

Praca poglądowa

Review

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

ADRIAN ANDRZEJ CHROBAK¹, MACIEJ HYLA¹, ANNA TERESZKO², SZYMON JEZIORKO²,
MARCIN SIWEK³, DOMINIKA DUDEK³

Neuroprotekcjne i neurotoksyczne działanie litu: rola różnych struktur mózgowych

Neuroprotective and neurotoxic effects of lithium: the role of different brain structures

1. Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Koło Naukowe Chorób Afektywnych
2. Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Koło Naukowe Psychiatrii Dorosłych
3. Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii, Zakład Zaburzeń Afektywnych

STRESZCZENIE

Sole litu to najczęściej stosowane w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej leki o dowiedzionej efektywności w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotów choroby. Wąski zakres stężeń terapeutycznych i duże ryzyko pojawienia się skutków ubocznych skłaniają do bliższego przyjrzenia się mechanizmom działania litu. Przejawia on zarówno działanie neuroprotekcjne w obszarach hipokampa oraz ciała migdałowatego, jak i neurotoksyczne, najsilniej zaznaczające się w obszarze mózdzku. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury na temat właściwości neuroprotekcyjnych oraz neurotoksycznych tego leku.

Właściwości neuroprotekcjne przewlekłej terapii litem wynikają z hamowania ekscytotoksyczności neuronów poprzez blokowanie receptorów NMDA oraz działania antyapoptotycznego w poszczególnych obszarach mózgowia. W badaniach *in vitro* stwierdzono również pozytywny wpływ na neurogenezę, co pokrywa się z badaniami morfometrycznymi z udziałem ludzi, w których stwierdzono wzrost objętości istoty szarej w okolicach kory przedczołowej oraz układu limbicznego. Duża część badań wskazuje jednak na występowanie poważnych skutków ubocznych przewlekłej terapii, niekoniecznie wynikających z przedawkowania leku. Objawy przewlekłej intoksykacji obejmują zaburzenia poznawcze, neuropatię obwodową skutkującą zaburzeniami sensomotorycznymi oraz dysfunkcje mózdzku. Składają się one na szereg aspektów zespołu nieodwracalnej neurotoksyczności spowodowanej litem. Badania neuropatologiczne wskazują również na istotne zmiany strukturalne występujące przede wszystkim w mózdzku, obejmujące zanik warstwy ziarnistej oraz komórek Purkiniego z towarzyszącą glejozą. Te zmiany, których przyczyną jest toksyczność litu, mogą utrudniać ocenę strukturalnych i funkcjonalnych zaburzeń mózdzku wywołanych przez samą chorobę afektywną dwubiegunową lub stanowiących jej podłoże.

ABSTRACT

Lithium salts are the most commonly used drug in the treatment of bipolar disorder, with proven effectiveness in reducing the risk of relapses. However, the narrow therapeutic range of concentrations and high risk of side effects require a closer look at their mechanisms of action. Lithium exhibits a neuroprotective effect in hippocampus and amygdala as well as the neurotoxic properties which are most evident in the cerebellum. The purpose of this paper is to review the literature on the neuroprotective and neurotoxic properties of lithium salts.

Neuroprotective properties of prolonged lithium treatment result from the inhibition of neuronal excitotoxicity by blocking the NMDA receptors, and anti-apoptotic action in the particular areas of the brain. *In vitro* studies have also found a positive effect on neurogenesis, which coincides with the morphometric studies in humans, where increased volume of grey matter in the prefrontal cortex and the limbic system was reported. A lot of research

indicates, however, the occurrence of serious adverse effects of prolonged lithium therapy, not necessarily resulting from an overdose. Symptoms of chronic intoxication include both cognitive disorders, peripheral neuropathy giving rise to sensorimotoric disturbances, and cerebellar dysfunctions. All of these are the aspects of the syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. Neuropathological studies indicate significant structural changes occurring mainly in the cerebellum, including the disappearance of the granular layer and Purkinje cells, with associated gliosis. These changes, caused by lithium toxicity, might be a significant factor impeding the determination of the aetiology of bipolar disorder, which also includes disturbances in the cerebellum, both at the structural and functional level.

Słowa kluczowe: skutki uboczne, neurotoksyczność, neuroprotekcja, mózdzek, zespół mózdkowy, SILENT

Key words: adverse effects, neurotoxicity, neuroprotection, cerebellum, cerebellar syndrome, SILENT

LIT – WSTĘP

Sole litu należą do leków normotymicznych, najczęściej stosowanych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Historia ich stosowania liczy już kilkadziesiąt lat, jednak do niedawna istniały jedynie pojedyncze doniesienia o skuteczności takiej terapii. Dopiero najnowsze metaanalizy, uwzględniające większą ilość badań randomizowanych, w pełni potwierdzają efektywność w zakresie zmniejszenia ryzyka nawrotów choroby (Rybakowski 2007; Rybakowski 2010). Efekt redukcji ryzyka jest znacznie silniej zaznaczony w wypadku epizodów maniakałnych niż depresyjnych (Geddes i wsp. 2004). Pomimo wprowadzenia na rynek nowej generacji leków normotymicznych sole litu są wciąż lekiem najczęściej wybieranym przez lekarzy oraz najczęściej zalecanym lekiem pierwszego rzutu w monoterapii (Licht 2012). Wykazano skuteczność litu zarówno w wypadku ostrych manii, jak i leczenia przewlekłego, podtrzymującego (Fountoulakis i wsp. 2012). Lit przejawia również działanie neuroprotekcjne w obszarach hipokampa oraz ciała migdałowatego (Hallahan i wsp. 2011).

