

The therapeutic effects of lithium in the context of the purinergic theory of affective disorders

Terapeutyczne działanie litu w kontekście koncepcji purynergicznej chorób afektywnych

Magda K. Malewska, Anna Jasińska, Janusz Rybakowski

ABSTRACT

Lithium as a chemical element was discovered nearly 200 years ago. Its introduction to the treatment of affective disorders at the end of the nineteenth century by Carl Lange in Denmark and, in the second half of the twentieth century, by John Cade in Australia was linked to studies on uric acid. Carl Georg Lange (1834–1900) is regarded as one of the most prominent Danish scientists of the nineteenth century. His achievements in

neurology, psychology and psychiatry are still relevant today. He was a co-founder of a neurophysiological theory of emotions, known as the James–Lange theory. In 1886 he wrote a clinical treatise on periodic depression, in which he presented a biochemical theory that postulated the pathogenic role of an excess of uric acid in the brain. Based on this, he used lithium for the treatment of patients with depression. John Frederic Cade (1912–1980), to whom the introduction of lithium to contemporary psychiatry is owed, used lithium after experimenting with uric acid in guinea pigs. He was the first psychiatrist to give lithium to manic patients, with spectacular therapeutic effects. His paper, published in 1949 in “The Australian Journal of Psychiatry”, is regarded as a harbinger of modern psychopharmacology. In recent years, it has been demonstrated that uric acid and the associated purinergic system may play a role in the pathogenesis and treatment of affective disorders. A purinergic hypothesis of affective disorders is presented in this study, assuming a significant pathogenic role for uric acid, adenosine receptors P1 and nucleotide receptors P2X and P2Y.

STRESZCZENIE

Lit jako pierwiastek chemiczny został odkryty niemal 200 lat temu. Jego wprowadzenie do terapii chorób afektywnych w końcu XIX wieku przez Carla Langego w Danii oraz w drugiej połowie XX wieku przez Johna Cade’a w Australii miało związek z badaniami nad rolą kwasu moczowego. Carl Georg Lange (1834–1900) jest uważany za jednego z najwybitniejszych duńskich naukowców XIX wieku, a jego dokonania w dziedzinie



Received 1.05.2016
Accepted 2.06.2016

AFFILIATION / AFILIACJA

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika
Psychiatrii Dorosłych

KEYWORDS

- uric acid
- lithium
- purinergic system
- Carl Lange
- John Cade

SŁOWA KLUCZOWE

- kwas moczowy
- lit
- układ purynergiczny
- Carl Lange
- John Cade

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Magda K. Malewska
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Klinika Psychiatrii
Dorosłych
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland
phone: +48 664 227 499, email: m.malew@poczta.onet.pl

neurologii, psychologii i psychiatrii nie straciły aktualności do dnia dzisiejszego. Jest on m.in. współtwórcą neurofizjologicznej teorii stanów emocjonalnych, znanej powszechnie jako teoria emocji Jamesa-Langego. W 1886 roku napisał rozprawę kliniczną na temat depresji okresowej, w której zaprezentował biochemiczną teorię depresji, postulując patogenetyczne znaczenie nadmiaru kwasu moczowego w mózgu. Opierając się na tym założeniu, jako pierwszy zastosował sole litu w leczeniu chorych na depresję. John Frederick Cade (1912–1980), któremu zawdzięczamy wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii, dokonał tego po eksperymentach nad moczanem litu u świnek morskich.

Jako pierwszy podał węglan litu pacjentom w stanie maniackalnym, uzyskując spektakularne rezultaty terapeutyczne, a jego praca na ten temat opublikowana w 1949 roku w „The Medical Journal of Australia” jest przez wielu uważana za zwiastującą początek współczesnej psychofarmakologii. W ostatnich latach wykazano, że kwas moczowy i związany z nim układ purynergiczny mogą mieć znaczenie w patogenezie i leczeniu chorób afektywnych. W artykule przedstawiono koncepcję purynergiczną chorób afektywnych w jej obecnym kształcie, zakładającą m.in. istotną rolę patogenetyczną kwasu moczowego, receptorów adenylinowych P1 oraz receptorów nukleotydowych P2X oraz P2Y.

The use of lithium in the treatment of affective disorders

The history of lithium goes all the way back to the beginning of the world as it is thought to be one of the first elements that appeared shortly after the so-called Big Bang (Hawking 1990). As a chemical element, lithium was identified 200 years ago by the Swedish chemist, Johann August Arfwedson, who worked in the Berzelius' laboratory. Arfwedson obtained lithium carbonate from petalite found on the Swedish island of Utö (Arfwedson 1818). Although the first attempts to apply lithium in the treatment of mental disorders were only made at the end of the nineteenth century, it should be mentioned that as early as the second century AD the Roman physician, Soranus of Ephesus, recommended drinking alkaline mineral waters to people with mental disorders. As was found later, these waters were of high lithium ion content (Rybakowski 2009).

The introduction of lithium to the treatment of mental disorders in the second half of the nineteenth century was preceded by a few important events. In 1830 Frederick Wöhler synthesized urea, which was the first ever laboratory synthesis of an organic compound. Then chemists demonstrated that lithium urate is one of the most soluble urates. In 1843, the English surgeon Alexander Ure observed that lithium carbonate can dissolve stones in urine (Ure 1843). All this led to attempts to use lithium therapeutically in the treatment of gout and other rheumatic diseases linked to an excessive store of urate. The possibility of dissolving lithium salt was also considered. The English physician Alfred Barling Garrod, the father of Archibald Garrod, author of the concept of inborn errors of metabolism, was one of the proponents of such treatment. In 1886 the Danish physician Carl Georg Lange published an excellent clinical analysis of periodic depression, in

which he presented the biochemical theory of depression, suggesting the pathogenic relevance of excessive uric acid in the brain (Lange 1886). The interpretation of depression as “gout” of the brain provided the basis for his attempts to use lithium salts for therapeutic purposes in patients with depression. Carl Lange used lithium in the treatment of periodic depression with patients in his private practice in Copenhagen, while his brother Fritz used it to treat patients of the psychiatric hospital in Middelfart.

The introduction of lithium to modern psychiatry is associated with the experiments conducted by the Australian psychiatrist John Cade, who administered urea and lithium urate to guinea pigs. Consequently, Cade was the first to administer lithium carbonate to patients suffering from mania, having achieved spectacular therapeutic effects. His paper, subsequently published in *The Medical Journal of Australia*, is today regarded by many as a herald of contemporary psychopharmacology (Cade 1949).

In the contemporary history of the treatment of affective disorders with lithium, it is the role of the Danish psychiatrist, Mogens Schou, the most distinguished researcher and proponent of lithium therapy that needs to be emphasized. Schou was the first to conduct research on the effectiveness of lithium in the treatment of manic states with the use of a placebo. He also defined the therapeutic concentration of lithium in the blood serum (Schou *et al.* 1954). In 1963 the British psychiatrist Geoffrey Hartigan demonstrated that long-term use of lithium had a prophylactic effect on manic and depressive relapses in affective disorders (Hartigan 1963), hence lithium became a prototype mood-stabilizer. The prophylactic effect of lithium was also confirmed by Danish researchers (Baastrup and Schou 1967) as well as in other research with the use of a placebo conducted in Denmark, Great Britain and the

USA in 1970–1973 (Schou and Thompsen 1976). Despite the introduction of many mood stabilizing drugs in recent decades, lithium is still the drug of first choice in the prophylactic approach to relapses in bipolar disorder (Rybakowski 2011). It has not only been used successfully for prophylactic purposes but also as an effective means of potentiating the effects of antidepressants in treatment-resistant depression. A positive effect can be expected in at least 50% of patients, in depression in the course of both unipolar and bipolar affective disorder (De Montigny *et al.* 1981; Rybakowski and Matkowski 1992; Crossley and Bauer 2007). Of all currently used mood stabilizers, lithium shows the strongest impact on preventing suicidal behaviour (Müller-Oerlinghausen *et al.* 1992). Baldessarini *et al.* (2006) showed that the risk of suicide in individuals treated with lithium was five times lower than in patients treated with other drugs.

