

Ανασκόπηση Review

Επανεξέταση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών: Δράση του λιθίου στο νευροψυχιατρικά επιβαρυσμένο ΚΝΣ

Ε. Τσάλτα,¹ Δ. Κόντης^{1,2}

¹Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας, Α' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

²Α' Ψυχιατρικό Τμήμα, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής, Αθήνα

Ψυχιατρική 2009, 20:132–144

Πρόσφατα δεδομένα αποδίδουν στο λίθιο νευροπροφυλακτική και νευροτροφική δράση, δημιουργώντας προσδοκίες δράσης γνωσιακού ενισχυτή. Αυτό έρχεται σε σύγκρουση με την καθιερωμένη άποψη που, βασιζόμενη σε παλαιότερα κλινικά δεδομένα και αναφορές ασθενών, συνδέει το λίθιο με «γνωσιακό θάμβος» (cognitive blurring) και αρνητική δράση επί της μνήμης. Μια πρόσφατη αναθεώρηση των παλαιότερων μελετών και ο συνδυασμός τους με νέες κλινικές και εργαστηριακές έρευνες σχετικά με την πρωτογενή δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών οδήγησε στα εξής συμπεράσματα: (α) Το σύνολο των δεδομένων σχετικά με τη δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών δεν στοιχειοθετεί εικόνα σοβαρής ή εμμένουσας γνωσιακής διαταραχής. Απεναντίας, πρόσφατα ευρήματα υπαινίσσονται γνωσιακή ευόδωση, κάτω από ορισμένες συνθήκες, (β) Οι συνθήκες που φαίνονται να προάγουν την εμφάνιση ευεργετικής γνωσιακής δράσης του λιθίου ενέχουν πρόκληση προς τα γνωσιακά συστήματα, όπως είναι η αυξημένη δυσκολία των χρησιμοποιούμενων δοκιμασιών. Προτείνουμε ότι και άλλες προκλήσεις εκτός αυτής, όπως βιολογικές προκλήσεις ή προσβολές προς το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ), ενδέχεται να αναδείξουν δράση γνωσιακής ενίσχυσης του λιθίου. Έτσι, το παρόν, δεύτερο μέρος της ανασκόπησης μας εστιάζει σε μελέτες της δράσης του λιθίου επί γνωσιακών διαταραχών που συνδέονται με λειτουργικές ή/και βιολογικές προκλήσεις προς το ΚΝΣ, όπως το στρες, τα τραύματα και οι νευροεκφυλιστικές και ψυχιατρικές διαταραχές.

Λέξεις ευρητηρίου: Λίθιο, γνωσιακή λειτουργία, γνωσιακός ενισχυτής, στρες, νευροεκφυλιστική διαταραχή

Εισαγωγή

Το λίθιο τεκμηριωμένα παρέχει νευροπροστασία έναντι πλειάδας κυτταροτοξικών προσβολών,^{3,4} όπως είναι η στέρση οξυγόνου, γλυκόζης και άλλων τροφικών παραγόντων που περιλαμβάνονται στο πλάσμα⁵⁻⁷ και η έκθεση σε διεγερτικές νευροτοξίνες όπως το γλουταμικό.⁶ Ωστόσο, πιθανές λειτουργικές προεκτάσεις γνωσιακής ενίσχυσης δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί.

Σε προηγούμενες ανασκοπήσεις^{1,2} εξετάσαμε τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα που αναφέρονται στην πρωτογενή δράση του λιθίου επί της συμπεριφοράς και των γνωσιακών λειτουργιών. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, το λίθιο έχει ορισμένες μη ειδικές συμπεριφορικές επιπτώσεις που μπορούν να αλλοιώσουν την εικόνα της δράσης του επί των γνωσιακών λειτουργιών. Οι επιπτώσεις αυτές περιλαμβάνουν μείωση της εγρήγορσης και της διερευνητικής δραστηριότητας (αλλά όχι της κινητικότητας εν γένει) και μετριασμό των φυσιολογικών αντιδράσεων προς απωθητικά ερεθίσματα, όπως τα ερεθίσματα που συνδέονται με στρες και με φόβο. Επομένως, δεν είναι δόκιμο να εξετάζονται οι επιπτώσεις του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών μόνο με απωθητικές διαδικασίες (τιμωρίας): θετικά ενισχυόμενες δοκιμασίες πρέπει να διεξάγονται παράλληλα, και μάλιστα περισσότερο βάρος πρέπει να αποδίδεται στα αποτελέσματα αυτών.

Άλλος παράγοντας ο οποίος πιθανά παρεισφύει στην αξιολόγηση των επιπτώσεων του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες σχετικές κλινικές έρευνες έχουν γίνει σε πληθυσμούς ψυχιατρικών ασθενών, συνήθιστα με διπολική διαταραχή. Όταν οι έρευνες αυτές περιλαμβάνουν ομάδες ελέγχου, οι ομάδες αυτές είναι είτε υγιείς μάρτυρες που δεν λαμβάνουν λίθιο, είτε προέρχονται από τον ίδιο κλινικό πληθυσμό, αλλά επίσης δεν λαμβάνουν λίθιο. Δεδομένου ότι η διπολική διαταραχή (αλλά και συναισθηματικές διαταραχές χωρίς την επιπρόσθετη περιπλοκή της κυκλικότητας) έχει επιπτώσεις επί των γνωσιακών λειτουργιών, είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι γνωσιακές επιπτώσεις του λιθίου από εκείνες της ίδιας της διαταραχής, έστω και σε έρευνες που περιλαμβάνουν ορθοθυμικούς ασθενείς. Αυτό, προφανώς, ισχύει και για τις ομάδες ελέγχου διπολικών ασθενών, ιδιαίτερα μάλιστα επειδή σε αυτές συχνά δια-

κόπτεται η αγωγή συντήρησης για τη διάρκεια της μελέτης. Δεν προκαλεί λοιπόν εντύπωση το γεγονός ότι, σε αρκετές πρόσφατες μελέτες, οι συγγραφείς εκφράζουν την αδυναμία τους να διαχωρίσουν τις επιδράσεις του λιθίου από εκείνες της νόσου (π.χ. ⁸).

Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η παρατήρηση των δράσεων του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών υγιών εθελοντών. Ωστόσο, οι σχετικές μελέτες αναγκαστικά περιορίζονται σε σύντομους χρόνους χορήγησης, η οποία αποκαλείται «υποχρονία» (subchronic: μεταξύ 7 και 15 ημερών). Η βασική επιφύλαξη εδώ συνίσταται σε ενδείξεις ότι η οξεία και υποχρονία χορήγηση λιθίου φαίνονται να συνδέονται ιδιαίτερα με τις προαναφερθείσες, μη ειδικές δράσεις του λιθίου επί της συμπεριφοράς. Πράγματι, σε αντίθεση με ορισμένες έρευνες βραχείας χορήγησης, οι μελέτες με την πιο μακρόχρονη χορήγηση που εμείς γνωρίζουμε^{9,10}, 3 και 8 εβδομάδες αντίστοιχα αναφέρουν φυσιολογική μνημονική λειτουργία υγιών εθελοντών υπό λίθιο.

Μια άλλη ερευνητική οδός που χρησιμοποιείται είναι η παρατήρηση των δράσεων του λιθίου στις γνωσιακές λειτουργίες πειραματοζώων. Και εδώ, επιφυλάξεις αναφύονται από τα χρησιμοποιούμενα καθεστώτα χορήγησης λιθίου. Πολλές από τις παλαιότερες μελέτες πειραματοζώων, οι οποίες και συνάδουν με τις παλαιές μελέτες στον άνθρωπο διαπιστώνοντας γνωσιακά ελλείμματα κατά τη λήψη λιθίου, χρησιμοποιούν βραχεία χορήγηση ή/και υψηλές δόσεις, συχνά χωρίς μέριμνα διατήρησης ικανών επιπέδων νατρίου και, πάντως, συνήθως χωρίς να αναφέρουν τα προκύπτοντα επίπεδα πλάσματος λιθίου. Τα αποτελέσματα νεοτέρων μελετών οι οποίες αναφέρουν χρόνια χορήγηση και επίπεδα πλάσματος λιθίου συναφή με αυτά των κλινικών επιπέδων συντήρησης, διαφοροποιούνται σημαντικά από τα αποτελέσματα των παλαιών μελετών.^{11,12}

Εν συντομία, και έχοντας υπ όψη τις παραπάνω επιφυλάξεις, η σύνθεση των υπαρχόντων δεδομένων έχει ως εξής:^{1,2}

Σε κλινικούς πληθυσμούς, η δράση του λιθίου επί της μάθησης εμφανίζεται ηπιώς αρνητική, ενώ οι σύγχρονες μελέτες τείνουν να αποδίδουν τα παρατηρούμενα ελλείμματα στη μη ειδική κατασταλτική δράση της ουσίας επί της συμπεριφοράς. Επιπλέον, τα ελλείμματα αυτά είναι ιδιαίτερα διακριτά στα αρχικά στάδια της λήψης λιθίου: όπως προαναφέρ-

θηκε, δεδομένα που προκύπτουν από οξεία ή υποχρόνια χορήγηση λιθίου πρέπει να αξιολογούνται με επιφύλαξη. Πράγματι, τα ευρήματα προσφάτων μελετών σε πειραματόζωα υπό χρόνιο καθεστώς λιθίου και σε δόσεις που διατηρούν επίπεδα πλάσματος συναφή με αυτά της κλινικής πρακτικής, όχι μόνον δεν παρατηρούν μαθησιακά ελλείμματα, αλλά αναφέρουν βελτιωμένη μάθηση.

