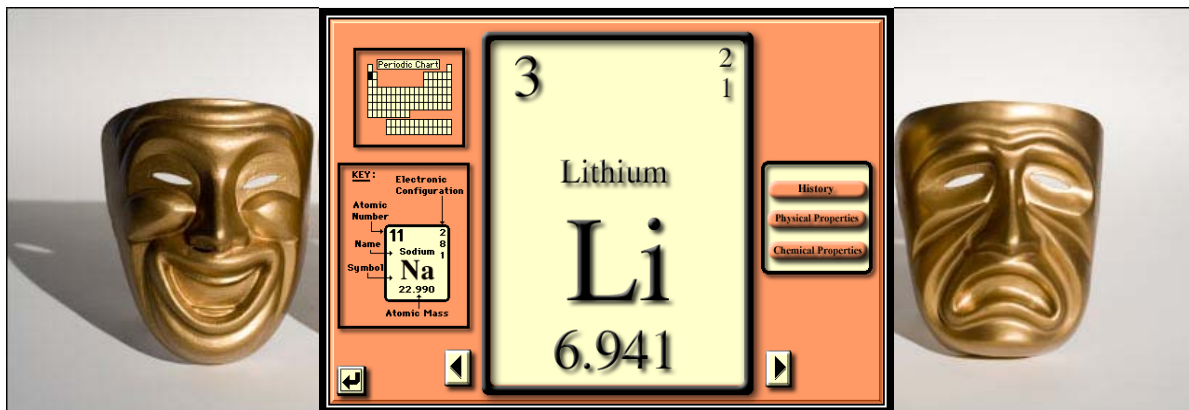
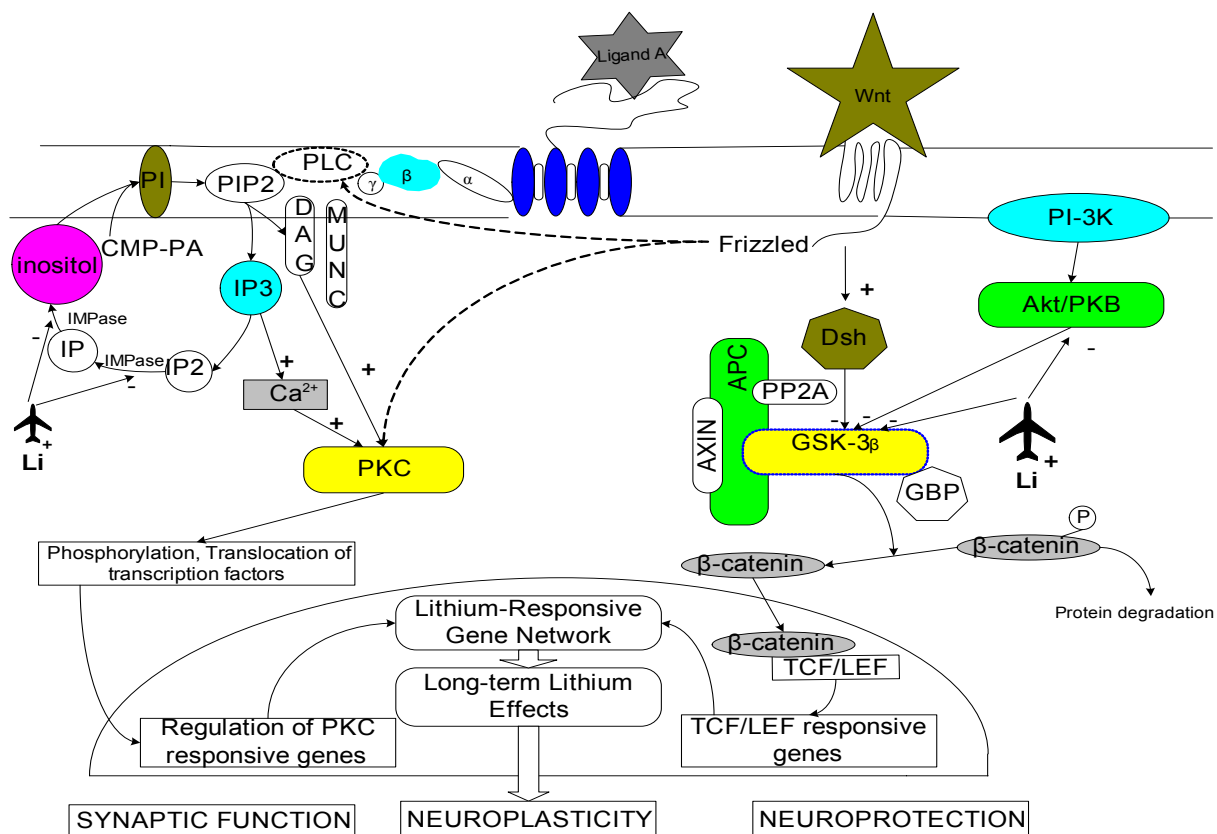




APE MINERALE LITINIFERE



Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

MUNTEANU, CONSTANTIN

Ape minerale litinifere / Constantin Munteanu, Diana Munteanu. -
București : Editura Balneară, 2011
ISBN 978-606-92826-0-1

I. Munteanu, Diana

553.7

615.327



Published by

Editura Balneară - <http://editura.pluto.ro>

Laborator Culturi Celulare - <http://cell-culture.xhost.ro/>

E-mail: culturi@gmail.com

B-dul Ion Mihalache, 11A, Sector 1, Bucharest, Romania

ISBN: 978-606-92826-0-1

CONSTANTIN MUNTEANU

DIANA MUNTEANU

APE MINERALE LITINIFERE

Editura Balneara

- 2011 -

CUPRINS

Introducere.....	6
Istoric.....	8
Litiu – rol biologic.....	10
Proprietățile fizice și chimice ale ionilor de litiu.....	17
Litiu ca element secundar în organism.....	21
Transportul ionilor de litiu prin membrana celulară.....	24
Litiul și activitatea electrică a membranei celulare.....	28
Litiul și ciclul fosfo-inositidic.....	30
Litiul și GSK-3 β	35
Acțiunea litiului asupra altor căi de semnalizare.....	38
Implicarea litiului în neuroprotecție.....	40
Litiul și neurotransmițătorii.....	41
Efectele litiului în embriogeneză.....	42
Influența litiului asupra ritmului circadian.....	43
Litiul și expresia genică.....	47
Proprietăți clinice ale litiului.....	51
Efecte secundare adverse ale litiului.....	55
Afecțiune bipolară.....	57
Neurobiologia afecțiunii bipolare.....	63
Maniaco-depresia și semnalizarea intracelulară.....	71
Aspecte genetice ale maniaco-depresiei.....	71
Ritmurile circadiene și tulburarea bipolară.....	75
Modelarea matematică a psihozei bipolare II printr-un oscilator armonic.....	77
Diagnostic.....	79
Evoluția clinică a maniaco-depresiei.....	81
Morbiditate, mortalitate și comorbiditate.....	83
Tratament și profilaxie.....	85
Efectele litiului asupra morfologie culturilor de celule gliale.....	93
Efectele apei minerale MARIA asupra morfologie culturilor de celule gliale.....	105
Bibliografie.....	129

Introducere

România se înscrie printre țările europene cu un fond balnear remarcabil, având șansa ca o treime din apele termale și minerale de pe continent să se afle în țara noastră. Această valoare este subliniată de complexitatea factorilor naturali, respectiv regăsirea în aceeași stațiune a factorilor principali de mediu, alături de o gamă largă de substanțe minerale de cură, cu efecte polifactoriale benefice, care acoperă întreaga gamă a profilurilor de tratament balnear.

Resursele balneare sunt reprezentate în primul rând de substanțe minerale terapeutice, care prin proprietățile lor fizico-chimice răspund necesităților profilactice și medicale de menținere, consolidare și refacere a stării de sănătate, a capacității de muncă și de reconfortare fizică și psihică a individului.

Cercetările hidrologice au arătat că subsolul României are o varietate de resurse balneare situate în interiorul sau la suprafața scoarței terestre. Apele minerale sunt răspândite pe mai mult de 20% din suprafața țării la diferite adâncimi, având numeroase proprietăți fizico-chimice și terapeutice în funcție de geneza lor.

Sunt considerate ape minerale terapeutice, apele ivite la suprafață dintr-o sursă naturală sau aduse la zi prin foraje și ale căror caracteristici fizico-chimice pot exercita efecte farmaco-dinamice cu rol terapeutic. Apele minerale sunt cele care au un conținut variabil de săruri, gaze, substanțe minerale, elemente radioactive, care le conferă proprietăți terapeutice. În trecut, denumirea de apă minerală se atribuia tuturor apelor subterane sau superficiale care puteau fi utilizate în scopuri terapeutice. În ultimii ani, apelor minerale destinate scopurilor terapeutice li s-a dat denumirea de ape curative.

Litiul stârnește un deosebit interes științific pentru că, deși are o structură atât de simplă, o chimie ușor de analizat și proprietăți fizice bine stabilite, pleiada de efecte asupra sistemelor biologice prin influențarea numeroaselor procese celulare și moleculare și mecanismul său de acțiune încă neelucidat generează un mister pe care știința modernă încearcă să îl descifreze.

Sărurile de litiu și-au dovedit eficiența în tratamentul tulburării bipolare, formal cunoscută ca boala maniaco-depresivă. Așa cum o arată și numele, persoanele care suferă de tulburare bipolară traversează schimbări afective severe, de la fericire maximă la o depresie extremă. Între 0.4 și 1.6 % din populație suferă de această condiție psihiatrică.

Utilizarea litiului în medicină cunoaște un semnificativ succes în câmpul farmacologiei inorganice și prezintă un interes particular, de vreme ce litiul este cel mai ușor element solid a cărui chimie este relativ simplă. Se acceptă că orice ar determina litiul în celulă, acțiunea lui țintește procese fundamentale din viața celulară.

Cercetarea intervenției litiului asupra sistemului celular reprezintă o paralelă accesibilă pentru investigarea interacțiunilor moleculare ale unor medicamente mult mai complexe cu receptori lor.

Orice ar face litiul, el reușește mai ales datorită încărcăturii sale cationice înalte, cu o largă rază de hidratare și proprietăți chimice asemănătoare magneziului.

La nivelul sistemului nervos central s-a raportat că litiul conferă protecție celulelor nervoase la acțiunea unei varietăți de injurii. Litiul induce remodelarea sinaptică neuronală, ceea ce ar putea conta pentru efectele clinice pozitive în tratamentul tulburărilor afective.

Studii in vivo și in vitro au demonstrat că litiul exercita multiple efecte asupra semnalizării receptor mediate prin neurotransmițători, transportului ionic, cascadelor de semnalizare, reglării hormonale, ritmicității circadiane și expresiei genice (Cyrus et al, 2006). Din păcate, mecanismele moleculare responsabile pentru toate aceste efecte sunt încă un subiect de dezbatere. Mecanismele biochimice ale acțiunii litiului apar ca fiind multifactoriale și inter-corelate cu funcționarea mai multor enzime, hormoni și vitamine, ca și cu factori de creștere și transformare (Schrauzer, 2002).

Efectele acute ale litiului sunt mediate prin inhibarea unor enzime specifice implicate în două căi distincte dar interactive de semnalizare – calea protein kinazei C și cascada glicogen-sintetaz kinazei 3β - care converg la nivelul transcripției genice.

Expresia unor gene, inclusiv factori transcripționali, este semnificativ schimbată de administrarea cronică a litiului. Tratamentul cronic cu litiu crește expresia proteinei neuroprotective Bcl2, determinând posibilitatea interesantă ca unele efecte ale litiului să fie mediate prin efecte neurotrofice/neuroprotective (Ikononov și Manji, 1999).

În centrul României, în județul omonim, așezat în depresiunea Brașovului, la poalele vestice ale munților Vrancei, la o altitudine ce variază între 550 și 600m, la 31 Km est față de municipiul Sfântu Gheorghe, se află orașul Covasna - un important centru pentru îmbutelierea apelor minerale.

Apa minerală medicinală cunoscută sub denumirea Maria este îmbuteliată în stațiunea balneoclimaterică Malnaș-Băi. Stațiunea Malnaș-Băi este situată în defileul care desparte Munții Bodoc de Munții Baraolt, la cca 22 Km de Sf. Gheorghe. Climat fără amplitudini termice mari, temperatura medie anuală este de 7⁰ C iar cantitatea medie anuală de precipitații de 600 mm. Formarea stațiunii datează încă din anul 1759, iar după 1865 renumele său ajunge și peste hotare.

Apa minerală Maria este o apă bicarbonată, clorurată, sodică, carbogazoasă, hipotonă, utilizată pentru cură internă și îmbuteliere.

Apa minerală medicinală Maria este îmbuteliată încă din anul 1904, de când a fost recomandată la tratarea diferitelor boli digestive, cum ar fi afecțiuni ale tubului digestiv (gastrite cronice hiperacide, ulcere gastrice și duodenale, colite cronice, constipația cronică), acțiuni hepatobiliare (dischinezia biliară, hepatita cronică, pancreatita cronică, colecistita cronică necalculoasă sau calculoasă), boli asociate: nevroză astenică, migrenă, tulburări afective.

Apa medicinală Maria de la Malnaș-Băi, cu un conținut de 8 mg litiu la litru a fost utilizată în cercetări clinice și experimentale în tratamentul migrenei și tulburărilor afective, afecțiuni care nu au intrat în spectrul terapeutic al apei în trecut.

Istoric

În 1817, August Arfvedson a descoperit litiul, lucrând în laboratorul său din Suedia. Berzelius a fost cel care a dat numele elementului litiu (gr. lithos – piatră).

Observația că litiul poate fi găsit în apele minerale utilizate în însănătoșire a dus la ideea că litiul ar putea fi responsabil de vindecarea celor ce utilizau aceste ape (Fieve, 1984). Răspândirea largă și comercializarea haotică a sărurilor de litiu în poțiuni și ape minerale, mai întotdeauna la concentrații neadecvate, pentru o varietate de boli, au contribuit la deziluzia generală asupra ipotezelor medicale empirice privind rolul terapeutic al litiului. Utilizarea sărurilor de litiu ca substitut al sodiului pentru tratamentul diatezei cronice cardiace și renale a avut ca rezultat o creștere a incidenței morbidității și mortalității direct legată de toxicitatea litiului. Abia după publicarea rezultatelor lui John Cade, litiului i s-a reconferit statutul de agent farmacoterapeutic (Lenox și Watson, 1994).

Litiul a fost utilizat în tratamentul depresiei în a doua jumătate a secolului al XIX-lea, deși ipoteza pe baza căreia a fost stabilită această valență terapeutică a fost de fapt incorectă. Succesul terapeutic a fost raportat într-un număr de cazuri izolate. Efectul anti-maniac al litiului a fost descoperit în 1949 și confirmat printr-un studiu placebo-controlat din 1954.

Litiul există în țesuturile biologice, în alimente și în apa potabilă. Apele naturale pot să conțină concentrații de peste 3 mg la litru de litiu, alături de ioni ai altor metale, caz în care sunt numite ape minerale litinifere (Birch, 1999). Cea mai mare cantitate de litiu se folosește la producerea aliajelor metalice ușoare, sticlei, unsoarelor lubrefiante și bateriilor electrice. Mai puțin de 1% se utilizează medical.

Sărurile de litiu au fost folosite prima dată terapeutic în 1850, în ameliorarea simptomelor gutei, reumatismului, litiazei renale. În 1949, Cade are meritul de a fi descoperit efectul sedativ al sărurilor de litiu în starea de agitație maniacală, dar terapia este însoțită de frecvente cazuri de intoxicație. În perioada anilor 60 s-a arătat că litiul previne recurențele atât maniacale cât și depresive. Acest efect profilactic a fost mai întâi demonstrat într-un studiu deschis, utilizând metoda „oglinzii”, și mai apoi (după 1970) confirmat printr-un număr de studii controlate placebo - dublu orb. Profilaxia litiului a fost similar eficientă la pacienții bipolari și unipolari. În 1967, se reușește determinarea valorii terapeutice a litemiei, situată în intervalul: 0,5 - 1,5 mEq/l.

Un eveniment istoric important legat de siguranța și optimizarea profilaxiei litiului a avut loc în anii '70. Au apărut cercetări care indicau că utilizarea îndelungată a litiului poate determina îmbolnăvirea rinichilor. Prin eforturi comune exemplare a mai multor cercetători a fost posibilă retractarea celor mai multe dintre rapoartele alarmante. Din anii '70, cercetătorii și clinicienii au recomandat niveluri serice de litiu ușor mai scăzute decât cele implicate în efectele adverse.

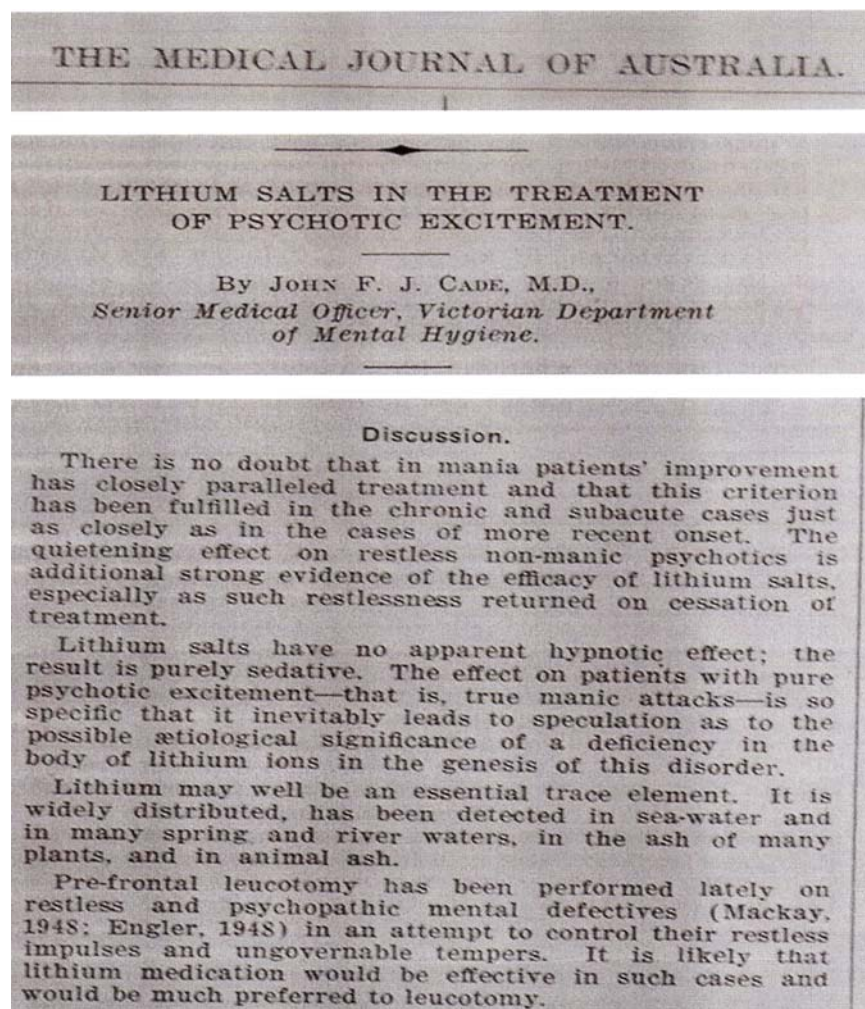


Figura 1 - Ilustrația faimosului articol al Dr. John Cade: unul dintre cele mai citate articole publicate vreodată în Medical Journal of Australia

Un studiu internațional realizat prin participarea mai multor centre de cercetare a stabilit că mortalitatea și rata de suicid au fost semnificativ diminuate de tratamentul pe termen lung cu litiu, efecte ce nu au fost egale până acum de nici un alt tratament profilactic.

În 1971, mai mulți cercetători au raportat reducerea nivelului de inozitol în creier la șobolani tratați cu litiu. În prezent, ionii de litiu sunt încă una dintre puținele modalități farmacologice utilizabile pentru investigarea căilor metabolice implicate în ciclul fosfatidilinozitic, iar capacitatea litiului de a inhiba myo-inositol monofosfataza la concentrații relevante terapeutic (0.5 – 1.5 mM) este acum verificată.

Litiu – rol biologic

Litiul are cea mai simplă structură dintre toți agenții terapeutici, iar proprietățile sale bioactive sunt cunoscute de peste un secol. Litiul este foarte eficient în tratamentul tulburărilor bipolare și are de asemenea multiple efecte asupra dezvoltării embrionare, sintezei glicogenului, hematopoiezei și a altor procese.

În sistemul nervos central și în țesuturile periferice, acțiunea litiului poate fi mediată sau determinată prin inhibarea inositol-monofosfatazei sau a GSK-3 β , dar cu siguranță imaginea este cu mult mai complexă. Provocarea este de a determina ținta responsabilă pentru un anumit răspuns celular la acțiunea litiului. Aceste ținte potențiale sunt larg răspândite, necesită un ion metalic pentru cataliză și sunt inhibate de litiu într-o manieră necompetitivă, probabil prin înlocuirea cationului bivalent.

Comparația dintre efectele litiului cu eliminarea genică a unor molecule țintă a ajutat la validarea acestor ținte, iar utilizarea inhibitorilor alternativi ale unor anumite ținte pot aduce un suport puternic pentru sau împotriva unor propuse mecanisme de acțiune a litiului (Phiel și Klein, 2001)

Pentru a valida ținta moleculară, trebuie îndeplinite mai multe criterii. Efectele biochimice trebuie să se producă la valori de concentrație relevante terapeutic, după administrare cronică, și ele trebuie să afecteze sisteme neuronale care sunt posibil implicate în reglarea stării afective (Coyle și Manji, 2002).

Căutarea țintelor moleculare ale administrării litiului este similară cu încercarea de a identifica genele responsabile pentru caractere complexe comportamentale și fiziologice, precum obezitatea, hipertensiunea, ritmurile circadiene.

În toate aceste situații rolul unei proteine candidat identificate este dovedit de capacitatea de a corecta fenotipul anormal. De aceea este critic să se rețină că analiza bazelor moleculare ale acțiunii litiului este plină de sens numai în condițiile unui fenotip clar indus de litiu (Ikononov și Manji, 1999).

Cele mai multe dintre mecanismele propuse pentru acțiunea la nivel celular a litiului au sugerat un efect inhibitor asupra unor componente ale mai multor căi de semnalizare, cum ar fi formarea AMP, formarea ciclic GMP, proteinelor G, sau metabolismului inozitol-fosfatului (Berridge et al, 1989).

Glicogen – sintetaz kinaza 3 β (GSK-3 β) este o proteină a cărei activitate in vitro s-a raportat a fi inhibată de ionii de litiu, iar această acțiune pare să conteze pentru schimbările în dezvoltare cauzate de litiu la *Dyctiostelium* și *Xenopus*.

Myoinositol monofosfataza și GSK-3 β necesită cataliza din partea unor ioni metalici și sunt inhibate de litiu într-o manieră necompetitivă, cel mai probabil prin înlocuirea ionului metalic de la sistemul catalitic.

S-a arătat că litiul este un inhibitor a numeroase fosfomonoesteraze similare structural, magneziu-dependente, la valori de concentrație cuprinse în scala relevantă terapeutic (0.8-1.2 mM). Studii biochimice și genetice au identificat inozitol poli-fosfataze ca ținte suplimentare pentru acțiunea litiului (Lenox et al, 2000).

Observații de genetică moleculară în sisteme model subliniază $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ ca țintă clinic relevantă a litiului (Williams et al., 2000). Litiul inhibă enzimele inozitol-monofosfataze și prin urmare obstrucționează degradarea enzimatică a inozitol-fosfatului IP_3 în ciclul fosfatidil-inozitolic. Această inhibare poate rezulta în reducerea disponibilităților de mesageri secundari IP_3 și DAG, care sunt derivați ai ciclului PIP.

Proteinele G sunt o familie generală de proteine care îndeplinesc rolul critic de transducere a informației la nivelul membranei plasmactice, cuplând numeroși receptori la efectorii specifici. Proteinele G sunt implicate în căi de reglare a unor funcții vegetative diverse, cum ar fi dispoziția, apetitul și starea de veghe, iar prin extrapolare, în mecanismele de acțiune ale medicamentelor de stabilizare a stării dispoziționale.

Prima evidență directă că proteinele G ar putea fi ținte ale acțiunii litiului a fost oferită de Avissar și colegii săi, care au raportat că litiul elimină semnificativ creșterile induse de isoproterenol – și chrbachol – în legarea H^3 -GTP la variate proteine G în membranele cerebrale corticale la șobolan (Manji et al., 1995).

Administrarea cronică a litiului scade turnover-ul acidului arahidonic (AA) în mai multe fosfolipide din creier ceea ce se corelează cu o scădere semnificativă a activității fosfolipazei A_2 (PLA_2). Prin urmare, un efect terapeutic major al litiului este să atenueze activitatea PLA_2 implicată în transducerea semnalelor (Chang et al., 1998).

S-a arătat că tratamentul cronic la șobolani (cu niveluri serice relevante terapeutic de aproape 1mM) crește nivelul ARNm și al proteinei pentru formele de calmodulină- senzitivă (tip I) și calmodulină – insenzitivă (tip II) de adenilat ciclază și scade nivelul de ARNm și cel proteic al subunităților inhibitorii $\text{G}_{i\alpha 1}$ și $\text{G}_{i\alpha 2}$ ale proteinelor G. Reglarea de către litiu a adenilat ciclazei și a subunităților $\text{G}_{i\alpha}$ nu a fost demonstrată ca răspuns la tratamente de termen scurt sau ca răspuns la tratamente cronice cu doze foarte mici de litiu (Collin et al., 1991).

O țintă alternativă a litiului este sugerată de similaritatea dintre acțiunea litiului și efectul ectopic al expresiei genelor wnt la embrionii de *Xenopus* (Klein et al., 1995).

Litiul mimează semnalizarea Wnt prin inhibarea GSK-3 β atât *in vivo* cât și *in vitro*. Aceasta sugerează că efectele în dezvoltare ale litiului, întotdeauna observate, care nu se pot explica prin inhibarea inozitol monofosfatazei, ar putea fi de fapt determinate de inhibarea GSK-3 β (Lenox et al., 2003).

Prin două acțiuni pe deplin separate, inhibarea semnalizării fosfoinozitidice și inhibarea GSK-3 β , litiul este capabil simultan să scadă nivelul înalt al transcripției factorului AP1 (activator protein 1) – stimul indus al legării la ADN, și respectiv să crească activitatea bazală a legării AP1 la ADN.

Această acțiune bimodală a litiului setează procesul astfel încât activitatea bazală a AP1 să nu fie foarte scăzută, dar nici să nu crească exagerat după stimulare, protejând astfel celula față de o creștere extremă a activității factorului AP1, ceea ce conferă în final o influență stabilizatoare asupra fluctuațiilor de semnalizare (Jope, 1999).

De vreme ce GSK-3 β joacă un rol critic în sistemul nervos central prin reglarea a numeroase sisteme și prin controlul a numeroase procese citoscheletale, ca de asemenea prin rolul asupra mai multor evenimente nucleare de termen lung, și pentru că este o țintă comună atât pentru litiu cât și pentru valproat, inhibarea sa necesită viitoare cercetări (Manji et al., 2001),

Există argumente pentru efectul litiului asupra expresiei unui număr de gene la nivel nervos, inclusiv legarea la ADN și transactivarea factorului transcripțional AP1, precum și a unor factori genetici pro- și antiapoptotici din calea Akt/PKB.

Căile de semnalizare prin protein kinaza C și prin GSK-3 β sunt perturbate de administrarea cronică a litiului la concentrații relevante din punct de vedere terapeutic și au fost implicate în modularea funcțiilor sinaptice la nivelul terminațiilor nervoase.

Corelarea genelor litiu-responsive într-o rețea poate furniza o strategie de identificare a semnăturii expresiei genice asupra unor pattern-uri care diferențiază acțiunile terapeutice de cele non-terapeutice ale litiului (Lenox et al., 2003).

Numeroase acțiuni ale litiului sunt esențiale pentru efectul său terapeutic, și aceste acțiuni complexe stabilizează activitățile neuronale, susțin plasticitatea neuronilor și asigură neuroprotecția. Modularea neurotransmițătorilor cu ajutorul litiului reglează probabil balanța dintre activitățile excitatorii și inhibitorii, iar scăderea activității glutamatergice poate contribui la neuroprotecție.

Litiul modulează semnale cu impact asupra citoscheletului, un sistem dinamic ce contribuie la plasticitatea neuronală, la nivele multiple, incluzând GSK-3 β , kinaza dependentă de AMPc și PKC ce pot fi esențiale pentru plasticitatea neuronilor implicați în stabilizarea și recuperarea comportamentală.

Litiul ajustează activitățile de semnalizare reglând mesageri secundari, factori de transcripție și expresia genelor. Consecința acestor efecte este limitarea dimensiunilor fluctuațiilor în activitate, contribuind la o influență stabilizatoare indusă de litiu, iar efectele neuroprotective pot deriva din modularea expresiei genelor (Jope, 1999).

Efectele biologice ale litiului pot fi împărțite în: efecte pe termen scurt (manifestate la scurt timp după aplicare și mediate prin complexul celular disponibil) și efecte pe termen lung (presupuse a se baza pe schimbările selective în expresia genelor și care apar după o perioadă de întârziere de la câteva zile la săptămâni).

Multe dintre efectele litiului pe termen scurt par a fi specifice celulelor sau țesuturilor. Exemple de efecte stimulatorii pe termen scurt includ secreția de corticotropină indusă de litiu a celulelor pituitare anterioare de șobolan și eliberarea masivă de glutamat la porțiuni din creier tratate cu litiu. Efectele inhibitorii ale tratamentului pe termen scurt cu litiu sunt dovedite de secreția de aldosteron indusă de angiotensina II a celulelor glomerulare adrenale și coeficientul de relaxare ce urmează inducerii colinergice a contracției mușchiului neted.

Un grup separat de efecte sunt cele teratogene ale expunerii la litiu pe termen scurt, în dezvoltarea timpurie. Astfel, un tratament scurt la un stadiu de 32-64 de celule la un embrion *Xenopus* duce la un embrion cu două structuri dorsale, un efect numit

„dorsalizare”. Efectele profunde de dezvoltare ale litiului sunt de asemenea susținute cu studii realizate pe ariciul de mare, zebrafish (*Demio reria*) și *Dictyostelium*. Trebuie menționat că multe dintre aceste efecte de dezvoltare sunt observate la concentrații care sunt cu mult mai mari decât cele terapeutice.

Printre schimbările fenotipice pe termen lung se pot menționa alterări induse de litiu asupra ritmului circadian și desigur schimbări de comportament la pacienții cu afecțiuni bipolare apărute după 2-3 zile sau câteva săptămâni.

Tratamentul cronic cu litiu la șobolanii de laborator duce la un deficit persistent de execuție la unele teste de comportament (evitarea activă și vizuală a labirintului), luând în considerare că deficitul la o sarcină cu memorie spațială este trecător. Un deficit trecător similar este observat în abilitatea acetilcolinei de a potența răspunsuri ale NMDA în neuronii hipocampici. În plus tratamentul cronic cu litiu a fost consemnat ca inhibitor al atacului la modelele stimulate pentru epilepsie la șobolani, în ciuda agoniștilor colinergici.

Recent, administrarea cronică de litiu a arătat efecte neuroprotective împotriva a numeroase injurii atât *in vivo* cât și *in vitro*, efecte care sunt probabil mediate de creșterea litiului în expresia proteinei neuroprotective Bcl2.

În sfârșit, o importantă considerație este aceea că, pe lângă efectele benefice asupra comportamentului, tratamentul cronic cu litiu este asociat cu multe efecte secundare cum ar fi poliurie, polidipsie, și deteriorarea clinică a funcției tiroidiene.

Se crede că aceste efecte secundare obișnuite sunt datorate, cel puțin în parte, inhibării adenilat ciclazei sensibilă la vasopresină (și tiotropină) indusă de litiu, în tubii distali renali și respectiv glanda tiroidă. În plus, toxicitatea litiului la drojdii este asociată cu inhibarea enzimelor procesate de ARN.

Mai mult, statusul asemănător diabetului zaharat ce însoțește administrarea cronică de litiu la șobolani crește nivelele de ARNm pentru vasopresină în nucleii hipotalamici paraventricular și supraoptic.

Similar, hormonii tiroidieni sunt cunoscuți ca resopnsabili de o multitudine de schimbări în expresia genelor în SNC.

Aceste observații ilustrează multiplele cauze ale reglării diferențiale ale expresiei genelor ce trebuie luate atent în considerare în căutarea genelor țintă relevante terapeutic pentru litiu (Ikonomov și Manji, 1999)

Dincolo de proprietățile sale afectiv-stabilizatoare, litiul prezintă intervenții în dezvoltare, metabolism și hematopoieză la concentrații milimolare.

Astfel, s-a dovedit experimental că litiul afectează profund dezvoltarea unor organisme inferioare cum ar fi *Dyctyostelium* și *Xenopus*, dar, surprinzător, puține efecte teratogene au fost raportate la om.

Cel mai evident efect metabolic atribuit litiului este stimularea sintezei glicogenului, mimând astfel acțiunea insulinei. Privind hematopoieza, la om s-a raportat o creștere a numărului de granulocite circulante - celule stem hematopoietice sub acțiunea litiului.

În ultimii ani, o noua etapă de interes asupra litiului a început prin descoperirea efectelor care nu au nici o legătură cu utilizările sale psihiatrice. Multe din aceste efecte sunt determinate de modificările pe care litiul le induce asupra proceselor hematopoietice, în principal stimularea de către litiu a leukocitozei care se produce datorită creșterii mielopoiezei și schimbărilor la nivelul leucocitelor polimorfonucleare periferice. Factorii de stimulare ai coloniilor din măduva osoasă înregistrează nivele crescute în prezența litiului. Inițial, acest efect a fost exploatat pentru tratamentul supresiei hematopoietice indusă de medicamente, de exemplu în chimioterapia cancerelor; după transplantul de măduvă osoasă, sau după disfuncțiile induse de iradiere. Metalul poate avea de asemenea efecte asupra răspunsurilor imune la un număr de provocări antigenice ale organismului. S-a arătat de altfel că litiul poate influența o serie de citokine care reglează diferențierea celulară, nu numai în cazul celulelor formatoare din sânge, dar și în cazul multor altor tipuri de celule.

Litiul stimulează direct expresia genică prin calea factorului transcripțional AP-1 și este posibil ca aceasta să explice diversitatea efectelor sale asupra diferitelor sisteme. Litiul singur are efecte antitumorale stimulând eliberarea factorului de necroză tumorală (TNF) prin stimularea macrofagelor. Potențialul litiului de a modifica activarea sau dezactivarea unor citokine cu rol asupra celulelor tumorale a primit de asemenea o atenție deosebită.

Litiul este de asemenea capabil să țintească monocitele umane, determinându-le să elibereze TNF- α . Monocitele de la pacienții cu cancer de sân tratate cu LiCl eliberează cantități mai mici de TNF- α decât cele de la pacienții sănătoși. Producția de IL6 la monocitele tratate a fost, în tot cazul, neschimbată, și se sugerează că este un factor care poate modera efectele litiului.

Sărurile de litiu ale acidului gamma linolenic (LiGLA) au fost promovate pentru efectele de reducere a progresiei unei varietăți de cancere, urmată de demonstrarea citotoxicității acidului gamma-linolenic și a sărurilor sale, in vitro, față de o gamă largă de celule maligne. Există evidențe că LiGLA are un efect antitumoral substanțial în cazul unui spectru de cancere. Se poate ca citotoxicitatea sărurilor de LiGLA să fie o combinație a unor efecte separate și individuale ale acizilor grași esențiali și ale ionului de litiu. Teste clinice sunt în derulare asupra cancerului pancreatic, un caz particular de tumoră agresivă cu un timp relativ de supraviețuire scurt în circumstanțe naturale. LiGLA este de asemenea citotoxic față de celulele infectate HIV, iar acest lucru poate avea o semnificație viitoare în tratamentul AIDS. Dacă respectarea dozei terapeutice determină reacții benefice, depășirea acesteia declanșează o serie de perturbări care duc până la moartea individului. (Aschner et al, 1995)

Celulele gliale asigură tamponarea mediului intercelular și permit desfășurarea normală a activității neuronale. Prin creșterea concentrației K^+ extracelular datorită unei activități neuronale intense se poate produce depolarizarea membranei și blocarea potențialului de acțiune. Membrana astrocitelor este selectivă pentru K^+ și răspunde la concentrații crescute de K_e^+ prin depolarizare.

Mai mult, captarea K^+ de către celulele gliale este asociată cu intensificarea metabolismului energetic și alterarea sintezei macromoleculelor. Celulele gliale înconjoară numeroase sinapse astfel încât modulează funcția și activitatea sinaptică. Este bine cunoscut că neuroglia sintetizează și metabolizează o serie de neurotransmițători și neuromodulatori precum GABA, glutamat, aspartat dar mecanismul de eliberare a gliotransmițătorilor nu este încă bine stabilit.

Dezvoltarea unui sistem științific, standardizat, sigur și validat clinic, de clasificare a tulburărilor mentale, *Diagnostic, Statistical Manual of Mental Disorders*, ediția a patra revizuită (DSM-IV-R) a făcut posibilă identificarea de rutină și diagnosticarea tulburărilor mentale care necesită tratament. Astfel, baza practicii clinice moderne psihiatrice, la fel cu cea a medicinei interne, se bazează în principal pe diagnostic, care dictează în schimb tipul de tratament prescris și are o înaltă predicție asupra rezultatului clinic.

Tulburările afective sunt caracterizate prin exagerări pătrunzătoare, prelungite și “infirmizante” ale dispoziției și afectivității care sunt asociate cu disfuncții comportamentale, psihologice, cognitive, neurochimice și psihomotorii. Sindroamele afective majore sunt tulburarea depresivă majoră (denumită și tulburare unipolară), tulburare bipolară (denumită și psihoză maniaco-depresivă sau depresie bipolară) și tulburarea distimică. Clasificarea tulburărilor afective în unipolare și bipolare are utilitate clinică deoarece aceste entități, deși strâns legate, sunt diferite psihologic, cu câteva caracteristici clinice, forme de boală și tratamente diferite.

Dintre bolile psihice, tulburările afective sunt situate pe al doilea loc în ceea ce privește frecvența, afectând 5,1 % din populația SUA în vârstă de peste 18 ani la un moment dat (prevalența pe o lună). Prevalența pe o lună pentru tulburarea depresivă majoră este de 2,2 %, pentru tulburarea bipolară de 0,4 %, iar pentru tulburarea distimică de 3,3 procente. Prevalența pe 1 an pentru toate tulburările afective este de 9,5 procente, indicând faptul că acest tip de afecțiune se numără printre cele mai frecvente îmbolnăviri ale omului.

În cadrul patologiei majore, tulburarea afectivă bipolară ocupă un rol important atât prin severitatea simptomelor, cât și prin afectarea relaționării profesionale, familiale și sociale a pacientului.

Frecvența acestei tulburări este de 1% în populația generală. Din punct de vedere clinic afecțiunea se caracterizează prin prezența a doua tipuri de episoade (faze): expansive (maniacale) și depresive. Etiologia bolii este multifactorială și include: factori genetici, neurobiochimici, neuroanatomici, psihologici și sociali.

Evenimentele stresante de viață (decesul partenerului, separarea, pierderea slujbei etc.) își pun amprenta în declanșarea unui episod depresiv. Tulburarea depresivă este mai frecventă la vârsta medie cuprinsă între 25 și 45 ani și la sexul feminin, care prezintă o vulnerabilitate crescută la evenimente stresante.

Mai multe gene sunt implicate în vulnerabilitatea și capacitatea noastră de a manifesta schimbări ale activității și dispoziției afective. Date de genetică moleculară sunt compatibile cu concepte dimensionale care sugerează diferențe mai degrabă cantitative decât calitative între afecțiunile bipolare și cele unipolare (Angst, 2006).

În sângele uman, ionii de litiu pot interfera cu aproape orice proces care implică ioni de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, calmodulină, diferiți mesageri secundari, hormoni și mulți din neurotransmițătorii cunoscuți (Klemfuss et al, 1991).

Acțiunea terapeutică a sărurilor de litiu în bolile bipolare pare a fi rezultatul unui cumul de evenimente care modifică activitatea neuronală la nivele multiple.

Trei mecanisme care interacționează par a fi mai afectate:

1) modularea neurotransmițătorilor de către ionii de litiu pare a modifica raportul dintre activitățile lor excitatorii și inhibitorii iar descreșterea activității glutamatergice poate contribui la efectul litiului de neuroprotecție;

2) ionii de litiu modulează semnalele cu impact asupra citoscheletului, un sistem dinamic care contribuie la plasticitatea neuronală la nivele multiple, inclusiv glicogen sintaza kinaza-3 β , protein kinază cAMP dependentă și protein kinaza C;

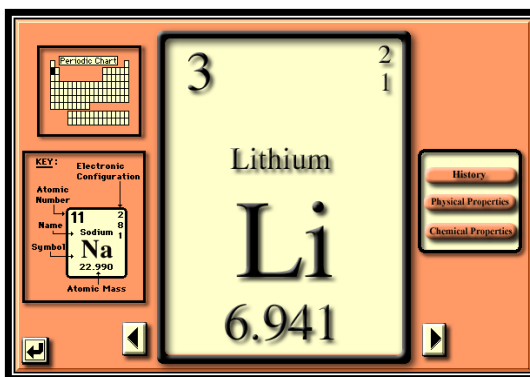
3) ionii de litiu modifică activitățile de semnalizare care implică mesagerii secundari, factorii de transcripție și deci expresia genelor (Jope, 1999).

Acțiunile biologice ale sărurilor de litiu:

- inhibă adenilat ciclaza (Schimmer, 1973; Geiser et al, 1988; del Rio et al, 1998; Singh et al, 1998; Subbash et al, 1999).
- inhibă inozitol monofosfataza (Ragan et al, 1988; Chang et al, 1998; Belmaker et al, 1998)
- interferă cu legarea altor cationi (Klemfuss et al, 1991)
- depolarizează neuronii (Grafe et al, 1983)
- blochează canalele ionice (Reiser et al, 1982)
- alterează compoziția lipidelor (Shears, 1988; Einat et al, 1998; Dixon et al, 1997; Singh et al, 1998; Belmaker et al, 1998)
- inhibă sinteza cGMP (Geiser et al, 1988; Avissar et al, 1988; Berridge et al, 1989)
- desensibilizează receptorul pentru serotonină (Geisser et al, 1988)
- scade nivelul potasiului intracelular (Grafe et al, 1983; Birch et al, 1991)
- stimulează Na⁺-K⁺ATP-aza (Zachariah et al, 1991; Dixon et al, 1997)
- alterează neurotransmițătorii (Cowburn et al, 1988)
- afectează funcționarea proteinelor G (Dixon et al, 1997; del Rio et al, 1998; Jakobsen et al, 1998)
- determină activarea protein kinazei C (Jope, 1999; Chen et al, 1998; Chang et al, 1998)
- reglează homeostazia calciului (Nonaka et al, 1998; del Rio et al, 1998; Singh et al, 1998)
- reduce nivelul mioinozitolului (Jakobsen et al, 1998; Manji et al, 1995)
- mărește nivelul tirozin hidroxilazei (Chen et al, 1998)
- stimulează sinteza DNA la concentrații de 0,5-7,5 mM (Toback, 1980)
- inhibă fosfolipaza A₂ și reduce turnoverul acidului arahidonic (Chang et al, 1998; Rintala et al, 1999)
- alterează fosforilarea proteinelor (Singh et al, 1998; Manji et al, 1995).

Proprietățile fizice și chimice ale ionilor de litiu

Litiul (în limba greacă, „lithos” însemnând piatră) este un element chimic cu simbolul Li și număr atomic 3, teoretic creat în primele trei minute ale universului prin procesul denumit Big-Bang de nucleosinteză.



Periodic Table	3 Lithium Li 6.941	2 1
KEY: Electronic Configuration Atomic Number 11 Name Sodium Symbol Na Atomic Mass 22.990		History Physical Properties Chemical Properties

Fig. 2 Poziția Li în tabelul periodic al elementelor

Conform teoriei, litiul (mai ales ${}^7\text{Li}$) a fost unul dintre puținele elemente sintetizate în urma Big Bang, deși cantitatea lui a scăzut semnificativ. Motivele dispariției și procesele prin care litiul este produs continua să fie unul dintre studiile importante din astronomie.

Litiul este al 33-lea element ca abundență pe Pământ dar, datorită marii lui reactivități, îl găsim numai sub formă de compuși. Litiul se găsește în zăcămintele pegmatitice, dar se poate obține de asemenea din apa de mare și argilă; la scară industrială, litiul este izolat electrolitic dintr-o mixtură de clorura de litiu și clorura de potasiu.

Berzelius l-a denumit LITHION. Litiul se află în grupa I a tabelului periodic, printre metalele alcaline, fiind cel mai ușor element solid. Metalele alcaline sunt denumite astfel pentru că pot forma alkali (baze puternice capabile să neutralizeze acizi) când se combină cu alte elemente.

Petalitul, care conține litiu, a fost descoperit de cercetătorul brazilian José Bonifácio de Andrada e Silva pe la sfârșitul anilor 1700 într-o călătorie în Suedia. Litiul a fost descoperit în 1817 de către Johann Arfvedson (în Suedia).

Arfvedson a găsit noul element în mineralele de spodumen și lepidolit într-un minereu de petalit, $\text{LiAl}(\text{Si}_2\text{O}_5)_2$, pe care îl analiza într-o investigație de rutină a unor minerale din mina islandeză Utö.

În 1818 Christian Gmelin a fost primul care a observat că sărurile de litiu produc o culoare roșie strălucitoare în flacără. Ambii cercetători au încercat, dar fără succes, să izoleze elementul din sărurile pe care acesta le formează.

Elementul nu a putut fi izolat decât după ce William Thomas Brande și Sir Humphrey Davy mai târziu au utilizat electroliza oxidului de litiu în 1818.

A fost izolat pentru prima dată în cantități apreciabile în 1855 de către Bunsen și Mathiessen prin electroliza clorurii de litiu în stare topită, metodă folosită și în prezent pentru obținerea litiului.

Litiul este folosit pentru aliaje (împreună cu sodiul și calciul). De asemenea, se folosește ca dezoxidant, desulfurizant și degazant pentru cupru. Litiul se mai întrebuințează pentru prepararea tritiului, ^3H .

Cantități mici de litiu se găsesc în apa oceanelor și în unele organisme vii cu toate că s-a constatat că nu îndeplinește nici o necesitate biologică pentru organismul uman. Totuși, efectul neurologic al ionilor de litiu Li^+ , face ca unele săruri de litiu să fie folosite ca medicamente pentru îmbunătățirea stării de dispoziție.

Litiul și compușii săi au și alte câteva aplicații industriale, incluzând sticlă și ceramică termorezistentă, aliaje de mare rezistență și cu greutate redusă folosite în aeronautică și nu în ultimul rând bateriile alcaline cu litiu. Litiul, de asemenea are un rol important în fizica nucleară: fisiunea atomilor de litiu a fost prima reacție nucleară efectuată de către om, și deuteriul de litiu este combustibilul pentru armele termonucleare.

Mai puțin de 1% este utilizat în medicină (Birch, 1999), în tratamentul gutei, ca urât de litiu (una dintre puținele săruri solubile ale acidului uric) și în tratamentul unor tulburări psihice, sub formă de carbonat de litiu (Li_2CO_3) sau alte săruri.

Litiul este primul element al grupei metalelor alcaline (I-a), dar prezintă proprietăți diferite comparativ cu celelalte elemente ale grupei (sodiul, potasiul, rubidiul, cesiul și franciul). Litiul concurează cu magneziul pentru situsurile catalitice de legare la substrat ale enzimelor, datorită similarității proprietăților lui fizice și chimice cu cele ale magneziului (relație diagonală). Razele ionilor de litiu și magneziu sunt aproape egale.

Litiul este cel mai ușor metal solid, având cea mai mică densitate ($0,53 \text{ g/cm}^3$) și plutește în petrol. Acest element este de culoare alb-argintie, moale (poate fi tăiat cu un cuțit) și arde cu flacără strălucitoare ca și magneziul. Litiul se combină ușor cu oxigenul din aerul uscat formând la suprafață un strat de oxid de litiu de culoare gri. Din acest motiv se păstrează sub un strat protector de petrol sau parafină lichidă, care previne oxidarea.

Litiul are luciu metalic în tăietură proaspătă sau prin îndepărtarea stratului de oxid. Temperatura de topire a litiului este cea mai înaltă în comparație cu restul metalelor alcaline.

Conductibilitatea termică și electrică a litiului este mare. Cristalizează într-o cubică centrată intern. În rețea, atomii metalului ocupă vârfurile și centrul spațial al unui cub, încât fiecare atom de litiu este înconjurat de alți opt atomi.

Litiul este un metal alcalin care are structura învelișului electronic $[\text{He}]2s^1$, starea de oxidare +1, fiind elementul cel mai puțin reactiv (electropozitiv) din grupa Ia

a sistemului periodic. El este un metal ușor; având densitatea $0,53 \text{ g/cm}^3$ plutește în petrol. În soluții apoase, litiul suferă un proces de hidratare, energia de hidratare fiind -124 Kcal/mol .

Litiul formează în principal combinații ionice, având proprietăți chimice similare magneziului din grupa a-II-a.

Halogenurile de litiu sunt solubile în apă, cu excepția fluorurii de litiu. Clorura de litiu este higroscopică cristalizând cu 1, 2 sau 3 molecule de apă în funcție de temperatură. Carbonatul și fosfatul de litiu sunt insolubile în apă (Birch, 1999).

Litiul descompune apa; în aer se aprinde formând oxidul de litiu, Li_2O . Încălzit în atmosferă de hidrogen formează hidrura de litiu, LiH , care este cea mai stabilă dintre hidrurile metalelor alcaline. Litiul este singurul metal alcalin care se combină direct cu azotul la rece, formând nitrura, Li_3N ; de asemenea, se combină direct la cald cu halogenii formând halogenuri, LiX , cu sulf, formând sulfura, Li_2S , cu carbonul, formând carbura, Li_2C_2 , cu siliciul, formând siliciura, Li_6Si_2 , etc.

Litiu este cel mai mic metal cunoscut, cu o masă atomică de 6,9. În mod normal, litiul este prezent sub forma unui amestec de izotopi: 7,4% Li^6 și 92,6% Li^7 (Thellier et al, 1997). În natură, litiu există numai în stare ionică sub formă de săruri și nu este considerat a fi unul dintre elementele biologic esențiale pentru om (Birch et al, 1998; Gallicchio, 1992).

Acest metal nu prezintă un mecanism de reglare, nu are prag de eliminare, este toxic pentru organism peste doza terapeutică, nu se leagă de proteine și difuzează ușor în spațiul intra- și extracelular (Uluitu, 1991).

Litiul poate fi detectat în compușii săi datorită colorării sale caracteristice în roșu carmin la flacăra incoloră a becului de gaz și prin metode de spectroscopie. Litiul emite puternic în roșu (671 nm) și mai slab în portocaliu.

Clorura de litiu (LiCl) este o substanță cristalină, ionică, cu masa moleculară 42.39. Este anhidră și higroscopică (absoarbe apa din mediul înconjurător formând hidrați sau chiar soluții, ca și halogenurile grupei a II-a). Cristalizează cu una, două sau trei molecule de apă, în funcție de temperatură și se dizolvă în etanol și în alți compuși organici oxigenați. Clorura de litiu este mai toxică decât carbonatul de litiu și nu este folosită în tratamentul psihozelor.

Carbonatul de litiu este un compus ionic, solid (pulbere) de culoare albă, alcalin, greu solubil în apă, cu masa moleculară 73.89. Este folosit în tratamentul tulburărilor afective bipolare, depresii, manii.

General						
Nume, Simbol, Număr atomic	Litiu, Li, 3					
Seria chimică	metale alcaline					
Grupa, Perioada, Strat	1, 2, s					
Aparență	silvery white/grey					
Masă atomică	6.941 (2) g/mol					
Configurație electronică	1s ² 2s ¹					
Electroni per strat	2, 1					
Proprietăți fizice						
Stare	solid					
Densitate	0.534 g·cm ^{−3}					
Densitatea lichidului la punctul de topire	0.512 g·cm ^{−3}					
Punct de topire	453.69 K (180.54 °C, 356.97 °F)					
Punct de fierbere	1615 K (1342 °C, 2448 °F)					
Punct critic	(extrapolated) 3223 K, 67 MPa					
Căldura de fuziune	3.00 kJ·mol ^{−1}					
Căldura de vaporizare	147.1 kJ·mol ^{−1}					
Capacitate calorică	(25 °C) 24.860 J·mol ^{−1} ·K ^{−1}					
Presiunea vaporilor						
<i>P</i> /Pa	1	10	100	1 k	10 k	100 k
at <i>T</i> /K	797	885	995	1144	1337	1610
Proprietăți atomice						
Structura cristalină	cubic body centered					
Stări de oxidare	1 (strongly basic oxide)					
Electronegativitate	0.98 (Pauling scale)					
Energii de ionizare	1st: 520.2 kJ/mol					
	2nd: 7298.1 kJ/mol					
	3rd: 11815.0 kJ/mol					
Raza atomică	145 pm					
Rază atomică (calc.)	167 pm					
Rază covalentă	134 pm					
Rază Van der Waals	182 pm					
Diverse						
Ordine magnetică	nonmagnetic					
Rezistivitate electrică	(20 °C) 92.8 nΩ·m					
Conductibilitate termică	(300 K) 84.8 W·m ^{−1} ·K ^{−1}					
Expansiune termică	(25 °C) 46 μm·m ^{−1} ·K ^{−1}					
Viteza sunetului (thin rod)	(20 °C) 6000 m/s					
Modul Young	4.9 GPa					
Modul Shear	4.2 GPa					
Modul Bulk	11 GPa					
Duritate Mohs	0.6					
Izotopi						
Main article: Isotopes of lithium						
iso	NA	half-life	DM	DE (MeV)	DP	
⁶ Li	7.5%	Li is stable with 3 neutrons				
⁷ Li	92.5%	Li is stable with 4 neutrons				
⁶ Li content may be as low as 3.75% in natural samples. ⁷ Li would therefore have a content of up to 96.25%.						

Litiul ca element secundar în organism

Litiu se găsește în cantități infime în toate tipurile de sol, mai ales în fracția luteică (argiloasă), și mai puțin în fracția de sol organică, în cantități situate între 7 și 200 $\mu\text{g/g}$. Este, de asemenea, prezent în apele de suprafață, la nivele între 1 și 10 $\mu\text{g/L}$, iar în apa mării la o concentrație de 0.18 $\mu\text{g/L}$. Concentrațiile de litiu în apele subterane ajung la 500 $\mu\text{g/L}$. În unele ape de râu se ajunge la o concentrație de litiu de până la 8 mg L. Există ape minerale naturale cu cantități mari de litiu, cu nivele ce ating până la 100 mg/L.

Litiu este preluat din sol de toate plantele, deși el nu apare să fie necesar pentru creșterea și dezvoltarea lor. La nivele înalte în sol, Li este toxic pentru toate plantele, cauzând o condiție similară chlorozei. Preluarea și sensibilitatea la litiu sunt dependente de specie. Unele plante, în mod remarcabil *Cirisum arvense* și *Solanum dulcamera*, acumulează litiu de trei până la șase ori mai mult decât alte plante. Plantele halofile, ca de exemplu *Carduus arvense* și *Haloschoenus vulgaris* pot să atingă un conținut de litiu de 99,6 – 226,4 $\mu\text{g/g}$.

Litiu este relativ toxic la plantele citrice; speciile active la umbra nopții sunt în mod remarcabil mai tolerante la litiu și au un conținut de litiu de până la 1000 $\mu\text{g/g}$. Drojdiile (*Saccharomyces Cerevisiae*) preiau cantități limitate de litiu, nivelele ridicate de litiu (115-400 ppm) în mediu pot să cauzeze inhibiția creșterii. În general, mai mult litiu este preluat de plantele de pe solurile acide decât de pe cele alcaline. Aciditatea solului sporește solubilitatea elementelor metalice mai grele, nivelul litiului în plante fiind direct și semnificativ corelat cu cel al fierului, nichelului, cobaltului, magneziului și cuprului, și într-o oarecare măsură cu cel de aluminiu și cadmiu.

Litiu se găsește în cantități variabile în hrană: sursele alimentare principale sunt grânele și zarzavatul; În anumite regiuni, apa potabilă, de asemenea, furnizează cantități semnificative ale elementului. Aportul de litiu în dieta umană depinde de amplasarea și tipul de hrană consumat și variază cantitativ între 650 și 3100 μg . Urmele de litiu au fost detectate în organele umane și țesuturile fetale încă din secolul al XIX-lea, ducând la sugestia timpurie că are anumite funcții specifice în organism. Oricum, a luat un alt secol până ce s-au adus dovezi pentru rolul esențial al litiului.

Litiului ingerat sub forma sărurilor sale solubile este absorbit la nivelul intestinului subțire, virtual 100% prin canalele de Na^+ naturale și este secretat în principal la nivelul rinichilor. Litiul absorbit este în mod uniform distribuit în apa din corp, cu numai o mică diferență între nivelul celular și cel interstițial.

Studiile după autopsie a unor adulți au arătat că cerebelul reține mai mult litiu decât alte organe, urmat de encefal și rinichi. Nivelul litiului în diferite organe arată diferențe de gen inexplicabile, femeile având între 10 și 20% mai mult litiu în cerebel, encefal, rinichi și cord și 13% mai puțin Li în pancreas; Nivelul litiului în pancreas; ficat, plămâni, coaste și tiroidă a fost asemănător la ambele genuri.

În timpul dezvoltării embrionare, litiul are valori maxime în primul trimestru de sarcină și ulterior înregistrează un declin, așa cum este și cazul altor microelemente. La sfârșit trimestrului trei, concentrația de litiu a fetoșilor este de 1/3 din cea a primelor trimestre. Continutul de litiu al rinichilor, ficatului și coastelor continuă să scadă în primii cinci până la zece ani de viață, iar nivelul său în prostată continuă să scadă pe întreaga durată de viață.

Concentrația de litiu în ser este aproximativ proporțională cu aportul de litiu. La adulții primind 0.25 mM (1,74 mg) de litiu sub formă de clorură per zi pentru câteva săptămâni, de exemplu, nivelul seric al litiului crește de la un nivel de bază $0.14 \pm 0.03 \mu\text{mol/L}$ la $3.9 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$ (sau de la 0.97 ± 0.21 la $27.0 \pm 5.5 \mu\text{g/L}$). La numai jumătate de doză, adică 0.125 mM (0.87 mg) de litiu per zi, concentrația litiului în ser în stare staționară a fost de $2.6 \mu\text{mol/L}$ (18 $\mu\text{g/L}$). La doze zilnice egale de Li, greutatea și înălțimea corpului indivizilor au fost invers corelate cu nivelul seric al litiului; descreșterea concentrației litiului cu $0.57 \mu\text{mol/L}$ duce la o creștere cu 10 cm în înălțime, iar scăderea concentrației litiului cu $0.38 \mu\text{mol/L}$ determină o creștere cu 10 kg în greutate.

Nivelul seric bazal al litiului la adulți se încadrează în domeniul cuprins între 7 și 28 $\mu\text{g/L}$, corespunzând unor admisii de litiu zilnice de 385-1540 μg . Concentrația de litiu din păr reflectă admisiile medii de litiu disponibil într-o perioadă de la câteva săptămâni până la câteva luni și reprezintă o metodă neinvazivă de a determina aportul necesar de litiu în dietă. Conținutul de litiu din păr reflectă, de asemenea, nivelul de litiu la animale. Litiul din păr la adulți se află în concentrații cuprinse între 0.009 și 0.228 $\mu\text{g/g}$; valorile sunt puțin mai mari pentru femele decât pentru masculi. De la aceste date, s-a calculat că necesarul zilnic mediu de litiu este de 650 μg , domeniu în care poate varia fiind între 100 și 2645 $\mu\text{g/zi}$. Nivelul de litiu din păr crește proporțional cu doza la indivizii umani care primesc între 1000 și 2000 μg de litiu într-un supliment de dietă, ajungând la o stare de regim staționar după circa trei luni de suplimentare. Cu toate acestea, proporționalitatea nu se extinde la intrările de litiu farmacologice; prin urmare nivelul de litiu din păr nu poate să fie utilizat pentru a monitoriza conformitatea dozei la pacienții tratați cu carbonat de litiu.

În studii desfășurate între anii 1970 și 1990, șobolani și capre ținute la diete cu concentrații mici de litiu au prezentat o mortalitate mai ridicată și de asemenea anomalii de reproducere și de comportament. Deficiența în litiu la om nu a fost caracterizată, dar intrări joase de litiu prin alimentație și consumul de apă au fost asociate cu un nivel ridicat de suicid, omucideri și rate ridicate de consum de droguri și alte infracțiuni. Folosind datele privind rata de infracționalitate dintre anii 1978-1987, Schrauzer și Shrestha au observat asociații inverse semnificative statistic ($p = 0.01$) între litiul din apa consumată și ratele de omucidere, sinucidere și răpire forțată. Asociații semnificative inverse ($p = 0.01$) au fost de asemenea observate cu ratele de arestare pentru spargeri și hoție, posesie de droguri și fuga tinerilor de acasă.

Într-un studiu ulterior, nivelul litiului din părul scalpului al condamnaților violenți din California a fost de $0.028 \pm 0.029 \mu\text{g/g}$, semnificativ mai puțin decât în cazul indivizilor de control cu un nivel de litiu mediu de $0.099 \pm 0.126 \mu\text{g/g}$, deși acest fapt nu reprezintă neapărat o relație cauzală.

