

**Praca oryginalna**

*Original paper*

ALEKSANDRA SUWALSKA<sup>1</sup>, JANUSZ RYBAKOWSKI<sup>1</sup>, MONIKA DMITRZAK-WĘGLARZ<sup>2</sup>, PIOTR CZERSKI<sup>2</sup>, MARIA SKIBIŃSKA<sup>2</sup>, ANNA LESZCZYŃSKA-RODZIEWICZ<sup>1</sup>, AGNIESZKA PERMODA-OSIP<sup>1</sup>, JOANNA HAUSER<sup>1,2</sup>

**Działanie profilaktyczne litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a polimorfizmy genów receptorów dopaminergicznych typu 2**

*Prophylactic efficacy of lithium in patients with bipolar affective disorder and polymorphisms of dopamine receptors genes type D2*

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

<sup>2</sup>Pracownia Genetyki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Poznaniu

**STRESZCZENIE**

**Cel pracy:** praca ma na celu badanie ewentualnych asocjacji pomiędzy polimorfizmami genów receptorów dopaminergicznych typu 2 (DRD2, DRD3 i DRD4) a skutecznością profilaktyczną węglanu litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

**Materiał i metody:** badaniami objęto 92 osoby (38 mężczyzn i 54 kobiety, średni wiek  $54,2 \pm 11,8$  lat) z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej. Średnia długość leczenia litem wynosiła  $14,6 \pm 7,5$  lat (zakres 5-32 lata). Lit stosowano w dawkach zapewniających stężenie w surowicy 0,5-0,8 mmol/l. Pacjentów podzielono na 3 grupy, w zależności od skuteczności profilaktycznego działania węglanu litu: chorzy z bardzo dobrym wynikiem leczenia litem (excellent lithium responders, n=23), z częściową poprawą w trakcie terapii litem (partial lithium responders, n=47) oraz pacjentów nie wykazujących korzystnego efektu litu (lithium non-responders, n=22).

**Wyniki:** nie stwierdzono zależności pomiędzy badanymi polimorfizmami genów receptorów dopaminergicznych DRD2, DRD3 i DRD4, a jakością profilaktycznego działania węglanu litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową.

**SUMMARY**

**Objectives:** the present study was aimed to investigate possible associations between polymorphisms of dopamine receptors genes type D2 (DRD2, DRD3 and DRD4) and prophylactic efficacy of lithium treatment in patients with bipolar affective disorder.

**Material and methods:** ninety two patients (54 female, 38 male) diagnosed with bipolar affective disorder. Mean duration of lithium treatment was  $14,6 \pm 7,5$  years (range 5-32 years), and lithium dosage was adjusted to maintain lithium level in the range 0.5-0.8 mmol/l. Patients were divided into three subgroups based on lithium efficacy: excellent lithium responders (n=23), partial responders (n=47) and non-responders (n=22).

**Results:** no association between studied polymorphisms of dopamine receptors genes DRD2, DRD3, DRD3 and lithium efficacy was found in our group of patients with bipolar affective disorder.

---

**Słowa kluczowe:** choroba afektywna dwubiegunowa, węglan litu, receptory dopaminergiczne DRD2, DRD3, DRD4

**Key words:** bipolar affective illness, lithium carbonate, dopamine receptors DRD2, DRD3, DRD4

---

## WSTĘP

Prowadzone w ostatnich latach badania farmakogenetyczne nad profilaktyką litem w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD) wskazują na związek pomiędzy jakością działania profilaktycznego węglanu litu, a polimorfizmem genów dotyczących układów neuroprzebiegów i sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Opisywano związek między efektem profilaktyki litem a polimorfizmem genów związanych z przekazywaniem serotonergicznym: genu hydroksylazy tryptofanu (34) i genu transportera serotoniny (35, 29). Badania naszego ośrodka wskazują na związek polimorfizmu genu czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) (30) i skuteczności profilaktycznej litu w CHAD

