

Mechanizm działania jonów litu w ośrodkowym układzie nerwowym

Mechanism of action of lithium ion in the central nervous system

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: oliwia-gawlik@wp.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie obecnej wiedzy na temat udowodnionych i możliwych mechanizmów działania jonów litu w ośrodkowym układzie nerwowym. Pomimo długiej historii stosowania litu w medycynie ów mechanizm jego działań terapeutycznych wciąż nie został w pełni zrozumiany i podlega intensywnym badaniom. Zaproponowano wiele hipotez odnoszących się do tego działania, wśród których znajdują się: modulacja transportu jonów (głównie sodu) i modulacja neuroprzebieżności, szczególnie w obrębie monoamin (regulacja przebieżności dopaminergicznego i noradrenergicznego oraz stymulacja wydzielania serotoniny); oddziaływanie na układy wtórnych przebieżników: głównie ścieżkę fosfatydyloinozytolu (PI) (hamowanie aktywności mono- i polifosfatazy inozytolu), a także układ cyklicznego adenylozynomonofosforanu (cAMP); wpływ na inne systemy przebieżności wewnątrzkomórkowego (takie jak białka G, kinaza białkowa C czy jony wapnia); wiele efektów neuroprotekcyjnych: nasilenie ekspresji czynników neuroprotekcyjnych (bcl-2, BAG-1, BDNF i in.), hamowanie szlaku kaspaz prowadzącego do apoptozy, hamowanie aktywności podjednostki kinazy fosfatazy glikogenu (GSK-3 β – jest to jeden z głównych punktów uchwytu dla jonów litu w komórce), wpływ na neurogenezę, redukcja przebieżności glutaminianergicznego oraz możliwa rola jonów litu jako czynnika antyoksydacyjnego; długoterminowe leczenie solami litu reguluje z kolei ekspresję genów w komórkach nerwowych. Zrozumienie mechanizmów działania jonów litu może pomóc nie tylko w opracowaniu nowych lepszych leków, lecz także w dokładniejszym zrozumieniu istoty chorób układu nerwowego, w których terapii stosujemy lit.

Słowa kluczowe: lit, mechanizm działania, fosfatydyloinozytol, GSK-3 β , neuroprotekcja

Summary

The aim of this paper is to present current views on proved and possible mechanisms of action of lithium ion in the central nervous system. In spite of the long history of lithium usage in medicine, its mechanism of therapeutic action still has not been fully understood and is being under intensive researches. There have been proposed many hypotheses for this mechanism. They include: the ions (mainly sodium) transport modulation and neurotransmitters, especially monoamines, signalling modulation (regulation of dopaminergic and noradrenergic neurotransmission and stimulation of serotonin secretion); the interference with the secondary messenger systems: mainly phosphatidylinositol (PI) signalling pathway (inositol mono- and polyphosphatase inhibition) and also cyclic adenosine monophosphate (cAMP) system; other intracellular messengers (like G proteins, protein kinase C or calcium ion); many neuroprotection effects: increasing expression of neuroprotective factors (bcl-2, BAG-1, BDNF and others), the caspases cascade leading to apoptosis inhibition, glycogen synthase kinase 3 subunit (GSK-3 β inhibition – this is one of the most important targets for lithium ion in the cell), influence on neurogenesis, reduction of glutaminergic neurotransmission or possible lithium ion action as an antioxidant factor; long-term treatment with lithium salts regulates genes expression in neurons. Understanding the mechanism of lithium action would help researchers to advance not only in finding better drugs for the disease treatment but also in understanding the disease itself.

Key words: lithium, mechanism of action, phosphatidylinositol, GSK-3 β , neuroprotection

Sole litu to jeden z najstarszych obecnie dostępnych leków psychotropowych. Liczne badania potwierdziły ich wartość w psychofarmakoterapii, szczególnie jeśli chodzi o leczenie i profilaktykę choroby afektywnej dwubiegunowej. Historia stosowania związków litu w medycynie sięga odległych czasów. Intuicyjne ich zastosowanie w leczeniu datowane jest na II w. n.e., kiedy to Galen zalecał chorym z objawami manii picie i kąpiele w alkalicznych wodach mineralnych, które zawierały właśnie lit. Jednak sławę lit zyskał „dopiero” na początku XIX w. Odkryto wówczas, że roztwór zawierający jony tego pierwiastka rozpuszcza złogi kwasu moczowego. W medycynie zaczęto stosować lit w latach 40. XIX w., przypuszczając, że złogi kwasu moczowego są odpowiedzialne za występowanie większości chorób trapiących rodzaj ludzki. Tak więc zastosowano związki litu do leczenia tak różnych schorzeń, jak padaczka, bóle głowy, cukrzyca, choroby nerek i pęcherza moczowego, nowotwory czy w końcu bezsenność. W ostatnim dwudziestoleciu XIX w. bracia Carl i Fritz Lange z Danii użyli litu w terapii i profilaktyce depresji, zaś Amerykanin William A. Hammond w 1871 roku opisał zastosowanie bromku litu w leczeniu manii. Zaobserwowana toksyczność związków litu doprowadziła jednak na początku XX w. do zarzucenia stosowania litu jako leku.

