



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ
Η ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΟΛΙΚΗΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ

Ευάγγελος-Ίων Παπάζογλου
Χημικός

Επιβλέπων καθηγητής : Γιώργος Λεονταρίτης

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2020

Η έγκριση του μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης (ΜΔΕ) από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Στους γονείς μου, τον αδερφό και την αδερφή μου

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή	8
1.1.1 Υγεία	8
1.1.2 Συναισθηματικές διαταραχές και διπολική διαταραχή	9
1.2 Ιστορική αναδρομή	9
1.3 Ταξινόμηση της διπολικής διαταραχής.....	11
1.3.1 Μανία	12
1.3.2 Κατάθλιψη.....	12
1.4 Παθογένεια της διπολικής διαταραχής	13
1.5 Επιδημιολογικά δεδομένα	14
2.1 Η νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής	16
2.1.1 Θεωρία των βιογενών αμινών ή μονοαμινών	18
2.1.2 Γλουταμικό οξύ (Glu).....	21
2.1.3 Σηματοδοτικό μονοπάτι Akt – GSK-3	22
2.1.4 Πρωτεϊνική κινάση C (PKC).....	23
2.1.6 Η υπόθεση εξάντλησης της ινοσιτόλης και ο ρόλος του Ca ²⁺ στην ΔΔ.....	25
2.1.7 Ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS)	27
2.1.8 Μιτοχόνδρια.....	27
2.1.9 Νευροτροφική υπόθεση και BDNF	28
2.2 Γενετικοί παράγοντες της διπολικής διαταραχής.....	30
2.2.1 CACNA1C	30
2.2.2 BDNF	31
2.2.3 ANK3	31
2.2.4 SLC6A4/5-HTTLPR.....	32
2.2.5 TPH2.....	33
2.2.6 COMT	33
2.2.7 MTHFR	34
2.2.8 GSK-3β	34
2.2.9 DAOA	34
3. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής	36
3.1 Λίθιο	36
3.1.1 Ιστορική αναδρομή του λιθίου	37
3.1.2 Τα πειράματα του John Cade	38
3.1.3 Μοριακοί μηχανισμοί	39

3.1.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα του λιθίου	44
3.2	Βαλπροϊκό οξύ.....	45
3.2.1	Ιστορική αναδρομή του βαλπροϊκού οξέος.....	45
3.2.2	Το βαλπροϊκό οξύ ως ισορροπιστής της διάθεσης.....	46
3.2.3	Μοριακοί μηχανισμοί.....	46
3.2.4	Ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα του βαλπροϊκού	48
3.3	Καρβαμαζεπίνη	49
3.3.1	Ιστορική αναδρομή της καρβαμαζεπίνης	49
3.3.2	Μοριακοί μηχανισμοί	50
3.4	Άλλα φάρμακα για τη διπολική διαταραχή	51
3.4.1	Λαμοτριγίνη.....	51
3.4.2	Τυπικά αντιψυχωσικά	52
3.4.3	Άτυπα αντιψυχωσικά	53
3.4.4	Εναλλακτικά φάρμακα, συμπληρώματα και η ψυχοκοινωνική πλευρά της θεραπείας της διπολικής διαταραχής.....	53
3.5	Φαρμακογονομική και εξατομικευμένη θεραπεία.....	54
4.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	57
5.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	609
6.	ABSTRACT	60
7.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

1. Εισαγωγή

1.1.1 Υγεία

Η υγεία είναι η κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας (World Health Organization, 1946). Ο ορισμός αυτός έδειξε για πρώτη φορά πως η απουσία κάποιας ασθένειας ή αναπηρίας δεν είναι αρκετή για να χαρακτηρίσει έναν άνθρωπο υγιή. Η υγεία χωρίζεται σε τρεις εξίσου σημαντικές κατηγορίες, τη σωματική, την ψυχική και την πνευματική. Ενώ η σωματική ασθένεια έχει πιο εμφανή ορισμό και σχετίζεται με τη δυσλειτουργία κάποιου οργάνου ή συστήματος, η ψυχική ασθένεια ορίζεται ως μια κατάσταση που το άτομο που πάσχει από αυτή χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία στη σκέψη, τη διάθεση, την αντίληψη και τη μνήμη. Οι ψυχικές ασθένειες ταξινομούνται σε δυο μεγάλες κατηγορίες, με τα χαρακτηριστικά που τις διέπουν.

