). Molecular neurobiological clues to the pathogenesis of bipolar disorder. *Current Opinion in Neurobiology*, 36, 1-6.
31. Hosang, G. M., Uher, R., Keers, R., Cohen-Woods, S., Craig, I., Korszun, A., . . . Farmer, A. E. (2010). Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 125(1-3), 345-349.
32. Jacobson, N.C. (2016). Current evolutionary adaptiveness of psychiatric disorders: Fertility rates, parent-child relationship quality, and psychiatric disorders across the lifespan. *J Abnorm Psychol* 125: 824-839.
33. Kerner, B. (2014). Genetics of bipolar disorder. *The Application of Clinical Genetics*, 33.
34. Kim, J. S., & Lee, S. (2016). Influence of interactions between genes and childhood trauma on refractoriness in psychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 70, 162-169.
35. Kroon, JS, Wohlfarth, TD, Dieleman, J. (2013). Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord*. 15: 306-313.
36. Le Bas, J., Castle, D., Newton, R., O'Loughlin, D. (2013). Prestige and bipolarity. *Australas Psychiatry*, 21: 456-460.
37. Liu, R. T. (2010). Early life stressors and genetic influences on the development of bipolar disorder: The role of childhood abuse and brain-derived neurotrophic factor. *Child Abuse Negl*, 34: 516-522.
38. Ludwig, B., & Dwivedi, Y. (2016). Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Molecular Psychiatry*, 21(11), 1490-1498.
39. Maggioni, E., Crespo-Facorro, B., Nenadic, I., Benedetti, F., Gaser, C., Sauer, H., . . . Perlini, C. (2017). Common and distinct structural features of schizophrenia and bipolar disorder: The European Network on Psychosis, Affective disorders and Cognitive Trajectory (ENPACT) study. *PLoS One*, 12(11), e0188000.
40. Marangoni, C., Hernandez, M., & Faedda, G. L. (2016). The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*, 193, 165-174.
41. Martin, D. J., Smith, D. J. (2013). Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence. *Expert Rev Neurother*, 13: 89-98.
42. Matosin, N., Halldorsdottir, T., Binder, E. B. (2018). Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model. [Review]. *Biol Psychiatry*, 83: 821-830.
43. Merikangas, K. R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P. E., Hirschfeld, R. M., Petukhova, M., Kessler, R. C. (2007). Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 543-552.
44. Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., . . . Dahodw (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 disease and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380: 2197.
45. Nesse, R. (1998). Emotional disorders in evolutionary perspective. *Br J Med Psychol* 71: 397-415.
46. Nesse, R.M. Evolutionary Psychology and Mental Health. In: D. M. Buss (Eds.), *The Handbook of Evolutionary Psychology*. John Wiley & Sons Inc., 2015, pp. 903-927
47. Nettle, D., Bateson, M. (2012). The evolutionary origins of mood and its disorders. *Curr Biol*, 22: R712-R721.
48. Nurnberger, J. I., Koller, D. L., Jung, J., Edenberg, H. J., Foroud, T., Guella, L., . . . Kelsoe, J. R. (2014). Identification of Pathways for Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 657. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.176
49. Oliveira, J., Kazma, R., Floch, E. L., Bennabi, M., Hamdani, N., Bengoufa, D., . . . Tamouza, R. (2016). Toxoplasma gondii exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder: a gene-environment interaction study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1).
50. Ostiguy, C. S., Ellenbogen, M. A., Linnen, A., Walker, E. F., Hammen, C., Hodgins, S. (2009). Chronic stress and stressful life events in the offspring of parents with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 114: 74-84.
51. Palmier-Claus, J. E., Berry, K., Bucci, S., Mansell, W., & Varese, F. (2016). Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 209(6), 454-459.
52. Pavuluri M. N., Graczyk P.A., Henry D. B., Carbray J. A., Heidenreich J., Miklowitz D.J. (2004). Child- and family-focused cognitive-behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: development and preliminary results. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43: 28-537.
53. Pavuluri, M. N., Birmaher, B., Naylor M. W. (2005). Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44: 846-871.
54. Romo-Nava, F., Bobadilla-Espinosa, R. I., Tafoya, S. A., Guízar-Sánchez, D. P., Gutiérrez, J. R., Carriedo, P., & Heinze, G. (2019). Major depressive disorder in Mexican medical students and associated factors: A focus on current and past abuse experiences. *Journal of affective disorders*, 245, 834-840.
55. Rowland, T. A., Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*, 8: 251-269.
56. Ryles, E., Meyer, T. D., Adan-Manes, J., Macmillan, I., & Scott, J. (2017). A systematic review of the frequency and severity of manic symptoms reported in studies that compare phenomenology across children, adolescents and adults with bipolar disorders. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5 (1), 4.
57. Sherman, J. A. (2012). Evolutionary origin of bipolar disorder-revised: EOBD-R. *Med Hypotheses*, 78: 113-122.

58. Sklar, P., Ripke, S., Scott, L. J., Andreassen, O. A., Cichon, S., Craddock, N., ... & Corvin, A. (2011). Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature genetics*, 43(10), 977.
59. Stapp, E. K., Musci, R. J., Fullerton, J. M., Glowinski, A. L., McInnis, M., Mitchell, P. B. ... Wilcox, H. C. (2019). Patterns and predictors of family environment among adolescents at high and low risk for familial bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 114: 153-160.
60. van der Schot, A. C., Vonk, R., Brans, R. G., van Haren, N. E., Koolschijn, P. C. M., Nuboer, V., ... & Pol, H. E. H. (2009). Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(2), 142-151.
61. World Health Organization. BNO-10 zsebkönyv. Animula, Budapest. 2004.

Bipolar affective disorder – Perspectives on Developmental Psychopathology

The prevalence of bipolar affective disorder is 3% in the general population, with a first occurrence around the age of 20-30. The first symptoms are usually rather mild, thus it is difficult to reach a decision about the diagnosis within the first years. In the past years bipolar affective disorder received increased attention because of the relatively high lifetime prevalence. Nowadays experts in the field try to reach a consensus in understanding the earlier phases of the syndrome, as earlier therapeutic interventions tend to have a better result. General developmental psychopathological factors, and gene-environment interactions or evolutionary theories can greatly contribute to early recognition and understanding of the syndrome.

The main aim of our article is to explore the possible developmental psychopathological background of bipolar affective disorder through overview of the literature on general developmental psychopathology factors, gene-environment interaction, and the evolutionary approach, which can contribute to more effective methods of treatment.

Keywords: Bipolar affective disorder, developmental psychopathology, gene-environment interaction, evolutionary theory