Lithium is used for its antiviral properties, especially against the herpes viruses (Skinner *et al.* 1980). Used long-term in patients with affective disorders, it results in a reduction or complete disappearance of recurrent herpes labialis (Rybakowski and Amsterdam 1991). In recent years, a lot of data has pointed to its possible neuroprotective effects, based on the stimulation with lithium of the activity of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the inhibition of the glycogen synthase kinase (GSK) enzyme, as well as the stimulation of the process of neurogenesis (Rybakowski 2013). An increase in the volume of grey matter of the brain structures in patients treated with lithium has been documented in imaging tests (Hajek and Weiner 2016).

The introduction of lithium to the treatment of affective disorders in the nineteenth century by Carl Lange and in the twentieth century by John Cade was connected with their research on uric acid and the biological properties of this substance, which is the final metabolite of purine bases. In recent years, it has been demonstrated that both uric acid, and certain purines (e.g. adenosine), may play a role in the regulation of mental processes, including mood and activity, which led to the formulation of the so-called purinergic concept of affective disorders. In this paper, we will present the two researchers who contributed to the introduction of lithium to psychiatric therapy. We owe some of this to their study of the role of uric acid. The paper will also discuss the current state of the purinergic theory of affective disorders.

Carl Lange

Carl Georg Lange (1834–1900), regarded as one of the most distinguished nineteenth century scientists, was born in Vordingbor to a family that belonged to Danish artistic and academic elites. His father was a professor of

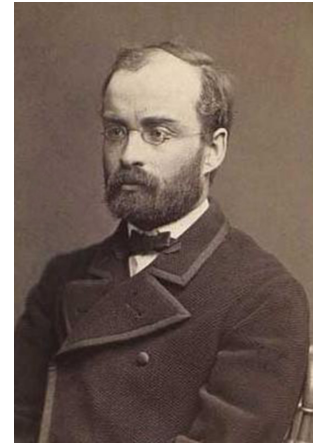


Illustration 1 Carl Georg Lange (1834–1900)

education at Copenhagen University. Carl Lange graduated with distinction from the medical faculty at this university in 1859, following which he spent over 40 years developing his erudition and working on his prolific research in many disciplines.

His achievement in the field of neurology, psychology and psychiatry is still compelling today. Lange was engaged in research on typhoid fever and endocarditis; he analysed the course of rheumatic fever and worked on the effects of curare on the nervous system. In 1866–1873, he published the results of his research on acute bulbar palsy, symptoms associated with tumours of the cerebellum. He demonstrated the secondary degeneration of the side ropes of the spinal cord caused by meningitis, and discussed the pioneering results of clinical anatomy research on the chronic inflammation of the spinal cord, having distinguished numerous disorders linked with the condition (Rybakowski 2016).

In 1885, Lange published *Om Sindsbevægeleser. Et Psyko-Fysiologisk Studie* (On Emotions. A Psychophysiological Study), comprising a study of vasomotor changes and conditioned responses during emotional stress (Lange 1885). This work provided the basis for his formulation of the biological (psychophysiological) theory of emotions. According to this theory, the perception of emotional states is the experience of “peripheral” somatic changes in response to emotional stimuli. Lange believed that emotional responses were regulated by the vasomotor centre located in the brain stem. Because a similar concept was put forward at the same time by the American philosopher and psychologist William James, the theory is known as the James-Lange theory of emotion. It should be noted, however, that it was only Lange who tried to describe the “brain” component in the arousal of emotions (Rybakowski 2016).

In Denmark in 1886 Lange published an article about periodic depression entitled *Om Periodiske Depressionstilstande og deres Patogenese* (On Periodic Depressions and

their Pathogenesis) (Lange 1886). The work is astonishing in its precise clinical description of depressive states. The symptoms Lange mentions are surprisingly consistent with the diagnostic criteria of depression with which we work today, at the beginning of the twenty first century. Among the mental symptoms of depression Lange mentions a sad facial expression, feeling of heaviness, tiredness, emotional numbness (fossilization), difficulties with initiative and performing any mental or physical tasks. Patients show loss of interest, an inability to enjoy life, reluctance and anxiety in interpersonal contacts. The feelings of apathy and spiritual emptiness are often accompanied by unspecified anxiety. Among the somatic symptoms there is a loss of appetite and weight loss, various pains (the most common are headaches and back pain), bouts of hot and cold, and excessive sweating. Sleep is restless, unrefreshing and with unpleasant dreams. Patients wake up early, feeling worst in the first hours of the day. Significantly, Lange drew attention to the circadian mood swings in patients with depression, the fact that they felt worse in the morning and better in the evening. Yet he did not discuss manic symptoms in his work, although at least some of his patients must have suffered from them. Lange devoted much space to the periodic character of depression. He observed that the periods (episodes) typically last 3–6 months, though they might also be shorter or last several years. Episodes of depression often appear without a trigger, just as remissions are spontaneous. Lange thought that with the onset of depression earlier in life, there was a tendency towards a greater number of relapses whereas with age, relapses became more frequent and more regular, appearing most often in spring and autumn.

The Danish scientist put forward the theory of the biochemical pathogenesis of depression, according to which the illness was caused by an excess of uric acid in the nervous system, so he understood depression as a kind of “gout” of the brain. It was well-known at the time that lithium urate was one of the most soluble urate compounds, which led to the introduction of lithium salts to the treatment of gout and other rheumatic disorders, in situations when the presence of excessive urates was suspected. With this assumption in mind, Lange began the treatment of his patients with lithium salts. Similarly to twenty first century psychiatrists, he administered lithium carbonate powder, 8–40 mmol/day in 3 or 4 doses. According to Felber (1987), in the twenty years of his practice Lange must have administered lithium to as many as 2000 patients. His brother, Fritz Lange, who was the director of the Middelfart asylum, also used lithium salts in the treatment of the patients hospitalized there (Schioldann 2011). The Lange brothers are therefore considered to be the founders of the systematic treatment of affective disorders with lithium.

John Cade



Illustration 2 John Frederick Cade (1912–1980)

John Frederick Cade (1912–1980), who introduced lithium to contemporary psychiatry, was born in Murtoa in the Australian state of Victoria. His father, David Cade, was a local general practitioner until the onset of World War I, yet due to the trauma he suffered in the war he later resigned from his practice and began working in the Department of Mental Health Hygiene, supervising many psychiatric hospitals across Victoria. In this way, John Cade became familiar with the specific character of psychiatric care and the needs of psychiatric patients at a very young age. In 1928, he graduated with distinction from the medical faculty of the Melbourne Scotch College and began working at the local hospitals. During World War II he joined the army, like his father before him, having served not only as a psychiatrist but also as a surgeon. He became a Japanese prisoner of war at Changi Prison, which had a considerable effect on his future thinking about mental disorders. Having closely observed his fellow inmates, he drew several conclusions about the possible causes of mental illnesses (Ironsides 1993; Cole and Parker 2012).

