



Heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja – studija familija

Heritability of bipolar affective disorder – family study

Tanja Obradović*, Ružica Veličković*, Ivana Timotijević*,
Marko Andjelković†

*Institut za mentalno zdravlje, Beograd, Srbija; †Univerzitet u Beogradu,
Biološki fakultet, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bipolarni poremećaj raspoloženja je mentalni poremećaj sa poligenim tipom nasleđivanja. Za procenu veličine doprinosa genetičke varijabilnosti (varijanse) fenotipskoj varijansi koristi se heritabilnost – odnos genetičke i sredinske varijanse. Rezultati novijih studija pokazuju tendenciju opadanja vrednosti heritabilnosti bipolarnog poremećaja raspoloženja, što ukazuje na ovaj poremećaj kao na kompleksnu ponašajnu praznu karakteristiku. Cilj ovog rada bio je da se proceni doprinos genetičke varijanse fenotipskoj varijansi bipolarnog poremećaja raspoloženja, odnosno da se proceni heritabilnosti ovog poremećaja. **Metode.** Anketiranjem 80 bolesnika koji su prešli prag za bipolarni poremećaj raspoloženja, dobijene su funkcionalne informacije o članovima njihovih familija koji se nalaze u prvom stepenu srodstva sa njima (očevi, majke i rođena braća i sestre). Pomoću „Apleta za izračunavanje heritabilnosti praznih karakteristika (oboljenja)“ koji koristi regresionu analizu, procenjena je heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja i njena statistička značajnost (χ^2 test). **Rezultati.** Heritabilnost, odnosno odnos genetičke i sredinske varijanse bipolarnog poremećaja raspoloženja je 0,2 i statistički je značajno različita od nule ($p < 0,001$). **Zaključak.** Procenjen doprinos genetičke varijanse fenotipskoj varijansi bipolarnog poremećaja je nizak i iznosi 20%, dok doprinos sredinske varijanse iznosi 80%. Ovaj rezultat predstavlja doprinos shvatanju bipolarnog poremećaja raspoloženja kao kompleksne ponašajne prazne karakteristike.

Ključne reči:

psihoze, manično-depresione; nasledne osobine, zastupljenost; porodica; upitnici.

Abstract

Background/Aim. Bipolar affective disorder is mental disorder with polygenic type of heredity. Heritability – relation between genetic and environmental variance is used to estimate the level of influence of genetic variance to phenotype variance. Study results show decreasing trend in the value of heritability of bipolar affective disorder, thus indicating that this disorder is a complex behavioral threshold characteristic. Therefore, the aim of this study was to estimate the contribution of genetic variance to phenotype variance of bipolar affective disorder, i.e. to estimate heritability of this disorder. **Methods.** By the use of a questionnaire, 80 patients with over crossed threshold for bipolar affective disorder were asked for functional information about the members of their families belonging to the first degree of relation (fathers, mothers and full-sibs). By using "Applet for calculating heritability for threshold traits (disease)", and regression analysis, heritability of bipolar affective disorder as well as its statistical significance, were estimated (χ^2 test). **Results.** Heritability and relationship of genetic and environmental variance of bipolar affective disorder is 0.2 with statistically significant difference from zero ($p < 0.001$). **Conclusion.** The estimated contribution of genetic variance to phenotype variance of bipolar affective disorder is low being 20%, while the contribution of environmental variance is 80%. This result contributes to the understanding of bipolar affective disorder as a complex behavioral threshold trait.

Key words:

bipolar disorder; quantitative trait, heritable; family; questionnaires.

Uvod

Bipolarni poremećaj raspoloženja je mentalni poremećaj i poremećaj ponašanja čijim fenotipom dominira poremećaj emocija kao mentalne funkcije, odnosno poremećaj raspoloženja kao posebnog stanja emocija¹⁻³.