Efectele deficienței litiului asupra caracteristicilor de comportament au fost demonstrate în studii pe șobolani. Șobolanii cu un regim cu deficit de litiu ($0.0066 \mu\text{g Li/g}$ hrană) au arătat un nivel de comportament lipsit de reprimări față de animalele cu un regim Li-suplimentat ($0.11 \mu\text{g/g}$ hrană). Comportarea șobolanilor cu deficit de Li s-a normalizat prin suplimentarea cu litiu a hranei.

Într-un alt studiu, Klemfuss și Schrauzer au arătat că șobolanii cu un regim Li-deficient ($<0.01 \mu\text{g Li/g}$) și apă de băut având $31 \mu\text{M NaCl}$ au prezentat scăderi ale activității Wheel-running, scăderi ale răspunsului la manipulare și mai puțină agresivitate în interacțiunile sociale comparativ cu șobolanii care aveau aceeași dietă dar cu $31 \mu\text{M}$ ($215 \mu\text{g Li/L}$ de LiCl în apa potabilă).

Litiu joacă un rol special important în timpul dezvoltării embrionare timpurii așa cum evidențiază conținutul ridicat de litiu al embrionului în perioada timpurie de gestație. Studii pe animale au demonstrat că litiul joacă un rol important în expansiunea celulelor pluripotente. La șoareci, clorura de litiu a sporit numărul celulelor pluripotente și ulterior numărul celulelor precursori, iar mai târziu a crescut nivelul factorilor de creștere hematopoietici și elementele figurate din sânge.

Pentru om, dovezile existente sugerează că asigurarea aportului adecvat de Li pentru populația generală ar putea să determine un grad de sănătate sporit și beneficiile unor relații sociale normale. Argumentele experimentale sunt suficiente pentru a accepta că litiul este un element secundar esențial. Alimentația unui adult de 70 Kg trebuie să cuprindă un aport de $1000 \mu\text{g Li/Zi}$, corespunzând unor intrări de $14,3 \mu\text{g Li/kg}$ greutate corporală. Acest nivel poate fi atins printr-un regim alimentar simplu în unele regiuni Li-adequate. Pentru indivizii care trăiesc cu regimuri speciale sau pentru populații ce locuiesc în zone cu deficit de Li, suplimentarea cu litiu trebuie să răspundă acestui necesar zilnic.

O atenție specială ar trebui să fie acordată copiilor, cu nevoi potențial mai ridicate de litiu, adolescenților și mamelor care alăptează. Nevoile de litiu ar putea fi mai mari după efort fizic, în anumite boli și la pacienții în dializă. O furnizare adecvată de Li ar trebui de asemenea să fie asigurată indivizilor cu nutriție sub regim și la cei care sunt hrăniți îndelung parenteral (Schrauzer, 2002).

La om, nivelul seric endogen al litiului este normal în domeniul $0,14 - 8,6 \mu\text{M/l}$, cu un nivel maxim de $15,8 \mu\text{M/l}$. Aceste concentrații serice de litiu sunt cu 3 ordine de mărime mai mici decât cele necesare pentru tratamentul terapeutic sau profilactic. Cercetătorii bănuiesc că nivelul endogen de litiu din corpul uman are o funcție fiziologică, deși nu există încă dovezi suficiente în acest sens.

Transportul ionilor de litiu prin membrana celulară.

Intrarea de litiu în organismul uman depinde atât de alimentație cât și de folosirea de medicamente care conțin litiu. Tratamentul cu litiu nu trebuie să depășească o doză maximă cuprinsă între 15 μmol și 0,66 mmol de litiu pe zi.

După observațiile lui Cade din 1949, numeroase studii au explorat mecanismele potențiale ale acțiunii terapeutice a litiului în tratamentul maniaco-depresiei. Studiile timpurii s-au concentrat pe proprietatea litiului de a fi un cation monovalent, pe rolul său în transportul sodiului, și efectul lui asupra aspectelor fiziologice ale celulelor (Lenox et al, 1998).

Litiu poate fi transportat prin membrane în cinci moduri diferite. Dintre acestea, fluxul pasiv este cea mai importantă cale de intrare pentru litiu în celule, iar co-transportul sodiu-litiu pentru expulzarea litiului din celule. Cele cinci componente ale transportului de Li^+ sunt (Reiser și Duhm, 1982):

1. Sistemul de transport antiport Na^+ - dependent transportă Li^+ în ambele direcții prin membrana plasmatică. Această calea de transport este insensibilă la ouabaină și K^+ extern. Calea de transport prezintă trans-stimularea (accelerarea expulzării Li^+ la stimularea externă cu Na^+ și a preluării Li^+ la creșterea Na^+ intern) și cis-inhibiție micșorarea preluării Li^+ de către Na^+ extern);

2. Pompa de Na^+/K^+ mediază preluarea Li^+ dar nu și eliberarea sa din celule cu conținut fiziologic de Na^+ și K^+ . Atât Na^+ cât și K^+ extern inhibă preluarea de Li^+ de către pompă pe medii cu colină. În medii cu Na^+ , K^+ extern are un efect bifazic: în concentrații de până la 1 mM, K^+ accelerează, iar la concentrații mai mari inhibă preluarea de Li^+ uptake de către pompă;

3. Li^+ poate să intre în celulă prin canalul de Na^+ voltaj-dependent. Intrarea litiului prin această cale este stimulată cu veratridină și toxina de scorpion, stimularea fiind blocată tetrodotoxina.

4. Căile reziduale cuprind o componentă saturabilă, care este comparabilă la preluarea bazală de Na^+ , și,

5. o componentă ouabain-rezistă care determină o expulzare a Li^+ împotriva gradientului electrochimic în mediile cu colină.

Mecanismele expulzării Li^+ descrise aici explică eventual cum celulele neuronale mențin o stare stabilă a raportului nivelului de Li^+ intern și extern sub 1 în timpul expunerii cronice la o concentrație externă de 1-2 mM Li^+ .

Litiu poate să înlocuiască sodiul în sistemul de transport antiport sodiu-sodiu, deși semnificația biologică a acestui sistem continuă încă să fie neclară. Aparent, concentrația de litiu în celule nu atinge nivelele prezise de ecuația Nernst. Mai degrabă, nivelul de litiu celular este mult redus decât concentrația lui în sânge sau fluidul intercelular. Acest aspect este important pentru modelele propuse pentru mecanismul său de acțiune, aceste modele trebuind să explice efectele litiului la

concentrații celulare de 0,1 mmol/l (similare cu cele observate la pacienți aflați sub tratament cu litiu).

O ipoteză sugerează că efectele biologice ale litiului au de-a face cu rolul jucat la periferia celulei, unde, de exemplu, influențează recunoașterea celulară, mecanismele de semnalizare celulară, și anumite procese imunologice.

Litiu este un ion mic și foarte mobil, fiind dificil să se definească distribuția lui în celulele vii. Încercările s-au făcut folosind izotopii stabili ^6Li și ^7Li . Localizarea celulară folosind tehnicile nucleare a avut rezultate. Majoritatea dovezilor privind nivelul litiului celular liber au fost dependente de analizele conținutului celular și ale extrapolării datelor privind transportul de litiu. Aceste tehnici nu pot face deosebirea între litiu din celule și cel atașat la, sau prins în capcana membranelor celulare.

Studii făcute pe eritrocite umane și animale și pe celule obținute din alte surse de țesut animal au arătat că nivelul de litiu din eritrocite a fost sub 8% din cel extern după incubare într-un domeniu de concentrații externe de litiu între 2 și 40 mmol/l pentru perioade de până la trei ore. Studiile pe eritrocite, hepatocite, fibroblaste și astrocite au arătat că litiul nu se distribuie la echilibru conform potențialului membranal (în aceste exemple între -40 și -60 mV). Acest lucru poate fi datorat fie unei permeabilități scăzute a membranei, fie unui mecanism alternativ de ejecție a ionului din celulă.

La ora actuală, nu este posibilă determinarea concentrațiilor de litiu în celulele iritabile. Un număr de canale ionice sunt cunoscute a fi acceptoare de litiu cu relativă ușurință și în condiții ideale celulele prezintă curenți semnificativi de litiu. Ehrlich și Diamond au sugerat că prin calculul ecuației Nernst ar trebui să fie un exces înzecit de litiu într-o celulă iritabilă, comparativ cu cel exterior, menținând potențialul normal. În realitate nu a fost posibil să se detecteze un exces de litiu mai mare de patru ori.

Există date care sugerează că celulele din creier nu acumulează mai mult litiu decât alte celule somatice. Există o rezistență semnificativ mai mare decât s-a crezut inițial la influxul de litiu prin membranele celulare.

Un studiu realizat de Gow și Ellis (1990) utilizând micro-electrozi cu ioni selectivi sugerează că în fibrele Purkinje perfuzate cu o soluție de litiu-Tyrode, cu 70 mmol/L litiu, nivelul intracelular maxim de litiu atinge 28 mmol/l ceea ce reflectă descreșterea concentrației de potasiu.

Acesta sugerează că excesul celular absolut determinat teoretic de Ehrlich și Diamond (1983) ar putea să nu existe în realitate iar rezultatele obținute de Gow și Ellis sugerează că este mai degrabă o proporție mai mare de litiu în celulele iritabile la nivele externe de litiu înalte decât în celulele non-excitabile la concentrații externe scăzute, raportul intracelular/extracelular al nivelului de litiu fiind tot subunitar.

Cazul preluării semnificative de litiu în celule, chiar și în celulele active electric, nu este suficient dovedit pentru a fi considerat cert și reprezintă mai degrabă un caracter variabil, aspect frecvent ignorat în conceperea modelelor de acțiune farmacologică a litiului. Cel mai multe teorii privind acțiunea litiului presupun o concentrație semnificativă a ionului de litiu în compartimentul fluidului intercelular.

Intenalizarea litiului în celule. Litiul utilizează, pentru intrarea în celulă, proteine transportoare implicate în transportul sodiului și potasiului, înlocuindu-i pe aceștia. Principalele căi de intrare a litiului în celule sunt canalele de sodiu și schimbătorul de Na/H. Ambele sunt proteine transportoare inhibate de amilorid (Lenox și al., 1998).

Canalele de sodiu au rol în transportul sodiului de la exteriorul la interiorul celulei, în sensul gradientului de concentrație. Datorită permeabilității aproximativ egale a acestor canale pentru sodiu și litiu, ionul de litiu le poate utiliza pentru a pătrunde în celulă fără consum energetic. Concentrația litiului crește de 5-10 ori la nivelul dendritelor în urma unei salve de stimuli, aceasta explicându-se prin deschiderea unui număr mare de canale de sodiu în timpul potențialului de acțiune (Lenox și al., 1998).

Numeroase tipuri celulare prezintă în membrană schimbătorul de Na/H, în principal cele din segmentul proximal al nefronului. Cu toate că viteza maximă de transport a schimbătorului pentru litiu este de două ori mai mică decât cea pentru sodiu, acesta reprezintă o cale majoră de intrare a litiului în celule (Timmer și Sands, 1999).

Cotransportul de Na-K-2Cl se găsește în membrana apicală a celulelor de la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henle și este inhibat de furosemid (Lenox și Hahn, 2000). Litiul pătrunde în celulă, substituind ionul de sodiu, dar randamentul transportului diferă în funcție de țesut și de specie.

Cotransportorii dependenți de sodiu transportă activ aminoacizi, glucoză, grupări fosfat și alte molecule mari în interiorul celulei, simport cu un ion de sodiu, activând cotransportorii cu randamente diferite în funcție de localizare. Efectul este de acumulare a litiului în concentrații mai mari la nivelul organelor ce prezintă un număr ridicat al cotransportorilor în celulă (Timmer și Sands, 1999).

Exportul extracelular al litiului. Concentrațiile de litiu nu se echilibrează în mod pasiv prin membrană. Transportul litiului în exteriorul celulei se face cu consum de energie. Acest fapt este dovedit de diferențele apărute între raportul concentrațiilor celulă-plasmă în situația ipotetică a unei echilibrări pasive și raportul concentrațiilor determinat in vivo. Căile de ieșire sunt mult mai limitate decât cele de intrare, ceea ce conduce la acumulare de litiu în celule (Timmer și Sands, 1999).

Deși este foarte răspândită în membrana celulară, ATP-aza de Na/K nu este implicată în transportul litiului. Studiile pe eritrocite au dovedit că afinitatea ATP-azei pentru litiu este cel puțin cu un ordin de mărime mai mică decât cea pentru sodiu sau potasiu. Aceasta are ca rezultat incapacitatea legării litiului la situsurile pentru sodiu ale ATP-azei (Timmer și Sands, 1999).

Unele studii au corelat însă nivelurile crescute de sodiu din celulele pacienților aflați în faza depresivă a psihozelor bipolare și unipolare cu scăderea activității pompei de Na/K. Deoarece concentrațiile sodiului liber tind să fie egale de cele ale calciului liber, activitatea scăzută a ATP-azei poate fi responsabilă pentru concentrațiile

intracelulare mari de calciu găsite în celulele din sângele periferic al bolnavilor cu depresie. (Lenox și Hahn, 2000).

La pacienții tratați cu litiu, activitatea ATP-azei de Na/K a crescut, fiind în concordanță cu constatarea reducerii concentrației intracelulare de calciu și de sodiu după tratament. Implicarea ATP-azei de Na/K în reglarea concentrațiilor de litiu prin membrană este încă incertă (Lenox și Hahn, 2000).

Litiul poate părăsi celula prin sistemul antiport Na/Li (schimbătorul de Na/Na sau Li/Li). Acesta poate transporta sodiu contra sodiu, litiu contra litiu și mai ales sodiu contra litiu. A fost evidențiat în membrana eritrocitară, dar nu a fost descris încă și la nivelul celulelor renale. Afinitatea pentru litiu este de 15-18 ori mai mare decât cea pentru sodiu. Pe fața externă, concentrația de sodiu este mare și transportul leagă sodiul pe care-l transportă în interiorul celulei. Aici, concentrația internă de sodiu este mai mică și proteina leagă preferențial litiul, pe care îl transportă la exterior. Acest transport se realizează cu consum energetic și este, probabil, o reacție secundară la un alt proces, deoarece altfel nu poate fi explicată necesitatea celulei de a efectua schimburi electroneutre (Timmer și Sands, 1999).

Principalele proteine transportoare care participă la homeostazia litiului sunt canalele de sodiu și transportul de litiu-sodiu. Aceleași mecanisme de transport funcționează și la nivel renal în reabsorbția litiului de la nivelul tubului colector și al segmentului proximal. Aproximativ 60% din litiul filtrat este reabsorbit în segmentul proximal prin intermediul proteinelor transportoare. Reabsorbția pasivă a litiului pe cale paracelulară este puțin probabilă (Timmer și Sands, 1999), datorită potențialului său electrochimic scăzut la nivelul segmentului proximal. Segmentul proximal nu prezintă o permeabilitate deosebită pentru litiu, aceasta fiind egală cu cea a sodiului, excluzând posibilitatea unui transport pasiv bazat pe permeabilitate crescută pentru litiu (Timmer și Sands, 1999).

Reabsorbția pe cale transcelulară a litiului nu este pe deplin elucidată. Transportul prin membrana apicală se realizează prin intermediul schimbătorului de Na/H și prin cotransportorii dependenți de sodiu. Ieșirea litiului din celulă în plasmă prin membrana bazolaterală nu se poate realiza pasiv datorită permeabilității scăzute a acesteia pentru ionii de litiu și sodiu. Se presupune existența la nivelul membranei bazolaterale a unui transportor de tipul schimbătorului Na/Li. Analiza concentrațiilor intracelulare ale litiului și sodiului la pacienții cu tulburări afective au condus la ipoteza că patogenia tulburărilor afective poate fi corelată cu disfuncționalități ale transportului prin membrana celulară. Litiul intervine în reglarea concentrațiilor intracelulare de sodiu și calciu, acționând asupra proteinelor de transport.

Litiul și activitatea electrică a membranei celulare

Trei regiuni diferite ale sistemului nervos central al vertebratelor menținute *in vitro* (măduva spinării de broască, scoarța cerebrală olfactivă și hipocampusul porcilor de guinea) pot fi utilizate pentru a investiga felul în care Li^+ influențează potențialul de membrană, rezistența membranelor, potențialul de acțiune, potențialul sinaptic și distribuția trans-membranară a K^+ în neuroni și celule gliale.

Ținând seama de acțiunea terapeutică a Li^+ în maniaco-depresie, un efort special a fost să se determine concentrația pragului de sensibilitate pentru acțiunea Li^+ asupra parametrilor electro-membranari. S-a observat că depolarizarea membranei este indusă de Li^+ atât neuronilor cât și celulelor gliale, determinând o scădere a amplitudinii potențialului de acțiune, o facilitare a potențialului postsinaptic excitator monosinaptic și o depresie a reflexelor polisinaptice.

Rezistența membranelor a neuronilor nu este schimbată. Li^+ induce de asemenea o creștere a concentrației potasiului extracelular și o scădere a potasiului intracelular. Mai mult, în prezența Li^+ se observă o încetinire a recuperării potențialului membranelor al neuronilor și celulelor gliale și a concentrației extracelulare a potasiului după stimularea repetitivă a sinapsei.

Pragul de sensibilitate al concentrației de Li^+ pentru efecte sale este sub 5 mmol/l în măduva spinării de broască și sub 2 mmol/l în scoarța cerebrală olfactivă și hipocampusul porcilor de guinea. Mecanismul de bază pentru acțiunea Li^+ ar putea fi o interacțiune cu funcția de transport a pompei Na^+/K^+ .

Pe lângă o posibilă acțiune asupra metabolismului neurotransmițătorilor și a receptorilor lor, există mai multe indicații că Li^+ poate să interacționeze cu distribuția și transportul de potasiu și sodiu în sistemul nervos central. Li^+ determină o scădere a concentrației K^+ pe feliile de creier. Ullrich et al. au descris o creștere a concentrației extracelulare de K^+ în cerebelul șobolanilor care au fost continuu tratați cu Li^+ . Mai mult, Li^+ inhibă preluarea K^+ de către feliile de creier după o perioadă de incubare anaerobă și de asemenea preluarea K^+ în culturile primare de astrocite. Complementar acestor observații este interacțiunea Li^+ cu pompa electrogenă de Na^+/K^+ , fapt demonstrat de scăderea sau blocarea hiperpolarizării membranei neuronale după stimularea repetitivă a vagului la șobolan sau la iepure, a nervului optic de amfibian, a receptorului de întindere la racul de râu și a aferenței primare a măduvei spinării la broaște. Ultimul efect a fost investigat în special folosind concentrații mari de Li^+ , dar a fost observat și în domeniul terapeutic.

Aplicarea de LiCl în soluția de perfuzie, atât prin înlocuirea equimolară a unei concentrații de NaCl cât și prin adăugarea ei la salinitatea normală, duce la creșterea concentrației extracelulare de K^+ . Mai multe experimente au demonstrat că acele schimbări de voltaj măsurate cu electrozii sensibil la ionul de K^+ în prezența Li^+ au fost într-adevăr cauzate de o creștere a $[\text{K}^+]_e$. Li^+ are de asemenea o influență asupra fazei de refacere a $[\text{K}^+]_e$ după stimularea sinaptică repetitivă.

Li^+ induce o depolarizare membranară a motoneuronilor spinali la broască și a neuronilor scoarței cerebrale olfactive la porcii de guinea. Motoneuronii spinali de broască nu au arătat nici o schimbare clară a potențialului de membrană la 5 mmol/l LiCl , pe când 15 mmol/l LiCl creează o depolarizare de 3,2 mV. Li^+ are o acțiune rapidă, iar recuperarea membranei după depolarizarea indusă de Li^+ poate fi observată în câteva minute după spălarea cu soluție normală -Ringer. În neuronii scoarței cerebrale olfactive, o depolarizare membranară clară a fost măsurată. Această depolarizare este dependentă de concentrație și fluctuează între 2,5 și 5 mV la 5 mmol/l Li^+ , și între 6 și 8 mV la 15 mmol/l Li^+ .

În măduva spinării, o hiperpolarizare membranară post-tetanică a motoneuronilor este observată după stimularea repetitivă a rădăcinii dorsale (10-20 Hz; 10-20 s). Este foarte posibil ca această hiperpolarizare să rezulte din activarea unei pompe electrogene de Na^+/K^+ . 15 mmol/l LiCl reduce sau chiar abolește această hiperpolarizarea membranară post-tetanică. În plus, se produce o depolarizare membranară și o creștere a potențialelor sinaptice spontane. De asemenea, și în scoarța cerebrală olfactivă se poate observa o schimbare în comportarea post-tetanică a neuronilor indusă de Li^+ . În contrast cu aspectul uniform al hiperpolarizării post-tetanice în motoneuronii de la broască, la neuronii scoarței cerebrale olfactive se observă o variabilitate mult mai mare a fazele de recuperare post-tetanică.

Efectele Li^+ pe celulele gliale au fost investigate folosind felii ale scoarței cerebrale olfactive. Acțiunea litiului are drept rezultat o depolarizare membranară și încetinirea fazei de recuperare a potențialului de membrană după stimularea repetitivă. O depolarizare de $2,2 \pm 1$ mV a membranei se observă la 5 mmol/l Li^+ .

S-a arătat că 15 mmol/l Li^+ reduce amplitudinea reflexelor polisinpactice și sporește frecvența activității sinaptice spontane în măduva spinării izolată de broască. Ambele efecte sunt imitate de o creștere a concentrației de potasiului extracelular de la 3,6 la 4,6 mmol/l. Efectele litiului asupra CNS sunt datorate unei schimbări a homeostaziei potasiului care stă la baza unei depolarizări membranare.

Efectele litiului asupra activității electrice membranare și distribuției ionilor de potasiu în măduva spinării la broască, în scoarța cerebrală olfactivă și hipocampusul porcilor de guinea este consecința unei interacțiuni a ionilor de Li^+ cu funcția de transport a pompei de Na^+/K^+ (Grafe et al., 1983).

Li^+ poate avea 3 site-uri de acțiune asupra pompei de Na^+/K^+ :

a) Li^+ poate concura cu K^+ pentru o un site comun extracelular. Această posibilitate este sprijinită de argumentul că preluarea intracelulară de Li^+ depinde de concentrația extracelulară a K^+ .

b) influxul de Li^+ în neuron poate să scadă concentrația liberă intracelulară de Na^+ și în felul acesta să aibă drept rezultat o stimulare redusă a pompei de Na^+/K^+ .

c) o a treia posibilitate este ca Li^+ să schimbe electrogenitatea pompei de Na^+/K^+ la o modalitate electroneutră de pompare K^+/K^+ , așa cum a sugerat Duhm.

Litiul și ciclul fosfo-inositidic

Mecanismul molecular de acțiune al litiului nu este cunoscut. Există mai multe ipoteze privind acțiunea litiului la nivel molecular. Fiecare ipoteză implică o enzimă țintă, asupra căreia litiul exercită o acțiune directă. Aceste enzime sunt exprimate pe suprafețe întinse, folosesc un ion metalic pentru cataliză și sunt inhibitate de către litiu într-o manieră necompetitivă prin înlocuirea unui cation bivalent (Klei și Phiel, 2001).

Pentru a putea fi considerată țintă directă a litiului, o enzimă trebuie să îndeplinească o serie de condiții (Klein și Phiel, 2001):

- Să fie sensibilă numai la acțiunea directă a litiului și nu a altor cationi monovalenți;
- Să fie sensibilă *in vivo* la concentrații fiziologice ale litiului;
- Mutațiile „loss of function” ale genei ce codifică enzima respectivă trebuie să fie fenocopiate de expunerea la litiu;
- Inhibitorii alternativi ai enzimei trebuie să reproducă acțiunea litiului;
- Efectul litiului asupra enzimei trebuie să fie reversibil prin anumite modulări ale componentelor în aval de țintă;
- O formă rezistentă a moleculei la acțiunea litiului trebuie să inhibe *in vivo* efectul Li^+ .

Una dintre enzimele țintă este inozitol monofosfataza. Această enzimă este implicată în regenerarea inozitolului (Klein și Phiel, 2001). Monofosfataza ocupă o poziție cheie în mecanismul homeostatic al inozitolului deoarece se află la confluența a două căi distincte implicate în menținerea nivelelor intracelulare de inozitol: refacerea inozitolului datorită scindării activate a inozitidelor și o cale separată pentru sinteza *de novo* a inozitolului din glucoză (Fig. 3).

Sărurile de litiu inhibă necompetitiv enzimele ceea ce înseamnă că se leagă numai de complexul enzimă-substrat (Berridge et al, 1989).

Efectul net al inhibării metabolismului inozitol fosfaților constă în suprimarea reciclării inozitolului datorită hidrolizei inozitol fosfaților intermediari. În timpul tratamentului cronic cu săruri de litiu are loc o acumulare a trei inozitol monofosfați (inozitol 1 fosfat, inozitol 3 fosfat, inozitol 4 fosfat), a inozitol 1,4 bifosfat și a inozitol 1,3,4 trifosfat (Einat et al, 1998).

Deoarece pentru acțiunea de stabilizare a maladiei este necesită o perioadă de lag și nu se produce revenirea acesteia imediat după întreruperea tratamentului, se crede că mecanismul de acțiune al ionului de litiu implică efecte pe termen lung (Nonaka et al, 1998).

Litiul inhibă inozitol monofosfataza, sistând refacerea resurselor celulare de inozitol. Inozitolul este precursor în sinteza fosfatidil-inozitol bifosfatului care este un element cheie în desfășurarea căii de semnalizare a fosfoinozitidelor.

Epuizarea resurselor interne de inozitol determinată de acțiunea litiului conduce, în final, la blocarea semnalizării pe această cale (Klein și Phiel, 2001).

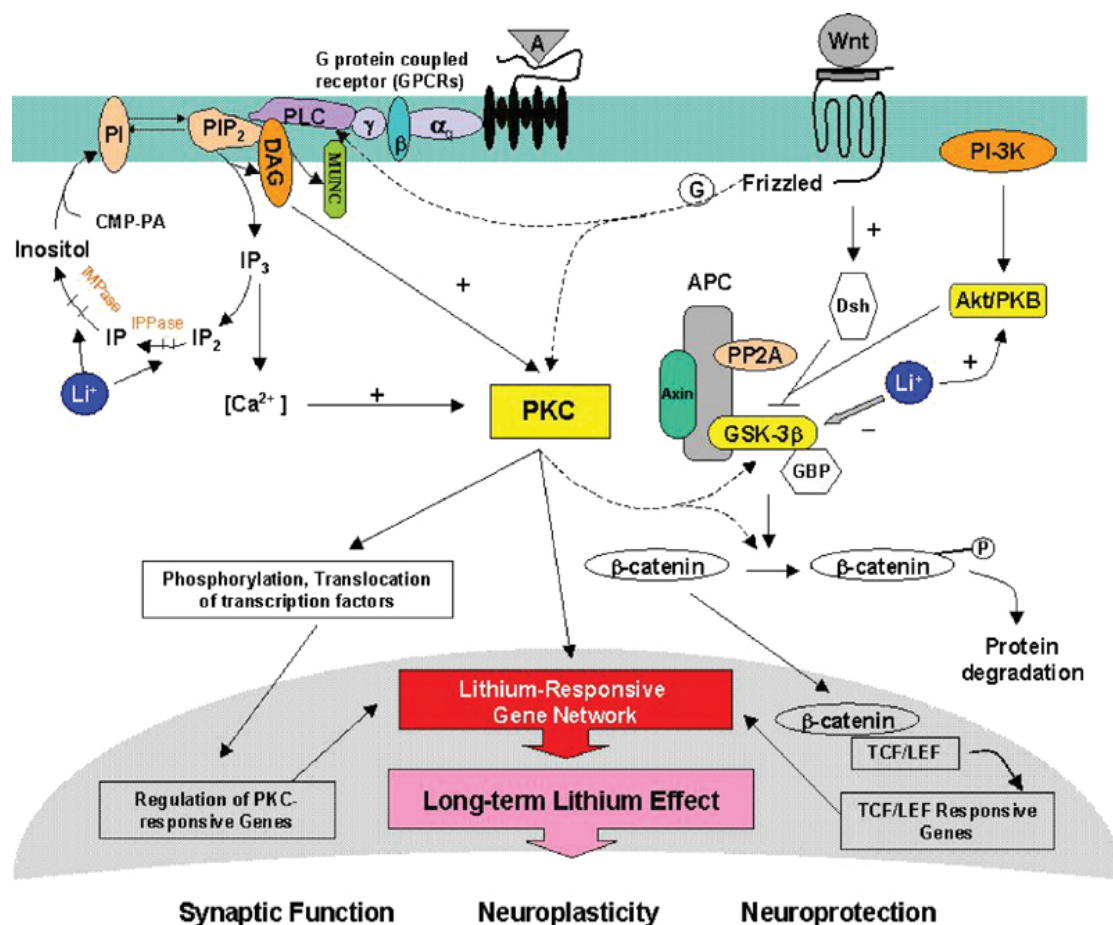


Figura 3. Mecanismele celulare ale acțiunii litiului la nivel celular

Localizarea și structura genei inozitol monofosfatazei

La om există două gene responsabile cu sinteza inozitol monofosfatazei IMPA1 și IMPA2 (Detera-Wadleigh, 2001):

1. IMPA1 a fost clonată în 1992 și este localizată pe cromozomul 8. Are o mărime de 25kpb și prezintă nouă exoni.
2. IMPA2 are o lungime de 27Kpb și se află pe brațul scurt al cromozomului 18. La fel ca și IMPA1, prezintă nouă exoni.

Structura inozitol monofosfatazei: Inozitol monofosfataza este o proteină dimerică alcătuită din lanțuri polipeptidice identice formate din 273 de resturi de aminoacizi. Enzima prezintă două situsuri catalitice active de legare a unui ion metalic. Fiecare unitate a homodimerului este alcătuită dintr-o succesiune alternativă de structuri β pliate și perechi de α helixuri dispuse în cinci straturi. Perechea centrală de α helixuri este flancată de două structuri β pliate antiparalele, alcătuiind miezul enzimei mărginit de două perechi de $\alpha^*\beta^*\alpha^*\beta^*\alpha$.

Calea de semnalizare a fosfoinozitidelor

Legarea ligandului la nivelul receptorilor căii duce la activarea proteinei G, care activează fosfolipaza C_  ce hidrolizează fosfatidilinozitol bifosfatul (PIP₂).

Fosfatidilinozitol bifosfatul este localizat în stratul intern al membranei plasmatică. Hidroliza acestuia conduce la formarea a doi mesageri secundari: diacilglicerolul (DAG)  i inozitoltrifosfatul (IP₃).

Inozitol trifosfatul este o moleculă hidrosolubilă, care p r se te membrana  i se leagă la nivelul canalelor de calciu din reticulul endoplasmatic. Prin această legare induce activarea canalelor care activează calciu în citosol. Reglarea eliberării de calciu se face prin feedback pozitiv, prin care ionii de calciu elibera i în citosol se pot lega la canal, cresc nd viteza de eliberare. Există două mecanisme de stopare a eliberării de calciu:

- Calciul intrat în citosol este rapid pompat afară din celulă;
- Inozitol trifosfatul este defosforilat rapid de către fosfataze la inozitol.

La acest nivel acționează  i inozitol monofosfataza, catalizând transformarea inozitol-monofosfatului în inozitol.

Diacilglicerolul prezintă două roluri distincte în semnalizare:

- Este clivat în continuare la acid arahidonic, care poate ac iona ca mesager sau poate fi utilizat ca precursor în sinteza eicosanoidelor;
- Fosforileaz  o serin-treonin kinază numită protein kinaza C (PKC).

Activitatea PKC depinde de nivelurile crescute de calciu induse de inozitol trifosfat. PKC este localizată în special în creier, unde intervine în reglarea excitabilit  i membranei plasmatică neuronale prin fosforilarea canalelor ionice.

Protein kinaza C crește viteza de transcriere a anumitor gene, ac ion nd pe două căii:

- Declan eaz  o reac ie de fosforilare în lan , care se finalizează cu activarea unor factori transcrip ionali;
- Fosforileaz  o proteină inhibitoare, eliber nd un factor transcrip ional citoplasmatic, care pătrunde în nucleu  i stimulează transcrierea anumitor gene.

Acțiunea litiului asupra căii de semnalizare a fosfoinozitidelor

Litiul blochează calea de semnalizare a fosfoinozitidelor prin inhibarea inozitol monofosfatazei, cu următoarele consecin e:

1. creșterea cantități de inozitol monofosfat;
2. scăderea cantități endogene de inozitol;
3. scăderea sintezei de fosfatidilinozitol bifosfat;
4. blocarea semnalizării prin intermediul DAG  i IP₃;
5. blocarea activități PKC;
6. lipsa activării sau eliberării factorilor transcrip ionali.
7. blocarea transcrierii genelor.

Litiul este un inhibitor necompetitiv al al IMP-azei, eficacitatea inhibi iei cresc nd direct propor ional cu concentrația substratului (Klein  i Phiel, 2001). Cu c t

concentrația este mai mare, cu atât efectul litiului este mai puternic. Aceasta are drept consecință faptul că efectele inhibitorii ale litiului nu pot fi înlăturate prin creșterea concentrației substratului. Caracterul de inhibitor necompetitiv explică și lipsa efectelor tratamentului cu litiu asupra stării psihice a subiecților sănătoși (Klein și Phiel, 2001).

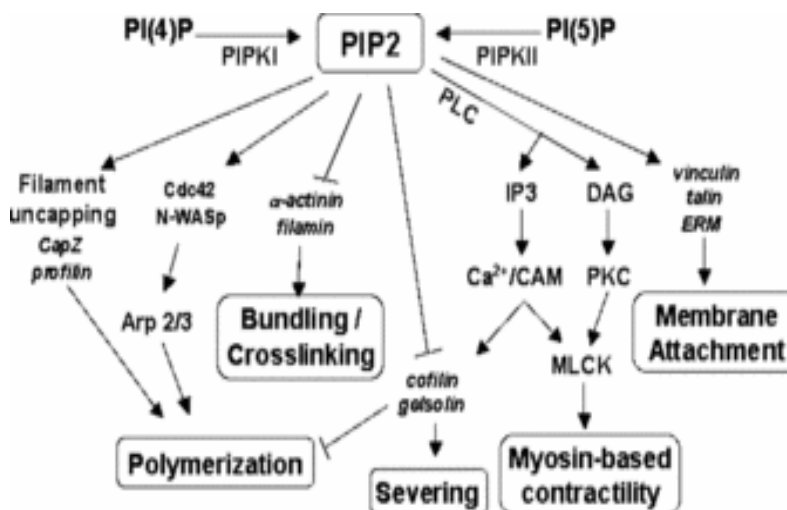


Figura 4. Calea de semnalizare PIP2

Argumente ce susțin inozitol monofosfataza ca enzimă țintă pentru acțiunea litiului.

Enzima este sensibilă la litiu *in vivo* (Klein și Phiel, 2001).

Efectul litiului este reversibil. Experimental s-a observat că injectarea de mio-inozitol la embrionii de găină anulează efectul litiului de inhibare a vasculogenezei (Giles și Bannigam, 1999). De asemenea, coinjecția de litiu cu inozitol previne apariția efectelor teratogene la embrionii de *Xenopus* (Klein și Phiel, 2001).

Expunerea embrionilor de *Xenopus laevis* la doze teratogene de litiu inhibă *in vivo* inozitol monofosfataza (Klein și Phiel, 2001). La *Dictyostellium*, rezerva de inozitol scade cu 20% în urma aceluiași tratament (Klein și Phiel, 2001).

Litiul în doze terapeutice poate determina, la mamifere, scăderea concentrațiilor de inozitol în anumite teritorii din creier foarte sensibile la inhibarea inozitol monofosfatazei (Klein și Phiel, 2001).

Argumente împotriva inozitol monofosfatazei ca enzimă țintă

În pofida rezultatelor experimentale care susțin ipoteza, inhibiția inozitol monofosfatazei nu este suficientă pentru a explica efectele induse de litiu în dezvoltare (Klein și Melton, 1996).

Bifosfonații sunt inhibitori alternativi ai inozitol monofosfatazei de o mie de ori mai puternici decât litiul. Deși inactivează complet inozitol monofosfataza *in vivo* bifosfonații nu induc dorsalizarea embrionilor de *Xenopus*, spre deosebire de litiu.

Mutația „loss of function” a fosfolipazei C blochează calea de semnalizare a fosfoinozitidelor fără a induce efectele provocate de litium asupra dezvoltării la *Dictyostellium* (Klein și Phiel, 2001)

La mamifere, concentrațiile terapeutice de litium nu produc scăderea cantității de inozitol. Scăderea concentrației inozitolului, fosfatidilinozitol bifosfatului și a inozitol trifosfatului se observă doar la administrarea de doze toxice.

Alte fosfomonoesteraze inhibate de litium.

Prin analiza comparativă a structurilor terțiare ale unor fosfomonoesteraze, a fost evidențiată o secvență consens implicată în legarea ionului metalic. Acest domeniu are rol în cataliză și la nivelul său are loc legarea ionului de litium. Secvența a fost identificată inițial la inozitol monofosfatază, inozitol polifosfat 1-fosfatază (IPP-aza) și fructozo 1,6 bifosfatază, ulterior fiind descoperită și la alte fosfomonoesteraze: Hal2p din drojdii, SAL 1 din plante superioare, CysQ din bacterii sau bifosfat 3'nucleotidazele de la mamifere (Klein și Phiel, 2001).

Existența regiunii consens demonstrează originea comună a acestor enzime. Toate aceste enzime sunt sensibile la acțiunea litiului.

Gena pentru inozitol polifosfat 1-fosfatază umană a fost clonată în 1992 și este localizată pe brațul lung al cromozomului 2 în regiunea 2p32. Gena are o lungime de 25kpb și prezintă 6 exoni. IPP-aza catalizează eliberarea unei grupări fosfat din inozitol trifosfat sau din inozitol bifosfat (Klein și Phiel, 2001).

Acțiunea inhibitoare a enzimei a fost pusă în evidență la nivelul joncțiunilor neuromusculare la *Drosophila*. Efectele expunerii la litium fenocopiază mutația genei pentru IPP-ază, amândouă conducând la anomalii în funcționarea veziculelor sinaptice. Embrionii mutanți sunt viabili, demonstrând existența unor căi alternative compensatoare care reglează cantitatea de inozitol disponibilă din celulă.

HAL2 a fost identificată la *Saccharomice cerevisiae*. Supraexprimarea genei conferă rezistență la salinități ridicate. HAL2 îndepărtează o grupare 3'-P de la adenzin 3', 5' bifosfat. Ea este inhibată de concentrații foarte mici de litium, ceea ce conduce la acumularea în celulă a adenzin bifosfatului, care va bloca sulfotransferazele și enzimele cu rol în procesarea ARN (Klein și Phiel, 2001).

Bifosfat 3'-nucleotidaza acționează tot prin intermediul adenzin bifosfatului; este dependentă de magneziu și este inhibată necompetitiv de către litium. Se presupune că inactivarea enzimei ar sta la baza diabetului insipid nefrogen produs de litium.

Fosfomonoesterazele catalizează diverse căi metabolice, în principal calea de semnalizare a fosfoinozitidelor, gluconeogeneza, reglarea toleranței la sare și procesarea ARN. Implicarea fosfomonoesterazelor în toate aceste căi metabolice explică multiplele efecte ale litiului.

Litiul și GSK-3 β

Tratamentul cu litiu produce schimbări similare activării ectopice a căii de semnalizare Wnt (Klein și Melton, 1996; Klein și al., 1997; Klein și Phiel, 2001). Enzima considerată ca țintă a acțiunii litiului este glicogen sintetază-kinaza 3 β (GSK-3 β). Litiul inhibă direct enzima *in vivo* și *in vitro*.

Calea de semnalizare Wnt este implicată în formarea mezodermului la vertebrate, inducția neurală și în modelul de formare al membrului. Componentele căii de semnalizare sunt: ligandul Wnt, receptorul Frizzled și mediatorii intracelulari: dishevelled, GSK-3 β și β -catenin (Hedgepeth et al., 1997).

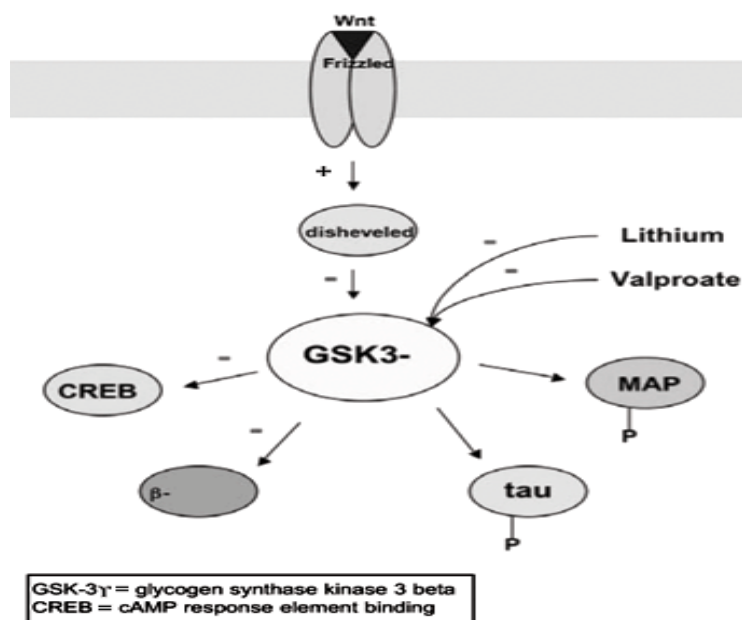


Figura 5. Calea de semnalizare Wnt

Există mai multe gene Wnt care codifică proteine semnal extracelulare bogate în cisteină. De exemplu gena Wnt7A este implicată în remodelarea axonală prin creșterea concentrației de sinapsin I în neuronii cerebelului. (Williams și Harwood, 2000).

Frizzled este receptorul căii. Legătura dintre receptorii Frizzled și calea de semnalizare Wnt a fost pusă în evidență la *Drosophila*. Receptorul este format din șapte domenii transmembranare, similar receptorilor cuplați cu proteina G, cu care însă nu prezintă omologie de secvență. Activarea receptorilor Frizzled conduce la activarea Dishevelled.

Dishevelled este activată prin fosforilarea resturilor de serină și treonină, enzima responsabilă de activare fiind necunoscută.

GSK-3 β (Zeste-white sau Shaggy) este o serin-treonin kinază componentă a căii de semnalizare Wnt. Prezintă un domeniu catalitic specific acestor kinaze, legat de o

regiune neobișnuit de bogată în glicină, serină și alanină. Gena se află pe brațul lung al cromozomului 3, în regiunea q13.3.

Gena *Shaggy* de la *Drosophila* are transcripti multipli generați prin splicing alternativ. În urma acestui proces, rezultă cinci proteine diferite. Activarea căii Wnt inhibă activitatea GSK-3 β care nu mai poate fosforila β -catenina.

Armadillo (β -catenina) prezintă două funcții:

- este o proteină asociată cu domeniul citoplasmatic al caderinelor E și mediază interacțiunea acestora cu filamentele de actină, participând la adeziunea celulară;
- se află liber în citoplasmă, participând la calea de semnalizare Wnt.

Armadillo prezintă un domeniu N –terminal omolog în proporție de 43% cu plakoglobina umană, 13 repetiții centrale de 42 de aminoacizi, identice în proporție de 70% cu plakoglobina și un domeniu N-terminal bogat în glicină și prolină în proporție de 36% identic cu plakoglobina.

β -catenin induce formarea axelor la embrionii de *Xenopus* prin intermediul factorului transcripțional XTcf – 3 (Pangolin).

Pangolin este un factor transcripțional cu domeniu HMG implicat în semnalizarea Wnt. Pangolin și omologii săi de la vertebrate interacționează cu Armadillo (β -catenin) și sunt transportați împreună cu acesta în nucleu unde își exercită acțiunea.

APC este o proteină supresoare tumorală, a cărei mutație determină apariția de numeroși polipi de-a lungul colonului. În timp, acești polipi se malignizează. Proteina normală se leagă de β -catenin, fiind implicată în calea Wnt.

Axin este o proteină care se leagă de β -catenin pentru a bloca semnalizarea Wnt. În lipsa ligandului, GSK-3 β este activă și fosforilează Axin, care fosforilată leagă β -catenin într-un complex Axin-GSK-3 β . La nivelul acestui complex, β -catenin este fosforilată de către GSK-3 β , devenind ținta degradării. În acest caz, factorii transcripționali de tip Pangolin sunt acetilați și asociați cu corepresorul Grucho.

În prezența ligandului, receptorii Frizzled sunt activați și vor activa Dishevelled. GSK-3 β este inactivată și PP2A (*protein phosphatase 2A*) defosforilează Axin, care, defosforilat, nu mai are capacitatea de legare a β -catenin, ce nu va mai fi deci fosforilată. β -catenin se va acumula în citoplasmă, va interfera cu acetilarea factorilor transcripționali din familia Tcf/Lef și va media desprinderea de corepresorul Grucho (Klein și al., 1997).

Litiul blochează GSK-3 β , cauzând efecte similare stimulării Wnt. Blocarea GSK-3 β duce la creșterea concentrației citoplasmatică de β -catenin și la activarea transcrierii genelor.

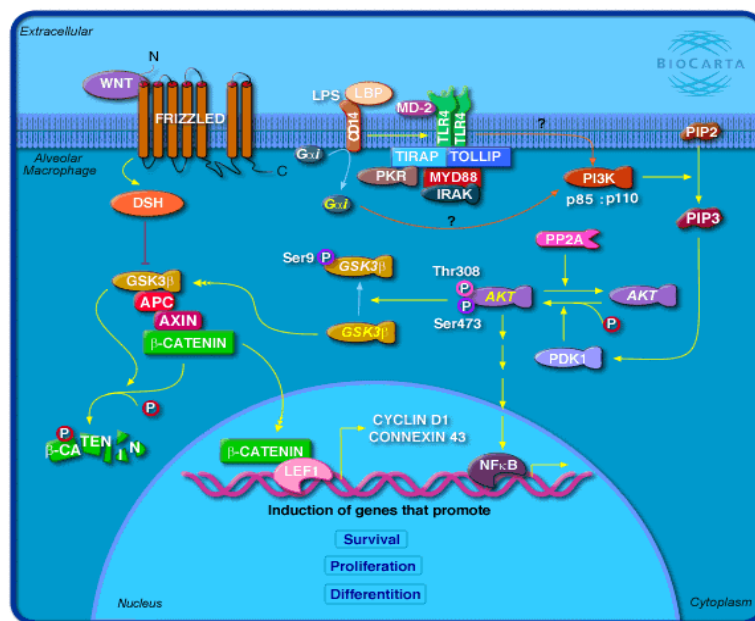


Figura 6. Acțiunea litiului la nivel celular

Argumente în favoarea acțiunii litiului asupra GSK-3β.

Litiul inhibă activitatea GSK-3β *in vivo* și *in vitro* în dozele incluse în intervalul terapeutic al psihozelor bipolare. Clorura de litiu (doză de 2mM) și acetatul de litiu reduc activitatea GSK-3β la jumătate. Aceste rezultate demonstrează că litiul este unicul cation monovalent capabil să inhibe activitatea GSK-3β *in vitro*.

Litiul este un inhibitor necompetitiv al GSK-3β raportat la substrat, dar competitiv, raportat la magneziu. Litiul își exercită efectele asupra GSK-3β provenită de la specii diferite. Expunerea culturilor de celule epiteliale mamaliene precum și a ovocitelor și embrionilor de *Xenopus* sau arici de mare la litiu a determinat acumularea de -β-catenin urmată de translocarea acesteia în nucleu și activarea căii de semnalizare Wnt, ceea ce determină dorsalizarea embrionilor.

Oinjectarea de mio-inozitol cu litiu previne dorsalizarea embrionilor de *Xenopus*, ceea ce evidențiază posibilitatea implicării inozitolului în activarea indirectă a GSK-3β (Klein și Melton, 1996).

Inhibitori alternativi ai GSK-3β precum GBP (GSK-3 binding protein) inhibă fosforilarea proteinei tau și determină dorsalizarea embrionilor de *Xenopus*, efecte identice cu cele produse de administrarea litiului. Un alt inhibitor al GSK-3β sunt fragmentele de Axin. Inhibarea activității enzimatice prin legarea fragmentelor de Axin conduce la efecte identice cu cele ale acțiunii litiului (Klein și Phiel, 2001).

Toate aceste rezultate au demonstrat că GSK-3β reprezintă o țintă directă a acțiunii litiului. Prin acțiunea inhibitoare pe care o exercită asupra acesteia, litiul determină activarea căii de semnalizare Wnt soldată cu multiple efecte în dezvoltare.

Acțiunea litiului asupra altor căi de semnalizare

Au fost avansate și alte ipoteze pentru a explica mecanismul de acțiune al litiului, de exemplu, perturbarea fluxului ionic prin membrane sau inhibarea funcției proteinei G trimerice. Numeroase studii au demonstrat că litiul interferează cu transmiterea semnalului prin receptorii cuplați cu proteina G. Litiul acționează asupra căilor de semnalizare prin inhibarea proteinei G sau a altor efectori implicați, cum sunt adenilat ciclaza, PKC, fosfolipaza C (hedgepeth și colab, 1997; Phiel și Klein, 2001).

Acțiunea litiului asupra adenilat ciclazei

Adenilat ciclaza este o componentă esențială a căii de semnalizare a AMPciclic, care este activată de subunitatea α a proteinei G. Au fost identificate izoforme ale acestei enzime: sensibile la calmodulină sau insensibile la calmodulină. Administrarea cronică a litiului inhibă atât izoformele sensibile la calmodulină cât și pe cele insensibile.

Litiul inhibă *in vivo* și *in vitro* acumularea de AMPc. Animalele tratate cu litiu prezintă o scădere cu 60% a cantității de AMPc formată ca răspuns la stimularea receptorilor cuplați cu proteina G de către vasopresină sau ADH. Activitatea fosfodiesterazei AMPc și conținutul de ATP în animalele tratate cu litiu sunt similare cu cele observate la animalele martor, ceea ce duce la concluzia specificității efectelor litiului (Timmer și Sands, 1999).

Administrarea litiului în concentrație de 1-2 mM inhibă acumularea de AMPc în cortexul de șobolan ca răspuns la stimularea receptorilor de către nor epinefrină. Pentru a obține același efect în creierul uman este necesară o concentrație de litiu de 5mM. Expunerea prelungită la litiu produce un efect nesemnificativ asupra adenilat ciclazei stimulată de activarea receptorilor β -adrenergici. Însă în acest caz s-a observat o creștere a AMPc produsă la un nivel bazal. Analiza acestor observații a sugerat faptul că litiul inhibă adenilat ciclaza *in vitro* competitiv cu ionii de magneziu. Dar, ionii de magneziu nu previn efectele inhibitorii asupra acestei enzime ale tratamentului cronic cu litiu în creierul de șobolan. Efectele sunt reversibile prin creșterea concentrației de GTP (Lenox et al, 1998; Lenox și Hahn, 2000).

Litiul acționează indirect asupra adenilat ciclazei prin intermediul unei proteine reglatoare care se leagă la subunitatea catalitică a acestei enzime. Se presupune că proteina reglatoare este proteina G_s (Timmer și Sands, 1999).

Dublul efect al litiului asupra acumulării AMPc depinde de starea de activare a receptorilor:

- în condiții bazale, sinteza AMPc este inhibată de proteina $G_{\alpha i}$. Litiul facilitează asamblarea conformației heterotrimerice inactive a G_i , ceea ce duce la creșterea sintezei de AMPc;

- Activarea receptorilor cuplați cu proteina G stimulează disocierea proteinei heterodimerice $G_{\alpha s}$ care activează adenilat ciclaza și crește cantitatea de AMPc. Litiul reduce stimularea G_s produsă de activarea receptorilor rezultând o scădere a formării AMPc (Jope, 1998; Lenox și Hahn, 2000).

Acțiunea litiului asupra protein Kinazei C

Protein kinaza C (PKC) este implicată în calea de semnalizare a fosfoinozitudelor și în declanșarea cascadei MAP-kinazelor. Au fost identificate peste 12 izoforme înrudite structural, dar diferite prin distribuția intracelulară și regională în creier și prin afinitatea pentru substrat.

PKC este prezentă în cantitate foarte mare în creier și este localizată atât în elementul presinaptic cât și în cel postsinaptic. PKC activă determină fosforilarea proteinei MARCKS (myristoylated alanine rich C-kinase substrate) și translocarea acesteia de pe fața citoplasmatică pe fața externă a membranei. Proteina MARCKS, cel mai important substrat al PKC în creier, este implicată în transmiterea semnalului și în procesele celulare asociate cu restructurarea citoscheletului. Această proteină complexă în stare nefosforilată leagă calmodulina și realizează legătura dintre filamentele de actină și membrana celulară.

Administrarea cronică a litiului la șobolan determină reducerea cu 30% a cantității de PKC α și ϵ din hipocamp. Administrarea de mio-inozitol blochează efectul litiului asupra PKC (Lenox și Hahn, 2000).

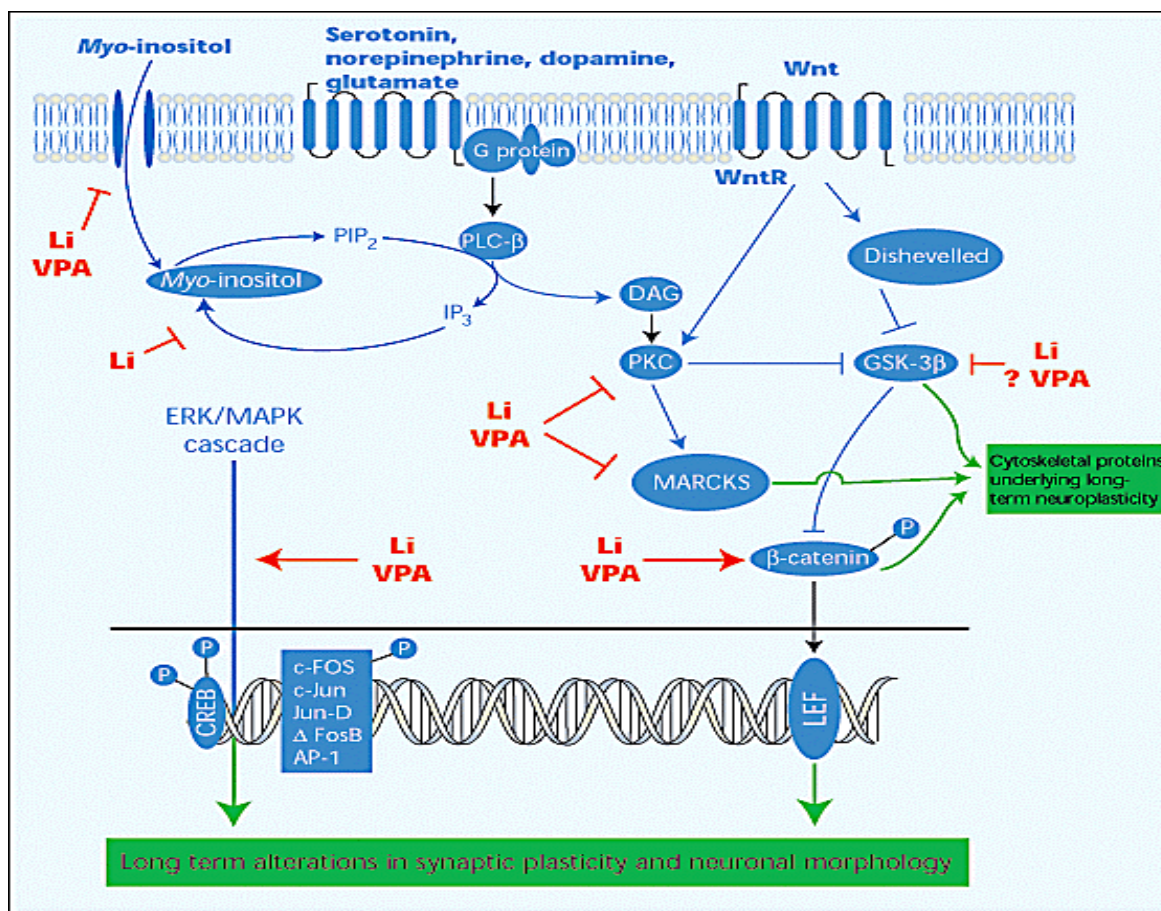


Figura 7. Acțiunea litiului la nivel celular

Implicarea litiului în neuroprotecție.

A fost dovedită implicarea litiului în procese antiapoptotice (Detera-Wadleigh, 2001). Administrarea cronică de litiu protejează neuronii împotriva apoptozei induse de glutamat. Tratamentul cu litiu scade nivelul ARNm al genelor apoptotice p53 și Bax și crește nivelul de ARNm al genei antiapoptotice Bcl2. La șoarece, creșterea expresiei genei Bcl2 în creier a fost indusă, de asemenea, de tratamentul de lungă durată cu litiu.

Litiul își realizează funcția antiapoptotică prin intermediul căii de semnalizare mediată de protein Kinaza B (Akt). Akt este o serin-treonin kinază și o proto-oncogenă ce prezintă un domeniu de legare a fosfolipidelor utilizat pentru ancorarea acestora la membrana plasmatică.

Recrutarea Akt în membrană este determinată de răspunsul la fosfatidilinozitol bifosfat și fosfatidilinozitol trifosfat (IP_3). Akt este activată prin fosforilare de către fosfoinozimid-3 kinaza. Activarea fosforilativă a Akt este considerată un mecanism cheie în promovarea supraviețuirii celulare prin intermediul căii de semnalizare a fosfoinozimid-3 kinazei.

Principalul substrat al Akt este GSK-3 β , a cărei activitate enzimatică este inhibată prin fosforilarea restului de serină din poziția 9, în timp ce activarea sa se realizează prin fosforilarea restului de tirozină din poziția 216. Expresia crescută a GSK-3 β este responsabilă de declanșarea mecanismelor apoptotice. Mutația negativ dominantă a genei pentru GSK-3 β blochează desfășurarea acestora. În culturile de celule P12 activitatea GSK-3 β este redusă semnificativ de NGF (NERVE GROW FACTOR), prin intermediul activării fosfoinozimid-3 kinazei. Tratamentul cronic cu litiu blochează mecanismele apoptotice prin activarea fosfoinozimid-3 kinazei urmate de fosforilarea Akt.

Mecanismele de neuroprotecție pot fi mediate și prin intermediul căii de semnalizare Wnt. Gena Wnt1 activează factorul transcripțional nuclear NF-kb cu rol antiapoptotic în celulele P12. Litiul blochează desfășurarea mecanismelor apoptotice prin inhibarea GSK-3 β și stabilizarea nivelurilor de β -catenin urmate de activarea căii de semnalizare Wnt.

Litiul și neurotransmițătorii

Pentru a se stabili mecanismul de acțiune la nivelul sistemului nervos, a fost studiat efectul litiului asupra sistemelor de neurotransmițători.

Efectul litiului asupra sistemului dopaminergic.

Litiul scade capacitatea de transmitere a impulsului nervos la nivelul sinapselor dopaminergice prin acțiunea pe care o exercită asupra elementului presinaptic. La nivelul acestuia, acțiunea litiului se concretizează prin reducerea vitezei de sinteză a dopaminei și creșterea turn-overului neuromediatorului (Lenox și Hahn, 2000).

Receptorii dopaminergici sunt cuplați cu proteina G, a căror hipersensibilizare a fost asociată cu stările maniacale. Experimental s-a demonstrat că hipersensibilizarea receptorilor indusă prin tratare cu haloperidol poate fi prevenită prin tratament cronic cu litiu. Tratamentul cu litiu previne și auto-stimularea electrică intracraniană a șoarecilor tratați cu haloperidol.

Litiul acționează asupra receptorilor dopaminergici postsinaptici, sugerând existența unui situs de acțiune în aval de aceștia. S-a demonstrat că administrarea litiului după hipersensibilizarea receptorilor nu are nici un efect, dovedind o acțiune profilactică a acestuia.

Efectul litiului asupra sistemului serotoninergic.

Serotonina este indicată în reglarea comportamentului alimentar, sexual, a capacității de învățare și a agresivității. Litiul determină creșterea transmiterii impulsului nervos la nivelul sinapselor serotoninergice prin scăderea capacității de recaptare a serotoninei în elementul presinaptic (Lenox și Hahn, 2000).

Efectul litiului asupra sistemului colinergic

Disfuncțiile sistemului colinergic sunt implicate în geneza tulburărilor afective și în dementele de tip Alzheimer. Experimental s-a demonstrat că litiul induce creșterea transmiterii impulsului nervos la nivelul sinapselor colinergice din creierul de șobolan.

Litiul potențează efectele induse de pilocarpin (Lenox și Hahn, 2000). Pilocarpinul este un agonist colinergic a cărui administrare produce hipotermie, catalepsie și spasme. Efectul litiului poate fi reversat prin administrare de mio-inozitol.

Litiul previne efectele administrării cronice de atropină, un agonist colinergic ce determină hipersensibilizarea receptorilor muscarinici (Lenox et al, 1998).

Efectul litiului asupra sistemului adrenergic.

Efectul litiului asupra sistemului adrenergic variază în funcție de timpul de administrare a dozei (Lenox et al, 1998).

Litiul induce în primele faze ale administrării creșterea recaptării și sintezei adrenalinei la nivelul neuronului presinaptic. Cronicizarea tratamentului determină revenirea acestora la valorile anterioare administrării (Lenox și Hahn, 2000).

Rezultatele studiilor privind acțiunea litiului asupra receptorilor adrenergici nu sunt edificatoare. Majoritatea acestora confirmă implicarea litiului în creșterea pragului de stimulare a receptorilor β -adrenergici.

În doze unice, litiul determină scăderea sintezei de AMPc mediată de receptorul β -adrenergic prin inhibarea adenilat ciclazei. Tratamentul cronic cu litiu determină creșterea eliberării de adrenalină.

