

Ειδικό άρθρο Special article

Επανεξέταση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών: Πρωτογενείς επιδράσεις

Ε. Τσάλτα και Σ. Καλογεράκου

*Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας,
Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο*

Ψυχιατρική 2009, 20:62–78

Η ευεργετική δράση του λιθίου στην αντιμετώπιση και προφύλαξη της διπολικής διαταραχής και της μονοπολικής κατάθλιψης είναι τεκμηριωμένη. Επιπρόσθετα, πληθώρα πρόσφατων δεδομένων αποδίδει στο λίθιο σημαντική νευροπροφυλακτική/νευροτροφική δράση. Δεδομένου του νευροπροστατευτικού αυτού προφίλ, θα ανέμενε κανείς και ευοδωτική δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών. Ωστόσο η υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να δρα ως γνωσιακός ενισχυτής έρχεται σε σύγκρουση με παλαιότερα κλινικά δεδομένα που του προσάπτουν πρόκληση «γνωσιακού θάμβους» (cognitive blurring) και επιδεινωτική δράση επί της μνήμης. Ο στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι να επανεξετάσει τα ευρήματα παλαιότερων μελετών, κλινικών και πειραματικών, και να τα συνδυάσει με πρόσφατα κλινικά και πειραματικά δεδομένα που αναφέρονται στην πρωτογενή δράση του λιθίου επί της μάθησης, μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών. Βάσει της σύνθεσης αυτής, προτείνουμε ότι, τα σχετικά ευρήματα δεν στοιχειοθετούν εικόνα γνωσιακής έκπτωσης γενικά και μνήμης ειδικότερα. Βάσει πρόσφατων μελετών προτείνουμε, επιπλέον, ότι το λίθιο δρα ευοδωτικά επί των γνωσιακών λειτουργιών κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες.

Λέξεις ευρετηρίου: Λίθιο, γνωσιακές λειτουργίες, μνήμη, μάθηση, προσοχή, γνωσιακή ενίσχυση.

Εισαγωγή

Το λίθιο αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής στην οξεία φάση, καθώς και στη φάση συντήρησης της διπολικής διαταραχής.¹ Είναι, επιπλέον, αποτελεσματική συμπληρωματική στην αντικαταθλιπτική θεραπεία στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής κατάθλιψης.^{2,3} Παράλληλα, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν σημαντική νευροπροστατευτική/νευροτροφική δράση του λιθίου,^{4,5} ιδιαίτερα στην περιοχή του ιπποκάμπου. Η τεκμηριωμένη πλέον δράση του πάνω σε κυτταρικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη νευρωνική ατροφία και θάνατο έχουν οδηγήσει στην υπόθεση ότι η δράση αυτή μπορεί να αποδειχτεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών διαταραχών που συνδέονται με νευροεκφυλιστικές διαδικασίες.⁶ Εφόσον το λίθιο παρέχει νευροπροστασία, είναι λογικό να προσδοκά κανείς και κάποια αντίστοιχα λειτουργικά οφέλη στο γνωσιακό επίπεδο, δηλαδή μια δράση γνωσιακού ενισχυτή. Η υπόθεση αυτή έρχεται σε σύγκρουση με αναφορές ασθενών στους οποίους χορηγείται λίθιο, και οι οποίοι συχνά διαμαρτύρονται για έκπτωση της νοητικής τους ικανότητας.^{7,8} Η αντίφαση αυτή έχει κινητοποιήσει σημαντική ερευνητική δραστηριότητα με στόχο τη διερεύνηση των γνωσιακών επιπτώσεων της χορήγησης λιθίου, στον άνθρωπο αλλά και σε πειραματόζωα. Ωστόσο η σχετική βιβλιογραφία παραμένει διφορούμενη. Η πλειονότητα των παλαιότερων κλινικών μελετών (επί το πλείστον σε ασθενείς με διπολική διαταραχή) συνδέει τη χορήγηση λιθίου με γνωσιακό θάμβος και διαταραχές μνήμης.⁹ Πιο σύγχρονες νευροψυχολογικές μελέτες προτείνουν ότι οι αρνητικές επιπτώσεις που ως πρόσφατα αποδίδονταν στο λίθιο, μπορεί να είναι συνέπειες της ίδιας της διπολικής διαταραχής.¹⁰ Επιπρόσθετα, πρόσφατες κλινικές έρευνες καταδεικνύουν ευεργετική δράση του λιθίου στη γνωσιακή λειτουργικότητα ασθενών με άνοια.¹¹⁻¹³ Η ανομοιογένεια της κλινικής βιβλιογραφίας εμφανίζεται και στην αντίστοιχη εργαστηριακή έρευνα. Και εδώ, ωστόσο, αρχίζουν να εμφανίζονται ενδείξεις γνωσιακής ευόδωσης σε φυσιολογικά πειραματόζωα μετά από χρόνια λήψη λιθίου, και σε δόσεις που προσεγγίζουν τις κλινικές δόσεις συντήρησης.¹⁴⁻¹⁶

Η ανασκόπησή μας, υποκινούμενη από τις αντιφάσεις μεταξύ παλαιότερων και πρόσφατων δεδομένων, στόχο έχει να επανεξετάσει και να συνθέσει τις καταγεγραμμένες επιδράσεις του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών ανθρώπου και πειραματόζωων, αξιολογώντας έτσι την υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να προσφέρει δράση γνωσιακού ενισχυτή. Η βασική μας πηγή πληροφόρησης είναι τα νευροψυχολογικά/συμπεριφορικά δεδομένα από διπολικούς ασθενείς, φυσιολογικούς μάρτυρες και πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε χορήγηση λιθίου. Ένα δεύτερο, επόμενο μέρος θα εξετάσει τη δράση του λιθίου επί των γνωσιακών ελλειμμάτων που συνδέονται με νευροψυχιατρικές διαταραχές, καθώς και με τα πειραματικά ανάλογα των διαταραχών αυτών.

Καθώς η ανασκόπηση συνδυάζει κλινικές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα πρέπει, στο σημείο αυτό, να επισημάνουμε μια πρακτική δυσκολία που συνίσταται στην περιορισμένη συγκρισιμότητα των καθεστώτων λιθίου μεταξύ των δύο τύπων μελέτης. Στις κλινικές μελέτες, οι δόσεις λιθίου και η αντίστοιχη συγκέντρωση πλάσματος που αναφέρεται ως «θεραπευτική» ή «συντήρησης» είναι σαφής και ομοιογενής (0,5 έως 1,2 mEq/Lt¹⁷). Αυτό δεν ισχύει με τις μελέτες σε πειραματόζωα, ιδιαίτερα με τις παλαιότερες οι οποίες έχουν χρησιμοποιήσει υψηλές δόσεις λιθίου και οξεία ή, πάντως, μικρής διάρκειας χορήγηση (<15 ημερών), συχνά χωρίς να αναφέρουν τη σχετική συγκέντρωση πλάσματος. Επομένως, οι μελέτες αυτές μπορεί να καταγράφουν μη ειδικές, τοξικές επιπτώσεις της χορήγησης λιθίου, και οξεία δράση.^{18,19} Αντίθετα οι πρόσφατες πειραματικές μελέτες επιμένουν σε παρατεταμένη χορήγηση χαμηλών δόσεων λιθίου, που παράγουν συγκέντρωση πλάσματος συγκρίσιμη με αυτή των κλινικών συγκεντρώσεων συντήρησης. Οι αντιφάσεις που συχνά παρατηρούνται μεταξύ παλαιών και πρόσφατων πειραματικών αποτελεσμάτων μπορούν, εν μέρει τουλάχιστον, να αποδοθούν στις διαφορές αυτές.

Το λίθιο είναι μια κλινικά δοκιμασμένη ουσία χαμηλού κόστους. Έτσι, ένα πρόσθετο, σημαντικό κίνητρο για την ανασκόπηση αυτή είναι το γεγονός ότι αν αυτό το «παραμελημένο κατιόν»⁶ πράγματι προσφέρει ενίσχυση της γνωσιακής επάρκειας, αυτό συνεπάγεται σημαντικότατο όφελος (σε χαμηλό

κόστος) για μεγάλες νευροψυχιατρικές νοσολογικές ενότητες όπως οι καταθλίψεις, η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια και η άνοια.²⁰

Οι επιδράσεις του λίθιου σε βασικές συμπεριφορές

Το λίθιο επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα κεντρικών νευροχημικών μηχανισμών, είναι λοιπόν πιθανόν ότι έχει ορισμένες μη ειδικές συμπεριφορικές δράσεις. Για να αξιολογηθεί η δράση του στις ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες πρέπει πρώτα να σκιαγραφηθούν οι επιπτώσεις του σε βασικές συμπεριφορικές παραμέτρους όπως είναι η αρτιότητα της κινητικής ικανότητας, η ευαισθησία σε θετικούς και απωθητικούς ερεθισμούς (ενίσχυση/τιμωρία) και, φυσικά, η διάθεση και οι συναισθηματικές αντιδράσεις.

Λίθιο, κινητικότητα και εξερεύνηση: Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του λιθίου στην ανθρώπινη κινητικότητα. Σε πειραματόζωα οι παλαιές έρευνες αναφέρουν μειωμένη δραστηριότητα.²¹ Ωστόσο οι πρόσφατες, πιο αξιόπιστες έρευνες αναφέρουν φυσιολογική επίδοση ή ελαφρά υποδραστηριότητα.^{18,22-24} Η εξερευνητική δραστηριότητα σε καινούργια περιβάλλοντα, όπως το ανοιχτό πεδίο, φαίνεται να ελαττώνεται αρχικά^{23,25-26} αλλά η παρατεταμένη ή επαναλαμβανόμενη έκθεση στο νέο περιβάλλον καταδεικνύει σταδιακή μείωση της εξερεύνησης παρόμοια με αυτή που εμφανίζουν πειραματόζωα-μάρτυρες.^{19,23} Αυτό δείχνει ανεπηρέαστους βασικούς μηχανισμούς προσοχής (βλέπε Λίθιο και Προσοχή). Ως συμπέρασμα, θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος λιθίου δεν φαίνονται να επηρεάζουν την αυθόρμητη δραστηριότητα, ενώ η εξερευνητική δραστηριότητα επηρεάζεται ήπια και αναστρέψιμα.

Λίθιο, ενίσχυση και τιμωρία: Δεδομένα για τη δράση του λιθίου στην ανθρώπινη ευαισθησία σε θετικούς ερεθισμούς μπορούν να συναχθούν από έρευνες κατάχρησης ουσιών, κυρίως αλκοόλ. Το λίθιο δεν φαίνεται να μειώνει την κατανάλωση αλκοόλ σε αλκοολικούς,²⁷ ούτε να αλλοιώνει την υποκειμενική αξιολόγηση της ευφορικής αξίας του αλκοόλ σε φυσιολογικούς μάρτυρες.²⁸ Σε πειραματόζωα, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις μειωμένης εκούσιας κατανάλωσης μετά από λήψη λιθίου,^{29,30} αλλά και

αντίθετα δεδομένα, που υποδεικνύουν αύξηση της ευφορικής αξίας του αλκοόλ.^{31,32} Τα στοιχεία σχετικά με τη λήψη μορφίνης είναι επίσης αντιφατικά. Στον άνθρωπο, το λίθιο φαίνεται να ενδυναμώνει τα ευφορικά της αποτελέσματα,³³ αλλά σε εθισμένα πειραματόζωα μειώνει την κατανάλωση της ουσίας.³⁴ Τέλος, άμεση παρατήρηση της δράσης του λιθίου πάνω στη μάθηση που υποστηρίζεται από ποικίλους ενισχυτές (τροφή, κοινωνική συνεύρεση) καταδεικνύει βελτιωμένη μάθηση σε πειραματόζωα που έχουν λάβει λίθιο ανεξάρτητα από το είδος ενισχυτή.¹⁴ Αυτό υποδηλώνει αύξηση της προσλαμβανόμενης ηδονικής αξίας των ενισχυτών από το λίθιο, παρατήρηση απροσδόκητη ίσως, δεδομένης της αντιμανικής του δράσης.