Sole litu mają jednak bardzo wąski zakres stężeń terapeutycznych (0,5–1,0 mmol/l) i nawet niewielkie jego przekroczenie może powodować objawy toksyczności. Z faktem tym wiąże się działanie neurotoksyczne litu, obserwowane między innymi w mózdzku.

Oprócz objawów motorycznych pod postacią ataksji, zaburzeń równowagi oraz zaburzeń mowy, czyli klasycznych symptomów zaburzonego funkcjonowania mózdzku, coraz częściej w pracach naukowych zwraca się uwagę na dysfunkcje poznawcze i afektywne związane z dysfunkcją tej części mózgowia (Siuda i wsp. 2014). W literaturze porusza się również rolę mózdzku w zaburzeniach psychicznych, między innymi w chorobie afektywnej dwubiegunowej (Chrobak i wsp. 2014). W chorobie tej stwierdza się pewne pierwotne zmiany strukturalne w obrę-

bie mózdzku mające charakter rozwojowy (Maloku i wsp. 2010) oraz zmiany w zakresie aktywacji jego obszarów (Liu i wsp. 2012). Zarówno obecność dalszych zmian wynikających z rozwoju choroby, jak i wtórnych, pojawiających się w przebiegu terapii solami litu, stanowić może pewien czynnik zakłócający i utrudniający dokładne określenie podłoża biologicznego choroby. Rozróżnienie zmian pierwotnych od wtórnych, powstałych w wyniku terapii, jest w tym aspekcie kluczowe.

Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury dotyczącej mechanizmu działania soli litu, odnoszącej się zarówno do neuroprotekcji, jak i neurotoksyczności litu, ze szczególnym uwzględnieniem jego oddziaływania na mózdzek i powiązanych z tym zjawiskiem objawów.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Stabilizujący efekt soli litu uzyskuje się dzięki hamowaniu wydzielania dopaminy i serotoniny oraz pobudzaniu układu GABA-ergicznego. Jednak na poziomie molekularnym jego aktywność nie jest do końca poznana – prawdopodobnych mechanizmów działania, sugerowanych w literaturze, jest kilka. Jony litu mogą działać na wielu etapach neurotransmisji. Lit może zarówno bezpośrednio hamować receptory NMDA w układzie serotoninerpicznym, jak i hamować układ dopaminergiczny poprzez blokadę białek G. Prowadzi to do osłabienia transmisji potencjału poprzez kolejne wtórne przekaźniki – odpowiednio spadku stężenia cAMP w układzie dopaminergicznym oraz spadku aktywności kinazy białkowej C (ang. *protein kinase C* – PKC) w układzie serotoninerpicznym (Yildiz i wsp. 2008). W przypadku układu GABA-ergicznego skuteczność litu wynika z bezpośredniego zwiększenia wydzielania GABA oraz stymulacji receptorów postsynaptycznych GABA_B (Malhi 2013; Pietruczuk, Witkowski 2008). Istotnym

mechanizmem działania litu jest również jego wpływ na układ „drugich” przekaźników, zwłaszcza na układ fosfatydylinozytoli, którego nadmierna czynność zdaje się mieć znaczenie w rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej. Lit doprowadza do zmniejszenia ilości acetolocholiny w szczelinach synaptycznych, co skutkuje zahamowaniem szlaków przemian, które prowadziłyby do powstania 1,4,5-trifosforanu inozytoli (IP3) i diacyloglicerolu (DAG). Dodatkowo lit hamuje monofosfatazę inozytoli, co blokuje rozkład monofosforanu inozytoli. Skutkuje to wzrostem jego stężenia w komórce, kosztem wolnego inozytoli, niezbędnego do resyntezy fosfatydylinozytoli. Procesy te doprowadzają do zahamowania syntezy IP3 i DAG (Permoda-Osip, Rybakowski 2009).

Mechanizm działania litu obejmuje również jego wpływ na czynniki transkrypcyjne, np. czynnik SP4. Polimorfizm genu kodującego ten czynnik transkrypcyjny wiązany jest m.in. z podwyższonym ryzykiem występowania choroby afektywnej dwubiegunowej. Prowadzi do zmniejszenia stężenia SP4, najbardziej widocznego w mózdku. Fizjologicznie SP4 wymagany jest do przycinania i ograniczania rozgałęzień dendrytycznych podczas neuronalnej morfogenezy. Zachowanie myszy z ograniczoną ekspresją SP4, przypominające to obserwowane w różnych chorobach psychicznych u ludzi, sugeruje jednak, że jego działanie jest niezbędne nie tylko w okresie rozwoju układu nerwowego, ale także w ciągu dorosłego życia. Za tą tezę przemawia też fakt, że zachowanie zwierząt eksperymentalnych wraca do normy po przywróceniu ekspresji tego czynnika transkrypcyjnego. Działanie soli litu, wykazane w badaniach na szczurach, polega na zapobieganiu redukcji stężenia SP4 (Pinacho i wsp. 2011), co może być kolejnym korzystnym mechanizmem w leczeniu na przykład choroby afektywnej dwubiegunowej.