Efectul litiului asupra sistemului gabaergic.

Pacienții cu psihoză bipolară prezintă niveluri scăzute de GABA în sânge, niveluri reduse la normal în urma tratamentului cu litiu. S-a demonstrat că la nivelul hipocampusului are loc o creștere a numărului de receptori de tip $GABA_B$ ca urmare a administrării cronice de litiu (Lenox și Hahn, 2000).

Efectul litiului asupra glutamatului.

Tratamentul de scurtă durată cu litiu crește concentrarea glutamatului la nivelul fantei sinaptice prin inhibarea recaptării acestuia în sinaptozomi (Lenox și Hahn, 2000). Spre deosebire de acesta, tratamentul cronic cu litiu crește recaptarea glutamatului în neuronul presinaptic și conduce la scăderea și stabilizarea transmiterii sinaptice a mesajului nervos. Efectul administrării prelungite a litiului a fost dovedit și de observația că litiul blochează excitotoxicitatea indusă de agoniștii glutamatului (Lenox și Hahn, 2000).

Studii recente au propus implicarea litiului prin intermediul acțiunii sale asupra receptorilor NMDA în mecanisme de neuroprotecție și antiapoptotice. Acțiunea neuroprotectoare a litiului ar putea fi datorată creșterii recaptării glutamatului la nivelul fantei sinaptice, urmată de scăderea concentrațiilor intracelulare de calciu. Recent s-a demonstrat implicarea litiului în reglarea proteinei Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia 2).

Efectele litiului în embriogeneză.

Litiul induce efecte teratogene și toxice în dezvoltarea diferitelor organisme. Are un spectru larg de acțiune, afectând dezvoltarea unor organisme foarte puțin înrudite filogenetic. Efectul litiului asupra dezvoltării eukariotelor a fost pus în evidență la *Dictyostellium discoideum* (Klein și Phiel, 2001). La ariciul de mare, litiul induce vegetalizarea blastomerelor de la polul animal (Becchetti și Whitaker, 1997). Ovulele nefertilizate de *Lytechinus pictus* au fost microinjectate cu clorură de litiu înainte de fertilizare. Aceasta a condus la blocarea dezvoltării embrionilor în stadiul de patru celule, împiedicând evoluția ulterioară a ciclului celular.

La vertebratele inferioare, cel mai spectaculos efect al litiului a fost pus în evidență la embrionii de *Xenopus laevis*. Sub acțiunea acestuia, are loc expansiunea mezodermului dorsal, ce va determina duplicarea axei dorsale. În cazurile extreme, se formează embrioni complet dorsalizați, cărora le lipsesc total țesuturile ventrale. (Klein și Melton, 1996).

La vertebrele superioare, efectele toxice ale litiului (clorurii de litiu) au fost demonstrate la embrionii de găină, la care rata mortalității a crescut simțitor după administrare (Giles și Bannigan, 1998).

La mamifere, administrarea carbonatului de litiu în doze mai mari de 350 mg/Kg-corp a determinat intoxicația severă a șoarecilor gestați, manifestată prin hipotermie, rigiditate musculară și comă (Giles și Bannigan, 1997).

Clorura de litiu administrată la femelele gestante de șoarece afectează dimensiunile organelor descendente (Messiha, 1986). Astfel, scade masa cerebrală concomitent cu întârzierea dezvoltării funcțiilor cerebrale, dimensiunile testiculelor la masculii nou născuți sunt scăzute, iar femelele au splina crescută.

Litiul stimulează activitatea alcool-dehidrogenazei hepatice și a aldehyd-dehidrogenazei citoplasmice hepatice la șoarecii expuși prenatal și postnatal la litiu (Messiha, 1993).

La om, în cazul femeilor însărcinate este necesară o atentă monitorizare și ajustare a dozei terapeutice de carbonat de litiu pentru a fi evitate intoxicațiile (Timmer și Sands, 1999; Schou, 1998; Austin și Mitchell, 1998).

Litiul este excretat aproape exclusiv prin rinichi (Timmer și Sands, 1999), clearance-ul renal al litiului reprezentând aproximativ 20% din fracția de filtrare glomerulară. Viteza de filtrare crește progresiv în timpul sarcinii, scăzând brusc la valori normale după naștere. Clearance-ul litiului urmează aceeași evoluție. Aceste observații au fost confirmate de experimente privind variația concentrației litiului în sânge la femelele gestante de șoarece (Ouznadji et al, 1999). Concentrația de litiu scade treptat în timpul gestației, urmată de o creștere bruscă imediat după naștere. Au fost raportate cazuri în care femei însărcinate ce răspundeau bine la tratamentul cu litiu au dezvoltat intoxicații grave, survenite ca urmare a scăderii clearance-ului renal sau în urma administrării de diuretice (Schou, 1998).

Influența litiului asupra ritmului circadian

Ritmuri circadiene (zilnice) există la toate eukariotele și sunt dirijate de oscilatori biologici endogeni, auto-întreținuți; În absența unor intervenții de timp externe, ritmul se va derula cu o perioadă de aproape 24 h.

Oscilatorul poate să primească informații din mediu, care îi permit să se sincronizeze cu ciclul noapte/zi ambiantal; Faza oscilatorului poate fi inițiată de un semnal luminos, iar la mai multe plante și micro-organisme, în această inițiere este implicat receptorul luminii albastre.

Perioada circadiană a activității locomotorii a mamiferelor este controlată de un ceas circadian localizat în nucleul suprachiasmatic hipotalamic. În condiții de sincronizare, toate ritmurile circadiene au periodicitate identică dar au amplitudini și peak-uri de timp diferite (acrofaze).

Tratamentul cronic (dar nu și acut) cu litiu prelungește perioada de oscilație la aproape toate sisteme biologice studiate, inclusiv specia umană. Efectele litiului în condiții de sincronizare sunt specific variabile, cu întârzieri sau avansuri semnificative ale fazelor. Efectele depind de asemenea de momentul aplicației sale, astfel, administrarea hidroxibutiratului de litiului seara timp de 10 zile stabilizează ritmurile circadiene la șobolan, în contrast cu o administrare în cursul dimineții (Ikonomov și Manji, 1999).

Baza biochimică pentru ritmicitatea circadiană nu a fost încă descrisă pentru orice organism, și nici nu s-au găsit explicații pentru mecanismul prin care oscilatorul primește informații din mediu prin semnalul luminos albastru.

Metabolismul fosfo inositolic a fost propus ca o componenta potențială atât a oscilatorului circadian cât și a foto-transducției luminii albastre (Lakin-Thomas, 1993).

Experimentele într-un model circadian simplu (*Neurospora crassa*) nu au sprijinit rolul ciclului inozitol fosfatidic în efectele litiului pe ceasul circadian și sincronizarea lui luminoasă (Ikonomov și Manji, 1999).

Sindromul maniaco-depresiv și durerea de cap cluster sunt tulburări nervoase periodice; există dovezi care leagă litiul și de inițierea altor procese ritmice normale.

Comportarea organismelor uni-și pluricelulare este corelată cu funcționarea ceasurilor biologice intrinseci. Într-adevăr, acțiunile litiului în schimbarea frecvențelor de oscilare a sistemelor fiziologice sugerează că ciclul fosfoinositidic este parte a mecanismului de reglare a ceasurilor biologice (Berridge et al., 1989).

O dovadă în favoarea participării metabolismului fosfo-inozitolului în mecanismul oscilatorului circadian vine de la efectele litiului asupra ritmurilor circadiene.

Tratamentul cronic cu Li^+ schimbă perioada ritmului la multe organisme, de la micro-organisme la mamifere. La majoritatea organismelor, perioada este mărită, dar la altele este scurtată.

Până acum s-au găsit puține dovezi în favoarea rolului turnoverului fosfoinositidic în transducerea semnalului luminos albastru. Semnalul luminos albastru activează proteine G în plante și ciuperci și apoi activează o protein kinază membranară în plante.

Resetarea oscilatorului circadian indusă de lumina albă la mai *Samanea* implică turnoverul fosfoinositidic. La ciuperca fibroasă *Neurospora crassa*, lumina albastră induce resetarea oscilatorului prin implicarea unor protein kinaze, a Ca^{2+} și a fluxurilor ionice prin membrana plasmatică.

Teste pe *Neurospora crassa* au arătat că:

- 1) Suplimentarea cu inozitol nu inversează efectele Li^+ asupra ritmului;
- 2) Depleția inozitolului la mutanta inozitol-necesară nu imită efectele Li^+ ;
- 3) Depleția lipidelor inozitolice nu inhibă răspunsul la lumină;
- 4) O rază de lumină care reinițializează ritmul circadian nu crește nivelul de inozitol fosfați, inclusiv Ins(1,4,5) P3.

Aceste informații fac puțin probabilă ca resetarea ritmului circadian indusă de lumina albastră să fie mediată de inozitol (Lakin-Thomas, 1993).

Modificări repetitive cu o periodicitate de aproximativ 24 de ore sunt componente ale sistemului circadian. Acest sistem se găsește la organismele unicelulare, plante, animale și om.

Ritmul circadian uman este bazat pe un număr de oscilatoare de forțe variate care exercită influențe reciproce. Principalul pacemaker al acestui sistem multi-oscilant este nucleul suprachiasmatic.

Două descoperiri recente sunt semnificative pentru abordările viitoare ale studiilor moleculare și a mecanismelor celulare de acțiune ale litiului.

Mai întâi, neuronii disociați din nucleul suprachiasmatic conțin un ceas circadian și exprimă un ritm circadian în activitatea de generare a impulsurilor.

Secundar, o combinație de studii de mutagenză, de izolare a unor mutante cu aritmii comportamentale și de genetică moleculară a fost utilizate pentru a identifica un set de patru gene care reprezintă „roțițe dințate” moleculare la nivel celular ale ceasului circadian la *Drosophila*.

Două gene *period* (per) și *timeless* (tim) oscilează într-un ritm circadian atât în nivelul ARNm cât și în nivelul proteic. Proteinele Per și Tim formează un regulator citosolic, trans-localizat în nucleul celular unde reprimă propria lor transcriere.

Alte două proteine Clock și Cycle formează de asemenea un regulator în nucleu. Acest regulator induce transcrierea ARNm a genelor per și tim prin legare la secvențele E-box (5'-CACGTG-3') localizate în regiunea reglatorie a fiecărei gene.

Declanșarea transcrierii genelor per și tim poate fi reprimată de către dimerii formați de proteine lor proprii, generându-se astfel o buclă de reacție moleculară negativă de reglare a ceasului circadian.

Este demn de reținut că un șoarece mutant aritmic are o singură bază schimbată în gena *clock* a mamiferelor, care este foarte omologă genei *cycle* de la *Drosophila*. Mamiferele au trei omologi ai genei *per* de la *Drosophila* cu conservarea secvențelor E-box în promotorii lor (Ikononov și Manji, 1999).

Ionii de litiu sunt chrono- activi din punct de vedere biologic. Ei influențează sistemul circadian modificând relațiile fazice și lungind perioadele de oscilare.

În timpul maniaco-depresiei a fost observată o varietate de disfuncții a episoadelor ritmului circadian. Importanța factorilor circadieni și ciclul somn-veghe în tulburarea bipolară a fost recunoscută de mulți ani (Ikononov și Manji, 1999).

Receptori hormonal nucleari funcționează ca proteine de legare la ADN ligand-dependente care traduc semnalele fiziologice/nutriționale în reglaj genetic. Disfuncția semnalizării receptorilor hormonal nucleari duce la multe dezordini în reproducere, inflamare, și metabolism. Descifrarea funcției receptorilor nucleari de tip „orphan” este o reală provocare.

Rev-erb α a fost identificată ca un regulator critic (și țintă) al ritmurilor circadiene, un factor în tensiunea arterială și în controlul al inflamării.

Recent, două rapoarte au demonstrat că:

- 1) litium mediază reglarea stabilității Rev-erba și
- 2) E75 (orthologul Drosophilei pentru Rev-erb α uman) este bine legat de hem, și funcționează ca un „senzor de gaz” prin interacțiunea cu CO/NO și interferează cu repimarea DHR3 (orthologul Drosophilei pentru ROR α umană: RAR-related orphan receptor).

Tratamentul cu litium duce la sincronizarea oscilațiilor circadiene în celulele umane prin receptorul nuclear orphan Rev-erb α , conform unui studiu recent. Această cale moleculară stă la baza efectelor litiului asupra ritmului circadian la persoanele cu tulburare bipolară, condiție asociată unor ritmuri circadiene aberante.

Rev-erb α este implicată în planificarea evenimentelor biochimice circadiene în creier și țesutul hepatic, și reglează Bmal1 și la o mai mică intensitate expresia genei clock.

Rev-erb α este reglat direct de oscilatorul molecular: este activat de dimerul Bmal1-clock, și este reprimat de Period $\frac{1}{2}$ și proteinele Cryptochrome $\frac{1}{2}$ (Ramakrishnan și Muscat, 2006)

S-a stabilit că Rev-erb α este parte a ceasului circadian și că litiul acționează asupra unei proteine cu rol în ritmul circadian, glicogen sintetază kinaza (GSK) -3 β .

În ceasul molecular circadian al mamiferelor, factorii de transcriere BMAL1 și CLOCK activează genele *per* și *cry* ale ceasului, proteine al căror feed-back inhibă în nucleu propria lor transcriere.

Recent, biologii au descoperit alte bucle feedback negative paralele care implică receptorul nuclear Rev-erb α . Dimerul BMAL1-CLOCK activează transcrierea Rev-erb α , iar proteina Rev-erb α reprimă transcrierea de Bmal1.

Rev-erb α are câteva site-uri potențiale pentru fosforilarea GSK-3 β .

Cercetări anterioare au arătat că mutații ale omologului la Drosophila al GSK-3 β lungeste perioada ritmului circadian. Gsk3b a fost un candidat minuat pentru a explica cum semnale externe pot influența bucla informațională a Rev-erb α .

Inhibarea GSK-3 β prin siARN în celulele embrionare umane din rinichi duce la o pierdere aproape completă a proteinei Rev-erb α , sugerând că GSK-3 β este necesară pentru stabilizarea Rev-erb α .

Tratând culturi cu concentrații mari de ser capabil să sincronizeze oscilațiile circadiene inhibă activitatea GSK-3 β prin fosforilarea sa. Iarăși scade expresia proteinei Rev-erb α , se activează transcrierea Bmal1, care începe ciclul expresiei ceasului circadian.

Tratând aceste celule cu litium, inhibitor al GSK-3 β , se reduce nivelul Rev-erb α și se activează transcrierea Bmal1. Șocul nu poate să inițieze oscilațiile circadian în celule dacă Rev-erba este înlocuită cu o formă mutantă rezistentă la degradare.

Litiul și expresia genică

Mecanismul de acțiune al litiului în tratamentul profilactic al tulburării bipolare este posibil să fie cablat în ADN-ul genomic. În ciuda tuturor rapoartelor privind modul în care expresia genelor individuale poate fi modulată ca răspuns la expunerea la litiu, nu există încă o strategie disponibilă pentru identificarea rețelei genomice receptiv reglată de litiu în creier. Multe studii s-au canalizat pe determinarea efectului litiului pe una sau câteva gene o dată, abordare ce nu este adecvată pentru analize ale întregului sistem de control organizat ca rețea genică.

Expresia specifică a unei gene este controlată de cis-regulatorul specific din succesiunea țintă încorporată în promotori și de factori transcripționali înrudiți cifrați cu un set de gene reglatoare. Legăturile funcționale ale unei astfel de rețele de reglare genomică includ elemente care expun interacțiuni multiple între produșii genelor reglate și secvențele corespondente ale cis-regulatorului genomic. Astfel, identificarea rețelei de factorii de transcriere și a genelor pe care le reglează ca răspuns la expunerea la litiu este importantă pentru a înțelege sensibilitatea biologică a organismului la litiu și caracteristicile profilactice ale acțiunii sale în creier.

Litiul induce scăderea proteinei MARCKS, însoțită de inhibarea transcripției ARNm al MARCKS fără nici o dovadă pentru o schimbare în durata sa de înjumătățire. Sinteza de ARN nascent pentru MARCKS și activitatea promotorului Macs nu au fost semnificativ reduse în tratarea cronică, dar nu și acută, cu litiu a celulelor din hipocamp. Ambele micșorări au fost semnificativ sporite de activarea receptorilor cuplați la semnalizarea fosfatidil-inozitolică.

S-a identificat o secvență de promotor responsivă la litiu, localizată în regiunea din amonte (-993/-713) a promotorului Macs. Promotorul mutant fără fragmentul respectiv nu mai este receptiv la litiu, administrat cronic, și o activitate de promotor semnificativ mai redusă, sugerând că litiu reprimă cuplarea factorului de transcriere la această regiune. Până acum, nici un factor de transcriere receptiv la litiu direct obligat să se atașeze la această regiune nu a fost identificat.

În timp ce factorii de transcriere specifici care se leagă de elementul responsiv la litiu al promotorului (LRE) rămân să fie identificați, date curente sugerează că mecanismul prin care litiu, administrat cronic, reprimă transcrierea genei Macs prin:

- a) inhibarea legării factorilor transcripționali la regiunea de reglare din ADN și/sau expresia factorilor care interacționează cu LRE;
- b) inhibarea funcției de activare a factorului de transcriere ce activează LRE;
- c) separarea interacțiunii de coordonare între secvența distală de activare și secvența din miezul promotorului mașinării de transcriere.

Fragmentul litiu-receptiv -993/-713 conține elementele enhancer și de amplificare, necesare pentru a susține transcrierea optimă a genei Macs în celule. În timp ce un sit atipic Sp1, caracterizat prin prezența unei succesiuni GA, a fost identificat în regiunea –

993/-713, un sit clasic Sp1 a fost depistat în mijlocul regiunii GC-rich box, lângă un segment Z-DNA din apropierea sitului de inițiere a transcripției.

Prezența segmentului Z-DNA semnifică atât o schimbare conformațională cât și una compozițională ce influențează înfățișarea genomului, accesibilitatea elementelor activatoare cis și declanșarea transcripției genice la nivelul promotorului. Promotorul genei macs duce lipsă de caseta tipică TATA, și fără caseta TATA, situri multiple Sp1 ale promotorului pot controla transcrierea genei Macs (Lenox și Wang, 2003).

Un experiment recent de tip microarray a arătat că expresia a 37 de gene din cele 4132 de genele de la șobolan este modificată în timpul tratamentului cronic cu litiu. Dacă aceste informații ar fi extrapolate la întregul genom, ar putea fi 750 de gene reglate cu litiu. Oricum, majoritatea unor asemenea studii, folosind tehnici diferențiale și microarray, nu fac diferența între efectele directe și cele indirecte pe care litiul le poate avea asupra genelor.

Folosirea cunoașterii noastre privind o țintă cu valoare terapeutică semnificativă – MARCKS, pentru acțiunea cronică a litiului în creier, pentru a identifica elementele litiu-receptive care ar putea să servească la integrarea genelor litiu-receptive într-o rețea de reglare este provocatoare și interesantă.

Recent, utilizând perturbări limitate ale expresiei genice și tehnici microarray, se pot mima condiții fiziologice prin care se permite studiul acestora fără intervenții majore de tip superexprimare transgenică sau utilizarea animalelor knockout. Prin astfel de studii se poate modula expresia unei singure gene, folosind tehnici de tipul interferență ARN (ARNi). Odată tulburate sistemele genomice, ele se află într-o stare nouă de regim staționar, nivelele de expresie genică fiind măsurate prin tehnici microarray sau Taqman PCR și se compară cu cele de referință. Rezultatele sunt prezentate ca o rețea reglată a interacțiunilor genetice.

Această metoda are însă numeroase lipsuri și o eficiență nesatisfăcătoare deoarece nu furnizează dovezi directe ale unor interacțiuni in vivo între factorii de transcriere și elementele lor cis-reglatoare de la nivel genomic.

Pentru a răspunde acestor obstacole, o nouă tehnologie numită ChIp-chip a fost dezvoltată, în care imunoprecipitarea cromatinei (chIp) a fost cuplată cu tehnica microarray (chip) pentru a accelera detectarea interacțiunilor genome-proteine timp real și în spațiu real. Folosind tehnica chIp-chip, a fost realizată la drojdie, cartarea siturilor de legare la ADN a factorilor de transcriere (STE12, GAL4, RAP1, SCB, MCB, MCM1, SFF, și SW15). Această tehnică a fost extinsă cu succes la genomul uman, unde au fost cartate siturile de legare la ADN a factorilor de transcriere E2F și GATA-1 (Lenox și Wang, 2003).

O rețea de gene litiu-receptive oferă posibilitatea de a defini o cale asociată cu efectele profilactice pe termen lung ale litiului, distinctă de cea a efectelor sale secundare, ceea ce are premise pentru descoperirea unor noi agenți terapeutici mai eficienți în stabilizarea dispoziției pacienților cu tulburări bipolare.

Recent, o astfel de rețea de gene care dirijează evenimente specifice de dezvoltare a fost identificată în dezvoltarea embrionului ariciului de mare. Această rețea furnizează un model euristic pentru conceperea unei rețele genice litiu-receptive.

Deși cromozom imunoprecipitarea a plecat de la anticorpi pentru factorii de transcriere litiu-receptiv cunoscuți, ca de exemplu AP-1 CREB, Nf-kb, LEF TCF, acești factori de transcriere sunt mult prea generali și cu o expresie genică mult mai amplă decât cea necesară pentru acțiunea terapeutică a litiului. Prin urmare, identificarea unor factori de transcriere litiu-receptiv sau elemente din promotor de la ținte mult mai specifice, ca de exemplu gena *Macs* este de dorit (Lenox și Wang, 2003).

Litiul determină o creștere timp- și concentrație-dependentă a legării la ADN a elementului de răspuns *12-O-tetradecanoilforbol 13-acetat* (TRE) la factorii de transcriere protein-activatori – 1 (AP-1). Litiu sporește de asemenea expresia unei gene reporter pentru luciferază inițiată în vitro de promotorul SV40 (Chen și tot, 1998). Administrarea cronică de litiu duce la creșterea activității AP-1 in vivo și in vitro. Aceste efecte asupra familiei de factori transcripționali AP-1 are capacitatea de a regla paternuri de expresie de genică în circuite neuronale critice (Chen și toate, 1998).

Multe gene sunt reglate de site-uri AP-1, printre care și expresia genică a tirozin hidroxilazei (TH), controlată de un promotor cu site-uri de legare AP-1, fiind bine caracterizată implicarea AP-1 în reglarea expresiei TH în neuroni. Litiu, în concentrații semnificative din punct de vedere terapeutic, crește nivelul de TH la suprafața creierului de șobolan și de asemenea în țesutul nervos uman (Chen et al, 1998).

Declanșarea transcrierii unor gene timpurii, inclusiv din familiile *fos* și *jun*, este un răspuns celular caracteristic la un mare număr de stimuli celulari externi ca de exemplu hormoni, factorii de creștere, și neurotransmițători. Declanșarea transcrierii este urmată de traducerea citoplasmică a Fos, Jun, și a altor proteine, care se localizează în nucleu și formează o varietate de complexe proteice. AP1 este o colecție de complecși de homo- și heterodimeri ale produșilor familiilor de factori Fos și Jun. Acești complecși se leagă de un site ADN comun al elementului de răspuns *12-O-tetradecanoilforbol 13-acetat* (TRE) în domeniul de reglare al genei și activează transcrierea.

Genele reglate prin AP1 în CNS includ gene pentru diverse neuropeptide, neurotrofine, receptori, factori de transcriere, enzime implicate în sinteza de neurotransmițători, și proteine care se angajează alături de elemente citoskeletale. Rezultatul final al acestei cascade moleculare este schimbarea transcrierii genelor țintă selectate prin existența site-urilor specifice de legare la ADN, în regiunile lor reglatorii, a acestor factori (Ikononov și Manji, 1999).

S-a demonstrat că litiu are capacitatea de a măări expresia unor proteine endogene a căror gene sunt reglate prin AP-1. Litiu reglează expresia genică (cel puțin parțial) pe calea factorilor de transcriere AP-1. Prin efectele sale asupra familiei de factori transcripționali AP-1, determină schimbări strategice în expresia unor gene în circuite neuronale critice, efecte care în final stau la baza eficacității sale în tratamentul unei tulburări neuropsihiatrice atât de complexe cum este maniaco-depresia.

Mai multe studii au arătat că tratament cu litiu exercită efecte complexe timp-specifice, pe nivelele bazale și stimulate ale ARNm c-fos și proteinele Fos. Aceste efecte ale litiului asupra familiei proteinelor Fos implică protein kinaza C (PKC) și se acceptă că PKC joacă un rol în medierea efectelor litiului pe AP-1. Numeroase date au aratat că proteina mitogen-activată (MAP) joacă un rol cheie în reglarea AP-1. MAP kinazele transmit semnalele extracelulare la nucleu, unde se induce transcrierea genelor specifice prin sinteza, fosforilarea, și activarea factorilor de transcriere. Trei căi distincte de semnalizare au fost identificate în celulele de mamifer, care duc la activarea MAP kinazelor - kinazele ERK, kinazele c-Jun NH2-terminale (JNK), și p38.

Membrii subgrupului JNK de MAP kinaze sunt activați de stimuli diferiți și fosforilează site-uri specifice ale domeniului transactivator amino-terminal al factorilor de transcriere C-jun. Fosforilarea pe aceste site-uri stimulează abilitatea factorilor C-jun de a activa transcrierea genelor țintă specifice. Pe lângă C-jun, factorii JNK fosforilează și activează alți câțiva factori de transcriere (incluzând Elk-1, ATF-2 și NFAT4), dintre care majoritatea pot contribui la activarea AP-1. Recent s-a demonstrat că PKC joacă un rol important în reglarea factorilor JNK.

MAP kinazele sunt prezente din abundență în creier și joacă un rol major în diverse funcțiile ale sistemului nervos central, fie el în dezvoltare sau matur. MAP kinazele sunt implicate în procesele mediatore neurochimice asociate facilitării pe termen lung, potențării de termen lung, învățare asociativă, condiționare clasică, memoria spațială de lungă-durată și are rol în integrarea informației de la multiple nivele sinaptice.

Recent, s-a demonstrat că MAP kinazele reglează răspunsurile la stimuli ambiantali și stressori la rozătoare și cuplează PKA și PKC la fosforilarea proteinei de legare a elementului de răspuns ciclic AMP în aria CA1 din hipocamp. Aceste studii recente sugerează posibilitatea unui rol important al cascadelor MAP kinazice în reglarea expresiei genelor de termen lung în plasticitatea sinaptică. MAP kinazele reglează de asemenea alte proteine membranare, citoskeletale și citosolice și sunt implicate în reglarea diverselor funcții celulare pe termen lung. MAP kinazele sunt activate fiziologic de factori de creștere, factori neurotrofici și neurotransmițători.

Litiu activează familia JNK a MAP kinazelor. De vreme ce JNK sunt cunoscuți ca reglatori majori ai legării AP-1 de ADN, efectele litiului asupra legării AP-1 la ADN sunt intermediare parțial prin efectele lui pe JNK. Litiu activează factorii JNK în creierul de șobolan în timpul expunerii cronice in vivo și pe culturile neuronale umane și ținând cont de rolurile cheie ale factorilor JNK în reglarea diverselor aspecte ale funcțiilor neuronale și de bine-cunoscutul rol în reglarea expresiei genice, această caracteristică a ionilor de litiu joacă un rol important în efectele terapeutice pe termen lung ale litiului (Yuan Peixiong, 1999).

Litiul este de asemenea un inhibitor al glicogen sintetaz kinazei 3β care fosforilează c-Jun la trei situri distanță de domeniul de legare la ADN în felul acesta reducând activitatea AP-1. Creșterea nivelului activității AP-1 de legare la ADN este de asemenea intermediată prin inhibiția glicogen sintetaz kinazei 3β .

Proprietăți clinice ale litiului

Introducerea sărurilor de litiu în tratamentul sindromului maniaco-depresiv a constituit un mare succes. Sărurile de litiu au fost utilizate în psihiatrie începând din 1949: la mijlocul anilor 60 s-a extins utilizarea lor și astăzi sunt folosite în întreaga lume. Sărurile de litiu au rol în special în tratamentul profilactic al bolilor afective recurente unde sunt capabile să reducă sau să înlăture schimbarea comportamentului ducând la îmbunătățirea calității vieții multor pacienți și a familiilor lor și salvând mulți pacienți predispuși la sinucidere.

Deși tratamentul cu săruri de litiu este specific psihiatriei, în ultima vreme, s-au extins cercetările privind utilizarea lor și în alte domenii: oncologie, dermatologie, virologie, imunologie etc. Sărurile de litiu sunt din ce în ce mai folosite în domenii diferite de psihiatrie și pentru boli care nu aparțin maladiilor afective. Dacă respectarea dozei terapeutice determină reacții benefice, depășirea acesteia declanșează o serie de perturbări care duc până la moartea individului.

Terapia cu săruri de litiu reprezintă a treia etapa capitală în chimioterapia psihiatrică (după tratamentul cu neuroleptice și antidepresive). Acțiunea sărurilor de litiu constă în sedarea stărilor de agitație în special a agitațiilor maniacale și prevenirea recidivelor din psihoza maniaco-depresivă.

Tulburarea bipolară este o afecțiune psihiatrică ce se caracterizează prin alternanța unor episoade depresive cu episoade maniacale, care pot fi asociate cu manifestări psihotice de tipul halucinațiilor. Episoadele maniacale se caracterizează prin stări de euforie sau irascibilitate, tulburări cognitive și tulburări psihomotorii. Debutul episoadelor maniacale poate fi acut sau subacut. Episoadele depresive pot fi prezente sau absente, în funcție de acest aspect diferențiindu-se trei tipuri de afecțiuni bipolare:

- Tulburare bipolară I (episoade maniacale și/sau episoade depresive);
- Tulburare bipolară II (episoade hipomaniacale și episoade depresive severe);
- Ciclotimia (episoade hipomaniacale și episoade depresive ușoare).

Studiile pe gemeni monoziagoți și prevalența mare la copiii provenind din familii cu istoric maniaco-depresiv dovedesc existența unei predispoziții genetice pentru tulburările bipolare. Boala poate apărea la orice vârstă, fiind mai frecventă la femei.

Stările de manie alternează ciclic cu cele depresive, boala tinzând să se agraveze în timp în lipsa unui tratament adecvat. Litiul este principalul medicament folosit în tratarea tulburărilor bipolare, înainte de descoperirea acestuia pronosticul bolii fiind foarte nefavorabil. Pacienții netratați prezintă un risc crescut de suicid. Tratamentul cu litiu este unul de lungă durată, doza terapeutică fiind de 90- 1800 mg carbonat de litiu pe zi. Litiul se administrează sub formă de carbonat de litiu, care este considerat stabilizator al dispoziției. Carbonatul de litiu este folosit ca tratament cu o eficiență mai mică și în tulburările unipolare caracterizate de depresii majore.

Doza terapeutică și cea toxică a litiului au valori foarte apropiate, aceasta reprezentând problema majoră în administrarea sărurilor de litiu sub formă de medicament antipsihotic.

Detaliile privind mecanismul molecular și regiunea țintă ce justifică acțiunea de stabilizare a psihozei maniaco-depresive de către sărurile de litiu nu sunt pe deplin elucidate. S-a sugerat totuși că sistemele generatoare de mesageri secundari care implică adenilat ciclaza și fosfoinozitolii sunt potențiale situsuri țintă (Jakobsen et al, 1998).

În sângele uman, ionii de litiu pot interfera cu aproape orice proces care implică ioni de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, calmodulină, diferiți mesageri secundari, hormoni și mulți din neurotransmițătorii cunoscuți (Klemfuss et al, 1991).

Acțiunea terapeutică a sărurilor de litiu în bolile bipolare pare a fi rezultatul unui cumul de evenimente care modifică activitatea neuronală la nivele multiple. Trei mecanisme care interacționează par a fi mai afectate:

1) modularea neurotransmițătorilor de către ionii de litiu pare a modifica raportul dintre activitățile lor excitatorii și inhibitorii iar descreșterea activității glutamatergice poate contribui la efectul litiului de neuroprotecție;

2) ionii de litiu modulează semnalele cu impact asupra citoscheletului, un sistem dinamic care contribuie la plasticitatea neuronală la nivele multiple, inclusiv glicogen sintaza kinaza-3 β , protein kinază cAMP dependentă și protein kinaza C;

3) ionii de litiu modifică activitățile de semnalizare care implică mesagerii secundari, factorii de transcripție și deci expresia genelor (Jope, 1999).

În ultimii ani, o nouă etapă de interes asupra litiului a început prin descoperirea efectelor care nu au nici o legătură cu utilizările sale psihiatrice. Multe din aceste efecte sunt determinate de modificările pe care litiul le induce asupra proceselor hematopoietice, în principal stimularea de către litiu a leukocitozei care se produce datorită creșterii mielopoiezei și schimbărilor la nivelul leucocitelor polimorfonucleare periferice. Factorii de stimulare ai coloniilor din măduva osoasă înregistrează nivele crescute în prezența litiului. Inițial, acest efect a fost exploatat pentru tratamentul supresiei hematopoietice indusă de medicamente, de exemplu în chimioterapia cancerelor; după transplantul de măduvă osoasă, sau după disfuncțiile induse de iradiere.

Metalul poate avea de asemenea efecte asupra răspunsurilor imune la un număr de provocări antigenice ale organismului. S-a arătat de altfel că litiul poate influența o serie de citokine care reglează diferențierea celulară, nu numai în cazul celulelor formatoare din sânge, dar și în cazul multor altor tipuri de celule.

A. DERMATOLOGIE

Litiul este utilizat în aplicații externe în tratamentul unor afecțiuni dermatologice. Alifii ce conțin succinat de litiu s-au dovedit a fi eficiente și sunt acum aprobate pentru utilizarea în tratamentul dermatitei seboreice, având atât un efect asupra metabolismului lipidic al fungilor *Pityrosporum* ovale, excesiv proliferati în acest caz, dar și un efect asupra procesului inflamator declanșat de atacul acestor fungi.

B. VIROLOGIE

La concentrații mari de litiu, în jur de 40 mM/ L, apare inhibiția replicării herpes, pox și adenovirusurilor dar nu și inhibiția virusurilor ARN, cum ar fi influenza encephalomyocarditis. Un studiu ce a inclus și cazul placebo, vizând o alifie conținând 8% succinat de litiu a arătat că se face o vindecare mult mai rapidă a ulcerelor herpetice, excreția virală fiind redusă. A existat de asemenea o descreștere a duratei durerii pacienților cu infecții genitale recurente cu herpes simplex.

C. IMUNOLOGIE

Mai multe procese ale răspunsului imun sunt afectate de litiu in vivo și in vitro, existând premise pentru utilizarea litiului în tratamentul unei boli autoimune – Lupusul eritematos sistemic (LES). Litiul crește supraviețuirea șoarecilor NZB/W (un model pentru lupusul eritematos sistemic), iar renunțarea la tratament duce la reactivarea bolii și moartea ulterioară a animalului. Hormonul de stimulare al α Melanocitelor (α MSH) singur nu poate crește supraviețuirea șoarecilor, în schimb α MSH în combinație cu litiu duce la prelungirea supraviețuirii.

D. BOLI HEMATOPOIETICE SI IMUNOLOGICE SI AIDS

Litiul influențează multe aspecte ale producției celulelor sângelui, în particular, formarea granulocitelor. Litiul este efectiv de fiecare dată când producția granulocitelor este defectă sau inadecvată. Medicamentul antiviral zidovudine (AZT) a fost utilizat extensiv ca tratament al sindromului imunodeficienței dobândite (AIDS), deși efectivitatea sa este limitată de mielosupresie și toxicitatea la nivelul măduvei osoase pe care le induce.

Deși AZT s-a arătat că este un agent efectiv care prelungește viața pacienților cu HIV, nu este lipsit de două efecte nedorite: dezvoltarea rezistenței virale și supresia măduvei osoase. Nivelul toxicității asupra măduvei osoase este întotdeauna un factor de limitare a dozei în terapia viitoare, determinându-se fie reducerea acesteia, fie discontinuarea tratamentului cu acest medicament.

Datorită capacităților cationilor monovalenți de litiu de a modula mai multe aspecte ale hematopoiezei, cum ar fi inducerea neutrofiliei și trombocitopoiezei, s-a postulat că utilizarea litiului ar fi benefică pentru pacienții cu imunodeficiență tratați cu AZT în cadrul terapiei antivirale.

Un model pentru AIDS este considerat șoarecele infectat cu LBM5LuMV, un virus complex ce determină sindromul imunodeficienței murine (SIDAM).

Litiul, în combinație cu AZT, administrat în cultură celulelor normale de măduvă osoasă sau in vivo, șoarecilor ce primesc o doză crescătoare de AZT, reduce semnificativ mielosupresia și toxicitatea AZT asupra măduvei osoase. Influențarea producției celulelor sangvine atunci când este administrat la șoareci normali urmând unei expuneri inițiale la AZT au prezentat anemie, trombocitopenie și neutropenie corelate cu doza și care au putut fi provenite prin tratamentul combinat litiu-AZT.

Acest efect a fost mult mai dramatic asupra neutrofilelor, eozinofilelor și plachetelor circulante. Efectul asupra eozinofilelor cel mai interesant, deși a primit până acum puțină atenție. Cu toate acestea, acest context poate avea implicații importante.

Indivizii imunocompromiși, cum sunt cei cu infecție HIV, devin în mod caracteristic susceptibili la infecții parazitare care creează de fiecare dată dificultăți. Unul dintre mecanismele naturale de apărare ale organismului împotriva invaziei parazitare este mediată via eozinofile și în urma AZT, această categorie de celule se reduce semnificativ. Capacitatea defensivă a gazdei împotriva acestor organisme parazitare poate fi semnificativ redusă de utilizarea antiviralelor din grupa AZT. Tratamentul cu litiu previne această reducere a eozinofilelor, observată în cazul utilizării AZT. Studiile sugerează că administrarea litiului la pacienții AIDS ce primesc sau nu medicamente antivirale, pot beneficia de abilitățile litiului de a stimula producția eozinofilelor și este posibil să se înregistreze o întârziere a apariției infecțiilor oportuniste asociate AIDS.

Cum influențează litiul producția eozinofilelor și prin ce mecanisme specifice intervine în aceste procese rămâne să se descifreze prin experimente viitoare. Aceste studii susțin punctul de vedere că litiul poate juca un rol în tratamentul pacienților infectați HIV ce primesc terapie antivirală. Litiul poate de asemenea să reverseze limfomul asociat cu infecția MAIDS, care se asociază cu cea din cazuistica umană.

E. ONCOLOGIE

Litiul stimulează direct expresia genică prin calea factorului transcripțional AP-1 și este posibil ca aceasta să explice diversitatea efectelor sale asupra diferitelor sisteme. Litiul singur apare a avea efecte antitumorale stimulând eliberarea factorului de necroză tumorală (TNF) prin stimularea macrofagelor. Potențialul litiului de a modifica activarea sau deactivarea unor citokine cu rol asupra celulelor tumorale a primit de asemenea o atenție deosebită.

Litiul este de asemenea capabil să țintească monocitele umane, determinându-le să elibereze TNF- α . Monocitele de la pacienții cu cancer de sân tratate cu LiCl eliberează cantități mai mici de TNF- α . Decât cele de la pacienții sănătoși. Producția de IL6 la monocitele tratate a fost, în tot cazul, neschimbată, și se sugerează că este un factor care poate modera efectele litiului.

Sărurile de litiu ale acidului gamma linolenic (LiGLA) au fost promovate pentru efectele de reducere a progresiei unei varietăți de cancere, urmată de demonstrarea citotoxicității acidului gamma-linolenic și a sărurilor sale, in vitro, față de o gamă largă de celule maligne. Există evidențe că LiGLA are un efect antitumoral substanțial în cazul unui spectru de cancere. Se poate ca citotoxicitatea sărurilor de LiGLA să fie o combinație a unor efecte separate și individuale ale acizilor grași esențiali și ale ionului de litiu. Teste clinice sunt în derulare asupra cancerului pancreatic, un caz particular de tumoră agresivă cu un timp relativ de supraviețuire scurt în circumstanțe naturale.

LiGLA este de asemenea citotoxic față de celulele infectate HIV, iar acest lucru poate avea o semnificație viitoare în tratamentul AIDS.

Efecte secundare adverse ale litiului

Carbonatul de litiu este administrat sub formă de tablete, doza fiind ajustată în funcție de individ. Ajustarea este necesară, deoarece concentrația plasmatică terapeutică a litiului este apropiată de cea toxică (Timmer și Sands, 1999).

Intoxicația cu litiu poate fi acută sau cronică. Simptomele principale ale intoxicației cu litiu se prezintă astfel:

Tabelul 1. Principalele simptome ale intoxicației acute și cronice cu litiu (Timmer și Sands, 1999)

Localizare	Simptomele intoxicației acute cu litiu	Simptomele intoxicației cronice cu litiu
Endocrină	Nici unul	Hipotiroidism
Gastrointestinală	Greață și vomă	Minime
Cardiovasculară	Modificări EKG	Miocardită
Hematologică	Leukocitoză	Anemie aplastică
Neurologică	- Tremor, fobofobie, slăbiciune; - Apatie, amețea, accentuarea reflexelor; - Confuzie, crize, comă	- Aceleași - Aceleași - Deficiențe de memorie, Parkinson
Neuromusculară	Miopatie și neuropatie periferică	Aceleași
Renală	Probleme de concentrare a urinei	Nefrită intestinală cronică, diabet insipid nefrogenic, insuficiență renală
Piele	Nici unul	Dermatită, edem localizat, ulceratii.

Intoxicația cronică poate fi clasificată în funcție de severitatea simptomelor în intoxicație ușoară, moderată și gravă. Simptomele celor trei grade de intoxicație se prezintă astfel:

Tabelul 2. Simptomele celor trei stadii de intoxicație cronică cu litiu (după Timmer și Sands, 1999).

Intoxicație cronică ușoară	Intoxicație cronică moderată	Intoxicație cronică gravă
1. greață 2. tremor 3. amețeli 4. diaree 5. letargie 6. oboseală musculară	1. confuzie 2. nistagmus 3. ataxie 4. schimbări EKG 5. dizartrie 6. mioclonie	1. crize 2. sincope 3. insuficiență renală 4. creșterea reflexelor 5. comă 6. moarte

Litiul se concentrează la nivelul tiroidei și inhibă sinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni, determinând hipotiroidism și hipotermie (Timmer și Sands, 1999). Pacienții aflați în tratament cronic cu litiu prezintă riscuri crescute de a dezvolta tireotxicoza și hipertiroidism (Oakley et al., 2000).

De asemenea, tireotxicoza este implicată în dezvoltarea intoxicației cronice cu litiu. În hipertiroidism, tiroxina crește activitatea de transport a schimbătorului de Na/H, crescând reabsorbția sodiului la nivel renal.

Activitatea crescută a schimbătorului de Na/H din rinichiul pacienților cu hipertiroidism implică creșterea reabsorbției litiului la nivel renal și scăderea excreției

acestui, conducând la concentrații mari de litiu în sânge. Această creștere de concentrație apare în pofida creșterii filtrării glomerulare, prezente la pacienții cu hipertirodism, și care ar fi trebuit să conducă la eliminarea litiului din organism.

Litiul poate masca simptomele clinice ale hipertirodismului și tireotxicozei prin scăderea răspunsului tisular la hormonii tiroidieni. Studiile au demonstrat că litiul afectează funcția tiroidiană și la nou născuți (Oakley et al, 2000).

Litiul poate determina hiperparatiroidism și hipercalcemie prin creșterea nivelurilor serice ale parathormonului. Hipercalcemia este ireversibilă sau puțin reversibilă. Hipercalcemia induce diabetul insipid nefrogenic, putând exacerba diabetul insipid produs de litiu (Timmer și Sands, 1999).

Nefrotoxicitatea litiului poate fi împărțită în funcție de timpul de administrare în: diabetul insipid nefrogen, intoxicație acută și boli cronice renale.

Mecanismul de acțiune al litiului al nivelul rinichiului este caracterizat de competiția cu magneziul. Litiul inhibă proteinele G dependente de magneziu și, prin aceasta, și adenilat ciclaza. Cea mai frecventă afecțiune renală la pacienții tratați cu litiu este diabetul insipid nefrogen, care se caracterizează prin poliurie și polidipsie, prin incapacitatea de concentrare a urinei. Această incapacitate este datorată intervenției litiului asupra canalelor apoase reglate de vasopresină, aflate în membrana apicală a celulelor din tubul colector (Timmer și Sands, 1999; Markowitz et al, 2000).

Un alt rezultat al toxicității litiului este considerat sindromul „floppy baby”. Nou născuții diagnosticați cu acest sindrom sunt hipotonici, cianotici și prezintă probleme de hrănire (Austin și Mitchell, 1998; Schou, 1998).

În cazurile de spongioză cerebrală determinate de intoxicația acută cu litiu, s-a observat pierderea neuronilor Purkinje de la nivelul cerebelului.

Studiile pe animale de laborator au demonstrat că intoxicația acută cu litiu produsă de administrarea clorurii de litiu (250 mg/Kg-corp) la șobolan, provoacă degenerare spongiformă cerebelară.

Aceasta se manifestă prin modificări la nivelul substanței albe de tipul vacuolizării. Vacuolizare ușoară a fost observată și la nivelul trunchiului cerebral.

În cazul intoxicației cu clorură de litiu, vacuolele sunt localizate intramielinic și nu intraaxonal, ca în cazul encefalopatiilor spongiforme corelate cu demența. Nu a fost observată pierderea neuronilor Purkinje în cerebelul de șobolan, spre deosebire de cazurile de spongioză determinate de intoxicația cu litiu, raportate la om. Intoxicația acută cu litiu este reversibilă la șobolani (Dethy și colab., 1997).

Turn-overul dopaminei și serotoninei și eliberarea dopaminei nu sunt afectate de intoxicația acută cu litiu. Aceasta demonstrează că efectele toxice ale clorurii de litiu asupra cerebelului nu sunt determinate de modificări ale transmiterii neuronale la nivelul sinapselor dopaminergice și serotoninergice.

Afecțiunea bipolară

Afecțiunea bipolară este o afecțiune psihiatrică severă, comună, caracterizată prin asocierea unor episoade depresive cu episoade recurente maniacale sau mixte. Simptome cognitive, comportamentale și psihice apar întotdeauna în timpul episoadelor afective, iar rata de suicid în afecțiunea bipolară este printre cele mai ridicate dintre toate bolile psihiatrice (Keck, 2003)

Psihoza maniaco-depresivă a reprezentat, alături de schizofrenie, unul din cei doi piloni ai nosografiei psihiatrice clasice. În zilele noastre, psihozele afective polarizează atenția clinicienilor, care manifestă un interes crescut pentru acest grup nosografic. Dar interesul psihiatrilor, ca și al medicilor în general, pentru bolile afective nu este determinat numai de succesele înregistrate în cunoașterea lor clinică, etiopatogenică sau terapeutică, ci și de prevalența crescută a acestor tulburări, dintre care numai cele semnificative din punct de vedere clinic reprezintă mai mult de 15% din ansamblul populației. Tabloul clinic al tulburării afective, cauzat în special de caracterul său bipolar, a pus întotdeauna problema unei încadrări unitare. Acest fapt se remarcă urmărind evoluția istorică a nosologiei tulburărilor afective.

Bolile afective, din cauza caracterului elocvent și episodic al evoluției, ca și a dramatismului suferinței, au fost identificate și descrise înaintea celorlalte afecțiuni psihice, fiind consemnate încă din primele mențiuni istoriografice.

Depresia, în forma ei clinică majoră, psihotică, alături de manie, s-a impus atenției încă din antichitate, fiind probabil prima boală psihică recunoscută și descrisă. Astfel, Homer, Plutarh, Hipocrat și Aretaeus au descris boala “la fel de viu și elocvent ca orice observator modern, semnalând circumstanțele de apariție, corelarea simptomelor, regularitatea remisiunilor, deosebirea de schizofrenie și tulburările senile, precum și măsurile medicale psihologice și de mediu care trebuie luate în seamă în vederea tratamentului” (Cohen, 1967).

Hipocrat, în secolul al IV-lea î.e.n., a folosit conceptul de “melancolie” în altă ordine semantică, desemnând prin aceasta “atra bila” (bila neagră), ce ar conferi, în concepția lui, prin predominanța acestui tip de bilă, anumite trăsături temperamentale. Deci, în accepțiunea hipocratică, melancolia nu exprima diagnosticul unei psihoze și nici un semn de suferință psihică, ci mai degrabă o stare fiziopatologică.

La rândul său, termenul de “manie” avea o accepțiune deosebit de largă, acoperind un vast sector nosografic, fiind sinonim cu nebunia (May et al., 2002).

În ceea ce privește relația dintre manie și melancolie, ea a fost sesizată încă din secolul al II-lea de Aretaeus din Capadocia, aproximativ în anul 150 e.n., ce realizează o descriere a psihozei maniaco-depresive (Adams, 1856).

În legătură cu istoria bolilor afective, trebuie menționat și un fapt terapeutic referitor la sărurile de litiu, folosite și astăzi în terapie. Astfel, se consemnează că, în urmă cu 1500 de ani, în secolul al V-lea, Aurelianus prescria pentru “nebunia maniacală”, melancolie și alte boli fizice și mintale “apa alcalină din anumite izvoare minerale, ce au în compoziția lor mari cantități de litiu” (May et al., 2002).

Deși antichitatea a recunoscut opoziția termenilor manie - melancolie, ca și alternanța, în timp, a acestor episoade, abia în anul 1675 medicul englez Th. Willis a fost cel care a descris științific unitatea lor, sugerând astfel existența unei singure afecțiuni, sub forma bimodalității tabloului ei clinic (Marenos et all, 2000).

Ulterior, Ph. Pinel, în prima jumătate a secolului al XIX-lea, scrie un tratat despre manie, intitulat "Tratatul medico-filozofic al maniei", în care descrie mania și melancolia printre cele patru categorii de "alienație mintală" cunoscute la vremea aceea, alături de demență și idiotenie, și face, de asemenea, observații asupra trecerilor dintr-o stare afectivă în alta (May et all, 2002).

La rândul său, E. Esquirol, bazat pe caracterul circumscris, sectorial, al tulburărilor psihice, descrie "mono-maniile", pe care le clasifică în formele "intelectuală, instinctivă, afectivă, tristă", sinonime cu termenul de melancolie. Întrucât termenul de melancolie era folosit și în literatura vremii, cât și de publicul larg, diluându-i-se astfel conținutul psihiopatologic, Esquirol îl înlocuiește cu acela de lipemanie. În plus, el considera că termenul de melancolie exprimă tristețea comună, ce nu are de-a face cu clinica psihiatrică. Prin aceasta, impune o distincție necesară și pe deplin actuală între "depresia clinică" și "depresia psihologică", denumită și "normală" (Esquirol, 1838).

Ulterior, termenii de manie și melancolie își restrâng treptat sfera de înțelegere, iar accepțiunea lor actuală este acceptată abia în secolul al XIX-lea, când W. Griessinger (1845) descrie psihoza caracterizată prin alternanța unor accese maniacale și melancolice, numită "ciclotimică" sau "periodică" (May și col., 2002).

În 1853, J.P. Falret, după un studiu de peste 30 de ani, identifică o boala, pe care o denumeste "la folie circulaire" și care are o evoluție ciclică. Episoadele se derulează cu o frecvență crescută, între ele există perioade de normalitate, iar posibilitatea de recuperare a pacienților este mult mai redusă la cei cu perioade libere interepisodice de durată scurtă. Această idee corespunde concepției moderne de ciclicitate rapidă a tulburării afective (Falret, 1854). În aceeași perioadă, Baillarger folosește termenul "la folie a double forme", subliniind evoluția "succesivă și regulată" a stărilor maniacale și melancolice, urmate de un interval liber, menționând, totodată, posibilitatea trecerii unei forme în alta (Baillarger, 1854).

În 1882, K. Kahlbaum evidențiază faptul că mania și melancolia nu sunt două boli distincte, ci doar două forme ale aceleiași entități și descrie o boală cu simptomatologie de intensitate redusă din punct de vedere clinic, pe care o denumeste "ciclotimie" (Kaplan, 1996).

Opiniile asupra tulburărilor afective au fost destul de disparate până când diversele manifestări și forme clinice au fost reunite sub același generic de E. Kraepelin, fondatorul nosografiei psihiatrice, ce a creat conceptul de "psihoză maniaco-depresivă" (Kraepelin, 1899). Autorul împarte "psihozele funcționale" în "demenția praecox" și "boala maniaco-depresivă". De asemenea, bazându-se pe criterii clinice, el reunește sub acest concept nosografic mania și melancolia, deoarece se succed una după alta și au un prognostic

favorabil, constituind “o manifestare diferita a aceleiași entități clinice subiacente“. Criteriile nosografice kraepelinieni sunt următoarele:

- tabloul clinic este dominat de nucleul tulburărilor afective, accesele de manie și depresie constituind doi poli între care se produc aceste manifestări;
- în favoarea unității acestor faze pledează evoluția, observată la același bolnav, de la o stare la alta;
- în antecedentele eredo-colaterale ale bolnavului exista manii și melancolii, ca expresie a nucleului endogen-ereditar al bolii.

În 1913, pentru prima oară în spațiul german, a fost desemnată de Kraepelin noțiunea de „stare de nebunie maniaco-depresivă“. În același timp, apar prin Jaspers (1913, 1959) mai multe încercări de definiție a tulburărilor afective și se impune tot mai mult noțiunea de „psihoză maniaco-depresivă“. În 1916, Bleuler definește noțiunea de „triadă depresivă“, înțelegând prin aceasta dispoziție depresivă, inhibiția gândirii și inhibiția funcției centrifuge de a hotărâ și de a acționa.

Spre deosebire de Kraepelin și Bleuler, K. Leonhard și psihiatria scandinavă, mai tarziu și studiile făcute de Angst și Peris (1966) diferențiază noțiunile de “psihoze mono-unipolare și bipolare”. Sub denumirea de psihoză maniaco-depresivă, autorul include și situațiile în care pacientul prezintă în evoluție doar episoade depresive, fără episoade maniacale evidente. De asemenea, el considera că așa cum în evoluția bolii pot exista episoade maniacale, urmate, uneori, de episoade depresive minore, fără semnificație clinică deosebită, aceeași posibilitate evolutivă există și în cazul episoadelor depresive.

În 1921 și 1959, Kleist va ataca nosografia kraepeliniană, afirmând că mania și melancolia nu sunt manifestări ale unei psihoze unitare. El se bazează pe faptul că aceleași cauze determină complexe simptomatice diferite și șterge, astfel, diferența dintre noțiunile de maladie și sindrom, minimalizând importanța etiologiei și acordând atenție doar patogeniei. Astfel, el separă o grupă de “fazofrenii“, în care include, alături de psihoza maniaco-depresivă, pe care o denumeste “fazofrenie bipolară“, și schizofrenia (Leonhard, 1979).

În 1957, K. Leonhard, continuând teoriile lui Kleist, considera că, exceptând psihoza maniaco-depresivă, mai exista și alte psihoze afective endogene. El afirma că nu toate manii și depresiile trebuie incluse în sfera psihozei maniaco-depresive, care este doar un subtip al psihozelor afective endogene. Astfel, autorul va separa trei forme de psihoze bipolare atipice, denumite “psihoze cicloide“, care se deosebesc între ele doar prin raportul dintre simptome. Pe de altă parte, el preconizează diferențierea formelor unipolare ale tulburărilor afective, idee ce va fi ulterior susținută și de trei studii independente realizate în Suedia (C. Perris, 1966), Elveția (J. Angst, 1966) și SUA (G. Winokur, P.J. Clayton, 1967).

În pofida acestor opinii divergente, care au fragmentat nosografia kraepeliniană și conceptul unitar de psihoză maniaco-depresivă, acesta și-a menținut valabilitatea. Totuși, nici acest concept nu respectă periodicitatea și, mai ales, alternanța episoadelor afective, așa cum autorul a încercat să i-o confere acestei boli, în efortul de edificare nosografică.

Aceasta se datorează faptului că, în unele cazuri, boala implică numai episoade depresive sau numai episoade maniacale și doar uneori se întâlnesc, la același bolnav, episoade maniacale alternând cu episoade depresive.

Reorientările din domeniul nosografiei bolilor afective au creat mari dificultăți în privința definirii psihozei maniaco-depresive. În plus, accepțiunile diferite în care se folosește noțiunea de depresie, ca și readucerea în nosografie a termenului de melancolie, la care se renunțase în ultimele decenii, impun anumite clarificări semantice ale acestor noțiuni polisemice (Chiriță, 2002).

În acest proces de reconsiderare nosografică și de clarificare semantică, a fost abordat și termenul de tulburare afectivă și, respectiv, de afectivitate. Astfel, se consideră că nu afectivitatea, care semnifică tonalitatea emoțională individuală și pasageră, ci dispoziția constituie expresia emoțională bazală și constantă, care “colorează comportamentul” și “întreaga viață psihică”. Din aceste considerente, termenul de tulburare a dispoziției (mood disorder) este mai adecvat pentru a ilustra manifestările clinice (Akiskal și Mallya, 1987).

Noțiunea de psihoză maniaco-depresivă a fost rapid adoptată și utilizată pentru expresia ei sintetică și nevoia de unitate nosografică. Cu toate acestea, termenul a devenit ambiguu, unii clinicieni folosindu-l în sens kraepelinian, originar, iar alții ca sinonim pentru boala bipolară. În accepțiunea lui Kraepelin, “psihoza maniaco-depresivă” este o afecțiune caracterizată clinic prin episoade maniacale și depresive, care survin la același bolnav în cursul existenței sale. În plus, episoadele de polaritate clinică diferită erau prezentate ca evoluând cuplat, fapt care a constituit criteriul esențial al unității bolii și a impus denumirea ei.

Psihoza maniaco-depresivă a ramas modelul central al tulburărilor afective. Fără a neglija concepția unitară a lui Kraepelin, în prezent, din punct de vedere nosografic, se fac referiri la două categorii de tulburări: tulburări bipolare și tulburări unipolare.

Aceste două categorii, la rândul lor, sunt structurate în mai multe tipuri clinico-evolutive, ca de exemplu, bipolar I, II, III pentru tulburările bipolare, care au rămas paradigma psihozei maniaco-depresive. Tulburările bipolare sunt caracterizate, în mod esențial, prin unul sau mai multe episoade maniacale, însoțite de unul sau mai multe episoade depresive. Termenii de “unipolar” și “bipolar” au fost introduși în literatura de specialitate de Karl Kleist, fiind ulterior preluați de discipolii săi Neele și Leonhard. Conceptul sau de “tulburare bipolară”, spre deosebire de termenul de psihoza maniaco-depresivă, includea trei forme de psihoze cicloide (atipice).

Distincția unipolar-bipolar lasă multe stări afective în afara acestor limite. Printre aceste situații se afla și cea a rudelor pacienților bipolari care dezvoltă relativ frecvent, în proporție de 3 – 4 % dintre cazuri, episoade depresive. Aceste persoane, fenotipic unipolare sunt genotipic bipolare, estimându-se că 4 – 5 % din populația generală aparține spectrului bipolar “de graniță”, cu predominanța episoadelor depresive și cu caracteristici bipolare “mute”.

H.S. Akiskal și Mallya propun conceptul de “soft bipolar spectrum”, utilizând astfel un termen mai general pentru tulburarea bipolară. Acest concept include, în afara clasicei manii, episoadele depresive însoțite de episoade hipomaniacale (bipolar II), ciclotimia, stările hipertimice, episoadele hipomaniacale apărute în timpul tratamentului chimioterapic, psihoterapic sau survenite la un pacient cu antecedente familiale de tulburare bipolară (bipolar III).

Spectrul bipolar, după H.S. Akiskal, cuprinde următoarele forme:

- tip I - manie spontană;
- tip II - hipomanie spontană;
- tip III - manie/hipomanie farmacologică și/sau istoric familial de BP (BP tip IV);
- tip V - ciclotimie;
- pseudounipolar - bipolaritate discretă sau soft bipolar stigma;
- temperament bipolar - ciclotimie, distimie, hipertimie, iritabilitate;
- stări mixte - manie disforică, stare depresivă mixtă.

Cu toate că distincția între boala afectivă unipolară și bipolară este deosebit de clară, criteriile de includere într-o anumită formă de polaritate nu se bucură de unanimitate. În această privință intervine o nuanțare, în sensul că situația este mai simplă pentru formele bipolare, dificultăți intervenind în stabilirea formelor unipolare. În multe cazuri, episoadele depresive sunt subdiagnosticate, mai ales atunci când ele sunt de scurtă durată și includ o simptomatologie mai puțin specifică decât pierderea de energie, hipersomnia etc. De aceea, mania unipolară este recomandabil a fi considerată ca o variantă clinică a tulburărilor bipolare, deși studiile lui J. Angst au încercat să reabiliteze atât conceptul de manie unipolară, cât și de manie pură (Endicott, 1989; Klerman, 1981).

Diagnosticul actualmente în vigoare, ce stă la baza principalelor sisteme de clasificare, se bazează pe elemente anamnestice și semiologice, adică pe criterii clinice, ce erau valabile și cu un secol în urmă. Deși operaționale clinic, aceste criterii diagnostice nu au caracter științific, fiind supuse unor factori de entropie, care survin din multiple surse, ce aparțin psihiatrului, pacientului și subiectivității procesului.

Interviurile standardizate și semistandardizate limitează într-o măsură variabilă influența entropică a subiectivității simptomatologiei, fără a putea, însă, să ofere procesului diagnostic o valoare științifică. De asemenea, diagnosticul oricărei condiții clinice trebuie să se bazeze pe criterii de includere și de excludere specifice.

