

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii

Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

AGNIESZKA PERMODA-OSIP, JANUSZ RYBAKOWSKI

Biologiczne mechanizmy działania litu w kontekście efektu normotymicznego

Biological mechanisms of lithium action in the context of mood-stabilizing effect

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

W pracy podjęto próbę podsumowania wiedzy na temat mechanizmów działania litu, najstarszego leku normotymicznego, stosowanego w leczeniu i profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD). Obecne badania neurobiologiczne i molekularno-genetyczne umożliwiają lepsze zrozumienie mechanizmu efektu profilaktycznego litu w CHAD. Lit wpływa na transport przez błony komórkowe, stymulując m.in. aktywność adenylozotryfosfatazy sodowo-potasowej (ATP-azy) i wywierając działanie stabilizujące poziom sodu wewnątrzkomórkowego. W zakresie działania na neuroprzeźnaczność, istotny jest wpływ litu na układ serotonergiczny (wzrost syntezy serotoniny, hamowanie receptora 5HT_{2A}, selektywna modyfikacja receptorów 5HT_{2A/2C} i 5HT_{1B}), na przeźnaczność dopaminergiczną (blokowanie nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych, zmiany konformacyjne receptorów dopaminergicznych typu D₂), na przeźnaczność noradrenergiczną (zwiększenie inaktywacji noradrenaliny i zmniejszenie dostępności tego neuroprzeźcznika na synapsach), i na przeźnaczność glutaminergiczną i GABA-ergiczną (zmniejszenie pod wpływem litu poziomu kwasu glutaminowego w jądrach podstawy, a zwiększenie poziomu GABA w korze przedczołowej). Szczególnie znaczącą rolę przypisuje się działaniu litu na układ „drugich” przeźczników, zwłaszcza na układ fosfatydoinozytoli (PI), jak również na układ cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP). Działanie to może mieć bezpośredni związek z mechanizmami patogenetycznymi CHAD oraz mechanizmami działania innych leków normotymicznych I generacji (karbamazepiny, walproinianów). W pracy opisano także procesy związane z działaniem neuroprotektynowym litu, takie, jak aktywacja czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF), zwiększanie stężenia białka bcl-2 oraz hamowanie kinazy syntazy glikogenowej (GSK-3 beta). Przedstawiono dowody na udział niektórych procesów w mechanizmie działania profilaktycznego litu, uzyskane na podstawie własnych badań genetyczno-molekularnych wykonanych u chorych wykazujących różną skuteczność profilaktyczną litu. W końcowym rozdziale omówiono niektóre aspekty wpływu immunomodulacyjnego i przeciwwirusowego litu, które mogą mieć też znaczenie dla normotymicznego działania tego jonu w CHAD.

SUMMARY

In this paper, the attempt was made of summing up the knowledge on the mechanisms of action of lithium – the oldest normothymic drug used for the treatment and prophylaxis of bipolar affective illness. Current neurobiological and molecular genetic studies enable better understanding of the mechanism of prophylactic effect of lithium in bipolar patients. Lithium influences cell membrane transport, among others by stimulating the activity of sodium-potassium adenosine triphosphate (ATPase) and by stabilizing intracellular sodium level. As to its effect on neurotransmission, lithium exerts a significant effect on serotonergic system (an increase of serotonin synthesis, 5HT_{2A} receptor inhibition, selective modification of 5HT_{2A/2C} and 5HT_{1B} receptors), on dopaminergic transmission (blocking dopaminergic receptor hypersensitivity, conformational alterations of dopamine D₂ receptors), on noradrenergic transmission (increasing noradrenaline inactivation and reducing an availability of this neurotransmitter on synapses), and on glutaminergic and GABA-ergic transmission (lithium-induced reduction of glutaminic acid in basal ganglia, and an increase of GABA levels in prefrontal cortex). Especially important role has been assumed for lithium effect on second messenger systems, particularly on phosphatidylinositol and cyclic adenosinomonophosphate (cAMP). This effect may be intimately linked to pathogenic mechanisms of bipolar illness as well as to mechanisms of other first generation mood stabilizing drugs (carbamazepine, valproates). In the paper, the processes connected with neuroprotective action of lithium such as activation of the brain-

derived neurotrophic factor (BDNF), an increase of bcl-2 protein concentration and inhibition of glycogen synthase kinase (GSK-3) have been also described. The evidence has been presented for the role of some processes in the mechanism of lithium prophylactic effect, obtained on the basis of own molecular-genetic studies in patients with different prophylactic effect of lithium. In the final chapter, some aspect of immunomodulatory and anti-viral effects of lithium have been discussed which may be of significance for normothymic effect of this ion in bipolar illness.

Słowa kluczowe: lit, choroba afektywna dwubiegunowa, neuroprzeżywalność, układ fosfatydyloinozytoli, neuroprotekcja, immunomodulacja

Key words: lithium, bipolar affective illness, neurotransmission, phosphatidylinositol system, neuroprotection, immunomodulation

WSTĘP

W leczeniu i profilaktyce choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD) stosuje się leki normotymiczne. Ich celem jest działanie lecznicze i profilaktyczne na oba bieguny psychopatologiczne tej choroby. Za lek normotymiczny można uznać środek, który ma działanie lecznicze w manii lub depresji albo w obu tych stanach i jednocześnie nie wpływa na pojawienie się ani manii, ani depresji. Dodatkowym kryterium może być dowód na profilaktyczne działanie danego środka (zapobieganie nawrotom choroby) na podstawie co najmniej rocznej obserwacji. Według nowych kryteriów leki normotymiczne można podzielić na leki pierwszej generacji (sole litu, karbamazepina i walproniany) i drugiej generacji (lamotrygina i atypowe neuroleptyki: klozapina, olanzapina, risperidon, kwetiapina i aripiprazol) (Rybakowski 2007, 2008).