Prawdziwą wartość soli litu dla psychiatrii odkrył dopiero w 1949 roku australijski lekarz John Cade, udowadniając ich skuteczność w leczeniu manii. Ze względu na trudności w uzyskaniu stężenia litu w organizmie ludzkim, które byłoby skuteczne, jednocześnie bez objawów toksyczności, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała sole litu do leczenia epizodów manii dopiero w 1970 roku, zaś do profilaktyki zaburzeń afektywnych cztery lata później. Zapoczątkowało to wielką popularność nowego leku wśród psychiatrów. Popularność ta zmniejszyła się jednak znacząco w latach 90. ubiegłego wieku wraz z wprowadzeniem do profilaktyki i leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) leków przeciwpadaczkowych, a następnie atypowych leków przeciwpsychotycznych⁽¹⁾.

Chociaż FDA zarejestrowała już 10 substancji do leczenia epizodów manii i profilaktyki ChAD, lit nadal zajmuje wysoką pozycję w większości wytycznych i algorytmów terapii tej choroby, co znajduje swoje uzasadnienie. Wiele randomizowanych wieloośrodkowych badań wykazało skuteczność soli litu w profilaktyce ChAD oraz ich silne działanie przeciwmaniakalne, a także, mniej wyraźne, przeciwdepresyjne. Zastosowanie tego leku wykracza poza wymienione stany, obejmując również psychozę schizoafektywną o przebiegu dwubiegunowym, cyklotymię oraz augmentację leczenia przeciwdepresyjnego. Długotrwała terapia litem zmniejsza też całkowite ryzyko samobójczej śmierci, jak również podejmowania prób samobójczych⁽²⁾. Z powyższych powodów lit, mimo swoich wad (wąski indeks terapeutyczny -

ny, konieczność monitorowania stężenia leku we krwi, grupa pacjentów, którzy nie doświadczają działania terapeutycznego leku), jest wciąż niezwykle użytecznym lekiem psychotropowym^(1,3-5).

Za licznymi doświadczeniami w stosowaniu soli litu w leczeniu nie idzie jednak pełna znajomość mechanizmów jego działania w ośrodkowym układzie nerwowym, mimo iż znane są liczne biochemiczne efekty stosowania jonów litu, a część z nich zapewne ma znaczenie terapeutyczne. Zadaniem dla współczesnych badaczy jest więc możliwie precyzyjne odróżnienie mechanizmów działania terapeutycznego litu od działań mogących leżeć u podłoża efektów niepożądanych i toksyczności tego pierwiastka.

PRZEKAŹNICTWO BŁONOWE I SYNAPTYCZNE

Pierwsze koncepcje dotyczące mechanizmu działania terapeutycznego jonów litu w ośrodkowym układzie nerwowym wynikały z budowy chemicznej tego pierwiastka. Jako że lit należy do grupy potasowców, postulowano możliwość modyfikacji przewodnictwa w komórkach nerwowych przez wpływ litu na transport jonów przez błonę komórkową, a w szczególności hamowanie transportu jonów sodu do wnętrza neuronów, ale tylko tych z nieprawidłowym wyjściowo poziomem tego elektrolitu. Udowodniono, że w epizodach manii i depresji w przebiegu ChAD podwyższony jest wewnątrzkomórkowy poziom jonów sodu, zaś w okresie remisji ulega on normalizacji, a lit przywraca ten nieprawidłowy poziom do normy. Zapobiegać to ma zależnej od wapnia aktywacji układów wtórnych przekaźników oraz uwalnianiu dopaminy i noradrenaliny z zakończeń synaptycznych⁽⁶⁾. Badania wskazują także, że w manii i depresji (w porównaniu z pacjentami w stanie eutymii w przebiegu choroby dwubiegunowej, ale nie z pacjentami zdrowymi) obniżona jest również aktywność ATP-azy (adenozynotrójfosfatazy) sodowo-potasowej w błonach komórkowych, a jony litu wywierają na działanie tego enzymu wpływ regulujący^(5,6). Dalsze badania pokazały, iż przywrócenie prawidłowej aktywności ATP-azy sodowo-potasowej skutkuje powrotem równowagi stężenia jonów wapnia w wolnej cytoplazmie komórki, jak również jej kompartmentach. Podobny wpływ regulujący na kumulację sodu oraz wapnia w komórce wywierają także karbamazepina, kwas walproinowy czy lamotrygina⁽⁶⁾. W latach 60. XX w. popularne stały się koncepcje neuroprzekaźnikowe chorób afektywnych, które w ChAD postulowały głównie nadczynność przekaźnictwa dopaminowego w manii oraz niedoczynność serotoniny, a także dopaminowego w depresji. Wyniki przeprowadzanych badań nad solami litu wpisywały się w te koncepcje, mówiąc o działaniu tych związków pobudzającym układy serotonergiczne oraz wpływającym regulującym na obrót dopaminy poprzez stymulowanie wychwytu