Układ dopaminergiczny prawdopodobnie odgrywa rolę w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej i mechanizmie przeciwmianikalnego i profilaktycznego działania litu (41, 4, 7, 6). Szereg badań potwierdziło zdolność litu do blokowania zarówno behawioralnych jak i biochemicznych przejawów nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych (8, 38, 10). Wyniki badań przedklinicznych (17) wskazują, że lit może powodować zmiany konformacyjne receptorów dopaminergicznych D2. Wykazano jednak, że przewlekłe podawanie litu nie miało wpływu na gęstość receptorów D2 w mózgu szczura (3). Wyniki badań autorów amerykańskich (5) sugerują, że down-regulacja przekazywania poprzez receptory typu D2 związane z fosfolipazą A2 może mieć znaczenie dla terapeutycznego działania węglanu litu w CHAD. W badaniu Fazli-Tabaei i wsp. (2002) (12) przewlekłe podawanie litu zmniejszało odpowiedź na apomorfinę, a jej blokada przez podanie sulpirydu (antagonisty receptora D2) lecz nie SCH23390 (antagonisty receptora D1) była wzmożona u zwierząt przewlekłe pobierających lit, co wskazuje na zmiany odpowiedzi receptora D2.

Badania genetyczno-molekularne układu dopaminergicznego dotyczą w dużej mierze receptorów dopaminergicznych. Receptory dopaminergiczne dzieli się na receptory typu D1 (receptory DRD1 and DRD5) i typu D2 (receptory DRD2, DRD3 i DRD4). Dla genów wszystkich receptorów opisywano polimorfizmy, choć znaczenie funkcjonalne większości wariantów jest zwykle niewielkie (19).

Badania genetyczne związków pomiędzy chorobą afektywną dwubiegunową, a układem dopaminergicznym nie przyniosły jednoznacznych wyników. W większości prac nie stwierdzono związku

polimorfizmów genów receptorów dopaminergicznych D1, D2, D3 z CHAD (31), ale są też doniesienia pozytywne.

W dawniejszych badaniach nie stwierdzono związku polimorfizmu receptora D1 z chorobą afektywną dwubiegunową, natomiast w doniesieniach ostatnich lat wskazuje się na taką asocjację (11, 36). W badaniu przeprowadzonym w ośrodku poznańskim stwierdzono również związek między polimorfizmem genu DRD1 i skutecznością węglanu litu (37).

W badaniu przeprowadzonym w populacji polskiej nie stwierdzono związku pomiędzy polimorfizmami receptorów dopaminergicznych typu D2 a chorobą afektywną dwubiegunową (22). Badania asocjacji między CHAD i polimorfizmami w promotorze genu DRD2, Ser311Cys i TaqIA przyniosły negatywne rezultaty (13, 9, 18).

Opisywano natomiast asocjację między polimorfizmem genu DRD3 a CHAD (27), choć niektóre badania przyniosły wyniki negatywne (25). Spośród polimorfizmów tego genu najwięcej badań poświęcono polimorfizmowi Ser 9Gly, w którym zmiana nukleotydu w kodonie 9 prowadzi do zastąpienia seryny glicyną w N-końcowej, zewnątrzkomórkowej domenie receptora (21). Wariant Gly/Gly ma istotnie większe powinowactwo do dopaminy niż pozostałe warianty (24).

Opisywano szereg polimorfizmów genu receptora dopaminergicznego DRD4. Jednym z nich jest polimorfizm typu VNTR w egzonie 3 o powtarzalnym motywie długości 48 pz w rejonie kodującym trzecią pętlę cytoplazmatyczną. Ten polimorfizm nie wykazuje związku z CHAD (23). Opisano również funkcjonalny polimorfizm DRD4 w odcinku promotora (-521C/T), w którym allel -521C ma 40% mniejszą aktywność transkrypcyjną niż -521T (26). Polimorfizm -521 C/T również nie wykazywał asocjacji z chorobą afektywną dwubiegunową (22).