SKUTKI UBOCZNE

Najbardziej charakterystycznymi niepożądanymi objawami stosowania litu, związanymi z jego działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, są: drżenie rąk, osłabienie mięśniowe oraz łagodne zaburzenie funkcji kognitywnych. Przyczyny tych objawów należy upatrywać w działaniu litu – szczególnie gdy pojawiają się one w momencie rozpoczęcia terapii lub jej miareczkowania (Baek i wsp. 2014).

Objawy uszkodzenia mózdku, które także mogą być wywołane działaniem litu, to ogólna niezgrabność i brak koordynacji ruchowej znane jako ataksja. Pacjenci z ataksją mają problemy z regulacją siły, kie-

runku, zasięgu czy prędkości ruchów mięśni zaangażowanych w utrzymanie prawidłowej postawy ciała. Współwystępowanie tych objawów określane jest jako zespół mózdkowy (ang. *cerebellar syndrome*) (Grignon, Bruguerolle 1996; Grosset, Grosset 2004).

U starszych pacjentów częściej zaobserwować można efekty uboczne w postaci drgawek, spowodowanych najprawdopodobniej zmianą farmakodynamiki leku, wynikającą z procesu starzenia, a prowadzącą do wzrostu stężenia litu w mózgu, bez przekroczenia wartości stężeń terapeutycznych w osoczu (Bogers i wsp. 2012; Baek i wsp. 2014).

NEUROPROTEKCJA

Badania przeprowadzone na hodowli komórek warstwy ziarnistej mózdku szczurów udowodniły, że przewlekłe stosowanie litu chroni te komórki przed ekscytotoksycznym działaniem glutaminianu. Odbywa się to najprawdopodobniej poprzez blokowanie glutamatergicznych receptorów NMDA. Działanie to obserwowane jest jedynie po okresie preinkubacji kolonii trwającym 6–7 dni, podczas gdy 24-godzinna preinkubacja nie przyczynia się do zmniejszenia ekscytotoksyczności. Użycie chlorku litu spowodowało zahamowanie dokomórkowego napływu jonów Ca^{2+} odgrywającego kluczową rolę w zjawisku plastyczności i neurotoksyczności zależnej od receptora NMDA. Oprócz czasu preinkubacji krytyczne w hamowaniu zjawiska ekscytotoksyczności glutaminianu okazało się również stężenie litu. Maksymalny efekt obserwowano, gdy wynosiło ono 3 mM (co jest stężeniem przekraczającym zakres terapeutyczny u człowieka, wynoszący 0,5–1,0 mM). Podobnie silny efekt zahamowania ekscytotoksyczności uzyskano w hodowlach komórek kory mózgowej i hipokampa szczurów, udowadniając, że neuroprotekcyjne działanie litu nie ogranicza się jedynie do komórek warstwy ziarnistej mózdku (Nonaka i wsp. 1998).

Ponadto badania *in vitro* na kulturach szczurzych mózdkowych neuronów ziarnistych i neuronów korowych pokazały, że stymuluje on proliferację komórek progenitorowych (neuroblastów) poprzez zwiększenie syntezy DNA w stężeniach podobnych do tych, w których wykazuje on działanie chroniące przed ekscytotoksycznością. Obecność litu chroniła też komórki progenitorowe przed utratą zdolności do podziału spowodowaną przez czynniki takie jak glutaminian, glukokortykoidy i haloperidol (Hashimoto i wsp. 2003).

Podobną antyapoptotyczną aktywność litu odnotowano także w trakcie ekspozycji komórek na etanol, poprzez aktywację kaspazy-3/9 (Zhong i wsp. 2006),

leki przeciwdrgawkowe: fenytoinę oraz karbamazepinę (Nonaka i wsp. 1998b), a także B-bungarotoksynę (Tseng, Lin-Shiau 2002).

W komórkach warstwy ziarnistej mózdzku szczurów wykazano także zwiększoną fosforylację białek kaskady MEK/ERK, biorących udział w transdukcji sygnałów z receptorów błonowych do DNA jądra komórkowego. Wpływa to na modulację ekspresji genów tych komórek i plastyczność.

Odwrotne efekty zaobserwowano z kolei w korowych astrocytach, gdzie podanie litu zmniejszało fosforylację MEK/ERK, czego efektem była zmniejszona transdukcja sygnałów mitogennych, obniżona synteza DNA i zatrzymanie komórek w fazie G2/M cyklu komórkowego, w komórkach zdolnych do podziału (Pardo i wsp. 2003).

Dowiedziano w badaniach *in vivo* na zwierzętach, że zarówno węglan, jak i chlorek litu, w dawkach 4 mEq/kg i większych chronią komórki progenitorowe zewnętrznej warstwy ziarnistej rozwijającego się mózdzku u noworodków szczurów przed apoptozą indukowaną użyciem glikokortykosteroidów (Cabrera i wsp. 2014).