zwrotnego dopaminy zależnego od ATP⁽⁵⁻⁸⁾. Zwiększenie uwalniania serotoniny z zakończeń presynaptycznych następuje z kolei głównie za sprawą hamującego działania jonów litu na presynaptyczne receptory 5-HT1A zlokalizowane na dendrytach i ciele komórkowym neuronów serotoninerгіcznych, a także hamującego wpływu na autoreceptory 5-HT1B, umiejscowione na zakończeniach presynaptycznych⁽⁹⁾.

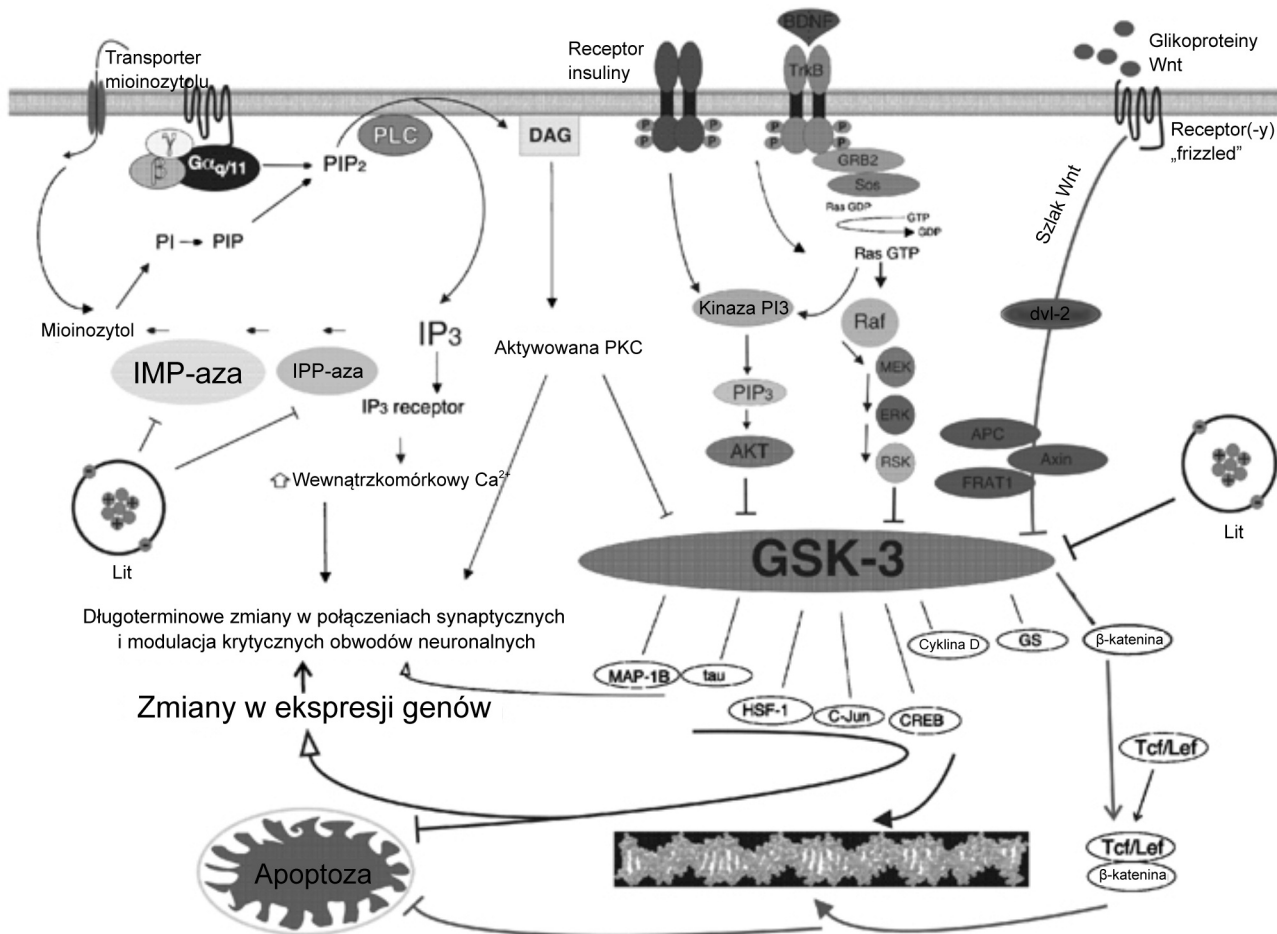
PRZEKAŹNICTWO WEWNĄTRZKOMÓRKOWE

Obecnie wydaje się jednak, iż najważniejszymi mechanizmami działania terapeutycznego litu są efekty wywierane na przekaźnictwo wewnątrzkomórkowe⁽¹⁰⁾, a w szczególności na układy wtórnych przekaźników cykazy adenylanowej oraz fosfatydyloinozytolu (PI), wywodzące się ze szlaku przemian kwasu arachidonowego zawartego w błonie komórkowej^(11,12). Oddziaływanie to odbywać się może na zasadzie współzawodnictwa jonów litu z jonami magnezu o miejsca wiążące w układach przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego⁽¹³⁾. Układ cykazy adenylanowej pobudzany jest m.in. przez noradrenalinę i dopaminę, zaś lit wpływa hamująco na

tak stymulowaną aktywność układu, zmniejszając ilość wtórnego przekaźnika cAMP. Z kolei podstawowa produkcja cAMP ulega pod wpływem jonów litu zwiększeniu. Działanie litu na układ cykazy adenylanowej odbywa się prawdopodobnie nie w sposób bezpośredni, ale przez interakcje jonów litu z białkami G związanymi z tym enzymem. Podobne w skutkach efekty działania wykazują karbamazepina i walproinian, lecz mechanizm tych działań może być różny⁽¹⁴⁾.