Τα ευρήματα κλινικών μελετών σχετικά με τη δράση του λιθίου στη μνήμη είναι διχασμένα. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι η οξεία ή βραχεία λήψη λιθίου δεν επηρεάζει τη βραχεία μνήμη βασικών, καθημερινών γεγονότων. Ωστόσο, η αύξηση των απαιτήσεων απόδοσης (όπως π.χ. σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες) περιστασιακά αναδεικνύει ήπια ελλείμματα τα οποία φαίνονται να είναι παροδικά, όπως εκείνα που παρατηρούνται στη μάθηση. Παρόμοια εικόνα προκύπτει από τις ανθρωπινες μελέτες σε σχέση με τη μνήμη μακράς διάρκειας. Οι πρόσφατες μελέτες πειραματοζώων, που χρησιμοποιούν κλινικά επίπεδα πλάσματος λιθίου, αναφέρουν απρόσκοπτη μακρόχρονη μνήμη (π.χ. μνήμη αναγνώρισης και αναφοράς), όπως και μάθηση. Επιπρόσθετα, στη μνήμη εργασίας (*working memory*: βραχεία μνήμη η οποία θεωρείται μέρος των εκτελεστικών λειτουργιών), το χρόνιο λίθιο φαίνεται να προκαλεί σημαντική βελτίωση κάτω από ορισμένες συνθήκες. Μια τέτοια συνθήκη είναι η εφαρμογή πρόκλησης προς το μνημονικό σύστημα, σε βαθμό τέτοιο ώστε να εμφανισθεί έκπτωση στην απόδοση των πειραματοζώων ελέγχου (π.χ. μέσω στρες,⁹ ή μέσω αυξημένης δυσκολίας των δοκιμασιών¹¹⁻¹⁵). Είναι σημαντικό ότι αυτά τα (απροσδόκητα) δεδομένα εναρμονίζονται με πρόσφατα ευρήματα μιας τετραετούς έρευνας σε διπολικούς ασθενείς, η οποία συνδύασε τεχνικές νευροψυχολογικής διερεύνησης της άμεσης λεκτικής μνήμης με απεικονιστικές τεχνικές (MRI).¹⁶ Η έρευνα αυτή διαπίστωσε σημαντική βελτίωση της λεκτικής μνήμης, με παράλληλη αύξηση του όγκου του ιπποκάμπου κατά τη χρόνια χορήγηση λιθίου. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει μια έρευνα σε πειραματόζωα, στην οποία χρόνια λήψη λιθίου σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης επιμύων συνδέθηκε με αυξημένη μαθησιακή ικανότητα και αύξηση του λόγου βάρους φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών.¹⁷

Η ανθρώπινη προσοχή και συγκέντρωση φαίνονται αδιατάρακτες από τη λήψη λιθίου. Ορισμένες παλαιότερες έρευνες σε πειραματόζωα αναφέρουν μείωση του εύρους της προσοχής, με αποτέλεσμα να αγνοούνται ερεθισμοί 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 προαναφέρθηκε) είναι ισχνά, και δεν μπορούν να αξιολογηθούν επί του παρόντος.

Συμπερασματικά,^{1,2} το σύνολο των δεδομένων δεν συνθέτει μια εικόνα σημαντικής ή επιμέρους γνωσιακής έκπτωσης ως αποτέλεσμα της λήψης λιθίου. Συγχρόνως όμως, ο αριθμός των μελετών που αναφέρουν ευόδωση των γνωσιακών λειτουργιών κατά τη λήψη λιθίου είναι σχετικά μικρός. Οι μελέτες αυτές εναρμονίζονται με την υπόθεση ότι η νευροπροστατευτική και νευροτροφική δράση του λιθίου μπορεί να έχει λειτουργικές προεκτάσεις γνωσιακής ενίσχυσης, αλλά δεν προσφέρουν, επί του παρόντος τουλάχιστον, μοχλό ανατροπής της τρέχουσας αντίληψης ότι το λίθιο έχει αρνητική δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών. Εξετάζοντας τις μελέτες που αναδεικνύουν την ευεργετική δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι ο κοινός παρονομαστής τους είναι, κατ' αρχήν, η εξέταση των γνωσιακών επιδράσεων του λιθίου μετά από παρατεταμένη χορήγηση και, κατά δεύτερο λόγο (στην περίπτωση ερευνών σε πειραματόζωα), η χρησιμοποίηση δοκιμασιών αυξημένης δυσκολίας, οι οποίες αντιπροσωπεύουν πρόκληση προς τη γνωσιακή επάρκεια πειραματοζώων ελέγχου εκτός λιθίου. Στις περιπτώσεις εκείνες που οι ομάδες ελέγχου εμφανίζουν έκπτωση απόδοσης λόγω αυξημένης δυσκολίας ή προηγούμενης έκθεσης σε στρες, τα πειραματόζωα υπό λίθιο εμφανίζουν βελτίωση της απόδοσής τους στις γνωσιακές δοκιμασίες γνωσιακής λειτουργικότητας.^{6-8,10}

Βάσει της παρατήρησης αυτής προτείνουμε ότι τα λειτουργικά οφέλη που ενδεχομένως προσφέρει το λίθιο ως επακόλουθο της νευροπροστατευτικής του δράσης δεν εμφανίζονται κάτω από συνθήκες φυσιολογικής γνωσιακής λειτουργικότητας, πιθανόν λόγω επιδράσεων οροφής (*ceiling effects*). Τα

οφέλη αυτά πρέπει, επομένως, να αναζητηθούν επί υποστρώματος γνωσιακών ελλειμμάτων, όπως αυτά που συνοδεύουν προκλήσεις προς το ΚΝΣ. Τέτοιες προκλήσεις ή προσβολές περιλαμβάνουν ψυχοβιολογικούς παράγοντες όπως το στρες, αλλά και τραύματα του ΚΝΣ, είτε μηχανικά, είτε προκαλούμενα από ισχαιμία, κυτταροτοξικές ουσίες, ακτινοβολία, νευροεκφυλιστικές ή/και ψυχιατρικές διαταραχές.

Επιδράσεις του λιθίου σε γνωσιακές διαταραχές συνοδευόμενες προκλήσεις προς το ΚΝΣ

Η αξιολόγηση του λιθίου ως εν δυνάμει γνωσιακού ενισχυτή σαφώς δεν μπορεί να στηριχθεί μόνο σε κλινικές παρατηρήσεις θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Όπως επιχειρηματολογούν οι Kennedy et al,¹⁸ για να τεκμηριωθεί γνωσιακή ενίσχυση στο πλαίσιο μιας νοσολογικής ενότητας που επιφέρει γνωσιακά ελλείμματα, πρέπει να αποδειχθεί ότι το λίθιο, σε σύγκριση με εικονική θεραπεία (placebo), προκαλεί είτε σημαντική βελτίωση των σχετικών γνωσιακών ελλειμμάτων, είτε σημαντική μείωση στο ρυθμό εξέλιξης των ελλειμμάτων αυτών. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα των ελεγχόμενων κλινικών μελετών πρέπει να πλαισιώνονται από συγκλίνοντα δεδομένα πειραματικών μοντέλων της εν λόγω διαταραχής, τα οποία να συσχετίζουν τη δράση του λιθίου με τα στοιχεία του νευροχημικού υποστρώματός της που ενοχοποιούνται για τα συνοδά γνωσιακά ελλείμματα.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, παρουσιάζουμε τις επιδράσεις του λιθίου επί γνωσιακών δυσλειτουργιών εμφανιζόμενων στο πλαίσιο διαφόρων προσβολών ή προκλήσεων προς το ΚΝΣ. Αναφερόμαστε στα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα, σε δεδομένα προερχόμενα από πειραματικά μοντέλα, ή στο συνδυασμό των δύο ερευνητικών οδών στις περιπτώσεις όπου αυτό είναι εφικτό.