Aceste eforturi de conceptualizare a datelor clinice și de diagnostic au drept scop crearea unor grupe nosografice omogene, de înaltă validitate, susceptibile de a fi tratate mai eficient și cu mai mare specificitate. Astfel, îmbunătățirea taxonomiei tulburărilor afective, pe baza unor pattern-uri simptomatice specifice, a unor informații genetice și a unor markeri enzimatici și biochimici, poate oferi indicații terapeutice eficiente și sistematice. În DSM IV, mania, distimia și ciclotimia sunt subsumate în categoria “Mood Disorders” (tulburări dipозиționale), pe când în ICD10, ele sunt numite tulburări afective.

Dupa Dunner et al. (1976), tipizarea tulburărilor bipolare se face în: tulburarea bipolară I - depresie majoră + manie, și tulburarea bipolară II - depresie majoră +

hipomanie. În clasificarea internațională modernă s-a renunțat la ipotezele etiopatogenice care stau la baza noțiunii de boală. Rolul preponderent îl ocupă tipizarea, care se orientează pur descriptiv după dimensiunea simptomatologiei, durata și gravitatea bolii. Astfel, noțiunea de distimie și ciclotomie ocupa o însemnatate aparte.

Tabloul clinic se diferențiază în episodul depresiv, episodul maniacal și episodul mixt (bipolar sau mixt maniaco-depresiv). Între episoade, pacienții pot fi asimptomatici; cu cât durează mai mult boala, cu atât ciclurile (durata de la începutul unui episod până la începutul episodului următor) sunt mai scurte și probabilitatea apariției simptomelor reziduale este mai mare.

În mod tipic, tulburările bipolare constau în alternanța episoadelor maniacale și a celor depresive, întrerupte de perioade de normalitate. O formă aparte este tulburarea bipolară mixtă, în care apar în același timp simptome maniacale și depresive sau cu schimbare rapidă - în interval de o săptămână (în DSM IV), aproape zilnic.

În acest caz, apar zile, rar săptămâni, în șir, următoarele simptome:

- dispoziție depresivă, însoțită de hiperactivitate, logoree, delir de grandoare;
- dispoziție euforică sau disforică, cu stări de agitație psihomotrică, în același timp, inhibiție motrică;
- schimbare de dispoziție rapidă între euforie și depresie, cu labilitate și incontinență afectivă, hiperexcitabilitate, tulburări de comportament cu coloratură demonstrativă;
- inhibiție motorie cu tablou substupuros, mutism amestecat cu stări extatico-euforice;
- anxietate, tulburări hipocondrice, mixate cu logoree;
- fugă de idei cu inhibiție psihomotorie;
- simptome psihotice pasagere cu idei delirante, ocazional și halucinații.

Alte forme speciale de tulburare afectivă bipolară sunt:

- tulburarea bipolară II, cu predominanța episoadelor hipomaniacale;
- „ciclarea rapidă”: schimb zilnic între episoadele depresive, cele maniace și liniște simptomatologica, conform definiției, cel puțin patru episoade pe an. Apare la 5 – 15 % dintre pacienți (70 – 80 % sex feminin), de multe ori în legătură cu tulburări organice, ca de ex. hipotiroidism sau consum de droguri;
- tulburare afectivă recidivantă hipomaniacală de scurtă durată.

Din punct de vedere etiologic, se iau în considerație modele neurobiologice și genetice. Factorii psihosociali sunt considerați favorizanți pentru declanșarea mai ales a episoadelor depresive, însă nu sunt determinanți. În special la tulburarea afectivă bipolară un rol primordial îl joacă factorii genetici, rata de concordanță la gemenii monoziгоți fiind de 65 %, iar la cei dizigoti, de 20 %. Rata de morbiditate la rudele bolnavilor cu tulburare bipolară este cuprinsă între 5 % și 25 %.

Neurobiologic, se vorbește despre o lipsă de echilibru între neurotransmițători (în special creșterea concentrației aminelor în spațiul sinaptic, niveluri scăzute de noradrenalină și serotonină - în cazul episoadelor depresive - și accelerarea metabolismului catecolaminelor - în cazul episoadelor maniacale); de asemenea, este invocată modificarea densității și sensibilității receptorilor.

Neurobiologia afecțiunii bipolare

Teorii biologice timpurii privind pato-fiziologia maniaco-depresiei au avut în vedere diferiți neurotransmițători, în special aminele biogene.

În ultimul timp, evoluția înțelegerii noastre privind mecanismele celulare care stau la baza intercomunicării neuronale au direcționat cercetările către situsurile post-receptor. Într-adevăr, revoluția medicinei moleculare a condus spre o mai bună înțelegere a etiologiei și pato-fiziologiei unei game largi de afecțiuni medicale.

Cu toate acestea, în contrast cu progresul făcut în elucidarea etiologiei și patofiziologiei atâtor condiții patologice, nu s-a reușit până acum identificarea și explicarea convingătoare a substratului genetic și proteic al maniaco-depresiei.

Manifestările comportamentale și fiziologice ale tulburărilor bipolare sunt complexe și trebuie privite nu numai din perspectiva schimbărilor de dispoziție ale pacienților, dar și din prisma constelației de simptome (manifestări) neurovegetative și psihomotorii. Pato-fiziologia este cu certitudine mediată de o vastă rețea de interconexiuni ale circuitelor neuronale permise de neurotransmițători de la nivel limbic, striatal și fronto-cortical, și din acest punct de vedere, interacțiunea sistemelor de neurotransmițători colinergici, catecolaminergici și serotoninergici reprezintă un candidat sustenabil pentru investigații. De aceea nu este surprinzător că studiile clinice din ultimii peste 40 de ani s-au concentrat în mare parte, asupra conceptelor fundamentale că semnalizarea monoaminergică și întreruperea axei hipotalamo-pituitar-adrenală (HPA) sunt esențiale pentru înțelegerea și explicarea patofiziologiei depresiei și maniei (Manji et al, 2003).

O adevărată înțelegere a tulburărilor bipolare trebuie să conceptualizeze neurobiologia acestora la diferite nivele fiziologice: molecular, celular, sistemic și comportamental. Ideea că afecțiunea bipolară ar putea fi determinată de o alterare a structurii creierului a apărut în urma mai multor studii clinice care au prezentat observații că anumite leziuni ale creierului, produse în urma unor tumori, a stroke-ului sau leziuni craniene au dus la comportamente asemănătoare celor din episodul maniacal.

În general, orice leziune a creierului este, mai degrabă, determinantă pentru inducerea unei depresii, dar leziuni care induc mania se produc frecvent în lobii temporal și frontal, iar subcortical, la nivel talamic și caudat. S-a sugerat de multe ori că leziuni ale lobului frontal stâng determină depresie, în vreme ce leziuni fronto-temporale în dreapta duc la manie. Până acum, aceste generalizări s-au dovedit a fi destul de simpliste, fiind observate foarte multe excepții.

Mai mulți cercetători au sugerat că pacienții cu tulburări afective au ventriculi cerebrali mai mari decât în cazurile normale, un aspect mult mai evident la pacienții cu schizofrenie. Mărirea ventriculară este o caracteristică a pierderilor celulare, așa cum ar fi neurodegenerarea observată în cazul maladiei Alzheimer, sau alterări ale circuitelor neuronale. Din păcate, intervenția altor factori determinanți, precum alcoolul, consumul de droguri și leziunile cerebrale nu dau ocazia unei interpretări ușoare a acestor rezultate.

Cunoscând aceste limitări, studii volumetrice imagistice au dus la dezvăluiri interesante în cazul afecțiunii bipolare. Așa cum recent a prezentat Strakovski et al., 2002, atât depresia bipolară cât și cea unipolară sunt constant asociate cu volume mai mici ale lobilor prefrontali, în contrast cu o marime considerabilă a ganglionilor bazali și a talamusului la pacienții maniaco-depresivi.

De mai multe ori, a fost raportată o creștere a volumului hipocampusului și al amigdalei în cazuri de psihoză maniaco-depresivă, dar din păcate aceste raportări nu sunt foarte consistente.

Schimbări specifice de volum în diferite regiuni ale creierului pot fi determinate ca răspuns la o varietate mare de factori și nu au neapărat un caracter permanent. Imagini de rezonanță magnetică ale creierului obținute de la pacienții cu afecțiune bipolară au relevat existența unui număr neordonat de regiuni hipertensive. Aceste zone intense neidentificate (ZIN) sunt tipic asociate cu afecțiuni vasculare, inclusiv hipertensiune sistemică, afecțiunea Binswanger și ateroscleroza carotidică. Studii ulterioare au arătat ca aceste zone – ZIN tind să se localizeze în structuri din substanța albă în adâncime. Procentul pacienților care prezintă astfel de zone este între 5 și 50 %, în comparație cu lotul control, la care procentul este de numai 3 %.

Pacienții maniaco-depresivi în vârstă au un număr mai mare de ZIN în substanța albă. Locația lor sugerează un posibil rol în întreruperea comunicării între regiunile frontal-temporale, ceea ce poate reprezenta un suport pentru observațiile anterioare că leziunile în aceste regiuni au ca și consecință starea maniacală.

Studii consecutive postmortem ale pacienților cu ZIN au demonstrat prezența unor modificări histologice în aceste regiuni, inclusiv mici malformații vasculare, spații perivascularare dilatate, chiști cranieni, zone de infarct și necroză. Acestea sunt leziuni nespecifice surprinzătoare în acest caz, dar care pot fi însă cauzate de mulți factori. De aceea, este posibil ca aceste leziuni să reprezinte consecințe ale unui proces comorbid asociat afecțiunii bipolare.

Studii recente la copii și adolescenți cu manie continuă însă să prezinte o abundență a acestor ZIN. Foarte recent, imagini de rezonanță magnetică ale schimbărilor apărute în maniaco-depresie au relevat o similaritate apreciabilă cu imaginile obținute în cazul unei afecțiuni denumită: arteriopatie cerebrală autosomal dominantă cu infarcte subcorticale și leucoencefalopatie (CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), existând dovezi pentru o mare incidență a maniaco-depresiei la pacienții CADASIL (Berns and Nemeroff, 2003).

Studii de imagistică structurală au demonstrat o reducere a volumului substanței cenușii în arii orbitale și mediale ale PFC (cortexul pre-frontal), striatumului ventral și ale hipocampusului și o creștere a volumului ventricular la pacienții cu tulburări afective. Complementar, studii neuropatologice postmortem au arătat reduceri anormale în volumul cortical, a numărului de celule gliale și/sau în marimea/densitatea neuronală în cortexul geniculat prefrontal, cortexul orbital și cortexul prefrontal dorso-lateral la

pacienții uni- și bipolari. Cu toate acestea, deși multe studii preliminare de acest gen sunt extrem de interesante, ele necesită replicări viitoare.

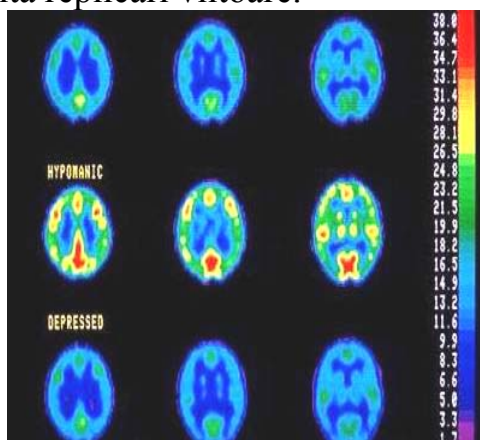


Figura 8. Aspecte de rezonanță magnetică la maniaco-depresivi

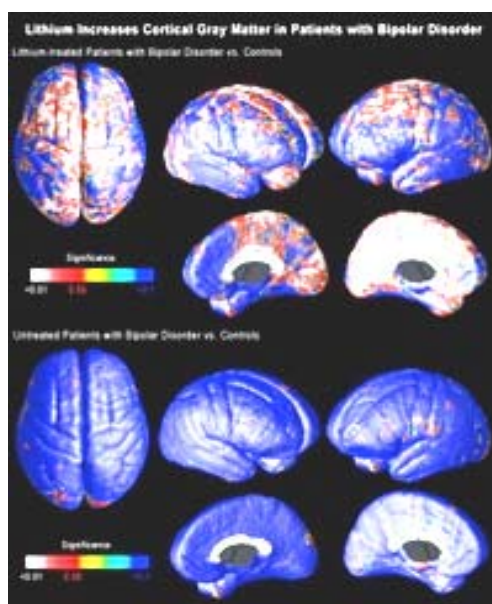


Figura 9 Studii imagistice la maniaco-depresivi

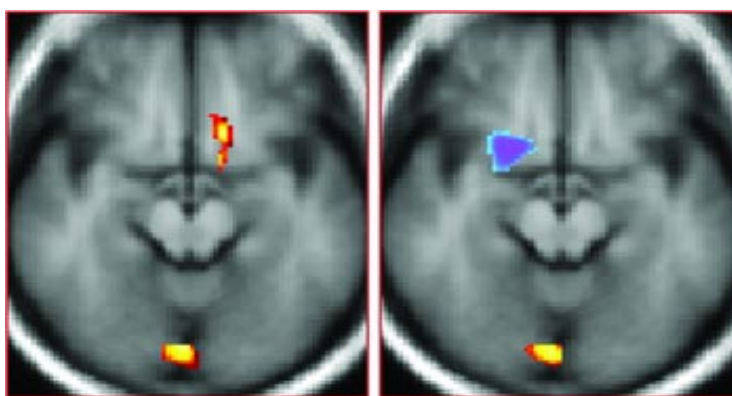


Figura 10. Aspecte tomografice la maniaco-depresivi

Reducerea semnificativă a celulelor gliale în aceste regiuni este în mod particular interesantă sub aspectul rolurilor critice pe care celula glială le are în creșterea și dezvoltarea neuronilor, în reglarea concentrațiilor post-sinaptice ale glutamatului, în homeostazia energetică a sistemului nervos central, precum și în eliberarea factorilor trofici care participă la dezvoltarea și menținerea rețelelor sinaptice formate de procesele neuronale și gliale. Anomaliile funcționării gliale se pot dovedi prin urmare determinante pentru condițiile patofiziologice și de plasticitate structurală ale tulburărilor afective

Primele studii imagistice funcționale s-au axat asupra schimbărilor majore atât de flux sanguin cât și ale metabolismului. Aceste studii au arătat că pacienții bipolari - depresivi - au un metabolism mult mai scăzut decât subiecții de control, sau cei cu depresie unipolară. Mai departe, au fost conexe la starea dispozițională, observându-se dispariția acestor anormalități după revenirea din starea de depresie. Aceste date nu au fost încă suficient replicate. Unele studii au raportat un metabolism cortical normal, dar au fost depistate anormalități mult mai strict localizate, la nivelul unor regiuni precum cortexul prefrontal caudat sau geniculat.

Regiuni frontale, în special cortexul prefrontal dorso-lateral, au fost identificate ca având un flux sanguin și un metabolism scăzut pe timpul depresiei. Scăderile în regiunea prefrontală dorso-laterală stângă au putut fi corelate cu severitatea depresiei, dar acest lucru se pare că nu ar fi specific numai afecțiunii bipolare. Hipometabolismul frontal a fost în mod repetat raportat în cazurile de schizofrenie. Prezumtiv, orice alterare la nivelul acestor regiuni se asociază cu efecte profunde asupra cogniției și emotivității. Se cunoaște că aceste regiuni ale creierului sunt integrative pentru multe funcții care suferă alterări în afecțiunile psihiatrice, cum ar fi atenția sau memoria de lucru.

Alte regiuni frontale, în special acelea din straturile interne ale creierului sunt mai puțin înțelese, dar par a fi implicate în monitorizarea conflictului, evaluarea consecințelor și inhibiția răspunsului.

Imaginile neuro-funcționale din afecțiunile bipolare au corectat mitul precum că organizarea creierului, în mod particular procesele cognitive, pot fi localizate la nivelul unor regiuni izolate ale creierului. Virtual, fiecare imagine studiată a reliefat rețele de activitate. În acest context, a devenit clar că anormalitățile nu pot fi catalogate drept regionale. De vreme ce procesele cognitive necesită funcții coordonative ale mai multor regiuni ale creierului, atunci o mică alterare în una dintre regiuni poate cauza efecte dramatice în întregul circuit neuronal.

Atât mania cât și depresia se caracterizează prin schimbări globale profunde în funcționarea creierului. Aceste schimbări de stare se manifestă la nivele multiple ale sistemului nervos. Există aspecte ale funcțiilor neuronale care să îi facă pe pacienții maniaco-depresivi mai înclinați la aceste schimbări? Noua teorie a haosului caracterizează aceste stări ca atractorii. Considerând cazul simplist al existenței doar a 3 stări: eutimia (dispoziția normală), depresia și mania – pentru cei mai mulți indivizi eutimia reprezentând starea obișnuită. Evenimentele neplăcute cauzează distimii

tranziente, dar cei mai mulți indivizi revin rapid la starea lor de dispoziție obișnuită. În mod similar, câștigul la loterie îi face pe cei mai mulți oameni foarte fericiți, dar asta nu le induce apoi o stare permanentă de bucurie. Eutimia este așadar o stare stabilă pentru cei mai mulți indivizi – perturbările sunt mici, iar revenirea la eutimie este o invariantă. Prin contrast, la pacienții cu afecțiune bipolară, shift-ul spre manie sau depresie fără întoarcere la dispoziția eutimică este setat pentru o considerabil mai lungă perioadă de timp.

Spectroscopia de rezonanță magnetică (MRS) a fost utilizată extensiv pentru a măsura schimbările relative de concentrație a mai multor neuroreglatori importanți din creier la pacienții bipolari. Cea mai obișnuită metodă, proton – MRS, este utilizată atât în investigații de rutină cât și în studii clinice. Proton – MRS măsoară concentrația relativă de N – acetil aspartat (NAA), creatină (Cr), fosfocreatină (PCr), și diferiți compuși cu colină (Cho). Deoarece litiul crește concentrația colinei în hematii este rezonabil să privim spre efecte similare și în creier. Datele de MRS asupra colinei nu sunt pe deplin concludente, dar există totuși un consens că apare cel puțin o creștere a raportului Cho/Cr în ganglionii bazali la maniaco-depresivi. Este posibil ca aceste rezultate să fie dependente de dispoziție deoarece creșteri similare au fost observate în depresie.

Deoarece peak-ul de colină în proton – MRS este reprezentat de mai multe componente, fosfor – MRS a putut să deceleze, ulterior, natura acestor alterări. Fosfor – MRS poate distinge între ATP, P-Cr și fosfo-monoesteri (PME) precum fosfo-colina, fosfo-inositol și fosfoetanolamina. De asemenea, poate măsura indirect pH-ul intracelular și magneziul liber.

Cu toate acestea, datorită concentrației relativ mici a acestor compuși, P-MRS este limitată tehnic și prezintă o senzitivitate modestă. Multe studii au găsit schimbări cantitative de fosfomonoesteri în lobii frontali ai pacienților simptomatici, dar nu există consens în privința creșterii sau descreșterii, sau în privința asimetriei stânga/dreapta. Minimal, aceste studii sugerează alterări în metabolismul fosfolipidic la pacienții maniaco-depresivi.

Schimbările sunt evidente virtual la toate nivelele sistemului nervos central al pacienților bipolari. Astfel, dacă afecțiunea se manifestă prin schimbări ale atractorilor dispoziționali din creier, în opoziție cu leziuni ale unei regiuni specifice la nivelul său, atunci cercetările trebuie să cuprindă cauze de un nivel mult mai fundamental. Numeroase anomalități biochimice au putut fi detectate prin măsurarea unuia sau altuia din metaboliții neurotransmițătorilor sau hormonilor din plasmă, lichid cerebrospinal sau studii tisulare post-mortem. Deși depresia a fost mai totdeauna conceptualizată ca fiind cauzată de o deficiență funcțională a activității unui anumit sistem de transmitere monoaminergic (serotonină, dopamină sau norepinefrină), acestea nu au putut fi încă în mod clar implicate în patofiziologia tulburării bipolare. Multe antidepressive care cresc activitatea unuia sau mai multor astfel de circuite de neurotransmitere pot să precipite apariția episodului maniacal (Berns and Nemeroff, 2003).

Stimulul cercetărilor rolului aminelor biogene în declanșarea tulburării bipolare l-a reprezentat descoperirea efectului lor farmacologic în tratamentul depresiei și maniei.

Adițional acestor date farmacologice, sistemul de neurotransmitere al aminelor biogene este distribuit extensiv în sistemul limbic, implicat în reglarea somnului, apetitului, trezirii, sexualității, stării emoționale precum cea de frică sau furie.

Imaginea clinică a tulburării bipolare implică disjunctia comportamentală, a ritmului circadian, a neurofiziologiei somnului și a reglării biochimice și neuroendocrine din creier. Aceste manifestări complexe ale tulburării sunt în mod indubitabil mediate de o rețea a căilor de interconexiunea neurotransmițătorilor. Sistemul de transmitere mediat de monoamine este prin urmare ideal plasat pentru a media asemenea efecte comportamentale complexe, și prin urmare reprezintă un candidat atractiv pentru a cerceta pato-fiziologia maniaco-depresiei.

Sistemul noradrenergic

În pofida dificultăților metodologice de a evalua funcțiile noradrenergice ale sistemului nervos central la indivizii umani, investigații extinse arată prezența anomaliilor la nivelul acestor funcții în tulburarea bipolară.

Studii postmortem au arătat o creștere a turn-overului noradrenergic în ariile corticale și talamice ale subiecților cu maniaco-depresie, în vreme ce studii *in vivo* au găsit niveluri plasmatice ale noradrenalinei și ale principalului său metabolit, 3-metoxi – 4 hidroxifenilglicol (MHPG) mai scăzut la pacienții bipolari depresivi decât la cei unipolari, și mai crescut în perioadele maniacale ale psihoticilor bipolari. Același lucru a fost depistat în privința nivelului urinar, existând un nivel scăzut de MHPG la bipolarii depresati, iar excreția de MHPG este mai ridicată în starea maniacală a acestor pacienți. Similar au stat lucrurile și în cazul lichidului cefalorahidian, cu nivele crescute de MHPG în timpul maniei și scăzute în perioadele de depresie.

Alte paradigme ale studiului funcționării receptorilor noradrenergici tind să releve posibilitatea alterării sensibilității α_2 și β_2 receptorilor adrenergici în maniaco-depresie.

Sistemul serotoninergic

Există numeroase date ale studiului lichidului cefalorahidian, ale studiilor endocrinologice, asupra receptorilor serotoninici și ale recaptării acestui neurotransmițător, precum și ale studiilor farmacologice și mai recent ale studiilor imagistice ale creierului prin rezonanță magnetică care demonstrează implicarea alterărilor transmisiei serotoninergice în episoadele depresive majore. Cu toate acestea, cercetătorii au raportat reducerea nivelului de acid 5 – hidroxi-indol-acetic (5-HIAA) la un subgrup de pacienți, în special la cei care prezintă impulsivitate, agresivitate și tentative de suicid.

La pacienții maniaco-depresivi, studii asupra lichidului cefalorahidian în privința conținutului de 5-HIAA au dus la rezultate variabile și inconsistente. Astfel, linia de bază a 5-HIAA în lichidul cefalorahidian la pacienții în stare maniacală, comparativ cu subiecții de control non-depresivi a fost raportată a fi mai scăzută în 4 studii, neschimbată în 9 studii și mai crescută în alte 3 studii. Prin contrast, cele mai multe studii au stabilit că nu existe diferențe între pacienții cu stare maniacală față de cei cu stare depresivă.

Studiile au arătat de asemenea descreșterea legării radioligandului la transporterul serotoninergic (care preia serotonina din spațiul sinaptic), atât în plachete cât și în creierul pacienților depresivi. Recent, un studiu PET preliminar a raportat o descreștere a capacității de legare a receptorului 5-hidroxitriptaminei (5-HT_{1A}) la nivelul rafeului și a hipocampului și amigdalei în creierul pacienților depresivi, în particular al depresivilor bipolari sau la cei unipolari care au rude maniaco-depresive.

Unul dintre factorii care ar putea contribui la reducerea legării la receptorul 5-HT_{1A} în depresie este creșterea secreției de cortisol, de vreme ce expresia ARNm a receptorului postsinaptic pentru 5-HT_{1A} se află sub inhibiția tonică a stimulării receptorului corticosteroidic în anumite regiuni ale creierului. Astfel magnitudinea reducerii densității receptorului pentru 5-HT_{1A} și a nivelului corespunzător al ARNm declanșată de secreția indusă de stress a glucocorticoizilor la rozătoare este similară diferențelor observate între depresivi și indivizii sănătoși.

Modelele de depleție a neurotransmiterii, specifică în acest caz fiind depleția triptofanului, ce determină scăderea nivelului de serotonină, reprezintă strategii mult mai directe de investigare a rolului sistemului serotoninergic în tulburările afective.

Depleția triptofanului determină reversia răspunsului la anumite medicații antidepresive, deși, depleția în cazul subiecților sănătoși, fără o boală mentală evidentă și la pacienții cu depresie care nu au intrat sub medicație, nu s-a constatat nici un fel de intensificare a stării depresive.

Studii recente au investigat efectul depleției triptofanului la pacienți eutimici tratați cu litiu și, în general, nu s-au observat recurențe ale simptomelor. Prin urmare, deși de multe ori s-a postulat că litiul își exercită efectele benefice printr-o creștere a funcționării serotoninergice, studii ale depleției triptofanului sugerează că alte mecanisme ar putea fi mult mai importante.

Sistemul dopaminergic

Multe date experimentale subliniază rolul sistemului dopaminergic în tulburările afective. Un model preclinic relevant provine din rolul crucial al dopaminei în circuitul neural al comportamentului motivațional al recompensării și stimulării. Pierderea motivației este una din problemele centrale ale depresiei și întradevăr ahedonia este una dintre caracteristicile definitorii ale melancoliei. Prin urmare, o deficiență a sistemului dopaminergic apare ca un candidat sustenabil implicat în patofiziologia depresiei.

Cea mai convingătoare dovadă a implicării dopaminei în instalarea depresiei este reducerea acidului homovanilic (HVA) – un metabolit major al dopaminei, din lichidul cefalorahidian.

Există de asemenea evidențe pentru o rată scăzută a acumulării HVA în lichidul cefalorahidian în subgrupe de pacienți depresivi, incluzându-i pe cei cu retardare psihomotorie marcată versus agitați.

Depresia apare la 40% din pacienții cu boala Parkinson idiopatică, și poate să precedă simptomele motorii. Interesant, unele rapoarte de caz prezintă abolirea simptomelor bolii Parkinson pe durata episodului maniacal.

Legătura farmacologică dintre sistemul dopaminergic și boala maniaco-depresivă sugerează că se poate modula dispoziția prin manipularea sistemului dopaminergic. Agoniști dopaminergici apar ca fiind antidepresivi și sunt capabili să precipite mania la unii pacienți. Recent, cercetătorii au utilizat o strategie de depleție catecolaminică, utilizând AMPT – α -metilparatirozină – inhibitor al tirozin hidroxilazei, la pacienți bipolari în tratament cu litium. Nu s-au observat efecte de diminuare a depresiei, dar s-a constatat o hipomanie recursivă la un procent semnificativ de pacienți.

Aceste rezultate sunt compatibile cu o semnalizare neorganizată prin care adaptarea compensatorie la depleția catecolaminei determină decalibrarea mecanismelor homeostatice. McTavish et al au raportat că o mixtură tirozin-free a scăzut nivelurile subiective și obiective ale efectelor psihostimulante ale amfetaminei și ale scorurilor maniacale. Aceste studii preliminare sugerează că disponibilitatea pentru creier a tirozinei atenuează creșterile patologice ale neurotransmiterii dopaminergice după administrarea amfetaminei și prezumtiv mania.

În studii neuroimagistice recente s-a cuantificat concentrația VAMAT2 – proteina transportoare monoaminică veziculară cu DTBZ - +[^{11}C] dihidrotetabenazină și PET. Legătura VAMAT2 în talamus și creierul ventral al pacienților bipolari era mai înaltă decât la subiecții control.

Tratamentul cronic cu litium crește VAMAT2 în cortexul frontal al șobolanilor (singura regiune examinată), determinând prezumția ca studiile PET de la om să se fi confundat cu efecte ale tratamentului.

Yahatom et al Au cercetat funcția presinaptică a dopaminei prin măsurarea captării [^{18}F]-6fluoro-L-DOPA (^{18}F -DOPA) la nivelul striatumului prin studii PET. Nu s-au găsit diferențe semnificative în captarea ^{18}F -DOPA între pacienții maniacali și subiecții control, dar tratamentul cu valproat a redus semnificativ rata de captare a ^{18}F -DOPA.

Sistemul colinergic

Cele mai multe evidențe ce suportă implicarea sistemului colinergic în tulburările afective vin din studii neurochimice, comportamentale și psihologice ale răspunsului la manipulări farmacologice. Aceste studii, desfășurate în anii 70, au arătat un tonus noradrenergic scăzut comparativ cu cel colinergic pe timpul depresiei și invers pe timpul maniei. Suport a fost dat și de studii asupra fizostigminei, un inhibitor colinesterazic central în care s-au observat modularea tranzientă a simptomelor în cazuri maniacale și inducerea depresiei la pacienții bipolari eutimici, stabilizați cu litium.

O descreștere a tonusului colinergic pe timpul maniei a fost de asemenea descrisă când necesități crescute ale pilocarpinei – un agonist colinergic, au fost necesare pentru declanșarea unei constricții pupilare: consecutiv, această situație a fost crescută de tratamentul cu litium sau valproat, adăugând ipoteza că este posibil ca litiul să potențeze sistemul colinergic. Cu toate acestea, răspunsurile terapeutice ale agenților depresivi și antimaniacali nu au putut fi corelate cu efecte specifice asupra sistemului colinergic.

Maniaco-depresia și semnalizarea intracelulară

Recent, cercetările patofiziologice și tratamentul tulburărilor afective și-au mutat atenția de la neurotransmițători sau receptori de pe suprafața celulară la componente ale cascadelor de semnalizare intracelulară.

Numeroase laboratoare au raportat independent anomalii ale subunităților proteinei G în tulburarea bipolară. Studii postmortem ale creierului au arătat o creștere a nivelului subunității $G_{\alpha s}$ corelată cu o creștere a activității adenilil-ciclazei. Deși nu există alterări genetice la nivelul genei pentru $G_{\alpha s}$, sunt postulate alterări la nivelul altor mecanisme reglatorii transcripționale sau post-transcripționale care ar putea determina nivelul expresiei subunităților proteinei G și prin urmare ar rezulta modularea funcționării acestora.

Date preliminare sugerează de asemenea implicarea sistemului de semnalizare controlat de protein kinaza C (PKC) în declanșarea unora din simptomele ce apar în maniaco-depresie. Ionii de calciu joacă un rol critic în reglarea sintezei și eliberării neurotransmițătorilor, excitabilității neuronale, efectelor neuroplastice pe termen lung și nu este surprinzător ca dereglări de la alte nivele, prin interconexiune, să se coreleze cu modificări funcționale la nivelul cascadelor de semnalizare Ca^{2+} -dependente.

Calea de semnalizare a inozitol fosfaților, calată pe IP3 și DAG, implicată în numeroase procese intracelulare este de asemenea vizată de reprecursiuni ale diferitelor cauze declanșatoare ale bolii maniaco-depresive. Dovada implicării acestei căi de semnalizare în patofiziologia maniaco-depresiei rezultă din capacitatea litiului de a bloca această cale de semnalizare, cunoscând capacitatea acestuia de a interveni terapeutic în tulburarea bipolară.

Recent, P. Klein a descoperit implicarea proteinei GSK-3 β în mecanismul de acțiune al litiului la nivel celular. Cunoscând o parte din detaliile complexității proceselor modulate prin semnalele angajate pe cale de transmitere coordonată de această proteină, printre care merită menționat ritmul circadian, nu putem exclude implicarea funcționării acesteia în instalarea unora dintre simptomele specifice maniaco-depresiei.

Interconexiunea căilor de semnalizare și aspectul polifactorial al maniaco-depresiei sugerează complexitatea mecanismelor implicate și afectate în patofiziologia acestei tulburări psihiatrice.

Aspecte genetice ale maniaco – depresiei

Studii efectuate pe gemeni, în cazul unor adopții și în familii cu mai mulți indivizi bipolari arată influența etiologică a unor factori multipli de mediu și genetici. Concordanța între gemenii identici (monozigotici) variază între 61 și 75%, iar riscul morbidității la rudele de gradul I se situează între 1,5 și 15,5%. Aceste date sugerează că tulburarea bipolară are o heritabilitate semnificativă, cu un mod de transmitere non-Mendelian. Se poate prezuma că apariția bolii se corelează cu prezența unor gene care generează vulnerabilitate și care la interacțiunea cu factori de mediu pot determina expresia fenotipică a maniaco-depresiei.

Studii moleculare și farmacologice au permis selectarea genelor și a regiunilor genomice potențial implicate în susceptibilitatea la tulburarea bipolară. Gene codificatoare ale receptorilor sau ale unor enzime ale sistemului mono-aminergic reprezintă candidați calificați pentru studiile asociaționale, de vreme ce producția acestor gene au calitatea de țintă pentru diferitele substanțe terapeutice utilizate în tratamentul tulburărilor afective.

Studii de linkare – permit poziționarea regiunilor cromozomiale potențial asociate cu incidența maniaco-depresiei și ulterior identificarea genelor prezente în aceste regiuni. Studiile post-mortem ce verifică profilul expresiei genice în creierul indivizilor maniaco-depresivi, permit identificarea altor posibile gene implicate în patofiziologia acesteia. Ulterior, studii farmacogenomice pot stabili setul de variație al profilului expresiei genice caracteristic subtipurilor etiologice în funcție de răspunsul farmacologic.

Diferitele mecanisme genetice pot fi implicate în etiopatogenia maniaco-depresiei, cum ar fi heterogenitatea alelică a genelor (locilor), epistazia, mutația dinamică ce poate fi corelată cu fenomenul de „anticipare”, imprintingul, sau mutația unor gene mitocondriale.

Studii citogenetice. Anumite regiuni genomice potențial asociate cu maniaco-depresia au fost identificate prin observarea co-segregării anumitor anomalii cromozomiale cu maniaco-depresia prezentă la mai mulți indivizi dintr-o familie. Translocarea balansată este principala anomalie găsită în aceste cazuri.

Mai multe regiuni au fost identificate ca locusuri genice susceptibile pentru instalarea maniaco-depresiei. Craddock și Owen, analizând rapoartele anterioare privind anomaliile cromozomiale asociate cu tulburarea bipolară, au identificat 4 regiuni de interes, frecvent raportate: 11q21-25, 15q11-13, cromozomul 21 și Xq28.

Alte anomalii cromozomiale sugerate ca fiind situri potențial asociate cu tulburarea bipolară sunt: 8p21 și 15q22-24, 18q23, 18p11.3 și 18p21.1, 9p24 și 11q23.1, 1q42.1 și 11q14.3.

Anomaliile cromozomiale găsite la subiecții cu tulburări mentale pot fi în general considerate ca semnificative dacă alterarea este rară, raportată în special în segregare cu schimbări comportamentale, sau când alterările apar în regiuni indicate de studii de linkare ca fiind asociate cu tulburările afective. Prin urmare, se sugerează că indivizii cu istorie familială semnificativă, alterări cognitive și/sau anomalii congenitale, ar trebui incluși în investigații cariotipice.

Repercursiunea alterărilor structurale genomice în dezvoltarea tulburărilor afective depind de locul în care ele se produc. Când disrupția apare într-o singură secvență genică, produsul de transcripție al genei implicate este afectat, ca de altfel toate procesele celulare dependente de acest produs. Cu toate acestea, repercursiunile fiziologice depind de importanța sau exclusivitatea acestui produs genic în metabolismul celular și în căile de semnalizare. Dacă regiunea implicată nu este o secvență genică, repercursiunea este mult mai puțin intensă, deși secvențele ne-codificatoare pot influența expresia și procesul de transcripție al segmentelor învecinate.

Studii asociative cu gene candidate. Studiile de asociere sunt o alternativă pentru studiul genelor implicate în boli complexe cu mecanism de transmitere necunoscut. Gene candidate în mod natural utilizate inițial în studiile de asociere au fost cele legate de sistemul monoaminergic. Studiile nu au fost însă concludente, prezentând numeroase rezultate conflictuale pentru genele investigate.

Recent, studiile sunt focusate asupra genei pentru GSK-3 β cu rol important în dezvoltare și în viața celulară. Litiul inhibă direct această enzimă, blocând procesele apoptotice. Un studiu recent a descoperit o asociere pozitivă între polimorfismul -50T/C al alelei T al genei GSK-3 β cu instalarea timpurie a tulburării bipolare.

Alela G a polimorfismului A196G al factorului neurotrofic derivat din creier - BDNF prezintă o transmitere preferențială la pacienții bipolari, reprezentând un important locus de risc pentru maniaco-depresie.

Studii de sociere cu gene ale unor boli ce reprezintă factori de risc pentru tulburarea bipolară. Anumite boli ereditare sunt în general însoțite de tulburări mentale.

Sindromul Wolfram are o moștenire autosomal recesivă și este caracterizat prin prezența diabetului și a atrofiei optice. Gena WFS1, a cărei mutații sunt responsabile de sindrom, este situată în regiunea cromozomială 4p16. Studiile de asociere în tulburarea bipolară au indicat, de asemenea, această regiune. În consecință, mutații ale genei WFS1 au fost examinate la indivizii maniaco-depresivi. Furlong et al au observat o frecvență mai mare a mutației Ala559Thr în tulburările afective. Alte grupuri nu au putut să identifice alte asocieri cu mutațiile studiate. Pe lângă aceasta, proteina codificată de această genă pare a interacționa cu ADN-ul mitocondrial, care este altă regiune genomică potențial asociată cu tulburarea afectivă.

Boala Darier are o moștenire dominant autosomală și se caracterizează prin modificări dermatologice (acantoliză și keratinizare anormală), fiind frecvent asociată cu tulburări mintale. Gena ale cărei mutații duc la apariția acestei boli este situată în regiunea cromozomială 12q23-24,1 și codifică enzima Ca-ATP-aza reticolului endoplasmatic. Având în vedere raportul de co-segregare în familiile cu tulburări bipolare și modificările calciu-dependente, se sugerează că aceste mutații genice pot avea efecte pleiotrope pe piele și creier. Jacobson et al au studiat asocierea dintre mutațiile observate în această genă la pacienții maniaco-depresivi care au făcut parte din mai multe pedigree-uri în legătură cu markeri cromozomiali din aceeași regiune cu rezultate pozitive.

Prezența tulburărilor bipolare într-o frecvență semnificativ mai mare decât în populația generală apare, de asemenea, în sindromul velo-cardio-facial, cauzat de o micro-deleție în cromozomul 22q11, care duc la mai multe efecte somatice, de învățare și tulburări de comportament. S-a constatat că 64% dintre acești pacienți îndeplinesc criteriile pentru spectrul bipolar și sugerează acest locus ca fiind implicat în sensibilitate la maniaco-depresie.

Repetari de trinucleotide: Anticiparea, un fenomen în care o boală apare progresiv, la o vârstă mai timpurie, în generații succesive, poate explica devierile în

transmiterea Mendeliană observate în unele boli ereditare. Repetiii în secvența de trinucleotide sunt corelate cu anticiparea. Aceste secvențe sunt instabile și se pot extinde în mărime între generații și, astfel, duc la o înrăutățire a simptomelor. Aceste mutații pot explica discordanța de transmitere a tulburării afective între gemenii monozigotici. Deși fenomenul de anticipare poate fi cauzat de factorii de mediu, observarea apariției sale în rândul pacienților maniaco-depresivi a condus la investigarea extinderii repetațiilor CAG/CTG în boala afectivă. Printre expansiunile CTG/GAC investigate, frecvente la pacienții bipolari au fost cele depistate în alelele situate în regiunea cromozomială 18q21.1, și alelele ERDA1, din regiunea cromozomială 17q21.3.

Imprinting – ul. Factori epigenetici duc la modificări care reglementează activitatea unor gene. Înțelegerea acestor mecanisme permite o mai bună evaluare a modelelor de transmitere ereditară, cum ar fi discordanțele fenotipice între gemenii monozigotici, în vârstă de risc pentru apariția bolii sau diferențele clinice între sexe. Unul dintre mecanismele utilizate în acest control este imprintingul.

Imprinting -ul se referă la un model de transmitere ereditară non-Mendelian în care fenotipul depinde de originea parentală a alelei asociate cu boala. Se remarcă faptul că pacienții bipolari au o frecvență mai mare a mamelor afectate, decât a taților printre strămoși. Unele aspecte ale moștenirii genetice pot determina acest model. Moștenirea mitocondrială poate explica transmiterea fenotipului matern. Disfuncția mitocondrială în maniaco-depresie a fost sugerată de mai multe studii. Studii de asociere indică regiunea cromozomială 18p11 sugerând mecanismul de metilare a ADN-ului ca un mediator de imprinting în aceste cazuri. Alte constatări sugerează o preferință paternă de transmitere a alelei dopa-decarboxilazei în maniaco-depresie.

Profilul expresiei genice

Noile tehnologii în genetica moleculară au permis caracterizarea profilului genic de exprimare a fiecărui organ. Aplicarea acestor tehnici post-mortem pe creier la indivizii cu maniaco-depresie și alte boli din psihiatrie a devenit un important instrument de identificare a genelor implicate în etiologia și patofiziologia acestor boli.

Comparații între creierul pacienților bipolari și indivizii de control pot fi folosite pentru a identifica reducerea TGF- β și creșterea precursorilor caspazei-8 și erbB-2, în cortexul pre-frontal. Studii post-mortem au evidențiat modificările nivelurilor mai multor mesageri intracelulari, cum ar fi PKA și PKC, ERK / MAPK.

Încercând să determine gene specifice tulburării bipolare sau altor tulburări mintale, cum ar fi schizofrenia și depresiile majore, Iwamoto et al au observat la pacienții bipolari o tendință de a diminua expresia genelor care codifică unele proteine de membrana, ionice și transport, și creșterea în expresia genelor legate de răspunsul la stress, cum ar fi HSPF1 (proteine de șoc termic 40). Alte modificări moleculare, au fost identificate pentru neuropeptidele Y, ARNm ale căror niveluri sunt reduse în cortexul frontal al subiecților bipolari, de receptori de proteine G kinase 3 (GRK3), ale căror niveluri sunt reduse la un subgrup de pacienți.

Ritmurile circadiene și tulburarea bipolară

Numeroase cercetări arată că există un ceas genetic care controlează ritmurile circadiene ale organismului și care poate fi integral implicat în dezvoltarea tulburării bipolare. Ritmurile circadiene includ trezirea și odihna zilnică, un ritm zilnic al senzațiilor de foame și sete și multe alte procese, cum ar fi temperatura corpului, nivelul de hormoni, presiunea sângelui și a activității cardiace.

Există evidențe că litiul poate întârzia ritmicitatea circadiană, adică, o aduce înapoi la normal în cazul maniaco-depresivilor. Mult mai recent, sa descoperit că fiecare individ are un pacemaker celular (în nucleul suprachiasmatic al hipotalamusului la mamifere) sistem circadian care răspunde la litiu. Cu alte cuvinte, efectele litiului nu sunt la nivel de sistem (de exemplu, interferența cu comunicarea celulă-celulă), ci la nivel de celulă. Aceasta sugerează că litiu poate acționa asupra unui anumit ceas genetic.

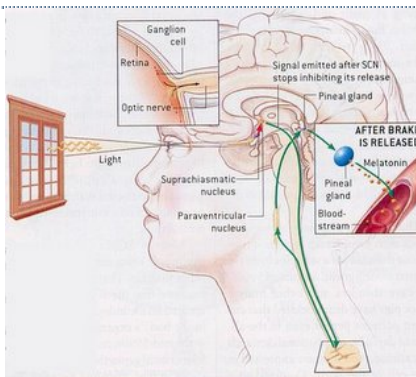


Figura 11. Locacizarea centrului de control al ritmului circadian

Ceasul genetic țintă pentru acțiunea litiului nu este limitat la mamifere, sau vertebrate, după cum litiu are aceleași efecte pe ritmurile circadiene la alte organisme, inclusiv *Drosophila melanogaster*. Astfel, este probabil ca genele componente ale ceasului biologic să aibă corespondenți la vertebrate și nevertebrate, ceea ce îngustează lista de candidați.

Genele implicate în generarea ritmurilor circadiene pot fi clasificate în genele ceasului de bază și în gene asociate acestui ceas. Nucleul ceasului genetic este format din mai mulți factori de transcriere. Proteinele codificate pot inhiba sau stimula transcrierea altor gene ale ceasului de bază și pot reglementa expresia altor gene din aval care controlează rezultatele functionale ale celulei, stabilind, de exemplu, când să elibereze, sau nu, un hormon, când să doarmă, sau când să se trezească, etc.) Dacă nu ar exista decât genele ceasului de bază, ciclul circadian ar dura numai câteva ore. Acesta este timpul necesar pentru totii jucatorii să comute pe off si invers. În scopul prelungirii ciclului cât mai aproape de 24 de ore, alte gene sunt asociate ceasului biologic. Podusele lor acționează în calitate de modulatori - ele pot adăuga sau elimina grupuri de fosfat la genele ceasului de bază, inhibând sau stimulând expresia genelor respective. Degradarea

nucleului proteic al ceasului are loc fie spontan, fie la primirea unui semnal că retinele au perceput lumina, etc.

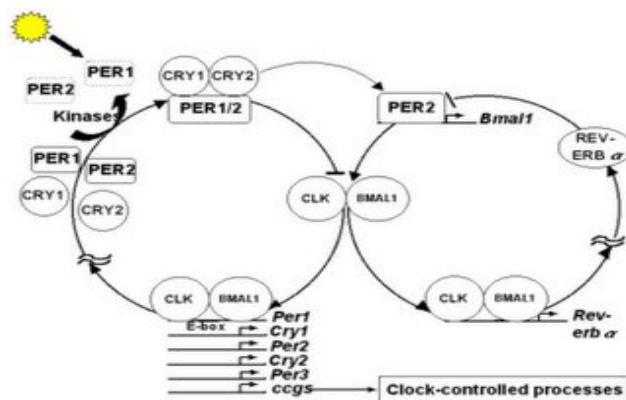


Figura 12. Ceasul genetic circadian al mamiferelor

Aici este o schematizare a ceasului circadian al mamiferelor. Schema este similară și la alte organisme, cu unele modificări ([animatie](#)). Genele numite *Perioadă*, *Cryptochrome*, *clock* și *Bmal 1* (sau *MOP*) sunt principalele elemente ale ceasului genetic la mamifere.

Cu câțiva ani în urmă, s-a ajuns la ipoteza că genele implicate în mecanismul ceasului biologic sensibil la litiu nu sunt elementele principalele ale ceasului biologic, ci doar unele dintre genele accesorii: Glycogen sintetaz kinazei-3β (GSK3), care, la rândul ei, acționează asupra Rev-Erb, care, la rândul său acționează asupra Bmal. Receptorul nuclear Rev-erb α este o componentă critică litiu-senzitivă a ceasului circadian.

Litiu inhibă GSK3β. GSK3β protejează, în mod normal, Rev-Erb de la distrugere. Rev-Erb inhibă în mod normal expresia genei *Bmal* a ceasului principal (și, de asemenea, probabil a genei *Per*). Fără Rev-Erb, Bmal și Perioada se pot exprima din nou.

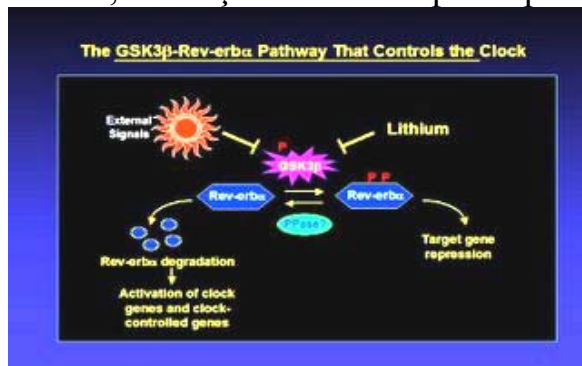


Figura 13. Schema intervenției litiului asupra ceasului circadian

Probabil acest lucru înseamnă că ceasul biologic este într-un fel "blocat" în maniac-depresie. Probabil Rev-Erb se acumulează și oprește ceasul. Litiul ajută indirect la degradarea Rev-Erb, permițând astfel continuarea ciclului circadian.

Modelarea matematică a psihezei bipolare II printr-un oscilator armonic

Psihoza bipolară de tip II are un nivel ridicat de transmitere ereditară, raportându-se faptul că pentru un individ suferind de psihoză maniaco-depresivă există 35% șanse să aibă în descendență copii cu aceeași tulburare.

Psihiza manico-depresivă de tip II se caracterizează prin alternanța unor episoade hipomaniacale cu episoade depresive majore. Datorită periodicității de manifestare a fazelor hipomaniacale și a celor depresive, în cazul în care nu s-au utilizat tratamente pentru ameliorarea acestor simptome, modelarea periodicității schimbărilor afective ale dispoziției pacienților se poate realiza prin utilizarea modelului teoretic al unui oscilator armonic amortizat negativ, a cărui ecuație este de forma:

$$\ddot{x} - \alpha \dot{x} + \omega^2 x = 0, \quad (1)$$

unde x reprezintă starea emoțională, $\dot{x}$ este rata schimbării dispoziției între hipomanie și depresie, iar $\alpha > 0$ și ω sunt parametrii ecuației.

Încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea, Henry Poincaré considerat părintele dinamicii neliniare, a subliniat faptul că turbulențele și comportarea neliniară, sunt de fapt caracteristici inerente sistemelor în care se produc interacțiuni neliniare. Mai mult decât atât, el a demonstrat că, chiar și în cazul sistemelor simple, cu puține grade de libertate, dar care includ neliniarități, se poate constata o evoluție complicată și care, în timp, devine imprevizibilă.

Un sistem este neliniar dacă este descris de ecuații neliniare, cu alte cuvinte dacă variabilele dinamice ce descriu proprietățile sistemului (coordonatele, viteza, presiunea etc.) apar în ecuații sub forma unor termeni neliniari.

O funcție este liniară dacă are proprietatea:

$$f(x + y) = f(x) + f(y) \quad f(ax) = af(x), \quad \forall (x, y, a) > 0.$$

Există situații în care evoluția pe termen lung a unui sistem converge către o curbă închisă. Această curbă închisă este un atractor, numit ciclu limită, dacă atunci când $t \rightarrow \infty$, traiectoriile sau se apropie asimptotic, respectiv se îndepărtează de ea. Ciclurile limită sunt caracteristice fenomenelor periodice.

Poincaré și Bendixson au demonstrat o teoremă prin care afirmă că, pentru sistemele bidimensionale, în cazul în care există regiuni finite din care traiectoriile pornesc și se întorc există două posibilități pentru comportarea pe termen lung:

1. traiectoriile să se apropie de un punct fix;
2. traiectoriile să se apropie de un ciclu limită

În situația în care ciclurile limită există și se poate identifica un interior și un exterior al acestora, nici o traiectorie din interior nu poate traversa această curbă închisă, după cum nici o traiectorie situată în exterior nu poate intersecta curba pentru a pătrunde în interior. Această proprietate este datorată faptului că traiectoriile din spațiul fazelor nu se pot intersecta.

Lucrările de specialitate indică două modele matematice pentru modelarea psihozei bipolare de tip II, reprezentate de: oscilatorul van der Pol cu forță autonomă și modelul oscilatorului Liénard.

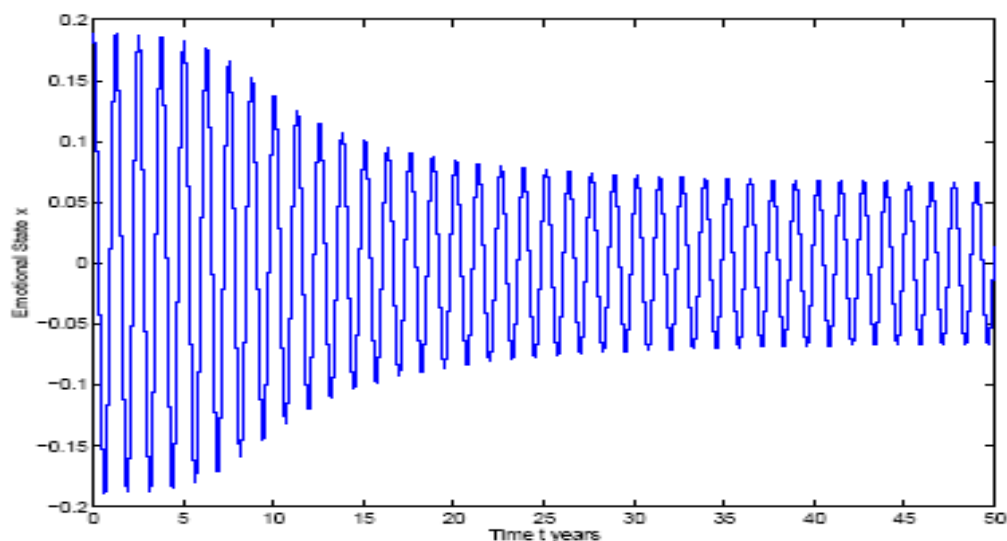


Figura 14. Modelarea matematică oscilatorie a evoluției periodice a fazelor maniacale și depresive ale unui pacient tratat corespunzător

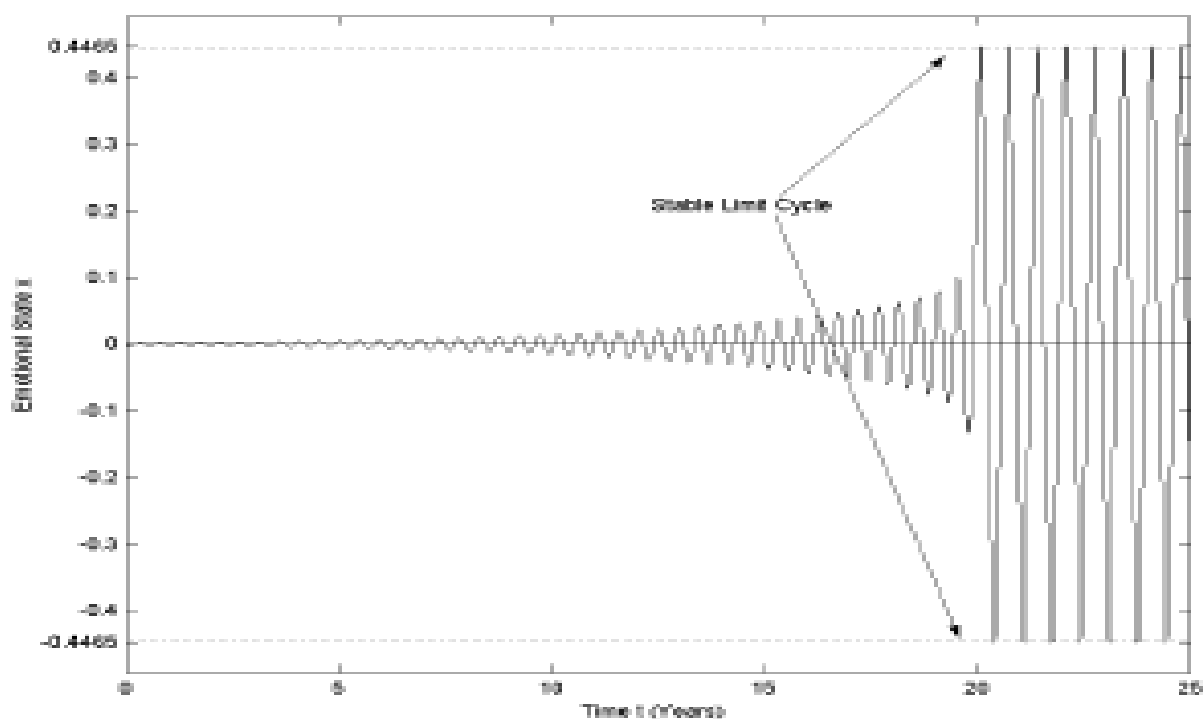


Figura 15. Modelarea matematică oscilatorie a evoluției periodice a fazelor maniacale și depresive în cazul agravării maniaco-depresiei

Diagnostic

Studii clinice indică faptul că medicii care nu sunt psihiatri înregistrează frecvent eșecuri în recunoașterea sau diagnosticarea corectă a pacienților cu tulburări afective. Tulburările afective trebuie să fie întotdeauna o parte a diagnosticului diferențial de câte ori acuzele pacientului implică vreun simptom din spectrul depresiv.

Criteriile diagnostice pentru episodul depresiv major*:

A. Cel puțin cinci din următoarele simptome au fost prezente în cursul aceleași perioade de 2 săptămâni și reprezintă o schimbare de la funcționalitatea anterioară. Cel puțin unul din simptome este (1) dispoziție depresivă sau (2) pierderea interesului sau plăcerii. (Nu se includ simptomele care sunt din cauza unei afecțiuni fizice, ideile delirante sau halucinațiile fără legătură cu afectivitatea, incoerența sau asociațiile greșite).

1. Dispoziție depresivă (poate fi dispoziție iritabilă la copii și adolescenți) cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi, indicată subiectiv sau de observațiile celorlalți.

2. Diminuarea pronunțată a interesului sau plăcerii pentru toate sau aproape toate activitățile în cea mai mare parte a zilei, aproape în fiecare zi (după cum indică observarea subiectivă sau de către cei din jur a apatiei prezente frecvent).

3. Pierderea sau câștigul semnificativ în greutate în afara dietei (mai mult de 5% din greutatea corporală pe lună) sau scăderea sau creșterea apetitului aproape în fiecare zi (la copii se are în vedere câștigul minim sau nul în greutate).

4. Insomnie sau hipersomnie aproape în fiecare zi.

5. Agitație sau retardare psihomotorie aproape în fiecare zi (observate de ceilalți, nu numai sentimente subiective de neliniște sau lentoare).

6. Fatigabilitate sau pierdere a energiei aproape în fiecare zi.

7. Sentimente de devalorizare sau de vinovăție excesivă sau inadecvată (nu numai antireproș sau vina de a fi bolnav).

8. Abilitate diminuată de a gândi sau de a se concentra sau indecizie, aproape în fiecare zi (din relatarea subiectivă sau observațiile altora).

9. Idei recurente legate de moarte (nu numai teamă de moarte), ideate suicidale recurente fără un plan specific sau o tentativă de suicid sau un plan de sinucidere.

B.1. Nu se poate stabili că un factor organic a inițiat și menținut tulburarea

2. Tulburarea nu este o reacție normală la moartea cuiva iubit (doliu necomplicat**)

C. În nici un moment în cursul tulburării n-au fost idei delirante sau halucinații pentru o perioadă mai lungă de 2 săptămâni în absența simptomelor afective pronunțate (adică înainte să se dezvolte simptomele afective sau după ce acestea s-au remis)

D. Nu se suprapune peste schizofrenie sau tulburare schizofreniformă, delir sau tulburări psihotice.

* Sindromul depresiv major este definit prin criteriile A de mai sus.

** Preocupări morbide cu devalorizare, ideate suicidare, scădere funcțională marcată sau încetinire psihomotorie, sau prelungirea duratei sugerează durere complicată de depresie majoră.

Criterii diagnostice pentru episodul maniacal*:

A. O perioadă distinctă de persistentă dispoziție anormală de euforie, expansivitate sau iritabilitate

B. În cursul perioadei de tulburare a dispoziției, cel puțin trei din următoarele simptome au persistat (patru dacă dispoziția este numai iritabilă) și sunt prezente într-un grad semnificativ

1. Creșterea autostimei sau grandoare;
2. Nevoie scăzută de somn, ex. se simte odihnit numai după trei ore de somn;
3. Mult mai vorbăreț decât obișnuit sau tendința de a vorbi continuu;
4. Fugă de idei sau experiență subiectivă de accelerare a gândurilor;
5. Lipsă de concentrare, adică atenția este atrasă prea ușor de stimuli externi neimportanți sau irelevanți;

6. Amplificarea activității direcționate spre un țel (socială, la muncă sau la școală, sau sexual) sau agitație psihomotorie;

7. Implicare excesivă în activități plăcute care au un potențial ridicat de consecințe dureroase, ex. Persoana se angajează fără rețineri în petreceri, imprudențe sexuale sau investiții prostești în afaceri.

C. Tulburare a dispoziției suficient de severă pentru a determina diminuarea marcată a activității profesionale sau a activităților sociale obișnuite sau a relațiilor cu ceilalți sau necesitând spitalizare pentru a preveni vătămarea personală sau a celorlalți

D. În nici un moment din cursul tulburării n-au fost prezente idei delirante sau halucinații pentru o perioadă mai lungă de 2 săptămâni în absența simptomelor afective proeminente (adică înainte ca simptomele afective să se dezvolte sau după ce acestea s-au remis)

E. Nu se suprapune peste schizofrenie sau tulburare schizofreniformă, delir sau tulburări psihotice

F. Nu se poate stabili că un factor organic a inițiat și menținut tulburarea**

* Un sindrom maniacal este definit prin cuprinderea criteriilor A,B și C de mai sus. Un sindrom hipomaniacal este definit prin cuprinderea criteriilor A și B, dar nu și C, adică fără diminuarea marcată

** Tratamentul antidepresiv somatic (ex.medicamente, terapie electroconvulsivantă) care aparent precipită o tulburare a dispoziției nu trebuie considerat un factor etiologic organic.

Evoluția clinică a maniaco-depresiei

Vârsta de risc pentru tulburările bipolare variază în limite largi, de la 6 sau 7 ani la peste 65 ani; vârful vârstei de instituire a primului episod este de 19 ani. Tulburările bipolare sunt ușor mai frecvente la femei comparativ cu bărbații (1,3:1). Bărbații au mai multe episoade maniacale decât depresive.