Lit może wykazywać także działanie neuroprotektcyjne w mechanizmie usprawnienia remodelingu naczyń, na przykład po epizodach udarów niedokrwiennych. Mechanizm takiego działania polega na zwiększeniu fosforylacji GSK3- β w komórkach śródbłonna naczyń mózgowych oraz astrocytów i zwiększonej ekspresji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF) (Guo i wsp. 2009). To zaś hamuje aktywność GSK3- β i zapobiega apoptozie komórek. Ten neuroprotektcyjny efekt może przekładać się na poprawę mikrostruktury istoty białej (Benedetti i wsp. 2013). Wzrost objętości istoty białej, a także szarej, jako wskaźnik neuroprotekcji, zaobserwowano również w badaniach morfometrycznych (Monkul i wsp. 2007; Germana i wsp. 2010). Wzrost zanotowano jednak jedynie w obszarze kory przedczołowej oraz układu limbicznego. Badania te nie wskazują na obecność tego typu zmian w mózdzku. Istotny jest jednak fakt, że wykonano owe pomiary morfometryczne u osób zdrowych poddanych terapii litem (Monkul i wsp. 2007), co mogłoby skutkować zupełnie odmiennymi wynikami, niż gdyby wykonano je u osób chorych. Dalsze badania z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego i z udziałem pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą afektywną dwubiegunową potwierdzają jednak korzystny efekt w postaci zwiększenia objętości istoty szarej również u osób chorych. Efekt był znamienny i utrzymywał się przez cały okres terapii (Rybakowski

2011). Badania Hajek i wsp. pokazują, że objętość hipokampa pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową po długotrwałej terapii litem jest większa niż u pacjentów nie będących pod wpływem takiej terapii. Co ważne, wpływ litu na objętość hipokampa był niezależny od długoterminowej reakcji pacjentów na leczenie i występował nawet u pacjentów, u których w trakcie terapii pojawiały się epizody choroby (Hajek i wsp. 2014).

Podobny neuroprotektcyjny mechanizm, oparty na hamowaniu aktywności GSK3- β oraz monofosfaty inozytolowej, może mieć potencjalne działanie terapeutyczne u pacjentów z chorobą Huntingtona. Infuzja litu do prądkowia szczurów będących ekscytotoksycznym modelem choroby Huntingtona skutkowała zmniejszeniem uszkodzenia tej struktury, zwiększoną przeżywalnością neuronów i stymulacją ich proliferacji (Rybakowski 2011).

Podobny efekt odnotowano również w kilku badaniach z wykorzystaniem zwierzęcego modelu stwardnienia zanikowego bocznego (ang. *amyotrophic lateral sclerosis* – ALS). Zauważono istotny wzrost przeżywalności neuronów u myszy, którym podano lit razem z antyoksydantem, czemu towarzyszyła poprawa w zakresie motoryki i zmniejszona śmiertelność badanych osobników. Efekty w postaci opóźnienia wystąpienia choroby, wydłużenia czasu przeżycia i zauważalną redukcji zmian w obrębie mitochondrium neuronów zanotowano również w innych badaniach. Niestety, większość badań wykorzystujących zwierzęcy model ALS nie potwierdza tych doniesień (Rybakowski 2011).

Efektywność litu badana była także w zwierzęcym modelu ataksji mózdkowo-rdzeniowej (ang. *spinocerebellar ataxia* – SCA). Suplementacja litem skutkowała poprawą w zakresie funkcji motorycznych i poznawczych, redukcją zmian w obszarze hipokampa i markeru SCA – ataksyny (Rybakowski 2011).

Lit w wypadku terapii przewlekłej wykazuje również neuroprotektcyjne działanie względem hipoksji, choć efekt ten jest ograniczony do pewnej części mózgowia – kory czołowej, skorupy, jądra ogoniastego, hipokampa oraz mózdzku. Efektu protektcyjnego nie zaobserwowano we wzgórzu. Prawdopodobnymi czynnikami zaangażowanymi w ten mechanizm są BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) oraz CREB (ang. *cAMP Response element binding protein*) (Omata i wsp. 2008).

NEUROTOKSYCZNOŚĆ

Działania neurotoksyczne soli litu dzieli się na odwracalne i nieodwracalne. Powikłania nie-

odwracalne należą do znacznej mniejszości, nawet w wypadkach ciężkiego zatrucia. Zwykle towarzyszą one przewlekłej intoksykacji solami litu, rzadziej natomiast pojawiają się i utrzymują w przypadku ostrej toksyczności. Objawy pojawiające się przy przewlekłej intoksykacji obejmują: zaburzenia poznawcze, neuropatię obwodową skutkującą zaburzeniami sensomotorycznymi oraz dysfunkcje mózdzku. Te ostatnie składają się na szereg aspektów zespołu nieodwracalnej neurotoksyczności spowodowanej litem (ang. *syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity* – SILENT). Przeglądy literatury donoszą o co najmniej kilkudziesięciu przypadkach tego zespołu, w których objawy utrzymywały się minimum dwa miesiące (Adityanjee i wsp. 2005).