Do współczesnej terapii psychiatrycznej węgiel litu został wprowadzony w końcu lat czterdziestych ubiegłego stulecia przez Johna Cade – psychiatrę z Melbourne (Cade, 1949). W latach sześćdziesiątych ubiegłego wieku pojawiły się obserwacje dotyczące zapobiegania przez lit nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (Hartigan i wsp., 1963; Baastrup i wsp., 1964). W następnym dziesięcioleciu w licznych badaniach, kontrolowanych podaniem placebo, potwierdzono działanie normotymiczne litu (Goodwin i wsp., 1969; Stallone i wsp., 1973; Coppen i wsp., 1973; Naylor i wsp., 1974). Wyniki te zostały potwierdzone na polskiej populacji w połowie lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia (Rybakowski i wsp., 1974).

Również w latach siedemdziesiątych rozpoczęto pierwsze badania nad mechanizmem działania litu. Haas i wsp. (1975) opisali na przykładzie erytrocytu model wydalania litu z krwinki czerwonej za pomocą tzw. przeciwtransportu lit-sód.

Lata osiemdziesiąte przyniosły informacje o działaniu litu potencjalizującym efekt leków przeciwdepresyjnych (De Montigny i wsp., 1981; Rybakowski i Matkowski, 1987), a także o jego działaniu przeciw-wirusowym (Skinner i wsp., 1980), antysuicydalnym (Barraclough, 1972; Causemann i Muller-Oerlinhausen,

1988) i wpływie na przeżywalność wewnątrzkomórkową (Belmaker i wsp., 1990).

W latach dziewięćdziesiątych nastąpił spadek zainteresowania litem, na rzecz leków przeciwpadaczkowych starej i nowej generacji oraz atypowych leków neuroleptycznych. Ostatnio następuje renesans zainteresowania litem, głównie w związku z wykazaniem jego własności neuroprotektoryjnych. Niniejsza praca jest próbą podsumowania dotychczasowej i najnowszej wiedzy na temat mechanizmów działania litu.

MECHANIZMY DZIAŁANIA LITU

Transport jonów przez błony komórkowe

W latach siedemdziesiątych rozpoczęto pierwsze badania nad mechanizmem działania litu. Haas i wsp. (1975) po raz pierwszy opisali, na przykładzie erytrocytu, model wydalania litu z krwinki czerwonej, za pomocą tzw. przeciwtransportu lit-sód (PLS). Rybakowski i wsp. (1974, 1976) wykazali, że PLS jest głównym czynnikiem determinującym stopień akumulacji litu w erytrocytach, zaś osłabienie mechanizmu PLS występuje w chorobach afektywnych.

Zarówno badania wykonane na modelu erytrocytu, jak i badania molekularno-genetyczne, wskazują na stymulujący wpływ litu na aktywność enzymu adenozynotrifosfatazy sodowo-potasowej (ATP-azy), którego czynność w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest prawdopodobnie zaburzona (Rybakowski i wsp., 1983; Rybakowski i Lehmann, 1994). Myrnet-Johnson i wsp. (1998) wykazali asocjację między polimorfizmem genu kodującego jednostkę alfa ATP-azy z występowaniem choroby afektywnej dwubiegunowej.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na występowanie zwiększonego poziomu sodu w komórkach u pacjentów w trakcie epizodów afektywnych i jego normalizację u tych pacjentów w eutymii. Badania Huang i wsp. (2007) wykazały, że lit może redukować i stabilizować poziom sodu wewnątrzkomórkowego u pacjentów z CHAD.

Wpływ litu na neuroprzebieżnictwo mózgowe

Układ serotoninergetyczny

Z licznych badań wynika, że pobieranie litu w dawkach terapeutycznych pobudza przewodnictwo serotoninergetyczne (5HT). Lit prawdopodobnie wpływa na wzrost syntezy tego neuroprzebieżnika. Ponadto, długoletnie leczenie litem zmniejsza u chorych skłonność do wzmożonej impulsywności, zachowań agresywnych i samobójczych (co może wynikać z osłabienia neuroprzebieżnictwa serotoninergetycznego u tych chorych) i jest dowodem pośrednim na działanie pobudzające przebieżnictwo serotoninergetyczne przez lit (Muller-Oerlinghausen, 1985).

Badania neurobiologiczne wykazały hamujący wpływ litu na receptor 5HT_{2A} (Kitamura i wsp., 2002) oraz selektywną modyfikację receptora 5HT_{2A}/2C (Basselin i wsp., 2005) i 5HT_{1B} (Massot i wsp., 1999). W pracy wykonanej w poznańskim ośrodku nie wykazano jednak asocjacji między polimorfizmami tych receptorów 5HT a profilaktycznym działaniem litu (Dmitrzak-Węglarz i wsp., 2005).

Badania molekularno-genetyczne wykazały związek między skutecznością profilaktycznego leczenia litem a genem hydroksylazy tryptofanu (TPH) (Serretti i wsp., 1999) oraz genem transportera serotoniny (5HTT). Osoby posiadające allel s polimorfizmu 5HTT_{PR}L wykazywały gorszą reakcję na lit (Serretti i wsp., 2001; Rybakowski i wsp., 2005).

W związku z antysuicydalnym działaniem litu należy zwrócić uwagę na badania Rotondo i wsp. (1999) oraz Tureckiego i wsp. (2001), którzy wykazali asocjację polimorfizmu genu hydroksylazy tryptofanu z zachowaniami samobójczymi, zwłaszcza o charakterze gwałtownym u pacjentów z CHAD.

Układ dopaminergiczny

Badania eksperymentalne i kliniczne potwierdzają, że układ dopaminergiczny (DA) może mieć znaczenie w mechanizmie normotymicznego i przeciwmaniakalnego działania litu. Potwierdzają to badania wykazujące możliwość blokowania przez lit przejawów nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych (Barnes i wsp., 1986; Carli i wsp., 1997). Gottberg i wsp. (1988) badając wpływ litu na korowe receptory dopaminergiczne stwierdzili, że mediatorem zmian wrażliwości dla agonistów dopaminy są receptory typu D₁. Badania naszego ośrodka potwierdzają taką zależność, sugerując rolę polimorfizmu genu receptora D₁ (48A/G) w patogenezie CHAD (Dmitrzak-Węglarz i wsp., 2006) oraz wskazują na związek polimorfizmu tego genu z wynikami leczenia litem (Rybakowski i wsp., 2008).