Z kolei modyfikowanie przez sole litu układu PI polega m.in. na hamowaniu transportu mioinozytolu do wnętrza komórki, hamowaniu monofosfatazy inozytolu (IMP, podtypy 1. i 2.) oraz polifosfatazy inozytolu (IPP), co skutkuje obniżeniem zawartości w komórce mioinozytolu i wtórnie drugorzędowych przekaźników: 1,4,5-trifosfoinozytolu (IP3) i diacyloglicerolu (DAG), a więc zahamowaniem tej drogi przewodzenia sygnałów. Z kolei poprzez wpływ na tę drogę przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego jony litu regulują zawartość wapnia w komórce i dalsze przekazywanie sygnału tą drogą^(15,16).

Znalazło to potwierdzenie zarówno w badaniach biochemicznych, jak i z zakresu genetyki molekularnej (możliwy udział genu dla IMP w patogenezie ChAD). Wpływ litu na układ fosfatydyloinozytolu ma obecnie tak ugrun-



Rys. 1. Molekularne efekty działania litu – główne punkty uchwytu (opisy w tekście)

towaną pozycję, iż sole litu stały się nawet środkiem służącym badaniu aktywności tego układu. Znany jest także fakt, że również inne leki normotymiczne modyfikują aktywność omawianego układu⁽¹⁷⁾.

Rysunek 1⁽¹⁸⁾ wyraźnie obrazuje, iż wpływ na układ PI stanowi jeden z głównych mechanizmów oddziaływania jonów litu na poziomie molekularnym komórki.

W ostatnich latach pojawia się również coraz więcej doniesień na temat wpływu soli litu na kolejne etapy przekazywania wewnątrzkomórkowego, czyli system białka G czy kinazy białkowej C (PKC). Wpływ na białka G przejawia się głównie w modulacji wtórnego przekazywania w układzie cyklicznej adenylanowej i w efekcie zmniejszenia ilości dostępnego cAMP. Wpływ na drugi z wymienionych układów wywierany jest poprzez zmniejszenie ilości specyficznego substratu dla PKC, peptydu MARCKS (*myristolated alanine-rich C kinase substrate*)⁽¹⁹⁾. Podobny efekt na system PKC obserwuje się w przypadku walproinianów.