Debutul simptomelor se poate institui în ore, dar de regulă în zile sau săptămâni și poate să înceapă fie cu un episod maniacal, fie cu unul depresiv. Mai mult de jumătate din primele episoade sunt maniacale și aproximativ 60 procente din acești pacienți au o direcție predominant maniacală, în timp ce treimea rămasă, manifestă inițial episoade depresive.

Studii clinice asupra unor pacienți cu tulburare bipolară netratați au arătat în medie prezența a 9 episoade diagnosticabile maniacale sau depresive de-a lungul vieții (limitele se situează între 2 și peste 20). Modelul tipic este că lungimea ciclului, măsurat de la instituirea primului episod până la instituirea următorului episod, scade, iar numărul episoadelor crește de-a lungul timpului. De exemplu, la pacienții cu tulburare bipolară netratați, timpul dintre primul episod și episodul secund este în medie între 3,5 și 4 ani, între episodul secund și cel terț este de aproximativ 2 ani și între episodul al treilea și al patrulea undeva între 12 și 18 luni. Durata episodului netratat este între 4 și 13 luni și în medie este de aproximativ 8,5 luni, dar poate fi mai scurtă în cursul fazelor maniacale (adică boala netratată tinde să se înrăutățească în timp, scoțând în relief importanța intervenției).

Un subgrup mic de pacienți cu tulburare bipolară manifestă foarte rapid modele ciclice de la patru episoade pe an la episoade la fiecare 24 ore. Optzeci de procente dintre cei cu cicluri rapide sunt femei și a fost sugerată și o relație cu hipofuncția tiroidiană. De asemenea, încă controversată este evidența că unii pacienți cu cicluri rapide pot fi asociați cu tratamentul anterior cu antidepresive triciclice și că situația poate fi controartă efectiv numai după întreruperea triciclicelor și începerea tratamentului cu substituenții tiroidieni și litii.

Intensitatea bolii pe durata întregii vieți în toate tulburările bipolare este mai mare decât în tulburarea depresivă majoră recurentă; înainte de descoperirea litiului, prognosticul pe termen lung era de rău augur. Pacienții bipolari au mai multe episoade semnificative de boală, necesită multiple spitalizări, petrec mult timp în spital de-a lungul vieții, au probabilitate mai mare de a divorța, își pierd slujbele, și netratați au un risc crescut de suicid.

65% din psihozele afective evoluează unipolar, în special fazele depresive; 30% - bipolar, iar 5% - doar ca episoade maniacale. Tulburarea bipolară evoluează în general cu un număr mare de faze, a caror durată devine din ce în ce mai scurtă. Cu cât boala este de mai lungă durată, cu atât mai mult crește frecvența fazelor, iar intervalele de liniște simptomatologica se reduc.

Dupa fiecare faza se produce de regula o remisie completa. La circa 10% din depresiile unipolare endogene urmeaza o faza hipomaniacală și analog.

Netratate, episoadele depresive și maniacale dureaza în medie până la 12 luni. Fazele maniacale sunt în medie mai scurte. O data cu înaintarea în vârstă, fazele depresive dureaza mai mult, eventual prin asociere cu factori organici, și au tendința de cronicizare. Episoadele depresive debuteaza de obicei insidios, pe când cele maniacale debutează fulminant - timp de cateva ore sau zile. 25% din depresii evolueaza monofazic, 75% recidiveaza. La tulburarea bipolară trebuie luate în calcul, în medie, șase episoade în cursul vieții.

La distimii există riscul de a evolua în timpul vieții spre depresie majoră (25%), așa-numita „dublă depresie”. În cazul ciclotimiei există de asemenea riscul de a evolua spre tulburări bipolare (45-50%).

Tulburarea bipolară reprezinta 5% din totalul tulburărilor afective.

Din punct de vedere epidemiologic, nu exista la tulburarea bipolară diferențe intersexuale, în ceea ce privește rata de morbiditate, raportul bărbați/femei fiind de 1:1. Vârsta medie de îmbolnavire la tulburarea bipolară este situată între 20 și 35 de ani. Tulburarea bipolară este mult mai rară decât cea recidivantă unipolară depresivă. Prevalența pe timpul de viață se situeaza între 0,4 și 1,6%.

Cea mai serioasă complicație în cazul tulburării afective bipolare este suicidul, prin care mor în Germania 15-20% dintre pacienții cu acest diagnostic, după care urmează abuzul de substanțe psihotrope, dependența de alcool și de benzodiazepine.

Comorbiditatea este înregistrată cu următoarele boli:

- tulburarea anxioasă: fobii (6%), tulburare de panică, tulburare anxioasă generalizată (40-50%);
- tulburare de personalitate;
- dependența de substanțe psihotrope sau alcool (de exemplu sub forma de automedicație).

Morbiditate, mortalitate și comorbiditate

Morbiditate Există dovezi că tulburările afective au un impact major asupra stării sănătății și calității vieții. Pe un eșantion larg din pacienții din ambulator (peste 22000 subiecți) s-a arătat că cei cu tulburare depresivă majoră și cei cu tulburare distimică contribuie la incapacitate în activitatea fizică, socială și profesională mai mare decât cei cu hipertensiune, diabet, boli pulmonare cronice sau artrite. Numai pacienții cu boală arterială coronariană acută au avut mai multe zile de inactivitate în cursul lunilor precedente decât cei cu tulburări depresive.

Mortalitate Sunt peste 32000 de sinucideri în fiecare an în Statele Unite. Sinuciderea este în această țară a opta cauză de deces pentru adulți. S-a estimat că 80 procente din sinuciderile complete sunt legate de tulburările afective. Rata tentativelor de suicid de-a lungul vieții pentru tulburările depresive majore este de 14,3 procente și pentru tulburările distimice este de 14,1 procente. Aproximativ 15 procente din pacienții cu tulburări depresive majore recurente mor prin sinucidere.

Pacienții cu tulburări bipolare au o rată crescută de deces prin sinucidere, totalizând de 15 până la 20 ori mai multe decese față de populația generală. 15 până la 20 de procente dintre pacienții afectați au tentative de suicid, mai frecvent femeile decât bărbații; de asemenea, bărbații au probabilitate mai mare de reușită. Înainte de terapia cu litiu, peste 20 procente din pacienții maniacali mureau în spital, iar aproximativ două treimi din aceștia mureau din cauza “epuizării”.

Comorbiditatea cu tulburările induse de abuzul de substanțe Prevalența ridicată a tulburărilor afective combinată cu insuccesul în recunoașterea și tratamentul lor probabil contribuie în mod neregulat la ratele ridicate la care abuzul de alcool și/sau droguri este concurent cu tulburările afective. Treizeci și două de procente din toți pacienții cu tulburări afective sunt de asemenea dependenți de substanțe sau abuzează de substanțe de-a lungul vieții lor. Ratele de-a lungul vieții pentru această combinație este de 60,7 procente pentru tulburarea bipolară, 27,2 procente pentru tulburarea depresivă majoră și 31,4 procente pentru tulburarea distimică. Există o evidență din ce în ce mai mare că abuzul concurent de substanțe înrăutățește prognosticul și posibilitățile terapeutice ale tulburărilor afective.

Comorbiditatea cu alte tipuri de afecțiuni Multe boli pot fi asociate cu tulburările afective cuprinzând boli autoimune, afecțiuni neurologice (apoplexie, tulburări demielinizante, degenerative, traumatice), afecțiuni metabolice, afecțiuni cardiovasculare, endocrinopatii și cancere specifice (pancreas, plămâni, rinichi, gastrointestinal, creier). Manifestările clinice și diagnosticul tulburării afective care este concurentă cu boala se bazează pe aceleași criterii ca pentru tulburările afective primare pure.

Chiar dacă tulburările afective pot fi asociate cu o extraordinar de largă arie de boli nepsihiatrice, câteva, din cauza importanței lor, ar trebui notate. De exemplu, episoade depresive majore au fost descrise la 25 până la 55 procente din pacienții ce au suferit un accident vascular cerebral, în special un accident ce afectează lobul frontal anterior stâng. Aceste episoade netratate pot persista mai mult de 12 luni. Tulburarea depresivă majoră a survenit la 8,5 până la 60 procente din pacienții cu diabet zaharat, cu prevalența medie de aproximativ 30 procente.

Aproximativ un sfert din pacienții cu cancer experimentează o tulburare afectivă semnificativă clinic și 46 la 75 procente din pacienții cu sindrom de oboseală cronică au în antecedente o tulburare depresivă majoră. O asociație și mai substanțială între tulburarea afectivă și boala medicală survine la pacienții cu coronaropatie arterială. Rapoarte arată că 18 până la 25 procente din pacienții după infarct miocardic suferă de o tulburare depresivă majoră ce trebuie tratată.

În plus, administrarea cronică a următoarelor medicamente poate precipita un episod depresiv major: glucocorticoizi, alfametildopa, propranolol, benzodiazepine, derivați de rezerpină, levodopa, neuroleptice, cimetidină, indometacin, cicloserină și medicamente anticanceroase. Abstința de la stimulenți ai SNC cum sunt amfetaminele sau de la abuzul de droguri cum este cocaina poate fi de asemenea un factor precipitant.

Este important ca medicul să-și dea seama de aceste episoade depresive majore ce survin fie în legătură cu o boală, fie cu administrarea unei medicații specifice pot fi cel mai important și deteriorativ aspect al tabloului clinic al pacientului și necesită un tratament specific și imediat (de exemplu, unele studii asupra pacienților cu transplant au demonstrat importanța tratării depresiei înaintea actului chirurgical pentru a favoriza recuperarea postoperatorie).

Două strategii pot fi folosite în tratamentul unei tulburări afective concurente cu o altă boală. Mai întâi, dacă simptomele sunt din cauza unei tulburări afective primare “pure”, tratamentul trebuie inițiat într-un regim identic cu cel folosit în afara unei boli concomitente, cu excepția afecțiunilor care necesită o modificare cum ar fi scăderea dozării din cauza unui metabolism hepatic alterat. Când se consideră că simptomele depresive sunt determinate de o situație medicală, aceasta trebuie tratată agresiv; în cele din urmă, jumătate din acești pacienți manifestă remisia simptomelor depresive prin tratamentul eficient al bolii subiacente. Totuși, deseori este necesar a fi inițiat tratamentul episodului depresiv major al acestor pacienți pentru a facilita revenirea la starea normală de sănătate.

Tratament și profilaxie

Obiectivele tratamentului farmacologic al afecțiunii bipolare sunt acelea de a stabiliza starea dispozițională și de a obține remisia episoadelor maniacale și depresive, iar apoi, după finalizarea unei etape acute de tratament, de a menține remisia și de a preveni recurența episoadelor. În practică, aceste obiective sunt atinse prin asocierea unui stabilizator afectiv, cum ar fi litiu, valproat sau/și lamictal cu un antipsihotic ori un alt agent psihotrop (Hardy et al, 2005).

În teste randomizate, placebo-controlate, s-a observat că litiul reduce riscul recurenței cu 41% și crește timpul de solicitare a unei medicații adiționale pentru un episod maniacal sau depresiv.

În controlul simptomelor maniaco-depresiei sunt utilizate în principal trei clase de substanțe terapeutice: stabilizatori ai dispoziției, antidepresive și antipsihotice. Adițional pot fi prescrise medicamente pentru insomnie, anxietate sau agitație.

Medicamentele considerate stabilizatori ai stării afective trebuie să îndeplinească două condiții: 1) să ducă la depășirea unui episod acut de manie sau depresie sau să prevină apariția unui astfel de episod și 2) să nu înrăutățească starea de depresie sau de manie și să nu ducă la intensificarea ciclării (Kahn et al, 2000). Litiul, valproatul și carbamazepina și mai recent lamictalul sunt medicamente ce îndeplinesc aceste condiții și au fost considerate principalii stabilizatori ai stării afective a pacienților.

Terapia acută a tulburării afective bipolare mixte se realizează astfel:

- litiu în doza antimaniacală 1-1,2 mmol/l;
- antipsihotice potente (de exemplu Haloperidol 2x10 mg oral sau i.m.), administrate pe lângă litiu, dacă e dorit un efect imediat. În Germania, singurul antipsihotic atipic autorizat în tratamentul acut al maniei bipolare este olanzapina;
- carbamazepina sau valproatul - în cazul în care litiul nu acționează sau schimbul între depresie și manie e foarte rapid (ciclare rapidă);
- terapia electroconvulsivă - în cazuri extreme de terapie refractară.

Profilaxia de recidivă se face în primul rând cu litiu (niveluri plasmatice: 0,5-0,8 mmol/l). Dacă efectul este prea scăzut, se ridică doza până se ating niveluri plasmatice de 0,8-1,2 mmol/l. În cazul unor rezultate ineficiente, se recurge la carbamazepina, circa 450-1600 mg/zi, cu niveluri plasmatice cuprinse între 6 și 12 g/ml, posibil în combinație cu litiu. Dacă predomină episoadele depresive, se pot adăuga suplimentar antidepresive, iar dacă episoadele maniacale sunt cele predominante, se pot adăuga neuroleptice, întotdeauna în combinație cu litiu sau carbamazepina. Monoterapiile au efect comparabil cu placebo.

CARBONAT DE LITIU - *lithium carbonicum*

Acțiune terapeutică Litiul are efecte psihotrope caracteristice la bolnavii cu psihoza maniacală: atenuează tulburările afective (dispoziție expansivă, euforia) și secundar, starea de agitație și ideile delirante; previne recăderile la bolnavii cu psihoze afective bipolare.

Indicații: Stări de excitație în manie sau hipomanie; profilactic, în psihozele ciclice maniaco-depresive; în asociație cu un neuroleptic, în accesele de manie violente, cu agitație marcată, în schizofrenia cu tulburari afective, în psihozele delirante rebele.

Mod de administrare: În accesul de manie, în prima zi 2-3 comprimate sau 500-750 mg (fracționat la mese), a 2-a și a 3-a zi 3-4 comprimate, apoi doze care să mențină litemia optimală; în stările maniacale subacute sau profilactic 1/2 comprimat în prima și a doua zi (seara), 1 comprimat a 3-a și a 4-a zi (câte 1/2 comprimat dimineața și seara), apoi în funcție de litemie. Sângele pentru litemie se recoltează dimineața, înaintea administrării medicamentului; la valori serice de 0,7-1 mEq/l se menține aceeași doză, valori sub 0,7 mEq/l necesită mărirea dozei, valori mai mari de 1 mEq/l necesită scăderea dozei; controlul se face în a 3-a și a 7-a zi de tratament, apoi o dată la 2 săptămâni, eventual mai rar.

Reacții adverse: La începutul tratamentului pot apărea fenomene toxice majore, trecătoare: greață, vomă, diaree, slăbiciune, retenție hidrosalină; uneori, în timpul tratamentului cronic, pot surveni: gușa, rareori cu fenomene de hipotiroidism (reversibile la oprirea medicației), diabet insipid nefrogen cu poliurie și sete, tremor fin și oboseală musculară, leucocitoză, erupții psoriaziforme. Înaintea începerii tratamentului este necesară investigarea aparatului cardio-vascular, a funcției renale, a funcției tiroidei. *Atenție* la valori ale litiului seric apropiate de 2 mEq/l pot apărea fenomene toxice acute grave.

Contraindicații: Insuficiență renală, hipertensiune arterială; insuficiență cardiacă, aritmiile cardiace, cardiopatia ischemică, boala Addison, hipotiroidismul netratat contraindică litiul; nu se administrează în timpul sarcinii (risc de malformații cardio-vasculare sau deprimare centrală, hipotonie, gușa la nou-născut). În cursul tratamentului nu se administrează diuretice saluretice (nefrix, furosemid etc.), deoarece deficitul de sodiu determină reținerea litiului în organism, cu risc toxic sporit; eventualele pierderi de sodiu prin diaree sau sudorație excesive impun suplimentarea sării în alimentație; litiul nu poate fi folosit la bolnavii obligați la dieta hiposodată. Antiinflamatoriile nesteroidiene cresc litemia, acetazolamida micșorează efectul litiului, asocierea cu preparate iodate mărește riscul afectării tiroidei. Tratamentul cu litiu nu se poate face decât dacă există posibilitatea monitorizării concentrației serice.

FINLEPSIN- Substanța activă: Carbamazepin.

Indicații: epilepsii: accese parțiale cu simptomatologie complexă; accese parțiale cu simptomatologie elementară. Grand mal, în special cu geneză focală (grand mal din timpul somnului, grand mal difuz), forme mixte de epilepsie. Profilaxia acceselor din sindromul de abținere alcoolică în condiții de spitalizare. Nevralgie trigeminală; nevralgie glosfaringiană. Stări algice în cadrul neuropatiei diabetice. Accese neepileptice din scleroza multiplă, cum ar fi: nevralgia trigeminală, crize tonice, disartrii paroxistice, ataxii sau parestezii paroxistice, ca și accese dureroase. Psihoze, în special afecțiuni

maniaco-depresive, depresii hipocondre și anxioase cu agitație, ca și stări de excitație catatonică.

Contraindicații: Antecedente de leziuni ale maduvei osoase. Afecțiuni ale sistemului de conducere cardiac (bloc AV). Hipersensibilitate cunoscută la carbamazepin, antidepressive triciclice sau litii. Nu se recomandă administrarea concomitent sau cel puțin 14 zile după administrarea de inhibitori MAO.

Efecte secundare: Mai frecvente în cazul tratamentelor asociate decât în cazul monoterapiei. În funcție de doză și în special la începutul tratamentului, pot apărea adeseori: sedare, somnolență, amețeli, ataxie cerebeloasă, ocazional cefalee; la pacienții vârstnici se pot produce: dezorientare, neliniște, mișcări involuntare, flappor, tremor, tresăriri musculare, nistagmus, iar în cazuri izolate s-au observat tulburări de vorbire, paretezii, astenie musculară, nevrite periferice, pareze ale membrelor inferioare; izolat s-au consemnat halucinații, stări depresive, dificultăți de gândire, scaderea inițiativei, comportament agresiv, posibilitatea activării de psihoze latente; în literatură există date izolate asupra unei forme alergice de meningită aseptica indusă de carbamazepin, iar la pacienții vârstnici sau cu leziuni cerebrale s-au descris tulburări dischinetice.

La pacienții cu glaucom trebuie controlată periodic tensiunea intraoculară. S-a raportat, de asemenea, opacifierea cristalinului. Izolat, s-au semnalat artralгии, mialгии, contracturi musculare (fenomene ce dispar la întreruperea tratamentului).

VALPROAT (DEPAKINE®, pulvere liofilizată) - *natrium valproicum*

Proprietăți: Antiepileptic. Proprietățile sale anticonvulsivante se exercită asupra unor tipuri foarte variate de crize convulsive la animal și epileptice la om.

Studiile experimentale și clinice asupra valproatului de sodiu sugerează două tipuri de acțiune anticonvulsivantă: direct, datorat concentrației valproatului de sodiu în plasmă și în creier și indirect, fie determinat de metaboliți ai valproatului de sodiu prezenți în creier sau legat de modificări ale neurotransmițătorilor, fie este legat de efecte membranare directe. În general, este admisă ipoteza acidului gama-aminobutiric (GABA), a cărui concentrație crește după administrarea valproatului. Valproatul diminuează durata fazelor intermediare ale somnului, cu o creștere concomitentă a somnului lent.

Farmacocinetică: Din diferite studii farmacocinetice efectuate cu valproat, reies următoarele date: după administrarea orală sau i.v. a valproatului, biodisponibilitățile sunt comparabile și aproape 100%; volumul de distribuție este limitat la sânge și lichide extracelulare cu schimb rapid. Valproatul difuzează în L.C.R. și în creier; eliminarea este rapidă (timp de înjumătățire 15 - 17 ore), ceea ce necesită, deci, o administrare regulată; eficacitatea terapeutică necesită o concentrație minimă de 40 - 50 mg/l, cu o paletă largă, cuprinsă între 40 și 100 mg/l. Nivelurile care se mențin peste 200 mg/l necesită o reducere a posologiei; pe cale orală, concentrația plasmatică de echilibru este atinsă rapid (3 - 4 zile); cu forma injectabilă, ea poate fi atinsă în câteva minute și menținută prin perfuzie venoasă; fixarea proteică a valproatului este foarte importantă. Ea este dependentă de doză și saturabilă; eliminarea valproatului se face mai ales urinar, după metabolizare prin

glucuronoconjugare și beta-oxidare; molecula valproatului este dializabilă, dar hemodializa atinge doar fracția liberă de acid valproic sanguin (în jur de 10%); contrar majorității celorlalte antiepileptice, valproatul nu accelerează propria sa degradare, nici cele ale altor substanțe, cum ar fi estroprogestativele. Această proprietate traduce absența efectului inductor al enzimelor ce implică citocromul P 450.

Indicații terapeutice: Tratamentul epilepsiei, pe o perioadă mai scurtă de 3 zile, în locul administrării orale, dacă aceasta este temporar inutilizabilă.

Contraindicații: Hepatită acută. Hepatită cronică. Antecedent familial de hepatită severă, în special medicamentoasă. Hipersensibilitate la valproat.

Sarcină și alăptare: *Sarcină:* Risc legat de epilepsie și de antiepileptice: Referitor la antiepileptice în general, s-a demonstrat că în descendența femeilor epileptice tratate, nivelul global al malformațiilor este de 2-3 ori superior celui (aproximativ 3%) existent la populația generală. Malformațiile cel mai frecvent întâlnite sunt fante labiale și malformații cardiovasculare.

Interacțiuni medicamentoase: Asocieri necesitând precauții la utilizare: neuroleptice și antidepresive: valproatul poate potența acțiunea neurolepticilor și a antidepresivelor, ca și efectele lor secundare după administrarea unor doze mari.

LAMICTAL - lamotriginum

Indicații: *Adulți:* Lamictal este un medicament antiepileptic (AED) indicat ca terapie asociată sau monoterapie în tratamentul crizelor parțiale și generalizate, inclusiv tratamentul crizelor tonico-clonice și al crizelor asociate cu sindromul Lennox-Gastaut.

Copii: Lamictal este indicat ca terapie asociată în tratamentul epilepsiei, pentru crize parțiale și generalizate, inclusiv crizele tonico-clonice și cele asociate sindromului Lennox-Gastaut.

Dozele recomandate în monoterapie: Adulți și copii peste 12 ani: Doza inițială de Lamictal în monoterapie este de 25 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, urmată de 50 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni. După aceea, doza poate fi crescută la maxim 50-100 mg alte 1-2 săptămâni până când răspunsul optim este obținut. Doza de întreținere obișnuită pentru obținerea unui răspuns terapeutic optim este de 100-200 mg/zi administrată o dată pe zi sau în două doze divizate.

Dozele recomandate în terapia asociată: *Adulți și copii (în vîrstă de peste 12 ani):* La pacienții tratați cu valproat cu/fără alt medicament anti-epileptic (AED), doza inițială de Lamictal este de 25 mg (o zi da, următoarea nu) timp de două săptămâni, urmată de 25 mg Lamictal, o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. După aceea, doza poate fi crescută cu maxim 25-50 mg la fiecare 1-2 săptămâni până când răspunsul optim este obținut. Doza de întreținere, pentru a obține un răspuns terapeutic optim este de 100-200 mg/zi într-o singură doză sau în două doze.

Contraindicații: Lamictal este contraindicat la pacienții cu sensibilitate cunoscută la lamotrigină.

Precauții speciale pentru utilizare: Au fost raportate unele reacții adverse cutanate, care au apărut în general în primele 8 săptămâni după inițierea tratamentului cu Lamictal. Majoritatea rash-urilor sunt ușoare și autolimitate, totuși s-au raportat unele cazuri de rash cutanat serios, cu potențial amenințător asupra vieții, ca de exemplu sindromul Stevens Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN).

Rash-ul a fost de asemenea raportat ca parte a sindromului de hipersensibilitate asociat cu un model variabil de simptome ce includ febra, limfadenopatia, edemul facial și anormalități ale sângelui și ficatului.

Lamictal este un inhibitor slab al dihidrofolatreductazei, de aceea există posibilitatea interferenței cu metabolismul folatilor în timpul terapiei pe termen lung. Totuși, în timpul tratamentului uman prelungit, lamotrigina nu induce modificări semnificative ale concentrației hemoglobinei, volumului corpuscular mediu sau ale concentrației folatilor din ser sau din eritrocite timp de 1 an sau ale concentrației folatilor din eritrocite timp de 5 ani.

Tratamentul fazelor depresive

Depresia se caracterizează prin dispoziție depresivă, pierderea intereselor și a bucuriilor și o reducere a energiei ce duce la o fatigabilitate crescândă și la o activitate diminuată. **Antidepresivele** tratează simptomele depresiei. În cazul maniaco-depresiei, antidepresivele trebuie asociate unui stabilizator al stării afective a pacientului. Fără utilizarea acestuia, pacientul poate să ajungă într-un episod maniacal. Mai multe tipuri de antidepresive sunt disponibile, cu mecanisme biochimice de acțiune diferite, dar și cu profile diferite ale efectelor secundare. Cele mai multe cercetări privind antidepresivele s-au desfășurat la pacienții cu depresie unipolară, care nu au prezentat un episod maniacal.

Puținele cercetări privind utilizarea antidepresivelor în maniaco-depresie au indicat că primele trei alegeri pentru tratament se pot considera:

1. **Bupropion (Wellbutrin)** este un tratament de prima linie în depresie;

2. **Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei:** Fluoxetina (Prozac), Fluvoxamina (Fevarin), Sertralina (Zoloft), Paroxetina (Seroxat), Citalopram (Cipramil), Escitalopram (Cipralex) sunt cele mai utilizate în prezent, cel puțin la fel de eficiente ca și antidepresivele triciclice, dar cu mai puține efecte adverse;

3. **Venlafaxina (Efexin)** este eficientă în tratamentul depresiei severe cu elemente melancolice și are debut rapid al acțiunii.

În cazul în care cele trei tipuri de medicamente nu funcționează, sau efectele secundare sunt predominante, următoarele alegeri ar putea fi:

- Mirtazapina (Remeron) este eficientă în depresia severă;
- Nefazodone (Serzone);
- Inhibitorii de monoaminooxidaza (IMAO): phenelzine (Nardil), tranilcipromine (PaARNte) - sunt eficienți dar rar utilizați de psihiatri din cauza precauțiilor dietetice (pot determina hipertensiune arterială) și interacțiunilor medicamentoase daunatoare

- Antidepresive triciclice: Imipramina, Amitriptilina, Doxepina au ca indicatie principala depresia majora, iar Clomipramina este foarte eficață in tulburarea obsesiv-compulsiva. Superioritatea acestor antidepresive fata de antidepresivele noi se manifesta in cazurile de episoade depresive melancolice. Antidepresivele triciclice sunt mai puțin recomandate din cauza efectelor adverse (sedare, hipotensiune ortostatica, tulburari urinare, constipatie, etc.)

Cu toate ca indicatia principala a antidepresivelor este tratamentul depresiei, aceste substante si-au mai dovedit utilitatea si in: faza depresiva a tulburarii bipolare, tulburarea obsesiv compulsiva, tulburarea de panica, tulburarea de stres posttraumatica, tulburarile de alimentatie, fobia sociala, enurezis, dureri cronice.

Medicația antipsihotică este destinată controlului simptomelor psihotice de tipul halucinațiilor sau iluziilor, care uneori apar în episoadele manicale sau depresive.

Antipsihoticele pot fi utilizate în cazul afecțiunii bipolare, chiar daca simptomele psihotice nu sunt prezente, fie ca sedative, mai ales în stadiile incipiente ale tratamentului, pentru combaterea insomniei, a anxietății sau a agitației, fie pentru întărirea efectului stbilizatorilor dispoziționali.

Antipsihoticele se impart in:

- antipsihotice conventionale (neuroleptice) care determina reducerea tulburarilor psihotice, predominant a simptomelor pozitive (halucinatii, delir, perturbarea gandirii si agitatie) dar au ca dezavantaj producerea sindromului extrapiramidal si a unor manifestari neuro-vegetative.

- antipsihotice atipice care determina ameliorarea simptomatologiei pozitive, negative (retragere sociala, aplatizare afectiva, anhedonie, catatonie), precum si imbunatatirea afectarii cognitive (distorsiuni perceptuale, deficite de memorie si atentie); acestea dau foarte rar fenomene extrapiramidale sau diskinezii tardive si de aceea sunt de preferat. Au ca dezavantaj tendinta de modificare a formulei sangvine si perturbarile metabolice.

Exemple de antipsihotice:

1. Antipsihotice conventionale (neuroleptice): Haloperidol, Clorpromazina, etc.
2. Antipsihotice atipice: Risperidona (Rispolept), Olanzapina (Zyprexa), Quetiapina (Seroquel), Ziprasidona (Zeldox), Clozapina (Leponex), Sertindole, Amisulprid (Solian), Aripiprazol (Abilify), etc.

Quetiapina

Quetiapina este un medicament antipsihotic care se regăsește în tratamentul schizofreniei și al episoadelor maniacale asociate tulburării bipolare de tip I.

FDA a luat în considerare noi date despre eficacitatea Quetiapinei în tratamentul episoadelor maniacale la pacienții cu tulburări bipolare de tip I.

Studii clinice au demonstrat că, după 12 săptămâni, circa două treimi dintre pacienții care au luat Quetiapină au înregistrat o remisie a maladiei.

Un total de 599 de pacienți care aveau episoade maniacale au fost desemnați să primească Quetiapină sau placebo. Scopul final era reprezentat de schimbarea punctajului YMRS (Young Mania Rate Scales) la 21 de zile de tratament.

În cea de-a 12-a săptămână, 65,4% dintre pacienții tratați cu Quetiapină au înregistrat o remisie a bolii (definită conform scalei YMRS ca egală sau mai mică de 12), față de 35,9% dintre subiecții grupului “placebo”.

Antipsihoticele atipice, printre care și Quetiapina, pot provoca: diskinezie tardivă, convulsii, hipotensiune ortostatică. Au fost raportate cazuri de diabet zaharat și hiperglicemie la uzul îndelungat de antipsihotice atipice. (FDA - Food and Drug Administration).

RISPOLEPT

Farmacodinamica: Risperidone este un antagonist monoaminergic selectiv cu proprietati unice. Are o afinitate ridicată pentru receptorii serotoninergici 5-HT₂ și dopaminergici D₂. Risperidone se leaga de asemenea de receptorii alfa₁-adrenergici și, cu o afinitate mai scăzută, de receptorii H₁-histaminergici și alfa₂-adrenergici. Risperidone nu are afinitate pentru receptorii colinergici.

Farmacocinetica: Risperidone este complet absorbit după administrarea orală, atingând un vârf plasmatic în 1 - 2 ore. Risperidone este parțial metabolizat în 9-hidroxi risperidone, care are o activitate farmacologica similara risperidonei. Risperidone împreună cu 9-hidroxi risperidone formează fracția antipsihotică activă. Risperidone este metabolizat și prin N-dezalchilare. După administrarea orală la pacienții psihotici, risperidone are un timp de înjumătățire de aprox. 3 ore. Timpul de înjumătățire a 9-hidroxirisperidonei și al fracției antipsihotice active este de 24 de ore. Nivelul plasmatic de echilibru a risperidonei este atins, la majoritatea pacienților, după o zi, iar cea a 9-hidroxirisperidonei după 4-5 zile de administrare.

Indicații: Rispolept este indicat pentru tratamentul schizofreniei acute și cronice, inclusiv al primului episod psihotic, precum și al altor stări psihotice, în care simptomele pozitive (halucinații, deliruri, tulburări de gândire, ostilitate, suspiciune) și/sau simptomele negative (aplatizare afectivă, înstrăinare socială și retragere emoțională, vocabular redus) sunt predominante. Rispolept atenuează de asemenea simptomele afective (depresie, vinovăție, anxietate) asociate schizofreniei. Rispolept este de asemenea indicat și ca terapie pe termen lung pentru prevenirea exacerbarilor acute la pacienții cu schizofrenie cronică.

Avertismente și precauții: Datorită acțiunii alfa-blocante a Rispoleptului, poate apărea hipotensiune ortostatică, în special în perioada inițială de titrare a dozei. Rispolept trebuie folosit cu grijă la pacienții cu boli cardiovasculare (insuficiență cardiacă, tulburări de conducere, infarct de miocard, deshidratare, hipovolemie, sau boli cerebrovasculare). Dacă apare hipotensiune, poate fi considerată necesară reducerea dozei.

Medicamentele cu proprietăți antagonice asupra receptorilor dopaminergici au fost asociate cu inducerea dischineziei tardive caracterizate prin mișcări ritmice involuntare,

predominant ale limbii și/sau feței. S-a raportat că apariția simptomelor extrapiramidale este un factor de risc pentru apariția dischineziei tardive.

Administrarea de Rispolept trebuie făcută cu precauție la pacienții cu boala Parkinson, deoarece, teoretic, ar putea duce la agravarea bolii.

Interacțiuni: Riscul folosirii Rispoleptului în combinație cu alte medicamente nu a fost evaluat sistemic. Carbamazepina scade nivelele plasmaticice ale fracției antipsihotice active ale Rispoleptului.

ZYPREXA - olanzapinum

Indicații terapeutice: Olanzapina este indicată pentru tratamentul schizofreniei. Olanzapina este efektivă în menținerea ameliorării clinice în cursul tratamentului de întreținere la pacienții care au manifestat răspuns clinic la tratamentul inițial.

Avertismente și precauții: Deși olanzapina manifestă activitate anticolinergică in vitro, experiența acumulată în cursul trialurilor clinice a evidențiat o incidență redusă a evenimentelor adverse de acest tip. Totuși, dat fiind că experiența clinică privind olanzapina la pacienții cu boli asociate este limitată, se recomandă precauție în prescrierea la bolnavii cu hipertrofie de prostată sau ileus paralytic, ori cu alte condiții înrudite. Lactoza: Tabletele de olanzapină conțin lactoză. Ocazional, în special în perioada precoce a tratamentului, au fost constatate ascensiuni tranzitorii, asimptomatice, ale transaminazelor hepatice, ALAT, ASAT.

Ca și în cazul altor medicamente neuroleptice, este necesară prudență la bolnavii cu scăderi ale leucocitelor și/sau neutrofilelor, indiferent de cauza acestora, la bolnavii cu istoric de depresie/ toxicitate indusă de medicamente la nivelul măduvei osoase, la pacienții cu depresie a măduvei osoase cauzată de boli concomitente, radioterapie sau chimioterapie și la bolnavii cu condiții hipereozinofilice sau cu afecțiuni mieloproliferative.

Sindromul neuroleptic malign (NMS): În trialurile clinice nu au existat cazuri raportate de NMS la bolnavii care au primit olanzapină. NMS, care este un complex simptomatologic cu potențial letal, a fost raportat în asociere cu alte medicamente antipsihotice. Manifestările clinice ale NMS constau din hiperpirexie, rigiditate musculară, stare mintală alterată și dovezi de instabilitate autonomă. Olanzapina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu istoric de convulsii sau care au condiții asociate cu convulsiile.

Pentru că manifestă antagonism al dopaminei in vitro, olanzapina poate antagoniza efectele agoniștilor direcți sau indirecti ai dopaminei. Hipotensiunea posturală a fost observată infrecvent în trialurile clinice ale olanzapinei la vârstnici. Ca și în cazul altor antipsihotice, se recomandă măsurarea periodică a tensiunii arteriale la pacienții în vârstă de peste 65 de ani.

Efectele litiului asupra morfologiei culturilor de celule gliale

Efectele litiului asupra sistemului nervos au fost studiate intensiv datorită utilizării acestuia în tratamentul psihozei maniaco-depresive (**Gilles și Bannigan, 1997; Lenox și Hahn, 2000**).

Tratamentul cu clorură de litiu a început din ziua a 6-a de cultivare a celulelor gliale, după faza de lag, moment ce corespunde startului multiplicărilor celulare, a formării insulelor celulare și a diferențierii celulare pronunțate.

Tratamentul cu clorură de litiu presupune utilizarea unui mediu de cultivare preparat împreună cu o cantitate de clorură de litiu ce corespunde unei concentrații de 1 și respectiv 2 mM litiu. Conform protocolului de lucru utilizat, prepararea mediului cu clorură de litiu presupune obținerea unei soluții stoc de clorură de litiu de 20 mM, în mediu DMEM, din care se utilizează volume specifice pentru obținerea concentrațiilor dorite.

Schimbarea mediului și aplicarea tratamentului cu litiu, la concentrația de 1 și respectiv 2 mM, are loc la o frecvență de trei zile de cultivare.

Concentrația de 1mM litiu corespunde nivelului seric terapeutic al litiului, atins în cadrul tratamentului maniaco-depresiei, nivel ce trebuie atent monitorizat pentru a nu fi depășit.

Concentrația de 2 mM litiu reprezintă o doză toxică pentru organism, fapt demonstrat de majoritatea studiilor desfășurate până în prezent în diferite centre de cercetare care au vizat efectele litiului.

Efectele biologice ale litiului pot fi împărțite în: efecte pe termen scurt (manifestate la scurt timp după aplicare și probabil mediate prin complexul celular disponibil) și efecte pe termen lung (presupuse a se baza pe schimbările selective în expresia genelor și care apar după o perioadă de întârziere de la câteva zile la săptămâni). Multe dintre efectele litiului pe termen scurt par a fi specifice celulelor sau țesuturilor. Exemple de efecte stimulatorii pe termen scurt includ secreția de corticotropină indusă de litiu a celulelor pituitare anterioare de șobolan și eliberarea masivă de glutamat la porțiuni din creier tratate cu litiu. Efectele inhibitorii ale tratamentului pe termen scurt cu litiu sunt dovedite de secreția de aldosteron indusă de angiotensina II a celulelor glomerulare adrenale și coeficientul de relaxare ce urmează inducerii colinergice a contracției mușchiului neted.

Printre schimbările fenotipice pe termen lung se pot menționa alterări induse de litiu asupra ritmului circadian și desigur schimbări de comportament la pacienții cu afecțiuni bipolare apărute după 2-3 zile sau câteva săptămâni.

Tratamentul cronic cu litiu la șobolanii de laborator duce la un deficit persistent de execuție la unele teste de comportament (evitarea activă și vizuală a labirintului), luând în considerare că deficitul la o sarcină cu memorie spațială este trecător.

LITIU 1mM Ziua 7

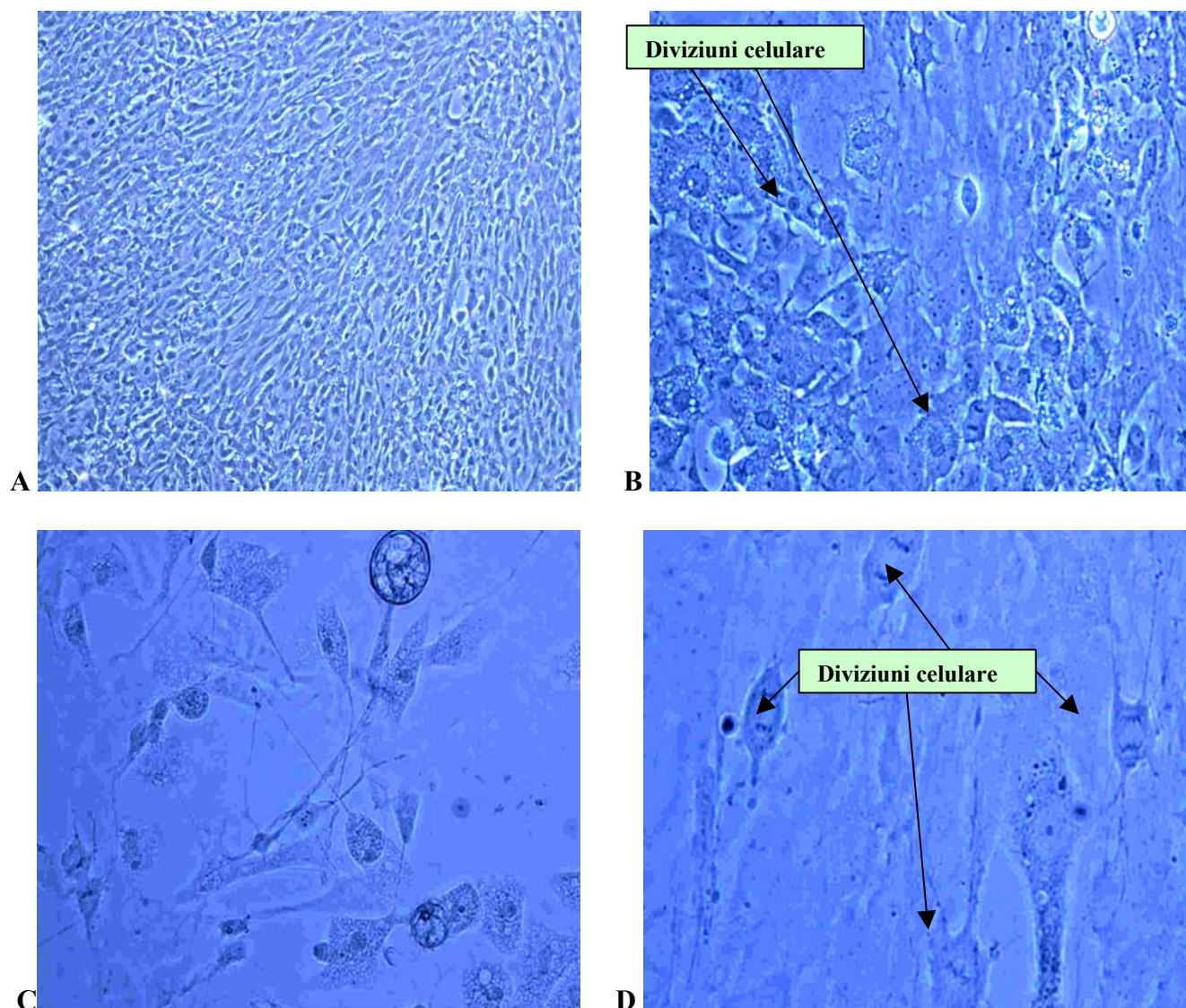


Fig. 16 Aspect de microscopie optică al culturii de 7 zile tratată cu LiCl 1mM (A- mărire x10 – insula de celule, B- mărire x30, C- mărire x40, D- mărire x40)

Tratamentul cu LiCl 1mM determină, după 24 de ore, apariția unor vacuole celulare, ușoare mărimi ale volumului celular, creșterea proceselor celulare și o creștere semnificativă a ratei de diviziune (fig. 16 B și D), fapt demonstrat de dimensiunea insulelor celulare (fig. 16 A), în comparație cu culturile martor de celule gliale.

Multiplăcările celulare se produc și în afara insulelor celulare, fapt ce nu a fost observat la culturile martor de celule gliale.

Celulele gliale din cultură prezintă morfologii variate (fig. 16 B și C), celulele aparținând astrocitelor, oligodendrocitelor sau microgliilor.

LITIU 1mM ziua 9

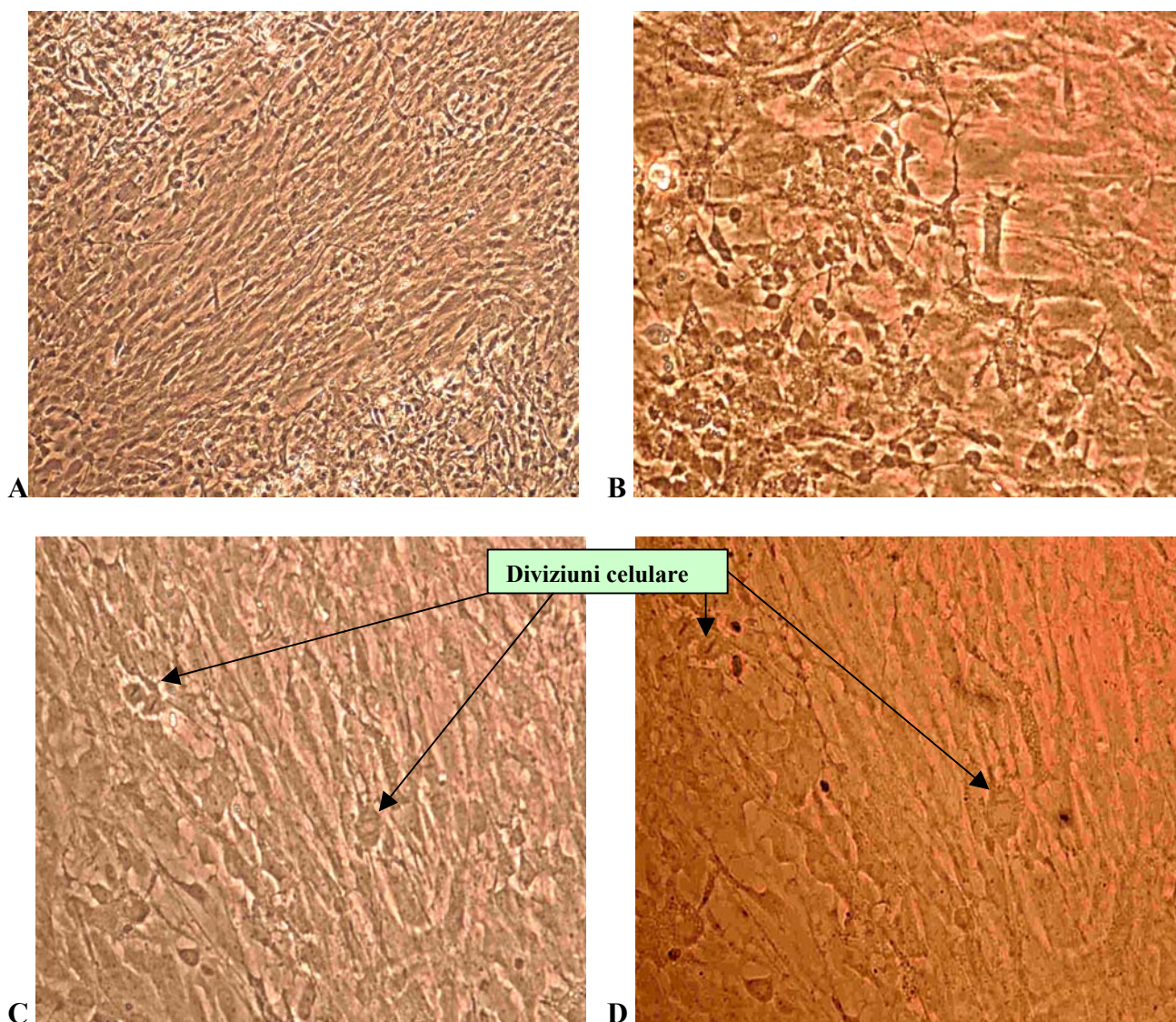


Fig. 17 Aspect de microscopie optică al culturii de 9 zile tratată cu LiCl 1mM (A- mărire x10 – insula de celule, B- mărire x20 , C- mărire x30, D- mărire x40)

În ziua a 9-a, creșterea diametrului insulelor celulare indică un nivel crescut al diviziunilor celulare (fig. 17 C-D), fiind de altfel observate numeroase celule surprinse în diferite etape ale ciclului mitotic. Culturile tratate cu 1 mM LiCl prezintă puține celule cu caractere patologice, reprezentate de creșteri exagerate în volum, anucleație sau polinucleație, resorbții celulare, moarte celulară programată, vacuolizări. Situația generală este foarte asemănătoare cu cea din cazul martor, ceea ce indică faptul că Li 1mM nu generează dezechilibre ale creșterii și diviziunii celulare (fig. 17 A-D). Apar de asemenea orientări în spațiu ale celulelor gliale și ale prelungirilor acestora (Fig. 17 A și C), fiind mimate aspecte tisulare. Se poate analiza variabilitatea tipurilor de celule gliale prezente în cultură și care conferă caracterul heterogen al acesteia.

LITIU 1mM ziua 11

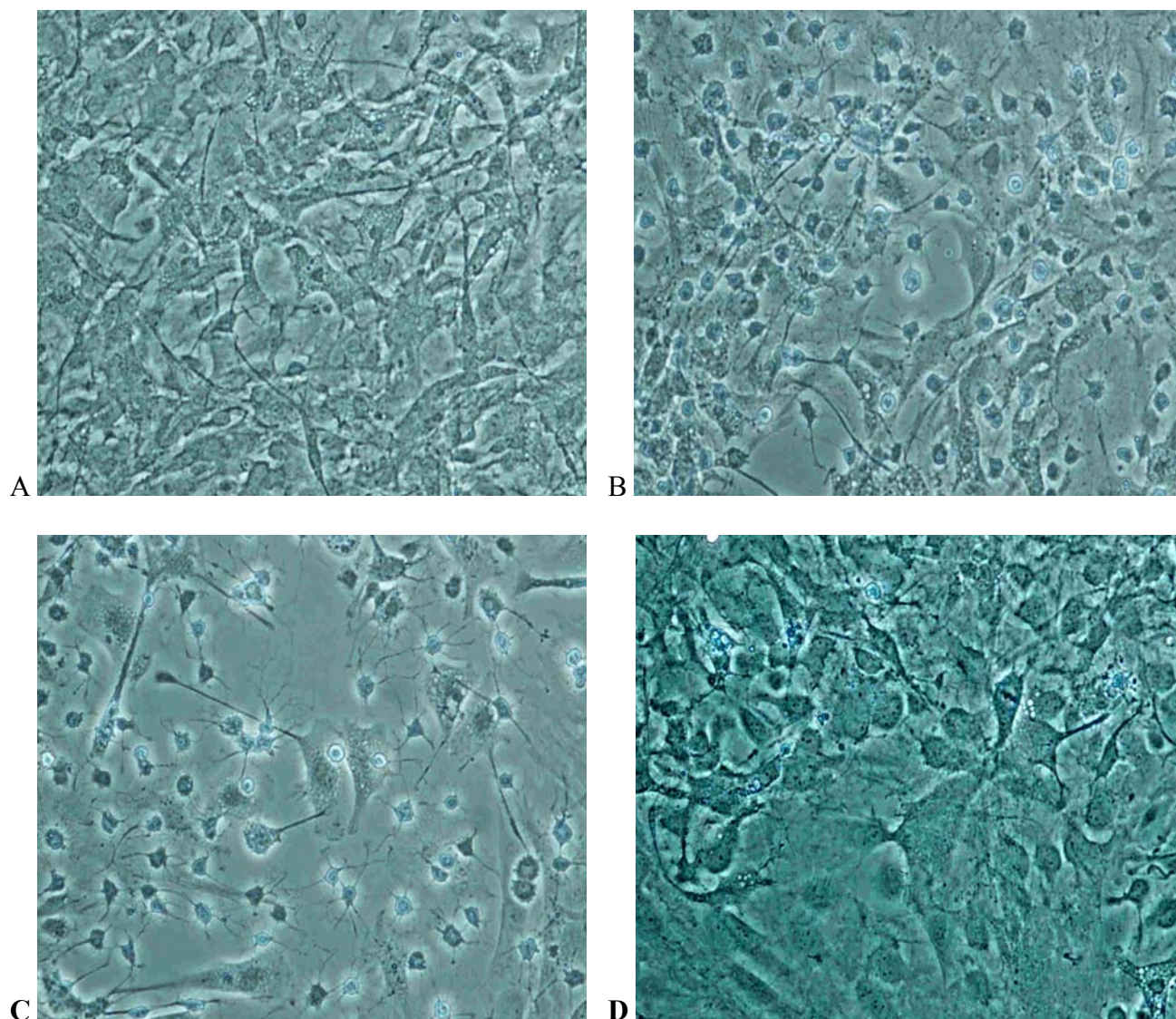


Fig. 18 Aspect de microscopie optică al culturii de 11 zile tratată cu LiCl 1mM
(A- mărire x30, B- mărire x30, C- mărire x40, D- mărire x40)

Cultura de celulele gliale de 11 zile tratate cu 1 mM LiCl prezintă un proces de suprastructurare a arhitecturii culturale, fiind mimate structuri tisulare complexe, de tipul centrelor nervoase (fig. 18 A-D).

Apar cu o frecvență crescută resorbții celulare (fig. 18 B) și vacuolizări, dar aspectul general al culturii nu diferă foarte mult de cel observat în cazul martor.

Multiplicările celulare pot fi observate încă prin observații microscopice, fiind surprinse celule gliale în diferite etape mitotice (fig. 18 D). Se observă, ca și la martor, existența unor zone ale culturii în care predomină anumite tipuri de celule gliale, de exemplu astrocite de tip I - fig. 18 C, sau astrocite de tip II – fig. 18 A.

LITIU 1mM Ziua 13

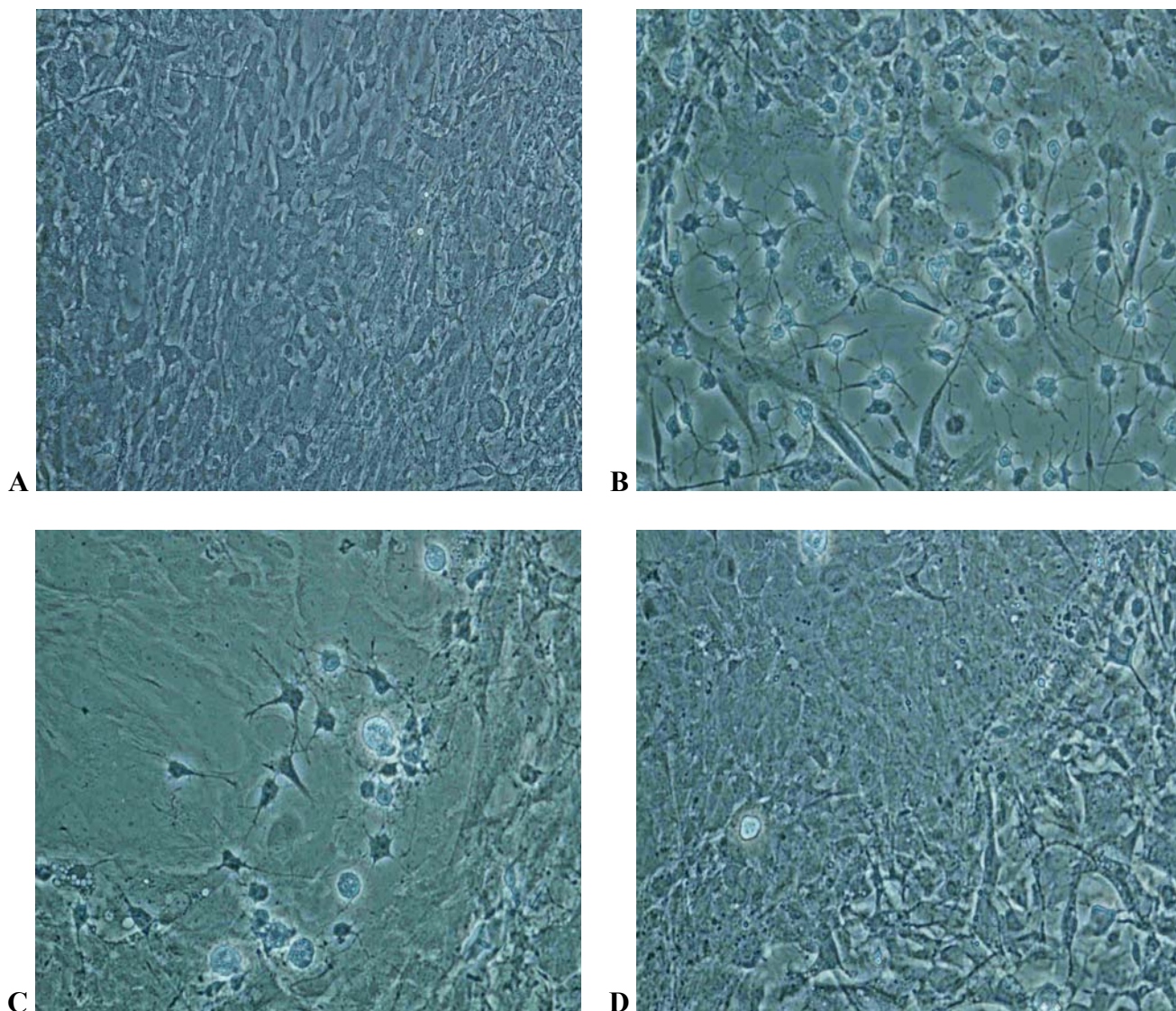


Fig. 19 Aspect de microscopie optică al culturii de 13 zile tratată cu LiCl 1mM
(A- mărire x30 , B- mărire x30, C- mărire x30, D- mărire x30)

În ziua a 13-a, cultura de celulele gliale tratată cu 1 mM LiCl prezintă un avansat nivel de maturare, fiind mimate structuri tisulare complexe, de tipul centrilor nervoși prezenți în structura SNC (fig. 19 C și D).

Heterogenitatea culturii se poate descrie prin variabilitatea mare a tipurilor de celule gliale prezente în cadrul acesteia (fig. 19 A-D), dar și prin gradul diferit de maturare al celulelor gliale.

Apar la un nivel de echilibru, resorbții (fig. 19 B) și multiplicări celulare în funcție de nevoile de plasticitate structurală a culturii de celule gliale ajunsă la această etapă.

LITIU 1mM Ziua 15

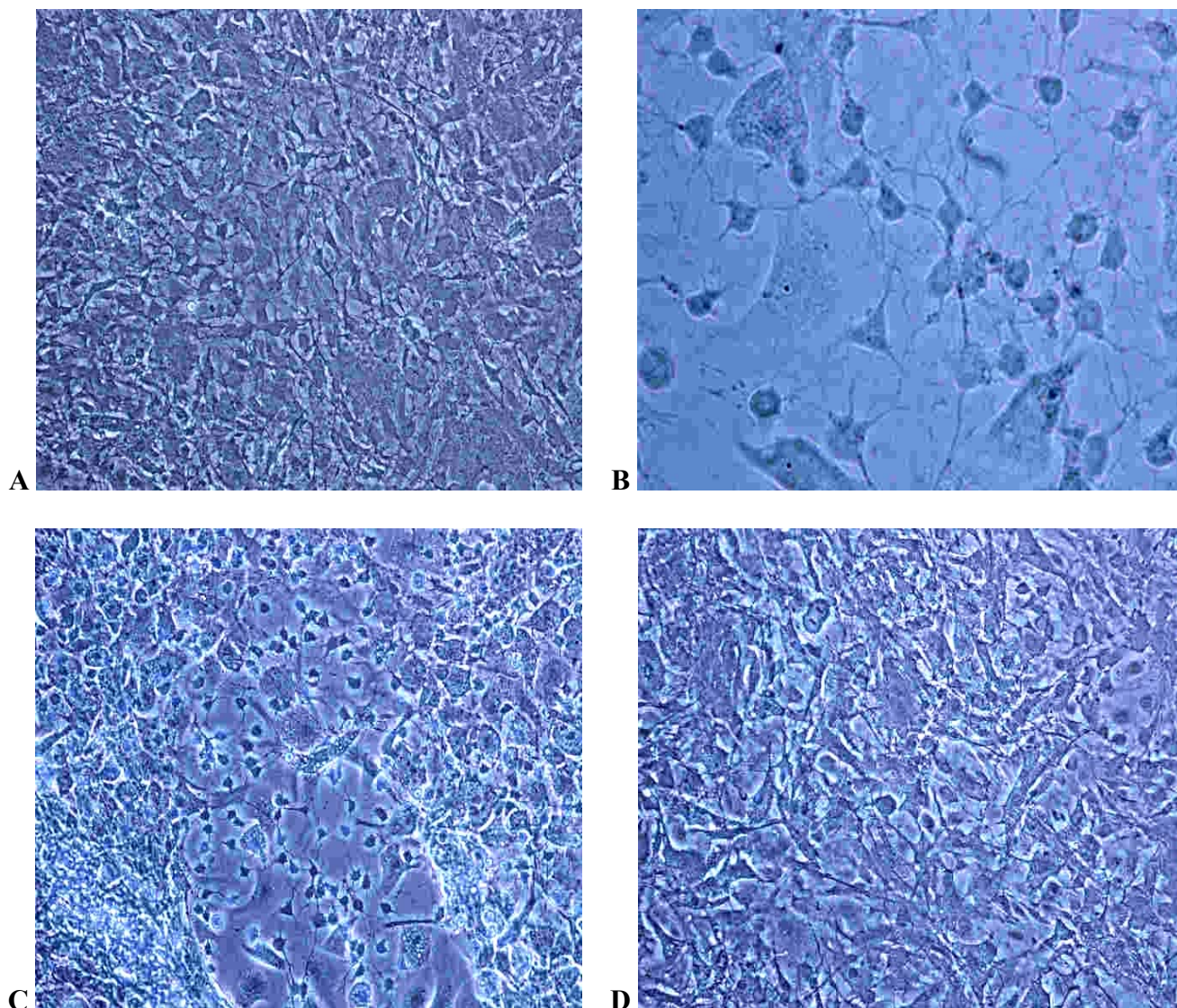


Fig. 20 Aspect de microscopie optică al culturii de 15 zile tratată cu LiCl 1mM
(A- mărire x20 , B- mărire x40, C- mărire x20, D- mărire x20)

În ziua a 15-a, cultura de celulele gliale tratată cu 1 mM LiCl prezintă un aspect asemănător cu cel descris în ziua precedentă, fiind menținut gradul de confluență al culturii (fig. 20 A-D). Sunt mimate structuri tisulare complexe. Apar cu o frecvență crescută resorbții celulare. Multiplicările celulare pot fi observate încă prin observații microscopice. Se observă procese morfopatologice. Aspectul este asemănător cu al culturii martor din aceeași zi. La acest moment are loc stoparea creșterii, prelevarea mediului de cultură pentru analize biochimice și pregătirea culturii pentru obținerea omogenatului proteic total ce va reprezenta proba analizelor electroforetice și pentru Western Blotting.