Badania neurobiologiczne wskazują, że lit może powodować zmiany konformacyjne receptorów dopa-

minergicznych typu D₂ (Kameda i wsp., 2001). Carli i wsp. (1994) wykazali, że down-regulacja przebieżnictwa poprzez receptory D₂, związane z fosfolipazą A₂, prawdopodobnie ma znaczenie dla dobrej odpowiedzi na leczenie litem u pacjentów z CHAD. W dotychczasowych badaniach genetyczno-molekularnych nie znaleziono jednak asocjacji między polimorfizmami genów kodujących receptory D₂, D₃ i D₄ a efektem profilaktycznym litu (Suwalska i wsp., 2006).

Pośrednim dowodem wpływu litu na układ dopaminergiczny jest wykazanie asocjacji między polimorfizmem Val/Met genu COMT (enzym odpowiedzialny za rozkład dopaminy w korze przedczołowej) a skutecznością profilaktycznego działania węglanu litu. Wyniki badań ośrodka poznańskiego wykazały znaczące różnice w występowaniu genotypów genu COMT między pacjentami z chorobą afektywną dwubiegunową leczonych litem a grupą kontrolną. W badanej grupie istotnie częściej występował genotyp Met/Met, a przewaga allelu Met może sugerować zależność między CHAD a tendencją do wzmożonej aktywności układu dopaminergicznego w korze przedczołowej (Kirov i wsp., 1999). Efekt ten jest związany z mniejszą aktywnością wariantu COMT zawierającego metioninę, powodując zmniejszenie rozkładu dopaminy. Posiadanie przez pacjentów genotypu Met/Met wiązało się również z gorszą odpowiedzią na profilaktyczne leczenie litem (Permoda-Osip i wsp., 2008).

Układ noradrenergiczny

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że lit zwiększa inaktywację noradrenaliny (NA) i zmniejsza dostępność tego neuroprzebieżnika na synapsach noradrenergicznych (Sastre i wsp., 2005). Ozerdem i wsp. (2004) w badaniu klinicznym stwierdzili wpływ litu na stężenie NA w surowicy oraz czynność receptorów noradrenergicznych alfa₂. Efekty te mogły mieć związek z farmakologicznym działaniem litu w CHAD. Jednak w badaniach molekularno-genetycznych, wyniki uzyskane przez nasz ośrodek wykazały brak asocjacji między odpowiedzią na lit u pacjentów dwubiegunowych a polimorfizmem genu NET (1287A/G) (Permoda-Osip i wsp., 2005).

Układ glutaminergiczny

Kwas glutaminowy jest podstawowym neuroprzebieżnikiem pobudzającym, biorącym udział w szybkim przewodnictwie synaptycznym i powolnych zmianach plastycznych związanych z uczeniem się i zapamiętywaniem (Agranoff i wsp., 1999). Badania pośmiertne pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazały u nich wzrost poziomu kwasu glutaminowego w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) (Lan i wsp.,

2008). W badaniach spektroskopii rezonansu magnetycznego osób zdrowych zażywających lit, wykazano obustronne zmniejszenie poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w zwojach podstawy (Shibuya-Tayoshi i wsp., 2008). Przyczyną tego może być blokowanie receptorów NMDA (N-metylo-D-asparaginy) (Basselin i wsp., 2006), AMPA (kwas *a*-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazo-propionowy) (Du i wsp., 2004; Gould i wsp., 2008) i kainowych (Shaltiel i wsp., 2008). Ponadto lit hamuje, indukowane kwasem glutaminowym, zmniejszenie fosforylacji CREB (*cAMP response element-binding protein*) poprzez zmniejszenie aktywności fosfatazy 1 i zwiększenie aktywności białka MEK (*mitogen extracellular kinase*) (Kopnisky i wsp., 2003).

Genem kodującym jedną z podjednostek receptora NMDA jest GRIN2B. Badania naszego ośrodka nie wykazały jednak asocjacji pomiędzy trzema polimorfizmami genu GRIN2B z chorobą afektywną dwubiegunową ani z reakcją na lit (Szczepankiewicz i wsp., 2008). W fosforylacji receptorów NMDA uczestniczy kinaza FYN należąca do rodziny Src. Reguluje ona transmisję jonową i bierze udział w szlaku przekazywania sygnału związanego z układem BDNF/TrkB. Ośrodek nasz wykazał, jako pierwszy, związek polimorfizmu genu FYN, z predyspozycją do CHAD (Szczepankiewicz i wsp., 2008) oraz jego związek z profilaktyczną reakcją litu w dobrze scharakteryzowanej grupie chorych (Szczepankiewicz i wsp., 2008).

Układ gabaergiczny

Głównym układem hamującym w OUN jest neuroprzebieżność gabaergiczna. Spektroskopia MR półsferycznych mózgowi pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową wykazała zwiększenie poziomu GABA (kwas gamma-aminomasłowy) w korze przedczołowej u pacjentów przewlekłe zażywających lit (Lan i wsp., 2008). Duffy i wsp. (2000) nie wykazali asocjacji pomiędzy genami układu gabaergicznego a profilaktycznym zażywaniem litu.

Wpływ litu na układ drugich przekaźników

Wpływ litu na przebieżność wewnątrzkomórkową wydaje się być najistotniejszym mechanizmem jego działania normotymicznego. Modyfikując sygnały wewnątrzkomórkowe poprzez działanie na układy wtórnych przekaźników: cyklazy adenylowej oraz fosfotydyloinozytolu (PI), mogłyby stabilizować procesy wewnątrzkomórkowe, stymulowane przez neuroprzebieżniki synaptyczne.