Λίθιο και γνωσιακά-συμπεριφορικά ελλείμματα προκαλούμενα από στρες

Στο κεφάλαιο αυτό, τα δεδομένα προέρχονται κυρίως από μελέτες σε πειραματόζωα. Έκθεση επιμύων και ανώτερων θηλαστικών σε συνθήκες χρόνιου στρες προκαλεί συμπεριφορικές διαταραχές, όπως υποκινησία, αλλά και γνωσιακές διαταραχές όπως διαταραχές μάθησης και μνήμης. Αξίζει να σημει-

ωθεί ότι ορισμένα από τα μοντέλα χρόνιου στρες, όπως η παρατεταμένη αναγκαστική κολύμβηση, που προκαλεί υποκινησία,¹⁹ και η χρόνια έκθεση σε ήπιες, εναλασσόμενες μορφές στρες,²⁰ που προκαλεί διαταραχές μνήμης, έχουν προταθεί ως μοντέλα κατάθλιψης.

Οι γνωσιακές διαταραχές που προκαλούνται από το στρες εμφανίζονται με ιδιαίτερη ευκρίνεια σε διάφορες δοκιμασίες πλοήγησης στο χώρο, όπως είναι ο υποβρύχιος λαβύρινθος Morris,²¹ ο ακτινωτός κλωβός²² και ο κλωβός Υ.²³ Καθώς η γνωσιακή απόδοση στις παραπάνω δοκιμασίες συνδέεται στενά με τη λειτουργία του ιπποκάμπου, η τρέχουσα άποψη είναι ότι το χρόνιο στρες καταλήγει σε ελλείμματα στις δοκιμασίες αυτές, προκαλώντας νευροανατομικές και νευροχημικές αλλοιώσεις στον ιππόκαμπο ανάλογες με αυτές που παρατηρούνται κατά τη γήρανση.²⁴

Οι Vasconcellos et al¹⁴ έδειξαν ότι η προθεραπεία με λίθιο μείωσε σημαντικά το έλλειμμα στη μνήμη αναφοράς (reference memory) που παρατηρείται στον υποβρύχιο λαβύρινθο Morris σε επίμυες, μετά από έκθεση σε χρόνιο στρες. Σε μια ακόλουθη μελέτη με την ίδια μεθοδολογία και καθεστώς χορήγησης λιθίου,²⁵ η προθεραπεία με λίθιο επίσης εμπόδισε τη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου Na⁺/K⁺-ΑΤΡάση που παρατηρείται στον ιππόκαμπο μετά από χρόνιο στρες. Τόσο η νευροχημική όσο και η γνωσιακή διαταραχή που προκάλεσε το στρες αναχαιτίστηκαν επίσης και από τη χορήγηση λιθίου μετά από το στρες. Βάσει των ευρημάτων αυτών, και σε συμφωνία με παλαιότερα ευρήματα,²⁶ οι Vasconcellos et al²⁵ πρότειναν ότι η ρύθμιση της δραστηριότητας της Na⁺/K⁺-ΑΤΡάσης μπορεί να αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς θεραπευτικής δράσης του λιθίου. Χρησιμοποιώντας πάντα το ίδιο καθεστώς στρες και λιθίου, οι Vasconcellos et al²⁷ έδειξαν ότι το χρόνιο στρες επίσης προκάλεσε οξειδωτικές καταστροφές στον ιππόκαμπο. Η προθεραπεία με λίθιο μείωσε τις ελεύθερες ρίζες που παρατηρήθηκαν στον ιππόκαμπο ως συνέπεια του στρες. Το λίθιο δηλαδή εμφάνισε αντιοξειδωτική δράση, αλλά δεν αναχαίτισε πλήρως τις οξειδωτικές καταστροφές που παρατηρήθηκαν στον ιππόκαμπο λόγω του στρες. Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι η σειρά μελετών των Vasconcellos et al^{14,25,27} εστίασε στη δραστηριότητα της Na⁺/K⁺-ΑΤΡάσης

στον ιππόκαμπο, καθώς η περιοχή αυτή είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις νευροχημικές επιπτώσεις του στρες. Ωστόσο, υπάρχει και το ενδεχόμενο το λίθιο να έχει παρόμοια ρυθμιστική δράση επί της δραστηριότητας της Na^+/K^+ -ΑΤΡάσης και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου.

Σε μια άλλη έρευνα, η χρόνια χορήγηση λιθίου πριν από έκθεση σε στρες ακινητοποίησης μείωσε σημαντικά την υποκινησία που προκάλεσε το στρες σε ακόλουθη δοκιμασία αναγκαστικής κολύμβησης.²⁸ Επιπρόσθετα, οι Silva et al²⁹ έδειξαν ότι το καθεστώς χρόνιου στρες, που προκαλεί υποκινησία στη δοκιμασία αναγκαστικής κολύμβησης, επίσης μειώνει το ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης και αυξάνει τον ρυθμό απόπτωσης και τα επίπεδα του προ-αποπτωτικού ενζύμου glycogen-synthase-kinase-3beta (GSK-3beta), στον ιππόκαμπο. Στην ίδια μελέτη, η χορήγηση λιθίου κατά τη διάρκεια έκθεσης στο χρόνιο στρες αναχαίτισε τόσο τις συμπεριφορικές όσο και τις νευροχημικές επιπτώσεις του στρες. Οι Silva et al²⁹ προτείνουν ότι το λίθιο μπορεί να μειώνει τις επιπτώσεις του στρες πάνω στην κυτταρική λειτουργία και τη συμπεριφορά μέσω ρύθμισης της δραστηριότητας της GSK-3beta.

Λίθιο και γνωσιακά-συμπεριφορικά ελλείμματα προκαλούμενα από τραύμα στο ΚΝΣ

Λίθιο και ισχαιμία

Πειραματικά μοντέλα παροδικής ισχαιμίας του εγκεφάλου (π.χ. μέθοδος απόφραξης 4 αγγείων³⁰) έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη των επιπτώσεων ισχαιμικών επεισοδίων στον άνθρωπο, καθώς και για τη μελέτη της νευρογένεσης που παρατηρείται στον ιππόκαμπο ενηλίκων ανώτερων θηλαστικών (στην υποκοιλιακή και υποκοκκιδώδη ζώνη).^{31,32} Η νευρογένεση στον ενήλικο ιππόκαμπο προάγεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. αισθητηριακά εμπλουτισμένα περιβάλλοντα, μάθηση) αλλά και από παθολογικές καταστάσεις όπως η ισχαιμία.³³ Αυτός ο μηχανισμός αυτό-επιδιόρθωσης του εγκεφάλου, που είναι ανεπαρκής με αποτέλεσμα την ελλιπή λειτουργική αποκατάσταση, ενισχύεται σημαντικά από το λίθιο.³⁴

Οι Yan et al^{35,36} χρησιμοποίησαν ένα πειραματικό μοντέλο παροδικής (15 min) εγκεφαλικής ισχαιμίας

σε επίμυες, προκαλώντας νευρολογικές και γνωσιακές διαταραχές όπως δυσκολία ισορροπίας σε δοκό, υπερδραστηριότητα στο ανοιχτό πεδίο και ελλειμματική μάθηση και μνήμη σε χωροταξικές δοκιμασίες όπως ο υποβρύχιος λαβύρινθος Morris. Χορήγηση λιθίου επί 2 εβδομάδες πριν από την πρόκληση ισχαιμίας μείωσε σημαντικά τις επακόλουθες νευρολογικές και γνωσιακές διαταραχές. Παράλληλα, μείωσε σημαντικά τον νευρωνικό θάνατο στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου. Το ίδιο καθεστώς λιθίου αύξησε σημαντικά την ενεργοποίηση του ενζύμου ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) μετά την ισχαιμία και προκάλεσε σημαντική αύξηση και αυξημένο ποσοστό επιβίωσης κυττάρων θετικών στην 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου. Οι συγγραφείς³⁶ προτείνουν ότι το λίθιο αυξάνει τη γένεση και επιβίωση νέων κυττάρων στον ιππόκαμπο μέσω του μονοπατιού ERK.