After World War II Cade worked briefly in a hospital in Heidelberg before returning to Melbourne, where he found employment at the Budoora Repatriation Mental Hospital. This was where he used an abandoned kitchen for his research on the biological causes of mental disorders, working on guinea pigs. Cade observed that the urine of patients who suffered from mania was particularly toxic to guinea pigs, so he concluded that it was likely that it contained excessive uric acid. In order to review this hypothesis he thought it was best to administer “pure” urate to the guinea pigs, in the form of the easily soluble lithium urate. To his great surprise he saw that it reduced toxicity and made the animals calmer. He also observed that a similar effect of calmness and induction of a state similar to lethargy could be achieved

with lithium carbonate. This clearly indicated the impact on lithium ions on the animals' behaviour. At a later stage Cade experimented by ingesting lithium carbonate himself. When he found this to be safe, he administered lithium to 10 patients with acute or chronic mania. The results were surprisingly good. Although he could not exclude the possibility of spontaneous remission in some patients with acute mania, the improvement in patients who had suffered from mania for many months was spectacular (Rybakowski 2009).

The article *Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement*, in which Cade presented the remarkable results of his research, was published in *The Medical Journal of Australia* in 1949 (Cade 1949). Fascinated by his findings, Cade wrote: "There is no doubt that in mania patients' improvement has closely paralleled treatment and that this criterion has been fulfilled in the chronic and subacute cases just as closely as in the cases of more recent onset. [...] The effect on patients with pure psychotic excitement - that is true manic attacks - is so specific that it inevitably leads to speculation as to the possible aetiological significance of a deficiency in the body of lithium ions in the genesis of this disorder." Cade's publication can be considered as a documented introduction of lithium to contemporary psychiatry. It is also thought that it gave a beginning to modern clinical psychopharmacology, having preceded the first French publication on the application of a neuroleptic (antipsychotic), Chlorpromazine, by three years (Delay *et al.* 1952.)

Cole and Parker (2012) noted how brave Cade's decision to use lithium in 10 patients with mania was, saying that it combined excellent characteristics of both a clinician and researcher. From the point of view of contemporary evidence-based medicine this act alone violates all principles of "good clinical practice". The fact that today lithium appears to be one of the main pharmacological agents used in psychiatry is also due to the work of another Danish researcher, Mogens Schou. His determination in the close examination of lithium was partially motivated by the fact that members of his family suffered from bipolar disorder.

In 1952, Cade was appointed the Superintendent of the Royal Park Hospital school, the position which he held until his retirement in 1977. Two years later, on the initiative of the Mental Health Authority, he visited Britain, where for six months he surveyed various psychiatric institutions. Having returned to Australia, he introduced many modern facilities to the Australian treatment system and, after the European fashion, tried to replace the authoritarian approach to patients with more individualized treatment. He also introduced group therapy. Worried by the high rate of alcohol-related accidents, he supported the treatment of addiction, and suggested the use of high doses of thiamine in the treatment of alcoholism, having previously closely studied the course and effects

of alcohol addiction. In 1969–1970 Cade became the President of The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. In 1974 he received the prestigious Kittay International Award for his research on lithium, which he shared with Mogensem Schou (Ironside 1993).

John Cade's discoveries were commemorated at the beginning of the twenty first century in theatre and film. In 2003 the theatre play *Dr Cade* was staged in Sidney, with a screenplay written by Neil Cole, former Minister of Justice in the state of Victoria, who had used lithium in the treatment of his own illness. In 2004, the documentary *Troubled Minds: The Lithium Revolution* was made, based on interviews with John Cade's sons, his patients and other people from his immediate environment. The film was internationally acclaimed, having won The International Vega Award for its popular science content (Rybakowski 2009).

Terrence Ketter, American specialist on bipolar disorder, proposed to call the classic course of the illness, the so called bipolar affective disorder type I, Cade's disease, in order to commemorate the man who introduced the first therapeutic agent to be effective in its treatment. (Ghaemi *et al.* 2002).

A purinergic concept of affective disorders

The idea of a pathogenic role of uric acid, which provided the basis for the use of lithium by Carl Lange and had a considerable input into John Cade's research, has for years been rejected as being empirically unfounded. However, new data has emerged in recent years. Uric acid is a final metabolite of purine bases originating in food, *de novo* synthesis and the degradation of endogenous nucleic acid. It has been demonstrated that both uric acids and some purines (adenosine) may play a role in the regulation of mental processes, including mood and activity. In recent years, this has led to the formulation of the so-called purinergic concept of affective disorders.

Nucleotide receptors, which were discovered in the 1970s by the British researcher Geoffrey Burnstock, originally bore the name of purinergic receptors. When it was demonstrated that both purine and pyrimidine nucleotides were involved in their activation, the name was changed to "nucleotide receptors", which were divided into two groups: P1 and P2. P1 are the receptors whose agonist is a purine nucleoside, adenosine, while P2 receptors that are further sub-divided into P2X and P2Y are activated by nucleotides. P2X are ionotropic receptors, forming a channel in the cell membrane, activated by adenosine triphosphate (ATP). P2Y are metabotropic receptors, linked with G proteins (similarly to P1), activated by ATP, adenosine diphosphate (ADP), uridine triphosphate (UTP), uridine diphosphate (UDP), and UDP sugar derivatives (Barańska 2014).

Purinergic neurotransmission plays an important role both in a variety of physiological processes and in numerous pathological conditions. Purinergic receptors are widely distributed throughout the central nervous system, nerve cells and glial cells of the cerebral cortex, hypothalamus, basal ganglia, hippocampus and other parts of the limbic system (Burnstock 2008). Disorders in the purinergic system have been found in relation to many neuropsychiatric disorders, including bipolar disorder (BD) (Lopes *et al.* 2011).

Links between bipolar disorder and the dysfunction of the purinergic system were initially associated with irregularities in the uric acid itself. Uric acid is the end product of the purine metabolism and is formed with xanthine oxidase from xanthine and hypoxanthine. It has been shown that allopurinol, used in the treatment of gout, works by inhibiting the xanthine oxidase enzyme, by reducing the levels of uric acid. Patients experiencing a first episode of mania have elevated levels of uric acid, suggesting that the dysfunction of the purinergic system can occur already at an early stage of BD (Salvadore *et al.* 2010). A randomized double-blind placebo-controlled trial, involving patients with moderate to severe mania, demonstrated that adding allopurinol to lithium and haloperidol for a period of 8 weeks resulted in a greater reduction of agitation and manic symptoms as assessed with the use of the Young Mania Rating Scale, compared to the group that took the placebo. Allopurinol can therefore support the effect of lithium in the treatment of manic episodes in patients with BD (Akhondzadeh *et al.* 2006). The work of Machado-Vieira *et al.* (2008) aimed at evaluating the efficacy and tolerability of allopurinol and dipyridamole in combination with lithium in bipolar disorder in a randomized, double-blind trial involving hospitalized patients. This study demonstrated that the resulting remissions were significantly higher in the case of allopurinol, compared with dipyridamole or the placebo. Lithium on the other hand was not proven to be an effective anti-mania agent even in the placebo group. This suggests that combined with lithium, allopurinol is clinically effective and well-tolerated in episodes of mania, and can be used in treatment. There are no reports so far that would indicate that interventions aimed at lowering uric acid levels could have significant effects in the treatment of affective disorders.

Current research on the pathogenesis of affective disorders is focused, above all, on the irregularities of the purinergic system in receptors P1 and P2 (Ortiz *et al.* 2015). The activation of adenosine receptor P1 causes decreased neuronal excitability, reduced concentration of uric acid and inhibition of calcium-dependent release of excitatory neurotransmitters (Lopes *et al.* 2011). Experimental studies have shown that increased levels of adenosine caused by sleep deprivation and electroconvulsive treatment is linked to antidepressant activity (Lewin and Bleck 1981; Savelyev *et al.* 2012); lithium increases

the levels of adenosine by inhibiting the activity of ectonucleotidase (Oliveira Rda *et al.* 2011) whereas tricyclic antidepressants potentiate the impact of adenosine on the neurons of the cerebral cortex, exerting inhibitory activity (Stone and Taylor 1978; Phillis 1984). It has also been found that agonists of the adenosine system: cyclohexyladenosine (CHA) and (N6-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(2-methylphenyl)-ethyl] adenosine (DMPA) have an antidepressant effect in the forced swim test (Kaster *et al.* 2004).