W dotychczasowych badaniach genetyczno-molekularnych nie stwierdzono związku między polimorfizmami genów receptorów dopaminergicznych DRD2, DRD3 oraz DRD4 a efektem leczenia litem (33, 32). Serretti i wsp. (32) badali polimorfizm charakteryzujący się zmienną liczbą powtórzeń tandemowych (VNTR) genu DRD2 zlokalizowany w intronie pomiędzy kodującymi egzonami 2 i 3 oraz polimorfizm polegający na substytucji nukleotydowej w kodonie 311 prowadzącej do zastąpienia seryny cysteiną (Ser311Cys), nie stwierdzając asocjacji pomiędzy badanymi polimorfizmami genu DRD2 i efektem stosowania litu. Autorzy z tej grupy badawczej poszukiwali również związku polimorfizmu typu VNTR receptora DRD4 i sku-

teczności profilaktycznej węglanu litu, uzyskując negatywne rezultaty.

Celem pracy jest badanie ewentualnego związku pomiędzy profilaktycznym działaniem węglanu litu w grupie pacjentów ze szczegółowo określonym efektem leczenia a polimorfizmami genów kodujących receptory dopaminergiczne DRD2, DRD3 i DRD4.

## MATERIAŁ I METODA

### Osoby badane

Badaniem objęto 92 pacjentów (38 mężczyzn i 54 kobiety, średni wiek  $54,2 \pm 11,8$ ) leczonych w Poradni Przyklinicznej Katedry Psychiatrii oraz Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej wg kryteriów diagnostycznych ICD-10 (1992) i DSM-IV (1994), przyjmujących w celach profilaktycznych węglan litu. Długość leczenia litem wynosiła przynajmniej 5 lat (zakres od 5 do 32 lat – średnio  $14,6 \pm 7,5$  lat). Stosowano węglan litu w dawce 500-1500 mg pod kontrolą stężenia w surowicy, które wynosiło 0,5-0,8 mmol/l.

Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Poznaniu. Wszystkie osoby zostały włączone do badań po wyrażeniu pisemnej zgody.

Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy w oparciu o trzystopniową ocenę jakości efektu profilaktycznego węglanu litu.

1. Efekt całkowity – pacjenci z bardzo dobrymi wynikami leczenia litem (excellent lithium responders – ER) – w trakcie leczenia nie występowały epizody afektywne (15).

2. Efekt częściowy – pacjenci z częściową poprawą (partial responders – PR) – przynajmniej

50% redukcja wskaźnika liczby epizodów (liczba epizodów afektywnych w ciągu jednego roku) w czasie leczenia litem w porównaniu do okresu sprzed kuracji.

3. Brak poprawy (non-responders – NR) – pacjenci nie spełniający w/w kryteriów.

Jako kryterium nawrotu w trakcie leczenia litem przyjęto wystąpienie objawów afektywnych o nasileniu wymagającym leczenia neuroleptykami lub lekami przeciwdepresyjnymi.

### Genotypowanie

Genotypowanie polimorfizmów -141C ins/del receptora DRD2 (2), Ser 9Gly receptora DRD3 (21) oraz -521 C/T receptora DRD4 (28) przeprowadzono według metodyki opisanej w innych badaniach (2, 21, 28, 16).

### Analiza statystyczna

Dane analizowano przy zastosowaniu testów  $\chi^2$ , testu U Manna-Whitneya oraz ANOVA Kruskala-Wallis przy użyciu pakietu statystycznego Statistica 7. Zgodność rozkładu genotypów z prawem Hardy'ego-Weinberga analizowano przy użyciu programu „Utility Programs For Analysis Of Genetic Linkage”.

## WYNIKI

W badanej grupie 23 osoby (25%) nie miały epizodów afektywnych w trakcie leczenia litem (tzw. *excellent responders*), 47 osób (51,1%) wykazywało częściową poprawę, pozostałe 22 osoby nie wykazywały korzystnego efektu leczenia litem. Charakterystykę kliniczną badanej grupy i poszczególnych podgrup pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.** Charakterystyka badanej grupy