Uszkodzenie układu nerwowego następuje już przy niewielkim przekroczeniu dawki, które może być wynikiem przedawkowania leków przez pacjenta bądź nieodpowiednio prowadzonej terapii. Przypadki nieodwracalnych uszkodzeń skutkujących objawami dysfunkcji mózdzku i układu piramidowego opisywane są również w wypadku regularnego monitorowania pacjentów, u których stężenie litu w osoczu nieznacznie przekroczyło dopuszczalną wartość (Lang, Davis 2002). Wyniki te zwracają uwagę ze względu na duże wahania wartości stężeń soli litu w zależności od przestrzegania przez pacjenta zaleceń, właściwości farmakokinetycznych leku oraz międzyosobniczych różnic w okresie półtrwania leku w organizmie. Pacjenci, u których lek wydalany jest szybciej, mogą wymagać zwiększenia dawki celem utrzymania stężenia leku w zakresie terapeutycznym w ciągu doby. To może jednak powodować krótkotrwałe przekroczenie bezpiecznego stężenia litu, następujące krótko po przyjęciu dawki leku, a wystarczające do wywołania efektów ubocznych związanych z przewlekłą intoksykacją litem przy jego długotrwałym stosowaniu. Występująca ponadto nefrotoksyczność skutkująca pogarszającą się funkcją nerek może prowadzić do podwyższenia stężenia litu w osoczu i, co za tym idzie, mózgu. To zwiększa ryzyko jego działania neurotoksycznego wynikającego z przekroczenia bezpiecznego stężenia pomimo przyjmowania stałej i początkowo bezpiecznej dawki leku (Amdisen 1990; Rybakowski i wsp. 2012). Jednakże neurotoksyczne działanie litu może objawiać się nawet w zakresie stężeń terapeutycznych w osoczu. Wówczas prawdopodobieństwo wystąpienia takich objawów zwiększa zaawansowany wiek pacjenta, współwystępujące zaburzenia neurologiczne, choroby z gorączką oraz łączenie litu z neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi lub lekami normotymicznymi. Coraz więcej prac

wskazuje, że wyniki badania EEG są znacznie lepszym wykładnikiem neurotoksycznego działania litu niż jego stężenie w osoczu. Do zmian typowych w EEG należą: obniżona aktywność podstawowa, zwiększona liczba fal theta i delta oraz tendencja w kierunku synchronizacji. Zmiany te mogą występować również po odstawieniu litu, co jest związane z jego akumulacją w neuronach oraz przetrwałymi zaburzeniami neurologicznymi (Hebermeyer i wsp. 2008; Boeker i wsp. 2011).

Badania neuropatologiczne ukazują wiele zmian związanych z przewlekłą intoksykacją litem, przede wszystkim w obrębie mózdzku. Większość przypadków donosi o zaniku neuronów kory mózdzku – głównie jego wewnętrznej warstwy ziarnistej oraz warstwy komórek Purkiniego (Mangano i wsp. 1997), który może być znacznie bardziej nasilony niż innych komórek (Naramoto i wsp. 1993), oraz jądra zębatego (Schneider, Mirra 1994) z towarzyszącą gliozą Bergmanna (Peiffer 1981). W obrazie wzgórza i jądra soczewkowatego obecne były komórki Alzheimerera typu II (Mangano i wsp. 1997).

Badania przeprowadzone na szczurach ujawniają morfologiczne zmiany w mózgach zwierząt poddanych działaniu soli litu. Uwidacznia się w nich wakuolizację tkanki mózgowej z następującym zwyrodnieniem gąbczastym. Strefy zwyrodnienia są nieregularnie rozmieszczone. Największe skupiska zmian degeneracyjnych znajdują się w korze mózgowej i rdzeniu przedłużonym, a najmniejsze w obrębie śródmózgowia i mózdzku. Wakuolizacja kory mózdzku obejmuje komórki Purkiniego, jednak klasyczny obraz zwyrodnienia gąbczastego nie jest widoczny. Dalsze badania na zwierzętach dowodzą, że zarówno ostre, jak i przewlekłe zatrucie litem przyspiesza neurodegeneracyjne zmiany, widoczne fizjologicznie w starzejącym się mózgu (Dimitrova i wsp. 2013).

Wyniki te znajdują potwierdzenie w przypadkach klinicznych zatrucia litem, gdzie głównym obrazem uszkodzenia była właśnie utrata komórek Purkiniego z oszczędzeniem komórek koszyczkowych (podobne zmiany znajdowano u pacjentów ze złośliwym zespołem neuroleptycznym). Tylko w kilku przypadkach widoczna była reakcja astrocytarna i wakuolizacja istoty białej i jądra zębatego. Istnieją jednak doniesienia o zwyrodnieniu gąbczastym w wyniku zatrucia litem bez towarzyszącego zaniku komórek Purkiniego (Dethy i wsp. 1997).