Lit, zmniejszając ilość acetylocholino w szczelinie synaptycznej, utrudnia rozpoczęcie przemian cyklu,

którego efektem końcowym jest powstanie 1,4,5- trifosforanu inozytolu (IP3) i diacylglicerolu (DAG). IP3 powoduje otwarcie kanałów Ca, którego podwyższony poziom stwierdzono u pacjentów z CHAD, natomiast DAG aktywuje kinazę białkową C (PKC), która fosforyluje wiele białek docelowych, pełniąc funkcję m.in kontroli podziału i proliferacji komórki. Lit redukuje także, istotny dla działania PKC, substrat MARCKS (*myristolated alanine-rich C kinase substrate*). W następstwie takiego działania dochodzić może do wzrostu stymulacji neuronów (Manji i Chen, 2002). Lit ponadto hamuje enzym monofosfatazę inozytolu (IMPase), który katalizuje rozkład monofosforanu inozytolu do wolnego alkoholu. Hamowanie przez lit monofosforanu inozytolu powoduje wzrost jego stężenia w komórce kosztem wolnego inozytolu, potrzebnego do resyntezy fosfotydyloinozytolu (PI). W ten sposób jony litu uniemożliwiają syntezę cząsteczek IP3 i DAG (Berridge i wsp., 1989). Uważa się, że nadmierna czynność kaskady fosfoinozytołowej może mieć znaczenie patogenetyczne w rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej (Williams i wsp., 2002; Baum i wsp., 2008).

Udział litu w przemianach cyklu fosfotydyloinozytolowego udało się potwierdzić Tureckiemu i wsp. (1998) badając grupę pacjentów z CHAD, mających najlepsze wyniki leczenia litem. Badacze ci wykazali, że polimorfizm dwunukleotydowych powtórzeń CA w genie kodującym gamma 1 izoformę fosfolipazy C (enzymu, który rozkłada fosfotydyloinozytol do trifosforanu inozytolu) może być związany z podatnością na wystąpienie takiego podtypu choroby afektywnej dwubiegunowej. W grupie pacjentów częściej niż w grupie kontrolnej występowały allele z większą liczbą powtórzeń CA (Turecki i wsp., 1998; Lovlie i wsp., 2001). Pozytywnych wyników nie przyniosły natomiast badania asocjacji polimorfizmów genu kodującego monofosfatazę inozytolu (Steen i wsp., 1996; Yoshikawa i wsp., 2000). Ostatnio wykazano, że lit, podobnie jak karbamazepina i walproinian, stymuluje w modelu eksperymentalnym wzrost zakończeń czuciowych hamowany przez PI (Williams i wsp., 2002).

Przewlekłe leczenie litem indukuje akumulację beta-kateniny, odgrywającą zasadniczą rolę w zachodzącym pod wpływem kadheryny mocowaniu i organizacji cytoszkieletu oraz bierze udział w regulacji ekspresji genów jako mediator szlaku sygnalizacji Wnt. Lit obniża również poziom 3'-5'-cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP), hamuje cyklazę adenylanową (CA) oraz kinazę białkową A (PKA), modulując w ten sposób aktywność białka CREB (*cAMP response element-binding*). Za pomocą CREB dochodzi, na

poziomie transkrypcji genowej, do regulacji syntezy BDNF. Dowiedziono również, że przewlekle zażywanie litu reguluje transkrypcję genów CREB (Böer i wsp., 2008). Transkrypcja ta zachodzi między innymi przy współdziałaniu koaktywatora TORC, potencjalnie nowego celu litu (Böer i wsp., 2007). Wiemy również, że CREB, jak i BDNF hamują procesy apoptozy i zwiększają przeżycie neuronów (Bonni i wsp., 1999).

Neuroprotecyjne działanie litu

U podstaw neuroprotecyjnego wpływu litu na ośrodkowy układ nerwowy leży prawdopodobnie jego działanie na procesy związane z sygnalizacją wewnątrzkomórkową, takie jak układ fosfatydoinozytolu, aktywność kinazy białkowej C, kinazy syntetazy glikogenu 3 beta, białka bcl-2 oraz działanie wzmagające ekspresję czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF – *brain derived neurotrophic factor*), głównej neurotrofiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Fukumoto i wsp. (2001) w badaniu eksperymentalnym na zwierzętach stwierdzili, że długotrwałe podawanie litu może powodować działanie neurotrofowe poprzez aktywację BDNF w OUN (Hashimoto i wsp., 2002). Działanie to może być związane z mechanizmem profilaktycznego działania tego pierwiastka w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W naszym ośrodku wykazaliśmy związek polimorfizmu genu kodującego BDNF z długotrwałą profilaktyką litem. Genotyp Val/Met i allel Met występowały istotnie częściej u pacjentów z bardzo dobrą reakcją na leczenie litem niż w grupach z gorszą reakcją (Rybakowski i wsp., 2005).

W badaniach, które wykonali Manji i Chen (2002) wykazano, że lit w warunkach eksperymentalnych powoduje wzrost stężenia białka bcl-2 (*B-cell leukemia*), substancji mającej wybitne działanie neuroprotecyjne i przeciwapoptotyczne. Wzrost stężenia bcl-2 wiąże się z większą ochroną neuronów przed czynnikami szkodliwymi oraz regeneracją aksonów neuronalnych w mózgu. Wykazano również związek między układem BDNF a bcl-2, który jest prawdopodobnie mediatorem regenerującego działania BDNF w o.u.n (Bonni i wsp., 1999; Riccio i wsp., 1999). Huang i wsp. (2003) stwierdzili, że lit w warunkach *in vivo* powoduje regenerację komórek zwoju siatkówki, i że w działaniu tym także odgrywa rolę białko bcl-2. Długotrwałe stosowanie węglanu litu wywiera protekcyjne działanie na uszkodzone stresem (glikosteroidami) komórki hipokampa. Prawdopodobnie odgrywa tu istotną rolę czynnik BAG-1 (bcl-2 associated athanogene).