Λίθιο και ακτινοβολία

Η ακτινοβολία του κρανίου στον καρκίνο είναι μια διαδικασία που μπορεί να προκαλέσει χρόνια γνωσιακά ελλείμματα στον άνθρωπο. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Yazlovitskaya et al³⁷ έδειξαν ότι η έκθεση νεογνών ποντικών σε ακτινοβολία του κρανίου προκάλεσε απόπτωση και μείωση της νευρογένεσης στην υποκοκκιδώδη ζώνη του ιπποκάμπου. Προκάλεσε επίσης και διαταραχές μάθησης και μνήμης στον υποβρύχιο λαβύρινθο Morris: όπως προαναφέρθηκε, η καλή απόδοση στη δοκιμασία αυτή εξαρτάται από τη λειτουργικότητα του ιπποκάμπου.²⁴ Χορήγηση λιθίου για μια εβδομάδα πριν από την ακτινοβολία του κρανίου προστάτευσε τους νευρώνες του ιπποκάμπου από την απόπτωση, ενώ παράλληλα εμπόδισε τα γνωσιακά ελλείμματα που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ελέγχου εικονικής προθεραπείας. Οι Yazlovitskaya et al³⁷ απέδωσαν την προστασία αυτή, εν μέρει τουλάχιστον, στη δράση του λιθίου στο μονοπάτι που σχετίζεται με το ένζυμο GSK-3beta και την έκφραση των πρωτεϊνικών δεικτών απόπτωσης Bcl-2/Bax, έχοντας δείξει επίσης, *in vitro*, ότι η έκθεση σε λίθιο σε συνδυασμό με την ιονίζουσα ακτινοβολία προκάλεσε αναστολή της GSK-3beta, αύξηση στην έκφραση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2, και μείωση στην έκφραση της προ-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bax.

Λίθιο και νευροτοξικότητα

Οι Pascual & Gonzalez¹⁵ έδειξαν ότι η έγχυση μικροποσοτήτων της διεγερτικής νευροτοξίνης ιμποτινικό οξύ στο βασικό πυρήνα του εγκεφάλου προκαλεί νευροτοξική καταστροφή των χολινεργικών νευρώνων, συνοδευόμενη από συμπεριφορικά και γνωσιακά ελλείμματα όπως μείωση της διερευνητικής δραστηριότητας και έλλειμμα στην ανάκληση παθητικής αποφυγής. Υποχρονία χορήγηση λιθίου πριν από την έγχυση του ιμποτινικού μείωσε σημαντικά τη νευροτοξική δράση του και επίσης απέτρεψε τα συμπεριφορικά ελλείμματα που προκάλεσε η νευροτοξίνη στην εικονική ομάδα ελέγχου.

Λίθιο και γνωσιακά-συμπεριφορικά ελλείμματα προκαλούμενα από νευροεκφυλιστικές νόσους **Λίθιο και νόσος Alzheimer**

Η νόσος Alzheimer χαρακτηρίζεται από προοδευτική κατάρρευση των γνωσιακών λειτουργιών και ιδιαίτερα της μνήμης. Τα νευροπαθολογικά σημεία της είναι η εμφάνιση πλακών που σχηματίζονται από συσσώρευση του πεπτιδίου αμυλοειδές-β (Αβ) και νευροϊνιδιακών εγκλειστών, τα οποία δημιουργούνται από την πρωτεΐνη ταυ που συνδέεται με τους μικροσωληνίσκους.³⁸ Τα νευροπαθολογικά αυτά στοιχεία εμφανίζονται σε περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν τις γνωσιακές λειτουργίες, όπως ο ιππόκαμπος και ο φλοιός. Θεραπευτικά σχήματα που διερευνούνται μέσω πειραματικών μοντέλων της νόσου και κλινικών μελετών, στοχεύουν είτε στη μείωση του φορτίου Αβ, είτε στη μείωση του φορτίου ταυ, μέσω της ελάττωσης της δραστηριότητας των κινασών που φωσφορυλιώνουν την ταυ, όπως είναι η GSK-3beta.³⁹ Το λίθιο είναι αναστολέας της GSK-3beta καθώς και της σύνθεσης του Αβ.^{40,41} Βάσει των δεδομένων αυτών, η υπόθεση ότι το λίθιο μπορεί να προσφέρει κλινικό όφελος στη νόσο Alzheimer έχει προσελκύσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον, τόσο από πλευράς κλινικών ερευνών όσο και μέσω μελέτης πειραματικών μοντέλων της νόσου.

Τα αποτελέσματα δύο κλινικών μελετών που συνέκριναν ασθενείς σε λίθιο με ίδιας ηλικίας μάρτυρες χωρίς θεραπεία δεν ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Οι Dunn et al⁴² χρησιμοποίησαν αρχεία ασθενών της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και συνέκριναν ασθενείς που είχαν λάβει λίθιο με ασθενείς που δεν

είχαν ποτέ λάβει λίθιο. Διαπίστωσαν ότι τα άτομα που είχαν λάβει λίθιο είχαν υψηλότερο ποσοστό διαγνώσεων άνοιας από τους μάρτυρες. Επίσης, υπήρχε αυξανόμενη πιθανότητα διάγνωσης άνοιας στα άτομα με μεγαλύτερο αριθμό συνταγών λιθίου. Σε μια άλλη μελέτη, οι Terao et al⁴³ συνέκριναν ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς διάγνωση άνοιας οι οποίοι είχαν λάβει λίθιο με αντίστοιχους μάρτυρες που δεν είχαν λάβει λίθιο, χρησιμοποιώντας την κλίμακα Mini-Mental State Examination (MMSE). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν στη βαθμολογία MMSE. Ωστόσο, όταν στην ομάδα λιθίου συμπεριελήφθησαν άτομα που είχαν πάρει λίθιο στο παρελθόν ή/και βρίσκονταν σε θεραπεία με λίθιο κατά τη διάρκεια της μελέτης, τότε η βαθμολογία MMSE της ομάδας λιθίου ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι δυο μελέτες που προαναφέρθηκαν δεν έλαβαν υπόψη ένα βασικό παράγοντα. Οι συναισθηματικές διαταραχές συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας: ηλικιωμένοι διπολικοί ασθενείς έχουν πιθανότητα 14% να εμφανίσουν άνοια, ενώ ίδιας ηλικίας μάρτυρες μόνον 3,4%.⁴⁴ Παράλληλα, ασθενείς με άνοια έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μανίας ή κατάθλιψης και επομένως αυξημένη πιθανότητα χορήγησης λιθίου.⁴⁵ Μια πρόσφατη μελέτη που έλαβε υπόψη τον παράγοντα αυτό είναι πολύ πιο ενθαρρυντική. Οι Nunes et al⁴⁶ συνέκριναν δύο ομάδες ηλικιωμένων ορθοθυμικών διπολικών ασθενών με ίσο αριθμό προηγούμενων επεισοδίων μανίας και κατάθλιψης. Η μια ομάδα λάμβανε λίθιο, ενώ η άλλη δεν είχε πάρει λίθιο πρόσφατα ούτε βρισκόταν υπό θεραπεία λιθίου κατά τη μελέτη. Ένα ποσοστό 33% της ομάδας που δεν λάμβανε λίθιο είχε διάγνωση νόσου Alzheimer, ενώ μόλις 5% της ομάδας λιθίου έλαβε την ίδια διάγνωση. Επομένως, η θεραπεία με λίθιο μείωσε το ποσοστό άνοιας των ηλικιωμένων διπολικών ασθενών στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού.⁴⁴ Η ίδια ερευνητική ομάδα⁴⁷ ανέφερε μειωμένη έκφραση της GSK-3beta (α) σε καλλιέργειες νευρώνων του ιπποκάμπου επιμύων που είχαν εκτεθεί σε χρόνια λίθιο και (β) σε καλλιέργειες λευκοκυττάρων ηλικιωμένων διπολικών ασθενών υπό χρόνια θεραπεία λιθίου. Βάσει του συνδυασμού των κλινικών και πειραματικών δεδομένων οι συγγραφείς^{46,47} θεωρούν απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνηση της πιθανής προστατευτικής δράσης του λιθίου στη νόσο Alzheimer.

Τα δεδομένα σχετικά με τη δράση του λιθίου στο πλαίσιο πειραματικών μοντέλων της νόσου Alzheimer, αν και διχασμένα είναι, σε γενικές γραμμές, ενθαρρυντικά. Ένα μοντέλο της νόσου Alzheimer είναι διαγονιδιακά (transgenic) ποντίκια για την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP). Τα ποντίκια αυτά εμφανίζουν διαταραχές μνήμης στον υποβρύχιο λαβύρινθο Morris. Κάτω από θεραπεία λιθίου, παρατηρήθηκε μείωση της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau και προστασία της δένδριτικής δομής του μετωπιαίου φλοιού και του ιπποκάμπου των ποντικών αυτών τα οποία, παράλληλα, επέδειξαν σημαντική βελτίωση της απόδοσής τους στη δοκιμασία του λαβυρίνθου Morris.⁴⁸ Οι συγγραφείς προτείνουν ότι το λίθιο μπορεί να έχει τη νευροπροστατευτική δράση του στο μοντέλο αυτό επηρεάζοντας το μονοπάτι της GSK-3beta μέσω της ρύθμισης της ωρίμανσης της πρόδρομης πρωτεΐνης APP.