Bipolarni poremećaj raspoloženja eksprimira se u dve alternativne fenotipske klase: kao klasa jedinki koje nisu prešle prag (*threshold*) za bipolarni poremećaj raspoloženja, i kao klasa jedinki koje su prešle prag za bipolarni poremećaj raspoloženja⁴.

Tip nasleđivanja bipolarnog poremećaja raspoloženja je poligen⁵ što znači da fenotipskoj varijabilnosti (varijansi)

ovog poremećaja doprinose genetička varijansa i sredinska varijansa⁴. Za procenu veličine doprinosa genetičke varijanse fenotipskoj varijansi u kvantitativnoj genetici koristi se statistička konstrukcija koja se zove heritabilnost⁶.

Heritabilnost, po definiciji, jeste odnos genetičke varijanse i sredinske varijanse, $h^2 = S^2_G / S^2_E$, gde je S^2_G genetička varijansa, odnosno varijansa koja je posledica poligenog tipa nasleđivanja, a S^2_E sredinska varijansa^{6,7}.

Heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja procenjena je u različitim studijama, na različitim uzorcima jedinki koje su pripadale različitim populacijama sa različitih lokaliteta, na primer: na populaciji koju su činila 104 para blizanaca od kojih je bar jedan proband prešao prag za bipolarni poremećaj raspoloženja, od toga 37 parova bili su monozigotni i 67 parova dizigotni blizanci, sa teritorije Engleske⁸ (studija blizanaca); na populaciji koju su činila 303 para blizanaca od kojih je bar jedan proband prešao prag za bipolarni poremećaj raspoloženja, od toga 108 parova bili su monozigotni i 195 parova dizigotni blizanci koji su bili istog pola kao monozigotni, sa teritorije Norveške⁹ (studija blizanaca, takođe); na uzorku koji je činilo 40 487 jedinki: bioloških roditelja i dece, rođenih braće i sestara, polubraće i polusestara, adoptivnih roditelja i dece, od kojih su određeni probandi prešli prag za bipolarni poremećaj raspoloženja, iz preko 2 miliona familija – podaci su uzimani iz multigeneracijskog Registra švedskog zdravstvenog osiguranja od 1973. do 2004. godine (epidemiološka studija)¹⁰; na različitim uzorcima jedinki koje su prešle prag za bipolarni poremećaj raspoloženja, sa različitih lokaliteta, čija je genetička osnova ovog poremećaja, nakon studija familija, studija blizanaca i studija adopcije potvrđena u studijama vezanog nasleđivanja (*linkage* studijama) i molekularno-genetičkim istraživanjima¹¹ – revijalna studija.

Studije familija, ipak, pokazale su se kao najpodesnija metoda za istraživanje genetičke osnove bipolarnog poremećaja raspoloženja^{12,13}.

Rezultati pomenutih studija pokazuju tendenciju opadanja vrednosti heritabilnosti bipolarnog poremećaja raspoloženja, na primer: 0,85⁸; 0,77⁹; 0,64¹⁰; 0,89–0,62¹¹ što, uz poligeni tip nasleđivanja ovog poremećaja i dve alternativne fenotipske klase u kojima se on eksprimira, ukazuje na bipolarni poremećaj raspoloženja kao na kompleksnu ponašajnu praznu karakteristiku, odnosno adaptivnu karakteristiku. Naime, ponašanje je izrazito adaptivna karakteristika jedinke i, kao takvo, veoma podložno sredinskim promenama⁴ (vrednost heritabilnosti je niska). Stoga, cilj ovog rada bio je da se proceni doprinos genetičke varijanse fenotipskoj varijansi bipolarnog poremećaja raspoloženja, odnosno da se proceni heritabilnosti ovog poremećaja. Smatramo da je bitno naglasiti da, prema našim saznanjima, heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja nije nikada procenjena na uzorku jedinki koje pripadaju populaciji sa nekog našeg lokaliteta.