LITIU 2 mM ziua 7

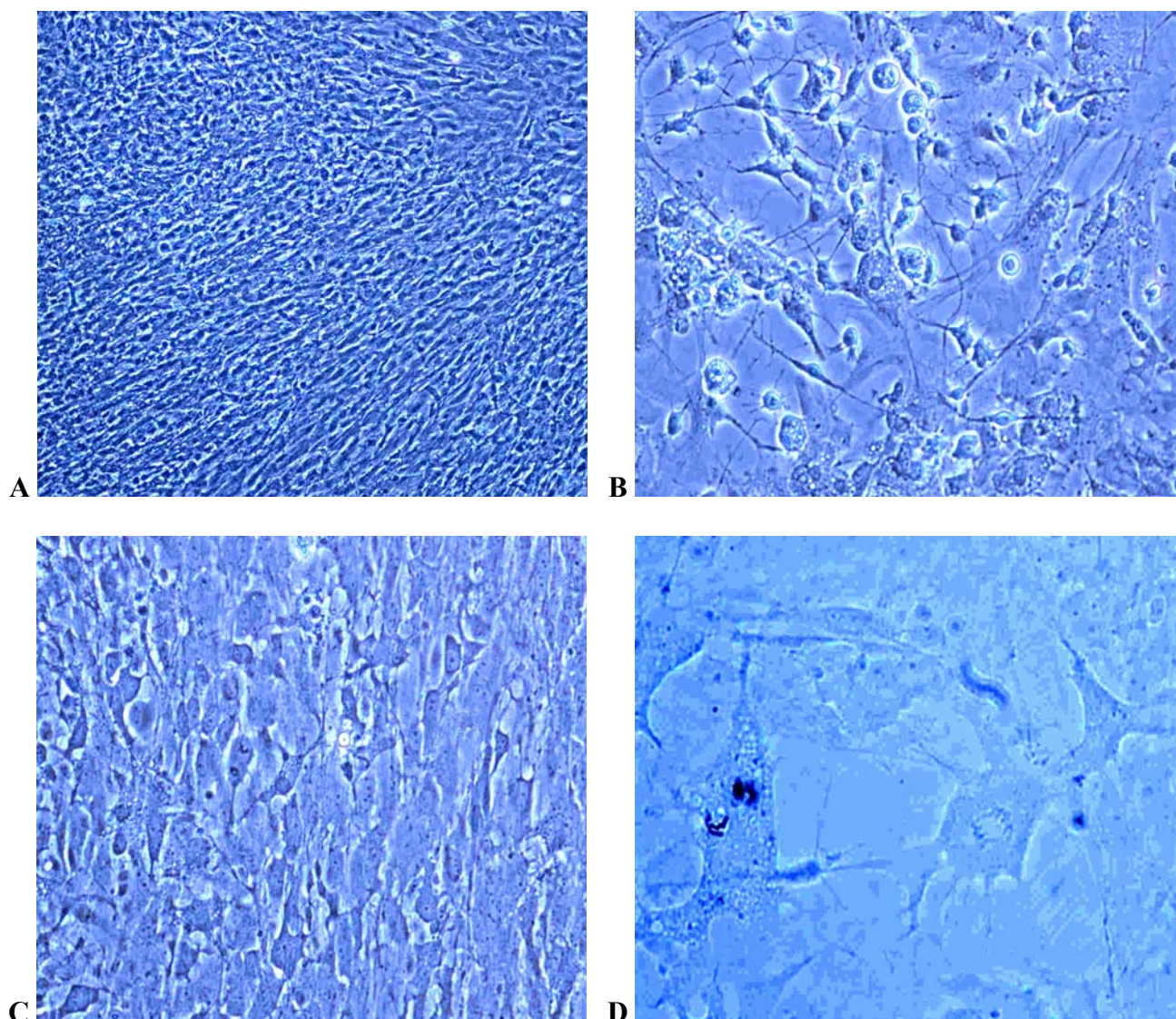


Fig. 21 Aspect de microscopie optică al culturii de 7 zile tratată cu LiCl 2mM
(A- mărire x10 , B- mărire x10, C- mărire x10, D- mărire x10)

Tratamentul cu LiCl 2mM determină, după 24 de ore, intensificarea nivelului diviziunilor celulare, fapt demonstrat de dimensiunea insulelor celulare și de numeroasele celule surprinse în diferite etape ale fazei mitotice a ciclului celular (fig. 21 C și D). Diviziunile celulare au loc și în spațiul existent între insulele celulare. Analiza microscopică a culturii relevă gradul ridicat al heterogenității sale, fiind prezente tipuri diferite de celule gliale: astrocite, oligodendrocite, microglijii (fig. 21 A - D), aflate în diferite etape de diferențiere și maturare. Aspectul general al culturii nu diferă de aspectul culturii martor.

LITIU 2 mM Ziua 9

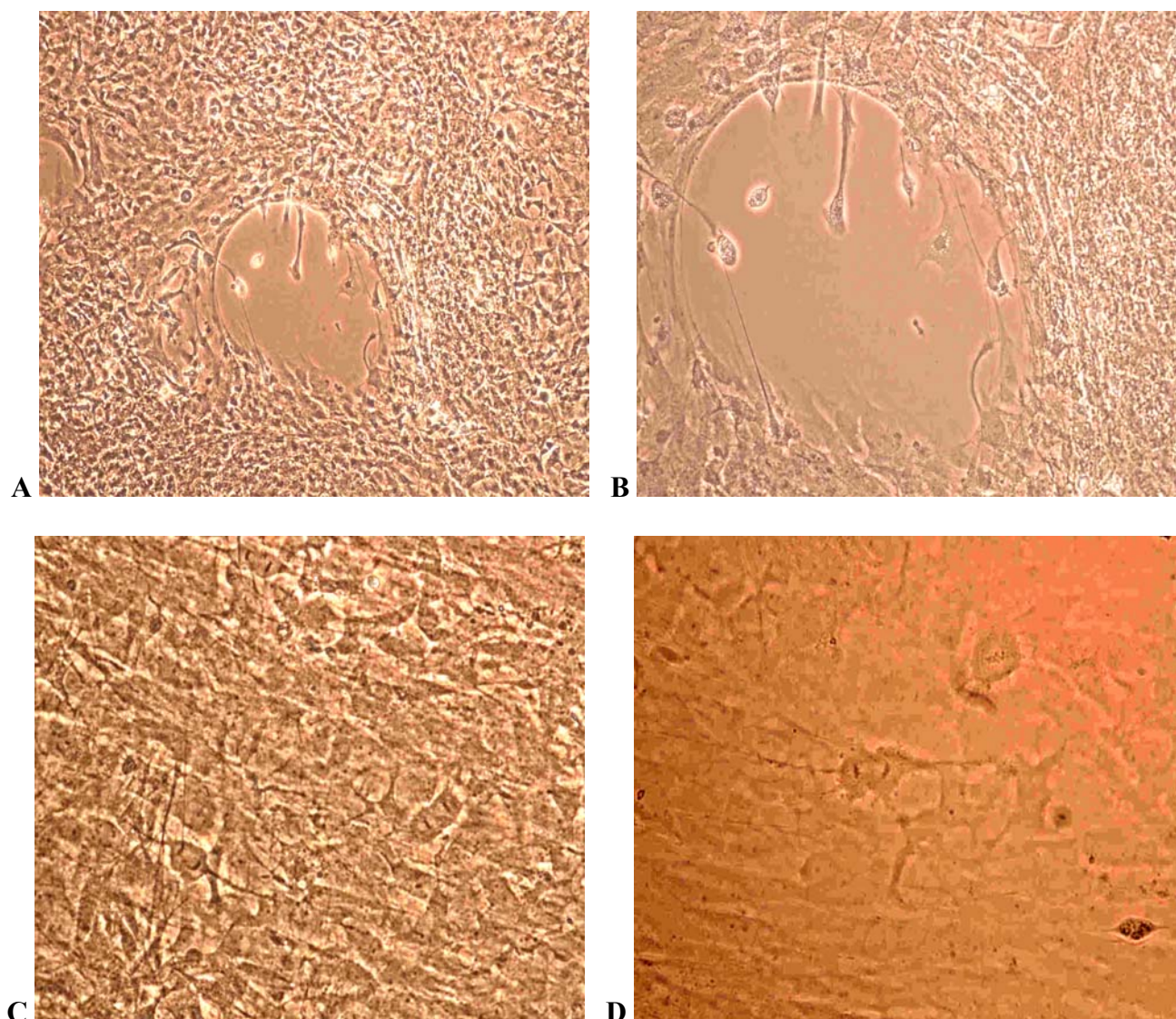


Fig. 22 Aspect de microscopie optică al culturii de 9 zile tratată cu LiCl 2mM
(A- mărire x10 , B- mărire x10, C- mărire x10, D- mărire x10)

În ziua a 9-a, creșterea diametrului insulelor celulare indică un nivel crescut al diviziunilor celulare (fig. 22 C-D), fiind de altfel observate numeroase celule surprinse în diferite etape ale ciclului mitotic. Apar orientări în spațiu ale astrocitelor fibroase de tip II și ale prelungirilor acestora (Fig. 22 C), fiind mimate aspecte tisulare. Golurile formate în monostratul de celule gliale sunt populate cu noi celule gliale. Culturile tratate cu 2 mM LiCl prezintă deocamdată puține celule cu caractere patologice, reprezentate de creșteri exagerate în volum și vacuolizări. Situația generală este foarte asemănătoare cu cea din cazul martor, ceea ce indică faptul că Li 2 mM nu generează încă efecte toxice.

LITIU 2 mM Ziua 10

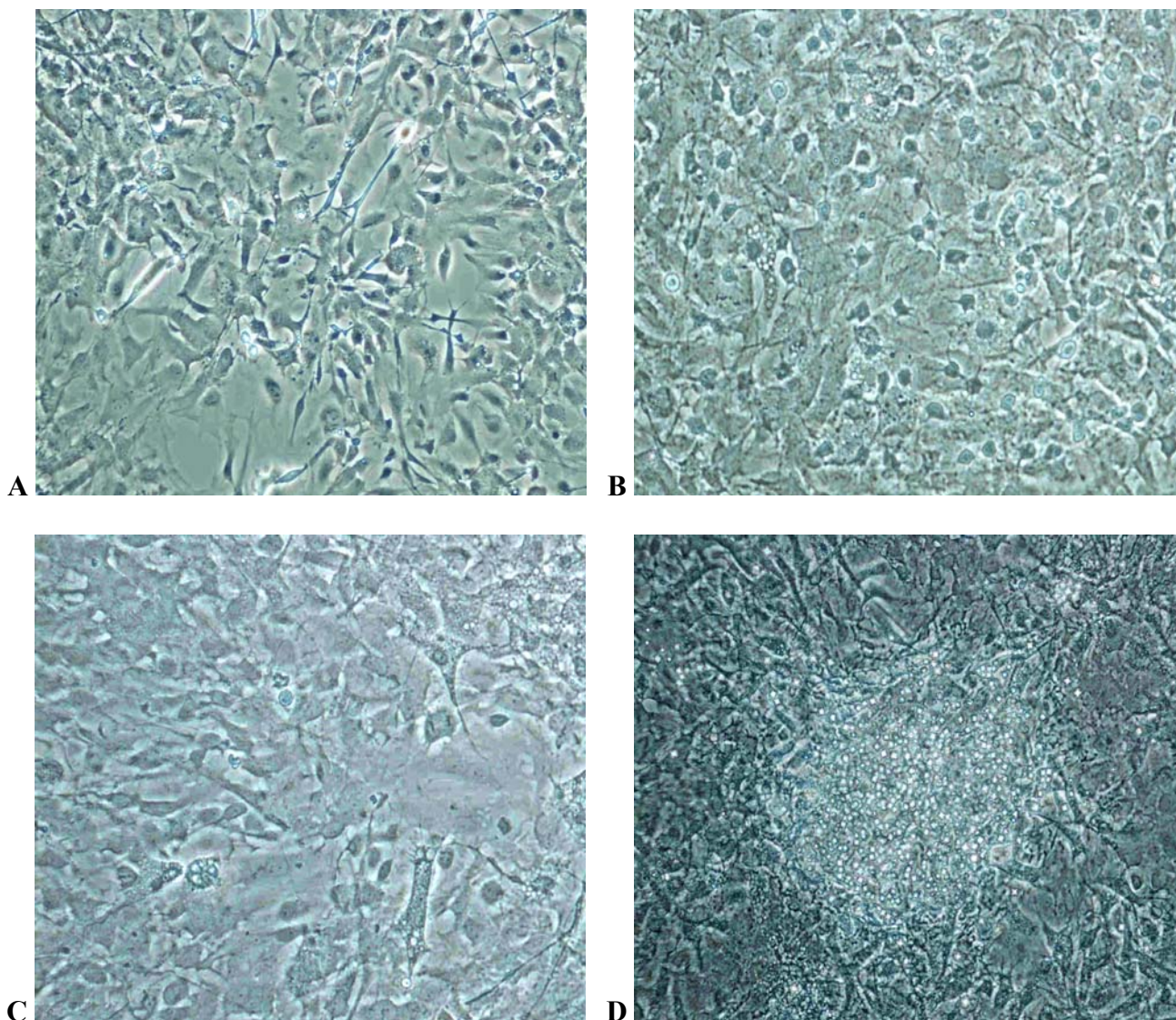


Fig. 23 Aspect de microscopie optică al culturii de 10 zile tratată cu LiCl 2mM
(A- mărire x30 , B- mărire x30, C- mărire x30, D- mărire x30)

În ziua a 10-a, culturile tratate cu 2 mM LiCl prezintă un nivel maxim al confluentei, întreaga suprafață de cultivare fiind acoperită de stratul de celule gliale (fig. 23 A-D). Diviziunea celulară este, încă, ușor de observat prin surprinderea unor celule în diferite etape ale diviziunii mitotice (fig. 23 C). Un caracter particular, patologic, este apariția unor cristale în anumite centre ale culturii (fig. 23 D). Se poate analiza variabilitatea tipurilor de celule gliale prezente în cultură și care conferă caracterul heterogen al acesteia (fig. 23 A-D). În această zi are loc al treilea tratament cu LiCl 2 mM al culturii.

LITIU 2 mM Ziua 12

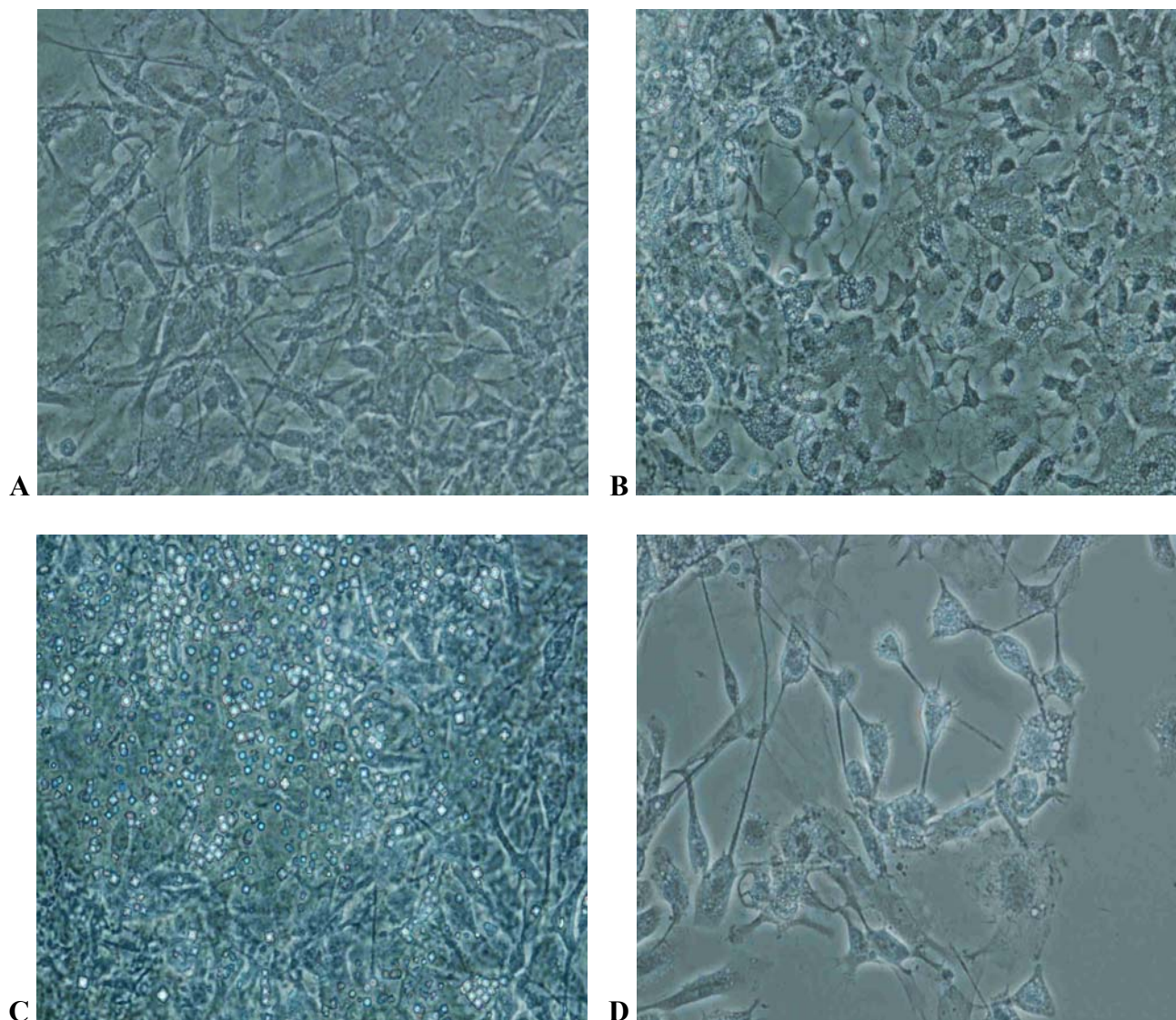


Fig. 24 Aspect de microscopie optică al culturii de 12 zile tratată cu LiCl 2mM
(A- mărire x40 , B- mărire x30, C- mărire x30, D- mărire x40)

În ziua a 12-a, cultura de celulele gliale tratată cu 2 mM LiCl se prezintă într-un stadiu confluent (fig. 24 A-C), dar cu zone cu resorbții celulare (fig. 24 D). Apar cu o frecvență mai mare resorbții celulare și vacuolizări (fig. 24 B, D) ceea ce indică un nivel crescut al patogenității determinat de toxicitatea litiului. Un caracter patologic specific este apariția unor cristale în anumite centre ale culturii (fig. 24 C). Multiplicările celulare reflectă necesitățile de menținere a confuenței monostratului de celule gliale. Se observă gradul ridicat al heterogenității culturii (fig 24 A-D). În această zi are loc al patrulea tratament cu LiCl 2 mM al culturii.

LITIU 2 mM Ziua 15

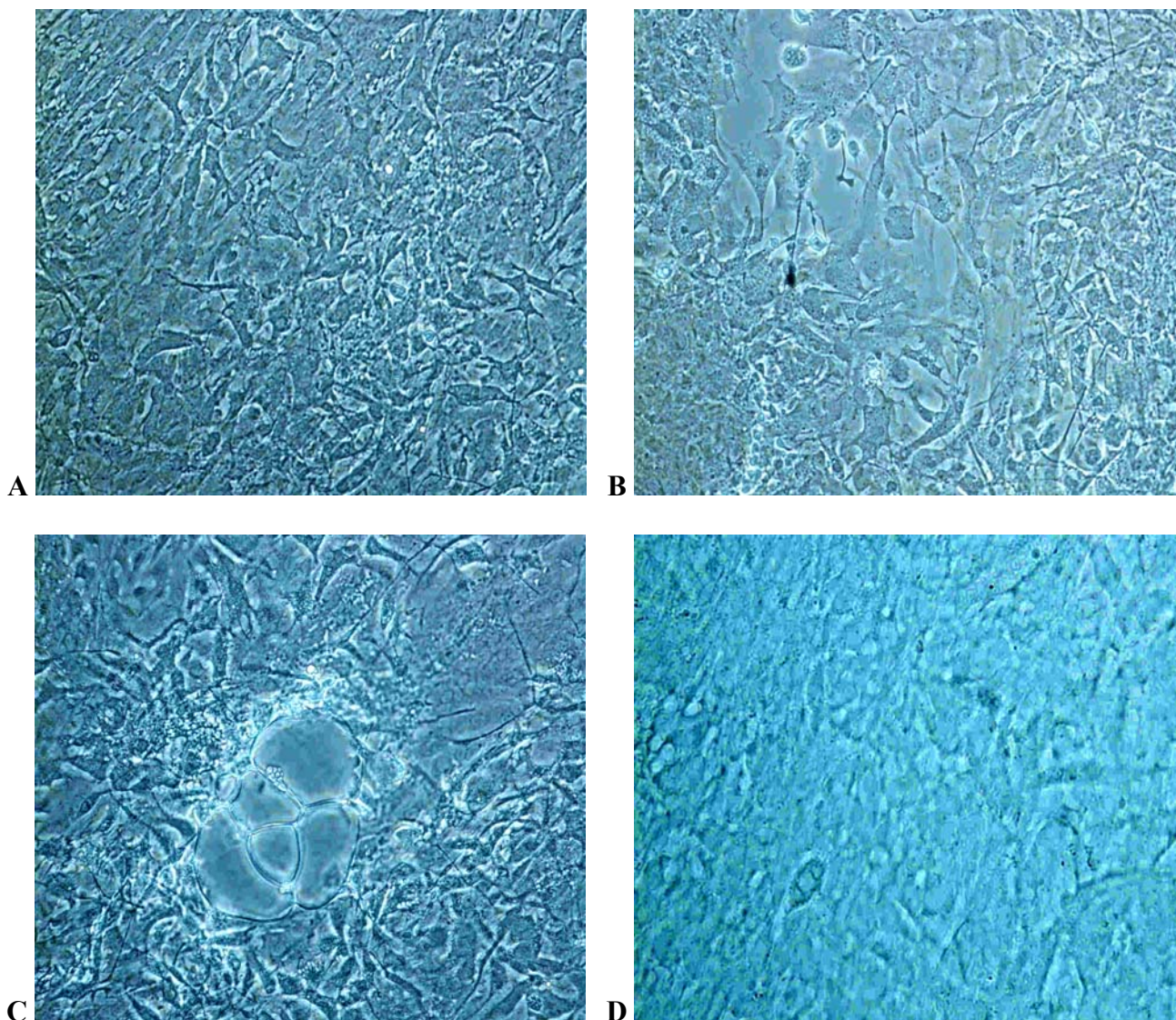


Fig. 25 Aspect de microscopie optică al culturii de 12 zile tratată cu LiCl 2mM
(A- mărire x30 , B- mărire x30, C- mărire x30, D- mărire x30)

În ziua a 15-a, cultura de celulele gliale tratată cu 2 mM LiCl prezintă un aspect asemănător cu cel descris în ziua precedentă, fiind menținut gradul de confluență al culturii (fig. 25 A-D). Sunt mimate structuri tisulare complexe. Apar cu o frecvență crescută resorbții celulare. Multiplicările celulare pot fi observate încă prin observații microscopice (fig. 25 D). Se observă procese morfopatologice, generate de toxicitatea litiului la această concentrație (fig. 25 B-C). La acest moment are loc stoparea creșterii, prelevarea mediului de cultură pentru analize biochimice și pregătirea culturii pentru obținerea omogenatului proteic total ce va reprezenta proba analizelor electroforetice și pentru Western Blotting.

Colorațiile histologice uzuale subliniază procesele morfopatologice determinate de tratamentul cu clorură de litiu la concentrația de 2 mM. Aceste colorații au fost realizate după 10 sau 15 zile de cultivare. Caracterele morfopatologice observate cu o frecvență crescută sunt reprezentate de vacuolizări, creșteri în volum, apariția mai multor nuclei în celule, dezintegrarea insulelor de celule, pierderea formei celulare specifice celulelor gliale.

Rezultatele observate în urma administrării clorurii de litiu și a apelor litinifere din sursa Maria sunt o continuare a studiilor anterioare privind acțiunea sărurilor de litiu, desfășurate încă din anii '70 și prezentate în literatura de specialitate.

La fel ca la lotul martor și la cele tratat cu LiCl 1mM și respectiv 2 mM , după realizarea monostratului (ziua 10 -11), multiplicarea celulară se reduce la rata strict necesară menținerii confluenței.

Clorura de litiu (LiCl) 2mM exercită asupra celulelor gliale *in vitro* un efect mitogen stimulând diviziunea celulară. La celulele tratate cu LiCl 2mM, procesul de diviziune celulară începe din ziua a treia și continuă până în a 11-a –13-a zi de cultură, când se atinge faza de confluență. La lotul martor și la cel tratat cu 1mM LiCl, procesele de diferențiere și diviziune sunt mai lente.

În urma cercetărilor efectuate am observat că durata efectului mitogen al LiCl este limitat. După 13-14 zile de cultură, la lotul tratat cu 2mM LiCl apar alterări ale morfologiei celulare datorate probabil citotoxicității litiului. Celulele devin rotunde, hipertrofiate, citoplasma se granulează și se vacuolizează. Se produce o scădere a numărului de prelungiri celulare concomitent cu scurtarea și subțierea lor. Adesea, astrocitele devin atipice prin pierderea tuturor proceselor celulare cu excepția unei prelungiri hipertrofiate. Apar fenomene de liză celulară care determină apariția de „ochiuri” în monostrat iar aspectul general al culturii este de rețea laxă. În ziua a 15-a se constată o scădere a adeziunii celulelor de placa de cultură și desprinderea culturii în unele porțiuni.

Rezultatele obținute în urma acestui studiu demonstrează capacitatea litiului de a interfera cu dezvoltarea embrionară normală. Prin acțiunea sa asupra anumitor enzime implicate în căi de semnalizare embrionare, litiul induce efecte multiple la diferite niveluri.

Efectele apei minerale MARIA asupra morfologiei culturilor de celule gliale

Celulele gliale cultivate în prezența apelor minerale bogate în litiu reprezintă modelul experimental pentru verificarea ipotezelor privind rolul acestora în îmbunătățirea parametrilor de creștere a celulelor gliale *in vitro*.

Buletinele de analize al apei minerale MARIA au fost elaborate pe baza analizelor desfășurate în cadrul laboratorului LIAMNT (Laboratorul de Încercări Ape Minerale și Nămoluri Terapeutice) al INRMFB.

Tratamentul cu apa minerală Maria presupune prepararea mediului de cultivare înlocuind o parte din apa bidistilată necesară în procesul de obținere cu apa minerală litiniferă Maria. Modelul experimental presupune utilizarea unor medii de tratament cu 50% și 25% apă minerală Maria, ceea ce înseamnă practic înlocuirea a 50% și respectiv a 25% din apa bidistilată necesară cu apa minerală Maria de la Malnaș-Băi.

Un al treilea caz pentru urmărirea efectelor apei îl constituie adăugarea la varianta cu 25% apă minerală Maria a unei concentrații de 1mM LiCl, pentru a monitoriza efectul creșterii cantității totale de litiu din apă.

Sterilizarea mediilor de cultură preparate cu apă minerală Maria și utilizate în tratamentul culturilor de celule gliale se realizează prin filtrare prin membrană de nitroceluloză, cu diametrul porilor de 0,2 μ m.

Schimbarea mediului și aplicarea tratamentului cu apă minerală Maria, la concentrația de 50%, 25% și respectiv 25% + LiCl 1mM, are loc la o frecvență de două-trei zile de cultivare.

Tratamentul cu apa Maria a început din ziua a 6-a de cultivare a celulelor gliale, după faza de lag, moment ce corespunde startului formării insulelor celulare și a diferențierii celulare pronunțate.

Alegerea concentrațiilor de apă s-a făcut în corelație cu capacitatea fiziologică de ingestie de apă a organismului, sub ipoteza că în sânge se poate înlocui în 24 de ore maxim 25% din volumul serului cu apa consumată zilnic (1,5 - 2 litri apă pe zi), urmând a fi filtrat și eliminate sărurile la nivel renal, digestiv și prin piele.

Concentrația de 50% apă minerală Maria este aleasă numai în scopul experimental de a urmări efectul pe care acest nivel foarte ridicat îl are asupra celulelor gliale *in vitro*. Acest nivel nu are nici o valoare terapeutică, deoarece organismul nu are cum să dispună de o cantitate de apă consumată atât de mare.

Din punct de vedere experimental, concentrația de 50% reprezintă un control pozitiv asupra efectelor pe care apa minerală Maria le poate avea asupra celulelor.

Datele experimentale obținute preliminar, în cadrul studiilor noastre, au arătat că prin înlocuirea 100% a apei bidistilate necesare în procesul tehnologic de preparare a mediului de cultivare a celulelor gliale în cultură, are loc distrugerea culturii în 48 –72 de ore de la aplicare. S-a constatat astfel că apa minerală Maria, ca atare, nu poate asigura condițiile minimale pentru supraviețuirea *in vitro* a celulelor gliale.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Institutul Național de Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie

Str. Mândinești nr. 2, sector 3, București, Tel/Fax: +40-21-3155050

Vizat
Director General
Dr. Iaroslav Kiss

Buletin de analize al apei minerale MARIA

Localitatea: Malnaș-Băi

Județul: Covasna

Sursa: Izvorul Maria

2004

Data recoltării: aprilie 2004

pH: 6,5

Temperatura apei: °C

Rezistivitatea electrică: 97,9527 cm Ω

Temperatura aer: °C

Conductivitatea electrică: 0,0102 cm⁻¹Ω⁻¹

Densitatea la 20°C: 1,0060 g/cm³

Salinitate: 5,8

COMPOZIȚIA CHIMICĂ A APEI sing. Margareta Mustăță

			CONȚINUT LA 1Kg APA				
			mg	mM	m.eq.	mg %	m eq. %
ANIONI	Clor	Cl ⁻	1.009,1	28,460	28,460	10,922	24,866
	Brom	Br ⁻	2,,9	0,036	0,036	0,031	0,032
	Iod	I ⁻	0,7	0,006	0,006	0,008	0,017
	Nitric	NO ₃ ⁻	9,9	0,160	0,160	0,107	0,139
	Sulfuric	SO ₄ ⁻	25,1	0,261	0,261	0,272	0,457
	Bicarbonic	HCO ₃ ⁻	5202,0	85,256	85,256	56,304	74,489
					114,455		100,000
CATIONI	Sodiu	Na ⁺	2263,8	98,441	98,441	24,503	86,009
	Potasiu	K ⁺	70,5	1,803	1,803	0,763	1,575
	Litiu	Li ⁺	8,03	1,152	1,152	0,087	1,007
	Amoniu	NH ⁺	0,7	0,039	0,039	0,008	0,034
	Calciu	Ca ²⁺	212,6	5,304	5,304	2,301	9,269
	Magneziu	Mg ²⁺	28,3	1,164	1,164	0,306	2,033
	Fier	Fe ²⁺	2,2	0,039	0,039	0,024	0,070
	Mangan	Mn ²⁺	0,1	0,002	0,002	0,001	0,003
					114,455		100,000
	Acid metasilicic	H ₂ SiO ₃	21,5	0,275		0,233	
	Acid metaboric	HBO ₂	372,2	8,492		4,029	
	Amidogen	NH ₂	7,0	0,437	-	0,076	-
	Subst. organice	O ₂	2,4	0,150		0026	
	Dioxid de carbon – determinat în laborator	CO ₂	748,0	17,000			
	Mineralization		9239,0	231,477	228,909	100	

Caracterizarea apei: apă minerală litiniferă, bicarbonată, clorurată, sodică, carbogazoasă, hipotonă

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Institutul Național de Recuperare, Medicină Fizică și Balneoclimatologie

Str. Mândinești nr. 2, sector 3, București, Tel/Fax: +40-21-3155050

Vizat
Director General
Dr. Delia Cintează

Buletin de analize al apei minerale MARIA

Localitatea: Malnaș-Băi

Județul: Covasna

Sursa: Izvorul Maria

2008

Data recoltării: septembrie 2008

pH: 6,5

Temperatura apei: °C

Rezistivitatea electrică: 97,9527 cm Ω

Temperatura aer: °C

Conductivitatea electrică: 963300 μS

Densitatea la 20°C: 1,0059 g/cm³

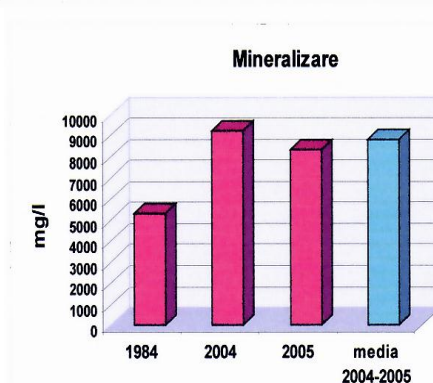
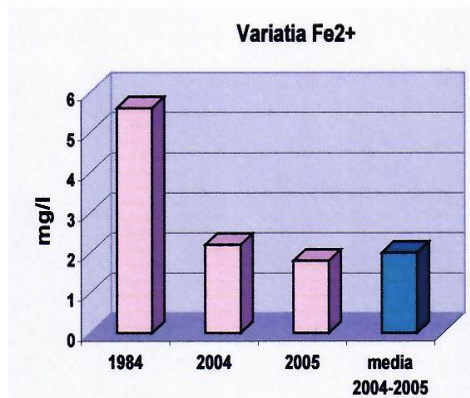
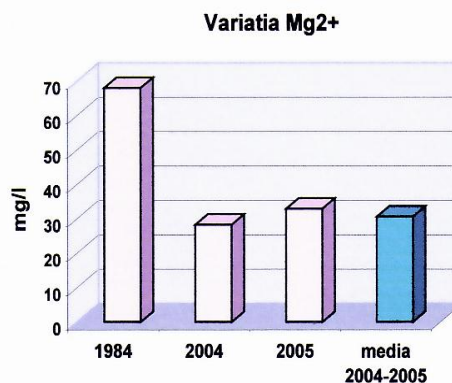
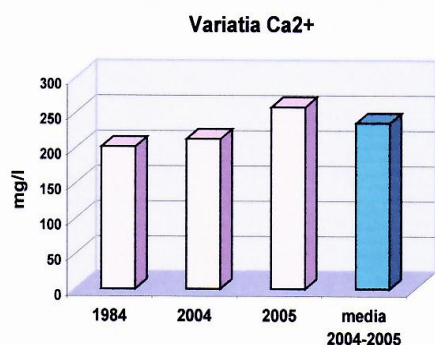
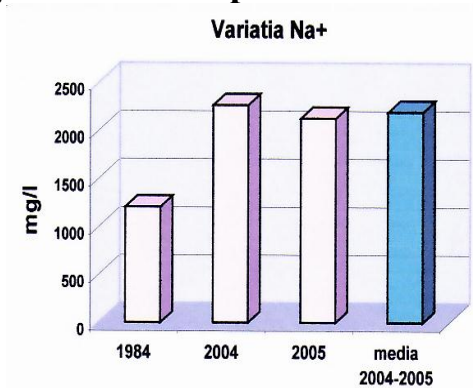
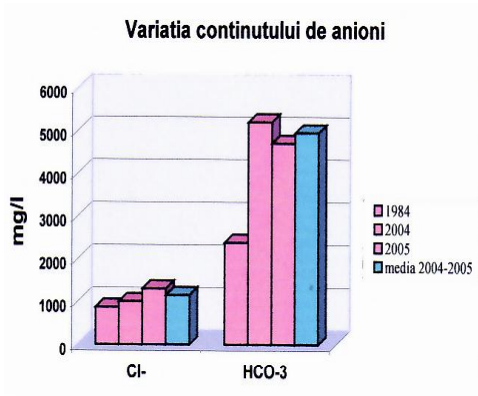
Salinitate: 5,6

COMPOZIȚIA CHIMICĂ A APEI sing. Gheorgievici Gheorghe

			CONȚINUT LA 1Kg APA				
			mg	mM	m.eq.	mg %	m eq. %
ANIONI	Clor	Cl ⁻	994,6	28,051	28,051	10,932	24,713
	Brom	Br ⁻	2,4	0,030	0,030	0,026	0,026
	Iod	I ⁻	0,6	0,005	0,005	0,007	0,004
	Nitric	NO ₃ ⁻	8,1	0,131	0,131	0,089	0,115
	Sulfuric	SO ₄ ⁻	19,2	0,200	0,400	0,211	0,352
	Bicarbonic	HCO ₃ ⁻	5178,4	84,892	84,892	56,917	74,789
					113,508		100,000
CATIONI	Sodiu	Na ⁺	2293,7	99,775	99,775	25,211	87,901
	Potasiu	K ⁺	67,2	1,719	1,719	0,739	1,514
	Litiu	Li ⁺	7,9	0,994	0,994	0,076	0,886
	Amoniu	NH ⁺	0,4	0,022	0,022	0,004	0,020
	Calciu	Ca ²⁺	183,5	4,578	9,157	2,017	8,067
	Magneziu	Mg ²⁺	21,5	0,884	1,768	0,236	1,558
	Fier	Fe ²⁺	2,2	0,036	0,072	0,022	0,063
	Mangan	Mn ²⁺	0,1	0,004	0,002	0,001	0,002
					113,508		100,000
	Acid metasilicic	H ₂ SiO ₃	19,4	0,248		0,213	
	Acid metaboric	HBO ₂	291,6	6,653		3,205	
	Amidogen	NH ₂	6,5	0,406	-	0,071	-
	Subst. organice	O ₂	2,0	0,125		0,022	
	Dioxid de carbon – determinat în laborator	CO ₂	692,0	15,727		7,606	
	Mineralization		9098,0	228,752	227,016	100	

Caracterizarea apei: apă minerală litiniferă, bicarbonată, clorurată, sodică, carbogazoasă, hipotonă

Grafice de modificare a compoziției chimice a apei minerale Maria



Grafice de modificare a concentrației unor ioni din apa minerală Maria de la Malnaș Băi

Concluziile acestui studiu relevă faptul că mineralizarea apei minerale Maria s-a schimbat în ultimii 20 de ani, atât în privința anionilor, cât și a cationilor.

Semnificative sunt creșterile ionilor de carbonat acid și sodiu, dar și scăderile de magneziu și de fier.

Litiul nu a fost determinat la nivelul anului 1984, dar se poate considera ca nivelul acestuia a crescut într-o manieră asemănătoare ionului de sodiu. Așa cum se poate observa din grafic, nivelul acestuia s-a dublat în acești ultimi 20 de ani.

Concentrația de litiu determinată în 2004, situată la valoarea de 8,03 mg la litru are rolul de a conferi atributul de apa minerală litiniferă, din care decurg o serie de proprietăți terapeutice identificate în urma cercetărilor desfășurate.

M50-ziua 7

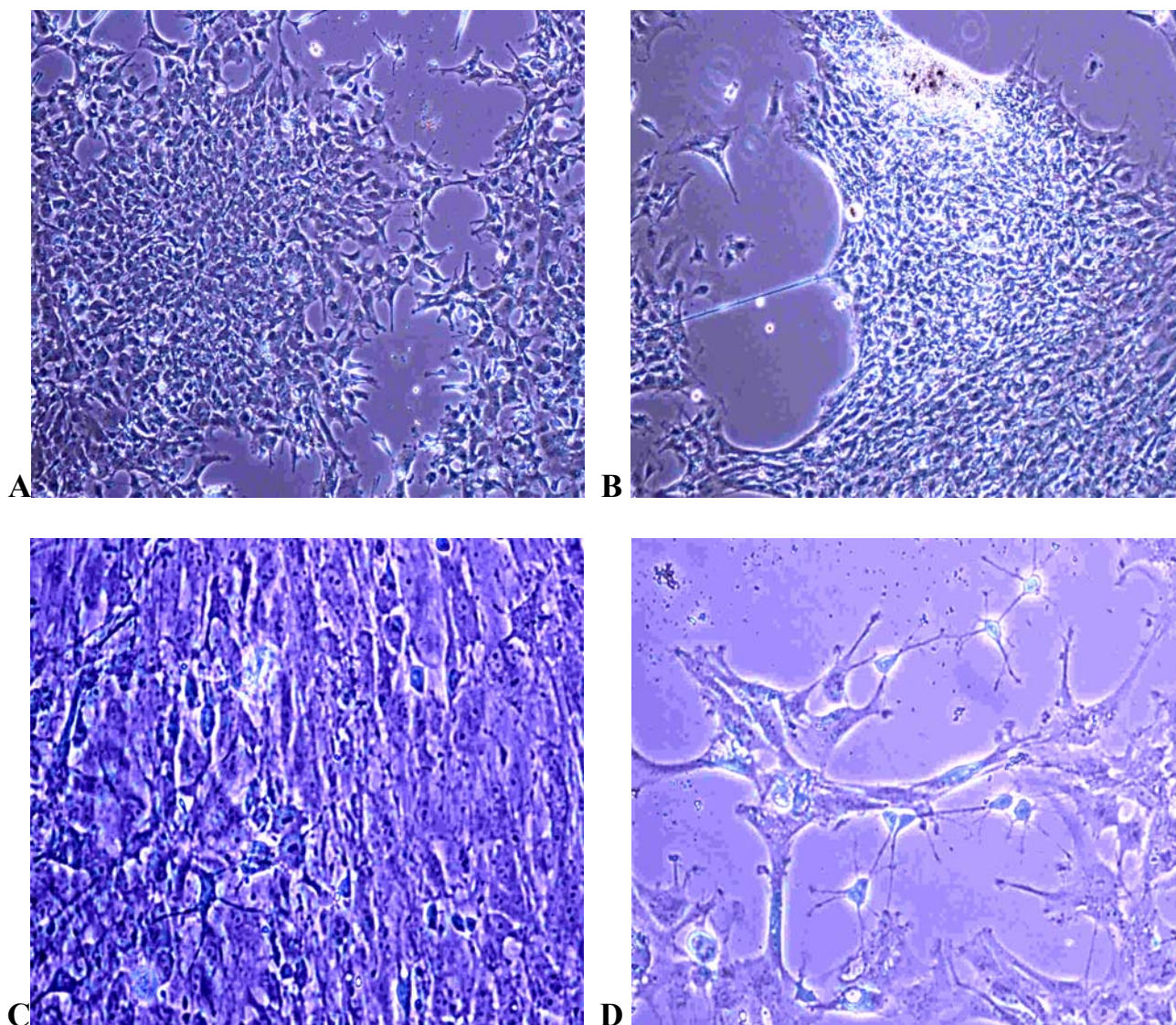


Fig. 26 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 7 zile tratată cu apă MARIA 50%
(A-mărire x10 – insulă de celule, B- mărire x10 – aspect tridimensional, C- mărire x30 – insulă de celule, D-
mărire x40)

În primele 24 de ore de tratament cu apa minerală Maria 50%, cultura de celule gliale în ziua a 7-a nu prezintă modificări morfologice semnificative față de martor. Se observă o creștere în lungime a prelungirilor celulare. Crește de asemenea nivelul interconexiunilor celulare. Multiplicările se produc cu o rată asemănătoare cazului martor, la nivelul insulelor celulare formate și mai puțin în afara acestora (fig.26 C). Celulele gliale din cultură prezintă morfologii variate (fig. 26 C și D), celulele aparținând astrocitelor, oligodendrocitelor sau microgliilor.

M50-ziua 8

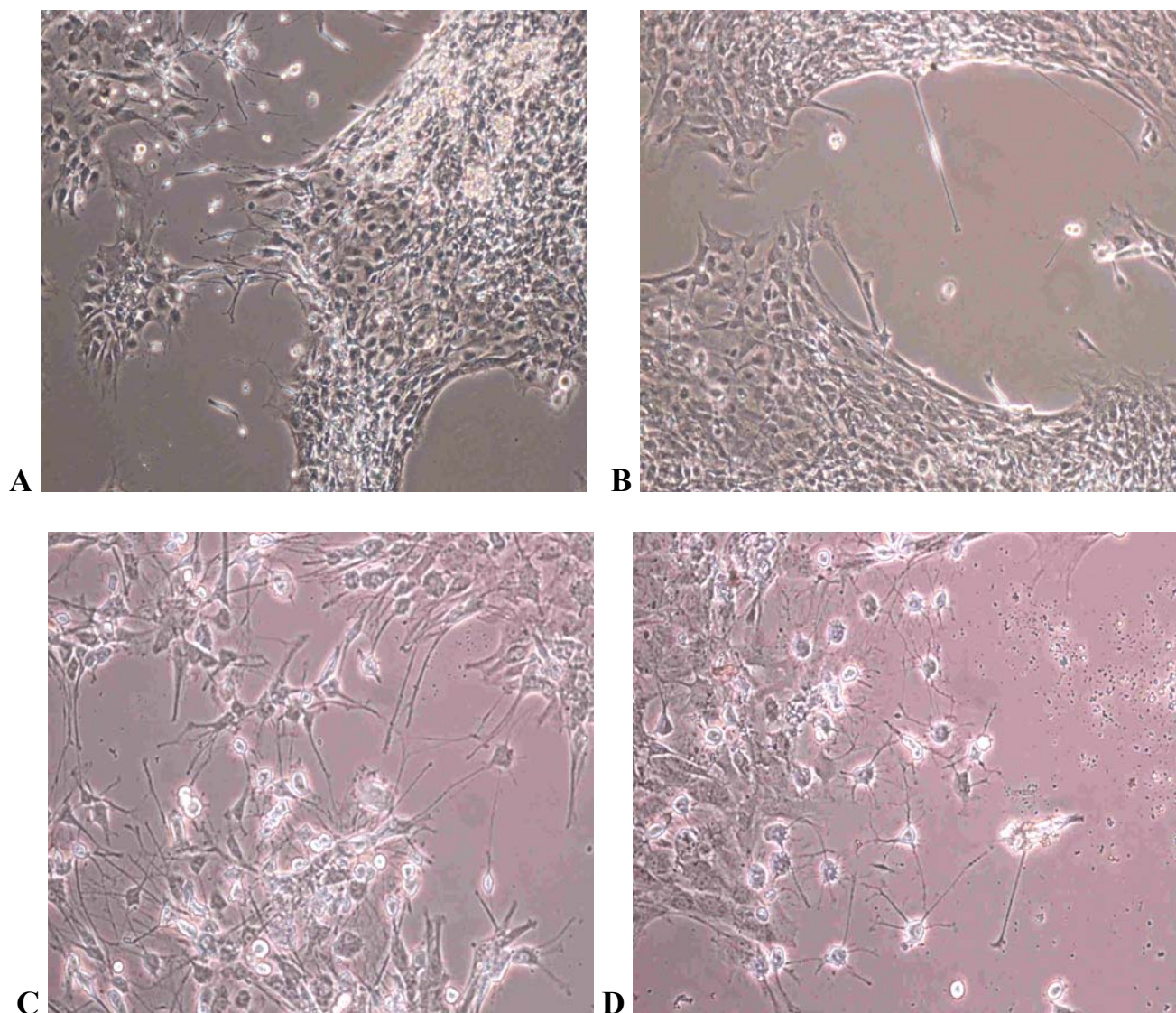


Fig. 27 Aspect de microscopie optică ale culturii de 8 zile tratată cu apă MARIA 50%
(A- mărire x10, B- mărire x10– insulă de celule, C- mărire x40 – insulă de celule, D- mărire x40)

În ziua a 8-a a culturii de celule gliale tratată cu apă minerală Maria 50% sunt observate modificări morfopatologice de tipul creșterilor în volum, creșterea prelungirilor celulare și vacuolizare (fig. 27 C, D). Multiplicările celulare sunt inhibitate, observându-se creșterea gradului de diferențiere a celulelor gliale din cultură și stagnarea creșterii dimensiunii insulelor celulare. În cadrul monostratului apar numeroase goluri, ca urmare a desprinderii celulelor din marginea insulei de substrat și ridicarea foitei de celule gliale (fig. 27 A). Se remarcă o creștere a heterogenității culturii, ca rezultat al avansării procesului de diferențiere și maturare celulară. Acest aspect este generat de adaptarea celulelor gliale la factorii de mediu și încercarea lor de a supraviețui.

M50-ziua 10

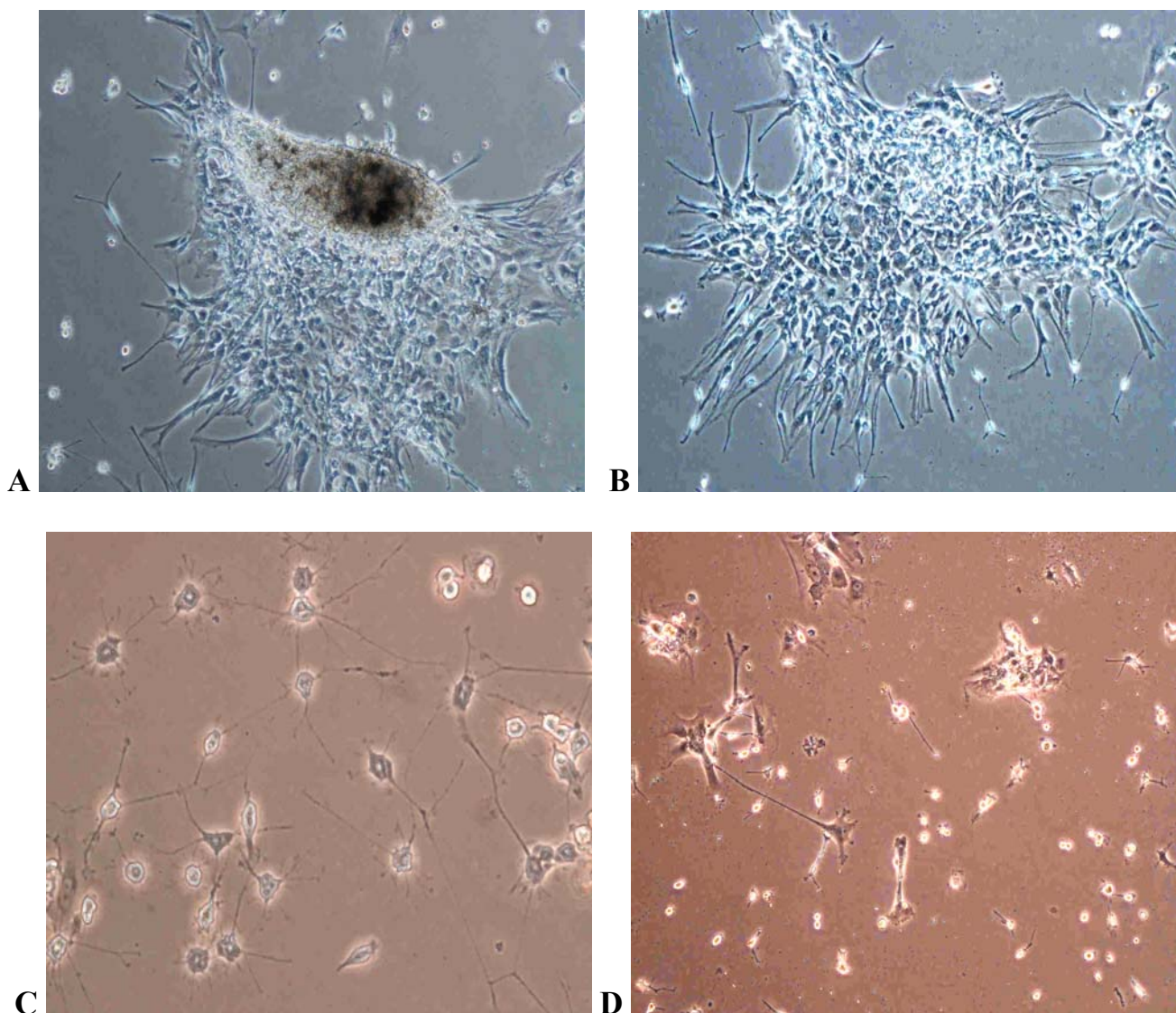


Fig. 28 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 10 zile tratată cu apă MARIA 50%
(A- mărire x15 – insulă de celule, B- mărire x15, C- mărire x30, D- mărire x15)

În a 10-a zi de cultivare a celulelor gliale se observă că celulele supraviețuitoare se adaptează mediului modificat al apei minerale Maria 50% (fig. 28 A-D). Deși sunt observate foarte puține multiplicări celulare, se reformează insule celulare mai mici, formate din zeci sau sute de celule gliale. Unele celule, probabil dintre cele apărute în urma diviziunilor celulare prezintă prelungiri celulare tipice celulelor gliale dar mai groase. Observațiile microscopice arată o adaptare a celulelor supraviețuitoare și încercarea lor de refacere a structurilor existente anterior (fig. 28 A-D). În ziua a zecea, culturile gliale primesc al treilea tratament cu apă Maria 50%.

M50-ziua 11

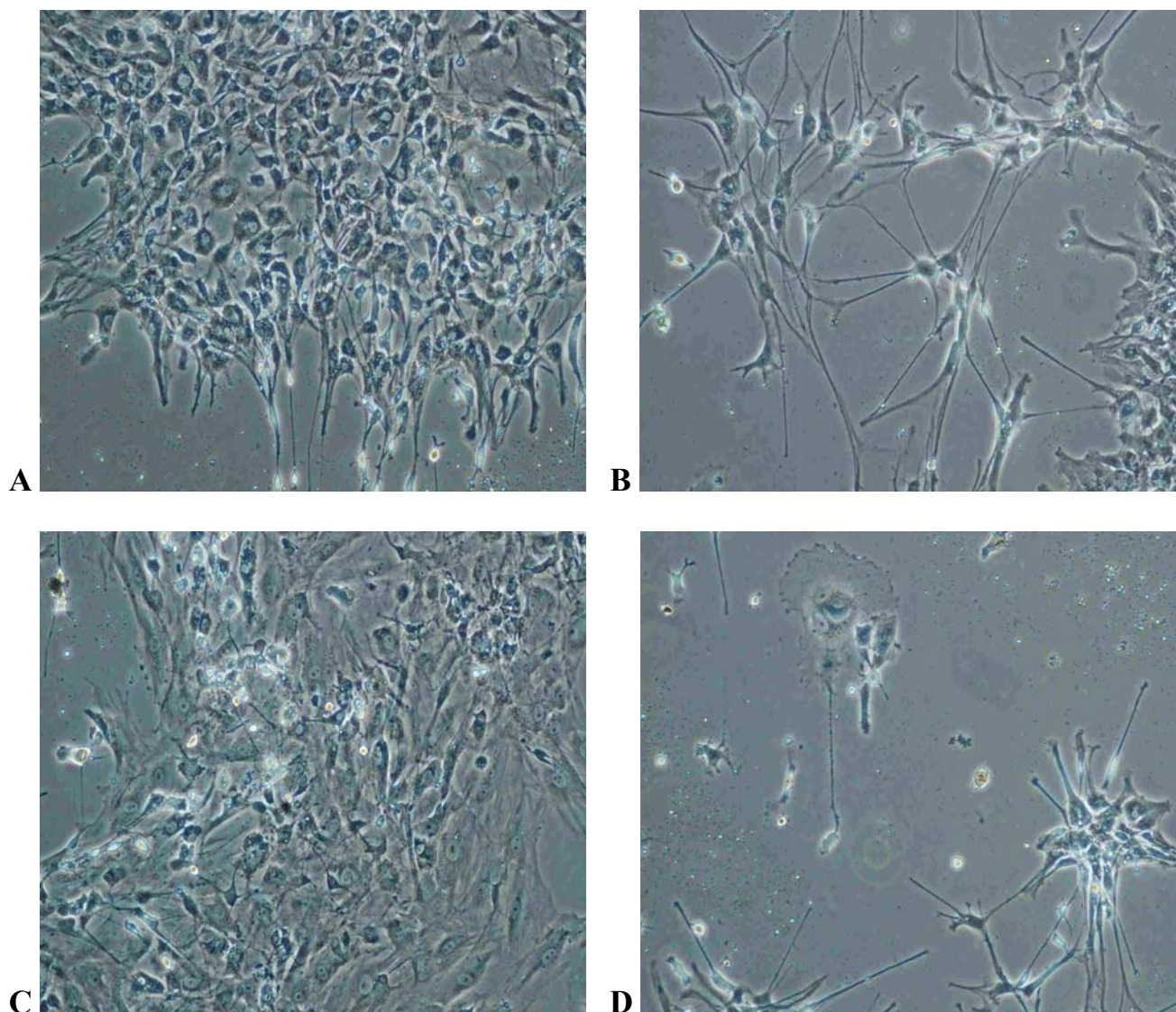


Fig. 29 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 11 zile tratată cu apă MARIA 50%
(A- mărire x30 , B- mărire x30, C- mărire x30, D- mărire x30)

Aplicarea celui de-al treilea tratament cu apă minerală Maria 50% în ziua precedentă are efecte majore asupra celulelor gliale, provocând degradarea necrotică a mai multor celule, caracterizată prin creșteri foarte mari în volum, vacuolizări și apariția celulelor cu mai mulți nuclei (fig. 29 C-D). În cazul celulelor supraviețuitoare se observă creșterea semnificativă a proceselor celulare și încercarea celulelor de a se contacta prin intermediul sinapselor, chiar și atunci când distanța dintre ele este foarte mare (fig. 29 B,D). Diviziunile celulare nu sunt observate.

M50-ziua 12

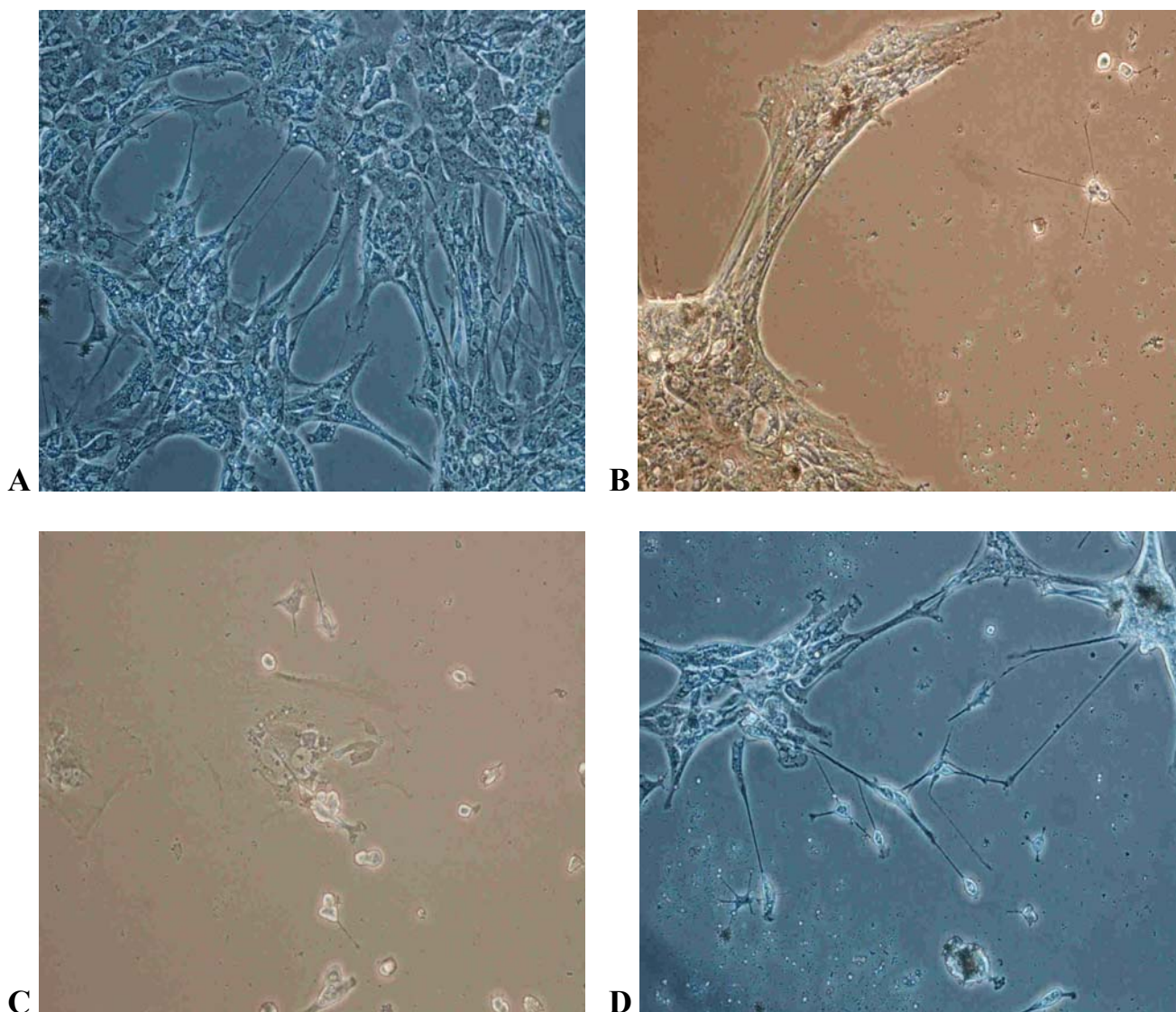


Fig. 30 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 12 zile tratată cu apă MARIA 50%
(B- mărire x15 , B- mărire x15, C- mărire x15, D- mărire x15)

Aplicarea celui de-al patrulea tratament cu apă minerală Maria 50% în ziua a 12-a menține starea necrotică a celulelor gliale (fig. 30 C). Sunt încă celule care supraviețuiesc șocului și care vor fi lizate în vederea obținerii schiței electroforetice și a expresiei unor proteine prin tehnica Western blotting. Moartea celulară și maturarea celulară avansează, însoțită de fenomenul de senescentă celulară, determină reducerea nivelului de heterogenitate al culturii. Analiza microscopică a culturii relevă prezența unor celule cu prelungiri lungi și îngroșate, aflate în contact sinaptic cu celule din vecinătate (fig. 30 D). Cultura de celule gliale prezintă încă un număr de 5–6 insule de celule, formate din câteva sute de celule, cu un nivel morfofpatologic avansat (fig. 30).