Είναι τεκμηριωμένο ότι το λίθιο προκαλεί ναυτία και γευστική αποστροφή, αν και σε αρκετά υψηλές δόσεις.^{35,36} Δεδομένου ότι γεύσεις και οσμές συμβάλλουν στη διαμόρφωση της αίσθησης του πόνου,³⁷ είναι πιθανόν ότι το λίθιο έχει επιπτώσεις στην ισχύ απωθητικών ερεθισμών. Παλαιότερες έρευνες με πειραματόζωα αναφέρουν μειωμένη αντίδραση στο σοκ,^{21,38} αλλά πρόσφατες έρευνες δεν υποστηρίζουν την παρατήρηση αυτή.¹⁶ Συγκρουόμενα αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σχετικά με την επίδραση του λιθίου στην αναληψία που προκαλείται από οπιοειδή (³⁹σε σύγκριση με⁴⁰).

Εν κατακλείδι, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση του λιθίου στην αποτελεσματικότητα θετικών και απωθητικών ερεθισμάτων είναι διφορούμενα. Επομένως, η αξιολόγηση των γνωσιακών επιπτώσεων του λιθίου καλό είναι να γίνεται με την παράλληλη χρήση διαδικασιών ενίσχυσης και αποστροφής.

Λίθιο, άγχος και φόβος: Μια παλαιότερη μελέτη αναφέρει φυσιολογική καταστολή δραστηριότητας μετά από σοκ, αλλά μειωμένη καταστολή στην παρουσία εξαρτημένων φοβικών ερεθισμάτων, μετά από λίθιο.³⁸ Ωστόσο πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι το λίθιο δεν αλλοιώνει το «πάγωμα» (μείωση ή αναστολή δραστηριότητας) που προκαλείται από εξαρτημένους ερεθισμούς φόβου, αν και ενισχύει τη δράση διαφόρων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, ανάλογα με τη δόση.^{41,42} Επίσης, η χρόνια χορήγηση λιθίου δεν αλλοιώνει την εγκατάσταση φόβου σε διάφορα μοντέλα εξαρτημένου φόβου,^{15,16} ούτε

την εγκατάσταση ενεργού αποφυγής.²¹ Αν και αυτή η μελέτη των Hines & Poling²¹ αναφέρει ελλειμματική μάθηση παθητικής αποφυγής, νεότερες μελέτες καταδεικνύουν βελτίωση της παθητικής αποφυγής μετά από χορήγηση λιθίου.^{16,23} Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα, που αμφισβητούν την επίδραση του λιθίου πάνω στο φόβο και άγχος, πρέπει να αναφερθεί μια πρόσφατη μελέτη που κατέδειξε ότι η χρόνια χορήγηση λιθίου σε νεογνά επιμύων αυξάνει, μακροπρόθεσμα, την αγχώδη συμπεριφορά.⁴³

Τα διφορούμενα αυτά αποτελέσματα πάνω στην επίδραση του λιθίου στο φόβο και άγχος ενισχύουν το προηγούμενο συμπέρασμά μας ότι, δηλαδή, οι γνωσιακές επιπτώσεις της ουσίας αυτής πρέπει να ελέγχονται μέσω παράλληλης χρήσης θετικών και απωθητικών κινήτρων.

Λίθιο και στρες: Η αλληλεπίδραση του λιθίου με τις επιπτώσεις του στρες συγκεντρώνουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον πρόσφατα, καθώς διαφαίνεται ότι η χρόνια χορήγησή του σε θεραπευτικές δόσεις προστατεύει, και πιθανόν αναστρέφει, τα αρνητικά επακόλουθα του στρες σε νευροανατομικό, νευροχημικό και συμπεριφορικό επίπεδο. Σε πειραματόζωα το χρόνιο λίθιο μειώνει τις οξείες εκφάνσεις άγχους που προκαλούνται από το στρες, όπως είναι η υποδραστηριότητα μετά από σοκ, απομόνωση ή ακινητοποίηση (^{38,44,45}βλ. Λίθιο και Κατάθλιψη). Επίσης, το λίθιο φαίνεται να εξουδετερώνει την ανηδονία που προκαλεί το στρες.³⁷ Επίσης προστατεύει, και ίσως αναστρέφει, τις γνωσιακές επιπτώσεις του χρόνιου μεταβαλλόμενου στρες (chronic variate stress), όπως είναι η έκπτωση της χωροταξικής μνήμης αναφοράς στον υποβρύχιο κλωβό (water maze^{24,46}). Στο ίδιο μοντέλο, το χρόνιο λίθιο προκαλεί μείωση των ελεύθερων ριζών που προκύπτουν μετά από το στρες (αντιοξειδωτικές ιδιότητες) στον ιππόκαμπο, αν και δεν αναστρέφει την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από χρόνιο μεταβαλλόμενο στρες.⁴⁷

Δεδομένου ότι το λίθιο φαίνεται να τροποποιεί τις επιπτώσεις του στρες στη δραστηριότητα, σε ηδονικές παραμέτρους και σε γνωσιακές λειτουργίες, είναι προφανές ότι η όποια δράση του πάνω στη μάθηση/μνήμη τεκμηριώνεται μέσω δοκιμασιών που ενέχουν στρες πρέπει παράλληλα να επιβεβαιώνεται και με τη χρήση αντίστοιχων, θετικά εν-

σχυόμενων δοκιμασιών όπως είναι η ενισχυόμενη εναλλαγή κατεύθυνσης, την οποία χρησιμοποιεί το εργαστήριό μας.^{15,16}

Λίθιο και κατάθλιψη: Όπως προαναφέρθηκε, οι κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι το λίθιο είναι μια από τις πιο αποτελεσματικές συμπληρωματικές στα αντικαταθλιπτικά θεραπείες για την ανθεκτική μονοπολική κατάθλιψη.^{2,3} Ως μονοθεραπεία, το λίθιο δεν φαίνεται αποτελεσματικό στην οξεία αντιμετώπιση της μονοπολικής κατάθλιψης, αν και είναι καλύτερο από εικονική θεραπεία (placebo) στην οξεία θεραπεία της διπολικής κατάθλιψης. Μια μετα-αναλυτική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας των Souza & Goodwin⁴⁸ προτείνει ότι το λίθιο επίσης προσφέρει αποτελεσματική προφύλαξη στη μονοπολική κατάθλιψη.

Δεδομένα από μοντέλα κατάθλιψης σε πειραματόζωα (σε συγκέντρωση πλάσματος συναφή με την κλινική) υποστηρίζουν τον ρόλο του λιθίου ως ενισχυτή αντικαταθλιπτικών.⁴⁹⁻⁵² Οι σχετικές πειραματικές μελέτες συσχετίζουν αυτή την ενισχυτική δράση του λιθίου με αυξήσεις στη σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση, και ειδικότερα με τη ρυθμιστική δράση του επί των 5-HT_{1B} αυτοϋποδοχέων στο φλοϊό, μετά από οξεία χορήγηση, ή/και στον ιππόκαμπο, μετά από χρόνια χορήγηση.⁵³ Τα δεδομένα σχετικά με τη δράση λιθίου ως μονοθεραπεία, σε μοντέλα κατάθλιψης πάντα, είναι διφορούμενα, όπως και τα κλινικά δεδομένα. Στο μοντέλο υποκινησίας μετά από αναγκαστική κολύμβηση ή στρες ακινητοποίησης έχει αναφερθεί αντικαταθλιπτική δράση του λιθίου,^{45,54} αλλά και απουσία επίδρασης ή ακόμη και επιδείνωση της υποκινησίας μετά από οξεία χορήγηση χαμηλών δόσεων.^{55,56} Παρομοίως, στο μοντέλο της επίκτητης παραίτησης (learned helplessness) έχει επίσης παρατηρηθεί βελτίωση μετά από χρόνια αλλά όχι οξεία χορήγηση,⁵⁷ απουσία δράσης⁵⁸ αλλά και επιδείνωση των καταθλιπτικών μορφών συμπτωμάτων μετά από οξεία και χρόνια χορήγηση.⁵⁹

Εν κατακλείδι, το λίθιο δεν φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη γενική κινητικότητα, αν και μειώνει προσωρινά την εξερευνητική δραστηριότητα. Τα στοιχεία σχετικά με τη δράση του επί της προσλαμβανόμενης αξίας θετικών ερεθισμάτων (ενίσχυση) είναι περιορισμένα και ουδέτερα, αλλά το λίθιο φαί-

νεται να μετριάξει τις επιπτώσεις των αποστροφικών ερεθισμάτων και του στρες. Για το λόγο αυτό, καταστάσεις ή πειραματικά μοντέλα που ενσωματώνουν απωθητικούς ερεθισμούς και στρες (όπως μοντέλα εξαρτημένου φόβου και κατάθλιψης σε πειραματόζωα), πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά στην εκτίμηση των γνωσιακών επιπτώσεων του λιθίου. Για να επιβεβαιωθούν, τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών πρέπει να συσκευτιμώνται με δεδομένα από αντίστοιχες, θετικά κινητοποιούμενες διαδικασίες.

Επιδράσεις του λιθίου στις γνωσιακές λειτουργίες

Όπως ήδη επισημάνθηκε, οι διαθέσιμες μελέτες πάνω στη δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών είναι αντιφατικές. Διπολικόι ασθενείς σε λίθιο αλλά και φυσιολογικοί εθελοντές (μετά από σχετικά σύντομη χορήγηση) συχνά παραπονούνται για νοητική επιβράδυνση ή «γνωσιακό θάμβος». ⁶⁰⁻⁶² Ωστόσο, πρόσφατες ανασκοπήσεις τείνουν προς το συμπέρασμα ότι αυτές οι υποκειμενικές αναφορές δεν συνοδεύονται από αντικειμενικές και συγκεκριμένες γνωσιακές δυσλειτουργίες. ^{10,18,63}

Παρακάτω εξετάζονται μελέτες που αναφέρονται στη δράση του λιθίου επί της μάθησης, μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών ανθρώπου και πειραματοζώων. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών συνοψίζονται στον πίνακα 1. Ανάλογη παρουσίαση των ερευνών σε πειραματόζωα παρατίθεται σε προηγούμενη ανασκόπηση. ⁶⁴

Λίθιο και μάθηση

Κλινικές μελέτες: Τα δεδομένα που αναφέρονται στην επίδραση του λιθίου στη μάθηση είναι περιορισμένα και συνήθως αποτελούν «υποπροϊόντα» μελετών μνήμης σε κλινικούς και, περιστασιακά, σε φυσιολογικούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, σε δοκιμασίες μνήμης που βασίζονται σε ανάκληση καταλόγων λέξεων, η λειτουργικότητα της μάθησης συνάγεται από την πρώτη ανάκληση της λίστας. Επίσης, συνάγεται από την εμφάνιση σταδιακής βελτίωσης (λόγω εξάσκησης: practice effects) μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις δοκιμασιών μνήμης και προσοχής.