Ένα εναλλακτικό διαγονιδιακό μοντέλο Alzheimer είναι το ποντίκι 3xTg-AD⁴⁹ το οποίο, γηράσκοντας, εμφανίζει πλάκες αμυλοειδούς και νευρινιδιακά έγκλειστα, σε συνδυασμό με γνωσιακά ελλείμματα. Στο μοντέλο αυτό, το λίθιο μείωσε τη φωσφορυλίωση της tau, αλλά δεν βελτίωσε τα συνοδά ελλείμματα της μνήμης εργασίας.⁵⁰ Ωστόσο, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι στη μελέτη αυτή το λίθιο δεν μείωσε σημαντικά το φορτίο Αβ. Προτείνουν ότι ο συνδυασμός του λιθίου με κάποιον άλλον παράγοντα που μειώνει το φορτίο αυτό ίσως αποτελέσει αποτελεσματική θεραπεία των παρατηρούμενων γνωσιακών ελλειμμάτων.

Λίθιο και νωτιαίο-παρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 1

Τέλος, η δράση του λιθίου ως νευροπροστατευτικού παράγοντα και γνωσιακού ενισχυτή έχουν αξιολογηθεί σε ένα πειραματικό μοντέλο της νωτιαίο-παρεγκεφαλιδικής αταξίας τύπου 1, η οποία είναι μια άλλη νευροεκφυλιστική νόσος που χαρακτηρίζεται από προοδευτική κινητική και γνωσιακή έκπτωση. Χορήγηση λιθίου σε διαγονιδιακά ποντίκια που εμφανίζουν τη διαταραχή αναχαίτισε την αναμενόμενη μείωση της δένδριτικής διακλάδωσης σε μεταλλαγμένους πυραμιδικούς νευρώνες του ιπποκάμπου. Επίσης, επέφερε σημαντική βελτίωση στον συντονισμό της κίνησης, στη μάθηση και στη μνήμη. Οι συγγραφείς Watase et al⁵¹ προτείνουν ότι

το λίθιο είναι μια σημαντική θεραπευτική πρόταση για την ανθρῶπινη νωτιαίο-παρεγκεφαλιδική αταξία τύπου 1.

Λίθιο και γνωσιακά-συμπεριφορικά ελλείμματα συσχετιζόμενα με ψυχιατρικές διαταραχές

Λίθιο και διπολική διαταραχή

Στο σημείο αυτό, δεν μπορούμε να προσθέσουμε πολλά σχετικά με τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του λιθίου επί των γνωσιακών ελλειμμάτων που συσχετίζονται με τη διπολική διαταραχή, καθώς τα περισσότερα ανθρῶπινα δεδομένα σχετικά με τις συμπεριφορικές/γνωσιακές επιπτώσεις του λιθίου προέρχονται από μελέτες σε διπολικούς ασθενείς και έχουν εξετασθεί ενδελεχώς αλλού.^{1,2} Ωστόσο, ορισμένες πρόσφατες μελέτες οι οποίες περιλαμβάνουν νευροαπεικονιστικά δεδομένα προσφέρουν ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τα νευροανατομικά παρελκόμενα της διπολικής διαταραχής, και τις επιπτώσεις της χορήγησης λιθίου επ' αυτών.

Οι Bearden et al,^{52,53} με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας, αναφέρουν ότι η πυκνότητα της φαιάς ουσίας διπολικών ασθενών (που στην πλειοψηφία τους λάμβαναν λίθιο) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη μαρτύρων σε αρκετές περιοχές του φλοιού, ιδιαίτερα δε στην τοξοειδή έλικα και τις παραμεταιχιακές περιοχές αμφοτερόπλευρα, οι οποίες συσχετίζονται με τη ρύθμιση της προσοχής, κινητοποίησης και συναισθηματικής κατάστασης. Σε επόμενη μελέτη, η ίδια ομάδα⁵⁴ συνέκρινε την ανατομία του ιπποκάμπου διπολικών ασθενών υπό θεραπεία με λίθιο, διπολικών ασθενών χωρίς φαρμακοθεραπεία και υγιών μαρτύρων ίδιας ηλικίας. Οι διπολικοί ασθενείς χωρίς φαρμακοθεραπεία εμφάνισαν έλλειμμα σε περιοχές του δεξιού ιπποκάμπου σε σύγκριση με τους διπολικούς ασθενείς υπό θεραπεία λιθίου και τους μάρτυρες. Αντίθετα, οι διπολικοί ασθενείς υπό λίθιο εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερο συνολικό όγκο ιπποκάμπου από τους μάρτυρες και τους διπολικούς χωρίς φαρμακοθεραπεία. Οι συγγραφείς⁵⁴ προτείνουν ότι οι διαταραχές μνήμης που έχουν αναφερθεί σε διπολικούς ασθενείς ίσως οφείλονται στην παρατηρηθείσα παθολογία του ιπποκάμπου, ενώ η αύξηση του όγκου του ιπποκά-

μπού σε ασθενείς υπό λίθιο ενδεχομένως οφείλεται στη νευροτροφική δράση του λιθίου.

Μια μελέτη μακράς διάρκειας¹⁶ συνδύασε νευροαπεικονιστικές τεχνικές μέτρησης του όγκου των εγκεφαλικών περιοχών μέσω μαγνητικής τομογραφίας με τη νευροψυχολογική εκτίμηση της λεκτικής μνήμης (California Verbal Learning Test) διπολικών ασθενών υπό θεραπεία με λίθιο. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν λάβει φαρμακοθεραπεία προ της έναρξης της έρευνας και της θεραπείας λιθίου και εξετάστηκαν κατ' επανάληψη για μια περίοδο 2–4 ετών. Στόχος της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της επίδρασης του χρόνιου λιθίου επί του όγκου του ιπποκάμπου και επί της μνημονικής ικανότητας των συμμετεχόντων. Οι Yucel et al¹⁶ αναφέρουν αμφοτερόπλευρη αύξηση του όγκου του ιπποκάμπου κατά τη διάρκεια της έρευνας, καθώς και ενδείξεις βελτίωσης της λεκτικής μνήμης των ασθενών. Οι ερευνητές συσχετίζουν τα ευρήματά τους με τη νευροπροστατευτική δράση του λιθίου την οποία τεκμηριώνουν οι προκλινικές έρευνες.

Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφέρουμε ότι τα αποτελέσματα των ερευνών που συσχετίζουν τη λήψη λιθίου με αυξήσεις του όγκου περιοχών του εγκεφάλου^{16,52–54} έχουν πρόσφατα αμφισβητηθεί από τον Regenold,^{55,56} ο οποίος προτείνει ότι οι παρατηρούμενες αυξήσεις όγκου μπορεί να οφείλονται σε αύξηση του ενδοκυττάριου νερού εξ αιτίας του λιθίου και όχι σε αύξηση του όγκου και πυκνότητας του εγκεφαλικού ιστού. Αν και το ενδεχόμενο αυτό πρέπει να εξετασθεί, τα δεδομένα που το υποστηρίζουν είναι πολύ περιορισμένα. Μια μόνο μελέτη⁵⁷ αναφέρει σημαντική αύξηση στο περιεχόμενο νερού στον μετωπιαίο φλοιό αλλά όχι στον ιππόκαμπο επιμύων που είχαν λάβει χρόνια λίθιο, όπως ανταπαντούν οι Yucel και Mac Queen.⁵⁸ Επιπρόσθετα, οι Bearden et al,⁵⁹ επιχειρηματολογούν ότι ακόμη και η αύξηση του ενδοκυττάριου νερού μπορεί να συνδέεται, άμεσα ή έμμεσα, με το θεραπευτικό μηχανισμό του λιθίου. Εμφανώς, περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη, και οι Bearden et al⁵⁹ προτείνουν ότι ο συνδυασμός των νευροαπεικονιστικών τεχνικών της T2 χαλαρομετρίας (T2 relaxometry) και της απεικόνισης διάχυσης τένσορα (diffusion tensor imaging) που διερευνούν τη μακροδομή του εγκεφάλου καθώς και τη μικροδομή της λευκής ουσίας του εγκεφάλου

αντίστοιχα, μπορεί να διευκρινίσει αν και κατά πόσον οι παρατηρούμενες αυξήσεις εγκεφαλικού όγκου ως αποτέλεσμα χορήγησης λιθίου οφείλονται σε αλλαγές στην ενδοκυττάρια περιεκτικότητα νερού.