	<b>Total n=92 100%</b>	<b>ER n=23 25%</b>	<b>PR n=47 51,1%</b>	<b>NR n=22 23,9%</b>
Wiek [średnia $\pm$ SD]	54,2 $\pm$ 11,8	57,1 $\pm$ 13,0	51,7 $\pm$ 11,7	56,4 $\pm$ 10,0
Płeć [kobiety : mężczyźni]	54:38	13:10	29:18	12:10
Wiek początku choroby [średnia $\pm$ SD]	29,9 $\pm$ 9,3	30,4 $\pm$ 9,1	29,5 $\pm$ 9,8	30,2 $\pm$ 9,0
Czas trwania choroby przed włączeniem litu [średnia $\pm$ SD]	8,2 $\pm$ 7,8	10,6 $\pm$ 10,0	5,8 $\pm$ 5,3	10,7 $\pm$ 8,4
Długość terapii litem [średnia $\pm$ SD]	14,6 $\pm$ 7,5	14,6 $\pm$ 7,5	15,2 $\pm$ 8,1	13,3 $\pm$ 6,0
L. epizodów przed włączeniem litu	6,3 $\pm$ 4,3	7,2 $\pm$ 3,7	5,7 $\pm$ 4,4	6,7 $\pm$ 4,6
L. epizodów w trakcie kuracji litem	3,5 $\pm$ 4,2	0	3,4 $\pm$ 2,7	8,1 $\pm$ 5,2

ER – excellent lithium responders – pacjenci z bardzo dobrym wynikiem stosowania litu (bez epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu)

PR – partial lithium responders – pacjenci z częściową poprawą (przynajmniej 50% zmniejszenie wskaźnika epizodów afektywnych w trakcie pobierania litu w porównaniu z okresem sprzed włączenia litu)

NR – lithium non-responders – pacjenci nie wykazujący korzystnego efektu litu (redukcja wskaźnika epizodów wynosiła mniej niż 50% w porównaniu z okresem sprzed litu)

Badane grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, proporcji płci, liczby nawrotów przed włączeniem kuracji litu oraz długości stosowania litu. U pacjentów z bardzo dobrym efektem litu i bez korzystnego działania litu czas trwania choroby przed rozpoczęciem kuracji litem był istotnie krótszy niż u chorych z częściową poprawą.

Rozkład genotypów w badanej grupie pacjentów był zgodny z prawem Hardy'ego-Weinberga.

### GEN RECEPTORA DRD2

Badano polimorfizm -141C Ins/Del zlokalizowany w rejonie promotora genu DRD2 i wpływający na jego ekspresję (2). Polega on na jednonukleotydowej insercji/delecji cytozyny w pozycji -141. Rozkład alleli ins i del oraz genotypów ins/ins i ins/del w badanych grupach pacjentów podano w tabeli 2.

W badanej grupie nie stwierdzono obecności genotypu del/del, co wynika z naturalnie rzadkiego jego występowania. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości genotypów i alleli w poszczególnych

grupach wykazujących różną skuteczność profilaktycznego działania węglanu litu. Nie znaleziono również statystycznie istotnych różnic porównując połączoną grupę pacjentów z poprawą (ER + PR) z grupą pacjentów bez poprawy (NR) pod względem częstości genotypów oraz alleli.

### GEN RECEPTORA DRD3

Badano związek polimorfizmu Ser 9Gly genu DRD2. Wyniki badania przedstawiono w tabeli 3.

Częstość alleli i genotypów genu DRD3 nie różniła się istotnie statystycznie w poszczególnych grupach chorych z CHAD leczonych węglanem litu. Podobnie asocjacji polimorfizmu genu DRD3 i skuteczności profilaktycznej węglanu litu nie obserwowali Seretti i wsp. (1998) (33).

### GEN RECEPTORA DRD4

Badano asocjację polimorfizmu - 521 C/T genu DRD4 i skuteczności litu, wyniki badania przedstawiono w tabeli 4.

**Tabela 2.** Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmu -141 ins/del receptora DRD2 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych węglanem litu

Podgrupa	Allele		Genotypy		
	ins	del	ins/ins	ins/del	del/del
ER 23	44 95,6%	2 4,4%	21 91,3%	2 8,7%	0
PR 47	84 89,4%	10 10,6%	37 78,7%	10 21,3%	0
NR 22	40 90,9%	4 9,1%	18 81,8%	4 18,2%	0
ER+PR 70	128 91,4%	12 8,6%	58 82,9%	12 17,1%	0

Różnica między ER+PR vs NR  $p=0,911$  dla genotypów,  $p=0,842$  dla alleli

**Tabela 3.** Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmu Ser 9Gly receptora DRD3 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych węglanem litu