Παρά τα υποκειμενικά παράπονα νοητικής επιβράδυνσης και ορισμένα στοιχεία που δείχνουν μειωμένη εγρήγορση σε φυσιολογικούς εθελοντές μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης λιθίου, ⁶² τα αντικειμενικά, καταγεγραμμένα αποτελέσματα μαθησιακής έκπτωσης λόγω λιθίου σε κλινικούς πληθυσμούς, είναι απροσδόκητα λίγα. Σε μια έρευνα που συνέκρινε τις επιδόσεις ασθενών υπό μακρόχρονη θεραπεία λιθίου με το μέσο όρο του πληθυσμού, οι Lund et al ⁶⁵ διαπίστωσαν φυσιολογική μάθηση, με εξαίρεση ένα έλλειμμα ήσσονος σημασίας στη μνήμη και την αντιληπτική λειτουργία: οι συγγραφείς αποδίδουν το έλλειμμα αυτό στις μη-ειδικές επιδράσεις του λιθίου στην εγρήγορση. Οι Marusarz et al ⁶⁶ αναφέρουν ότι οι επιδόσεις διπολικών ασθενών υπό αγωγή λιθίου δεν διέφεραν από εκείνες μαρτύρων χωρίς λίθιο, στη μάθηση, μνήμη και τις υποκείμενες οργανωτικές λειτουργίες. Οι Shaw et al ⁶⁷ αναφέρουν φυσιολογικά αποτελέσματα εξάσκησης μεταξύ διπολικών επαναλήψεων νευροψυχολογικών δοκιμασιών σε διπολικούς εξωτερικούς ασθενείς με ή χωρίς θεραπεία λιθίου. Τέλος, οι Yucel et al, ⁶⁸ οι οποίοι αξιολόγησαν τη λεκτική μάθηση και μνήμη διπολικών ασθενών επί μια τετραετία χορήγησης λιθίου, αναφέρουν βελτίωση στη λεκτική μάθηση. Στο σύνολό τους, οι μελέτες αυτές όχι μόνο δεν στηρίζουν την άποψη ότι το λίθιο διαταράσσει τη μάθηση σε διπολικούς ασθενείς, αλλά παραθέτουν στοιχεία για το αντίθετο. ⁶⁸

Σε υγιείς εθελοντές τα στοιχεία είναι πιο διχασμένα, ίσως λόγω της αναγκαστικά βραχείας χορήγησης λιθίου. Μετά από 14 ημέρες λήψης λιθίου, εθελοντές εμφάνισαν επιβράδυνση στη μαθησιακή τους καμπύλη σε σύγκριση με μια ομάδα υγιών μαρτύρων σε εικονική αγωγή. ⁶² Επίσης, μετά από 3 εβδομάδες χορήγησης λιθίου ή εικονικής θεραπείας σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε βελτίωση λόγω εξάσκησης στην ομάδα εικονικής θεραπείας: η ομάδα λιθίου επίσης έδειξε βελτίωση η οποία ήταν όμως πιο περιορισμένη, εύρημα συμβατό με την άποψη ότι το λίθιο έχει αρνητικές επιπτώσεις στη μάθηση. ⁶³ Η ίδια μελέτη επίσης καταγράφει καθυστέρηση στην εμφάνιση των επιδράσεων της εξάσκησης στην ομάδα λιθίου στα πλαίσια μιας δοκιμασίας προσοχής. Στον αντίποδα, υγιείς εθελοντές υπό βραχεία χορήγηση λιθίου (subchronic: 1-7 ημέρες) έδειξαν

Πίνακας 1. Η δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών: Μελέτες σε ψυχιατρικούς ασθενείς και υγιείς εθελοντές.

Πληθυσμός	Μάθηση	Άμεση και βραχεία μνήμη	Μακράς διάρκειας λεκτική μνήμη	Οπτική μνήμη	Προσοχή	Εκτελεστικές λειτουργίες
Ασθενείς σε λιθιο/μάρτυρες	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Lund et al 1982 ∅ Marusarz et al 1981 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kusumo & Vaughan, 1977 ↓ Loo et al 1981 ↓ Lund et al 1982 ↓ Senturk et al 2007 ↓ Van Gorp et al 1998 ∅ Jauhar et al 1993 ∅ Marusarz et al 1981 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Loo et al 1981 ↓ Lund et al, 1982 ↓ Van Gorp et al, 1998 ∅ Kusumo & Vaughan 1977 ∅ Marusarz et al 1981 ↓ Kusumo & Vaughan 1977 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Loo et al 1981 ∅ Van Gorp et al 1998 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Lund et al 1982 ∅ Van Gorp et al 1998 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Van Gorp et al 1998* ↓ Mur et al 2007 ↓ Goswami et al 2002 ∅ Senturk et al 2007
Ασθενείς σε λιθιο-χωρίς λιθιο	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Shaw et al 1987 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Christodoulou et al 1981 ↓ Kocsis et al 1993 ↓ Reus et al 1979 ↓ Shaw et al 1987 ∅ Sharma & Singh 1988 ∅ Squire et al 1980 ∅ Telford & Worrall 1978 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Christodoulou et al 1981 ↓ Kocsis et al 1993 ↓ Reus et al 1979 ↓ Shaw et al 1987 ∅ Sharma & Singh 1988 ∅ Smigan & Perris 1983 ∅ Squire et al 1980 ∅ Telford & Worrall 1978 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Squire et al 1980 ∅ Sharma & Singh 1988 ↓ Christodoulou et al 1981 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Sharma & Singh, 1988 ∅ Squire et al 1980 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Sharma & Singh 1988 ∅ Squire et al 1980
Ασθενείς σε χρόνιο λιθιο	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Yucel et al 2007 					
Υγιείς εθελοντές	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kropf & Müller-Oerlinghausen 1979 (2 weeks treatment) ↓ Stip et al 2000 (3 weeks treatment) ∅ Calil et al 1990 (8 weeks treatment) ∅ Karniol et al 1978 (1-7 days treatment) 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Kropf & Müller-Oerlinghausen 1979 ∅ Calil et al 1990 ∅ Karniol et al 1978 ∅ Kolk et al 1993 ∅ Stip et al 2000 ∅ Weingartner et al 1985 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Karniol et al 1978 ↓ Kropf & Müller-Oerlinghausen 1979 ∅ Stip et al 2000 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Judd et al 1977 b,c 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Judd et al 1977b ↓ Judd et al 1979 ∅ Calil et al 1990 ∅ Stip et al 2000 	<ul style="list-style-type: none"> ∅ Judd et al 1979

↑: βελτίωση, ↓: επιδείνωση, ∅: καμία δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών στόμων κατά τη λήψη λιθίου.

(*) Επιδείνωση μόνο σε περιπτώσεις συννοσηρότητας αλκοολισμού.

απρόσκοπτη άμεση ανάκληση λέξεων.⁶⁹ Μετά από μακρόχρονη (8 εβδομάδες) χορήγηση λιθίου ή εικονικής θεραπείας, οι Calil et al⁷⁰ δεν διαπίστωσαν διαταραχές στη μάθηση και αναφέρουν φυσιολογική εξέλιξη των αποτελεσμάτων εξάσκησης.

Μελέτες μάθησης σε πειραματόζωα

Όπως προαναφέρθηκε, οι πειραματικές διαδικασίες αποστροφής, μεμονωμένα, δεν προσφέρουν αξιόπιστες μετρήσεις της δράσης του λιθίου στις γνωσιακές λειτουργίες, λόγω των μη ειδικών επιπτώσεων του στην αντίληψη του πόνου, το στρες και το φόβο. Επομένως, στην αξιολόγηση της σχετικής βιβλιογραφίας, μεγαλύτερη βαρύτητα πρέπει να δοθεί σε θετικά κινητοποιούμενες δοκιμασίες όπως είναι οι χωροταξικές δοκιμασίες ενισχυόμενης επιλογής κατευθύνσεων σε συμβατικούς ή υποβρύχιους λαβυρίνθους.

Οι παλαιότερες έρευνες, οι οποίες δεν αναφέρουν συγκέντρωση πλάσματος λιθίου και χρησιμοποιήσαν κυρίως αποστροφικές δοκιμασίες σε επίμυες, συνήθως διαπιστώνουν υπολειμματική μάθηση. Οι Richter-Levin et al⁷¹ αναφέρουν μια εμμένουσα δυσκολία στη μάθηση ενεργητικής αποφυγής σε επίμυες, μετά από σύντομη χορήγηση λιθίου. Η σύντομη χορήγηση επίσης καθυστέρησε την ανάπτυξη εξαρτημένου φόβου.⁷² Μετά από χρόνια χορήγηση (>1 μηνός), επίσης αναφέρονται διαταραχές στη μάθηση παθητικής αποφυγής²¹ και διαφοροποιήσεων.⁷³ Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι πρόσφατες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν συγκέντρωση πλάσματος παρόμοια με την κλινική, αναφέρουν βελτιωμένη μάθηση παθητικής αποφυγής μετά από σύντομη και χρόνια χορήγηση λιθίου^{23,15} και απουσία επιπτώσεων στην ανάπτυξη εξαρτημένου φόβου.¹⁶

Παλαιές και νεότερες μελέτες που χρησιμοποίησαν διαδικασίες θετικής ενίσχυσης και σύντομη χορήγηση λιθίου (<10 ημερών) δείχνουν μεγαλύτερη ομοφωνία. Σε ποντίκια, το λίθιο δεν επηρέασε τη μάθηση ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης στον κλωβό 4 κατευθύνσεων.⁷⁴ Σε επίμυες, οξεία χορήγηση πριν και μετά την εκπαίδευση σε λαβυρίνθους επίσης δεν επηρέασε τη μάθηση.⁷⁵ Η μάθηση διαφοροποιήσεων ποικίλης δυσκολίας αναφέρεται

φυσιολογική,^{76,77} εκτός μιας περίπτωσης όπου η διαφοροποίηση βασιζόταν σε ερεθισμούς χαμηλής αντιληπτικής αξίας και μάλιστα με ταυτόχρονη παρουσίαση ενός έντονου διασπαστικού ερεθισμού (distractor⁷⁷). Στον υποβρύχιο λαβύρινθο Morris, όπου η μάθηση συνάγεται από τη σταδιακή επιτάχυνση εντοπισμού μιας υποβρύχιας πλατφόρμας, επίμυες έδειξαν προσωρινή διαταραχή μάθησης, αλλά μόνον αν η εκπαίδευση ξεκινούσε 3 μέρες μετά την έναρξη χορήγησης λιθίου. Αντίθετα, η μάθηση ήταν απρόσκοπτη όταν η εκπαίδευση ξεκινούσε 10 ημέρες μετά την έναρξη χορήγησης.⁷¹ Στην ίδια μελέτη, υψηλές δόσεις λιθίου κατέστησαν αδύνατη τη μάθηση πλοήγησης λαβυρίνθου βάσει οπτικών διαφοροποιήσεων, αλλά μόνον λόγω αδράνειας των πειραματοζώων: χαμηλότερες δόσεις επέφεραν μια επιβράδυνση στην πλοήγηση, αλλά η ομάδα του λιθίου δεν διέφερε από τους μάρτυρες σε αριθμό λαθών.⁷¹

Τα πλέον ενδιαφέροντα αποτελέσματα απαντώνται σε μελέτες που συνδυάζουν χρόνια χορήγηση λιθίου (>1 μήνα) και θετικά ενισχυόμενες διαδικασίες μάθησης. Οι Gallo et al⁷⁸ έδειξαν ότι, σε νεαρούς επίμυες, η χρόνια χορήγηση λιθίου, όπως και ο έντονος περιβαλλοντικός ερεθισμός κατά τα πρώτα εξελικτικά στάδια, αύξησαν σημαντικά έναν δείκτη μαθησιακής ικανότητας: παράλληλα, οι δύο χειρισμοί αύξησαν σημαντικά τον λόγο βάρους φλοιωδών/υποφλοιωδών περιοχών. Στην ενισχυόμενη εναλλαγή κατεύθυνσης στον κλωβό T, το χρόνιο λίθιο δεν επηρέασε τη μάθηση της εύκολης μορφής της διαδικασίας, όπου το πειραματόζωο καλείται να χρησιμοποιήσει μια πληροφορία αμέσως μετά τη χορήγησή της (καθυστερήση 0"). Προκάλεσε όμως σημαντική βελτίωση στην εκμάθηση της δυσκολότερης εκδοχής της διαδικασίας (καθυστερήση 45").¹⁵ Τέλος, επίμυες που εκπαιδεύτηκαν σε τρεις διαφορετικές θετικά ενισχυόμενες διαδικασίες διαφορετικής δυσκολίας έδειξαν σημαντική βελτίωση της μάθησης και στις τρεις, ανεξάρτητα από τον τύπο ενίσχυσης (τροφή ή πρόσβαση σε κοινωνική συναστροφή¹⁴).