A good deal of evidence has been gathered pointing to the significance of P2 receptors activated by extracellular ATP in the pathogenesis of bipolar disorder (Abbracchio and Burnstock 1998). Research by Gubert *et al.* (2013) analysed the role of the P2X7 receptor that mediates in the processes of apoptosis, proliferation, and release of pro-inflammatory cytokines, as well as in the mechanisms of neurotransmission and neuromodulation. The main role in the pathogenesis of BD may be played by the release of pro-inflammatory cytokines; the most important is the activation of the P2X7 receptor of microglia (Škaper *et al.* 2010; Stertz *et al.* 2013). The P2X7 receptor gene is located on chromosome 12q23-24, which is often described as a potential locus of affective disorders (Abkevich *et al.* 2003). The molecular-genetic study by Backlund *et al.* (2011) demonstrated the association of polymorphism rs1718119 of the P2RX7 gene with the cognitive symptoms of mania in patients with bipolar disorder. There is also evidence indicating the pathogenic role of the P2Y1 receptor in affective disorders. It is located on astrocytes and is responsible, among other things, for presynaptic calcium-dependent glutamate release (Hamilton *et al.* 2008). It has been demonstrated that the P2Y1 receptors of the neuronal cells play a role in anti-depressant and anxiolytic activity (Kittner *et al.* 2003). Experimental studies have shown that P2Y1 receptors play a role in motivational processes (Krugel *et al.* 2004).

Substances acting on the purinergic system may be applicable in the therapy of affective disorders. Apart from the data indicating an influence of allopurinol on the effectiveness of mood stabilizers, our greatest therapeutic hopes are now associated with the P2X receptor ligands (Ortiz *et al.* 2015).

Conclusions

Changes in the uric acid system gave grounds to Carl Lange's and John Cade's research and theories which contributed to the introduction of lithium to the therapy of affective disorders. In the twenty first century it was found that the purinergic system, with uric acid as its element, can play a role in the pathogenic and therapeutic mechanisms of affective disorders. The purinergic theory of affective disorders has now become one of the leading concepts in this area of research. ■

Stosowanie litu w chorobach afektywnych

Historia litu sięga początku świata, ponieważ był on jednym z pierwszych pierwiastków, które pojawiły się krótko po tzw. Wielkim Wybuchu (Big Bang) (Hawking 1990). Natomiast jako pierwiastek chemiczny lit został zidentyfikowany 200 lat temu przez szwedzkiego chemika Johanna Augusta Arfwedsona, pracującego w laboratorium Berzeliusa. Arfwedson otrzymał węglan litu z minerału petalitu występującego na szwedzkiej wyspie Utö (Arfwedson 1818). Choć pierwsze próby zastosowania litu w zaburzeniach psychicznych zostały podjęte w końcu XIX wieku, należy wspomnieć, że już w II wieku naszej ery rzymski lekarz Soranus z Efezu zalecał osobom z zaburzeniami nerwowymi picie alkalicznych wód mineralnych. Jak okazało się później, wody te zawierają znaczne ilości jonów litu (Rybakowski 2009).

Wprowadzenie litu do leczenia zaburzeń psychicznych, które miało miejsce w drugiej połowie XIX wieku, zostało poprzedzone kilkoma ważnymi wydarzeniami. W 1830 roku Frederick Wöhler dokonał syntezy mocznika, co stanowiło pierwsze laboratoryjne wytworzenie związku organicznego. Następnie chemicy wykazali, że sól moczanowa litu należy do najlepiej rozpuszczalnych moczanów. W roku 1843 angielski chirurg Alexander Ure stwierdził, że węglan litu może rozpuszczać kamienie w moczu (Ure 1843). Wszystko to doprowadziło do prób terapeutycznego zastosowania litu w leczeniu dny i innych schorzeń reumatycznych, w których dochodzi do powstania nadmiaru złogów moczanowych – zakładano możliwość rozpuszczania soli litu. Orędownikiem takiej kuracji był angielski lekarz Alfred Barling Garrod, ojciec Archibalda Garroda, autora koncepcji wrodzonych zaburzeń metabolicznych (*inborn errors of metabolism*). W roku 1886 duński lekarz Carl Georg Lange opublikował znakomitą rozprawę kliniczną na temat depresji okresowej, w której przedstawił biochemiczną teorię depresji postulującą patogenetyczne znaczenie nadmiaru kwasu moczowego w mózgu (Lange 1886). Uznanie depresji za „dnę” mózgu stanowiło podstawę dla jego prób terapeutycznego podawania soli litu u chorych na depresję. Przez kilkanaście lat lit w leczeniu depresji okresowej stosowali Carl Lange w swej praktyce lekarskiej w Kopenhadze oraz jego brat Fritz – u pacjentów szpitala psychiatrycznego w Middelfart.

Wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii wiąże się z eksperymentami australijskiego psychiatry Johna Cade’a z mocznikiem i moczanem litu u świnek morskich. W ich rezultacie Cade jako pierwszy podał węglan litu pacjentom w stanie maniakalnym, uzyskując spektakularne rezultaty terapeutyczne. Jego praca na ten temat opublikowana w „Medical Journal of Australia” jest przez wielu uważana za zwiastującą początek współczesnej psychofarmakologii (Cade 1949).

W nowoczesnej historii leczenia litem chorób afektywnych należy podkreślić rolę duńskiego psychiatry

Mogensa Schou, uznawanego za najwybitniejszego badacza i orędownika terapii litem. Schou po raz pierwszy przeprowadził badanie skuteczności litu w stanie maniakalnym z wykorzystaniem placebo oraz określił terapeutyczne stężenie litu w surowicy krwi (Schou i wsp. 1954). W 1963 roku brytyjski psychiatra Geoffrey Hartigan wykazał, że długotrwałe stosowanie litu działa profilaktycznie na nawroty maniakalne i depresyjne w chorobach afektywnych (Hartigan 1963), a lit stał się prototypem leku normotymicznego (*mood-stabilizing*). Profilaktyczne działanie litu zostało potwierdzone przez badaczy duńskich (Baastrup i Schou 1967) oraz w badaniach z zastosowaniem placebo przeprowadzonych w latach 1970–1973 w Danii, Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych (Schou i Thompsen 1976). Mimo wprowadzenia w ostatnich dekadach szeregu leków o działaniu normotymicznym, lit wciąż pozostaje lekiem pierwszego rzutu w profilaktyce nawrotów choroby afektywnej dwubiegunowej (Rybakowski 2011).

Lit nie tylko służy profilaktyce nawrotów chorób afektywnych, jest także skutecznym środkiem potencjalizującym działanie leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej. Korzystnego efektu można się spodziewać u co najmniej 50% pacjentów, zarówno w depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno-, jak i dwubiegunowej (De Montigny i wsp. 1981; Rybakowski i Matkowski 1992; Crossley i Bauer 2007). Spośród wszystkich obecnie stosowanych leków normotymicznych lit wykazuje najsilniejsze działanie zapobiegające zachowaniom samobójczym (Müller-Oerlinghausen i wsp. 1992). Baldessarini i wsp. (2006) wykazali, że ryzyko samobójstwa u pacjentów przyjmujących lit było pięciokrotnie niższe niż u stosujących inne leki.