Podgrupa	Allele		Genotypy		
	Ser	Gly	Ser/Ser	Ser/Gly	Gly/Gly
ER 23	32 69,6%	14 30,4%	10 43,5%	12 52,2%	1 4,3%
PR 47	67 71,3%	27 28,7%	23 48,9%	21 44,7%	3 6,4%
NR 22	29 65,9%	15 34,1%	9 40,9%	11 50%	2 9,1%
ER+PR 70	99 70,7%	41 29,3%	33 47,1%	33 47,1%	4 5,8%

Różnica między ER+PR vs NR  $p=0,793$  dla genotypów,  $p=0,546$  dla alleli

**Tabela 4.** Porównanie liczebności genotypów i alleli polimorfizmu -521C/T receptora DRD4 u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych węglanem litu

Podgrupa	Allele		Genotypy		
	C	T	C/C	C/T	T/T
ER	22	24	3	16	4
23	47,8%	52,2%	13,0%	69,6%	17,4%
PR	45	49	12	21	14
47	47,9%	52,1%	25,5%	44,7%	29,8%
NR	21	23	6	9	7
22	47,7%	52,3%	27,3%	40,9%	31,8%
ER+PR	67	73	15	37	18
70	47,9%	52,1%	21,4%	52,9%	25,7%

Różnica między ER+PR vs NR  $p=0,958$  dla genotypów,  $p=0,619$  dla alleli

W badanej grupie nie stwierdzono istotnych różnic w częstości genotypów i alleli w poszczególnych grupach wykazujących różną skuteczność profilaktycznego działania węglanu litu. Nie znaleziono również statystycznie istotnych różnic porównując połączoną grupę pacjentów z poprawą (ER + PR) z grupą pacjentów bez poprawy (NR) pod względem częstości genotypów oraz alleli.

## DYSKUSJA

Doniesienie to stanowi pierwsze badanie związku skuteczności profilaktycznej węglanu litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej i układu dopaminergicznego dotyczącego receptorów D2, D3 i D4 przeprowadzone w populacji polskiej. Nie stwierdziliśmy związku pomiędzy polimorfizmami genów DRD2, DRD3 i DRD4 a skutecznością profilaktyki węglanem litu. Podobnie negatywne wyniki przyniosły badania Serrettiego i wsp. (33, 32). Grupa autorów włoskich nie stwierdziła asocjacji genów receptorów dopaminergicznego DRD3, DRD2 i DRD4 i efektu profilaktycznego litu również po uwzględnieniu czynników mogących wpływać na wynik badania, takich jak: wiek, typ choroby (grupa pacjentów badana przez Serrettiego i wsp. obejmowała osoby zarówno z chorobą afektywną dwubiegunową jak i jednobiegunową), obciążenie rodzinne, wiek na początku choroby, długość kuracji litem.

Nasze badanie nie stanowi replikacji badania Serrettiego i wsp., jako że w zakresie genów receptora dopaminergicznego DRD2 i DRD4 badaniami objęliśmy inne polimorfizmy. Różnice dotyczą również populacji badanej: Serretti i wsp. przeprowadzili badanie prospektywne, obserwując badanych chorych przez okres wynoszący średnio 49-53 miesięcy.

Nasze badanie miało charakter retrospektywny, a okres obserwacji był znacznie dłuższy – średnio 14,6 roku.

Negatywne wyniki uzyskane przez nas i przez grupę badaczy włoskich pozostają w zgodności z opinią Yathama (2002) (42), że leki normotymiczne, takie jak lit, karbamazepina i pochodne kwasu walproinowego nie blokują bezpośrednio receptorów typu D2, a tym samym mogą działać w oparciu o inny mechanizm, taki jak wpływ na układ drugich przekaźników aktywowany przez receptory typu D2.