Εν κατακλείδι, τα μάλλον ισχνά δεδομένα που διαθέτουμε σχετικά με τη μάθηση σε διπολικούς ασθενείς και φυσιολογικούς μάρτυρες υπό καθε-

στώς λιθίου δεν τεκμηριώνουν ειδικές αρνητικές επιπτώσεις του λιθίου στη μάθηση, παρά μόνο μια μη ειδική επιβράδυνση στην επίδοση. Διαφαίνεται επίσης ότι το λίθιο επιβραδύνει τη μάθηση κυρίως στα αρχικά στάδια χορήγησης, ενδεχομένως λόγω μη ειδικών επιδράσεων στην εγρήγορηση και τη διάθεση: η επιβράδυνση αυτή όμως φαίνεται να υποχωρεί μετά από παρατεταμένη χορήγηση. Η παρουσία αλλά και η αναστρεψιμότητα της επιβράδυνσης επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα μελετών σε πειραματόζωα, που δείχνουν ότι όταν η μάθηση ξεκινά εντός 10 ημερών από την έναρξη χορήγησης λιθίου παρατηρείται βραδύτητα, η οποία αντανakλάται από αυξημένους χρόνους αντίδρασης, χωρίς όμως αυξήσεις στον αριθμό λαθών.⁷¹ Σε αντίθεση με τις μελέτες που χρησιμοποιούν βραχεία χορήγηση, εκείνες με χρόνια χορήγηση λιθίου σε πειραματόζωα ομόφωνα αναφέρουν βελτίωση της μάθησης, η οποία μάλιστα σε μια περίπτωση συσχετίστηκε με αύξηση του λόγου βάρους φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών.⁷⁸

Λίθιο και μνήμη

Κλινικές μελέτες: Οι σχετικές μελέτες έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις του λιθίου σε διάφορες λειτουργίες της μνήμης, συμπεριλαμβανόμενης της άμεσης, βραχυπρόθεσμης και μακρόχρονης λεκτικής μνήμης και της οπτικής μνήμης. Τα δεδομένα προέρχονται από ψυχιατρικούς ασθενείς, κυρίως διπολικούς, οι οποίοι ενίοτε συγκρίνονται με διπολικούς ασθενείς που δεν έχουν ακόμη λάβει θεραπεία ή με υγιείς εθελοντές. Οι παλαιότερες κλινικές μελέτες, σχεδόν στο σύνολό τους, συσχετίζουν τη χορήγηση λιθίου με διαταραχές μνήμης.⁹ Η άποψη αυτή υποστηρίζεται και από ορισμένες ερευνητικές εργασίες.⁷⁹⁻⁸¹ Πρέπει να αναφερθεί ότι, καθώς οι πιο πρόσφατες μελέτες προσπαθούν πιο οργανωμένα από τις παλαιότερες να διαχωρίσουν τις νευροψυχολογικές επιδράσεις του λιθίου από αυτές της ίδιας της διπολικής διαταραχής, τα αποτελέσματά τους πρέπει να αντιμετωπισθούν με ιδιαίτερη προσοχή.

Λίθιο, άμεση και βραχείας διάρκειας λεκτική μνήμη: Ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές σε χρόνια προφυλακτική θεραπεία λιθίου εμφανίζουν ελλείμματα σε δοκιμασίες άμεσης ανάκλησης και βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης, σε σύγκριση είτε με

υγιείς μάρτυρες χωρίς αγωγή είτε με το μέσο όρο του πληθυσμού.^{65,82-83} Ωστόσο, μια σύγκριση της άμεσης λεκτικής μνήμης ορθοθυμικών διπολικών ασθενών σε μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό και υγιών μαρτύρων, το λίθιο και το βαλπροϊκό προκάλεσαν ίσης βαρύτητας έλλειμμα. Αυτό δείχνει είτε ότι οι δύο φαρμακευτικές παρεμβάσεις επηρεάζουν τη βραχεία μνήμη με παρόμοιο τρόπο, ή ότι το παρατηρούμενο έλλειμμα συνδέεται με την ίδια τη διπολική διαταραχή.⁸⁴ Μία άλλη μελέτη που συνέκρινε διπολικούς ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλκοολισμού με υγιείς μάρτυρες, επίσης αναφέρει ότι οι γνωσιακές επιπτώσεις του λιθίου δεν μπορούσαν να διαχωριστούν από αυτές της διπολικής διαταραχής (Van Gorp et al 1998). Τέλος, δυο ακόμη μελέτες αναφέρουν απρόσκοπτη βραχυπρόθεσμη μνήμη σε διπολικούς ασθενείς με λίθιο.^{66,85}

Μία εναλλακτική στρατηγική ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε στη διερεύνηση της δράσης λιθίου στη μνημονική λειτουργία είναι η αξιολόγηση των επιπτώσεων της διακοπής λιθίου σε ασθενείς με συναισθηματική διαταραχή. Σε μελέτες αυτού του τύπου, ορθοθυμικοί διπολικοί ασθενείς σε συνεχιζόμενη θεραπεία λιθίου εμφάνισαν διαταραχές στην άμεση και μακροπρόθεσμη μνήμη σε σύγκριση με ορθοθυμικούς ασθενείς στους οποίους διακόπηκε η θεραπεία.⁸⁶ Παρομοίως, διπολικοί ασθενείς που εξετάστηκαν πριν και 16 ημέρες μετά από διακοπή λιθίου παρουσίασαν σημαντική βελτίωση.⁸⁷ Τέλος, μία μελέτη που εξέτασε την άμεση λεκτική μνήμη διπολικών ασθενών και ασθενών με μείζονα κατάθλιψη (α) υπό καθεστώς λιθίου, (β) μετά από διακοπή και (γ) μετά από επανάληψη της θεραπείας, αναφέρει ότι το αρχικό έλλειμμα των ασθενών επανεμφάνισθη με την επαναφορά του λιθίου.⁸¹ Ωστόσο, μια παρόμοια μελέτη που επίσης εντόπισε σημαντική βελτίωση της άμεσης ανάκλησης μετά από διακοπή λιθίου, δεν εντόπισε επανεμφάνιση του αρχικού ελλείμματος με την επαναφορά του λιθίου.⁶⁷ Ως αντίποδας των παραπάνω αποτελεσμάτων πρέπει να σημειωθεί ότι οι μελέτες διακοπής λιθίου που χρησιμοποίησαν τη σωστή μεθοδολογία διπλής-τυφλής διασταύρωσης φαρμακολογικών συνθηκών (randomised double-blind cross-over design) λιθίου και εικονικής θεραπείας, δεν εντόπισαν διαφορές μεταξύ των δύο καθεστώτων στην άμεση και βρα-

χυπρόθεσμη μνήμη.^{88,89} Τέλος, μια ακόμα μελέτη διακοπής που εξέτασε τη βραχυπρόθεσμη μνήμη σύντομα μετά τη διακοπή λιθίου αλλά και μέχρι 12 μήνες αργότερα, επίσης καταγράφουν απρόσκοπτη μνήμη κατά τη διάρκεια χορήγησης λιθίου.⁹⁰

Μια τρίτη στρατηγική προσπέλασης των επιδράσεων του λιθίου στη βραχυπρόθεσμη μνήμη είναι η χορήγησή του σε υγιείς εθελοντές. Οι Korpf & Müller-Oerlinghausen⁶² αναφέρουν σημαντικές διαταραχές. Οι Weingartner et al⁹¹ αναφέρουν φυσιολογική ανάκληση τρεχόντων γεγονότων κατά τη λήψη λιθίου, αλλά μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης προαπαντηθέντων αντικειμένων μεταξύ άγνωστων συναφών διασπαστικών ερεθισμών. Μία μόνη δόση λιθίου σε υγιείς εθελοντές δεν προκάλεσε διαταραχές στη βραχυπρόθεσμη μνήμη.⁹² Παρομοίως, 7ήμερη λήψη δεν είχε επίδραση στην άμεση ανάκληση φυσιολογικών εθελοντών που πέρασαν από λίθιο σε εικονική θεραπεία για το ίδιο διάστημα.⁶⁹ Τέλος, δύο μελέτες που χρησιμοποίησαν πιο μακρόχρονη χορήγηση λιθίου και εικονικής θεραπείας με σχεδιασμό διπλής-τυφλής διασταύρωσης φαρμακολογικών συνθηκών δεν αναφέρουν διαταραχές στη βραχυπρόθεσμη μνήμη λόγω λιθίου (^{63,70} 3 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα).

Λίθιο, καθυστερούμενη ανάκληση λέξεων και λεκτική μνήμη μακράς διάρκειας: Μελέτες που συγκρίνουν την απόδοση ασθενών με συναισθηματική διαταραχή υπό καθεστώς λιθίου και μαρτύρων σε δοκιμασίες καθυστερούμενης ανάκλησης γενικά αναφέρουν ελλείμματα.^{65,83} Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη που κατέγραψε διαταραχές βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης και καθυστερούμενης ανάκλησης σε διπολικούς ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλκοολισμού και φυσιολογικούς μάρτυρες, οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι (όπως και στη βραχεία μνήμη) τα ελλείμματα που κατέγραψαν δεν μπορούν να αποδοθούν στη φαρμακευτική αγωγή.⁸⁰ Μια άλλη μελέτη που δεν εντόπισε διαταραχές στην καθυστερούμενη ανάκληση είναι αυτή των Kusumo & Vaughn.⁸² Αντίθετα με τις διχασμένες μελέτες καθυστερούμενης ανάκλησης, οι μελέτες λεκτικής μνήμης μακράς διάρκειας σε διπολικούς ασθενείς υπό λίθιο και ομάδες ελέγχου διαπιστώνουν απρό-

σκοπτη,⁶⁶ ή και βελτιωμένη μακροπρόθεσμη μνήμη σε καταθλιπτικούς ασθενείς.⁸²

Αρκετές μελέτες διακοπής λιθίου αναφέρουν διαταραχές στην καθυστερούμενη λεκτική ανάκληση κατά την περίοδο χορήγησης λιθίου.^{67,81,87} Ωστόσο ένας ακόμα μεγαλύτερος αριθμός μελετών δεν υποστηρίζει τα αποτελέσματα αυτά.^{88,89,90,93} Οι έρευνες αυτές επίσης αναφέρουν απρόσκοπτη μακροπρόθεσμη μνήμη, σε αντίθεση με μία μοναδική μελέτη που εντόπισε διαταραχές στη μνήμη μακράς διάρκειας.⁸⁶

Σε υγιείς εθελοντές υπό λίθιο, οι Karniol et al⁶⁹ αναφέρουν φυσιολογική άμεση ανάκληση λέξεων, αλλά σημαντικό έλλειμμα στη μακροπρόθεσμη ανάκληση συγκριτικά με επιδόσεις υπο εικονική θεραπεία. Ομοίως, οι Korpf & Müller-Oerlinghausen⁶² αναφέρουν ότι, μετά από 14 ημέρες λήψης λιθίου, υγιείς εθελοντές ανακάλυψαν σημαντικά λιγότερες λέξεις από αυτές που απομνημόνευσαν πριν την έναρξη της χορήγησης σε σύγκριση με μια ομάδα εικονικής θεραπείας. Αντίθετα οι Stip et al⁶³ αναφέρουν απρόσκοπτη μακροπρόθεσμη ανάκληση.