DZIAŁANIE NEUROPROTEKCYJNE

Ostatnie piętnastolecie to okres pojawiania się wyników badań wskazujących na działanie neuroprotekcyjne jonów litu w ośrodkowym układzie nerwowym. Efekt ten jest obserwowany przy długoterminowym leczeniu solami litu, a prawdopodobnych mechanizmów leżących u jego podłoża odkryto do tej pory kilka. Najważniejsze z nich to:

1. zwiększenie ekspresji w OUN takich czynników neuroprotekcyjnych, jak:
 - a) właściwe białko bcl-2 (*B-cell lymphoma/leukemia-2*), które stanowi czynnik antyapoptotyczny, hamując uwalnianie z mitochondriów czynnika indukującego apoptozę (AIF) oraz cytochromu c biorącego udział w inicjacji procesu apoptozy,
 - b) czynnik BAG-1, wchodzący w interakcję z bcl-2,
 - c) BDNF (neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego) i jego receptor, wykazano tutaj związek między jakością efektu profilaktycznego jonów litu a polimorfizmem genu dla BDNF; jako że w działaniu regenerującym BDNF pośredniczy białko bcl-2, omawiane czynniki ochrony neuronów tworzą sieć połączeń a sole litu oddziałują na ten system na różnych jego poziomach; podobne efekty w zakresie wyżej wymienionych czynników wywierają prawdopodobnie również walproinian^(19,20),
- a także zmniejszenie ekspresji białek p53 i bax, sprzyjających apoptozie;
2. hamowanie aktywności kinazy syntetazy glikogenu (GSK-3 β), która sprzyja apoptozie oraz jest przypuszczalnie białkiem związanym z regulacją rytmów biologicznych⁽²¹⁾; inhibicja GSK-3 chroni także komórki przed wewnętrzną aktywnością prooksydacyjną, będącą wynikiem zaburzeń w procesach utlenia-

nia i redukcji zachodzących w mitochondriach⁽²²⁾; GSK-3 odgrywa również znaczącą rolę w patogenezie takich chorób neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera (zwiększenie tworzenia amyloidu pod wpływem omawianego enzymu) czy choroba Huntingtona, stąd też rozważania nad możliwością zastosowania soli litu w chorobach neurodegeneracyjnych^(23,24); tym bardziej iż wykazano, że hamowanie przez lit aktywności GSK-3 β naśladuje w swym mechanizmie aktywację szlaku Wnt, która zapobiega neurodegeneracji spowodowanej odkładaniem się złogów β -amyloidu⁽²⁵⁾; inhibicja GSK-3 jest prawdopodobnie także jednym z mechanizmów działania walproinianów⁽²⁶⁾; rys. 1⁽¹⁸⁾ przedstawia, iż jednym z głównych punktów uchwytu dla jonów litu w komórce jest właśnie system kinazy syntetazy glikogenu;

3. hamowanie szlaku kaspazy-3, biorącego udział w aktywacji apoptozy⁽²⁷⁾;
4. sprzyjanie neurogenzie w OUN – obserwowano m.in. stymulację neurogenyzy u zwierząt laboratoryjnych, a także wzrost objętości istoty szarej u osób długotrwale przyjmujących sole litu; podobne efekty wykazano dla walproinianów⁽²⁸⁻³¹⁾;
5. działanie antagonistyczne względem neuronalnych receptorów NMDA (N-metylo-D-asparagianu), będących jednym z podtypów receptorów dla glutaminianu; w ten sposób jony litu zmniejszają napływ jonów wapnia do komórek nerwowych, redukując neurotoksyczny wpływ przekazywania glutaminianergicznego; przypuszczalnie regulujący wpływ na receptory NMDA lit wywiera poprzez inhibicję wcześniej wspomnianego enzymu GSK-3, który przez fosforylację ma możliwości modyfikowania tego receptora; postulowane jest również działanie litu mające przy przewlekłym stosowaniu zwiększać wychwyt zwrotny glutaminianu w synapsie⁽³²⁾.

Ostatnie badania pokazują, iż lit może wywierać również efekt przeciwdziałający stresowi oksydacyjnemu, czyli zjawisku będącemu stanem zaburzenia równowagi między procesami prooksydacyjnymi i obroną antyoksydacyjną oraz pełniącemu prawdopodobnie istotną rolę w patogenezie i przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Badania przeprowadzone z użyciem soli litu wskazują zarówno na zmniejszenie peroksydacji lipidów osoczowych (substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym – TBARs), zmniejszenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych (peroksydazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej, katalazy), jak i, co ważne, zwiększenie całkowitej zdolności antyoksydacyjnej osocza. Wykazano także, że jony litu zwiększają ekspresję genów oraz aktywność w komórkach S-transferazy glutationowej (GST), enzymu, który sprzęga glutation – główny antyoksydant naszego mózgu – z toksycznymi produktami stresu oksydacyjnego, powodując ich neutralizację⁽³³⁾.