Mechanizm tych charakterystycznych, ograniczonych do warstwy komórek Purkiniego zmian nie jest do końca poznany. Lit może działać zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio na homeostazę wap-

niową komórek Purkiniego, powodując efekty ekscytotoksyczności (Niethammer, Ford 2007), zaś efekt ten może być nasilany przez neuroleptyki i cytokiny (Grignon, Bruguerolle 1996).

Ostre zatrucie litem także jest w stanie wywołać trwale, nieodwracalne uszkodzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Badania obrazowe (MRI) u pacjentów, którzy przeżyli epizod ostrej toksyczności, wykonane w 1–2 lata po nim, ujawniały m.in. łagodną atrofię mózdzku, głównie w przedniej części robaka, lub rozlane zmiany zajmujące lewą półkulę mózdzku. W badaniu fizykalnym wciąż widoczne były m.in. ataksja i dyzartria z mową skandowaną. Wszystkie inne objawy ustępowały po odstawieniu litu (Niethammer, Ford 2007).

Odwracalna neurotoksyczność litu obejmuje przypadki, w których pacjenci wracają do wyjściowej sprawności, bez żadnych widocznych objawów neurologicznych nawet po dwóch miesiącach zatrucia. (Netto, Phutane 2012). Przykładem odwracalnej toksyczności są interakcje farmakokinetyczne z innymi lekami, szczególnie z blokerami receptorów angiotensynowych, jak np. walsartan. Opisywaną zależność obrazuje przypadek 59-letniego mężczyzny cierpiącego od lat na chorobę afektywną dwubiegunową, nadciśnienie, cukrzycę typu II oraz otyłość. Po zwiększeniu dawki walsartanu do 320 mg na dzień oraz kontynuacji terapii węglanem litu w ilości 450 mg dwa razy dziennie w przeciągu tygodnia zaczął prezentować narastającą dezorientację, bełkotliwą mowę, nietrzymanie moczu, narastające drgawki oraz zaburzenia chodu. Był zorientowany co do miejsca, w którym się znajduje, ale nie do czasu. W chwili przyjęcia do szpitala poziom litu w surowicy wynosił 1,20 mEq/L (objawy toksyczności są widoczne zazwyczaj po przekroczeniu 1,50 mEq/L). Odstawienie litu spowodowało stopniową poprawę stanu psychicznego i fizycznego. W tydzień po zaprzestaniu stosowania litu pacjent odzyskał pełną orientację co do swojego stanu i nie miał problemów z artykulacją mowy. Poziom litu w surowicy spadł do 0,55 mEq/l w ciągu 7 dni (Netto, Phutane 2012).

Opisano także przypadki, w których ostre zatrucie litem spowodowało objawy przypominające chorobę Creutzfeldta-Jakoba: gwałtownie występującą demencję, mutyzm, sztywność mięśni, wystąpienie odruchów pierwotnych oraz zmiany w EEG. Po odstawieniu leków objawy ustąpiły w ciągu kolejnych 10–15 dni (Smith, Kocen 1988).

MECHANIZM NEUROTOKSYCZNOŚCI

Przypuszczalną przyczyną objawów składających się na obraz SILENT jest demielinizacja, obejmująca wiele obszarów układu nerwowego, w tym również mózdzek (Adityanjee i wsp. 2005).

Innym proponowanym mechanizmem zarówno pozytywnego, jak i niepożądanego działania soli litu jest inhibicja kinazy syntazy glikogenu (ang. *glycogen synthase kinase 3* – GSK-3). Lit blokuje ten enzym na dwa sposoby: pośrednio i bezpośrednio, poprzez jego fosforylację. Szereg działań GSK-3 może tłumaczyć, dlaczego hamowanie aktywności tego enzymu (kontrola aktywności czynników transkrypcyjnych i ekspresji genów, sygnalizacji komórkowej i cytoarchitektury) prowadzi do rozlicznych działań terapeutycznych (Jope 2003). Funkcjonalny polimorfizm -50 C/T promotora genu tego białka jest prawdopodobnie jednym z czynników wpływających na skuteczność terapii litem. Nosiciele allelu C wykazują lepszą reakcję na lek, większy zaindukowany litem przyrost istoty białej oraz większą odporność na wywołane litem zaburzenie niektórych funkcji nerek (Rybakowski i wsp. 2013).

Jednak efekt inhibicji GSK-3 osiągnąć jest dopiero przy górnych bezpiecznych stężeniach litu, być może nawet powyżej tychże, co może sugerować istotność tego mechanizmu w toksyczności tego leku (Saldubina et al. 2001).