Kolejnym enzymem, istotnym w procesach plastyczności neuronalnej, na który regulująco działa lit

jest syntetaza kinazy glikogenu GSK-3. Jest ważnym elementem układu przekazywania wewnątrzkomórkowego (*WNT – wingless*). GSK3 wzmagają apoptozę neuronów (Gould i wsp., 2003), odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych, powodując zwiększenie tworzenia się amyloidu w chorobie Alzheimerza (Carmichael i wsp., 2002) oraz wzmagają toksyczne uszkodzenie mózgu w chorobie Huntingtona (Cedazo-Minguez i wsp., 2003). Stambolic i wsp. (1996) wykazali, że lit jest bezpośrednim inhibitorem GSK-3 beta. Hamowanie aktywności tego enzymu przez sole litu (na modelach zwierzęcych) powoduje wydłużenie zegara biologicznego (Iwahana i wsp., 2004), działanie takie może regulować zaburzone rytmy biologiczne w CHAD. Grupa włoskich naukowców w 2005 r. znalazła związek między profilaktycznym działaniem litu a polimorfizmem genu kodującego GSK3 (Benedetti i wsp., 2005), jednak w polskich badaniach nie potwierdzono takiej zależności (Szczepankiewicz i wsp., 2006).

Powyższy mechanizm, może mieć zastosowanie w leczeniu litem chorób neurodegeneracyjnych. W zaburzeniach neurologicznych podjęto próby leczenia litem choroby Huntingtona oraz stwardnienia zanikowego bocznego (SLA). W chorobie Huntingtona możliwym działaniem litu jest zapobieganie rozwojowi uszkodzeń mózgu (Wei i wsp., 2001), zaś w SLA osłabienie dynamiki rozwoju choroby (Fornai i wsp., 2008). Poprzez hamowanie przez lit enzymu GSK-3 lek ten mógłby powodować zmniejszenie tworzenia złogów amyloidowych oraz obniżenie aktywności kinazy tau w chorobie Alzheimerza (De Strooper i Woodgett, 2003; Tajes i wsp., 2008).

Wpływ litu na układ immunologiczny

Badania w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku wykazały u osób z chorobami afektywnymi zaburzenia aktywności układu odpornościowego, zwłaszcza odporności komórkowej. Obserwowano zmniejszenie liczby limfocytów T i B (Schleifer i wsp., 1984) oraz osłabienie aktywności komórek NK (*natural killers*) (Evans, 1992). U osób z depresją wykazano również patologicznie wzmożoną aktywację immunologiczną, przejawiającą się wzrostem stężenia białek ostrej fazy oraz ich mikroheterogennością, między innymi: kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP), białka C-reaktywnego (CRP), alfa-chymotrypsyny (ACT), a także zwiększeniem się sekrecji niektórych cytokin, głównie interleukiny-1 (IL-1) i interleukiny-6 (IL-6) (Nemeroff i wsp., 1990; Maes i wsp., 1992; Służewska i wsp., 1996). W latach 70. kilka grup badaczy donosiło o występowaniu zwiększonego miana przeciwciał przeciwko wirusom z grupy Herpes Simplex u

pacjentów z chorobą afektywną (Rimon i wsp., 1971; Lycke i wsp., 1974; Cappel i wsp., 1978). W połowie lat 80. Amsterdam i wsp. (1985) wykazywali podobną zależność z wirusem Borna.

W 1980 roku angielscy badacze wykazali, że lit w stężeniu 5-30 mmol/l hamuje replikację wirusa opryszczki. Mechanizm działania polega tu prawdopodobnie na blokowaniu przez lit syntezy wirusowego DNA lub konkurencji z jonami magnezu, katalizującymi reakcje enzymatyczne wirusa (Skinner i wsp., 1980). Rybakowski i Amsterdam (1991) wykazali zmniejszenie się występowania opryszczki wargowej u pacjentów z CHAD, leczonych profilaktycznie litem. Efekt przeciwwirusowy litu obserwowano również na przykładzie infekcji grypopodobnych (Amsterdam i wsp., 1998). Działanie to polega między innymi na bezpośrednim hamowaniu replikacji DNA wirusa (Ziaie i wsp., 1994). Długotrwałe zażywanie litu zwiększa liczbę neutrofilii, limfocytów T (CD4) i B oraz komórek NK. Taki efekt występuje zwłaszcza u chorych pobierających lit przynajmniej przez 2 lata (Rybakowski i wsp., 1993). Lit powoduje również osłabienie aktywności białek ostrej fazy, powodując normalizację ich stężeń. Modulujący efekt na sekrecję cytokin pro- i przeciwzapalnych między innymi zmniejszając wydzielanie interleukiny-1 i 6 oraz zwiększając sekrecję interleukiny-10, regulacja osi układu limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza może być odpowiedzialna za efekt profilaktyczny litu (Służewska i wsp., 1997).

PODSUMOWANIE

Mimo niemal 60-letniej historii stosowania litu w leczeniu psychiatrycznym i znacznej liczby badań na temat mechanizmów działania litu, działanie to nie jest jeszcze do końca poznane. Postęp i rozwój badań neurobiologicznych pozwalają jednak przybliżyć mechanizmy efektu terapeutycznego tego leku u pacjentów z CHAD. Szczególnie istotne wydaje się działanie litu na neuroprzeżywalność mózgową, układ „drugich” przekaźników, zwłaszcza na układ fosfatydyloinozytolu (PI), wpływ neuroprotekcyny, jak również działanie litu na układ immunologiczny.