Większość badań wskazuje zgodnie na posiadane właściwości antyoksydacyjne jonów litu, lecz niewyjaśnioną

pozostaje kwestia, czy właściwości te są wystarczające, aby zapobiec skutkom stresu oksydacyjnego *in vivo*⁽³⁴⁻³⁸⁾.

REGULACJA EKSPRESJI GENÓW

Efekty terapeutyczne jonów litu obserwowane są zwykle po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia, zaś nawrót objawów chorobowych nie następuje zaraz po odstawieniu leku. Sugeruje to możliwość działania litu na poziomie genetyczno-molekularnym. Dzieje się tak prawdopodobnie poprzez nasilenie przez jony litu wiązania białka aktywującego-1 (AP-1), które jest jednym z najważniejszych czynników transkrypcyjnych, do miejsca jego wiązania z DNA. Nie jest jeszcze znany dokładny mechanizm tego działania soli litu. Może ma to miejsce poprzez oddziaływanie litu na kompleks fosfokinazy C i kinazy białkowej aktywowanej miogenami (PKC-MAPK), który to z kolei moduluje AP-1. Innym przypuszczeniem jest hamowanie przez lit GSK-3, enzymu opisywanego powyżej, a co za tym idzie brak aktywacji czynnika c-jun, który, gdy zaktywowany, rozrywa wiązanie czynników transkrypcyjnych z regionem promotorowym DNA. Prawdopodobnie poprzez wymienione mechanizmy, a zapewne nie tylko przez nie, jony litu regulują ekspresję genu dla hydroksylazy tyrozynowej (TH) – jednego z genów kandydujących w ChAD, a także zwiększają stabilność mRNA dla tego enzymu⁽³⁹⁾. Wykazano również m.in. wpływ jonów litu na selektywną ekspresję poszczególnych podjednostek białek G oraz izoenzymów S-transferazy glutationowej, a także genów dla innych białek zmienionych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej⁽⁴⁰⁾.

Lit reguluje dodatkowo długość życia komórek na poziomie DNA, modulując metylację histonów i strukturę chromatyny⁽⁴¹⁾.

Mechanizmy działania jonów litu w ośrodkowym układzie nerwowym przedstawić można jako sekwencję następujących po sobie zdarzeń molekularnych, których początek umiejscowiony jest w szczelinie synaptycznej, a końcowy efekt to wpływ na ekspresję genów oraz plastyczność neuronalną. Schemat takich działań przedstawiono na rys. 2⁽⁸⁾.

PODSUMOWANIE

Główne obszary mechanizmów działania jonów litu w OUN zająbiają się ze sobą, tworząc molekularną

i funkcjonalną sieć, w której centrum znajdują się układ fosfatydyloinozytolu oraz kinaza syntetazy glikogenu. Przedstawiono to powyżej na rys. 1⁽¹⁸⁾.

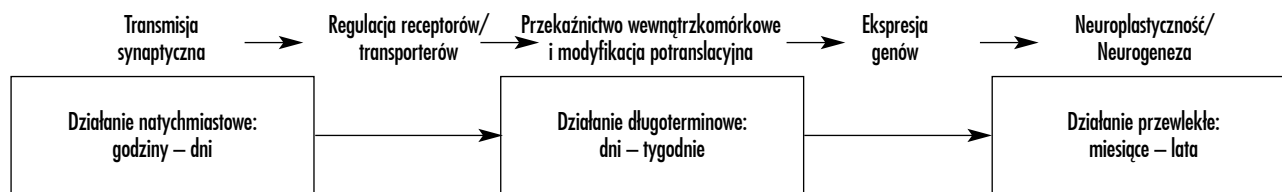
Poza wymienionymi rozważane są wciąż inne możliwe mechanizmy działania terapeutycznego litu w OUN, a szczególnie w ChAD. Wymienia się tutaj m.in. wydłużanie długości cyklu biologicznego⁽⁴¹⁾, przeciwdepresyjne efekty litu osiągane poprzez wpływ na przekąźnictwo drogą neuronalnej syntazy tlenu azotu⁽⁴²⁾ czy przeciwdziałanie apoptozie poprzez wzrost stężenia jonów wapnia mediowany aktywacją PLC oraz kinazy-3 fosfatydyloinozytolu (PI-3K) (jest to natychmiastowy i krótkotrwały efekt zastosowania soli litu, który może mieć znaczenie w zapobieganiu apoptozie po ostrych urazach OUN)⁽⁴³⁾, a także modyfikowanie przez jony litu funkcji szkieletu komórki nerwowej. Wciąż prowadzone są także badania nad częściowo znanymi już mechanizmami, lecz wymagającymi weryfikacji czy wyjaśnienia spornych kwestii. Dalszych badań wymaga z pewnością strefa postulowanych właściwości antyoksydacyjnych jonów litu oraz możliwości zapobiegania i zwalczania przez ten związek skutków stresu oksydacyjnego.