Metode

Ovo istraživanje obavljeno je u Centru za psihofarmakoterapiju Instituta za mentalno zdravlje u Beogradu u periodu od 10.9.2004. do 29.3.2005. godine. Početni uzorak činilo je 80 bolesnika koji su prešli prag za bipolarni poremećaj ra-

spoloženja, od toga 24 muškarca i 56 žena. Dijagnoza bipolarnog poremećaja raspoloženja postavljena je po MKB – 10 klasifikaciji mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja – Dijagnostički kriterijumi za istraživanje¹⁴. Bolesnici su imali između 20 i 63 godine, a prosečno 35,92 godine. Bolesnici su, u navedenom vremenskom periodu, lečeni u dnevnoj bolnici Instituta za mentalno zdravlje ili su dolazili na svoje redovne kontrolne preglede u ovu ustanovu. Početni uzorak bio je izabran metodom slučajnog izbora.

U istraživanju korišćena je anketa koja je, osim demografskog podatka o srodstvu članova familije sa bolesnicima, sadržala još dva pitanja koja su se odnosila na funkcionalne informacije o njihovim familijama. Funkcionalne informacije ukazuju na „medicinske probleme, emocionalno funkcionisanje i ponašanje različitih članova familije“¹⁵.

Anketa je predviđala funkcionalne informacije o članovima familija bolesnika koji se nalaze u prvom stepenu srodstva sa njima (očevi, majke, rođena braća i sestre) – ciljni uzorak. Takođe, anketa je predviđala funkcionalne informacije o članovima familija bolesnika koje se odnose na podkategoriju „Bipolarni poremećaj raspoloženja“ koja se nalazi u MKB – 10 klasifikacije mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja – Klinički opisi i dijagnostička uputstva¹.

U cilju povećanja pouzdanosti informacija, odgovore na anketna pitanja davali su bolesnici i još po jedan do dva člana njihovih familija: brat, sestra, otac, majka, supružnik i drugi. Osim toga, pregledana je medicinska dokumentacija bolesnika koja se odnosi na prisustvo bipolarnog poremećaja raspoloženja u njihovim familijama. Na kraju, konsultovani su lekari kod kojih se/su se leče/lečili bolesnici i članovi njihovih familija koji su prešli prag za bipolarni poremećaj raspoloženja.

Heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja procenjena je pomoću „Apleta za izračunavanje heritabilnosti praznih karakteristika (oboljenja)“^{16,17}. Procena heritabilnosti pomoću navedenog apleta bazira se na frekvencijama bipolarnog poremećaja raspoloženja, i to: na frekvenciji bipolarnog poremećaja raspoloženja u opštoj populaciji i na frekvenciji bipolarnog poremećaja raspoloženja u ciljnom uzorku. Za izračunavanje heritabilnosti aplet koristi formulu koja proističe iz metode procene ove statističke konstrukcije pomoću eksperimenata veštačke selekcije – $h^2 = R / S$, gde je R selekциони odgovor, a S selekциони diferencijal. Naime, aplet tretira ciljni uzorak kao veštački selekcionisani uzorak zato što je frekvencija bipolarnog poremećaja raspoloženja u njemu statistički značajno veća nego frekvencija ovog poremećaja u opštoj populaciji. Navedena formula dobijena je statističkom metodom, regresionom analizom, koju aplet koristi. Za testiranje statističke značajnosti heritabilnosti aplet koristi χ^2 test.

Ovo istraživanje sprovedeno je u skladu sa etičkim standardima Komiteta za eksperimente na ljudima i, takođe, uz saglasnost Etičkog odbora Instituta za mentalno zdravlje u Beogradu.

Rezultati

Frekvencija bipolarnog poremećaja raspoloženja u uzorku opšte populacije koja je poznata iz sumiranih epidemioloških studija^{2,18,19} i frekvencija ovog poremećaja u cilj-

nom uzorku – uzorku koji čine članovi porodice bolesnika koji su prešli prag za bipolarni poremećaj raspoloženja i koji se nalaze u prvom stepenu srodstva sa njima (očevi, majke, rođena braća i sestre), a koja je izračunata pomoću apleta navedenog u metodama prikazane su u tabeli 1.