PIŚMIENNICTWO

- Agranoff BW, Cotman CW, Uhler MD. Learning and memory. W: Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. Red. Siegel G.J., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA 1999, 1027-1052.
- Amsterdam JD, Winokur A, Dyson W, Herzog S, Gonzalez F, Rott R i wsp. Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42 (11): 1093-1096.
- Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. Rates of flu-like infection in patients with affective illness. *J Affect Disord* 1998; 47 (1-3): 177-182.
- Baastrup P. The use of lithium in manic depressive psychosis. *Copr Psych* 1964; 5: 398-408.
- Barnes JC, Costall B, Domeney AM, Naylor RJ. Lithium and bupropion antagonise the phasic changes in locomotor activity caused by dopamine infused into the rat nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 1986; 89 (3): 311-316.
- Barracough B. Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *Br J Psychiatry* 1972; 121: 391-392.
- Basselin M, Chang L, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium chloride administration attenuates brain NMDA receptor-initiated signaling via arachidonic acid in unanesthetized rats. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (8): 1659-1674.
- Basselin M, Chang L, Seemann R, Bell JM, Rapoport SI. Chronic lithium administration to rats selectively modifies 5-HT_{2A/2C} receptor-mediated brain signaling via arachidonic acid. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30 (3): 461-472.
- Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B i wsp. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13 (2): 197-207.
- Belmaker RH, Livne A, Agam G, Moscovich DG, Grisaru N, Schreiber G i wsp. Role of inositol-1-phosphatase inhibition in the mechanism of action of lithium. *Pharmacol Toxicol* 1990; 66 Suppl 3: 76-83.
- Benedetti F, Serretti A, Pontiggia A, Bernasconi A, Lorenzi C, Colombo C i wsp. Long-term response to lithium salts in bipolar illness is influenced by the glycogen synthase kinase 3-beta -50 T/C SNP. *Neurosci Lett* 2005; 7, 376 (1): 51-55.
- Berridge M, Downey C, Hanley M. Natural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59: 411-419.
- Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME. Cell survival promoted by Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999; 286 (5443): 1358-1362.
- Böer U, Cierny I, Krause D, Heinrich A, Lin H, Mayr G, i wsp. Chronic Lithium Salt Treatment Reduces CRE/CREB-Directed Gene Transcription and Reverses Its Upregulation by Chronic Psychosocial Stress in Transgenic Reporter Gene Mice. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (10): 2407-2415.
- Böer U, Eglins J, Krause D, Schnell S, Schöff C, Knebel W. Enhancement by lithium of cAMP-induced CRE/CREB-directed gene transcription conferred by TORC on the CREB basic leucine zipper domain. *Biochem J* 2007; 15, 408 (1): 69-77.
- Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-352.
- Cappel R, Gregoire F, Thiry L, Sprecher S. Antibody and cell-mediated immunity to herpes simplex virus in psychotic depression. *J Clin Psychiatry* 1978; 39 (3):266-268.
- 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 (1): 13-22.
- Carli M, Morissette M, Hébert C, Di Paolo T, Reader TA. Effects of a chronic lithium treatment on central dopamine neurotransmitters. *Biochem Pharmacol* 1997; 1, 54 (3): 391-397.
- Carmichael J, Sugars KL, Bao YP, Rubinsztein DC. Glycogen synthase kinase-3beta inhibitors prevent cellular polyglutamine toxicity caused by the Huntington's disease mutation. *J Biol Chem* 2002; 277 (37): 33791-33798.