Οι *ψυχώσεις* ορίζονται ως μείζονες διαταραχές όπου το άτομο που πάσχει αντιμετωπίζει σημαντικό πρόβλημα στο να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις της καθημερινής ζωής. Το άτομο που πάσχει, έχει σοβαρή διατάραξη της σκέψης, των συναισθημάτων, της επικοινωνίας και συχνά εμφανίζει ψευδαισθήσεις και απώλεια επαφής με την πραγματικότητα. Σημαντικός παράγοντας που δυσχεραίνει την κατάσταση είναι η έλλειψη επίγνωσης του ασθενή ότι νοσεί, με αποτέλεσμα να καθιστά ακόμα πιο δύσκολη την αντιμετώπιση και τη θεραπεία.

Οι *νευρώσεις* είναι μια πιο ήπια μορφή ψυχικής διαταραχής που δεν προκαλεί σε μεγάλη έκταση πτώση και δυσλειτουργία. Στην περίπτωση των νευρώσεων υπάρχει επίγνωση του ατόμου ότι νοσεί σε αντίθεση με τις ψυχώσεις, κάνοντας την διαταραχή πιο διαχειρίσιμη. Κλασικό παράδειγμα είναι οι αγχώδεις διαταραχές ή η ήπια κατάθλιψη. (International Classification of Mental and Behavioral Disorders, ICMBD)

Οι ψυχικές διαταραχές περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα προβλημάτων με διαφορετικά συμπτώματα. Ωστόσο, γενικά χαρακτηρίζονται από έναν συνδυασμό ανώμαλων σκέψεων, συναισθημάτων, συμπεριφοράς και σχέσεων με άλλους. Παραδείγματα είναι η σχιζοφρένεια, η κατάθλιψη, η διπολική διαταραχή, οι διανοητικές αναπηρίες και οι διαταραχές λόγω της κατάχρησης ναρκωτικών.

Οι περισσότερες από αυτές τις διαταραχές μπορούν να αντιμετωπιστούν με επιτυχία. Συμπερασματικά, οι ασθενείς ψυχικών διαταραχών χρήζουν θεραπευτικής παρέμβασης όταν οι μεταβολές είναι αρκετά σοβαρές ώστε να διαταράσσουν την φυσιολογική λειτουργία τους, τόσο συναισθηματικά, όσο και κοινωνικά (Roberto M .Julien, 2003). Βέβαια, θα πρέπει να καταλάβουμε τι είναι αυτό το οποίο ονομάζουμε συναίσθημα, για να αντιληφθούμε παράλληλα την ομαλή και τη διαταραγμένη κατάσταση κάθε ανθρώπου που το βιώνει (Barlow & Durand, 2001).

1.1.2 Συναισθηματικές διαταραχές και διπολική διαταραχή

Η συναισθηματική διάθεση ορίζεται ως ο συναισθηματικός τόνος που βιώνεται εσωτερικά και σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά ενός ατόμου. Η κατανόηση μιας συναισθηματικής διαταραχής απαιτεί τον διαχωρισμό της συναισθηματικής διάθεσης από το συναίσθημα, που αποτελεί την τελική εξωτερική έκφραση. Χαρακτηριστικό είναι πως η εξωτερική έκφραση ενός καταθλιπτικού ή μανιακού ασθενή δεν είναι πάντα καταθλιπτική ή ευφορική (Bennett, 2010).

Η ψυχιατρική διαταραχή που θα μας απασχολήσει σε αυτήν την εργασία είναι η διπολική διαταραχή. Η διπολική διαταραχή είναι μια ψυχική νόσος και αναφέρεται ως μια διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που παρουσιάζει την ιδιαιτερότητα της εναλλαγής μεταξύ δύο καταστάσεων, γεγονός που την καθιστά ξεχωριστής σημασίας (Χριστοδούλου και συν., 2004). Χαρακτηρίζεται ως «διπολική» γιατί βασίζεται πάνω σε δύο διαμετρικά αντίθετες ψυχιατρικές παθήσεις. Η διπολική διαταραχή (ΔΔ), λοιπόν, χαρακτηρίζεται από επεισόδια μανίας ή υπομανίας και κατάθλιψης και μια κατάσταση ευεξίας μεταξύ των επεισοδίων, που ονομάζονται «ευθυμία» (American Psychiatric Association, 2000). Η καταθλιπτική φάση της διπολικής διαταραχής είναι συχνά αδιαχώριστη από την μείζονα κατάθλιψη, αντιθέτως στη φάση της μανίας, η οποία πρέπει να διαρκέσει τουλάχιστον μια εβδομάδα για να πληροί τα κριτήρια του DSM, η διάθεση μπορεί να είναι διεγερμένη διαχυτική ή ευερέθιστη (Barlow & Durand, 2001).