Λίθιο και οπτική μνήμη: Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, τα στοιχεία σχετικά με τη δράση του λιθίου στη λεκτική μνήμη, βραχεία και μακράς διάρκειας, είναι αντιφατικά αλλά υποδεικνύουν μια τάση έκπτωσης ως συνέπεια της λήψης λιθίου. Αντιθέτως, στην οπτική μνήμη ψυχιατρικών ασθενών, το λίθιο δεν φαίνεται να προκαλεί καμιά αρνητική συνέπεια. Η άμεση οπτική μνήμη εμφανίζεται ανεπηρέαστη,^{80,83,88,89} με εξαίρεση μια μόνη έρευνα⁸⁷ που αναφέρει αρχικό έλλειμμα, το οποίο όμως είναι προσωρινό. Η ίδια μελέτη⁸⁷ αναφέρει έλλειμμα (επίσης αναστρέψιμο) στην καθυστερούμενη οπτική ανάκληση, σε αντίθεση με τη μελέτη των Sharma & Singh,⁸⁸ που δεν διαπιστώνει διαταραχή της μακρόχρονης οπτικής μνήμης σχετιζόμενη με τη λήψη λιθίου. Τέλος, σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν λίθιο για δύο εβδομάδες,^{60,61} διαπιστώθηκε έκπτωτική επίδοση στην οπτικο-κινητική λειτουργία, την οποία όμως οι συγγραφείς αποδίδουν στη μη ειδική κινητική επιβράδυνση που προκάλεσε το λίθιο.

Συνοψίζοντας, η παρούσα ανασκόπηση αναφέρει ένα σύνολο 22 μελετών της δράσης λιθίου επί της άμεσης και βραχυπρόθεσμης λεκτικής μνήμης: από

αυτές 9 αναφέρουν διαταραχές, οι οποίες ευθέως αμφισβητούνται από άλλες 10, ενώ 2 δεν καταλήγουν σε συμπέρασμα και 1 αναφέρει ευόδωση της βραχείας λεκτικής μνήμης. Στην καθυστερούμενη ανάκληση λέξεων και τη λεκτική μνήμη μακράς διάρκειας, από τις 16 μελέτες που επανεξετάστηκαν 8 αναφέρουν διαταραχές οι οποίες αμφισβητούνται από άλλες 7, ενώ μία δεν καταλήγει σε συμπέρασμα. Είναι προφανές ότι μεθοδολογικές διαφορές (διαφορές διαγνωστικών κριτηρίων και νευροψυχολογικών δοκιμασιών, συννοσηρότητες με νευροψυχολογικές προεκτάσεις κ.ά.) ευθύνονται σε σημαντικό βαθμό γι' αυτή τη δυσκολία μετα-ανάλυσης των δεδομένων. Ωστόσο, η κατανομή 50-50 στην περιοχή της λεκτικής μνήμης, η παντελής απουσία αναφορών ελλείμματος στην οπτική μνήμη και η επιπρόσθετη τεκμηρίωση μη ειδικής επιβράδυνσης, τουλάχιστον στα πρώτα στάδια λήψης λιθίου^{60,61} σίγουρα δεν στοιχειοθετούν εικόνα η οποία να στηρίζει πειστικά την επικρατούσα μεταξύ κλινικών ψυχιάτρων άποψη, ότι δηλαδή το λίθιο έχει ειδική αρνητική δράση επί της μνήμης. Με αυτό δεδομένο, τα συμπεράσματα πρέπει να περιορισθούν (και μάλιστα με επιφύλαξη) στα δεδομένα μελετών της δράσης λιθίου επί της μνήμης υγιών ατόμων. Εδώ η εικόνα έχει ως εξής: Οξεία χορήγηση δεν φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία της βραχείας ή της μακράς διάρκειας μνήμης. Πιο παρατεταμένη (αλλά όχι χρόνια, για προφανείς λόγους) χορήγηση δεν επηρεάζει τη βασική λειτουργία της βραχείας μνήμης, επιτρέποντας φυσιολογική ανάκληση των τρεχόντων γεγονότων. Ωστόσο καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων απόδοσης, όπως είναι οι συνθήκες νευροψυχολογικής εξέτασης, περιστασιακά αποκαλύπτουν ελαφρές δυσλειτουργίες στη βραχεία μνήμη. Οι δυσλειτουργίες αυτές μπορεί να είναι προσωρινές, αφού η παράταση της λήψης λιθίου φαίνεται να καταλήγει σε ανάκαμψη της λειτουργικότητας.

Στο σημείο αυτό πρέπει ν' αναφερθεί μια πρόσφατη, μακροχρόνια νευροψυχολογική και νευροαπεικονιστική (MRI) μελέτη σε διπολικούς ασθενείς.⁶⁸ Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν αρχικά πριν υποβληθούν σε φαρμακοθεραπεία, και κατόπιν σε τακτά διαστήματα επί μια τετραετία λήψης λιθίου. Η μελέτη διαπίστωσε βελτιωμένη απόδοση στην άμεση λεκτική μνήμη των ασθενών σε σύγκριση με

την απόδοσή τους όταν ήταν ελεύθεροι φαρμάκων. Παράλληλα, διαπιστώθηκε αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου κατά την περίοδο λήψης λιθίου. Η σημαντικότητα της μελέτης αυτής έγκειται στο ότι είναι μια από τις λίγες που καταδεικνύουν συνδυασμό ευεργετικών νευροτροφικών και λειτουργικών (επί της μνήμης) επιδράσεων του λιθίου. Αυτού του τύπου συνδυαστικές μελέτες άρχισαν να εμφανίζονται πολύ πρόσφατα και έχουν συνεισφέρει σημαντικότητα στην ανατροπή των κλασικών απόψεων περί γνωσιακής έκπτωσης κατά τη λήψη λιθίου.

Μελέτες μνήμης σε πειραματόζωα. Παλαιές έρευνες, οι οποίες εκτιμούν τη μνήμη σε αποστροφικές δοκιμασίες σε επίμυες, αναφέρουν ότι βραχεία και χρόνια χορήγηση λιθίου καθυστερεί την εγκατάσταση και ανάκληση παθητικής αποφυγής.^{21,77} Ωστόσο πιο πρόσφατες μελέτες, με δόσεις λιθίου που συντηρούν συγκέντρωση πλάσματος ανάλογη με τα κλινική, αναφέρουν σημαντική βελτίωση στη διατήρηση της παθητικής αποφυγής υπό καθεστώς βραχείας ή χρόνιας χορήγησης^{23,15} (πειραματόζωα υπό λίθιο κατέγραψαν και ανακάλεσαν αποτελεσματικά μίαν απωθητική συσχέτιση χαμηλής ισχύος, η οποία δεν ήταν ικανή να συντηρήσει αποφυγή σε μάρτυρες εικονικής χορήγησης).

Σε χωροταξικού τύπου διαδικασίες που δεν ενσωματώνουν τιμωρία, όπως οι συμβατικές δοκιμασίες λαβυρίνθου και ο υποβρύχιος λαβύρινθος Morris, μια μόνο μελέτη αναφέρει διαταραχές στη βραχεία μνήμη (εργασίας) και μακράς διάρκειας μνήμη (αναφοράς: reference) σε ψάρια υπό καθεστώς χρόνιου λιθίου.⁹⁴ Οι υπόλοιπες διαθέσιμες μελέτες, είτε δεν αναφέρουν επίδραση είτε διαπιστώνουν σημαντική βελτίωση της μνήμης μετά από χρόνια λήψη λιθίου. Σε ποντίκια, το λίθιο δεν επέδρασε στη μνήμη εργασίας κατά την εκτέλεση ενισχυόμενης εναλλαγής κατευθύνσεων.⁷⁴ Σε επίμυες, το λίθιο εξουδετέρωσε τη διαταραχή μνήμης που προκαλείται από έκθεση σε έντονο στρες πριν από τη δοκιμασία του λαβυρίνθου Morris και βελτίωσε τη μνήμη στην ομάδα ελέγχου που δεν είχε υποβληθεί σε στρες.²⁴ Επίσης, το χρόνιο λίθιο προκάλεσε σημαντική βελτίωση της μνήμης εργασίας κατά την ενισχυόμενη εναλλαγή κατευθύνσεων, όταν η σταδιακή αύξηση της καθυστέρησης μεταξύ της χορήγησης και της ανάκλησης

πληροφοριών κατέληξε σε σχεδόν τυχαίες επιλογές (αδυναμία εκτέλεσης της δοκιμασίας) σε πειραματόζωα της εικονικής ομάδας ελέγχου.¹⁵ Παρομοίως, οι Nosjar et al,¹⁴ με χρόνια χορήγηση λιθίου, παρατήρησαν βελτίωση της μνήμης σε καθυστερούμενη ενισχυόμενη εναλλαγή κατευθύνσεων, καθώς και στην ανάκληση χωροταξικών διαφοροποιήσεων. Τέλος, επίμυες υπό χρόνια λίθιο επέδειξαν απρόσκοπτη μνήμη αναγνώρισης αντικειμένων (recognition memory) και ένα παροδικό έλλειμμα στην εκμάθηση αλλά όχι την αργότερη ανάκληση μιας χωροταξικής διαφοροποίησης.⁹⁵

Συνοπτικά, τα στοιχεία σχετικά με την οξεία δράση του λιθίου επί της μνήμης είναι ελλιπή. Η βραχεία και χρόνια χορήγηση λιθίου σε συγκέντρωση πλάσματος συναφή με την κλινική, δεν φαίνεται να επηρεάζει τη μακρόχρονη μνήμη αναφοράς και αναγνώρισης. Ωστόσο, φαίνεται να δρα ευεργετικά επί της σημαντικής λειτουργίας της μνήμης εργασίας (working memory), ιδίως κάτω από συνθήκες αυξημένης δυσκολίας, όπου οι δυνατότητες του συστήματος μνήμης εργασίας δοκιμάζονται στο όριό τους.^{14,15} Παρομοίως, το χρόνια λίθιο ευοδώνει την καταγραφή και τη μακρόχρονη απομνημόνευση οριακής αποτελεσματικότητας αποστροφικών εξαρτημένων ερεθισμάτων (που εγκαθίστανται ως τέτοια μέσω ελάχιστων συζεύξεων με χαμηλής έντασης οδονηρούς ερεθισμούς).^{15,23}

Εν κατακλείδι, τα δεδομένα της έρευνας σε πειραματόζωα δεν στοιχειοθετούν έλλειμμα μνήμης ως αποτέλεσμα λήψης λιθίου: κατά τούτο είναι συμβατά με την απουσία εκτεταμένων και παρατεταμένων αρνητικών επιδράσεων του λιθίου στη βραχεία και μακράς διάρκειας μνήμη σε υγιή άτομα. Κατά δεύτερο λόγο, η ευόδωση της μνήμης που έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα κάτω από συγκεκριμένες συγκυρίες είναι ενδιαφέρουσα και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, καθώς υποδηλώνει ότι το λίθιο ίσως δρα ενισχυτικά της μνήμης όταν η δυσκολία των δοκιμασιών ή η ταπείνωση της λειτουργικότητας της μνήμης (από στρες, για παράδειγμα) οδηγεί σε οριακή επίδοση σε φυσιολογικά πειραματόζωα.^{15,16,24} Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή και με τη βελτίωση μνήμης (και την αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου) που παρατηρήθηκε σε διπολικούς

ασθενείς μετά από χρόνια λήψη λιθίου.⁶⁸ Υπάρχουν, επιπρόσθετα, δεδομένα που τεκμηριώνουν μια αύξηση συναπτικής πλαστικότητας στον ιππόκαμπο μετά από χρόνια χορήγηση λιθίου. Έχει καταγραφεί ευόδωση της μακρόχρονης ενδυνάμωσης (long-term potentiation, LTP) μετά από χορήγηση λιθίου (αύξηση μετασυναπτικών αντιδράσεων, συναπτικής ισχύος και ρυθμού εκπόλωσης των κοκκιοκυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου επιμύων)^{96,97} Δεδομένου ότι η LTP θεωρείται ένας από τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς της μάθησης και μνήμης,⁹⁸ τα στοιχεία αυτά είναι συμβατά με τη λειτουργική ευόδωση της μνήμης που αναφέρεται στις πρόσφατες συμπεριφορικές έρευνες της δράσης του λιθίου σε πειραματόζωα.