Lit wykazuje również działanie przeciwwirusowe, głównie przeciw wirusom opryszczki (Skinner i wsp. 1980). Stosowany długotrwałe u pacjentów z chorobami afektywnymi powoduje zmniejszenie lub całkowite ustąpienie nawrotów opryszczki wargowej (Rybakowski i Amsterdam 1991). W ostatnich latach wiele danych wskazuje na możliwość neuroprotektynowego działania litu. Jego podstawą jest stymulacja przez lit aktywności czynnika neurotrofowego pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz hamowanie aktywności enzymu syntetazy kinazy glikogenowej (GSK), a także pobudzanie procesu neurogenezy (Rybakowski 2013). W badaniach obrazowych udokumentowano zwiększenie objętości istoty szarej struktur mózgowych u pacjentów leczonych litem (Hajek i Weiner 2016).

Wprowadzenie litu do terapii chorób afektywnych przez Carla Langego w XIX wieku i przez Johna Cade’a w XX wieku miało związek z ich badaniami nad kwasem moczowym i własnościami biologicznymi tej substancji, która jest końcowym metabolitem zasad purynowych. W ostatnich latach wykazano, że zarówno kwas moczowy, jak i niektóre puryny (np. adenozyzna) mogą odgrywać rolę w regulacji procesów psychicznych,

w tym nastroju i aktywności, co doprowadziło do sformułowania tzw. purynergicznej koncepcji chorób afektywnych. W niniejszym artykule przedstawione zostaną sylwetki dwóch wspomnianych badaczy, tj. Carla Langego i Johna Cade'a, którzy przyczynili się do wprowadzenia litu do terapii psychiatrycznej. Częścią tego procesu były badania nad rolą kwasu moczowego. Opisana zostanie również teoria purynergiczna chorób afektywnych w jej obecny kształcie.

Carl Lange



Rycina 1 Carl Georg Lange (1934–1900)

Carl Georg Lange (1834–1900), uważany za jednego z najwybitniejszych duńskich naukowców XIX wieku, urodził się w Vordingborgu, w rodzinie należącej do elity artystycznej i naukowej. Jego ojciec był profesorem edukacji na uniwersytecie w Kopenhadze. Carl Lange ukończył z wyróżnieniem wydział medyczny na uniwersytecie w Kopenhadze w roku 1859 i następnie przez ponad 40 lat zadziwiał swoją erudycją i aktywnością badawczą w wielu dziedzinach.

Jego dokonania w zakresie neurologii, psychologii i psychiatrii nie straciły aktualności do dnia dzisiejszego. Lange zajmował się także badaniami nad tyfusem i zapaleniem wsierdza, opisał przebieg gorączki reumatycznej, zajmował się działaniem kurary na układ nerwowy. W latach 1866–1873 opublikował wyniki swoich badań dotyczących ostrego porażenia opuszkowego, objawów związanych z guzami mózdzku, wykazał wtórne zwyrodnienie sznurów bocznych rdzenia kręgowego wywołane zapaleniem opon mózgowych, opisał pionierskie wyniki badań anatomiczno-klinicznych dotyczących przewlekłego zapalenia rdzenia kręgowego, wyodrębniając liczne zespoły z nim związane (Rybakowski 2016).

W roku 1885 Lange opublikował pracę *Om Sindsbævegeleser. Et Psyko-Fysiologisk Studie* (O emocjach. Studium psychofizjologiczne) stanowiącą studium zmian

naczynioruchowych oraz odruchów warunkowych w okresie stresu emocjonalnego (Lange 1885). Powyższa praca stanowiła podstawę do sformułowania przez Langego biologicznej (psychofizjologicznej) teorii emocji. W myśl tej teorii percepcja stanów emocjonalnych stanowi doświadczenie „obwodowych” zmian somatycznych w odpowiedzi na bodźce o znaczeniu emocjonalnym. Lange uważał, że reakcje emocjonalne regulowane są przez ośrodek naczynioruchowy mieszczący się w pniu mózgu. Ponieważ w tym samym czasie podobną koncepcję wysunął amerykański filozof i psycholog William James, teoria ta do dziś jest znana jako teoria emocji Jamesa–Langego. Należy jednak dodać, że spośród tych dwóch badaczy tylko Lange próbował opisać „mózgowy” element tworzenia się emocji (Rybakowski 2016).

W roku 1886 Carl Lange opublikował w Danii pracę na temat okresowych stanów depresyjnych *Om Periodiske Depressionstilstande og deres Patogenese* (Okresowe stany depresyjne i ich patogeneza), (Lange 1886). Dzieło powyższe zadziwia precyzją klinicznego opisu stanów depresyjnych, a wymieniane przez Langego objawy są zaskakująco zgodne z kryteriami diagnostycznymi depresji obowiązującymi na początku XXI wieku. Do objawów psychicznych depresji Lange zalicza smutny wyraz twarzy, poczucie ociężałości, zmęczenia, odrętwienie (skamienienie) emocjonalne, trudności w podejmowaniu inicjatywy oraz w wykonywaniu pracy umysłowej i fizycznej. Pacjenci podają utratę zainteresowań, niemożność cieszenia się życiem, niechęć i obawę przed kontaktami z ludźmi. Poczuciu apatii i pustki duchowej towarzyszy często nieokreślony lęk. Wśród objawów somatycznych występuje utrata łaknienia i masy ciała, różnorodne objawy bólowe (najczęściej bóle głowy i bóle krzyża), napady gorąca i zimna, nadmierne pocenie. Sen jest niespokojny, niedający wypoczynku, występują przykre sny i wczesne budzenie, a najgorsze są godziny zaraz po obudzeniu. Lange zwrócił istotną uwagę na okołodobowe wahania nastroju u chorych na depresję – pogorszenie samopoczucia w godzinach rannych i poprawa w godzinach wieczornych. Interesujący jest fakt, że Lange nie podaje występowania objawów maniakalnych, choć nie wydaje się możliwe, aby objawy takie nie występowały przynajmniej u części jego pacjentów. Obok podanej powyżej okresowości okołodobowej dużo miejsca Lange poświęcił okresowości przebiegu choroby. Według niego okresy (epizody) depresji trwają zwykle 3–6 miesięcy, ale mogą być zarówno krótsze, jak też trwać kilka lat. Często epizod depresji pojawia się bez czynników wyzwalających i może też występować spontaniczna remisja. Lange uważał również, że gdy choroba rozpoczęła się we wcześniejszym okresie życia, występuje tendencja do większej liczby nawrotów. Z wiekiem nawroty stają się częstsze i bardziej regularne, występując najczęściej wiosną i jesienią.

Carl Lange wysunął koncepcję biochemiczną patogenezy depresji, według której choroba ta jest spowodowana nadmiarem kwasu moczowego w układzie nerwowym,

a więc depresja stanowi swego rodzaju „dnę” mózgu. Już było wiadomo, że sól moczanowa litu należy do najlepiej rozpuszczalnych moczanów, co stanowiło przesłankę do wprowadzenia soli litu do leczenia dny i innych schorzeń reumatycznych w sytuacjach, w których podejrzewano, że istnieje nadmiar złogów moczanowych. Wychodząc z tego założenia, Lange podjął próby stosowania soli litu w leczeniu swoich pacjentów. Podawał im, podobnie jak czynią to psychiatrzy w XXI wieku, węglan litu w postaci proszku, 8–40 mmoli na dobę, w 3–4 dawkach. Według Felbera (1987) w okresie 20 lat praktyki leczeniem takim mógł objąć nawet 2000 pacjentów. Jego brat, Fritz Lange, dyrektor azylu psychiatrycznego Middelfart, również stosował sole litu w celach terapeutycznych u pacjentów tego szpitala (Schioldann 2011). Tak więc bracia Lange mogą być uważani za ojców założycieli systematycznego leczenia litem chorób afektywnych.