PODSUMOWANIE

Powyższy przegląd wskazuje, że lit charakteryzuje się zarówno działaniem protekcyjnym, jak i neurotoksycznym. Fountoulakis i współpracownicy dokonali obszernego przeglądu dostępnej literatury, by odpowiedzieć na pytanie, który z powyższych efektów przeważa. Autorzy doszli jednak do wniosku, że oddziaływanie litu na ośrodkowy układ nerwowy jest niejasne, ponieważ omawiane prace zawierają sprzeczne dowody z niekontrolowanych, nierandomizowanych badań z udziałem ludzi, badań na zwierzętach i nauk podstawowych (Fountoulakis i wsp. 2008). Złożony mechanizm działania tego leku uniemożliwia przewidzenie, który aspekt przeważy w obrębie danej struktury mózgowia. Lit zdaje się zatem być istotnym czynnikiem zakłócającym interpretację zaburzeń morfologicznych czy też funkcjonalnych mózdzku w chorobach psychicznych, zwłaszcza w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

PIŚMIENNICTWO

- Adityanjee; Munshi K, Thampy A. „The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity”. *Clinical Neuropharmacology* 2005; 28 (1): 38–49.
- Amdisen A. Lithium Neurotoxicity – The Reliability of Serum Lithium Measurements. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* 1990; 5 (3): 281–285.
- Baek JH, Kinrys G, & Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014; 129 (1): 17–23.
- Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Smeraldi E, iwsp. Lithium and GSK3- β Promoter Gene Variants Influence White Matter Microstructure in Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38 (2): 313–327.
- Boeker H, Seidl A, Schopper C. Neurotoxicity related to combined treatment with lithium, antidepressants and atypical antipsychotics A series of cases. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2011; 162 (2): 72–6.
- Bogers C, Boshuizen M, Kok J, Knegtering H. Neurotoxicity in elderly patients being treated with lithium: is there a reason to adjust the dosage administered? *Tijdschrift Voor* 2012; 54 (4): 359–369.
- Cabrera O, Dougherty J, Singh S, Swiney B, Farber N, Noguchi K. Lithium protects against glucocorticoid induced neural progenitor cell apoptosis in the developing cerebellum. *Brain Research* 2014; 1545: 54–63.
- Chrobak AA, Siuda K, Tereszko A, Siwek M, Dudek D. Zaburzenia psychiczne a struktura i funkcje mózgdzku — przegląd najnowszych badań. *Psychiatria*. 2014; 11 (1): 15–22.
- Dethy S, Manto M, Bastianelli E, Gangji V, Laute MA, Goldman S iwsp. Cerebellar spongiform degeneration induced by acute lithium intoxication in the rat. *Neuroscience Letters* 1997; 224: 25–28.
- Dimitrova M, Petrova E, Gluhcheva Y, Kadiysky D, Dimitrova S, Deleva D iwsp. Neurodegenerative Changes in Rat Produced by Lithium Treatment. *Journal Of Toxicology & Environmental Health: Part A* 2013; 76 (4/5): 304–310.
- Fountoulakis K, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Vieta E iwsp. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *European Archives Of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 2012; 262: 1–48.
- Fountoulakis K, Vieta E, Bouras C, Notaridis G, Giannakopoulos P, Akiskal H, et al. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic?. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology/Official Scientific Journal Of The Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 2008; 11 (2): 269–287.
- Geddes J, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin G. Long-term Lithium therapy for bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (English). *The American Journal of Psychiatry* 2004; 161 (2): 217–222.
- Germaná C, Kempton M, Sarnicola A, Christodoulou T, Halldane M, Frangou S iwsp. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2010; 122 (6): 481–487.
- Grignon S, Bruguerolle B. Cerebellar lithium toxicity: a review of recent literature and tentative pathophysiology. *Thérapie* 1996; 51 (2): 101–106.
- Grosset K, Grosset D. Prescribed drugs and neurological complications. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004; 75: iii2–iii8.
- Guo S, Arai K, Stins ME, Chuang DM, Lo EH. Lithium Upregulates Vascular Endothelial Growth Factor in Brain Endothelial Cells and Astrocytes. *Stroke* 2009; 40: 652–655.
- Hajek T, Bauer M, Simhandl C, Rybakowski J, O'donovan C, Alda M, et al. Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological Medicine* 2014; 44 (3): 507–517.
- Hallahan B., Newell J., Soares J. C., Brambilla P, Strakowski S. M., Fleck D. E. iwsp. Structural magnetic resonance imaging in bipolar disorder: an international collaborative mega-analysis of individual adult patient data. *Biological Psychiatry* 2011; 69 (4): 326–35.
- Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Leeds P and Chuang D. M. Lithium stimulates progenitor proliferation in cultured brain neurons. *Neuroscience* 2003; 117, 55–61.
- Habermeyer B, Hess M, Kozomara-Hocke P, Mager R, Kawohl W. Lithium intoxications at normal serum levels. *PsychiatrPrax* 2008; 35 (4): 198–200.
- Jope RS, Lithium and GSK-3: Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends in Pharmacological Sciences* 2003; 24 (9): 441–443.
- Licht R. Lithium: Still a Major Option in the Management of Bipolar Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012; 18 (3): 219–226.
- Liu C, Li F, Li S, Wang Y, Tie C, Wang C, et al. Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research* 2012; 203 (2–3): 175–179.
- Malhi G, Tanius M, Das P, Coulston C, Berk M. Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder. *CNS Drugs* 2013; 27 (2): 135–153.
- Maloku E, Covelo I, Hanbauer I, Guidotti A, Kadriu B, Costa E, i wsp. Lower number of cerebellar Purkinje neurons in psychosis is associated with reduced reelin expression. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* 2010; 107 (9): 4407–4411.
- Mangano W, Montine T, Hulette C. Pathologic assessment of cerebellar atrophy following acute lithium intoxication. *Clinical Neuropathology* 1997; 16 (1): 30–33.
- Monkul E, Matsuo K, Nicoletti M, Dierschke N, Hatch J, Soares J iwsp. Prefrontal gray matter increases in healthy individuals after lithium treatment: a voxel-based morphometry study. *Neuroscience Letters* 2007; 429 (1): 7–11.
- Naramoto A, Koizumi N, Itoh N, Shigematsu H. An autopsy case of cerebellar degeneration following lithium intoxication with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Pathologica Japonica* 1993; 43 (1–2): 55–58.
- Netto I, Phutane V. Reversible lithium neurotoxicity: review of the literature. *The Primary Care Companion To CNS Disorders* 2012; 14 (1).
- Niethammer M, Ford B. Permanent lithium-induced cerebellar toxicity: three cases and review of literature. *Movement Disorders: Official Journal Of The Movement Disorder Society* 2007; 22 (4): 570–573.
- Nonaka S, Hough C, Chuang D. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* 1998; 95 (5): 2642–2647.
- Nonaka S, Katsube N, Chuang D. Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsants, phenytoin and carbamazepine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 286 (1): 539–547.
- Omata N, Murata T, Takamatsu S, Maruoka N, Mitsuya H, Yonekura Y i wsp. Neuroprotective effect of chronic lithium treatment against hypoxia in specific brain regions with up-regulation of cAMP response element binding protein and brain-derived neurotrophic factor but not nerve growth factor:

- comparison with acute lithium treatment. *Bipolar Disorders* 2008; 10 (3): 360–368.
35. Pardo R, Andreolotti AG, Ramos B, Picatoste F, Claro E. Opposed effects of lithium on the MEK-ERK pathway in neural cells: inhibition in astrocytes and stimulation in neurons by GSK3 independent mechanisms. *Journal of Neurochemistry* 2003; 87 (2): 417–426.
36. Peiffer J. Clinical and neuropathological aspects of long-term damage to the central nervous system after lithium medication. *ArchivFür Psychiatrie Und Nervenkrankheiten* 1981; 231 (1): 41–60.
37. Permoda-Osip A, Rybakowski J. Biologiczne mechanizmy działania litu w kontekście efektu normotymicznego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2009; 1: 7–15.
38. Pietruczuk K, Witkowski, J. Lithium salts – mechanisms of action (Polish). *Psychiatria* 2008; 5 (2): 51–57.
39. Pinacho R, Villalmanzo N, Lalonde J, Haro J, Meana J, Ramos B, et al. The transcription factor SP4 is reduced in postmortem cerebellum of bipolar disorder subjects: control by depolarization and lithium. *Bipolar Disorders* 2011; 13 (5/6): 474–485.
40. Rybakowski J. Lithium in neuropsychiatry: A 2010 update. *World Journal Of Biological Psychiatry* 2011; 12 (5): 340–348.
41. Rybakowski J. Lithium: Sixty Years Thereafter. *Neuropsychobiology* 2010; 62 (1): 5–7.
42. Rybakowski J. Leki normotymiczne w różnych postaciach choroby afektywnej dwubiegunowej. *Psychiatria* 2007; 4 (1): 1–7.
43. Rybakowski J, Abramowicz M, Szczepankiewicz A, Michalak M, Hauser J, Czekalski S. The association of glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3β) genepolymorphism with kidney function in long-term lithium-treated bipolar patients. *International Journal of Bipolar Disorders* 2013; 1: 8.
44. Rybakowski J, Drogowska J, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, Czekalski S. Wpływ długotrwałego podawania litu na czynność nerek. *Psychiatria Polska* 2012; 46 (4): 627–636.
45. Schneider J, Mirra S. Neuropathologic correlates of persistent neurologic deficit in lithium intoxication. *Annals Of Neurology* 1994; 36 (6): 928–931.
46. Shaldubina A, Agam G, Belmaker RH. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 2001; 25: 855–866.
47. Smith SJM, Kocen RS, A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium toxicity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988; 51: 120–123.
48. Siuda K, Chrobak AA, Starowicz-Filip A, Tereszko A, Dudek D. Zaburzenia emocjonalne u pacjentów z uszkodzeniem mózgu – studium przypadków. *Psychiatria Polska* 2014; 48 (2): 289–297.
49. Tseng W, Lin-Shiau S. Long-term lithium treatment prevents neurotoxic effects of beta-bungarotoxin in primary cultured neurons. *Journal Of Neuroscience Research* 2002; 69 (5): 633–641.
50. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongür D, Renshaw P. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65 (3): 255–263.
51. Zhong J, Yang X, Yao W, Lee W. Lithium protects ethanol-induced neuronal apoptosis. *Biochemical And Biophysical Research Communications* 2006; 350 (4): 905–910.

Adres do korespondencji:

Adrian Andrzej Chrobak

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Katedra Psychiatrii, Zakład Zaburzeń Afektywnych

ul. Mikołaja Kopernika 21 A, 31-501 Kraków, Poland

tel. +48 605 674 315

e-mail: xchrobakx@interia.pl