Λίθιο και αρχόμενη ψύχωση

Πρόσφατα, η νευροπροστατευτική και θεραπευτική αποτελεσματικότητα του λιθίου έχει αρχίσει να αξιολογείται σε σχέση με τα πρόδρομα στάδια ψυχωσικών διαταραχών. Η αρχόμενη ψύχωση έχει συσχετισθεί με δομικές και μεταβολικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο.⁶⁰ Φαρμακολογικές παρεμβάσεις οι οποίες μπορούν να καθυστερήσουν ή ακόμη και να αποτρέψουν τη μετάβαση από τα πρόδρομα στάδια σε κλινική ψύχωση σαφώς επισύρουν τεράστιο θεωρητικό και κλινικό ενδιαφέρον. Αν και απαιτείται μεγάλη προσοχή όταν αναφέρονται δεδομένα τα οποία δεν έχουν ακόμη δημοσιευθεί, μια έρευνα τα ευρήματα της οποίας βρίσκονται υπο συγγραφή (Berger et al, προσωπική επικοινωνία του καθηγητή κ. C. Pantelis) αξίζει να αναφερθεί στο σημείο αυτό. Αυτή η ερευνητική ομάδα μελέτησε τον χρόνο χαλάρωσης T2 στον ιππόκαμπο και χρησιμοποίησε τη μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίων (proton magnetic resonance spectroscopy) για να αξιολογήσει πρόδρομες δομικές και μεταβολικές αλλοιώσεις σε άτομα εξαιρετικά υψηλού κινδύνου (ultra high risk) για εμφάνιση ψύχωσης, και αναφέρει πολύ ενθαρρυντικά ευρήματα σε σχέση με τη δράση του λιθίου επί των αλλοιώσεων αυτών. Άτομα υψηλού κινδύνου εξετάστηκαν πριν από την έναρξη και 3 μήνες μετά από τη θεραπεία με χαμηλές δόσεις λιθίου και συγκρίθηκαν με μια ομάδα ελέγχου επίσης υψηλού κινδύνου η οποία δεν έλαβε λίθιο και με μια ομάδα υγιών μαρτύρων. Καθώς μελέτες σε πειραματόζωα καταδεικνύουν ότι η νευροπροστατευτική δράση του λιθίου εμφανίζεται ήδη σε επίπεδα πλάσματος 0,3–0,4 mmol/L⁶¹ χρησιμοποίησαν υποκλινικές δόσεις λιθίου προς αποφυγή παρενεργειών. Τα αποτελέσματα από τη μελέτη του χρόνου χαλάρωσης T2 στον ιππόκαμπο διαφοροποίησαν ασθενείς υπό θεραπεία λιθίου από τους ασθενείς οι οποίοι απλά συνέχισαν την προηγούμενη θεραπεία τους. Επιπλέον, οι ασθενείς υπό θεραπεία λιθίου εμφάνισαν ορισμένες μεταβολικές διαφοροποιήσεις από την ομάδα ασθενών χωρίς λίθιο: συγκεκριμένα έδειξαν αύξηση στα επίπεδα

N-ακετυλ-ασπαρτικού, μυο-ινοσιτόλης, κρεατίνης και χολίνης, τα οποία είχαν μειωθεί ή παραμείνει ίδια σε ασθενείς χωρίς λίθιο. Επιπρόσθετα, το ποσοστό μεταβολής αυτών των δομικών και μεταβολικών παραμέτρων στον ιππόκαμπο των ασθενών με λίθιο συσχετιζόταν θετικά με τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της συνδυασμένης νευροπροστατευτικής και λειτουργικής (θεραπευτικής) δράσης του λιθίου σε άτομα υψηλού κινδύνου για έκφραση ψύχωσης.

Σύνοψη και συμπεράσματα

Οι πρόσφατες έρευνες σχετικά με τη δράση του λιθίου επί υποστρώματος συμπεριφορικών/γνωσιακών ελλειμμάτων που προκαλούνται από προκλήσεις ή προσβολές προς το ΚΝΣ αναφέρουν ενθαρρυντικά δεδομένα σχετικά με την ενδεχόμενη δράση του ως γνωσιακού ενισχυτή. Το λίθιο προστατεύει από τα νευροανατομικά και νευροχημικά επακόλουθα τραυματικών προς το ΚΝΣ παρεμβάσεων όπως είναι το παρατεταμένο στρες, η ισχαιμία, η ακτινοβολία και η έκθεση σε νευροτοξικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, μετριάζει τα γνωσιακά ελλείμματα που συνοδεύουν τις προσβολές αυτές. Σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως το στρες, το λίθιο δεν αποτρέπει απλώς την εμφάνιση γνωσιακών ελλειμμάτων, αλλά φαίνεται και να τα ανατρέπει *post facto*. Αυτός ο συνδυασμός νευροπροστασίας και γνωσιακής ενίσχυσης από το λίθιο εμφανίζεται ιδιαίτερα στο πλαίσιο δοκιμασιών χωροταξικής μνήμης, οι οποίες ρυθμίζονται κυρίως από τον ιππόκαμπο. Φαίνεται δε να συνδέεται με προστασία που παρέχει το λίθιο ενάντια (α) στην αύξηση του ρυθμού απόπτωσης και (β) τη μείωση της γένεσης και επιβίωσης νέων κυττάρων στον ιππόκαμπο, που προκαλούν οι προαναφερθείσες προσβολές. Νευροχημικά, αυτή η νευροπροστατευτική και νευροτροφική δράση του λιθίου έχει συσχετισθεί με τη ρύθμιση των βιοχημικών μονοπατιών της GSK-3beta και Bcl-2/Bax.

Παρόμοια εικόνα προκύπτει από τις μελέτες της δράσης του λιθίου επί υποστρώματος γνωσιακής έκπτωσης προκαλούμενης από νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Το λίθιο αναστρέφει τα αυξημένα ποσοστά της νόσου Alzheimer που παρατηρούνται σε γηράσκοντες διπολικούς ασθενείς, επιστρέφο-

ντάς τα στα ποσοστά που παρατηρούνται στο γενικό πληθυσμό. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η δράση αυτή συσχετίζεται με μείωση της έκφρασης της GSK-3beta. Διαγονιδιακά πειραματικά μοντέλα της νόσου Alzheimer έχουν επίσης παράγει δεδομένα που συνάδουν με μια ευεργετική δράση του λιθίου ενάντια σε γνωσιακά ελλείμματα που συνδέονται με νευροεκφυλιστικές διαδικασίες. Και σ' αυτό το ερευνητικό επίπεδο, η ευεργετική δράση του λιθίου έχει συσχετισθεί με τη ρύθμιση των μονοπατιών της GSK-3beta.

Τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη δράση του λιθίου επί γνωσιακής έκπτωσης συσχετιζόμενης με ψυχιατρικές διαταραχές περιορίζονται βασικά στη διπολική διαταραχή και είναι αμφίσημα.^{1,2} Αυτό φαίνεται να οφείλεται, εν μέρει τουλάχιστον, στο ότι δεν έχει δοθεί το πρέπον βάρος στο γεγονός ότι η ίδια η διπολική διαταραχή προάγει προοδευτικά γνωσιακά ελλείμματα: τα ελλείμματα αυτά έχουν πιθανόν αποδοθεί στο λίθιο, μια από τις παλαιότερες και βασικές μέχρι και σήμερα φαρμακολογικές θεραπείες της. Πάντως, όπως προαναφέρθηκε σε σχέση με τη νόσο Alzheimer, η διπολική διαταραχή αυξάνει σημαντικά το ποσοστό ανοιών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ το λίθιο αναχαιτίζει την αύξηση αυτή. Εκτός από τις κλασικές κλινικές μελέτες, μια σημαντική ερευνητική οδός ανοίχθηκε από νευροαπεικονιστικές μελέτες σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και ασθενείς σε πρόδρομο στάδια ψύχωσης. Η θεραπεία λιθίου σε διπολικούς ασθενείς έχει συσχετισθεί με αυξήσεις στον όγκο του ιπποκάμπου και, σε ορισμένες περιπτώσεις, με τη σύγχρονη βελτίωση γνωσιακών επιδόσεων σε δοκιμασίες που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο. Τέλος, σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου για ψύχωση, το λίθιο φαίνεται να αναχαιτίζει δομικές και νευροχημικές αλλιώσεις που συνδέονται με τη μετάβαση από το πρόδρομο στάδιο σε εκπεφρασμένη ψύχωση.