John Cade



Rycina 2 John Frederick Cade (1912–1980)

John Frederick Cade (1912–1980), któremu zawdzięczamy wprowadzenie litu do współczesnej psychiatrii, urodził się w Murtoa, w stanie Victoria w Australii. Jego ojciec, David Cade, do chwili wybuchu I wojny światowej sprawował tam funkcję lekarza rodzinnego. Jednak stres związany z przeżyciami wojennymi sprawił, że zrezygnował z prowadzonej praktyki i rozpoczął pracę w Departamencie Higieny Zdrowia Psychicznego, nadzorując liczne szpitale psychiatryczne stanu Victoria. W ten sposób John Cade od najmłodszych lat zapoznawał się ze specyfiką opieki psychiatrycznej oraz potrzebami objętej nią pacjentów. W 1928 roku z wyróżnieniem ukończył studia medyczne na Scotch College w Melbourne i rozpoczął pracę w tamtejszych szpitalach. W czasie II wojny światowej, John Cade, podobnie jak wcześniej ojciec, zgłosił się do służby, pełniąc nie tylko rolę psychiatry, ale i chirurga wojskowego. Dostał się do niewoli

japońskiej – do więzienia Changi, a pobyt w nim istotnie zaważył na jego dalszych poczynaniach. Obserwując zachowanie innych jeńców, dokonał wielu przemyśleń na temat możliwych przyczyn chorób psychicznych (Ironsides 1993; Cole i Parker 2012).

Po II wojnie światowej John Cade pracował krótko w szpitalu w Heidelbergu, po czym powrócił do Melbourne. To właśnie w tym mieście w Bundoora Repatriation Mental Hospital, w nieużywanej przez nikogo kuchni, rozpoczął badania nad biologicznymi przyczynami zaburzeń psychicznych, a jego obiektem doświadczalnym były świnki morskie. Cade stwierdził, że mocz chorych będących w stanie maniakalnym wykazywał szczególną toksyczność dla świnek morskich. Doszedł do wniosku, że prawdopodobnie u takich chorych występuje nadmiar moczanów i dla weryfikacji tej hipotezy należałoby podać świnkom „czystą” sól moczanową, najlepiej w postaci dobrze rozpuszczalnego moczanu litu. Z wielkim zdumieniem zaobserwował, że po podaniu moczanu litu następowało wyraźne zmniejszenie objawów toksyczności i uspokojenie zwierząt. Co więcej, okazało się, że podobny efekt, czyli uspokojenie i zapadnięcie w stan podobny do letargu, można było uzyskać po podaniu węglanu litu. Wskazywało to wyraźnie na działanie jonu litu na zachowanie zwierząt. W dalszym etapie swych dociekań Cade przeprowadził eksperyment kliniczny na sobie samym – zażywał węglan litu. Gdy okazało się, że nie doprowadziło to do zatrucia, zdecydował się na podanie węglanu litu 10 chorym z ostrymi i przewlekłymi stanami maniakalnymi. Rezultaty były nadspodziewanie dobre. Chociaż nie można było wykluczyć spontanicznej remisji u niektórych chorych z ostrymi objawami manii, na uwagę zasługiwała istotna poprawa zaobserwowana u pacjentów, u których objawy maniakalne utrzymywały się przez wiele miesięcy (Rybakowski 2009).

Publikacja *Lithium salts in the treatment of psychotic excitement*, w której psychiatra opisał niezwykle wyniki prowadzonych przez siebie badań, została zamieszczona w „Medical Journal of Australia” w 1949 roku (Cade 1949). Zafascynowany uzyskanymi rezultatami Cade pisał w artykule: „Nie ulega wątpliwości, że poprawa u pacjentów w stanie maniakalnym postępowała równoległe z leczeniem (litem) i że kryterium to było spełnione zarówno u pacjentów z przebiegiem przewlekłym, podoстрыm, jak i z niedawnym początkiem choroby... Efekt u pacjentów z czystym pobudzeniem psychotycznym, tj. prawdziwymi napadami manii, był tak specyficzny, że można nawet spekulować, czy w etiologii choroby nie ma znaczenia niedobór litu w organizmie”. Powyższa publikacja Cade’a może być uznana za udokumentowanie wprowadzenia litu do współczesnej terapii psychiatrycznej. Uważa się również, że wyznaczyła ona początek nowoczesnej psychofarmakologii klinicznej, poprzedzając o 3 lata pierwszą publikację francuską dotyczącą zastosowania leku neuroleptycznego (przeciwpsychotycznego), jakim była chlorpromazyna (Delay i wsp. 1952).

Cole i Parker (2012) zwracają uwagę na odważną decyzję Cade'a dotyczącą zastosowania litu u 10 chorych ze stanami maniakalnymi, łączącą znakomite cechy zarówno klinicysty, jak i badacza. Z punktu widzenia współczesnej medycyny opartej na dowodach akt ten stanowiłby pogwałcenie wszystkich zasad „dobrej praktyki klinicznej”. Wydaje się jednak, że to, iż lit jest dzisiaj jednym z głównych środków farmakologicznych w psychiatrii, stanowi również zasługę duńskiego badacza Mogensa Schou, a jego determinacja w badaniach nad litem mogła być częściowo uwarunkowana tym, że w jego rodzinie były osoby z chorobą afektywną dwubiegunową.

W 1952 roku John Cade został powołany na stanowisko superintendenta szkoły klinicznej w Royal Park Hospital, którą to funkcję pełnił aż do przejścia na emeryturę w 1977 roku. Dwa lata później, na wniosek Urzędu Higieny Psychiczej, odwiedził Wielką Brytanię, gdzie przez okres sześciu miesięcy wizytował różne instytucje psychiatryczne. Po powrocie wprowadził do australijskiego leczenia wiele nowoczesnych rozwiązań i na wzór europejski starał się zastąpić autorytarny stosunek do pacjentów podejściem bardziej zindywidualizowanym, włączając w to również terapię grupową. Zaniepokojony liczbą wypadków związanych z alkoholem, wspierał także leczenie uzależnień, a obserwując przebieg i skutki choroby alkoholowej, zaproponował stosowanie dużych dawek tiaminy w leczeniu alkoholizmu. W latach 1969–1970 sprawował funkcję przewodniczącego The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists. W roku 1974 za badania nad litem otrzymał, wraz z Mogensem Schou z Danii, prestiżową nagrodę Kittay International Award (Ironside 1993).

Początek XXI wieku przyniósł upamiętnienie odkrycia Johna Cade'a w teatrze i filmie. W 2003 roku została wystawiona w Sydney sztuka teatralna pt. *Dr Cade*, do której scenariusz napisał Neil Cole, były minister sprawiedliwości stanu Wiktorii w Australii, stosujący lit w celach terapeutycznych we własnych zaburzeniach. W 2004 roku powstał film dokumentalny pt. *Troubled Minds: The Lithium Revolution* oparty na wywiadach z synami Johna Cade'a oraz z jego pacjentami i innymi osobami z jego otoczenia. Film zdobył nagrodę The International Vega Awards za treści popularnonaukowe (Rybakowski 2009).