21. Causemann B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium prevent suicides and suicide attempts? In: Birch NJ ed: *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*. Oxford: IRL Press 1988; pp 23-24.
22. Cedazo-Minguez A, Popescu BO, Blanco-Millán JM, Akterin S, Pei JJ, Winblad B i wsp. Apolipoprotein E and beta-amyloid (1-42) regulation of glycogen synthase kinase-3beta. *J Neurochem* 2003; 87 (5): 1152-1164.
23. Coppen A, Peet M, Bailey J, Noguera R, Burns BH, Swani MS i wsp. Double-blind and open prospective studies on lithium prophylaxis in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1973; 76: 501-510.
24. DeMontigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 252-256.
25. De Strooper B, Woodgett J. Alzheimer's disease: mental plaque removal. *Nature* 2003; 423: 392-93
26. Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski JK, Suwalska A, Słopeń A, Czerski PM, Leszczyńska-Rodziewicz A i wsp. Association studies of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} serotonin receptor gene polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacol Rep* 2005; 57 (6): 761-765.
27. Dmitrzak-Węglarz M, Rybakowski JK, Słopeń A, Czerski PM, Leszczyńska-Rodziewicz A, Kapelski P i wsp. Dopamine receptor D1 gene -48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population. *Neuropsychobiology* 2006; 53 (1): 46-50.
28. Du J, Gray NA, Falke CA, Chen W, Yuan P, Szabo ST i wsp. Modulation of synaptic plasticity by antimanic agents: the role of AMPA glutamate receptor subunit 1 synaptic expression. *J Neurosci* 2004; 21, 24 (29): 6578-6589.
29. Duffy A, Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Grof E, Joover R i wsp. Association and linkage studies of candidate genes involved in GABAergic neurotransmission in lithium-responsive bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25 (4): 353-358.
30. Evans DL, Folds JD, Petitto JM, Golden RN, Pedersen CA, Corrigan M i wsp. Circulating natural killer cell phenotypes in men and women with major depression. Relation to cytotoxic activity and severity of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (5): 388-395.
31. Fornai F, Longone P, Cafaro L, Kastschiuchenka O, Ferrucci M, Manca ML i wsp. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 12, 105 (6): 2052-2057.
32. Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology* 2001; 158 (1): 100-106.
33. Gottberg E, Montreuil B, Reader TA. Acute effects of lithium on dopaminergic responses: iontophoretic studies in the rat visual cortex. *Synapse*. 1988; 2 (4): 442-449.
34. Goodwin F, Murphy D, Bunney W. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21: 486-496.
35. Gould TD, Gray NA, Manji HK. Effects of a glycogen synthase kinase-3 inhibitor, lithium, in adenomatous polyposis coli mutant mice. *Pharmacol Res* 2003; 48 (1): 49-53.
36. Gould TD, O'Donnell KC, Dow ER, Du J, Chen G, Manji HK. Involvement of AMPA receptors in the antidepressant-like effects of lithium in the mouse tail suspension test and forced swim test. *Neuropharmacology* 2008; 54 (3): 577-587.
37. Haas M, Schooler J, Tosteson D. Coupling of lithium to sodium transport in human red cells. *Nature* 1975; 4, 258 (5534): 425-427.
38. Hartigan G. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810-814.
39. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology* 2002; 43 (7): 1173-1179.
40. Huang X, Lei Z, El-Mallakh RS. Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord* 2007; 9 (3): 298-300.
41. Huang X, Wu DY, Chen G, Manji H, Chen DF. Support of retinal ganglion cell survival and axon regeneration by lithium through a Bcl-2-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44 (1): 347-354.
42. Iwahana E, Akiyama M, Miyakawa K, Uchida A, Kasahara J, Fukunaga K i wsp.: Effect of lithium on the circadian rhythms of locomotor activity and glycogen synthase kinase-3 protein expression in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Eur J Neurosci* 2004; 19 (8): 2281-2287.
43. Kameda K, Miura J, Suzuki K, Kusumi I, Tanaka T, Koyama T. Effects of lithium on dopamine D2 receptor expression in the rat brain striatum. *J Neural Transm* 2001; 108 (3): 321-334.
44. Kirov G, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen M. Family-based association studies of bipolar disorder with candidate genes involved in dopamine neurotransmission: DBH, DAT1, COMT, DRD2, DRD3 and DRD5. *Mol Psychiatry* 1999; 4 (6): 558-565.
45. Kitamura Y, Araki H, Suemaru K, Gomita Y. Effects of imipramine and lithium on wet-dog shakes mediated by the 5-HT_{2A} receptor in ACTH-treated rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 72 (1-2): 397-402.
46. Kopnisky KL, Chalecka-Franaszek E, Gonzalez-Zulueta M, Chuang DM. Chronic lithium treatment antagonizes glutamate-induced decrease of phosphorylated CREB in neurons via reducing protein phosphatase 1 and increasing MEK activities. *Neuroscience* 2003; 116 (2): 425-435.
47. Lan MJ, McLoughlin GA, Griffin JL, Tsang TM, Huang JT, Yuan P i wsp. Metabonomic analysis identifies molecular changes associated with the pathophysiology and drug treatment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 5.
48. Løvlie R, Berle JO, Stordal E, Steen VM. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet* 2001; 11 (1): 41-43.
49. Lycke E, Norrby R, Roos BE. A serological study on mentally ill patients with particular reference to the prevalence of herpes virus infections. *Br J Psychiatry* 1974; 124 (0): 273-279.
50. Maes M, Scharpe S, Bosmans E, Vandewoude M, Suy E, Uytendroeck W i wsp. Disturbances in acute phase plasma proteins during melancholia: additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16 (4): 501-515.
51. Manji HK, Chen G. PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of proteins as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry* 2002; 7, Suppl 1: 46-56.
52. Massot O, Rousselle JC, Fillion MP, Januel D, Plantefol M, Fillion G. 5-HT_{1B} receptors: a novel target for lithium. Possible involvement in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (4): 530-541.
53. Müller-Oerlinghausen B. Lithium long-term treatment--does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* 1985; 18 (2): 214-217.
54. Mynett-Johnson L, Murphy V, McCormack J, Shields DC, Claffey E, Manley P i wsp. Evidence for an allelic association between bipolar disorder and a Na⁺, K⁺ adenosine triphosphatase alpha subunit gene (ATPA1A3). *Biol Psychiatry* 1998; 44: 47-51.
55. Naylor G., Donald J., Le Poidevin D. Reid A. A double-blind trial of long-term lithium therapy in mental defectives. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 52-57.
56. Nemeroff CB, Krishnan KR, Blazer DG, Knight DL, Benjamin D, Meyerson LR. Elevated plasma concentrations of alpha 1-acid glycoprotein, a putative endogenous inhibitor of the tritiated imipramine binding site, in depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47 (4): 337-340.
57. Ozerdem A, Schmidt M, Manji H, Risinger R, Potter W. Chronic lithium administration enhances noradrenergic responses