Λίθιο και προσοχή

Κλινικές μελέτες

Οι σχετικές κλινικές μελέτες δεν δείχνουν σημαντική δράση του λιθίου στη λειτουργία της προσοχής. Ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές σε θεραπεία λιθίου δεν διέφεραν από αντίστοιχους ασθενείς υπό εικονική θεραπεία στην προσοχή ή τη συγκέντρωση.⁸⁸ Δύο άλλες μελέτες οι οποίες αξιολόγησαν τις επιδόσεις ασθενών με συναισθηματική διαταραχή και μαρτύρων^{65,80} επίσης δεν αναφέρουν επίδραση του λιθίου στην προσοχή. Παρομοίως μία μελέτη διακοπής του λιθίου δεν αναφέρει διαφορές στην προσοχή μεταξύ περιόδων λιθίου και εικονικής θεραπείας.⁸⁹ Τα αποτελέσματα ερευνών σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν λίθιο είναι πιο διφορούμενα. Μια μελέτη 8 εβδομάδων διπλής-τυφλής διασταύρωσης φαρμακολογικών συνθηκών λιθίου και εικονικής χορήγησης δεν εντοπίστηκαν διαταραχές της προσοχής κατά τη χορήγηση λιθίου.⁷⁰ Μια άλλη μελέτη 3 εβδομάδων λιθίου ή εικονικής χορήγησης η οποία χρησιμοποίησε μια δοκιμασία εγρήγορσης καθώς και δοκιμασίες επιλεκτικής, εστιασμένης και διαιρούμενης προσοχής επίσης δεν αναφέρει επιδράσεις του λιθίου.⁶³ Αντίθετα, χορήγηση λιθίου 14 ημερών προκάλεσε διαταραχή της προσοχής σε υγιείς μάρτυρες.^{60,99} Ωστόσο, οι συγγραφείς θεωρούν ότι το εμφανιζόμενο έλλειμμα προέρχεται από τη μη ειδική επιβράδυνση που επίσης παρατήρησαν στους εξεταζόμενους.

Μελέτες προσοχής σε πειραματόζωα

Παλαιές μελέτες προσοχής σε επίμυες μετά από βραχεία και χρόνια χορήγηση λιθίου υποστηρίζουν ότι το λίθιο μειώνει το εύρος της προσοχής, περιορίζοντάς τη σε ερεθισμούς υψηλής έντασης. Επίμυες υπό χρόνιο λίθιο που υποβλήθηκαν σε μία δοκιμασία ενεργητικής αποφυγής έκαναν σημαντικά λιγότερες πρώιμες απόπειρες αποφυγής από την ομάδα μαρτύρων, περιορίζοντας την αντίδρασή τους στην εμφάνιση του προειδοποιητικού σήματος.²¹ Επίσης, το λίθιο εξασθένησε την καταστολή δραστηριότητας που φυσιολογικά προκαλείται από έναν ερεθισμό ο οποίος σηματοδοτεί επικείμενο σοκ, ενώ δεν επηρέασε την καταστολή που προκαλεί το ίδιο το σοκ.³⁸ Σε μια δοκιμασία διαφοροποίησης με σύνθετους ερεθισμούς-σηματοδότες, επίμυες που έλαβαν βραχεία χορήγηση λιθίου επέδειξαν αυξημένη ετοιμότητα εστίασης στο σήμα ενίσχυσης εάν αυτό ήταν υψηλής έντασης: όταν το σήμα ήταν χαμηλής έντασης η απόδοση της ομάδας λιθίου ήταν ελλειμματική σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.⁷⁷ Τέλος, βραχεία χορήγηση λιθίου κατέστειλε το φαινόμενο λανθάνουσας αναστολής (latent inhibition), δηλαδή της ικανότητας των επιμύων να μάθουν να αγνοούν ερεθισμούς χαμηλής πληροφοριακής αξίας.⁷² Η εικόνα που προκύπτει από τις πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν επίπεδα πλάσματος λιθίου συναφή με τα κλινικά είναι τελείως διαφορετική. Επίμυες που εξετάστηκαν στη δοκιμασία ανοιχτού πεδίου δύο φορές μετά από βραχεία λήψη λιθίου επέδειξαν μικρή μείωση της εξερευνητικής δραστηριότητας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, στη δεύτερη έκθεση στο πεδίο, η αναμενόμενη μείωση της εξερευνητικής δραστηριότητας ήταν φυσιολογική στην ομάδα λιθίου, πράγμα που καταδεικνύει φυσιολογική διάσπαση προσοχής.²³ Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη¹⁶ έδειξε ακέραιη λανθάνουσα αναστολή σε επίμυες υπό χρόνιο λίθιο.

Εν κατακλείδι, οι μελέτες που εξετάζουν τη δράση του λιθίου στην προσοχή σε κλινικούς και φυσιολογικούς πληθυσμούς διαπιστώνουν βασικά φυσιολογική λειτουργικότητα της προσοχής κατά τη λήψη λιθίου. Οι μελέτες σε πειραματόζωα, ιδιαίτερα εκείνες που χρησιμοποιούν καθεστώς βραχείας χορήγησης, αναφέρουν μείωση του εύρους της

προσοχής, με αποτέλεσμα την αγνόηση ερεθισμών χαμηλής έντασης. Ωστόσο οι πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν συγκέντρωση πλάσματος λιθίου συναφή με αυτή των ανθρωπίνων μελετών συγκλίνουν με τα αποτελέσματα των μελετών αυτών, διαγράφοντας φυσιολογική διάσπαση προσοχής και ικανότητα αγνόησης ερεθισμών χαμηλής πληροφοριακής αξίας (λανθάνουσα αναστολή).

Λίθιο και εκτελεστικές λειτουργίες

Κλινικές μελέτες: Οι διαταραχές των εκτελεστικών λειτουργιών αποτελούν κεντρικό χαρακτηριστικό της διπολικής διαταραχής.¹⁰⁰ Επομένως, είναι δύσκολο να εκτιμηθούν οι επιδράσεις του λιθίου επί των λειτουργιών αυτών σε διπολικούς ασθενείς.

Σε μια πρόσφατη μελέτη,⁸⁰ διπολικοί ασθενείς σε αγωγή λιθίου παρουσίασαν εκτελεστικό έλλειμμα σε σύγκριση με μάρτυρες μόνο σε περιπτώσεις συννοσηρότητας με αλκοολισμό. Μία άλλη μελέτη¹⁰¹ με ορθοθυμικούς διπολικούς ασθενείς σε μονοθεραπεία λιθίου ή σε θεραπεία λιθίου συνδυασμένη με άλλα ψυχοφάρμακα, κατέδειξε διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες και τη δυνατότητα αναστολής αντιδράσεων στην ομάδα μονοθεραπείας λιθίου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Δύο άλλες μελέτες συνέκριναν ορθοθυμικούς διπολικούς ασθενείς σε μονοθεραπεία λιθίου με ασθενείς σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό. Η μία αναφέρει ότι οι ομάδες μονοθεραπείας λιθίου και βαλπροϊκού και η ομάδα διπολικών ασθενών-μαρτύρων χωρίς φαρμακοθεραπεία εμφάνισαν εκτελεστικά ελλείματα σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.¹⁰² Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι τα εκτελεστικά ελλείματα διπολικών ασθενών δεν μπορούν ν' αποδοθούν στο λίθιο, αλλά ούτε και βελτιώνονται από αυτό. Η άλλη μελέτη έδειξε πως οι ομάδες διπολικών σε λίθιο και σε βαλπροϊκό δεν διέφεραν μεταξύ τους ή από την ομάδα ελέγχου σε εκτελεστική λειτουργικότητα, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τις δοκιμασίες Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Tes).⁸⁴ Τέλος, δύο έρευνες σε διπολικούς ασθενείς με ή χωρίς λίθιο διαπίστωσαν φυσιολογική οπτικοχωρική κατασκευαστική ικανότητα,^{88,89} και αυτό επιβεβαιώνεται από μια τρίτη μελέτη που περιέλαβε υγιείς εθελοντές.⁹⁹

Μελέτες εκτελεστικών λειτουργιών σε πειραματόζωα: Ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τη δράση του λιθίου στις εκτελεστικές λειτουργίες σε πειραματόζωα, αν εξαιρεθούν οι αναφορές βελτιωμένης μνήμης εργασίας (η οποία θεωρείται εκτελεστική λειτουργία) μετά από χρόνια λήψη.^{14,15,24} Εξ όσων γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν έρευνες αξιολόγησης της δράσης του λιθίου στη συμπεριφορική ευελιξία, την ικανότητα αναστολής αντιδράσεων ή την απόσβεση (extinction). Μία μελέτη έμμεσα δείχνει μια επίδραση του λιθίου στην ικανότητα αναστολής αντιδράσεων, αναφέροντας ότι επίμυες υπό λίθιο δεν εμφανίζουν ανάκαμψη της δραστηριότητάς τους μετά από διακοπή ενός σοκ το οποίο την καταστέλλει.³⁸

Εν κατακλείδι, είναι ανέφικτο, επί του παρόντος, να εκτιμηθούν οι επιδράσεις του λιθίου στις εκτελεστικές λειτουργίες. Είναι απαραίτητο να παραχθούν περισσότερα δεδομένα, τόσο στο πειραματικό επίπεδο, όσο και σε υγιή άτομα μετά από λήψη λιθίου.

Σύνοψη και συμπεράσματα

Το λίθιο εμφανίζει ορισμένες μη-ειδικές συμπεριφορικές δράσεις οι οποίες μπορούν να αλλοιώσουν την εικόνα της πρωτογενούς δράσης του επί των γνωσιακών λειτουργιών. Οι δράσεις αυτές περιλαμβάνουν τη μείωση της εγρήγορσης και της διερευνητικής δραστηριότητας κατά την έκθεση σε νέες περιβαλλοντικές συνθήκες, και τον μετριασμό των φυσιολογικών αντιδράσεων προς απωθητικούς ερεθισμούς, όπως είναι οι ερεθισμοί που συνδέονται με βιολογικό και ψυχολογικό στρες και με φόβο. Επομένως, η μελέτη των επιπτώσεων του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών πρέπει να γίνεται με παράλληλη χρήση δοκιμασιών που βασίζονται σε διαδικασίες ενίσχυσης και τιμωρίας, με περισσότερο βάρος να αποδίδεται στα αποτελέσματα των πρώτων.