Amerykański specjalista od choroby afektywnej dwubiegunowej Terrence Ketter zaproponował, aby klasycznej postaci choroby (tzw. chorobie afektywnej dwubiegunowej typu I) nadać nazwę „choroba Cade'a” (ang. *Cade's disease*) dla uczczenia pamięci człowieka, który wprowadził pierwszy skuteczny w tej chorobie środek terapeutyczny (Ghaemi i wsp. 2002).

również znaczny udział w badaniach Johna Cade'a, przez wiele lat uważana była za nieopartą dowodami empirycznymi. Ostatnie lata zdają się jednak dostarczać nowych danych w tym zakresie. Kwas moczowy jest końcowym metabolitem zasad purynowych pochodzących z pokarmu, syntezy *de novo* oraz rozpadu endogennych kwasów nukleinowych. Wykazano, że zarówno kwas moczowy, jak i niektóre puryny (np. adenozyne) mogą odgrywać rolę w regulacji procesów psychicznych, w tym nastroju i aktywności. Doprowadziło to do sformułowania w ostatnich latach tzw. purynergicznej koncepcji chorób afektywnych.

Receptory nukleotydydowe, które zostały odkryte w latach 70. ubiegłego wieku przez brytyjskiego badacza Geoffreya Burnstocka, pierwotnie nosiły nazwę receptorów purynergicznych. Kiedy wykazano, że w ich aktywacji biorą udział zarówno nukleotydy purynowe, jak i pirymidynowe, nazwę zmieniono na „receptory nukleotydydowe” i podzielono je na dwie grupy: P1 i P2. Receptory P1 to receptory, których agonistą jest nukleozyd purynowy, adenozyne, podczas gdy receptory P2, dalej podzielone na podgrupy P2X i P2Y są aktywowane przez nukleotydy. Receptory P2X to receptory jonotropowe, tworzące kanał w błonie komórkowej, aktywowane przez trifosforan adenozyne (ATP). Receptory P2Y to receptory metabotropowe, związane z białkami G (podobnie jak P1), aktywowane przez ATP, difosforan adenozyne (ADP), trifosforan urydyny (UTP), difosforan urydyny (UDP) i cukrowe pochodne UDP (Barańska 2014).

Przebieżność purynergiczna odgrywa ważną rolę zarówno w rozmaitych procesach fizjologicznych, jak i w licznych stanach patologicznych. Receptory purynergiczne są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym, w komórkach nerwowych i glicyowych kory mózgowej, podwzgórza, jąder podstawy, hipokampa i innych części układu limbicznego (Burnstock 2008). Zaburzenia w zakresie układu purynergicznego stwierdzono w odniesieniu do licznych zaburzeń neuropsychiatrycznych, w tym również choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) (Lopes i wsp. 2011).

Powiązania pomiędzy ChAD a dysfunkcją układu purynergicznego wiązano początkowo z zaburzeniami w zakresie samego kwasu moczowego. Kwas moczowy jest końcowym produktem przemiany puryn i jest wytwarzany przy udziale oksydazy ksantynowej z ksantyny i hipoksantyny. Wykazano, że allopurinol, stosowany w leczeniu dny moczanowej, działa przez hamowanie enzymu oksydazy ksantynowej, redukując poziom kwasu moczowego. Pacjenci z pierwszym epizodem manii mają podwyższony poziom kwasu moczowego, co wskazuje, że dysfunkcja układu purynergicznego może występować już na wczesnym etapie ChAD (Salvadore i wsp. 2010). W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo, obejmującym pacjentów z manią (umiarkowaną do ciężkiej), wykazano, że dołączenie allopurinolu do litu i haloperidolu, stosowanych przez 8 tygodni,

Purynergiczna koncepcja chorób afektywnych

Idea patogenetycznej roli kwasu moczowego, będąca podstawą zastosowania litu przez Carla Langego i mająca

spowodowało większą redukcję pobudzenia i objawów maniakalnych, ocenianych przy użyciu Young Mania Rating Scale w porównaniu grupą, której podawano placebo. Allopurinol może więc wspierać działanie litu w leczeniu epizodów manii u pacjentów z ChAD (Akhondzadeh i wsp. 2006). Z kolei praca Machado-Vieiry i wsp. (2008) miała na celu ocenę skuteczności i tolerancji allopurinolu i dipirydamolu w połączeniu z litem w chorobie afektywnej dwubiegunowej w badaniu randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u hospitalizowanych pacjentów. Wyniki pracy wykazały, że uzyskane remisje były istotnie wyższe w wypadku allopurinolu w porównaniu z dipirydamolem i placebo ($p = 0,008$). Z kolei lit nie wykazał znaczącej skuteczności przeciwmaniakalnej nawet w grupie placebo. Sugeruje to, że allopurinol jest klinicznie efektywny i dobrze tolerowany wraz z litem w epizodach manii i może być wykorzystany w leczeniu. Dotychczas nie ma innych doniesień wskazujących, aby interwencje obniżające poziom kwasu moczowego miały istotny wpływ na przebieg chorób afektywnych.

Obecne badania dotyczące patogenezy chorób afektywnych skupiają się przede wszystkim na nieprawidłowości układu purynergicznego w zakresie receptorów P1 i P2 (Ortiz i wsp. 2015). Aktywacja receptora adenozynowego P1 powoduje osłabienie pobudliwości neuronalnej, zmniejszenie stężenia kwasu moczowego i hamowanie zależnego od wapnia uwalniania neuroprzekaźników pobudzających (Lopes i wsp. 2011). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zwiększenie poziomu adenozyny przez deprywację snu oraz zabiegi elektrostrząsowe ma związek z działaniem przeciwdepresyjnym (Lewin i Bleck 1981; Savelyev i wsp. 2012), lit zwiększa poziom adenozyny poprzez hamowanie aktywności ektonukleotydyazy (Oliveira Rda i wsp. 2011), a trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne potencjalizują działanie adenozyny na neurony kory mózgu, wywierając działanie hamujące (Stone i Taylor 1978; Phillis 1984). Stwierdzono również, że agoniści układu adenozynowego: cyclohexyloadenozyna (CHA) oraz (N6-[2-(3,5-di-metoksyfenilo)-2-(2-metylofenilo)-etylo] adenozyna (DMPA) wywierają działanie przeciwdepresyjne w teście wymuszonego pływania (Kaster i wsp. 2004).

Zgromadzono również wiele dowodów wskazujących na znaczenie w patogenezie ChAD receptorów P2,

aktywowanych przez pozakomórkowy ATP (Abbracchio i Burnstock 1998). W pracy Gubert i wsp. (2013) przedstawiono rolę receptora P2X7, który pośredniczy w procesach apoptozy, proliferacji i uwalnianiu cytokin prozapalnych, jak również w mechanizmach neuroprzekaźnictwa i neuromodulacji. Główne znaczenie w patogenezie ChAD może mieć uwalnianie cytokin prozapalnych, przy czym najistotniejsza jest tutaj aktywacja receptora P2X7 mikrogleju (Skaper i wsp. 2010; Stertz i wsp. 2013). Gen receptora P2X7 jest zlokalizowany na chromosomie 12q23-24, który opisuje się jako potencjalny locus dla chorób afektywnych (Abkevich i wsp. 2003). W badaniu molekularno-genetycznym Backlund i wsp. (2011) wykazali u pacjentów z ChAD asocjację polimorfizmu rs1718119 genu *P2RX7* z poznanymi objawami stanu maniakalnego. Istnieją również dane wskazujące na patogenetyczną rolę w chorobach afektywnych receptora P2Y1. Znajduje się on na astrocytach, odpowiada m.in. za presynaptyczne wydzielanie glutaminianu zależne od wapnia (Hamilton i wsp. 2008). Wykazano, że receptory P2Y1 komórek neuronalnych mają znaczenie w działaniu przeciwdepresyjnym i anksjolitycznym (Kittner i wsp. 2003). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że receptory P2Y1 odgrywają rolę w procesach motywacyjnych (Krugel i wsp. 2004).