M50-ziua 13

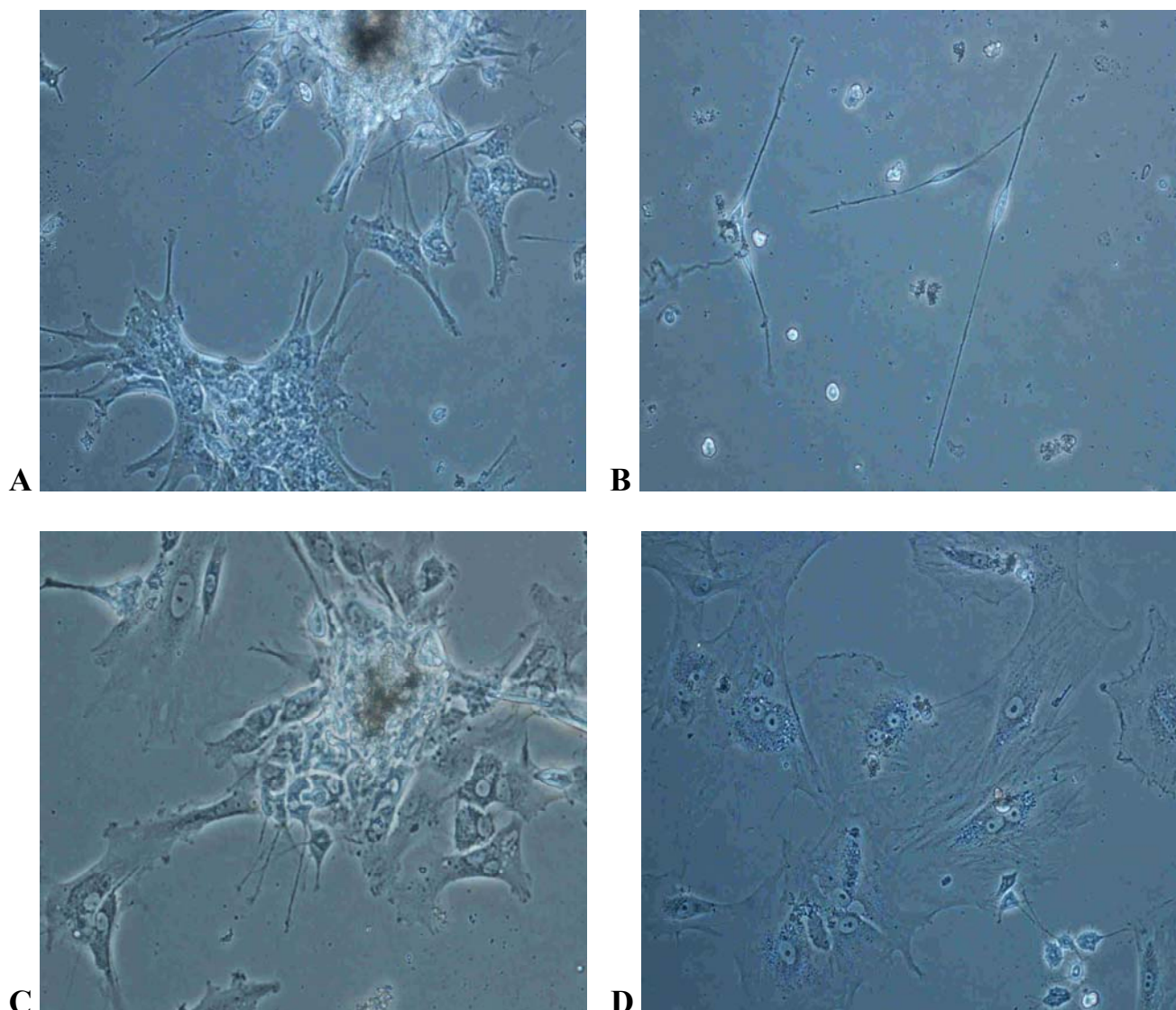


Fig. 31 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 13 zile tratată cu apă MARIA 50%
(C- mărire x15 , B- mărire x20, C- mărire x30, D- mărire x20)

În ziua a 13-a a culturii gliale ce a primit al patrulea tratament cu apă minerală Maria 50% prezintă o stare necrotică profundă caracterizată prin creșteri foarte mari în volum, vacuolizări, apariția celulelor cu mai mulți nuclei (fig. 31 A-D). Sunt observate celule gliale cu prelungiri celulare foarte lungi, prin care sinapsează cu alte celule. Insulele celulare își pierd limitele și capătă aspectul unor grupuri de celule dispersate în spațiul ocupat de vechea insulă (fig. 31 A, C). Procesele necrotice sunt foarte frecvente și caracterizează aproape întreaga suprafață de cultivare (fig. 31 D).

M50-ziua 14

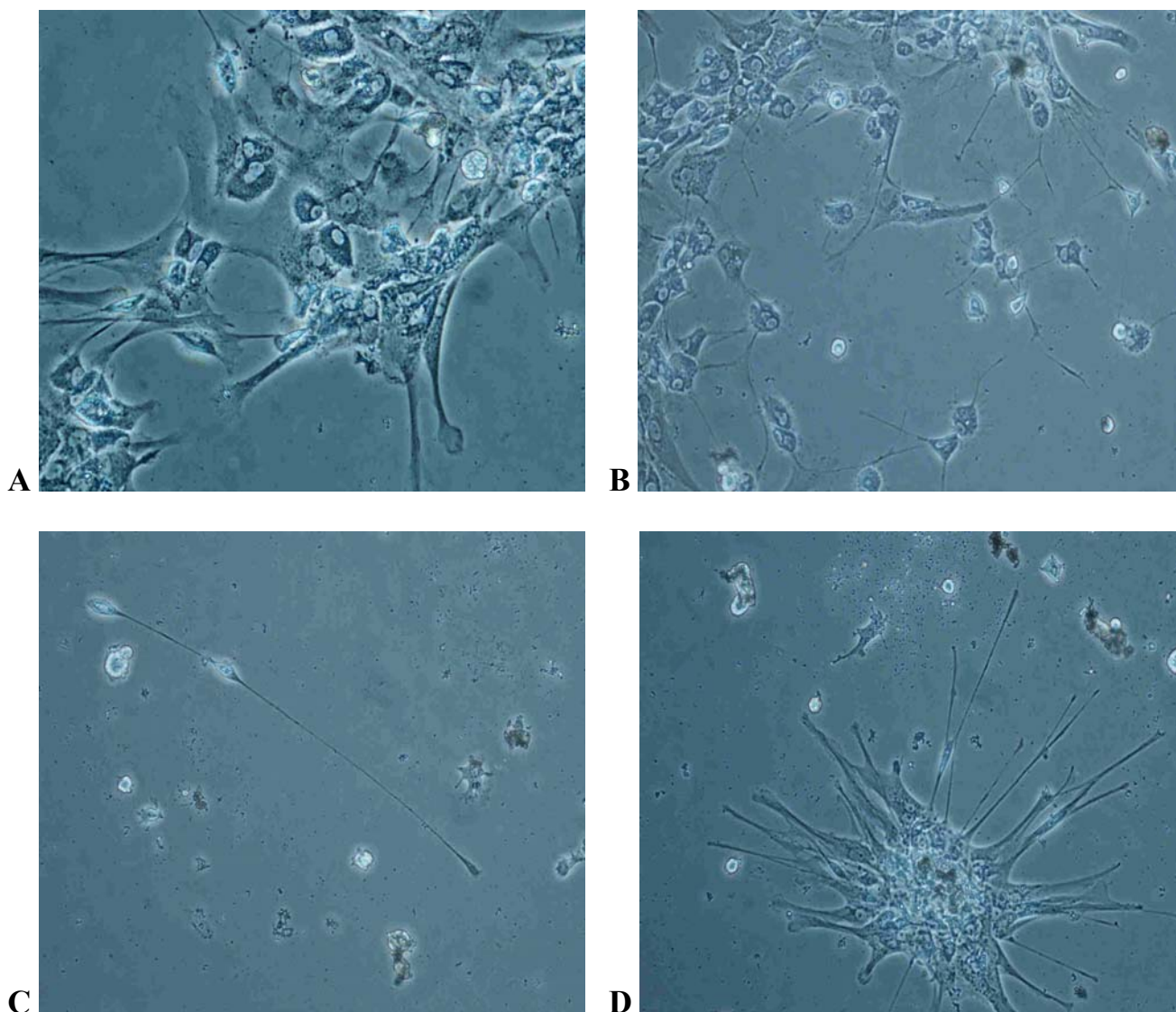


Fig. 32 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 14 zile tratată cu apă MARIA 50%
(D- mărire x20 , B- mărire x15, C- mărire x10, D- mărire x10)

Aplicarea celui de-al cincilea tratament cu apă minerală Maria 50% în ziua a 14-a nu schimbă foarte mult aspectul general al culturii, prezentat pentru ziua anterioară (fig. 32 A-D). Este observată aceeași stare necrotică profundă caracterizată prin creșteri foarte mari în volum, vacuolizări și apariția celulelor cu mai mulți nuclei.

M50-ziua 15

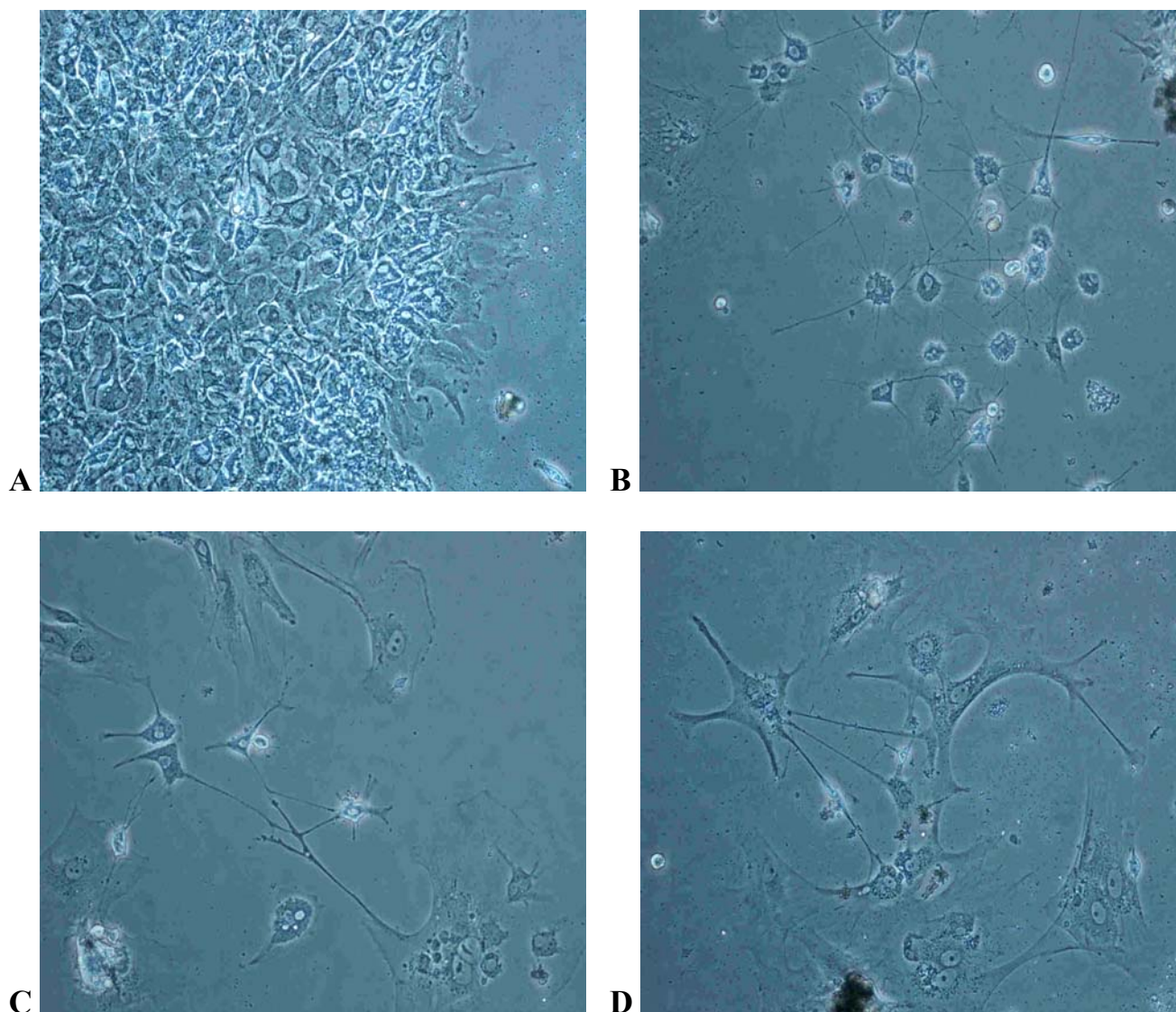


Fig. 33 Aspect de microscopie optică al culturii de 15 zile tratată cu apă MARIA 50% (E- mărire x10 , B- mărire x20, C- mărire x40, D- mărire x20 –aspect tridimensional)

În ziua a 15-a a culturii de celule gliale tratată cu apă minerală Maria 50% se observă un nivel necrotic similar cu cel din ziua precedentă (fig. 33 A-D). Celulele gliale ce au supraviețuit tratamentului cu apă Maria 50% și s-au adaptat la condițiile impuse de acest factor extern, prezintă prelungiri celulare lungi și îngroșate prin care comunică sinaptic cu celule gliale aflate în vecinătate, dar la o distanță mai mare decât în mod obișnuit (fig. 33 C, D). La acest moment are loc stoparea creșterii, prelevarea mediului de cultură pentru analize biochimice și pregătirea culturii pentru obținerea omogenatului proteic total ce va reprezenta proba analizelor electroforetice și pentru Western blotting.

M25-ziua 7

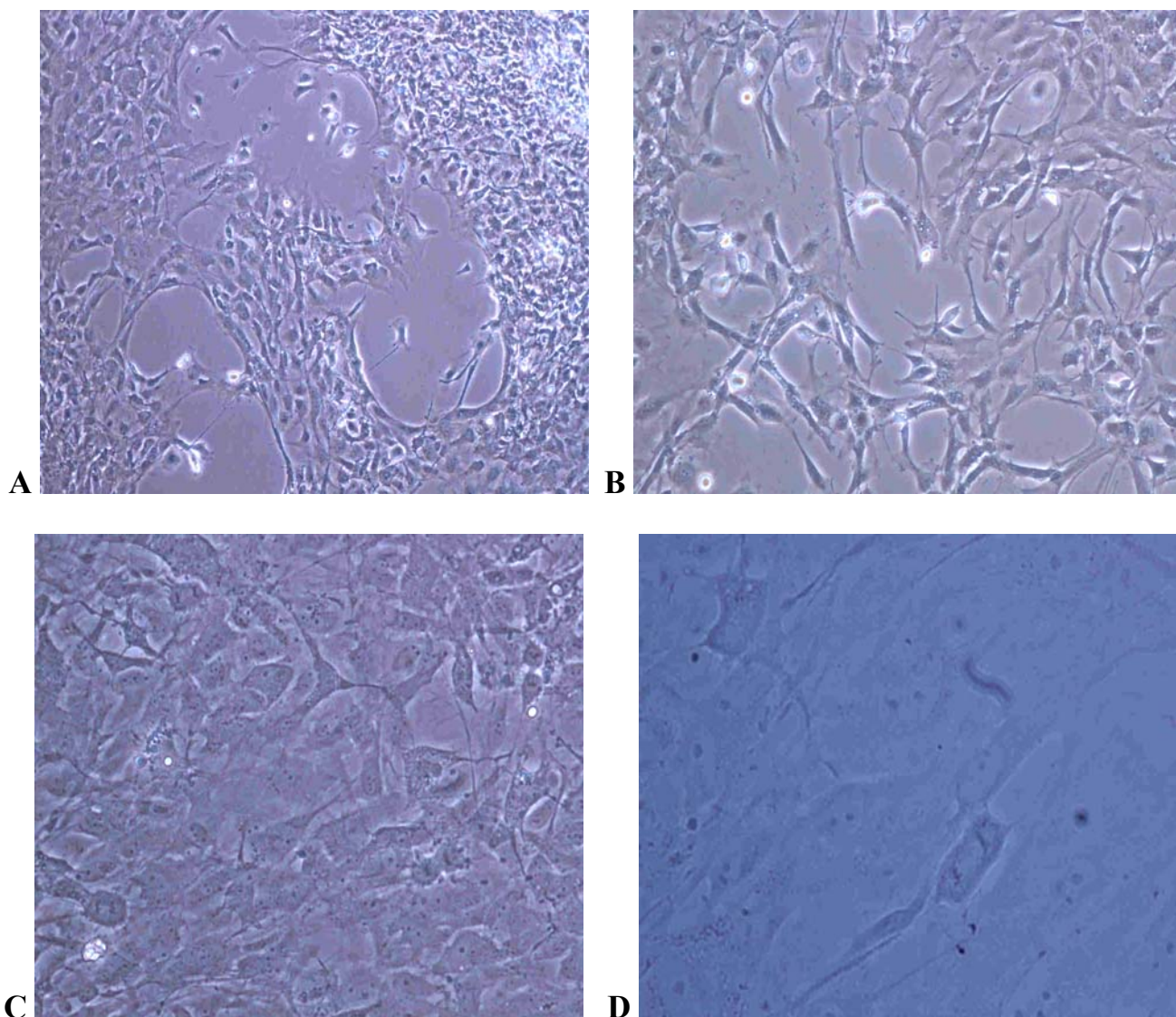


Fig. 34 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 7 zile tratată cu apă MARIA 25% (A-mărire x10, B- mărire x20, C- mărire x30 – insulă de celule, D- mărire x40)

În primele 24 de ore de tratament cu apa minerală Maria 25%, cultura de celule gliale ajunsă în cea de a 7-a zi, nu prezintă modificări morfologice semnificative față de martor, fiind înregistrat un nivel avansat de preconfluență (fig 34, A-B). Aspectele interesante observate în acest caz țin de o anumită orientare a prelungirilor celulare ale unor grupuri de celule gliale. Multiplicările celulare (fig 34, C-D) se produc cu o rata asemănătoare cazului martor, la nivelul insulelor celulare formate și mai puțin în afara acestora.

M25-ziua 9

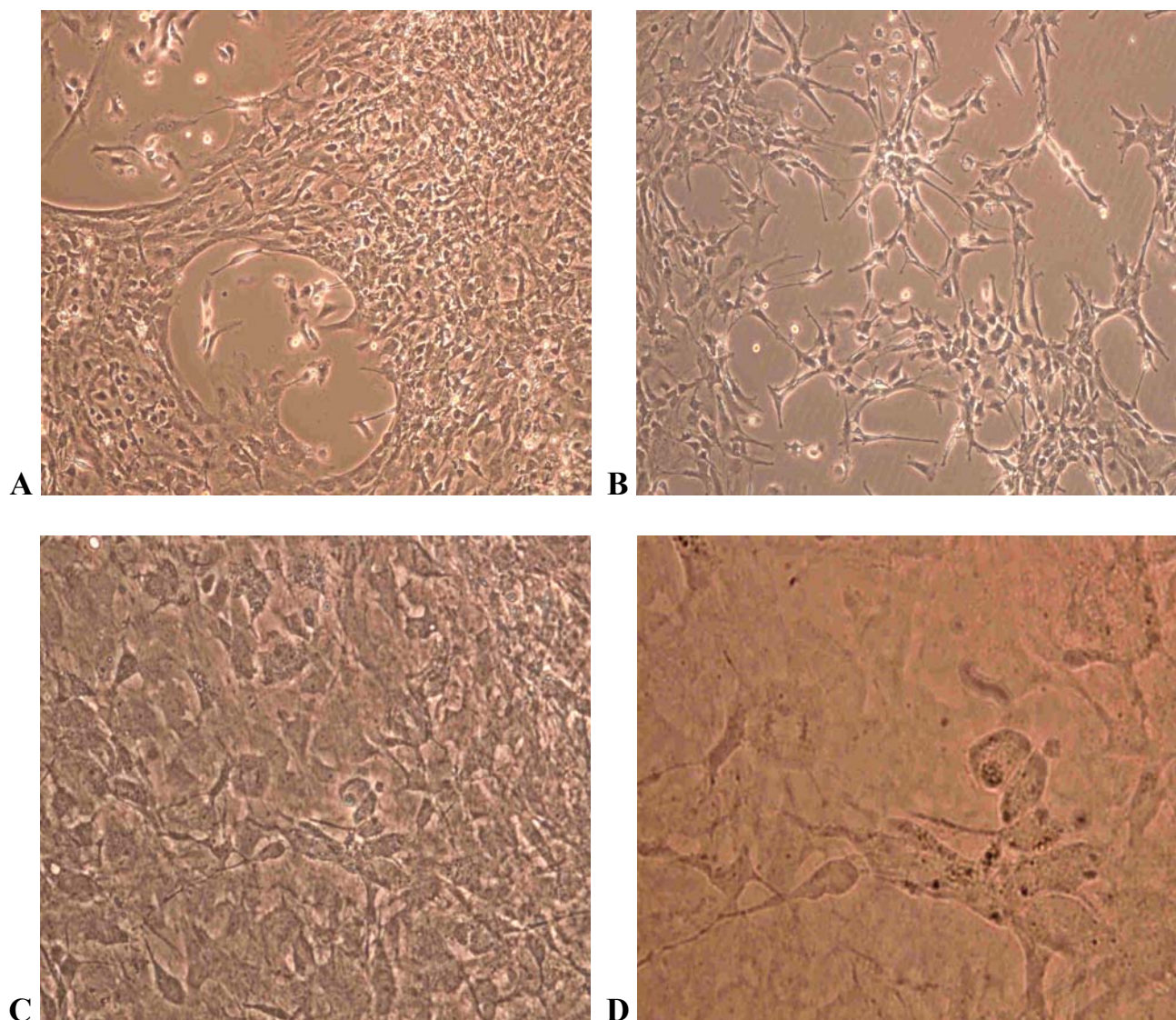


Fig. 35 Aspecte de microscopie optică ale culturii de 9 zile tratată cu apă MARIA 25%
(A- mărire x10 – insulă de celule, B- mărire x10, C- mărire x30, D- mărire x40)

Tratamentul numărul 2 cu apă minerală Maria 25% administrat în ziua a noua conduce la apariția unor goluri în monostratul celular, ca urmare a resorbției unor celule gliale din structura acestuia (fig. 35 A). Diviziunile celulare sunt frecvente și ușor de identificat la analiza microscopică a culturii (fig. 35 C, D). Cultura atinge un nivel maxim de preconfluență a monostratului de celule gliale (fig. 35 A-D).

M25-ziua 11

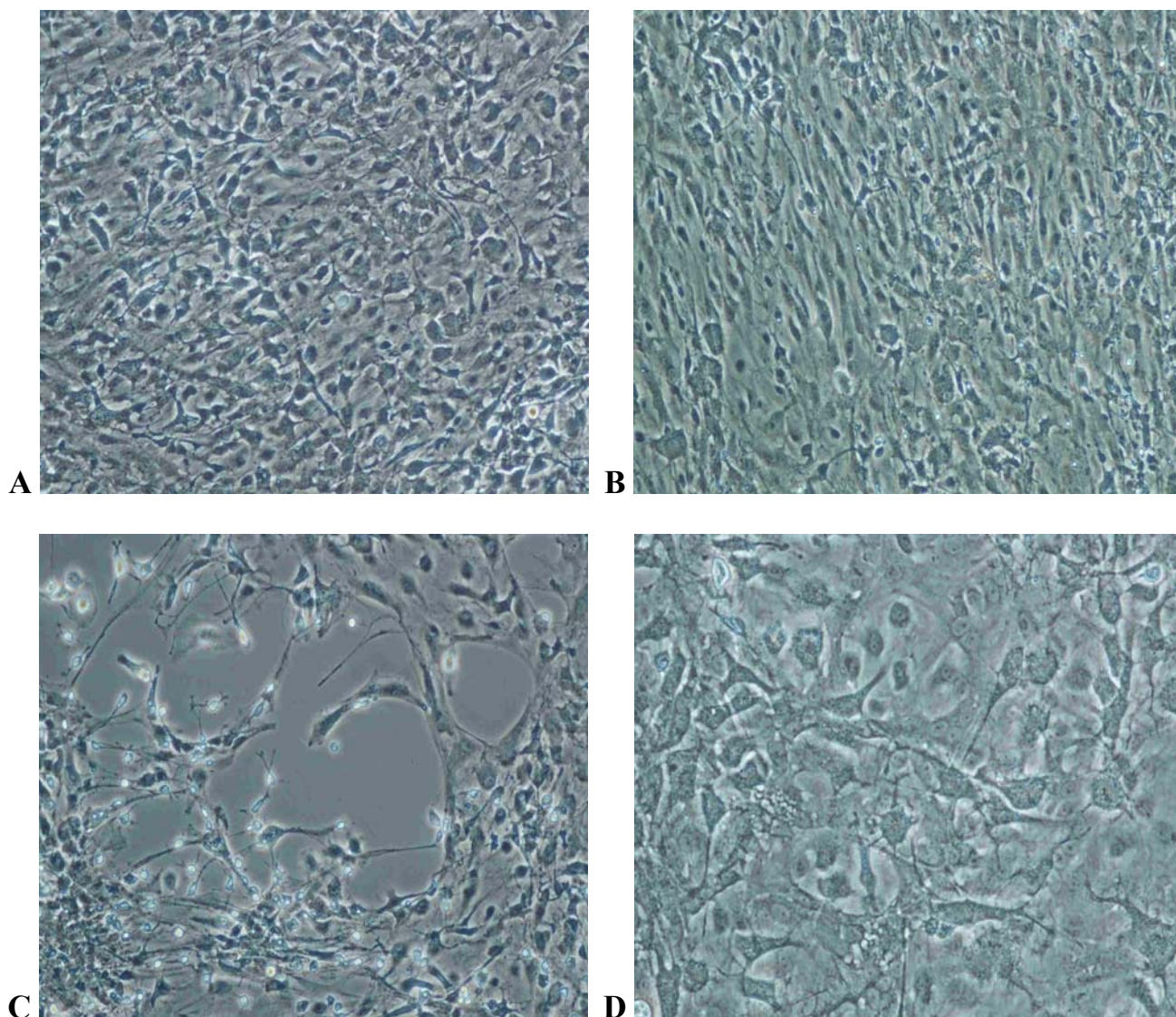


Fig. 36 Aspect de microscopie optică al culturii de 11 zile tratată cu apă MARIA 25%
(A- mărire x15, B- mărire x15, C- mărire x15, D- mărire x40)

În ziua a 11-a a culturii de celule gliale tratată cu apă minerală Maria 25% se constată confluența monostratului celular (fig. 36 A-B). Celulele prezintă prelungiri celulare mult mai lungi și mai groase ce mențin celulele aderate la substrat (fig. 36 C). Sunt înregistrate diviziuni celulare numeroase și aspectul celulelor poate fi considerat normal. Heterogenitatea culturii, rezultată din prezența astrocitelor de tip I și II, oligodendrocitelor și microgliilor, toate în variante imature sau mature, este o caracteristică generală a culturii de celule gliale, prezentă însă și în cazul martor.

M25-ziua 12

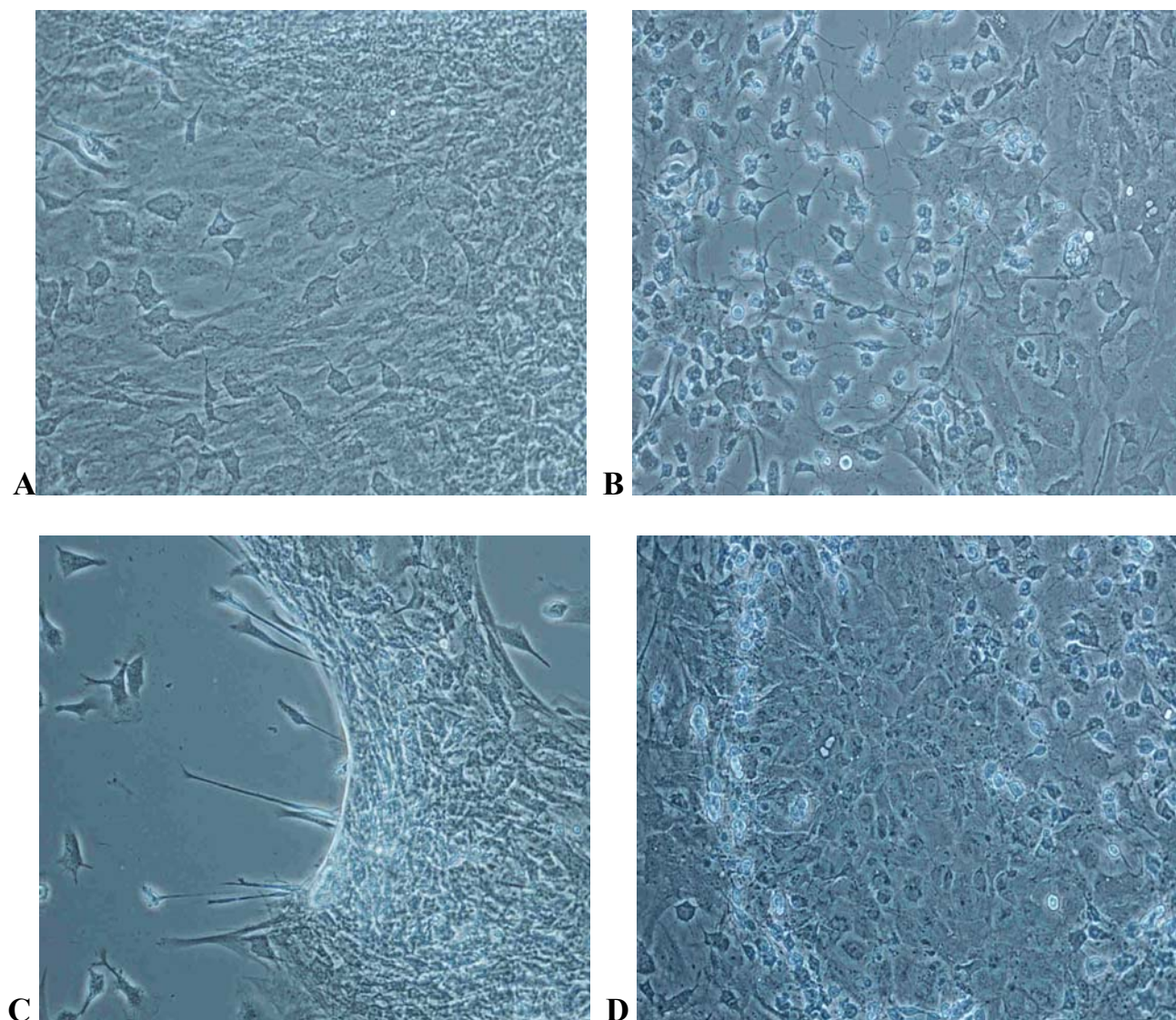


Fig. 37 Aspect de microscopie optică al culturii de 12 zile tratată cu apă MARIA 25%
(A- mărire x20, B- mărire x20, C- mărire x10, D- mărire x15)

Tratamentul numărul 4 cu apă minerală Maria 25% administrat în ziua a 12-a duce la plierea monostratului celular (fig. 37 C). Plierea este de joasă intensitate. Nu se formează suluri. Se observă faptul că adeziunea la substrat a celulelor este mult mai puternică. De asemenea celulele prezintă prelungiri celulare mult mai lungi și mai groase care mențin celulele aderate la substrat (fig. 37 C). Sunt înregistrate diviziuni celulare numeroase și aspectul celulelor poate fi considerat normal. După 12 zile de cultivare, celule gliale tratate cu apă minerală Maria 25% se prezintă într-o formă foarte asemănătoare cazului martor.

M25-ziua 14

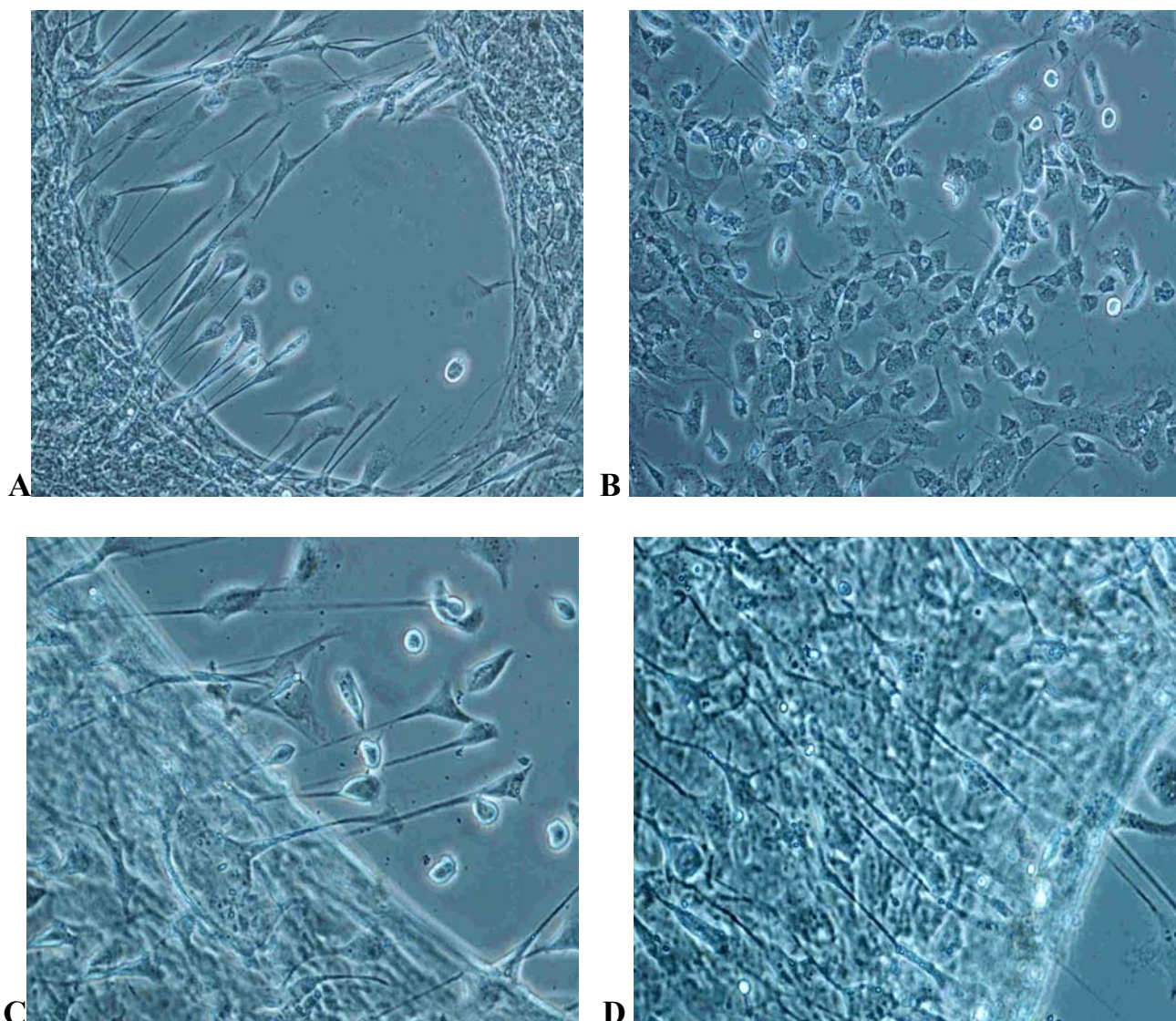


Fig. 38 Aspect de microscopie optică al culturii de 14 zile tratată cu apă MARIA 25%
(A- mărire x30, B- mărire x30, C- mărire x30, D- mărire x40)

În ziua a 14-a a culturii de celule gliale tratată cu apă Maria 25% se remarcă atingerea unui nivel avansat de maturizare celulară, caracterizat prin diferențierea celulară pronunțată. Astfel, în figura 38 A, C și D se observă prezența unor celule gliale cu prelungiri lungi, aflate în zone speciale, formate de golurile din monostrat, cu aceeași direcție, care sinapsează cu celule gliale aflate în monostratul de celule gliale. Heterogenitatea culturii de celule gliale, analizată în microscopie optică, relevă caracterul complex al acestei însușiri, prin care se mimează structuri tisulare existente la nivelul sistemului nervos central.

M25-ziua 15

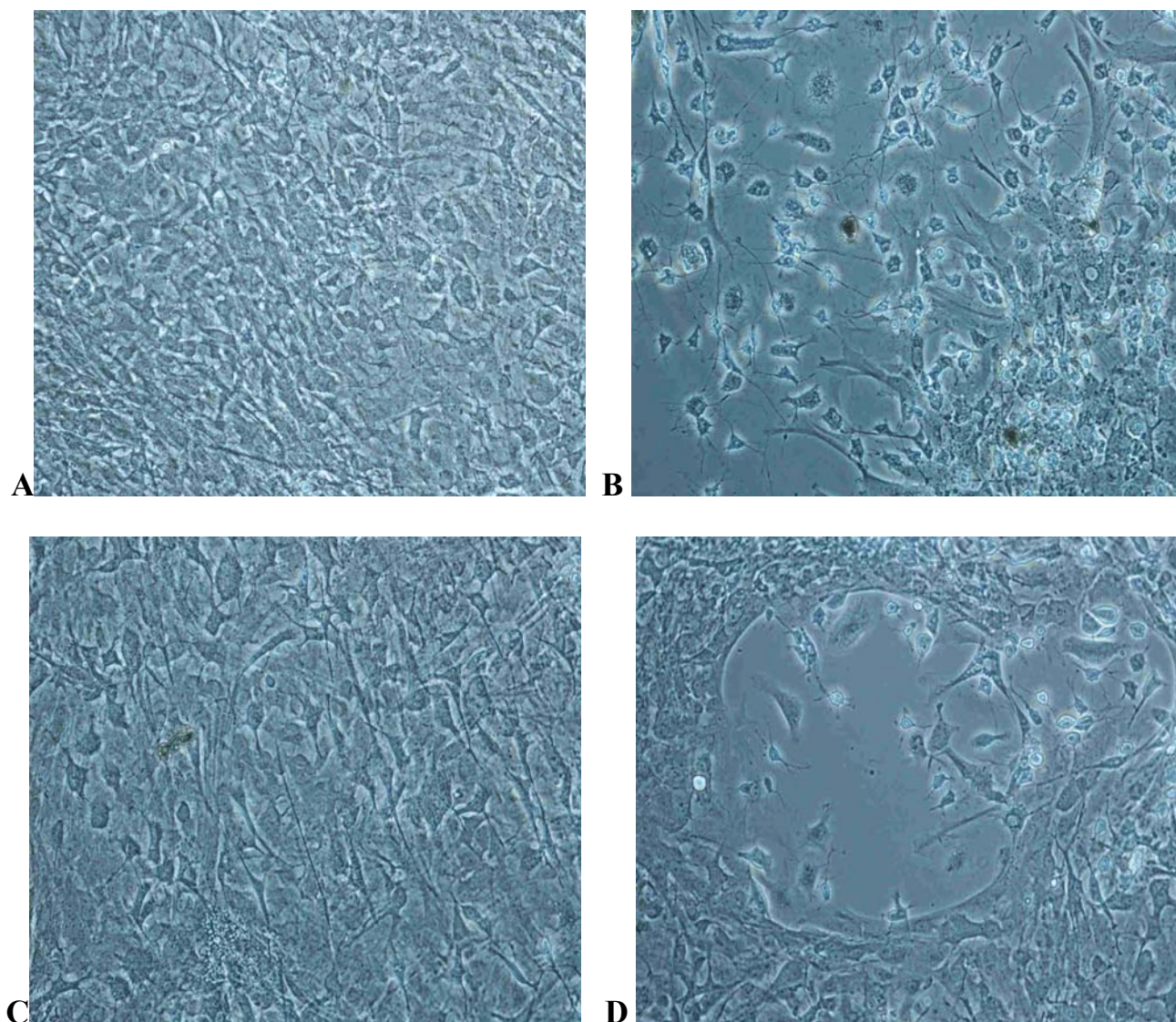


Fig. 39 Aspect de microscopie optică al culturii de 15 zile tratată cu apă MARIA 25%
(A- mărire x15, B- mărire x15, C- mărire x20, D- mărire x15)

După 15 zile de cultivare, celule gliale tratate cu apă minerală Maria 25% se prezintă într-o formă foarte asemănătoare cazului martor. Prelungirile celulelor gliale sunt însă mai lungi și mai groase iar interconexiunile dintre celule sunt mai ușor de observat. Apar și fenomene de moarte celulară programată, inițiate prin creșterea semnificativă în volum a unor celule și pierderea prelungirilor celulare. La acest moment are loc stoparea creșterii, prelevarea mediului de cultură pentru analize biochimice și pregătirea culturii pentru obținerea omogenatului proteic total ce va reprezenta proba analizelor electroforetice și pentru Western blotting.

M25 + Li 1 mM-ziua 7

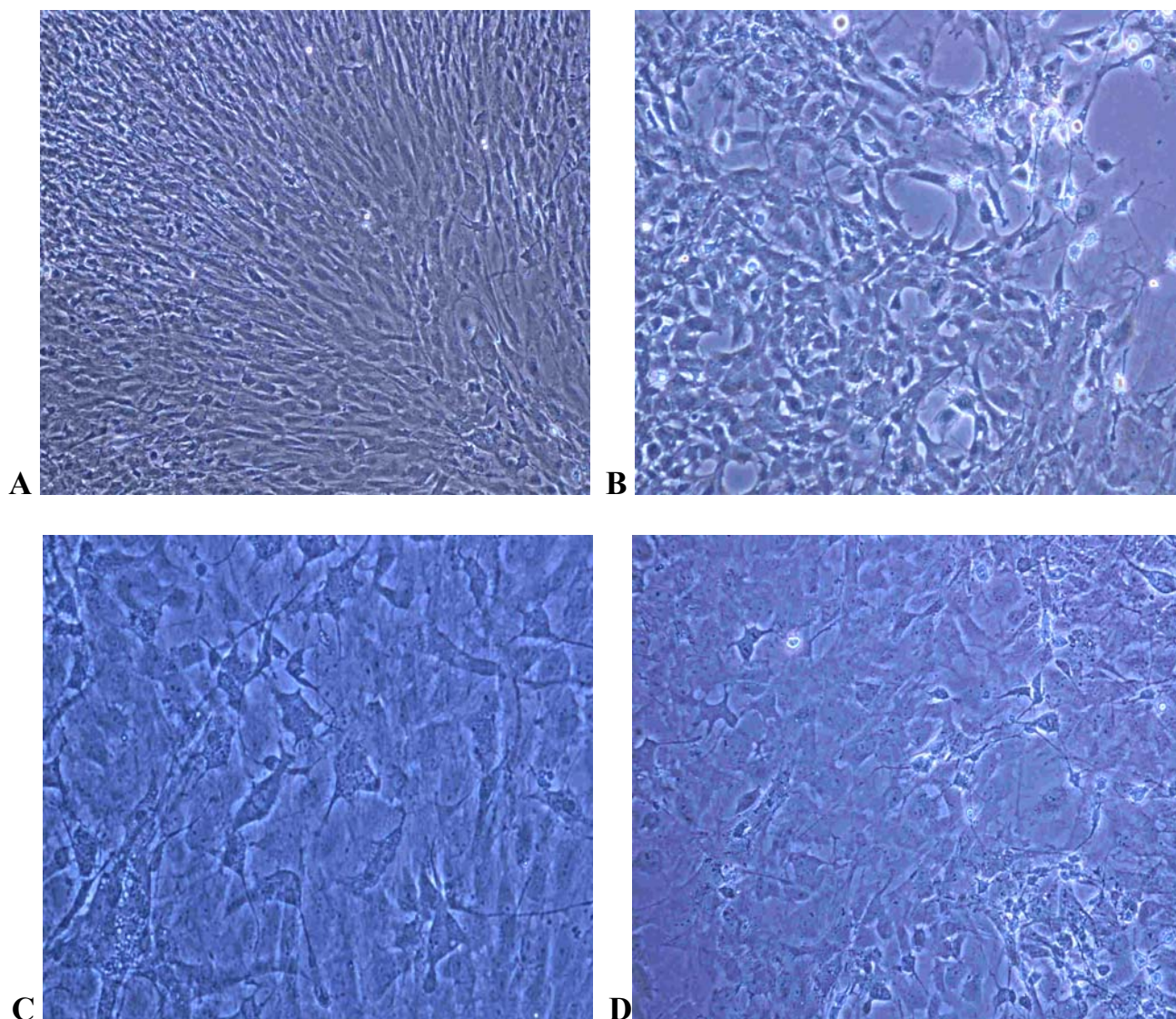


Fig. 40 Aspect de microscopie optică al culturii de 7 zile tratată cu apă MARIA 25% și 1mM LiCl
(A- mărire x10, B- mărire x20, C- mărire x30, D- mărire x20)

În varianta experimentală a tratării culturii de celule gliale cu apă minerală Maria și cu 1mM LiCl, culturile au un aspect normal, existând o mică proporție de celule hipertrofiate, neobservate în culturile martor și în cele cu ape minerale litinifere. Frecvența mare a diviziunilor celulare are drept consecință vizibilă microscopic o multistratificare a culturii (Fig. 40 C și D). Rata de multiplicare înaltă este însoțită și de o resorbție celulară intensă, care are rolul de a structura rapid insulele celulare. Apariția vacuolizărilor citoplasmatiche indică totuși atingerea unui nivel toxic de către litiu.

M25 + Li 1 mM-ziua 9

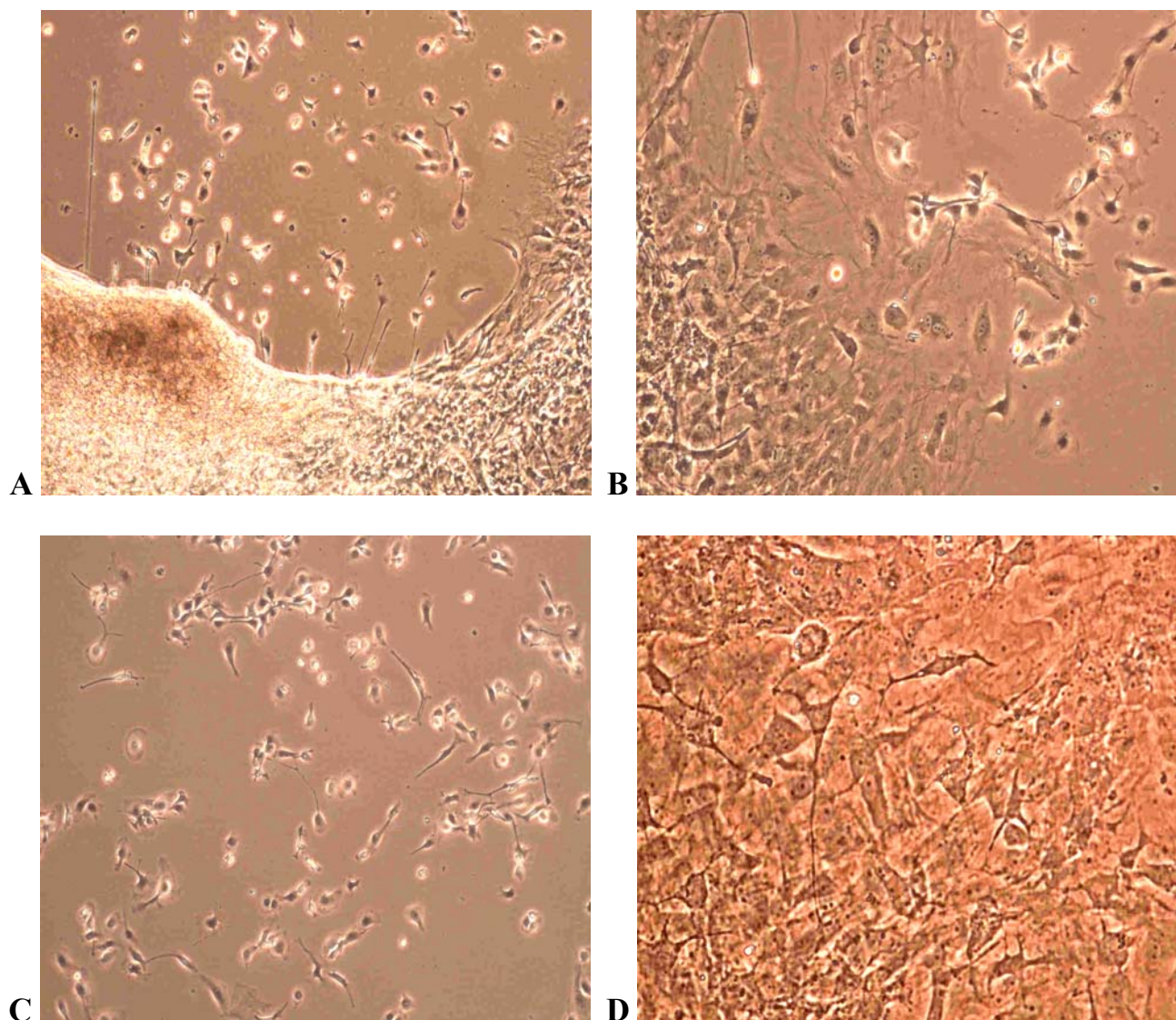


Fig. 41 Aspect de microscopie optică al culturii de 9 zile tratată cu apă MARIA 25% și 1mM LiCl
(A- mărire x10, B- mărire x20, C- mărire x10, D- mărire x30)

În ziua a 9-a, la o zi după tratamentul numărul 2 cu apă minerală Maria 25% + Li 1mM, se observă desprinderea periferică a monostratului de celule al culturii, așa cum se poate vedea în figura 56 A. Celule gliale desprinse din monostrat după pierderea parțială periferică a adeziunii la substratul de cultivare, se reatașează la substrat și încep o existență individuală, după cum de poate observa în figura 41 C. Multiplicările celulare apar cu frecvență mare, observându-se microscopic celule în diferite etape ale fazei mitotice. Apar zone în care predomină procesele necrotice (fig. 41 B), dar și zone în care aspectul este identic cu o zonă similară din cazul martor (Fig. 41 D).

M25 + Li 1 mM-ziua 10

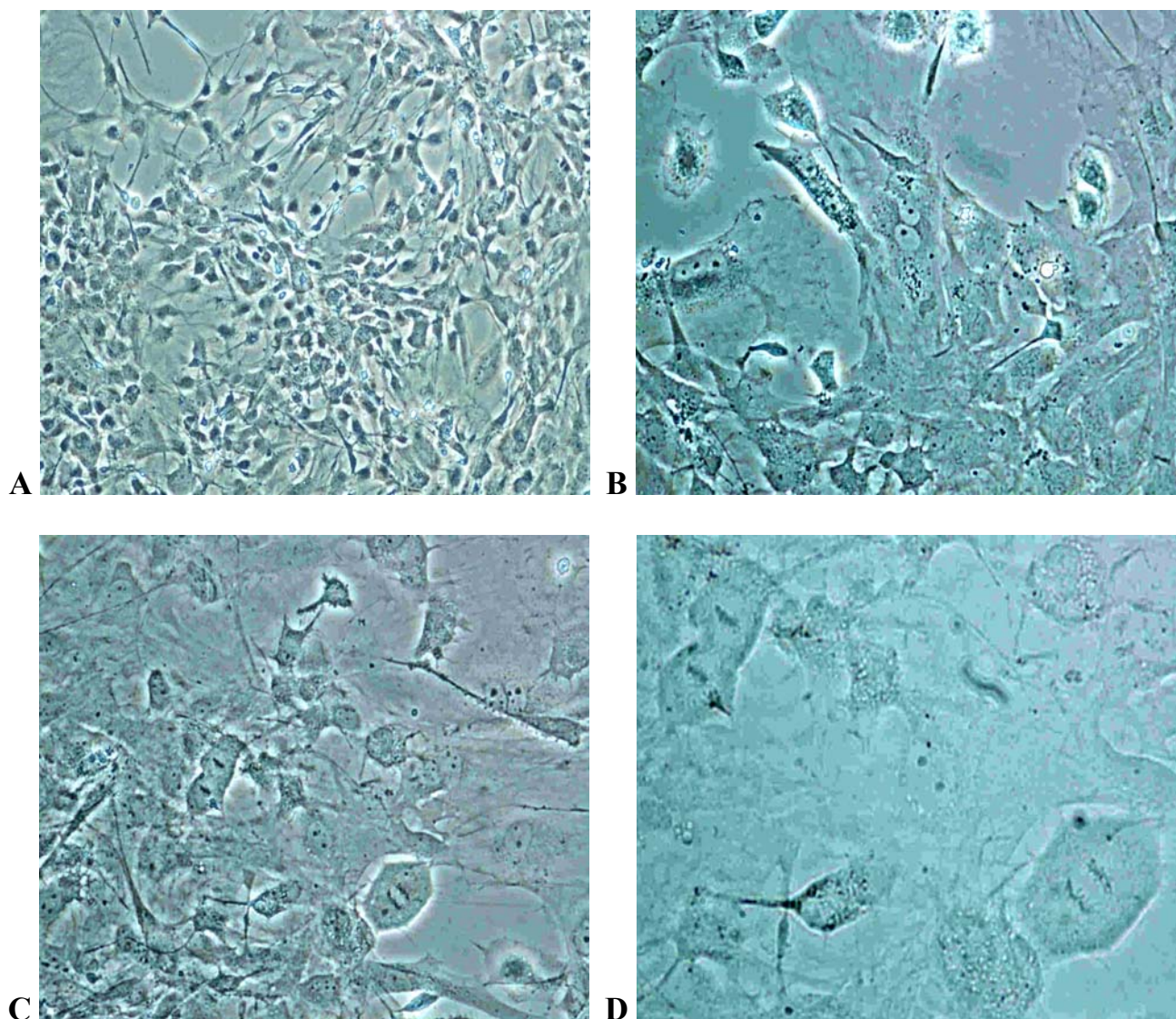


Fig. 42 Aspect de microscopie optică al culturii de 10 zile tratată cu apă MARIA 25% și 1mM LiCl (A- mărire x15, B- mărire x30, C- mărire x40, D- mărire x60)

Tratamentul numărul 3 cu apă minerală Maria 25% și Li 1mM, administrat în ziua a 10-a, duce la creșterea frecvenței multiplicărilor celulare (fig. 42 C-D). Se observă faptul că adeziunea la substrat a celulelor este mult mai puternică. De asemenea celulele prezintă prelungiri celulare mult mai lungi și mai groase care mențin celulele aderate la substrat. Apar zone în care fenomenul necrotic este preponderent (fig. 42 B), ceea ce demonstrează faptul că sunt accelerate în egală măsură procesele mitotice dar și cele necrotice la nivelul acestui caz.

M25 + Li 1 mM-ziua 12

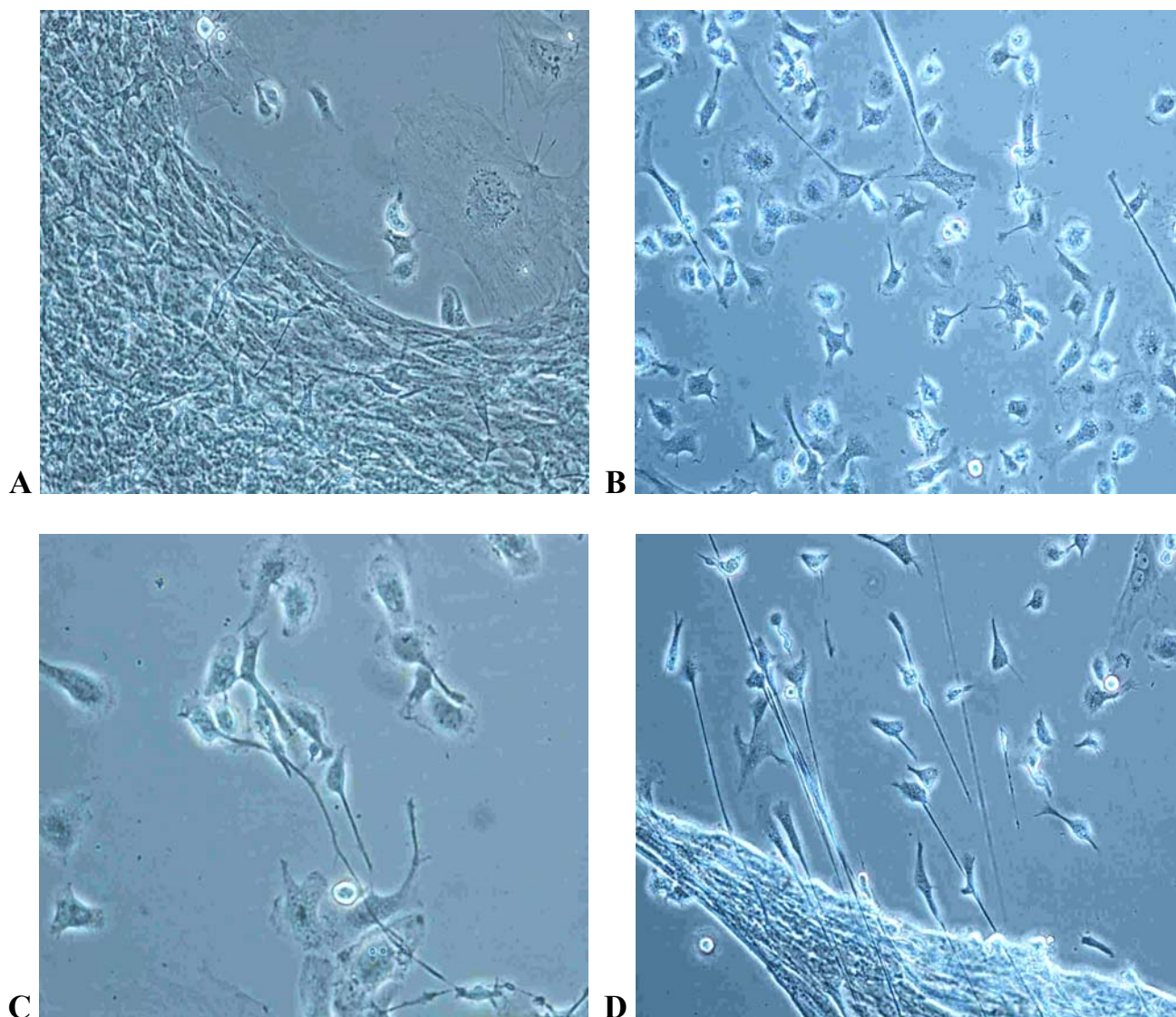


Fig. 43 Aspect de microscopie optică al culturii de 12 zile tratată cu apă MARIA 25% și 1mM LiCl (A- mărire x15, B- mărire x20, C- mărire x30, D- mărire x30)

După 12 zile de cultivare, celule gliale tratate cu apă minerală Maria 25% și Li 1mM se prezintă într-o formă avansată de maturare (fig. 43 A-D). Apar frecvent fenomene de necroză și moarte celulară programată, inițiate prin creșterea semnificativă în volum a unor celule și pierderea prelungirilor celulare (fig. 43 A-C). Prelungirile celulelor gliale sunt mai lungi și mai groase, iar interconexiunile dintre celule sunt mai ușor de observat (fig. 59 C-D). În această zi se aplică tratamentul numărul 4 cu apă minerală Maria 25% + Li 1mM.

M25 + Li 1 mM-ziua 14

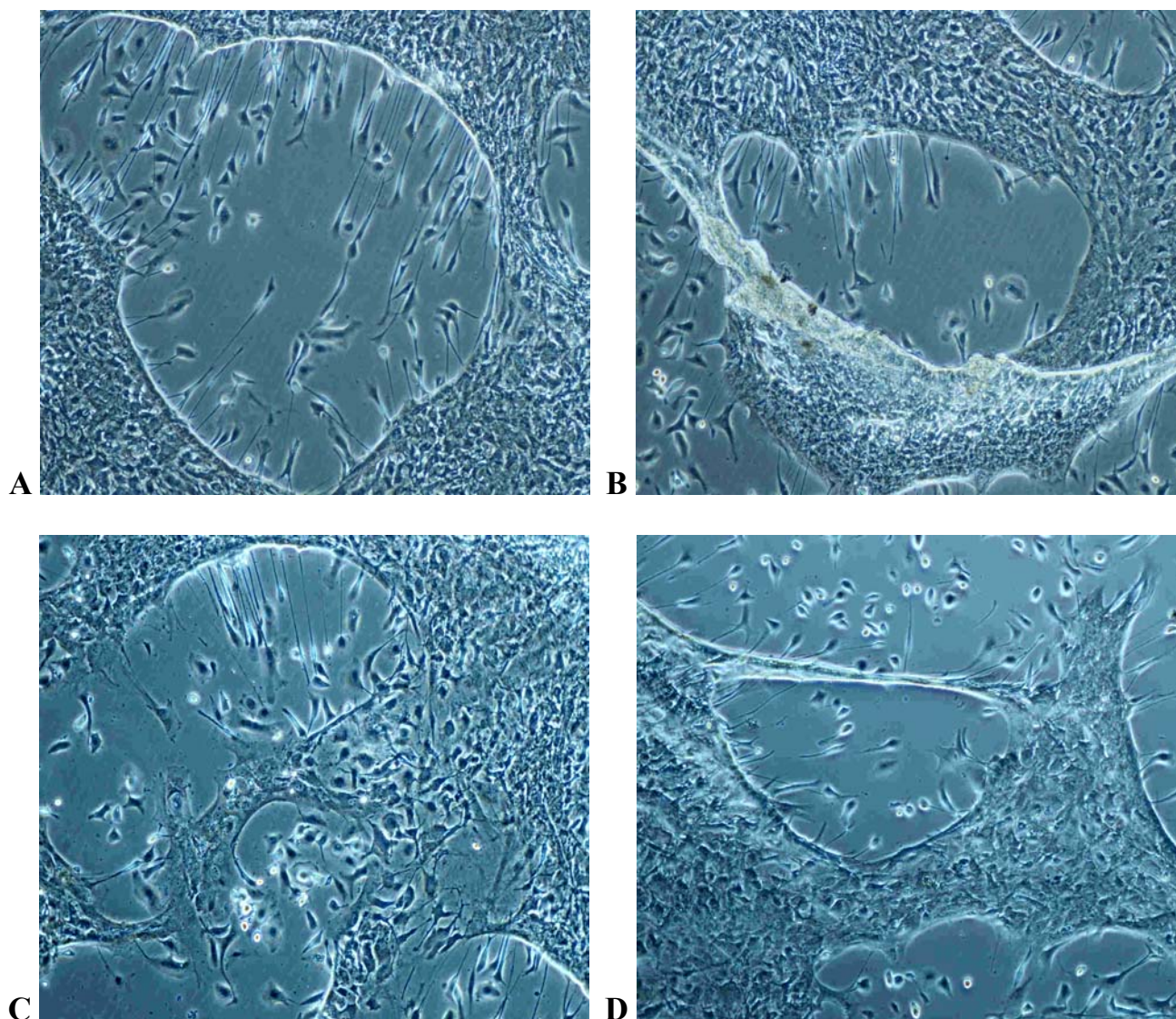


Fig. 44 Aspect de microscopie optică al culturii de 14 zile tratată cu apă MARIA 25% și 1mM LiCl
(A- mărire x10, B- mărire x10, C- mărire x10, D- mărire x10)

După 14 zile de cultivare, celule gliale tratate cu apă minerală Maria 25% și Li 1mM tratate a cincea oară cu mediul corespunzător, se prezintă într-o formă pronunțată de maturare și diferențiere celulară (fig. 44 A-D). Apar numeroase procese necrotice și de moarte celulară programată. Se observă creșterea individuală a unor celule gliale desprinse din monostrat. Golurile din monostrat și plierile foiței celulare, după pierderea parțială a adeziunii la substrat sunt prezente cu o frecvență mai mare decât la oricare alt caz. Prelungirile unor celule gliale sunt lungi și groase, iar interconexiunile dintre celule mai puternice, existând celule care deși aflate în afara monostratului se conectează sinaptic cu celule din acesta, dând aspectul unor piloni de susținere (fig. 44 A-D).