Συμπερασματικά, σε ένα πρόσφατο ειδικό άρθρο¹ ασχοληθήκαμε με την πρωτογενή δράση του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών και προτείναμε την υπόθεση ότι η ουσία αυτή μπορεί να προσφέρει γνωσιακή ενίσχυση η οποία, όμως, γίνεται εμφανής όταν τα γνωσιακά συστήματα βρίσκονται κάτω από συνθήκες πρόκλησης ή προσβολής. Η

υπόθεση αυτή είναι συμβατή με τα αυξανόμενα νευροανατομικά και νευροχημικά δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες *in vitro* και *in vivo*, και τα οποία καταδεικνύουν ότι το λίθιο έχει σημαντική νευροπροφυλακτική και νευροτροφική δράση έναντι προσβολών προς το ΚΝΣ, ιδιαίτερα σε σχέση με τις αλλοιώσεις που αυτές προκαλούν στον ιππόκαμπο.⁶²⁻⁶⁷ Στην παρούσα ανασκόπηση, εστίασαμε επομένως στη δράση του λιθίου επί γνωσιακών ελλειμμάτων προκαλούμενων από βιολογικές προσβολές προς το ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων του στρες και αλλοιώσεων λόγω τραυμάτων, νευροεκφυλιστικών και νευροψυχιατρικών διαδικασιών.

Τα πρόσφατα συμπεριφορικά δεδομένα δίνουν σημαντική στήριξη στην άποψη ότι η νευροπροστατευτική δράση του λιθίου έναντι προσβολών προς το ΚΝΣ μπορεί να προεκτείνεται και σε λειτουργική βελτίωση των γνωσιακών επιπτώσεων των προσβολών αυτών. Επιπρόσθετη στήριξη έρχεται από ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα. Διερεύνηση των ηλεκτροφυσιολογικών παρελκομένων της νευροτροφικής δράσης του λιθίου (Son et al 2003, Shim et al 2007) κατέδειξε αύξηση μετασυναπτικών αντιδράσεων, συναπτικής ισχύος και ρυθμού εκπόλωσης των κοκκιοκυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου επιμύων μετά από 14 ημέρες χορήγησης λιθίου.^{68,69} Έχει επίσης καταγραφεί ευόδωση της μακρόχρονης ενδυνάμωσης (*long-term potentiation: LTP*) στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης λιθίου. Δεδομένου ότι η LTP θεωρείται ένας από τους νευροφυσιολογικούς μηχανισμούς της μάθησης και μνήμης,^{70,71} ενώ αλλοιώσεις στον όγκο του ιπποκάμπου^{72,73} ή στη δομική του ακεραιότητα⁷⁴ συσχετίζονται με την απόδοση της λειτουργίας της μνήμης, οι νευροανατομικές και ηλεκτροφυσιολογικές αλλαγές που προαναφέρθηκαν σε σχέση με τη λήψη λιθίου είναι πλήρως συμβατές με τη λειτουργική βελτίωση της μνήμης που αναφέρεται στις πρόσφατες συμπεριφορικές έρευνες της δράσης του λιθίου.¹¹⁻¹⁷

Στο σημείο αυτό, είναι χρήσιμο να επανέλθουμε στο θέμα της χρονικής πορείας της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών, το οποίο θίξαμε στη Εισαγωγή, τονίζοντας ότι η οξεία και χρόνια δράση της ουσίας φαίνονται να διαφοροποι-

ούνται σημαντικά. Οι Shim et al⁶⁹ αναφέρουν ότι η ηλεκτροφυσιολογική δράση της οξείας χορήγησης λιθίου είναι η μείωση της διεγερσιμότητας των νευρωνικών απολήξεων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλουταμικού και τη μείωση της μετασυναπτικής διεγερσιμότητας στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου. Επομένως, οι συγγραφείς αυτοί αποδίδουν την παρατηρηθείσα αύξηση μετασυναπτικών αντιδράσεων, συναπτικής ισχύος και ρυθμού εκπόλωσης των κοκκιοκυττάρων στην περιοχή αυτή όχι στην οξεία, άμεση δράση του λιθίου επί της συναπτικής δραστηριότητας, αλλά στη νευροπλαστική του δράση η οποία απαιτεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες χορήγησης ώστε να ολοκληρωθεί η γονιδιακή έκφραση πρωτεϊνών οι οποίες συνεισφέρουν στη νευρωνική και συναπτική πλαστικότητα.⁷⁵ Αυτή η περίοδος 2 εβδομάδων αντιστοιχεί με το χρονικό σημείο έκφρασης της θεραπευτικής δράσης του λιθίου.⁷⁶ Το καθεστώς λιθίου υπό το οποίο οι Shim et al⁶⁹ διαπίστωσαν ευόδωση της LTP ήταν χρόνια χορήγηση (14-30 ημέρες), σε κλινικά επίπεδα πλάσματος (0,51-0,78 mEq/L). Το καθεστώς αυτό είναι το ίδιο που παρήγαγε ευόδωση της μάθησης και μνήμης στις προαναφερθείσες συμπεριφορικές μελέτες σε πειραματόζωα.¹¹⁻¹⁴

Θεωρούμε ότι το σύνολο των στοιχείων που παραθέσαμε στην ανασκόπηση αυτή στηρίζει την υπόθεση ότι το λίθιο έχει ευεργετική δράση επί των γνωσιακών λειτουργιών, η έκφραση της οποίας μεγιστοποιείται κάτω από συνθήκες πρόκλησης προς τα γνωσιακά συστήματα. Βεβαίως η υπόθεση αυτή χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, και θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον η διερεύνηση αυτή να γίνει σε υγιή αλλά γηράσκοντα πληθυσμό, όπου η συνθήκη πρόκλησης προς τα γνωσιακά συστήματα είναι η φυσιολογική φθορά του ΚΝΣ. Είναι γεγονός ότι, αν και το λίθιο είναι μια καλά δοκιμασμένη ψυχοτρόπος ουσία, το στενό θεραπευτικό του παράθυρο⁷⁷ καθιστά τη χορήγησή του δύσκολη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι και θα είχαν το μεγαλύτερο όφελος από τη νευροπροστατευτική του δράση και τις γνωσιακές προεκτάσεις της. Ωστόσο, είναι ενθαρρυντικό ότι η νευροπροστατευτική δράση του λιθίου εμφανίζεται ήδη σε υποκλινικά επίπεδα πλάσματος, (μεταξύ 0,3-0,4 mmol/L:⁶¹), τουλάχιστον σε πειραματόζωα.

A review of the effects of lithium on cognitive functions: Effects on the neuropsychiatrically challenged CNS

E. Tsaltas,¹ D. Kontis^{1,2}

¹Experimental Psychology Laboratory, 1st Department of Psychiatry, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Eginition Hospital, Athens, ²1st Psychiatry Department, Psychiatric Hospital of Attica, Athens, Greece

Psychiatriki 2009, 20:132–144

Recent data attribute neuroprotective and neurotrophic actions to lithium, leading to expectations of cognitive enhancement action. This hypothesis is at odds with the predominant view of clinical psychiatry which, on the basis of older clinical data as well as on subjective reports of lithium-treated patients, associates lithium with cognitive blurring and specific memory deficits. Review of the older data and their integration with more recent clinical and experimental work on the primary effects of lithium on cognitive functioning led us to two central conclusions: (a) Data on the primary cognitive effects of lithium, considered in their entirety, do not support a picture of serious or long-lasting cognitive decline. On the contrary, recent evidence suggests cognitive enhancement under certain conditions. (b) The conditions which appear to promote the emergence of cognitive enhancement under lithium are conditions of challenge to the cognitive systems, such as increased task difficulty resulting in deterioration in the performance of untreated controls. We are suggesting that alternative challenges to cognitive functioning, which therefore would facilitate the emergence of lithium's cognitive enhancement action, include biological insults to the central nervous system (CNS). This second part of our review of the cognitive effects of lithium therefore focuses on studies of its action on cognitive dysfunction associated with functional or biological challenge to the CNS, such as stress, trauma, neurodegenerative and psychiatric disorders.