Substancje działające na układ purynergiczny mogą znaleźć zastosowanie w terapii chorób afektywnych. Obok danych wskazujących na wpływ allopurinolu na skuteczność leków normotymicznych największe nadzieje terapeutyczne wiąże się z ligandami receptora P2X (Ortiz i wsp. 2015).

Podsumowanie

Zmiany w zakresie układu kwasu moczowego legły u podstaw badań i koncepcji Carla Langego i Johna Cade'a, które przyczyniły się do wprowadzenia litu do terapii chorób afektywnych. W XXI wieku okazało się, że układ purynergiczny, którego elementem jest kwas moczowy, może odgrywać rolę w mechanizmach patogenetycznych i terapeutycznych chorób afektywnych. Teoria purynergiczna chorób afektywnych staje się obecnie jedną z wiodących koncepcji w tym zakresie. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted

to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Wkład autorów / Authors' contributions: Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy / Authors have equal contributions to the article

Piśmiennictwo / References

1. Abbracchio MP, Burnstock G. Purinergic signalling: pathophysiological roles. *Jpn J Pharmacol* 1998; 78: 113–145.
2. Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH *et al.* Predisposition locus for major depression at chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1271–1281.
3. Akhondzadeh S, Milajerdi MR, Amini H, Tehrani-Doost M. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 2006; 8:485–489.
4. Arfwedson A. Untersuchungen einiger bei der Eisen Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali. *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* 1818; 22, 93–120.
5. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depression and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 162–172.
6. Backlund L, Nikamo P, Hukic DS, Ek IR, Traskman-Bendz L, Landen M *et al.* Cognitive manic symptoms associated with the P2rx7 gene in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011; 13: 500–508.
7. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompilli M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8: 625–639.
8. Barańska J. Receptory nukleotydowe – struktura i funkcja, historia i perspektywy. *Postępy Biochem* 2014; 60: 424–437.
9. Burnstock G. Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 575–90.
10. Cade JFK. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 36: 349–352.
11. Cole N, Parker G. Cade's identification of lithium for manic-depressive illness—the prospector who found a gold nugget. *J Nerv Ment Dis* 2012; 200: 1101–1104.
12. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 935–940.
13. De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant nonresponders. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 262–256.
14. Delay J, Deniker P, Harl J-M. Utilisation en therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale elective. *Ann Med Psychol* 1952; 110: 112–131.
15. Felber W. Die Lithiumprophylaxe der Depression vor 100 Jahren – ein genialem Irrtum. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 1987; 55: 141–144.
16. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 125–134.
17. Gubert C, Fries GR, Wollenhaupt de Agular B, Rosa AR, Busnello JV, Ribeiro L *et al.* The P2X7 purinergic receptor as a molecular target in bipolar disorder. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2013; 8: 1–7.
18. Hamilton N, Vayro S, Kirchhoff F, Verkhratsky A, Robbins J, Gorecki DC *et al.* Mechanisms of ATP- and glutamate-mediated calcium signaling in white matter astrocytes. *Glia* 2008; 56: 734–49.
19. Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 810–814.
20. Hawking SW. Krótka historia czasu. Od Wielkiego Wybuchu do czarnych dziur. Wydawnictwo Alfa, Warszawa 1990.
21. Hajek T, Weiner MW. Neuroprotective effect of lithium in human brain? Food for thought. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: online.
22. Ironside W. Cade, John Frederick Joseph (1912–1980). *Australian Dictionary of Biography*, Canberra 1993.
23. Kaster MP, Rosa AO, Rosso MM, Goulart EC, Santos AR, Rodrigues AL. Adenosine administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of A1 and A2A receptors. *Neurosci Lett* 2004; 355: 21–4.
24. Kittner H, Franke H, Fischer W, Schultheis N, Krugel U, Illes P. Stimulation of P2Y1 receptors causes anxiolytic-like effects in the rat elevated plus-maze: implications for the involvement of P2Y1 receptor-mediated nitric oxide production. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 435–44.
25. Krugel U, Spies O, Regenthal R, Illes P, Kittner H. P2 receptors are involved in the mediation of motivation-related behavior. *Purinergic Signal* 2004; 1: 21–9.
26. Lange C. *Om Periodiske Depressionstilstande og deres Patogenese*. Copenhagen, Lund 1886.
27. Lange CG. *Om Sindsbevægelser*. Et Psyko-Fysiologisk Studie. Copenhagen, Lund 1885.
28. Lewin E, Bleck V. Electroshock seizures in mice: effect on brain adenosine and its metabolites. *Epilepsia* 1981; 22: 577–81.
29. Lopes LV, Sebastião AM, AM, Ribeiro JA. Adenosine and related drugs in brain diseases: present and future in clinical trials. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 1087–1101.
30. Machado-Vieira RI, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G I *wsp.* A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1237–45.
31. Müller-Oerlinghausen B., Müser-Causemann B., Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992; 25: 261–270.
32. Oliveira Rda L, Seibt KJ, Rico EP, Bogo MR, Bonan CD. Inhibitory effect of lithium on nucleotide hydrolysis and acetylcholinesterase activity in zebrafish (*Danio rerio*) brain. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 651–7.
33. Ortiz R, Ulrich H, Zarate CA, Machado-Vieira R. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Prog Neuropsychopharmacol Biological Psychiatry* 2015; 57: 117–131.
34. Phillis JW. Potentiation of the action of adenosine on cerebral cortical neurones by the tricyclic antidepressants. *Br J Pharmacol* 1984; 83: 567–75.
35. Rybakowski J, Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2: 161–165.
36. Rybakowski J. Carl Georg Lange (1834–1900) – prekursor neurobiologicznej teorii emocji i leczenia litem chorób afektywnych. W: Na drogach i bezdrożach historii psychologii. Tom 5. Rzepa T, Domański CW (red.). Wydawnictwo UMCS, Lublin 2016; 81–91.
37. Rybakowski J. *Oblicza choroby maniakalno-depresyjnej*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2009.
38. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43–47.
39. Rybakowski JK. Lithium in neuropsychiatry: a 2010 update. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 340–348.
40. Rybakowski JK. Lithium neuroprotective effect. W: *Encyclopedia of Metalloproteins*. Kretsinger RH, Uversky VN, Permyakov EA (red.). Springer, New York, 2013; 1217–1222.

41. Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO *et al*. Increased uric acid levels in drug-naive subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 819–821.
42. Savelyev SA, Rantamaki T, Rytkonen KM, Castren E, Porkka-Heiskanen T. Sleep homeostasis and depression: studies with the rat clomipramine model of depression. *Neuroscience* 2012; 212: 149–58.
43. Schioldann J. 'On periodical depressions and their pathogenesis' by Carl Lange (1886). *History of Psychiatry* 2011; 22: 108–130.
44. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250–260.
45. Schou M, Thompsen K. Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. W: *Lithium Research and Therapy*. Johnson FN (red.). Academic Press, London, 1976: 63–84.
46. Skaper SD, Debetto P, Giusti P. The P2X7 purinergic receptor: from physiology to neurological disorders. *FASEB J* 2010; 24: 337–45.
47. Skinner GRB, Hartley C, Buchan A, Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168: 258–265.
48. Stertz L, Magalhaes PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Curr Opin Psychiatry* 2013; 26: 19–26.
49. Stone TW, Taylor DA. Antagonism by clonidine of neuronal depressant responses to adenosine, adenosine-5'-monophosphate and adenosine triphosphate. *Br J Pharmacol* 1978; 64: 369–74.
50. Ure A. Observation and researches upon a new solvent for stone in the bladder. *Pharmaceutical Journal and Transactions* 1843; 3: 71–74.