Σε κλινικούς πληθυσμούς (σχεδόν πάντα ασθενών με διπολική διαταραχή), η δράση του λιθίου στη μαθησιακή ικανότητα φαίνεται να είναι ηπιώς αρνητική. Οι σύγχρονες σχετικές μελέτες τείνουν να αποδίδουν τα παρατηρούμενα ελλείμματα στη μη ειδική, κατασταλτική δράση του επί της συμπερι-

φοράς. Επιπλέον, τα ελλείμματα αυτά είναι ιδιαίτερα διακριτά στα αρχικά στάδια της λήψης λιθίου, παρατήρηση η οποία επιβεβαιώνεται και από μελέτες σε πειραματόζωα. Επομένως, δεδομένα τα οποία προκύπτουν από οξεία ή βραχεία (subchronic) χορήγηση λιθίου πρέπει να αξιολογούνται επιφυλακτικά, καθώς είναι πιθανόν να αντανακλούν μη ειδικές δράσεις επί της εγρήγορσης και της διάθεσης. Με την άποψη αυτή συνάδουν τα ευρήματα πρόσφατων μελετών σε πειραματόζωα που υποβλήθηκαν σε χρόνιο καθεστώς χορήγησης λιθίου και σε δόσεις που διατηρούν συγκέντρωση πλάσματος συναφή με αυτή της κλινικής πράξης: οι μελέτες αυτές όχι μόνον δεν παρατηρούν ελλείμματα, αλλά ομόφωνα αναφέρουν βελτιωμένη μάθηση κάτω από καθεστώς χρόνιου λιθίου.

Τα ευρήματα κλινικών μελετών σχετικά με τη δράση του λιθίου στη μνήμη είναι διφορούμενα, ενώ μεθοδολογικές διαφορές καθιστούν τη μετα-ανάλυσή τους ιδιαίτερα δύσκολη. Τα συμπεράσματα που επιτρέπουν (με επιφυλακτικότητα) μελέτες σε υγιείς εθελοντές, στο πεδίο της βραχείας μνήμης είναι ότι η οξεία ή βραχεία (<10 ημερών) λήψη λιθίου δεν επηρεάζει τη βραχεία μνήμη βασικών, καθημερινών γεγονότων: ωστόσο, η αύξηση των απαιτήσεων απόδοσης (π.χ. σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες) περιστασιακά αναδεικνύει ήπια ελλείμματα. Τα ελλείμματα αυτά φαίνονται να είναι παροδικά, όπως εκείνα που παρατηρούνται στη μάθηση. Παρόμοια εικόνα προκύπτει από τις ανθρώπινες μελέτες σε σχέση με τη μνήμη μακράς διάρκειας. Οι πρόσφατες μελέτες πειραματοζώων, που προσεγγίζουν τα κλινικά επίπεδα πλάσματος λιθίου, αναφέρουν απρόσκοπτη μακρόχρονη μνήμη όπως είναι η μνήμη αναγνώρισης αντικειμένων και η μνήμη αναφοράς. Στη μνήμη εργασίας (βραχεία μνήμη, η οποία θεωρείται και μέρος των εκτελεστικών λειτουργιών), το χρόνιο λίθιο φαίνεται να προκαλεί σημαντική βελτίωση κάτω από ορισμένες συνθήκες. Μια τέτοια συνθήκη είναι η αύξηση απαιτήσεων στις δοκιμασίες μνήμης εργασίας, σε βαθμό τέτοιο ώστε η απόδοση πειραματοζώων ελέγχου να εμφανίσει διαταραχή. Τα ευρήματα αυτά, αν και απροσδόκητα, εναρμονίζονται με πρόσφατα ευρήματα μιας τετραετούς έρευνας σε διπολικούς ασθενείς, η οποία συνδύασε τεχνικές νευροψυχολογικής διερεύνησης

της άμεσης λεκτικής μνήμης με MRI. Η έρευνα αυτή διαπίστωσε σημαντική βελτίωση της λεκτικής μνήμης και, παράλληλα, αύξηση του όγκου του ιπποκάμπου κατά τη χρόνια χορήγηση λιθίου.

Η ανθρώπινη προσοχή και συγκέντρωση φαίνονται αδιατάρακτες από τη λήψη λιθίου. Ορισμένες παλαιότερες έρευνες σε πειραματόζωα αναφέρουν μείωση του εύρους της προσοχής, με αποτέλεσμα την αγνόηση ερεθισμών χαμηλής αντιληπτικής αξίας. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν υποστηρίζονται από πιο πρόσφατες έρευνες, οι οποίες διαπιστώνουν φυσιολογική προσοχή όπως και οι κλινικές μελέτες. Τέλος, τα δεδομένα πάνω στη δράση του λιθίου στις εκτελεστικές λειτουργίες (με εξαίρεση τη μνήμη εργασίας, που συζητήθηκε παραπάνω) είναι ισχνά και δεν μπορούν ν' αξιολογηθούν επί του παρόντος.

Συμπερασματικά, το λίθιο είναι μια φθηνή ψυχοτρόπος ουσία με ευεργετική δράση στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής και της μονοπολικής κατάθλιψης. Η χορήγησή του δεν αποτελεί πρόβλημα για τον ψυχίατρο, αν και απαιτεί προσοχή λόγω του σχετικά στενού θεραπευτικού παραθύρου του.¹⁰³ Ωστόσο, η κλασική άποψη ότι η ουσία προκαλεί γνωσιακή έκπτωση έχει δράσει ανασταλτικά ως προς τη χρήση του. Θεωρούμε ότι το σύνολο των κλινικών και ερευνητικών στοιχείων τα οποία

παρατίθενται εδώ, σχετικά με την πρωτογενή δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών, δεν στοιχειοθετεί εικόνα σοβαρής ή εμμένουσας γνωσιακής διαταραχής ως συνέπεια της λήψης της ουσίας. Απεναντίας, πρόσφατα ευρήματα υπαινίσσονται βελτίωση ορισμένων γνωσιακών λειτουργιών από το λίθιο, κάτω από συνθήκες υψηλής απαίτησης προς τα γνωσιακά συστήματα. Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν την υπόθεση ότι η νευροπροφυλακτική δράση του λιθίου είναι πιθανόν να έχει λειτουργικές προεκτάσεις γνωσιακής ενίσχυσης.

Η υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να έχει ευεργετική δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών, η οποία δράση γίνεται εμφανής όταν τα γνωσιακά συστήματα βρίσκονται κάτω από συνθήκες πρόκλησης, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Εκτός από την πρόκληση που δημιουργείται από αυξημένη δυσκολία των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών, άλλες προκλήσεις προς τα γνωσιακά συστήματα που μπορεί να αναδείξουν μια ευεργετική δράση του λιθίου περιλαμβάνουν βιολογικές προσβολές προς το ΚΝΣ όπως το στρες, η φυσιολογική φθορά λόγω γήρατος, και η φθορά λόγω τραυμάτων ή νευροεκφυλιστικών διαδικασιών. Το δεύτερο μέρος της ανασκόπησης αυτής εστιάζει στη διερεύνηση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών ελλειμμάτων που εμφανίζονται κάτω από τέτοιες συνθήκες.

A review of the effects of lithium on cognitive functions: primary effects

E. Tsalta and St. Kalogerakou

1st Psychiatric Department, University of Athens, Eginition Hospital, Athens, Greece

Psychiatriki 2009, 20:62-78

Lithium has well-documented beneficial effects on the acute and prophylactic treatment of bipolar disorder. Its value as an add-on treatment of unipolar depression is also established. Additionally, a multitude of recent experimental data indicate that lithium has pronounced neuroprotective and neurotrophic action: given this neuroprotective profile, it is reasonable to expect this substance to have beneficial effects on cognitive functioning. However, the hypothesis that lithium may act

as a cognitive enhancer is at odds with clinical data which suggest that it has a "cognitive blurring" action and a specific, detrimental effect on memory. The aim of this review was to re-examine the findings of older clinical and experimental studies and integrate them with recent clinical and experimental data, addressing the primary effects of lithium on learning, memory, attention and executive functioning. On the basis of this integration we suggest that the relevant findings do not uphold the picture of persistent cognitive compromise attached to lithium treatment. Furthermore, based on recent data from our own and other laboratories, we propose the hypothesis that lithium may, under specific circumstances, act as a cognitive enhancer.

Key words: Lithium, cognitive functions, memory, learning, attention, cognitive enhancement.

Βιβλιογραφία

- Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectr* 2008,13:1–10
- Bauer M, Forsthoef A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Dopfner S et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003, 253:132–139
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two metaanalyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:935–940
- Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007a, 33:1229–1238
- Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M et al. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007b, 62:7–16
- Chuang DM, Manji HK. In search of the Holy Grail for the treatment of neurodegenerative disorders: has a simple cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 2007, 62:4–6
- Joffe R, MacDonald C, Kutcher S. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988, 8:425–428
- Lenzer I, Eastwood D, Street P. Reinterpreting memory complaints through neuropsychological assessment. *Clin Gerontol* 1989, 8:57–60
- Ananth J, Ghadirian AM, Engelsmann F. Lithium and memory: a review. *Can J Psychiatry* 1987, 32:313–316
- Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003, 170:225–234
- Terao T, Nakano H, Inoue Y, Okamoto T, Nakamura J, Iwata N. Lithium and dementia: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006, 30:1125–1128
- Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2007, 190:359–360
- Engel T, Goñi-Oliver P, Gómez de Barreda E, Lucas JJ, Hernández F, Avila J. Lithium, a potential protective drug in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008, 5:247–249
- Nocjar C, Hammonds MD, Shim SS. Chronic lithium treatment magnifies learning in rats. *Neuroscience* 2007, 150:774–788
- Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papakosta VM, Giannou H, Pouloupoulou C et al. Enhancing effects of chronic lithium on memory in the rat. *Behav Brain Res* 2007, 177:51–60
- Tsaltas E, Kyriazi T, Pouloupoulou C, Kontis D, Maillis A. Enhancing effects of lithium on memory are not by-products of learning or attentional deficits. *Behav Brain Res* 2007, 180:241–245
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989, 321:1489–1493
- O'Donnell KC, Gould TD. The behavioral actions of lithium in rodent models: leads to develop novel therapeutics. *Neurosci Biobehav Rev* 2007, 31:932–962
- 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, 54:577–587
- Zhong J, Lee WH. Lithium: a novel treatment for Alzheimer's disease? *Expert Opin Drug Saf* 2007, 6:375–383
- Hines G, Poling TH. Lithium effects on active and passive avoidance behavior in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1984, 82:78–82
- Jähkel M, Oehler J, Schumacher HE. Influence of nootropic and antidepressive drugs on open field and running wheel behavior in spontaneously high and low active mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, 49:263–269
- Pascual T, Gonzalez JL. A protective effect of lithium on rat behaviour altered by ibotenic acid lesions of the basal forebrain cholinergic system. *Brain Res* 1995, 695:289–292
- Vasconcellos AP, Tabajara AS, Ferrari C, Rocha E, Dalmaç C. Effect of chronic stress on spatial memory in rats is attenuated by lithium treatment. *Physiol Behav* 2003, 79:143–149
- Smith DF, Smith HB. The effect of prolonged lithium administration on activity, reactivity, and endurance in the rat. *Psychopharmacologia* 1973, 30:83–88
- Johnson FN. Lithium effects upon components of activity in rats. *Experientia* 1976, 32:212–214
- Lejoyeux M, Ades J. Evaluation of lithium treatment in alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1993, 28:273–279