Key words: Lithium, cognitive function, cognitive enhancer, stress, neurodegenerative disease

Βιβλιογραφία

1. Τσάλτα Ε, Καλογεράκου Σ. Επανεξέταση της δράσης του λιθίου επί των γνωσιακών λειτουργιών. Μέρος 1: Πρωτογενείς Επιδράσεις. *Ψυχιατρική* 2009, 20:62–78
2. 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
3. Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E, Ren M, Hashimoto R, Senatorov V et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002, 4:129–136
4. Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. *Trends Pharmacol Sci* 2003, 24:441–443
5. Cimarosti H, Rodnight R, Tavares A et al. An investigation of the neuroprotective effect of lithium in organotypic slice cultures of rat hippocampus exposed to oxygen and glucose deprivation. *Neurosci Lett* 2001, 315:33–36
6. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:2642–2647
7. Hongisto V, Smeds N, Brecht S, Herdegen T, Courtney MJ, Coffey ET (2003) Lithium blocks the c-Jun stress response and protects neurons via its action on glycogen synthase kinase 3. *Mol Cell Biol* 23:6027–6036
8. 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
9. 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
10. Caill H, Zwicker AP, Klepacz S. The effects of lithium carbonate on healthy volunteers: mood stabilization? *Biol Psychiatry* 1990, 27:711–722
11. Nocjar C, Hammonds MD, Shim SS. Chronic lithium treatment magnifies learning in rats. *Neuroscience* 2007, 150:774–788
12. 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

13. 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* 2007b, 180:241–245
14. Vasconcellos AP, Tabajara AS, Ferrari C, Rocha E, Dalmaz C. Effect of chronic stress on spatial memory in rats is attenuated by lithium treatment. *Physiol Behav* 2003, 79:143–149
15. 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
16. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, Macqueen GM. Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007, 195:357–367
17. 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
18. Kennedy GJ, Golde TE, Tariot PN, Cummings JL. Amyloid-based interventions in Alzheimer's disease. *CNS Spectr* 2007, 12(12 Suppl 1):1–14
19. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977, 266:730–732
20. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:597–606
21. Bodnoff SR, Humphreys AG, Lehman JC, Diamond DM, Rose GM, Meaney MJ. Enduring effects of chronic corticosterone treatment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and mid-aged rats. *J Neurosci* 1995, 15:61–69
22. Nishimura JI, Endo Y, Kimura F. A long term stress exposure impairs maze learning performance in rats. *Neurosci Lett* 1999, 273:125–128
23. Conrad CD, Galea LA, Kuroda Y, McEwen BS. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav Neurosci* 1996, 110:1321–1334
24. Nichols RM, Zieba M, Bye N. Do glucocorticoids contribute to brain aging? *Brain Res Rev* 2001, 37:273–286
25. Vasconcellos AP, Zugno AI, Dos Santos AH, Nietto FB, Crema LM, Gonnalves 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
26. el-Mallakh RS. The Na,K-ATPase hypothesis for manic depression. II. The mechanism of action of lithium. *Med Hypotheses* 1983, 12:269–282
27. Vasconcellos AP, Nietto 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* 2006, 31:1141–1151
28. Kofman O, Levin U, Alpert C. Lithium attenuates hypokinesia induced by immobilization stress in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 1995, 19:1081–1090
29. Silva R, Mesquita AR, Bessa J, Sousa JC, Sotiropoulos I, Luyo P, et al. Lithium blocks stress-induced changes in depressive-like behavior and hippocampal cell fate: the role of glycogen-synthase-kinase-3beta. *Neuroscience* 2008, 152:656–669
30. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke* 1979, 10:267–272
31. Pincus DW, Keyoung HM, Harrison-Restelli C, Goodman RR, Fraser RA, Edgar M et al. Fibroblast growth factor-2/brain-derived neurotrophic factor-associated maturation of new neurons generated from adult human subependymal cells. *Ann Neurol* 1998, 43:576–585
32. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999, 96:25–34
33. Gould E, Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1997, 80:427–436
34. Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochemistry* 2000, 75:1729–1734
35. Yan XB, Wang SS, Hou HL, Ji R, Zhou JN. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res* 2007, 177:282–289
36. Yan XB, Hou HL, Wu LM, Liu J, Zhou JN. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. *Neuropharmacology* 2007, 53:487–495
37. Yazlovitskaya EM, Edwards E, Thotala D, Fu A, Osusky KL, Whetsell WO et al. Lithium treatment prevents neurocognitive deficit resulting from cranial irradiation. *Cancer Res* 2006, 66:11179–11186
38. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001, 1:741–766
39. Sperber BR, Leight S, Goedert M, Lee VM. Glycogen synthase kinase-3 beta phosphorylates tau protein at multiple sites in intact cells. *Neurosci Lett* 1995, 197:149–153
40. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004, 351:476–486
41. Sun X, Sato S, Murayama O, Murayama M, Park JM, Yamaguchi H et al. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neurosci Lett* 2002, 321:61–64
42. Dunn N, Holmes C, Mullee M. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005, 19:20–22
43. 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
44. Kessing IV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998, 28:1027–1038
45. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Enduring increased risk of developing depression and mania in patients with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:40–44
46. 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
47. Gattaz WF, Forlenza OV, Nunes PV. Authors' reply. *Br J Psychiatry* 2007:191:362
48. Rockenstein E, Torrance M, Adame A, Mante M, Bar-on P, Rose JB et al. Neuroprotective effects of regulators of the glycogen synthase kinase-3beta signaling pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with reduced amyloid precursor protein phosphorylation. *J Neurosci* 2007, 27:1981–1991
49. Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003, 24:1063–1070
50. Caccamo A, Oddo S, Tran LX, LaFerla FM. Lithium reduces tau phosphorylation but not A beta or working memory deficits in a transgenic model with both plaques and tangles. *Am J Pathol* 2007, 170:1669–1675
51. Watase K, Gatchel JR, Sun Y, Emamian E, Atkinson R, Richman R et al. Lithium therapy improves neurological function and hippocampal dendritic arborization in a spinocerebellar ataxia type 1 mouse model. *PLoS Med* 2007, 4:e182
52. Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M et al. Threedimensional mapping of hippocampal

- anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2007, 33:1229–1238
53. 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* 2007, 62:7–16
 54. Bearden CE, Soares JC, Klunder AD, Nicoletti M, Dierschke N, Hayashi KM et al. PM. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008a, 47:515–525
 55. Regenold WT. Lithium and increased cortical gray matter – more tissue or more water? *Biol Psychiatry* 2008, 63:e17
 56. Regenold WT. Lithium and increased hippocampal volume: more tissue or more water? Letter to the editor. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:1773–1774
 57. Phatak P, Shaldivin A, King LS, Shapiro P, Regenold WT. Lithium and inositol: effects on brain water homeostasis in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2006, 186:41–47
 58. Yucel K, MacQueen GM. Reply: lithium and increased hippocampal volume—more tissue or more water? *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:1775
 59. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Glahn DC et al. Reply: lithium and increased cortical gray matter—more tissue or more water? *Biol Psychiatry*, 2008b, 63:19
 60. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Berger G, Dazzan P, Gschwandtner U et al. Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007, 51:69–75
 61. Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK. The use of mood stabilizers as plasticity-enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psych* 2003, 64(Suppl 5):3–17
 62. Moore GJ, Bechuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB et al. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: *in vivo* evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry* 2000, 48:1–8
 63. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilizers. *Br J Psychiatr Suppl* 2001, 41:107–119
 64. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P, Malinge AG, Frank E, Kupfer DJ et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002, 329:243–245
 65. Kim JS, Chang MY, Yu IT, Kim JH, Lee SH, Lee YS et al. Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both *in vitro* and *in vivo*. *J Neurochem* 2004, 89:324–336
 66. Chuang DM. Lithium neuroprotection from glutamate excitotoxicity. Lithium and mood stabilizers: mechanism of action. *Clin Neurosci Res* 2004, 4:243–252
 67. Chuang DM, Priller J. Potential use of lithium in neurodegenerative disorders. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B (eds) *Lithium in neuropsychiatry: the comprehensive guide*. Taylor & Francis Books, London, 2006:381–397
 68. Son H, Yu IT, Hwang SJ, Kim JS, Lee SH, Lee YS et al. Lithium enhances long-term potentiation independently of hippocampal neurogenesis in the rat dentate gyrus. *J Neurochem* 2003, 85:872–881
 69. Shim SS, Hammonds MD, Ganocy SJ, Calabrese JR. Effects of subchronic lithium treatment on synaptic plasticity in the dentate gyrus of rat hippocampal slices. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31:343–347
 70. Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993, 361:31–39
 71. Kandel E. The molecular biology of memory storage: a dialog between genes and synapses. *Biosci Rep* 2004, 24:475–522
 72. Touloupoulou T, Grech A, Morris RG, Schulze K, McDonald C, Chapple B et al. The relationship between volumetric brain changes and cognitive function: a family study on schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004, 56:447–453
 73. Von Gunten A, Ron MA. Hippocampal volume and subjective memory impairment in depressed patients. *Eur Psychiatry* 2004, 19:438–440
 74. Lillywhite LM, Saling MM, Briellmann RS, Weintrob DL, Pell GS, Jackson GD. Differential contributions of the hippocampus and rhinal cortices to verbal memory in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007, 10:553–559
 75. Lenox RH, Frazee A. Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff CN (eds) *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002:1139–1163
 76. Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I, Fawcett J, Keck P, McCellan J et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. In: American Psychiatric Association Steering Committee (ed) *The practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders: compendium 2000*. American Psychiatric Association Press, Washington, DC, pp 509–514
 77. Donaldson IM, Cuningham J. Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy. *Arch Neurol* 40:747–751 Dunn N, Holmes C, Mullen M (2005) Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1983, 19:20–22

Αλληλογραφία: Ε. Τσάλτα, Λεωφ. Βασ. Σοφίας 74, 115 28 Αθήνα
 e-mail: tsaltas1@med.uoa.gr
 Τηλ: 210-72 89 114, 6932 428 798