- in intravenous administration of the alpha2 antagonist idazoxan in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 150-154.
58. Permoda-Osip A, Rybakowski JK, Suwalska A, Dmitrzak-Węglarz M, Skibińska M, Czernski P i wsp. Polimorfizm genu katechol-O-metylotransferazy (COMT) a działanie profilaktyczne litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2008; 1: 19-24.
 59. Permoda-Osip A, Rybakowski JK, Suwalska A, Dmitrzak-Węglarz M, Czernski P, Leszczyńska-Rodziewicz A i wsp. Polimorfizm genu transportera noradrenaliny a działanie profilaktyczne litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2005; 4: 355-361.
 60. Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA, Ginty DD. Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons. *Science* 1999; 286 (5448): 2358-2361.
 61. Rimón R, Halonen P, Anttinen E, Evola K. Complement fixing antibody to herpes simplex virus in patients with psychotic depression. *Dis Nerv Syst* 1971; 32 (12): 822-824.
 62. Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M i wsp. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999; 4 (4): 360-368.
 63. Rybakowski JK. Two generations of mood stabilizers [letter]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 709-711.
 64. Rybakowski JK. Aripiprazole joins the family of second-generation mood stabilizers [letter]. *J Clin Psychiatry* 2008; 69, 5: 862-863.
 65. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43-47.
 66. Rybakowski JK, Amsterdam JD, Prystowsky MD. Blood cell indices in affective patients during lithium prophylaxis. *Lithium* 1993; 4: 205-209.
 67. Rybakowski J, Chłopocka M, Kapelski Z, Hernacke B, Szajnerman Z, Kasprzak K. Red blood cell lithium index in patients with affective disorders in the course of lithium prophylaxis. *International Pharmacopsychiatry* 1974; 9: 166-171.
 68. Rybakowski JK, Chłopocka M, Lisowska J, Czerwiński A. Badanie skuteczności węgla litu w endogennych zespołach depresyjnych. *Psychiatr Pol* 1974; 8: 129-135.
 69. Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Suwalska A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Hauser J. Dopamine D1 receptor gene polymorphism is associated with prophylactic lithium response in bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry* 2008 (w druku).
 70. Rybakowski JK, Lehmann W. Decreased activity of erythrocyte membrane ATPases in depression and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 1994; 30 (1): 11-14.
 71. Rybakowski JK, Matkowski K. Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej. *Psychiatr Pol* 1987; 21: 115-120.
 72. Rybakowski J, Potok E, Strzyżewski W, Chłopocka-Woźniak M. The effects of lithium treatment on cation transport processes in erythrocytes of patients with affective illnesses. *Pol J Pharmacol Pharm* 1983; 35 (3): 209-215.
 73. Rybakowski J, Strzyżewski W. Red blood cell lithium index and long term maintenance treatment. *Lancet* 1976; 1: 1408-1409.
 74. Rybakowski JK, Strzyżewski W, Żelechowska-Ruda E, Chłopocka-Woźniak M. Labial herpes in patients with affective disorders receiving long-term lithium carbonate. *Pol Tyg Lek* 1993; 1-8, 48 (9-10): 215-217.
 75. Rybakowski JK, Suwalska A, Czernski P, 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* 2005; 57 (1): 124-127.
 76. 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. *Pharmacopsych* 2005; 38: 166-170.
 77. Sastre E, Nicolay A, Bruguerolle B, Portugal H. Effect of lithium on norepinephrine metabolic pathways. *Life Sci* 2005; 77: 758-767.
 78. Schleifer SJ, Keller SE, Meyerson AT, Raskin MJ, Davis KL, Stein M. Lymphocyte function in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 (5): 484-486.
 79. 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: 371-377.
 80. 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.
 81. Shaltiel G, Maeng S, Malkesman O, Pearson B, Schloesser RJ, Tragon T i wsp. Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol Psychiatry* 2008; 11.
 82. Shibuya-Tayoshi S, Tayoshi S, Sumitani S, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 1; 32 (1): 249-256.
 83. Skinner GR, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168 (2): 139-148.
 84. Służewska A, Rybakowski JK, Sobieska M, Wiktorowicz K. Concentration and microheterogeneity glycoproteins of alpha-1-acid glycoprotein in major depressive disorder. *J Affect Disord* 1996; 8, 39 (2): 149-155.
 85. Służewska A, Sobieska M, Rybakowski JK. Changes in acute-phase proteins during lithium potentiation of antidepressants in refractory depression. *Neuropsychobiology* 1997; 35 (3): 123-127.
 86. Stambolic V, Ruel L, Woodgett JR. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr Biol* 1996; 1, 6 (12): 1664-1668.
 87. Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR. The use of lithium in affective disorders. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1006-1010.
 88. Steen VM, Gulbrandsen AK, Eiken HG, Berle JO. Lack of genetic variation in the coding region of the myo-inositol monophosphatase gene in lithium-treated patients with manic depressive illness. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (1): 113-116.
 89. Suwalska A, Rybakowski JK, Dmitrzak-Węglarz M, Czernski P, Skibińska M, Leszczyńska-Rodziewicz A i wsp. Działanie profilaktyczne litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej a polimorfizmy genów receptorów dopaminergicznych typu 2. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 2: 79-85.
 90. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibińska M, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Wilkość M i wsp. FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2008 (w druku).
 91. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Suwalska A, Skibińska M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Dmitrzak-Węglarz M i wsp. Association study of the glycogen synthase kinase-3beta gene polymorphism with prophylactic lithium response in bipolar patients. *World J Biol Psychiatry* 2006; 7 (3): 158-161.
 92. Szczepankiewicz A, Skibińska M, Rybakowski JK, Suwalska A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Tomaszewska M i wsp. Lack of association of three GRIN2B polymorphisms with bipolar disorder and lithium response. *World J Biol Psychiatry* 2008 (w druku).
 93. Szczepankiewicz A, Skibińska M, Suwalska A, Hauser J, Rybakowski JK. The study of association of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Pharmacol Rep* 2008 (w druku).
 94. Tajés M, Gutierrez-Cuesta J, Folch J, Ferrer I, Caballero B, Smith MA i wsp. Lithium treatment decreases activities of

- tau kinases in a murine model of senescence. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67 (6): 612-623.
95. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B i wsp. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 534-538.
96. Turecki G, Zhu Z, Tzenova J, Lesage A, Séguin M, Tousignant M i wsp. TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers. *Mol Psychiatry* 2001; 6 (1): 98-102.
97. Wei H, Qin ZH, Senatorov VV, Wei W, Wang Y, Qian Y i wsp. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease. *Neuroscience* 2001; 106 (3): 603-612.
98. Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002; 16, 417 (6886): 292-295.
99. Yoshikawa T, Padigaru M, Karkera JD, Sharma M, Berrettini WH, Esterling LE i wsp. Genomic structure and novel variants of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2). *Mol Psychiatry* 2000; 5 (2): 165-171.
100. Ziaie Z, Brinker JM, Kefalides NA. Lithium chloride suppresses the synthesis of messenger RNA for infected cell protein-4 and viral deoxyribonucleic acid polymerase in herpes simplex virus-1 infected endothelial cells. *Lab Invest* 1994; 70 (1): 29-38.

Adres korespondencyjny:

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego

ul. Szpitalna 27/33

60-572 Poznań

tel. 061 8475087, fax. 061 8480392,

E-mail autora korespondującego: a.a.p@wp.pl