28. Judd LL, Hubbard RB, Huey LY, Attewell PA, Janowsky DS, Takahashi KI. Lithium carbonate and ethanol induced "highs" in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977a, 34:463-467
29. Ho AK, Tsai CS. Effects of lithium on alcohol preference and withdrawal. *Ann N Y Acad Sci* 1976, 273:371-377
30. Alexander GJ, Alexander RB. Alcohol consumption in rats treated with lithium carbonate or rubidium chloride. *Pharmacol Biochem Behav* 1978, 8:533-536
31. Hines G, Henslee DF. Lithium effects on adjunctive alcohol consumption in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1986, 90:236-238
32. Hines G. Lithium effects on adjunctive alcohol consumption. I: comparison with adjunctive water consumption. *Pharmacol Biochem Behav* 1986a, 25:1159-1162
33. Jasinski DR, Nutt JG, Haerten CA, Griffith JD, Bunney WE. Lithium: effects on subjective functioning and morphine-induced euphoria. *Science* 1977, 195:582-584
34. Tomkiewicz M, Steinberg H. Lithium treatment reduces morphine self-administration in addict rats. *Nature* 1974, 252:227-229
35. Nachman M, Ashe JH. Learned taste aversions in rats as a function of dosage, concentration, and route of administration of LiCl. *Physiol Behav* 1973, 10:73-78
36. Masaki T, Nakajima S. Taste aversion in rats induced by forced swimming, voluntary running, forced running, and lithium chloride injection treatments. *Physiol Behav* 2006, 88:411-416
37. Vasconcellos AP, Nieto FB, Fontella FU, da Rocha ER, Dalmaz C. The nociceptive response of stressed and lithium-treated rats is differently modulated by different flavors. *Physiol Behav* 2006a, 88:382-388
38. Hines G. Effects of lithium and rubidium on shock-induced changes in open-field activity. *Psychopharmacology* 1986b, 88:209-212
39. Johnston IN, Westbrook RF. Inhibition of morphine analgesia by lithium: role of peripheral and central opioid receptors. *Behav Brain Res* 2004, 151:151-158
40. Karakucuk E, Yamanoglu T, Demirel O, Bora N, Zengil H. Temporal variation in drug interaction between lithium and morphine-induced analgesia. *Chronobiol Int* 2006, 23:675-682
41. Muraki I, Inoue T, Hashimoto S, Izumi T, Ito K, Ohmori T et al. Effect of subchronic lithium carbonate treatment on anxiolytic-like effect of citalopram and MKC-242 in conditioned fear stress in the rat. *Eur J Pharmacol* 1999, 383:223-229
42. Kitaichi Y, Inoue T, Nakagawa S, Izumi T, Koyama T. Effect of co-administration of subchronic lithium pretreatment and acute MAO inhibitors on extracellular monoamine levels and the expression of contextual conditioned fear in rats. *Eur J Pharmacol* 2006, 532:236-245
43. Youngs RM, Chu MS, Meloni EG, Naydenov A, Carlezon Jr WA, Konradi C. Lithium administration to preadolescent rats causes long-lasting increases in anxiety-like behavior and has molecular consequences. *J Neurosci* 2006, 26:6031-6039
44. Frances H, Maurin Y, Lecrubier Y, Puech AJ, Simon P. Effect of chronic lithium treatment on isolation-induced behavioral and biochemical effects in mice. *Eur J Pharmacol* 1981, 72:337-341
45. Kofman O, Levin U, Alpert C. Lithium attenuates hypokinesia induced by immobilization stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995, 19:1081-1090
46. Vasconcellos AP, Zugno AI, Dos Santos AH, Nieto FB, Crema LM, Gonçalves M et al. Na⁺,K⁺-ATPase activity is reduced in hippocampus of rats submitted to an experimental model of depression: effect of chronic lithium treatment and possible involvement in learning deficits. *Neurobiol Learn Mem* 2005, 84:102-110
47. Vasconcellos AP, Nieto FB, Crema LM, Diehl LA, de Almeida LM, Prediger ME et al. Chronic lithium treatment has antioxidant properties but does not prevent oxidative damage induced by chronic variate stress. *Neurochem Res* 2006b, 31:1141-1151
48. Souza FG, Goodwin GM. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991, 158:666-675
49. Hascoet M, Bourin M, Khimake S. Additive effect of lithium and clonidine with 5-HT_{1A} agonists in the forced swimming test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994, 18:381-396
50. Nixon MK, Hascoet M, Bourin M, Colombel MC. Additive effects of lithium and antidepressants in the forced swimming test: further evidence for involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology (Berlin)* 1994, 115:59-64
51. Redrobe JP, Bourin M. Effects of pretreatment with clonidine, lithium and quinine on the activities of antidepressant drugs in the mouse tail suspension test. *Fundam Clin Pharmacol* 1997, 11:381-386
52. Redrobe JP, Bourin M. The effect of lithium administration in animal models of depression: a short review. *Fundam Clin Pharmacol* 1999, 13:293-299
53. Chenu F, Bourin M. Potentiation of antidepressant-like activity with lithium: mechanism involved. *Curr Drug Targets* 2006, 7:159-163
54. Eroglu L, Hizal A. Antidepressant action of lithium in behavioral despair test. *Pol J Pharmacol Pharm* 1987, 39:667-673
55. Wegener G, Bandpey Z, Heiberg IL, Mørk A, Rosenberg R. Increased extracellular serotonin level in rat hippocampus induced by chronic citalopram is augmented by subchronic lithium: neurochemical and behavioural studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 166:188-194
56. Tomasiewicz HC, Mague SD, Cohen BM, Carlezon WA. Behavioral effects of short-term administration of lithium and valproic acid in rats. *Brain Res* 2006, 1093:83-94
57. Teixeira NA, Pereira DG, Hermeni AH. Chronic but not acute Li⁺ treatment prevents behavioral depression in rats. *Braz J Med Biol Res* 1995, 28:1003-1007
58. Stewart KT, McEachron DL, Rosenwasser AM, Adler NT. Lithium lengthens circadian period but fails to counteract behavioral helplessness in rats. *Biol Psychiatry* 1991, 30:515-518
59. Geoffroy M, Tvede K, Christensen AV, Schou JS. The effect of imipramine and lithium on "learned helplessness" and acetylcholinesterase in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 38:93-97
60. Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Takahashi KI. The effect of lithium carbonate on the cognitive functions of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977b, 34:355-357
61. Judd LL, Hubbard B, Janowsky DS, Huey LY, Attewell PA. The effect of lithium carbonate on affect, mood, and personality of normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1977c, 34:346-351
62. Kropf D, Müller-Oerlinghausen B. Changes in learning, memory, and mood during lithium treatment. Approach to a research strategy. *Acta Psychiatr Scand* 1979, 59:97-124
63. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000, 60:147-157
64. Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papadimitriou GN. Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it? *Psychopharmacology (Berl)*. Special issue on Cognitive Enhancers. 2008 Sep 10. [Epub ahead of print] PMID: 18781296
65. Lund Y, Nissen M, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand* 1982, 65:233-244

66. Marusarz TZ, Wolpert EA, Koh SD. Memory processing with lithium carbonate. *J Clin Psychiatry* 1981, 42:190-192
67. Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz AZ. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnorm Psychology* 1987, 96:64-69
68. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT et al. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007, 195:357-367
69. Karniol IG, Dalton J, Lader MH. Acute and chronic effects of lithium chloride on physiological and psychological measures in normals. *Psychopharmacology* 1978, 57:289-294
70. Calil HM, Zwicker AP, Klepacz S. The effects of lithium carbonate on healthy volunteers: mood stabilization? *Biol Psychiatry* 1990, 27:711-722
71. Richter-Levin G, Markram H, Segal M. Spontaneous recovery of deficits in spatial memory and cholinergic potentiation of NMDA in CA1 neurons during chronic lithium treatment. *Hippocampus* 1992, 2:279-286
72. Cappeliez P, Moore E. Effects of lithium on latent inhibition in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988, 12:431-443
73. Hines G. Lithium effects on position learning with exploratory and aversive goal-box conditions. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, 22:695-698
74. Furusawa K. Drug effects on cognitive function in mice determined by the non-matching to sample task using a 4-arm maze. *Jpn J Pharmacol* 1991, 56:483-493
75. Roussinov KS, Yonkov D. Comparative studies on the effect of lithium and haloperidol on learning and memory. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1975, 3-4:51-57
76. Lalonde R, Vikis-Freibergs V. The effects of chlorpromazine and lithium on appetitive discrimination learning in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1982, 76:218-221
77. Cappeliez P, Moore E, Souliere M. Effects of lithium on appetitive discrimination in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989, 13:725-734
78. Gallo C, Poletti G, Cazorla A. Effects of chronic lithium administration on brain weights, acetylcholinesterase activity and learning ability in rats. *Life Sci* 1990, 47:507-513
79. Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, 14:167-171
80. Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:41-46
81. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C et al. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993, 13:268-275
82. Kusumo KS, Vaughan M. Effects of lithium salts on memory. *Br J Psychiatry* 1977, 131:453-457
83. Loo H, Bonnel J, Etevenon P, Benyacoub J, Slouven P. Intellectual efficiency in manic-depressive patients treated with lithium. A control study. *Acta Psychiatr Scand* 1981, 64:423-430
84. Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B et al. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord* 2007, 9(Suppl 1):136-144
85. Jauhar P, McClure I, Hillary C, Watson A. Psychomotor performance of patients on maintenance lithium therapy. *Hum Psychopharmacol* 1993, 8:141-143
86. Reus VI, Targum SD, Weingarter H, Post RM. Effect of lithium carbonate on memory processes of bipolar affectively ill patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1979, 63:39-42
87. Christodoulou GN, Kokkevi A, Lykouras EP, Stefanis CN, Papadimitriou GN. Effects of lithium on memory. *Am J Psychiatry* 1981, 138:847-848
88. Sharma I, Singh P. Cognitive functions in patients of primary affective disorder on prophylactic lithium treatment. *Indian J Med Res* 1988, 88:246-252
89. Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 1980, 137:1042-1046
90. Telford R, Worrall EP. Cognitive functions in manic-depressives: effects of lithium and physostigmine. *Br J Psychiatry* 1978, 133:424-428
91. Weingartner H, Rudorfer MV, Linnoila M. Cognitive effects of lithium treatment in normal volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1985, 86:472-474
92. Kolk A, Kathmann N, Greil W. No short-term changes of cognitive performance and mood after single doses of two different lithium retard preparations. *Pharmacopsychiatry* 1993, 26:235-239
93. Smigan L, Perris C. Memory functions and prophylactic treatment with lithium. *Psychol Med* 1983, 13:529-536
94. Creson TK, Woodruff ML, Ferslew KE, Rasch EM, Monaco PJ. Dose-response effects of chronic lithium regimens on spatial memory in the black molly fish. *Pharmacol Biochem Behav* 2003, 75:35-47
95. Al Banchaabouchi M, Pepa de Ortuz S, Menendez R, Ren K, Maldonado-Vlaar CS. Chronic lithium decreases Nurr1 expression in the rat brain and impairs spatial discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, 79:607-621
96. Shim SS, Hammonds MD, Ganocy SJ, Calabrese JR. Effects of subchronic lithium treatment on synaptic plasticity in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31:343-347
97. Son H, Yu IT, Hwang SJ, Kim JS, Lee SH, Lee YS, Kaang B-K. Lithium enhances long-term potentiation independently of hippocampal neurogenesis in the rat dentate gyrus. *J Neurochem* 2003, 85:872-881
98. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993, 361:31-39
99. Judd LL. Effect of lithium on mood, cognition, and personality function in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1979, 36:860-866
100. Frangou S, Donaldson S, Adjulis M et al. The Maudsley bipolar disorder project: executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates. *Biol Psychiatry* 2005, 58:859-864
101. Mur M, Portella MJ, Martvnez-Aran A, Pifarr J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007, 68:1078-1086
102. Goswami U, Gulrajani C, Moore PB et al. Neurocognitive decline in bipolar mood disorder: role of mood stabilizers. *J Psychopharmacol* 2002, 16(Suppl):A45
103. Donaldson IM, Cuningham J. Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy. *Arch Neurol* 1983, 40:747-751

Αλληλογραφία: Ε. Τσάλτα, Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
 Τηλ. 69432 428 798, 210-7289114
 e-mail: tsaltas1@med.uoa.gr