Drugim rečima, naša studija pokazala je da je doprinos genetičke varijanse fenotipskoj varijansi kod bipolarnog poremećaja raspoloženja 0,2 (20%), a doprinos sredinske varijanse ovoj varijansi 0,8 (80%) (slika 1).

Tabela 1
Eksperimentalni uzorci i frekvencije bipolarnog poremećaja raspoloženja

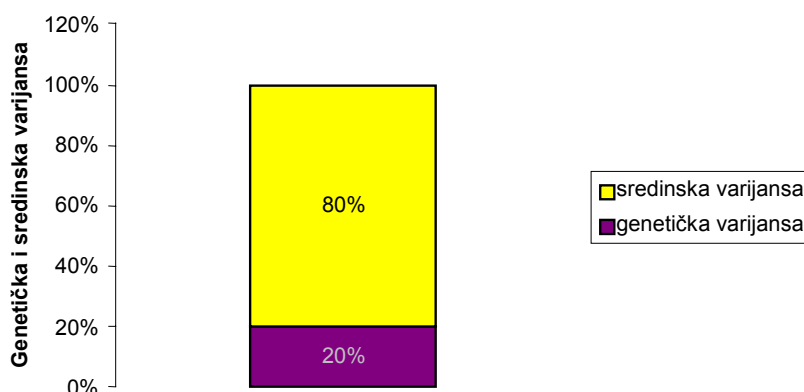
Uzorak	N_U	N_Z	N_B	f_B
Opšta populacija	1 000	975	25	0,0250
Bolesnici – startni uzorak	80	–	–	–
Roditelji	160	147	13	–
Braća i sestre	66	61	5	–
Roditelji, braća i sestre – ciljani uzorak	226	208	18	0,0796

$N = 306$ (startni uzorak + ciljani uzorak)

N_U – ukupan broj jedinki; N_Z – broj jedinki koje nisu prešle *threshold* za bipolarni poremećaj raspoloženja;

N_B – broj jedinki koje su prešle *threshold* za bipolarni poremećaj raspoloženja;

f_B – frekvencija bipolarnog poremećaja raspoloženja



Sl. 1 – Odnos genetičke i sredinske varijanse kod bipolarnog poremećaja raspoloženja

Uzimajući u obzir različite podatke o vrednosti prevalencije bipolarnog poremećaja raspoloženja iz navedenih sumiranih epidemioloških studija, kako evropskih tako i van-evropskih, i zaključke o ovim podacima koji se tiču različitih dijagnostičkih kriterijuma (ICD – 10, DSM – 4), i različitih metoda (upitnika), te pouzdanosti postavljanja dijagnoze ovog poremećaja^{2, 18–20}, smatrali smo podatak o njegovoj prevalenciji u vrednosti od 2,5% (25 od 1 000) iz druge studije¹⁸, uz princip „istorijske kontrole“, validnim za našu studiju (naša populacija, ICD – 10 dijagnostički kriterijumi koji se koriste kod nas, anketa koja je u skladu sa ICD – 10 dijagnostičkim kriterijumima).

Frekvencija u ciljnom uzorku bila je 3 puta veća nego u opštoj populaciji – $0,0796 : 0,0250 = 3,1840$. Zato se ciljani uzorak tretira kao veštački selekcionisani uzorak. Zbog apletske simulacije eksperimenta veštačke selekcije, iz ukupnog uzorka (306 jedinki) koji čine: startni uzorak – bolesnici (80 jedinki) i ciljani uzorak – očevi, majke, rođena braća i sestre bolesnika (226 jedinki), izostavljaju se bolesnici. Iz istog razloga u ciljani uzorak nisu ušla deca bolesnika koja se sa njima, takođe, nalaze u prvom stepenu srodstva.

Heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja koja je izračunata pomoću apleta navedenog u metodama, iznosi 0,2 i statistički je značajno različita od 0 ($p < 0,001$).

Diskusija

Iako je heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja procenjivana u različitim studijama – od studija porodice, preko studija blizanaca, studija adopcije, *linkage* studija, do molekularno-genetičkih istraživanja, najpodesniji alat za istraživanje genetičkih determinacija i veličine sredinskih uticaja na razvike ovog poremećaja i dalje su upravo studije porodice¹².

Moglo bi se reći da se rezultat naše studije – heritabilnost, odnosno odnos genetičke varijanse i sredinske varijanse koji iznosi 0,2, razlikuje od rezultata drugih studija u kojima je procenjivana statistička konstrukcija ovog poremećaja. Naime, heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja u drugim studijama iznosi preko 0,6, na primer: 0,64 (epidemiološka studija)¹⁰; 0,77; 0,85 (studije blizanaca)^{8, 9}; 0,62–0,89 (studije porodice, studije blizanaca, studije adopcije, *linkage* studije i molekularno-genetička istraživanja)¹¹.

U vezi sa neskladom između rezultata naše studije i rezultata drugih studija u procenjivanju heritabilnosti bipolarnog poremećaja raspoloženja bitno je ukazati na relativnost same heritabilnosti. Naime, heritabilnost je odraz kompleksnosti populacije koja je činila uzorak koji se, prema nekim autorima, mora manje ili više uprosečiti u zavisnosti od manje ili veće kompleksnosti i trenutnih sredinskih faktora koji

su na njega delovali²¹. Takođe, različitim metodama za procenu heritabilnosti dobijaju se različiti rezultati²¹.

Međutim, treba istaći da je rezultat naše studije u skladu sa trendom opadanja vrednosti heritabilnosti bipolarnog poremećaja raspoloženja u drugim studijama, na primer: 0,85⁸; 0,77⁹; 0,64¹⁰; 0,89–0,62¹¹. Takođe, Donelly²² ističe da su vrednosti heritabilnosti bipolarnog poremećaja raspoloženja veoma procenjene.

Za objašnjenje tendencije opadanja vrednosti heritabilnosti smatramo najadekvatnijim shvatanje bipolarnog poremećaja raspoloženja kao kompleksne ponašajne prazne karakteristike. Naime, ponašanje podrazumeva svaku aktivnost jedinke čiji su ciljevi vijabilitet i fertilitet što znači da je ponašanje izrazito adaptivna karakteristika jedinke. Zbog toga je ono veoma podložno sredinskim promenama, a to znači da ima nisku vrednost heritabilnosti⁴. Nadovezujući se na ovu činjenicu, Ballas²³ ističe da su jedinke koje su prešli prag za bipolarni poremećaj raspoloženja u fazi manije produktivnije i kreativnije nego jedinke koje nisu prešli prag za ovaj poremećaj. Produktivniji i kreativniji muškarci uspešniji su u takozvanoj kompeticiji između muškaraca, kao jednom od dva mehanizma seksualne selekcije kod čoveka²¹.

U svetlu shvatanja bipolarnog poremećaja raspoloženja kao kompleksne ponašajne prazne karakteristike, rezultat naše studije odgovara rezultatima drugih studija u kojima je procenjena heritabilnosti ponašajnih karakteristika. Tako su, na primer, rezultati 105 studija pokazali da je prosečna vrednost heritabilnosti različitih ponašajnih karakteristika kod životinja 0,3^{24,25}. Isti rezultati dobijeni su i prilikom procenjivanja heritabilnosti različitih ponašajnih karakteristika kod ljudi²⁶.

Iako je procenjena heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja, dobijena u ovoj studiji, niska, njena statistička značajnost sugerise da je taj genetički dobitnos sasvim dovoljan da opstane u populaciji uprkos dejstvu prirodne selekcije.