M25 + Li 1 mM-ziua 15

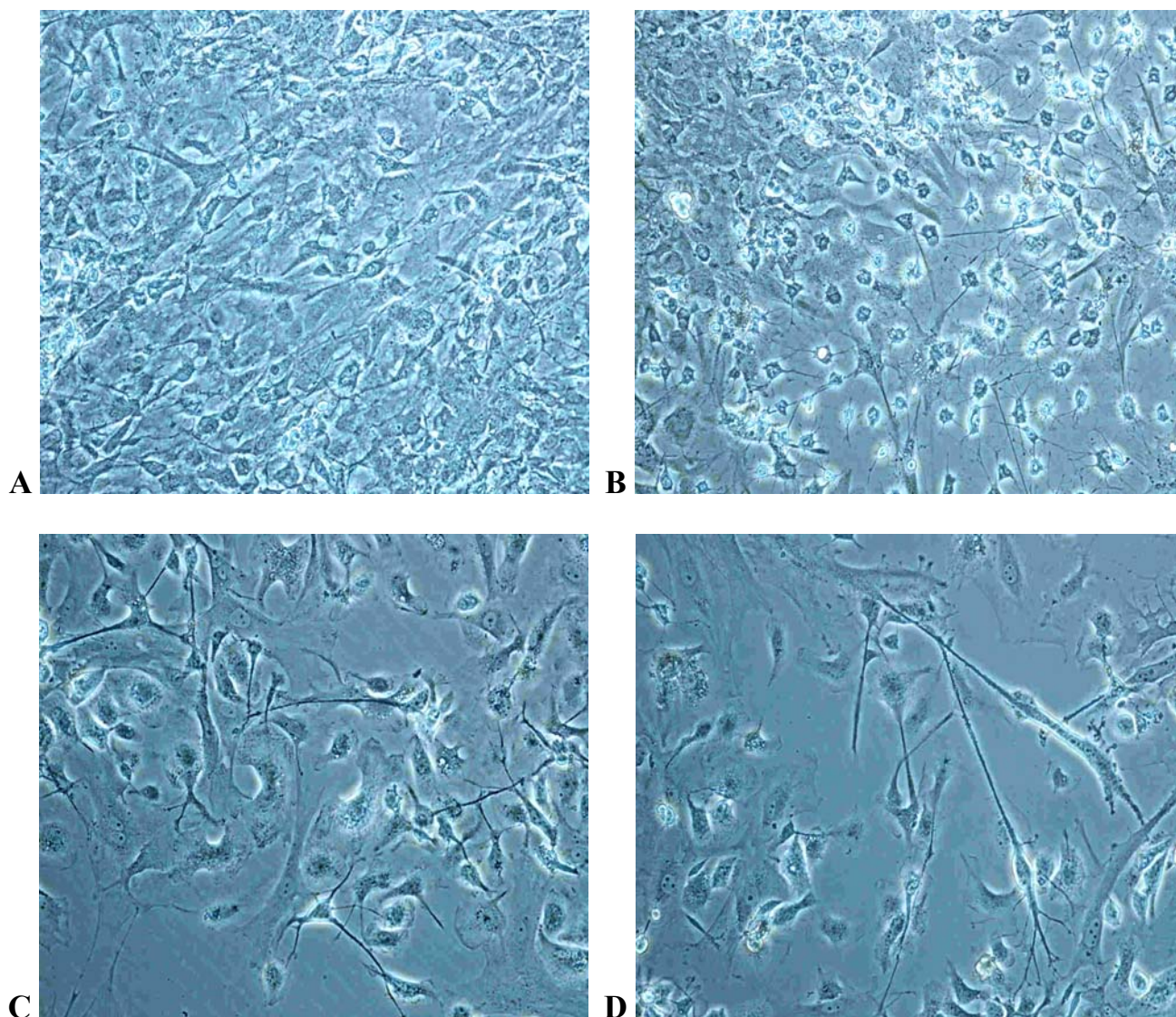


Fig. 45 Aspect de microscopie optică al culturii de 15 zile tratată cu apă MARIA 25% și 1mM LiCl
(A- mărire x20, B- mărire x20, C- mărire x20, D- mărire x20)

După 15 zile de cultivare, celule gliale tratate cu apă minerală Maria 25% și Li 1mM se prezintă într-o formă matură (fig. 45 A-D). Se remarcă prelungirile mai lungi și mai groase ale unor celule gliale (fig 45 C-D). Apar frecvent procese de necroză și de moarte celulară programată (fig 45 C-D). La acest moment are loc stoparea creșterii, prelevarea mediului de cultură pentru analize biochimice și pregătirea culturii pentru obținerea omogenatului proteic total ce va reprezenta proba analizelor electroforetice și pentru Western Blotting.

Concluzii

Având în vedere buletinul de analize al apei minerale Maria de la Malnaș-Băi, observăm că nivelul litiului de 8,03 mg la litru și concentrația celorlați ioni permit caracterizarea apei minerale MARIA ca fiind o apă minerală litiniferă, bicarbonată, clorurată, sodică, carbogazoasă, hipotonă.

Prezența substanțelor minerale cu proprietățile fizico-chimice determinate, răspund necesităților profilactice de ameliorare a stării de sănătate a pacienților maniaco-depresivi deoarece:

- 1. Nivelul litiului din apa minerală MARIA fiind de 8,03 mg la litru, corespunde unui nivel seric atins prin consumul zilnic a unui litru de apă de 0,25 mM. Acest nivel este la limita inferioară a intervalului terapeutic, și de 10 ori mai mic decât nivelul toxic de 2mM, asigurând siguranța consumului apei;**
- 2. Studiul morfologiei celulelor gliale demonstrează că un consum zilnic de apă de până la un litru, corespunzător cazului de tratament cu 25% al culturilor de celule gliale, are efecte pozitive asupra celulelor, îmbunătățind comunicarea intercelulară și crescând nivelul interconexiunilor;**
- 3. Rata de diviziune a celulelor gliale tratate cu 25% apa minerală Maria crește semnificativ față de martor, fapt evidențat de compararea profilurilor electroforetice pentru cele două cazuri. Acest argument susține caracteristica sărurilor de litiu (LiCl 1mM) de a induce o creștere a numărului de celule gliale.**
- 4. Rezultatele experimentale ce susțin creșterea numărului de celule gliale, cu morfologie normală, reprezintă un argument terapeutic major, știind din literatura de specialitate faptul că în maniaco-depresie are loc o pierdere de celule gliale (Berns and Nemeroff, 2003);**
- 5. Testele biochimice efectuate arată că parametrii biochimici ai mediului de cultivare al celulelor sunt apropiați în cazul tratamentului cu apă Maria 25% de cei determinați la martor;**
- 6. Profilul electroforetic al omogenatului celular al culturii, tratată cu 25% apă minerală Maria, are un grad foarte mare de potrivire cu profilul obținut în cazul tratamentului cu Li 1 mM și în cazul martor;**
- 7. Detectia imunohistochimică a lamininei și vimentinei nu arată diferențe semnificative ale distribuției lor celulare la martor, Maria 25 % și Li 1 mM;**
- 8. Detectia prin Western blotting a proteinelor GFAP, GSK-3 β și SHIP2 subliniază caracterul terapeutic al apei minerale MARIA prin concordanța rezultatelor obținute la cazurile Maria 25% și Li 1 mM, față de martor.**

Nivelul de 50% apă minerală MARIA este similar în efecte cu cazul tratamentului cu Li 2 mM. Similaritatea efectelor este generată de impactul ionilor de litiu în coroborare cu efectele celorlalte elemente chimice prezente. Toxicitatea concentrației de 2mM LiCl, asemănătoare unui nivel de 50% apă minerală Maria se caracterizează prin:

1. Celulele devin rotunde, hipertrofiate, citoplasma se vacuolizează;
2. Se produce o scădere a numărului de prelungiri celulare;
3. Apar fenomene de liză celulară care determină apariția de „ochiuri” în monostrat iar aspectul general al culturii este de rețea laxă;
4. Se modifică substanțial profilul electroforetic al omogenatului celular;
5. Testele biochimice arată modificări semnificative a mai multor parametri biochimici analizați față de cazul martor.

Soluția salină ce mimează conținutul de Na^+ , K^+ , Ca^{2+} și Mg^{2+} din apa minerală Maria, are efecte pozitive asupra celulelor gliale, rezultatele experimentale arătând că tratarea celulelor gliale *in vitro* cu preparatul MARIASOL:

1. Crește rata de diviziune și diferențiere celulară a celulelor gliale;
2. Profilul electroforetic este asemănător cu al martorului;
3. Testele biochimice se corelează cu rezultatele din cazul martor;
4. Nivelul proteinelor analizate prin imunodetecție și Western blotting sugerează expresii similare ale acestora în cazul tratării celulelor gliale cu preparatul MARIASOL, față de cazul martor.

Sinteza rezultatelor experimentale duce la concluzia generală că apa minerală litiniferă MARIA de la Malnaș-Băi, Județul Covasna, conține substanțe minerale care îi conferă proprietăți terapeutice și care justifică valoarea sa medicală, fără să existe pericole pentru sănătatea umană, fapt demonstrat de capacitatea apei de a menține viața celulelor gliale cultivate în laborator.

Singura atenționare trebuie făcută în legătură cu salinitatea ridicată a apei, de 5,8 g la litru, ceea ce necesită integritatea funcției renale și un nivel optim al filtrării glomerulare.

Bibliografie

1. Adams. F. The Extant Works of Aretaeus the Cappadocian. Sydenham Society, 1856.
2. Akiskal H.S. – The Scope of Bipolar Disorders, Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient, Edited by Askiskal H.S. and Tohen M., 2006;
3. Akiskal H.S., Mallya G. Criteria for the soft bipolar spectrum: treatment implications. Psychopharmacol. Bull., 1987.
4. Alarcon R., Fuenzalida C., Santibanez M., Bernhardt R. – Expression of Scavenger Receptors in Glial Cells, The Journal of Biological Chemistry, Vol. 280, Nr. 34, p. 30406-30415, 2005;
5. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D. (1994) *Molecular biology of the cell*, IIIrd ed. Garland Publ. New York and London.
6. Alosi F., Agresti C., Levi G. – Establishment, Characterization, and Evolution of Cultures Enriched in Type-2 Astrocytes, *Journal of Neuroscience Research*, Vol. 21: 188-198, 1988;
7. Amédée T., Robert A., Coles J.A.- Potassium Homeostasis and Glial Energy Metabolism, *GLIA*, Vol. 2, p 46-55, 1997;
8. Angst J. – Do Many Patients with Depression Suffer From Bipolar Disorder?, *Canadian Journal of Psychiatry*, Vol. 51, No. 1, p: 3-5, 2006;
9. Angst Jules – The Bipolar Spectrum, *British Journal of Psychiatry*, Vol.190, 189-191, 2007;
10. Ani M., Moshtaghie A.A., Akbarzadeh S., - Changes in Biochemical Parameters Related to Lipid Metabolism Following Lithium Treatment in Rat, *Iranian Biomedical Journal* 9 (1): 27-32, 2005;
11. Araque A., Li N, Doyle R.T., Haydon P. G. - SNARE Protein- Dependent Glutamate Release from Astrocytes, The Journal of Neuroscience, Vol. 20 (2), p.: 666-673, 2000;
12. Arenander A.T., De Vellis J. (1994) Development of the nervous system. In: *Basic neurochemistry: Molecular, cellular and medical aspects*, 5th ed. Ed. by Siegel G.J. et al., Raven press, New York: 573-606.
13. Aschner M. (1998) Immune and inflammatory responses in the CNS: Modulation by astrocytes. *Toxicol. Lett.* **102-103**: 283-287.
14. Aschner M., Allen J.W., Kimelberg H.K., LoPachin R.M., Streit W.J. (1999) Glial cells in neurotoxicity development. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **39**: 151-173.
15. Aschner M., Bennett A. (1997) Astrocyte and neuron coculturing method. In: *Methods in molecular medicine*, vol. 22 Ed. by Harry J., Tilson H.A. Humana press Inc. Totowa New York: 13-144.
16. Aschner M., Vitarella D. (1995) Central nervous system glial cell cultures for neurotoxicological investigations. In: *Neurotoxicology: Approaches and methods*. Academic Press: 549-562.
17. Austin M.P., Mitchell P.B. (1998) Psychotropic medications in pregnant women: treatment dilemmas. *MJA* **169**, 428-431;
18. Avissar S., Schreiber G., Danon A., Belmaker R.H. – Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex, *NATURE*, Vol. 331, p.440-442, 1998;
19. Badiu Gh., Teodorescu-Exarcu I. (1978) Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Ed. Medicală București: 79-177.
20. Baillarger J. De la folie a double forme. *Ann. Med. Psychol.*, Paris, 1854.
21. Barres Ben A. – A New Role for Glia: Generation of Neurons, *Cell*, Vol. 97, 667-670, 1999;
22. Basselin M., Chang L., Seemann R., Bell J.M. and Rapoport S.I. – Chronic Lithium Administration to Rats Selectively Modifies 5-HT_{2A/2C} Receptor-Mediated Brain Signaling via Arachidonic Acid, *Neuropsychopharmacology*, Vol. 30, 461-472, 2005;
23. Beal M.F. (1995) Aging, energy and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann. Neurol.* **38**: 357-366.

24. Belmaker R.H., Agam G., van Calker D., Richards M.H., Kofman O. (1998) Behavioral reversal of lithium effects by four inositol isomers correlates perfectly with biochemical effects on the PI cycle: Depletion by chronic lithium of brain inositol is specific to hypothalamus and inositol levels may be abnormal in postmortem brain from bipolar patients. *Neuropsychopharmacology* **19**: 220-232.
25. Berns G.S and Nemeroff C.B. – The Neurobiology of Bipolar Disorder, *American Journal of Medical Genetics Part C*, vol. 123C, 76-84, 2003;
26. Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R. (1989) Neural and developmental actions of lithium: A unifying hypothesis. *Cell* **59**: 411-419.
27. Bhat N.R. (1995) Signal transduction mechanisms in glial cells. *Dev. Neurosci.* **17**: 267-284.
28. Bhatnagar R.K., Antidepressants and Affective Disorders, 71:130, 160-168, 2005;
29. Bijur G.N., De Sarno P., Jope R.S. – Glycogen Synthase Kinase -3 β Facilitates Staurosporine and Heat Shock-induced Apoptosis, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 275, Nr. 11, 7583-7590, 2000;
30. Birch N.J. (1999) Inorganic pharmacology of lithium. *Chem. Rev.* **99**: 2659-2682.
31. Borlongan C.V., Yamamoto M., Takei N., Kumazaki M., Ungsuparkorn C., Hida H., Sanberg P.R., Nishino H. – Glial cell survival is enhanced during melatonin-induced neuroprotection against cerebral ischemia, *The FASEB Journal*, Vol. 14, 1307-1317, 2000;
32. Brismar Tom – Physiology of Transformed Glial Cells, *GLIA* **15**: 231-243, 1995;
33. Brüstle O., Jones K.N., Learish R.D., Karram K., Choudhary K., Wiestler O.D., Duncan I.D., McKay R.D.G. – Embryonic Stem Cell – Derived Glial Precursors: A Source of Myelinating Transplants, *SCIENCE*, Vol. 285, 754-756, 1999;
34. Brzyska M., Stege G.J.J., Renkawek K., Bosman G.J.C.G.M. – Heat shock, but not the reactive state per se, induces increased expression of the small stress proteins hsp25 and α B-crystallin in glial cells *in vitro*, *NeuroReport*, Vol. 9, Nr.7, 1549-1552, 1998;
35. Burstein D.E., Seeley P.J. and Greene L.A. (1985)– Lithium ion inhibits Nerve Growth Factor – induced neurite outgrowth and Phosphorylation of Nerve Growth Factor –modulated Microtubule-associated Proteins, *The Journal of Cell Biology*. Vol 101, 962-870,
36. Calegari F., Coco S., Taverna E., Bassetti M., Verderio C., Corradi N., Matteoli M., Rosa P. – A Regulated Secretory Pathway in Cultured Hippocampal Astrocytes, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 274, Nr. 32, 22539-22547, 1999;
37. Cameron R.S., Rakic P. (1991) Glial cell lineage in the cerebral cortex: A review and synthesis. *Glia* **4**: 124-137.
38. Centeno F., Mora A., Fuetes J.M., Soler G., Claro E., (1998) Partial lithium associated protection against apoptosis induced by C₂-ceramide in cerebellar granule neurons. *NeuroReport* **9**, 4199-4203;
39. Chang C.M.J., Jones C.R. (1998) Chronic lithium treatment decreases brain phospholipase A₂ activity. *Neurochem. Res.* **23**: 887-892.
40. Chang J.C., Brewer G.J., Wheeler B.C. – Neuronal network structuring induces greater neuronal activity through enhanced astroglial development, *Journal of Neural Engineering*, Vol. 3, 217-226, 2006;
41. Chang K., Adleman N.E., Dienes K., Simenova D.I., Menon V., Reiss A. – Anomalous Prefrontal-Subcortical Activation in Familial Pediatric Bipolar Disorder- A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation, *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 61, 781-792, 2004;
42. Charney D.S., Manji H.K. – Life Stress, Genes, and Depression: Multiple Pathways Lead to Increased Risk and New Opportunities for Intervention, *SCIENCE'S STKE*, re5, 2004;
43. Chen G., Yuan P.X., Huang L.D., Manji H.K. (1998) Lithium increases tyrosine hydroxylase levels both in vivo and in vitro. *J.Neurochem.* **70**: 1768-1771.

44. Chen G., Zeng W., Yuan P., Huang L., Jiang Y., Zhao Z., Manji H.K. – The Mood-Stabilizing Agents Lithium and Valproate Robustly Increase the Levels of the Neuroprotective Protein bcl-2 in the CNS, *J. of Neurochemistry*, Vol. 72(2), 879-882, 1999;
45. Chen Guang, Huang Li-Dong, Jiang Yi-Ming, Manji H.K. – The Mood-Stabilizing Agent Valproate Inhibits the Activity of Glycogen Synthase Kinase-3, *Journal of Neurochemistry*, Vol. 72, 1327-1330, 1999;
46. Chen Rui-Hong, Ding Vivianne W., McCormick F.- Wnt Signaling to β -Catenin Involves Two Interactive Components – Glycogen Synthase Kinase-3 β inhibition and activation of protein kinase C, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 275, Nr.23, 17894-17899, 2000;
47. Chesik D., Glazenburg K., Wilczac N., Geeraedts F., De Keyser J. – Insulin-like growth factor binding protein-1-6 expression in activated microglia, *NeuroReport*, Vol. 15(6), 2004;
48. Chirita V., Papari A., coordonatori Tratat de psihiatrie, Ed. Fundatiei "Andrei Saguna", Constanta, 2002.
49. Colin S.F., Chang H., Mollner S., Pfeuffer T., Reed R.R., Duman R.S., Nestler E.J. – Chronic lithium regulates the expression of adenylate cyclase and G_i-protein α subunit in rat cerebral cortex, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Vol. 88, 10634-10637, 1991;
50. Commonly used tissue culture terms. (1990) *In vitro cellular and development biology* **26(1)**: 97-100.
51. Corvalan V., Cole R., De Vellis J., Hagiwara S. – Neuronal modulation of calcium channel activity in cultured rat astrocytes, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Vol. 87, 4345-4348, 1990;
52. Cotrutz C., Cotrutz C., Kocsis M., Ionescu C.R.(1994) Manual de lucrări practice de biologie celulară. Ed.Tehnică: 7-34.
53. Coyle J.T., Manji H.K. – Getting balance: Drugs for bipolar disorder share target, *Nature Medicine*, Vol. 8, Nr.6, 557-558, 2002;
54. Cruce, Mihai - Biologie celulară și moleculară, Editura Aius, Craiova, 1999;
55. Cryns K., Shamir A., Shapiro J., Daneels G., Goris I., Van Craenendonck H., Straetemans R., Belmaker R.H., Agam G., Moechars D., Steckler T. – Lack of Lithium-Like Behavioral and Molecular Effects in IMPA2 Knockout Mice, *Neuropsychopharmacology*, 1-11, 2006;
56. D'Mello S.R., Anelli R., Calissano P., (1994) Lithium induces apoptosis in immature cerebellar granule cells but promotes survival of mature neurons. *Experimental Cell Research* **211**, 332-338;
57. Daugherty D., Roque-Urrea T., Roque-Urrea J., Snyder J., Wirkus S., Porter M.A. – Mathematical Models of Bipolar Disorder, 1-24, 2004;
58. Daugherty D., Urrea J., Roque T., Wirkus S. – Models of Negatively Damped Harmonic Oscillators: the Case of Bipolar Disorder, 1-24, 2002;
59. Dănăilă, Leon; Alecu, M; Coman, Gabriela - Apoptoza: moartea celulară programată, *Editura Academiei Române*, București, 1999;
60. Del Rio E., Shinomura T., van der Kaay J., Nicholls D.G., Downes C.P. (1998) Disruption by lithium of phosphoinositide signalling in cerebellar granule cells in primary culture. *J. Neurochem.* **70**: 1662-1669.
61. Detera-Waldeigh S.Lithium-related genetics of bipolar disorder. *Ann. Med.* **33**, 2001
62. Diclescu I., Onicescu D. (1987) Histologie medicală, vol.I. Ed.Medicală București.
63. Dilsaver S.C., Swann A.C., Shoaib A.M., Bowers T. – The Manic Syndrome: Factors Which May Predict a Patient's Response to Lithium, Carbamazepine and Valproate, *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, Vol.18, Nr.2, 1993;
64. Dimitrova A., Milanova V., Krastev V., Nikolov I., Toncheva D., Owen M.J., Kirov G. – Association study of myo-inositol monophosphatase 2 (IMPA2) polymorphisms with bipolar affective disorder and response to lithium treatment, *The Pharmacogenomics Journal*, Vol. 5, 35-41, 2005;

65. Dixon J.F., Hokin L.E. (1997) The antibipolar drug valproate mimics lithium in stimulating glutamate release and inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation in brain cortex and bisphosphates. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA* **94**: 4757-4760.
66. Dixon J.H., Los G.V., Hokin L. – Lithium stimulates glutamate „release” inositol 1,4,5-trisphosphate accumulation via activation of the N-methyl-D-aspartate receptor in monkey and mouse cerebral cortex slices, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Vol. 91, 8358-8362, 1994;
67. Dreher Z., Tout s., Stone J. (1994) Interactions of living astrocytes in vitro: Evidence of the development of contact spacing. *Glia* **11**: 57-63.
68. Du J., Gray N.A., Falke C.A., Chen W., Yuan P., Szabo S.T, Einat H., Manji H.K. – Modulation of Synaptic Plasticity by Antimanic Agents: The Role of AMPA Glutamate Receptor Subunit 1 Synaptic Expression, *The J. of Neuroscience*, 24 (29), 6578-6589, 2004;
69. E. Chalecka-Franaszek and De-Maw Chuang, Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, Vol. 96, 8745-8750, 1999,
70. Echrich B.E., Diamond J.M. (1979) Lithium fluxes in human erythrocytes. *Amer. J. Physiol.* **237**: C102-C110.
71. Einat H., Kofman O., Itkin O., Lewutan R.J., Belmaker R.H. (1998) Augmentation of lithium's behavioral effect by inositol uptake inhibitors. *J. Neural Transm.* **105**: 31-38.
72. Eliasson C., Sahlgren C., Berthold C.H., Stakeberg J., Celis J.E., Betsholtz C., Eriksson J.E., Pekny M. (1999) Intermediate filament protein partnership in astrocytes. *J. Biol. Chem.* **274**: 23996-24006.
73. Elyaman W., Yardin C., Hugon J. – Involvement of glycogen synthase kinase-3 β and tau phosphorylation in neuronal Golgi disassembly, *J. of Neurochemistry*, 81, 870-880, 2002;
74. Eng L.F., Ghirnikar R.S. -GFAP and Astroglisis, *Brain Pathology*, Vol.4, 229-237, 1994;
75. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Z.L. (2000) Glial fibrillary acidic protein: GFAP- thirty one years . *Neurochemical Research* **25**, 1439-1451;
76. Eng L.F., Lee Y.L. – Intermediate filaments in astrocytes, *NEUROGLIA*, 43, 650-667, 1995;
77. Esquirol J.E.D. Des maladies mentales, Paris, 1838.
78. Ewijk, W.; Brons, N.H.; Rozing, J. – Scanning electron microscopy of homing and recirculating lymphocyte population, *Cell. Immunol.*, **19**: 245-261, 1975;
79. Falret J.P. Memoire sur la folie circulaire. Bulletin de l'Academie de Medicine, 1854.
80. Fawcett J.W., Fersht N., Housden L., Schachner M., Pesheva P. – Axonal growth on astrocytes is not inhibited by oligodendrocytes, *J. of Cell Science*, Vol. 103, 571-579, 1992;
81. Feinstein D.L. – Potentiation of Astroglial Nitric Oxide Synthase Type-2 Expression by Lithium Chloride, *Journal of Neurochemistry*, Vol. 71, Nr.2, 883-886, 1998;
82. Ferkey D.M., Kimelman D. – GSK-3: New Thoughts on an Old Enzyme, *Developmental Biology*, Vol. 225, 471-479, 2000;
83. Fischer G., Kettenmann H. – Cultured Astrocytes Form a Syncytium after Maturation, *Experimental Cell Research*, Vol. 159, 273-279, 1985;
84. Flanagan L.A., Rebaza L.M., Derzic S., Schwartz P.H., Monuki E.S. – Regulation of Human Precursor Cells by Laminin and Integrins, *Journal of Neuroscience Research*, Vol. 83, 845-856, 2006;
85. Flögel U., Niendorf T., Serkova N., Brand A., Henke J., Leibfritz D. – Changes in Organic Solutes, Volume, Energy State, and Metabolism Associated with Osmotic Stress in a Glial Cell Line: A Multinuclear NMR Study, *Neurochemical R.*, Vol. 20, Nr.7, 793-802, 1995;
86. Forsyth R.J. – Astrocytes and the Delivery of Glucose from Plasma to Neurons, *Neurochem. Int.*, Vol. 28, Nr.3, 231-241, 1996;

87. Frederksen C.M., Clausen J. – The Effects of Oxidative Stress in *In Vitro* Cultured Astroglial Cells, *ATLA* 27, 351-357, 1999;
88. Friede R.L. – The Enzymatic Response of Astrocytes to Various Ions *In Vitro*, *The Journal of Cell Biology*, Vol.20, 5-15, 1964;
89. Gallicchio V.S. – Lithium Enhanced Granulopoiesis and Megakaryocytopoiesis *In Vitro*: Potentiation with Agents that Accelerate Sodium Transport, *LITHIUM*, vol.1, 93-100, 1990;
90. Garcia-Perez J., Avila J., Diaz-Nido J. – Lithium Induces Morphological Differentiation of Mouse Neuroblastoma Cells, *Journal of Neuroscience Research*, Vol. 57, 261-270, 1999;
91. Giulian D., Vaca K., Corpuz M., - Brain Glia Release Factors with Opposing Actions upon Neuronal Survival, *The Journal of neuroscience*, Vol. 13(1), 29-37, 1993;
92. Gomes F.C.A., Paulin D., Neto V.M. (1999) Glial fibrillary acidic protein (GFAP): Modulation by growth factors and its implication in astrocyte differentiation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Res.* 32: 619-631.
93. Gorgos C. (1985) *Vademecum în psihiatrie*. Ed. Medicală. București: 561-565.
94. Gottardi C.J., Gumbiner B.M. – Distinct molecular forms of β -catenin are targeted to adhesive or transcriptional complexes, *The J. of Cell Biology*, Vol.167,2, 339-349, 2004;
95. Gould T.D., Manji H.K. – In Vivo Evidence in the Brain for Lithium Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3, *Neuropsychopharmacology*, Vol. 29, 32-38, 2004;
96. Grafe P., Reddy M.M. (1983) Effects of lithium on electrical activity and potassium ion distribution in the vertebrate central nervous system. *Brain Res.* 279: 65-76.
97. Grunze H., Kasper S., Goodwin G., Bowden C., Baldwin D., Licht R., Vieta E., Moller H-J., WFSBP TASK FORCE ON Treatment Guidelines for BD – World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of BD, Part I: Treatment of Bipolar Depression, *World J. Biol. Psychiatry*, 3, 115-124, 2002;
98. Gu C., Casaccia-Bonnel P., Srinivasan A., Chao M.V. – Oligodendrocyte Apoptosis Mediated by Caspase Activation, *The Journal of Neuroscience*, 19(8), 3043-3049, 1999;
99. Hansson E., Rönnebeck L. (1995) Astrocytes in glutamate neurotransmission. *FASEB Journal* 9: 343-350.
100. Hardy R., Reynolds R. (1991) Proliferation and differentiation potential of rat forebrain oligodendroglial progenitors both in vitro and in vivo. *Dev.* 111: 1061-1081.
101. Harwood A.J. – Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited, *Molecular Psychiatry*, Vol.10, 117-126, 2005;
102. Hăulică I. (1997) Fiziologia sistemului nervos. In: *Fiziologia umană, IIed.* Ed. Medicală. București: 1011-1029.
103. Hăulică, I.- Fiziologie umană, Ediția a doua, *Editura Medicală, București*, 2000;
104. Healy D. – The Latest Mania: Selling Bipolar Disorder, *Plos Medicine*, Vol.3, nr.4, 0441-0444, 2006;
105. Hedgepeth C.M., Conrad L.J., Zhang J., Huang H.C., Lee V.M., Klein P.S. (1997) Activation of the Wnt signaling pathway a molecular mechanism for lithium action. *Developmental Biology* 185, 82-91;
106. Hefco V. P.- Fiziologia animalelor și a omului, *Editura Did. și Ped.*, București, 1997;
107. Henderson J.C., Wolf C.R. (1992) Immunodetection of proteins by Western blotting. In *Methods in molecular biology, vol.10: Immunochemicals protocols*. Ed. by Manson M., The Humana Press, Inc., Totowa, NY: 221-233.
108. Henn F., Vollmayr B., Sartorius A. – Mechanisms of depression: the role of neurogenesis, *Drug Discovery Today: disease Mechanisms*, Vol.1, Nr.4, 407-411, 2004;
109. Hertz L., Dringen R., Schousboe A., Rominson R.S. (1999) Astrocytes: Glutamate producers for neurons. *J. Neurosci. Res.* 57: 417-428.

110. Hetman M., Cavanaugh J.E., Kimelman D., Xia Z. – Role of Glycogen Synthase Kinase - β 3 in Neuronal Apoptosis Induced by Trophic Withdrawal, *The Journal of Neuroscience*, Vol. 20(7), 2567-2574, 2000;
111. Hongisto V., Smeds N., Brecht S., Herdegen T., Courtney M.J., Coffey E.T. - Lithium Blocks the c-Jun Stress Response and Protects Neurons via Its Action on Glycogen Synthase Kinase 3, *Molecular and Cellular Biology*, Vol.23, Nr.17, 6027-6037, 2003;
112. Hoslie E., Hoslie L. (1993) Receptors for neurotransmitters on astrocytes in the mammalian central nervous system. *Progres in neurobiology* **40**: 477-506.
113. Htain W.W., Leong S.K., Ling E.A. (1995) A qualitative and quantitative study of the glial cells in normal and athimic mice. *Glia* **15**: 11-21.
114. Ikonomov O.C., Manji H.K. – Molecular Mechanisms Underlying Mood Stabilization in Manic-Depressive Illness: The Phenotype Challenge, *American Journal of Psychiatry*, Vol. 156, 1506-1514, 1999;
115. Iordăchescu D., Dumitru I.F. (1980) *Biochimie practică*. București: 98-99.
116. Israil, Anca Mihaela - *Biologie moleculară: prezent și perspective*, Editura Humanitas, București, 2000;
117. Jakobsen S.N., Wilborg O. (1998) Selective effects of long-term lithium and carbamazepine administration on G-protein subunit expression on rat brain. *Brain Res.* **780**: 46-55.
118. Jellinger K.A. – Cell death mechanisms in neurodegeneration, *Journal of Cell and Molecular Medicine*, Vol.5., Nr.1, 1-17, 2001;
119. Jope R.S. – Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium, *Molecular Psychiatry*, Vol. 4, 117-128, 1999;
120. Jope R.S. (1999) A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry* **4**: 21-25.
121. José Alberto Del Porto, Bipolar disorder: evolution of the concept and current controversies, *REV. BRAS. PSIQUIATR*, Vol. 26, 7-11, 2004;
122. Kahn D.A., Ross R., Printz D.J., Sachs G.S. – Treatment of Bipolar Disorder: A Guide for Patients and Families, A postgraduate medicine special report, 2000;
123. Kaplan I.H., Sadock I.B., Grebb A.I. *Synopsis of Psychiatry*, Williams and Wilkins, Baltimore, 8th Edition 1996.
124. Karp G. (1984) *Cell biology*, IInd ed., McGraw Hill Book Comp: 777-810.
125. Keck P.E. – The management of acute mania, *BMJ.*, Vol. 327, 1002-1003, 2003;
126. Kelleher J.A., Chan P.H., Chan T.Y.Y., Gregory G.A. - Energy Metabolism in Hypoxic Astrocytes: Protective Mechanism of Fructose-1,6-Bisphosphate, *Neurochemical Research*, Vol.20, Nr.7, 785-792, 1995;
127. Kimelberg H.K. – Current Methods and Approaches to Studying Astrocytes: A forum Position Paper, *NeuroToxicology*, Vol. 20(5), 703-712, 1999;
128. Kimelberg H.K. (1983) Primary astrocyte cultures –A key to astrocyte function. *Cell. Mol. Neurobiol.* **3**: 1-16.
129. Klein P.S., Melton D.A. (1996) A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 8455-8459;
130. Klerman G.L. *The spectrum of mania*. Compr. Psychiatry, 1981.
131. Knapp P.E., *The Cell Cycle of Glial Cells Grown In Vitro: An Immunocytochemical Method of Analysis*, *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, Vol.40, Nr.9, 1992;
132. Kornyei Z., Czirok A., Vicsek T., Madarasz E. – Proliferative and Migratory Responses of Astrocytes to In Vitro Injury, *Journal of Neuroscience Research*, Vol. 61, 421-429, 2000;
133. Korr H., Siewert E., Strier U., Bertram C., Sensenbrenner M. – Characterization of astroglial cell proliferation in vitro and in vivo, *Acta histochemica*, 245-250, 1992;

134. Koyama Y., Goldman E.J. (1999) Formation of GFAP cytoplasmic inclusions in astrocytes and their disaggregation by B-crystallin. *Amer. J. Pathol.* **154**: 1563-1572.
135. Kraepelin E. Manic-depressive Insanity and Paranoia. Livingstone, Edinburg, 1921.
136. Laemmli U.K. (1979) Cleavage and structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T₄. *Nature* **227**: 680-682.
137. Lakin-Thomas P.L. – Evidence against a direct role for inositol phosphate metabolism in the circadian oscillator and the blue-light signal transduction pathway in *Neurospora crassa*, *Biochemical Journal*, Vol. 292, p813-818, 1993;
138. Lee J.C., Mayer-Proschel M., Rao M.S. – Gliogenesis in the Central Nervous System, *GLIA*, Vol. 30, 105-121, 2000;
139. Lenox R.H. and Watson D.G (1994) – Lithium and the Brain: A Psychopharmacological Strategy to a molecular basis for manic depressive illness, *Clin. Chem.* **40/2**, 309-314
140. Lenox R.H., Frazer A., Mechanism of Action of Antidepressants and Mood Stabilizers, *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Edited by Kenneth L. Davis et al., American College of Neuropsychopharmacology, Chapter 79, 1139-1163, 2002;
141. Lenox R.H., Gould T.D., Manji H.K. – Endophenotypes in Bipolar Disorder, *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, Vol. 114, 391-406, 2002;
142. Lenox R.H., Hahn C.G. (2000) Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: Fifty-year update. *J. Clin. Psychiatry* **61**, 5-15;
143. Lenox R.H., McNamara R.K. Papke R.L. Manji H.K. (1998) Neurobiology of lithium: An update. *J. Clin. Psychiatry* **59**, 37-47;
144. Lenox R.H., Wang L. – Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks, *Molecular Psychiatry*, Vol. 8, 135-144, 2003;
145. Leonhard K. The Classification of Endogenous Psychoses. Irvington, New York, 1979.
146. Levinson D.F., Umapathy C., Musthaq M. – Treatment of Schizoaffective Disorder and Schizophrenia with Mood Symptoms, *Am. J. of Psychiatry*, Vol. 156(8), 1138-1148, 1999;
147. Li V., Kelly K., Schrot R., Langan T.J. – Cell cycle kinetics and commitment in newborn, adult, and tumoral astrocytes, *Developmental Brain Research*, Vol. 96, 138-147, 1996;
148. Liesi P., Dahl D., Vaheri A. – Laminin is Produced by Early Rat Astrocytes in Primary Culture, *The Journal of Cell Biology*, Vol. 96, 920-924, 1983;
149. Lodish, Harvey & colab. Molecular cell biology, Third Edition, *Scientific American Books Inc.*, New York, 1995;
150. Longo K.A., Kennel J.A., Ochocinska M.J., Ross S.E., Wright W.S., MacDougald O.A. – Wnt Signaling Protects 3T3-L1 Preadipocytes from Apoptosis through Induction of Insulin-like Growth Factors, *The Journal of Biological Chem.*, Vol. 277, Nr.41, 38239-38244, 2002;
151. LoPachin M.R.Jr., Aschner M. (1993) Glial-neuronal interaction: Relevance to neurotoxic mechanisms. *Toxicology and applied pharmacology*. **118**: 141-158.
152. Lubrich B., van Calcar D., Peschka-Suss R. – Inhibition of inositol uptake in astrocytes by antisense oligonucleotides delivered by pH-sensitive liposomes, *Eur. J. Biochem.*, Vol. 267, 2432-2438, 2000;
153. Luider T.M., Kros J.M., Sillevs Smith P.A.E., van den Bent M.J., Vecht C.J. (1999) Glial fibrillary acidic protein and its fragments discriminate astrocytoma from oligodendroglioma. *Electrophoresis* **20**: 1087-1091.
154. Luskin M.B., Parnavelas J.G., Barfield J.A. (1993) Neurons, astrocytes and oligodendrocytes of the rat cerebral cortex originate from separate progenitor cells: An ultrastructural analysis of clonally related cells. *J. Neurosci.* **13**: 1730-1750.
155. Madrenas, Joakin; Schwartz, Ronald H.; Germain, Ronald N. – Interleukin 2 production, not the pattern of early T-cell antigen receptor- dependent tyrosine phosphorylation, controls anergy

- induction by both agonists and partial agonists; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. **95**, p:9736-9741, 1996;
156. Maj M., Pirozzi R., Magliano L., Bartoli L. (1998) – Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: A 5-Year prospective study of 402 patients at a Lithium Clinic. *Am J. Psychiatry* 155/1, 30-35
 157. Manji H.C., Potter W.Z., Lenox R.H. (1995) Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch. Gen. Psychiat.* **52**: 531-543.
 158. Manji H.K., Drevets W.C., Charney D.S. – The cellular neurobiology of depression, *Nature Medicine*, Vol.7, Nr.5, 541-547, 2001;
 159. Manji H.K., Moore G.J., Chen G. – Bipolar disorder: leads from the molecular and cellular mechanisms of action of mood stabilisers, *British Journal of Psychiatry*, 178, 107-119, 2001;
 160. Manji H.K., Moore G.J., Chen G. – Lithium Up-Regulates the Cytoprotective Protein Bcl-2 in the CNS In Vivo: A role for Neurotrophic and Neuroprotective Effects in Manic Depressive Illness, *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol.61, 82-95, 2000;
 161. Manji H.K., Quiroz J.A., Payne J.L., Singh J., Lopes B.P., Viegas J.S., Zarate C.A. – The underlying neurobiology of bipolar disorder, *World Psych.*, Vol. 2, Nr.3, 136-146, 2003;
 162. Mao C.D., Hoang P., DiCorleto P.E. – Lithium Inhibits Cell Cycle Progression and Induces Stabilization of p53 in Bovine Aortic Endothelial Cells, *The Journal of Biological Chemistry*; Vol.276, nr.28, 26180-26188, 2001;
 163. Markowitz G.S., Radhakrishnan J., Kambham N., Valeri A.M., Hines W.H., D'Agati D.V. (2000) Lithium neurotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 1439-1448;
 164. Marnaros A., Angst J. *Bipolar Disorders: 100Years after Manic Depressive Insanity* Kluwer, Dordrecht, 2000.
 165. Masemola A. M., Becker R.W., Tyobeka E.M. – The effects of lithium on the growth and phorbol ester (TPA) induced differentiation of two HL-60 sublines. *Pag.* 727-732, 1991
 166. Massot O., Rousselle J-C., Fillion M-P., Januel D., Plantefol M., Fillon G. – 5HT1B Receptors: A Novel Target for Lithium, Possible Involvement in Mood Disorders, *Neuropsychopharmacology*, Vol.21, nr.4, 530-541, 1999;
 167. Matthopoulos D.P., Tzaphlidou M., Leontiou I. (1995) Morphological alterations caused by lithium in various cell lines. *Cell Biol. Int. Rev.* **19**: 499-506.
 168. Mattson M.P., Bruce A.J., Blanc E.M.- Elusive roles for astrocytes in neurodegenerative disorders, *Neurobiology of Aging*, Vol. 17, Nr.3, 485-487, 1996;
 169. May M., Akiskal H.S., Lopez-Ibor J.J., Sartorius N. *Bipolar Disorder WPA Series Evidence and Experience in Psychiatry*, vol. 5, John Wiley and Sons Ltd, 2002.
 170. McCarthy K., DeVellis J. (1980) Preparation of separate astroglial and oligodendroglial cell cultures from rat cerebral tissue. *J Cell Biol.* **85**: 890-902.
 171. McEwen B.S., Olié J.P. – Neurobiology of mood, anxiety, and emotions as revealed by studies of a unique antidepressant: tianeptine, *Molecular Psychiatry*, Vol.10, 525-537, 2005;
 172. McGarth B.M. – Towards a Comprehensive Understanding of Bipolar Disorder: In Vivo MRS Investigation of the Phosphatidylinositol Cycle, *MJM*, Vol.8, 40-49, 2004;
 173. Mead C., Pentreath V.W. (1998) Evaluation of toxicity indicators in rat primary astrocytes, C₆ glioma and human 1321N1 astrocytoma cells: Can gliotoxicity be distinguished from cytotoxicity? *Arch Toxicol* **72**: 372-380.
 174. Meltzer E., Steinlauf S. – The clinical manifestations of Lithium intoxication, *IMAJ*, Vol.4, 265-267, 2002;
 175. Messiha F.S. (1993) Maternally – mediated developmental lithium toxicity in the mouse. *Gen. Pharmac.* **24**, 9-15;

176. Michelon L., Vallada H. – Genetics of bipolar disorder, *Rev Bras. Psiqu.*, Vol. 26 (III), 2004;
177. Miller R.H., Ono K. (1998) Morphological analysis of the early stages of oligodendrocytes development in the vertebrate central nervous system. *Microsc. Res. Tech.* **41**: 441-453.
178. Minami Y., Horikawa K., Akiyama M., Shibata S. – Restricted feeding induces daily expression of clock genes and *Pai-1* mRNA in the heart of Clock mutant mice, *FEBS Letters*, Vol.526, 115-118, 2002;
179. Mitchell P.B., Malhi G.S., Ball J.R. – Major advances in bipolar disorder, *MJA*, Vol.181, Nr.4, 207-210, 2004;
180. Mitchell P.B., Slade T., Andrews G. – Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey, *Psychological Medicine*, Vol.34, 777-785, 2004;
181. Monks P.J., Thompson J.M., Bullmore E.T., Suckling J., Brammer M.J., Williams S.C.R., Simmons A., Giles N., Lloyd J., Harrison C.L., Seal M., Murray R.M., Ferrier I.N., Young A.H., Curtis V.A. – A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction, *Bipolar Disorder*, Vol.6, 550-564, Blackwell Munksgaard, 2004;
182. Montgomery D.L. (1994) Astrocytes: Form, functions and roles in disease. *Vet Pathol.* **31**: 145-167.
183. Mora A., Gonzalez-Polo R.A., Fuentes J.M., Soler G., Centeno F. – Different mechanisms of protection against apoptosis by valproate and Li^+ , *Eur. J. Biochem.*, 266, 886-891, 1999;
184. Munsch T., Deitmer J.W. – Sodium-bicarbonate cotransport current in identified leech glial cells, *Journal of Physiology*, Vol.474.1, 43-53, 1994;
185. Murphy S. – Production of Nitric Oxide by Glial Cells: Regulation and Potential Roles in the CNS, *GLIA*, Vol.29, 1-14, 2000;
186. Nagaraja T.N., Brookes N.- Glutamine Transport in Mouse Cerebral Astrocytes, *J.of Neurochemistry*, 66, 1665-1674, 1996;
187. Nonaka S., Hough C., Chuang D.M. (1998) Chronic lithium treatment robustly protect neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**: 2642-2647.
188. Oakley p.W., Dawson A.H., White I.M. (2000) Lithium: Thyroid effects and altered renal handling. *Clinical Toxicology* **38**, 333-337;
189. Olinic A., Toader R.M., Mureșan V.D., Mărgineanu M., Neagoe A., Coca M. Mureșan. (1992) *Curs de histologie, vol.I. Litografia UMF Cluj-Napoca.*
190. Ormerod G.M. (1992) Enzyme-antienzyme method for immunohistochemistry. In: *Methods in molecular biology, vol.10: Immunochemical protocols*. Ed. by Manson M., The Humana Press, Inc. Totowa, NY: 117-125.
191. Ouznadij H., Wiscocq J.C., Martini F., Thellier M. (1999) Lithium accumulation in the blood plasma of Li-treated pregnant mice. *Lithium –50 years: recent advances in biology and medicine*, 5-11;
192. Pass D. And Freeth G. (1993) – The rat. *ANZCCART News*, Vol6/4, 1-4
193. Pekny M., Johansson C.B., Eliasson C., Stakeberg J., Wallén A., Perlmann T., Lendahl U., Betsholtz C., Berthold C., Friesen J – Abnormal Reaction to CNS Injury in Mice Lacking GFAP and Vimentin, *The Journal of Cell Biology*, Vol. 145, Nr.3, 503-514, 1999;
194. Perris C. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta psychiat. scand.*, 1966, Suppl. 194.
195. Pesce A.J. (1989) Lactat dehydrogenase. In: *Clinical chemistry*. Ed. by Kaplan L.A.,Pesce A.J. The C.V.Mosby Comp.: 924-928.

196. Phiel C.J., Klein P. (2001) Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev Pharmacol. Toxicol.* **41**, 789-813;
197. Phiel C.J., Wilson C.A., Lee V. M.-Y., Klein P.S. – GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid- β peptides, *Nature*, Vol.423, 435-439, 2003;
198. Picchini A.M., Manji H.K., Gould T.D. – GSK-3 and neurotrophic signaling: novel targets underlying the pathophysiology and treatment of mood disorders, *Elsevier Drug Discovery*, Vol.1, nr.4, 419-428, 2004;
199. Pinkas-Kramarski R., Eilam R., Spiegler O., Lavi S., Liu N., Chang D., Wen D., Schwartz M., Yarden Y. (1994) Brain neurons and glial cells express Neu differentiation factor/ heregulin: A survival factor for astrocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **21**: 9387-9391.
200. Plenge P.(1982 – Animal models and lithium treatment. *Lithium: Inorganic Pharmacology and Psychiatric Use*, Edited by Nicholas J. Birch, IRL Press Lim. Oxford, England, 317-318
201. Popescu O. (1990) Electroforeza proteinelor în geluri de poliacrilamidă. Ed. Tehnică.
202. Prieto M., Alonso G. (1999) Differential sensitivity of cultured tanocytes and astrocytes to hydrogen peroxide toxicity. *Exp. Neurol.* **155**: 118-127.
203. Prosser R.A., Edgar D.M., Heller H.C., Miller J.D. (1994) A possible glial role in the mammalian circadian clock. *Brain Res.* **643**: 296-301.
204. Quiroz J.A., Singh J., Gould T.D., Denicoff K.D., Zarate C.A, Manji H.K. – Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: clues from the molecularpathophysiology, *Molecular Psychiatry*, Vol.9, 756-776, 2004;
205. Ramakrishnan S.N., Muscat G.E.O. – The orphan Rev-erb nuclear receptors: a link between metabolism, circadian rhythm and inflammation, *NRS*, Vol.4., 1-5, 2006;
206. Reiche, F.V.; Silva, F.L.V; Kaminami, M.S. – Immune and normal activity in adults suffering from depression, *Brazilian JouARNI of Medical and Biological Research*, **35**:581-587, 2002;
207. Reiser G., Duhm J. (1982) Pathways for transport of lithium ions in neuroblastoma x glioma hybrid cells at „therapeutic” concentrations of Li. *Brain Res.* **252**: 247-258.
208. Ren-Wu Chen and De-Maw Chuang, Long Term Lithium Treatment Suppresses p53 and Bax Expression but Increases Bcl-2 Expression, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 274, Nr. 10, 6039-6042, 1999;
209. Rice A.M., Sartorelli A.C. – Inhibition of 20S and 26S Proteosome Activity by Lithium Chloride, *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 276, Nr.46, 42722-42727, 2001;
210. Richardson A., Hao C., Federoff S. (1993) Microglia progenitor cells: A subpopulation in cultures of mouse neopallial astroglia. *Glia* **7**: 25-33.
211. Rintala J., Seemann R., Chandrasekaran K., Rosenberger A.T., Chang L., Contreras A.M., Rapoport S.I., Chang C.J.M. (1999) 85kDa cytosolic phospholipase A2 is a target for chronic lithium in rat brain. *NeuroReport* **10**: 3887-3890.
212. Russo T., Mogavero A.R., Ammerdola R. (1993) Immortalization of a cell line showing some characteristics of the oligodendrocyte phenotype. *Neurosci Lett.* **159**: 159-162.
213. Rutka J.T., Ackerley C., Hubbard S.L., Tilup A., Dirks P.B.,Jung S., Ivanchuk S., Kurimoto M., Tsugu A., Becker L.E. (1998) Characterization of glial filaments-cytoskeletal interactions in human astrocytomas: An immunoultrastructural analysis. *Eur. J. Cell. Biol.* **76**: 279-287.
214. Rutka J.T., Murakami M., Dirks P.B., Hubbard S.L., Becker L.E.,Fukuyama K., Jung S., Tsugu A., Matsuzawa K. (1997) Role of glial filaments in cell and tumors of glial origin : A review. *J.Neurosurg.* **87**: 420-430.
215. Ryves J., Harwood A.J.–Lithium Inhibits GSK-3 by Competition for Mg, *BBRC*, 280, 2001;
216. Salinovich O., Montelaro R.C. (1986) Reversible staining and peptide mapping of proteins transferred to nitrocelulose after separation by sodium dodecyl sulfate- poliacrilamide gel electrophoresis. *Anal. Biochem.***156**: 341-347.

217. Schimmer B.P. (1971) Effects of catecholamines and monovalent cations on adenylate cyclase activity in cultured glial tumor cells. *Biochem. Biophys. Acta* **252**: 567-573.
218. Schimmer B.P. (1973) Influence of lithium on epinephrine-stimulated adenylate cyclase activity in cultured glial tumor cells. *Biochem. Biophys. Acta* **327**: 186-192.
219. Schnitzer J., Franke W.W., Schachner M., Immunocytochemical Demonstration of Vimentin in Astrocytes and Ependymal Cells of Developing and Adult Mouse Nervous System, *The Journal of Cell Biology*, Vol. 90, 435-447, 1981;
220. Schou M. (1998) Treating recurrent affective disorders during and after pregnancy. *Drug safety* **18**, 143-152;
221. Schou M. (2001) Lithium treatment at 52 *Journal of affective disorders* **67**, 21-32
222. Schrauzer G.N. – Lithium: Occurrence, Dietary Intakes, Nutritional Essentiality, *Journal of American College of Nutrition*, Vol.21, Nr.1, 14-21, 2002;
223. Seres-Sturm L. (1993) *Neuroanatomie. Ed. Didactică și Pedagogică București*.
224. Sharp, J.A; Burwell, R.G. – Interaction („peripolesis”) of macrophages and lymphocytes after skin homografting or challenge with soluble antigens, *Nature*, **188**:474, 1960;
225. Shears S.B. (1988) Lithium and inositol lipid turnover. In: *Lithium: Inorganic pharmacology and psychiatric use*. Ed. by Birch N.J. IRL Press Ltd: 201-205.
226. Sheffield J.B., Graff D., Li H.P. (1987) A solid-phase method for the quantitation of protein in the presence of sodium dodecyl sulfate and other interfering substances. *Anal. Biochem.* **166**: 49-54.
227. Siegel, R. – The morphology of the thymus and their relation to leukemia. In: Good RA, ed. *The thymus in immunobiology*. New York: *Harper & Row*, 1964;
228. Silva G.A., Feeney C., Milles L.R., Theriault E. – A novel and rapid method for culturing pure rat spinal cord astrocytes on untreated glass, *J. of Neuroscience Meth.*, **80**, 1998;
229. Singh T.D., Shanker R. (1998) Lithium regulation of protein phosphorylation in rat cerebral cortex slices in vitro. *Biochem. Mol. Biol. Int. ARNt.* **44**: 497-505.
230. Skoff R.P., Knapp P.E. (1991) Division of astroblasts and oligodendroblasts in postnatal rodent brain: Evidence for separate astrocyte and oligodendrocyte lineages. *Glia* **4**: 165-174.
231. Snyder Jessica – Liénard Oscillator Modeling of Bipolar Disorder, 2003;
232. Stăncioiu, Nicolae - *Fiziologia animală, Editura Coral Sanivet, București*, 1999;
233. Stein, Wilfred D. - Canale, transportori și pompe, o introducere în transportul membranar, *Editura Universității bucurești*, 1997;
234. Strunecka A., Patocka J., Sarek M. – How does lithium mediate its therapeutic effects?, *Journal of Applied Medicine*, Vol.3, 25-35, 2005;
235. Subhash M.N., Vinod K.Y., Srinivas B.N. – Differential effect of lithium on 5-HT₁ receptor-linked system in regions of rat brain, *Neurochem. Int.*, Elsevier, vol.35, 337-343, 1999;
236. Sun X., Young L.T., Wang J.F., Grof P., Turecki G., Rouleau G.A., Alda M. – Identification of Lithium-Regulated Genes in Cultured Lymphoblasts of Lithium Responsive Subjects with Bipolar Disorder, *Neuropsychopharmacology*, Vol.29, 799-804, 2004;
237. Symonds LL and Jeste DV: Late-onset schizophrenia. In: *Late-Onset Mental Disorders* A. Marneros (ed.), American Psychiatric Press Washington D.C. 83-97, 1999.
238. Tiffany-Castiglioni E. (1993) Cell culture models for lead toxicity in neuronal and glial cells. *Neurotoxicology* **14**: 513-536.
239. Tiffany-Castiglioni E. (1998) Astroglia in metal metabolism and toxicity: Commentary on forum position paper. *Neurotoxicology* **19**: 19-22.
240. Timmer R.T., Sands J.M. (1999) Lithium intoxication, *J. Am. Soc. Nephrol* **10**, 666-674;
241. Timson J. Price D.J. (1971) Lithium and mitosis, *The Lancet* **93**;

242. Toback F.G. (1980) Induction of growth in kidney epithelial cells in culture by Na^+ . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**: 6654-6656 .
243. Tondo L., Baldessarini R.J., Hennen J.– Lithium and Suicide Risk in Bipolar D., AFSP, 2005;
244. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. (1979) Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: Procedure and some applications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**: 4350-4354.
245. Tzaphlidou M. – Role of the collagen fibrile positive staining pattern in determining lithium side effects on collagen, *Lithium-50 Years*, 75-80, 1999;
246. Uluittu M. (1991) The action of lithium, water and serotonin in blood. In: *Lithium Therapy Monographs vol.4*. Ed. by Johnson F.N., Lancaster: 121-145.
247. Unger J.W. Glial reaction in aging and Alzheimer's disease. *Microsc.Res.T.* **43**: 24-28, 1998
248. Van Noorden S- Tissue preparation and immunostaining for light microscopy. In: *Immunocytochemistry*. Ed.by Polack J.M., Van Noorden S. Wright and Sons Ltd.26-53 . 1986
249. Vincent V.A.M., Tilders F.J.H., Van Dam A.M. (1998) Production, regulation and role of nitric oxide in glial cells. *Mediators of Inflammation* **7**: 239-255.
250. Von Visger J.R., Yeon D.S., Markelonis G. Differentiation and maturation of astrocytes derived from neuroepithelial progenitor cells in culture. *Exp Neurol.* **128**: 34-40, 1994
251. Wang L., Liu X., Lenox R.H.- Transcriptional down-regulation of MARCKS gene expression in immortalized hippocampal cells by lithium, *J. of Neurochem.*, 79, 2001;
252. Weidinger G., Moon R.T. – When Wnts antagonize Wnts, *The J.of Cell Biology*, 162, 2003;
253. Williams K., Amit Bar-Or M.S., Elling Ulvestad B.S., Olivier A, Antel J.P.,Yong V.W. (1992) Biology of adult human microglia in culture: Comparisons with peripheral blood monocytes and astrocytes. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* **51**: 538-549.
254. Williams R., Ryves W.J., Dalton E.C., Eickholt B., Shaltiel G., Harwood A.J. – A molecular cell biology of lithium, *Biochemical Society*, 799-802, 2004;
255. Williams R.S.B., Harwood A.J.-Lithium therapy and signal transduction, *TiPS*, 21, 2000;
256. Worley P.F, Heller W.A., Snyder S.H., Baraban J.M. – Lithium Blocks a Phosphoinositide-Mediated Cholinergic Response in Hippocampal Slices, *Science*, Vol 239, 1988;
257. Yuan P., Chen G., Manji H.K. – Lithium Activates the c-Jun NH_2 – Terminal Kinases In Vitro and in the CNS In Vivo, *Journal of Neurochemistry*, Vol.73, 2299-2309, 1999;
258. Zajicek J.P., Wing M., Scolding N.J., Compston D.A.S. (1992) Interaction between oligodendrocytes and microglia: A major role for complement and tumour necrosis factor in oligodendrocytes adherence and killing. *Brain* **115(part VI)**: 1611-1633.
259. Zamfirecu Gabriela, Meşter Radu - Celulele gliale – componente esenţiale ale sistemului nervos, Editura Academiei Române, Studii şi cercetări de BIOLOGIE, Seria Biologie Animală, Tomul 50, nr.1, p.65-74, Bucureşti, 1998;

Litiul stârnește un deosebit interes științific pentru că, deși are o structură atât de simplă, o chimie ușor de analizat și proprietăți fizice bine stabilite, pleiada de efecte asupra sistemelor biologice prin influențarea numeroaselor procese celulare și moleculare și mecanismul său de acțiune încă neelucidat generează un mister pe care știința modernă încearcă să îl descifreze.

Sărurile de litiu și-au dovedit eficiența în tratamentul tulburării bipolare, formal cunoscută ca boala maniaco-depresivă. Așa cum o arată și numele, persoanele care suferă de tulburare bipolară traversează schimbări afective severe, de la fericire maximă la o depresie extremă. Între 0.4 și 1.6 % din populație suferă de această condiție psihiatrică.

Utilizarea litiului în medicină cunoaște un semnificativ succes în câmpul farmacologiei inorganice și prezintă un interes particular, de vreme ce litiul este cel mai ușor element solid a cărui chimie este relativ simplă. Se acceptă că orice ar determina litiul la nivel celular, acțiunea lui are drept țintă procese fundamentale din viața celulară.



Published by

Editura Balneară - <http://editura.pluto.ro>

Laborator Culturi Celulare - <http://cell-culture.xhost.ro/>

E-mail: culturi@gmail.com

B-dul Ion Mihalache, 11A, Sector 1, Bucharest, Romania

ISBN: 978-606-92826-0-1