Zrozumienie mechanizmów działania jonów litu może pomóc nie tylko w opracowaniu nowych, przypuszczalnie lepszych leków, lecz także w dokładniejszym zrozumieniu istoty chorób układu nerwowego, w których terapii stosujemy lit, a zwłaszcza choroby afektywnej dwubiegunowej. Dodatkowo od czasu, gdy odkryto neuroprotektoryne właściwości jonów litu, szczególna uwaga poświęcana jest badaniom naukowym na tym polu, w nadziei, że wiedza ta pomoże w terapii osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne czy będących pacjentami po przebytym udarze mózgu.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Jefferson J.W., Greist J.H.: Rethinking older psychiatric drugs: lithium. *Primary Psychiatry* 2006; 13: 47-50.
2. McIntyre R.S., Mancini D.A., Parikh S., Kennedy S.H.: Lithium revisited. *Can. J. Psychiatry* 2001; 46: 322-327.
3. Young A.H., Hammond J.M.: Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *Br. J. Psychiatry* 2007; 191: 474-476.
4. Pużyński S.: Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych. Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o., Warszawa 2002: 142-150.



Rys. 2. Mechanizm działania jonów litu w OUN – efekty krótko- i długoterminowe

5. Rybakowski J.: Sole litu. W: Bilikiewicz A., Pużyński S., Rybakowski J., Wciórka J. (red.): *Psychiatria. Tom III. Terapia. Zagadnienia etyczne, prawne, organizacyjne i społeczne*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2003: 104-109.
6. Huang X., Lei Z., El-Mallakh R.S.: Lithium normalizes elevated intracellular sodium. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 298-300.
7. Montezinho L.P., Castro M.M., Duarte C.B. i wsp.: The interaction between dopamine D₂-like and beta-adrenergic receptors in the prefrontal cortex is altered by mood-stabilizing agents. *J. Neurochem.* 2006; 96: 1336-1348.
8. Lenox R.H., Frazer A.: Mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. W: Davis K.L., Charney D., Coyle J.T., Nemeroff C. (red.): *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002: 1139-1163.
9. Shaldubina A., Agam G., Belmaker R.H.: The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2001; 25: 855-866.
10. Coyle J.T., Manji H.K.: Getting balance: drugs for bipolar disorder share target. *Nat. Med.* 2002; 8: 557-558.
11. Chang M.C.J., Bell J.M., Purdon A.D. i wsp.: Dynamics of docosahexaenoic acid metabolism in the central nervous system: lack of effect of chronic lithium treatment. *Neurochem. Res.* 1999; 24: 399-406.
12. Rosack J.: Lithium begins to reveal its secrets. *Psychiatric News* 2002; 37: 24.
13. Layden B., Diven C., Minadeo N. i wsp.: Li⁺/Mg²⁺ competition at therapeutic intracellular Li⁺ levels in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Bipolar Disord.* 2000; 2: 200-204.
14. Devaki R., Shankar Rao S., Nadgir S.M.: The effect of lithium on the adrenoceptor-mediated second messenger system in the rat brain. *J. Psychiatry Neurosci.* 2006; 31: 246-252.
15. Schlecker C., Boehmerle W., Jeromin A. i wsp.: Neuronal calcium sensor-1 enhancement of InsP₃ receptor activity is inhibited by therapeutic levels of lithium. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1668-1674.
16. Gill R., Mohammed F., Badyal R. i wsp.: High-resolution structure of myo-inositol monophosphatase, the putative target of lithium therapy. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2005; 61: 545-555.
17. Williams R.S.B., Cheng L., Mudge A.W., Harwood A.J.: A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002; 417: 292-295.
18. Gould T.D., Quiroz J.A., Singh J. i wsp.: Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol. Psychiatry* 2004; 9: 734-755.
19. Rybakowski J.: Działanie neuroprotecyjne leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2006; 1: 49-55.
20. Rybakowski J.: Wpływ leków psychotropowych na plastyczność neuronalną. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2005; 2: 143-153.
21. Yin L., Wang J., Klein P.S., Lazar M.A.: Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006; 311: 1002-1005.