Zaključak

Procenjen doprinos genetičke varijanse fenotipskoj varijansi bipolarnog poremećaja raspoloženja, odnosno heritabilnost ovog poremećaja je niska (0,2). Naša studija predstavlja skroman doprinos shvatanju bipolarnog poremećaja raspoloženja kao kompleksne ponašajne prazne karakteristike, odnosno adaptivne karakteristike, što doprinosi razumevanju razloga opstanka ovog poremećaja u populaciji.

L I T E R A T U R A

1. *World Health Organization*. The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1993.
2. *Kaplan HI, Sadock BJ, Sadock VA*. Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/Clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 587–97.
3. *Timotijević I*. Lithium and affective disorders. 2nd ed. Belgrade: Institute of Mental Health; 2007. (Serbian)
4. *Hartl DL, Clark AG*. Principles of population genetics. 4th ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc. Publishers; 2007.
5. *Soares JC, Gershon S*. Bipolar disorders: basic mechanisms and therapeutic implications. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2000.
6. *Lush JL*. Family merit and individual merit as bases for selection. *Amer Natur* 1947; 81: 241–61, 362–79.
7. *Sokal RR, Rohlf FJ*. Biometry: The Principles and Practices of Statistics in Biological Research. 3rd ed. San Francisco: W.H. Freeman and Company; 1995.
8. *McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A*. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(5): 497–502.
9. *Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Ljygen S, Skre I, Onstad S, Oien P.A*. Heritability of bipolar spectrum disorders. Unity or heterogeneity. *J Affect Disord* 2008; 106(3): 229–40.
10. *Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al*. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373(9659): 234–9.
11. *Nöthen MM, Nieratschker V, Cichon S, Rietschel M*. New findings in the genetics of major psychoses. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12(1): 85–93.
12. *Guttman AE, Collins FS, Carmona RH*. The family history—more important than ever. *N Engl J Med* 2004; 351(22): 2333–6.
13. *Nurnberger Jr, Foroud T*. Genetics of bipolar affective disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2(2): 147–57.
14. *World Health Organization*. The ICD – 10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1993.
15. *McGoldrick M, Gerson R, Petry SS*. Genograms: Assessment and Interventions. 3rd ed. New York: WW Norton and Company Inc; 2008.
16. *Christensen K*. Online www based Animal Genetics lecture notes with many links and java applets. Copenhagen: Demeter Ict Workshop Kv; 1998 June 18–20. Available from: <http://www.husdyr.kvl.dk/htm/kc/popgen/genetik/applets/heritt.htm>
17. *Christensen K*. Population genetics. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.
18. *Maric J*. Clinical psychiatry. 11th. ed. Belgrade: Megraf; 2005. (Serbian)
19. *Carta MG, Angst J*. Epidemiological and clinical aspects of bipolar disorders: controversies or a common need to redefine the aims and methodological aspects of surveys. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1(1): 4.
20. *Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR, Weissman M, Reed M, Davies M et al*. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(1): 178–80.
21. *Keller MC, Miller G*. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: Which evolutionary genetic model work best? *Behav Brain Sci* 2006; 29(4): 385–452.
22. *Donnelly P*. Progress and challenges in genome-wide association studies in humans. *Nature* 2008; 456(7223): 728–31.
23. *Ballas P*. Bipolar affective disorder. 1st ed. Philadelphia: Department of Psychiatry, Thomas Jefferson University Hospital; 2006.
24. *Andelković M, Marinković D*. Selection for copulation ability of *Drosophila subobscura* in the absence of light. *Behav Genet* 1983; 13(4): 411–9.
25. *Mousseau TA, Roff DA*. Natural selection and the heritability of fitness components. *Heredity* 1987; 59(Pt 2): 181–97.
26. *Plomin R, De Fries JC, McClearn GE, McGuffin P*. Behavioral genetics. 5th ed. New York: Worth Publishers; 2008.

Primljen 14. VII 2010.
Revidiran 21. X 2010.
Prihvaćen 17. XI 2010.