Uzyskane wyniki nie podważają możliwości udziału układu dopaminergicznego w mechanizmie działania litu. Badana grupa jest niezbyt liczna, przeprowadziliśmy badania jedynie wybranych polimorfizmów receptorów typu D2. Wydaje się celowe badanie związku skuteczności profilaktycznej węglanu litu u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową i innych polimorfizmów genów tych receptorów, jak również polimorfizmów genu receptora dopaminowego DRD1 i transportera dopaminy. Przemawiają za tym m.in. wyniki pracy Gottberga i wsp. (1988) (14), którzy w badaniu wpływu litu na korowe receptory dopaminergiczne stwierdzili, że mediatorem zmian wrażliwości na agonistów dopaminy są receptory dopaminergiczne D1. Na celowość badań związku polimorfizmu genu receptora dopaminergicznego DRD1 i skuteczności profilaktycznej węglanu litu wskazują również wyniki badań przeprowadzonych w ośrodku poznańskim (11), sugerujące rolę polimorfizmu tego genu w patogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej w populacji polskiej oraz wskazujących na związek polimorfizmu tego genu z wynikami leczenia profilaktycznego litem (37)

*Praca wykonana w ramach grantów KBN No 2P05B 01226 i 2P05B 044 30.*

## PIŚMIENNICTWO

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM IV) 1994, Washington DC, APA.
- Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 577-582.
- Baba S, Watanabe S. Changes in dopamine<sub>2</sub> and serotonin<sub>2</sub> receptors in rat brain after long-term verapamil treatment: comparison of verapamil and lithium. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1991; 45: 95-102.
- Barnes JC, Costall B, Domeney AM, Naylor RJ. Lithium and bupropion antagonise the phasic changes in locomotor activity caused by dopamine infused into rat nucleus accumbens. *Psychopharmacol* 1986; 89: 311-316.
- Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration to unanesthetized rats attenuates brain dopamine D<sub>2</sub>-like receptor-initiated signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1064-1075.
- Carli M, Anand-Srivastava MB, Molina-Holgado E, Dewar KM, Reader TA. Effects of chronic lithium treatments on central dopaminergic receptor systems: G proteins as possible targets. *Neurochem Int* 1994; 24: 13-22.
- Carli M, Morissette M, Hebert C, Di Paolo T, Leader TA. Effects of a chronic lithium treatment on central dopamine neurotransmitters. *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 391-397.
- Corbella B, Vieta E. Molecular targets of lithium action. *Acta Neuropsychiatrica* 2003; 15: 316-340.
- Craddock N, Roberts Q, Williams N, McGuffin P, Owen MJ. Association study of bipolar disorder using a functional polymorphism (Ser311>Cys) in the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene. *Psychiatr Genet* 1995; 5: 63-65.
- D'Aquila PS, Collu M, Devoto P, Serra G. Chronic lithium chloride fails to prevent imipramine-induced sensitization to the dopamine D<sub>2</sub>-like receptor agonist quinpirole. *Eur J Pharmacol* 2000; 395: 157-160.
- Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski JK, Słopien A, Czerski PM, Leszczyńska-Rodziewicz A, Kapelski P i wsp. Dopamine receptor D<sub>1</sub> gene -48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population. *Neuropsychobiology* 2006; 53(1): 46-50.
- Fazli-Tabaei S, Yahyavi SH, Zarrindast MR. Effects of lithium carbonate on apomorphine-induced sniffing behaviour in rats. *Pharmacol Toxicol* 2002; 91: 135-139.
- Furlong RA, Coleman TA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES i wsp. No association of a functional polymorphism in the dopamine D<sub>2</sub> receptor promoter region with bipolar or unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 1998; 81: 385-387.
- Gottberg E, Montreuil B, Reader TA. Acute effects of lithium on dopaminergic responses: iontophoretic studies in the rat visual cortex. *Synapse* 1988; 2: 442-449.
- Grof P. Excellent lithium responders: People whose lives have been changed by lithium prophylaxis. W: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW. (red.) *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research*. Cheshire, Connecticut: Weidner Publishing Group, 1998; 36-51.
- Jonsson EG, Ivo R, Forslund K, Mattila-Evenden M, Rylander G, Cichon S. No association between a promoter dopamine D<sub>4</sub> receptor gene variant and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001; 105(6): 525-528.
- Kameda K, Miura J, Suzuki K, Kusumi I, Tanaka T, Koyama T. Effects of lithium on dopamine D<sub>2</sub> receptor expression in the rat brain striatum. *J Neural Transm* 2001; 108: 321-334.
- Kelsoe JR, Kristbjarnarson H, Bergesch P, Shilling P, Hirsch S, Mirow A i wsp. A genetic linkage study of bipolar disorder and 13 markers on chromosome 11 including the D<sub>2</sub> dopamine receptor. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9: 293-301.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I i wsp. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442-473.
- Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. *Badawcze kryteria diagnostyczne*. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”, Kraków-Warszawa, 1998.
- Lannfelt L, Sokoloff P, Martres M, Pilon C, Giros B, Jonsen E i wsp. Amino-acid substitution in the dopamine D<sub>3</sub> receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatr Genet* 1992; 2: 249-256.
- Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Czerski P, Zakrzewska M i wsp. Lack of association between polymorphisms of dopamine receptors, type D<sub>2</sub>, and bipolar affective illness in a Polish population. *Med Sci Monit* 2005; 11: CR289-CR295.
- Lim LC, Nothen MM, Korner J, Rietschel M, Castle D, Hunt N i wsp. No evidence of association between dopamine D<sub>4</sub> receptor variants and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1994; 54: 259-263.
- Lundstrom K, Turpin MP. Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D<sub>3</sub> receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 225: 1068-1072.
- Massat I, Souery D, Del-Favero J, Van Gestel S, Serretti A, Macciardi F i wsp. Positive association of dopamine D<sub>2</sub> receptor polymorphism with bipolar affective disorder in a European Multicenter Association Study of affective disorders. *Am J Med Genet* 2002; 114: 177-185.
- Okuyama Y, Ishiguro H, Toru M, Arinami T. A genetic polymorphism in the promoter region of DRD<sub>4</sub> associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 292-295.
- Parsian A, Chakraverty S, Todd RD. Possible association between the dopamine D<sub>3</sub> receptor gene and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1995; 60: 234-237.
- Ronai Z, Barta C, Guttman A, Lakatos K, Gervai J, Staub M i wsp. Genotyping the -521C/T functional polymorphism in the promoter region of dopamine D<sub>4</sub> receptor (DRD<sub>4</sub>) gene. *Electrophoresis* 2001; 22: 1102-1105.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005a; 57: 124-127.
- Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Permoda A i wsp. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005b; 38: 166-170.
- Savoie C, Laurent C, Amadeo S, Gheysen F, Leboyer M, Lejeune J i wsp. No association between dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, and D<sub>3</sub> receptor genes and manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 644-647.
- Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Di Bella D, Catalano M i wsp. Dopamine receptor D<sub>2</sub> and D<sub>4</sub> genes, GABA-