22. King T.D., Jope R.S.: Inhibition of glycogen synthase kinase-3 protects cells from intrinsic but not extrinsic oxidative stress. *Neuroreport* 2005; 16: 597-601.
23. Shin J.H., Cho S.I., Lim H.R. i wsp.: Concurrent administration of Neu2000 and lithium produces marked improvement of motor neuron survival, motor function, and mortality in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Pharmacol.* 2007; 71: 965-975.
24. Nunes P.V., Forlenza O.V., Gattaz W.F.: Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 2007; 190: 359-360.
25. De Ferrari G.V., Chacón M.A., Barria M.I. i wsp.: Activation of Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioral impairments induced by β -amyloid fibrils. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 195-208.
26. Leng Y., Liang M.H., Ren M. i wsp.: Synergistic neuroprotective effects of lithium and valproic acid or other histone deacetylase inhibitors in neurons: roles of glycogen synthase kinase-3 inhibition. *J. Neurosci.* 2008; 28: 2576-2588.
27. Li R., El-Mallakh R.S.: A novel evidence of different mechanisms of lithium and valproate neuroprotective action on human SY5Y neuroblastoma cells: caspase-3 dependency. *Neurosci. Lett.* 2000; 294: 147-150.
28. Sassi R.B., Nicoletti M., Brambilla P. i wsp.: Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci. Lett.* 2002; 329: 243-245.
29. Phillips M.L., Travis M.J., Fagiolini A., Kupfer D.J.: Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry* 2008; 165: 313-320.
30. Pardo R., Andreolotti A.G., Ramos B. i wsp.: Opposed effects of lithium on the MEK-ERK pathway in neural cells: inhibition in astrocytes and stimulation in neurons by GSK3 independent mechanisms. *J. Neurochem.* 2003; 87: 417-426.
31. Lai J.S., Zhao Z., Warsh J.J., Li P.P.: Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur. J. Pharmacol.* 2006; 539: 18-26.
32. Jope R.S.: Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry* 1999; 4: 117-128.
33. Shao L., Cui J., Young L.T., Wang J.F.: The effect of mood stabilizer lithium on expression and activity of glutathione s-transferase isoenzymes. *Neuroscience* 2008; 151: 518-524.
34. Aliyazicioğlu R., Kural B., Colak M. i wsp.: Treatment with lithium, alone or in combination with olanzapine, relieves oxidative stress but increases atherogenic lipids in bipolar disorder. *Tohoku J. Exp. Med.* 2007; 213: 79-87.
35. de Vasconcellos A.P.S., Nieto F.B., Crema L.M. i wsp.: Chronic lithium treatment has antioxidant properties but does not prevent oxidative damage induced by chronic variate stress. *Neurochem. Res.* 2006; 31: 1141-1151.
36. Machado-Vieira R., Andreazza A.C., Viale C.I. i wsp.: Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neurosci. Lett.* 2007; 421: 33-36.
37. Kielczykowska M., Pasternak K., Musik I. i wsp.: The influence of different doses of lithium administered in drinking water on lipid peroxidation and the activity of antioxidant enzymes in rats. *Pol. J. Environ. Stud.* 2006; 15: 747-751.
38. Frey B.N., Valvassori S.S., Réus G.Z. i wsp.: Effects of lithium and valproate on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J. Psychiatry Neurosci.* 2006; 31: 326-332.
39. Brandish P.E., Su M., Holder D.J. i wsp.: Regulation of gene expression by lithium and depletion of inositol in slices of adult rat cortex. *Neuron* 2005; 45: 861-872.
40. Lenox R.H., Wang L.: Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 135-144.
41. McColl G., Killilea D.W., Hubbard A.E. i wsp.: Pharmacogenetic analysis of lithium-induced delayed aging

- in *Caenorhabditis elegans*. J. Biol. Chem. 2008; 283: 350-357.
42. Ghasemi M., Sadeghipour H., Mosleh A. i wsp.: Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. Eur. Neuropsychopharmacol. 2008; 18: 323-332.
43. Kang H.J., Noh J.S., Bae Y.S., Gwag B.J.: Calcium-dependent prevention of neuronal apoptosis by lithium ion: essential role of phosphoinositide 3-kinase and phospholipase C γ . Mol. Pharmacol. 2003; 64: 228-234.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna”

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez internet.
Druk zamówienia znajduje się na stronie www.psychiatria.com.pl