- (A) alpha-1 subunit genes and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Psychiatry Res* 1999a; 30: 7-19.
33. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Franchini L, Smeraldi E. Dopamine receptor D3 gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 125-129.
34. Serretti A, Lilli R, Lorenzi C, Gasperini M, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res* 1999b; 33: 371-317.
35. Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J* 2001;1(1): 71-77.
36. Severino G, Congiu D, Serreli C, De Lisa R, Chillotti C, Del Zompo M i wsp. A48G polymorphism in the D1 receptor genes associated with bipolar I disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134(1): 37-8.
37. Słopeń A, Dmitrzak-Węglarz M, Suwalska A, Czerski PM, Leszczyńska-Rodziewicz A, Skibińska i wsp. Prophylactic effect of lithium in bipolar disorder in relation to DRD1 and DAT genotypes. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (Suppl 3): 407.
38. Swerdlow NR, Lee D, Koob GF, Vaccarino FJ. Effects of chronic dietary lithium on behavioral indices of dopamine denervation supersensitivity in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985; 235: 324-329.
39. Tarazi FI, Baldessarini RJ. Brain dopamine D(4) receptors: basic and clinical status. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 41-58.
40. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization 1992.
41. Willner P. Dopaminergic mechanisms in depression and mania. W: Bloom F, Kupfer D (red.). *Psychopharmacology, the Fourth Generation of Progress*. Raven Press, New York 1995.
42. Yatham LN. The role of novel antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (Suppl 3): 10-14.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Aleksandra Suwalska*

*Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej*

*ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań*

*tel. (061) 8475087, fax. (061) 8480392,*

*E-mail autora korespondującego: asuwalska@amp.edu.pl*

---