1.2 Ιστορική αναδρομή

Γραπτά που έχουν σωθεί από διαφορετικούς πολιτισμούς υποδηλώνουν ότι οι συναισθηματικές διαταραχές προϋπήρχαν και συνόδευαν τον άνθρωπο από την αρχή της ιστορίας του. Συγκεκριμένα, πέρα από αρχαία ελληνικά κείμενα, αναφορές υπάρχουν και σε σουμερικά και αιγυπτιακά διασωθέντα έγγραφα, καθώς και σε κείμενα της Παλαιάς Διαθήκης. Είναι πολύ σημαντικό, λοιπόν, να αναγνωρίσουμε ότι οι ψυχιατρικές παθήσεις δεν είναι ασθένειες του σύγχρονου κόσμου.

Επεισόδια που οι σύγχρονοι ψυχολόγοι θα χαρακτήριζαν ως επεισόδια που θα υποδήλωναν μια ψυχική διαταραχή, παλαιότερα έτειναν να αποδίδονται σε καταλήψεις από «κακά πνεύματα» ή να παίρνουν άλλες μοιρολατρικές αποδόσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι αυτό της Παλαιάς Διαθήκης που περιγράφει τον βασιλιά Σαούλ σε μια κατάσταση ψύχωσης, να σκίζει τα ρούχα του δημόσια και στη συνέχεια, αφού περνά από διάφορες κρίσεις με εναλλασσόμενες εξάρσεις και καταθλιπτικές συμπεριφορές, τελικά να αυτοκτονεί. Σε κείμενα του 8ου αιώνα π.Χ. και συγκεκριμένα στην Ιλιάδα του Ομήρου, περιγράφονται επεισόδια μείζουσας κατάθλιψης όπως η αυτοκτονία του Αίαντα ή ο ανεξέλεγκτος θυμός του Αχιλλέα για τον Αγαμέμνονα (Τσιαντής, 1994).

Ο Άρετος της Καππαδοκίας, ένας Έλληνας γιατρός του 1ου αιώνα, είναι πρώτος που φαίνεται να περιέγραψε τη διπολική διαταραχή ως δύο σκέλη της ίδιας πάθησης. Παρατήρησε, λοιπόν, ότι πολλοί ασθενείς του είχαν τόσο καταθλιπτικές περιόδους, όσο και περιόδους με συμπτώματα μεγαλοπρέπειας. Περιέργως, οι απόψεις του Άρετου φαίνεται να λησμονήθηκαν και ήρθαν στην επιφάνεια μόλις τον 19ο αιώνα (Ebenezer & Ivor, 2015).

Ο Ιπποκράτης (460-370 π.Χ.) περιέγραψε τη διπολική διαταραχή βασισμένος τόσο στις σύγχρονες του ανατομικές έρευνες του Πυθαγόρα και του Εμπεδοκλή, όσο και στις δικές του δοκιμές. Ο ίδιος φαίνεται να είναι που χρησιμοποίησε τους όρους *μελαγχολία* και *μανία* για πρώτη φορά. Η μελαγχολία περιγράφει την παθολογική κατάσταση της έντονης λύπης και πήρε το όνομα της από τον συνδυασμό της λέξης «μέλας» και «χολή» (Angst et. al., 2001), ενώ η μανία ήταν αποτέλεσμα της υπερβολικά κίτρινης χολής (Laios et. al., 2014) και η ετυμολογία της δεν είναι σαφής. Ο Ιπποκράτης υποστήριζε ότι η μελαγχολία είναι κατά βάση μια νόσος του εγκεφάλου που συσχετιζόταν με τη φύση των χυμών του εγκεφάλου, μια συνέπεια της περίσσειας μαύρης χολής (Χριστοδούλου και συν., 2004). Εντυπωσιακό, αν σκεφτεί κανείς πόσο ακριβής είναι η θεωρία του για τότε.

Ο ίδιος ο Πλάτων, μεταγενέστερα, ταξινόμησε τη μανία σε δυο διαφορετικές κατηγορίες: η μια περιλαμβάνει ψυχική καταπόνηση και προέρχεται από αίτια σωματικής προέλευσης και η άλλη περιλαμβάνει «θεϊκή» παρέμβαση (Angst et. al, 2001). Παράλληλα, ο ίδιος φιλόσοφος θεωρεί κοινωνικά αποδεκτή την αυτοκτονία αν προέρχεται από υπερβολική ντροπή ή πίεση από οδυνηρή και αναπόφευκτη συμφορά, δείχνοντας πως δεν ήταν μεμονωμένα αυτά τα περιστατικά.

Στη σύγχρονη ψυχιατρική, ως πρωτεργάτης της σύγχρονης προσέγγισης της κατάθλιψης και της «συναισθηματικής μονομανίας» στις αρχές τις δεκαετίας του 1800, θεωρείται ο Γάλλος ψυχίατρος Jean-Etienne Dominique. Ωστόσο, τα θεμέλια για τη σύγχρονη αντίληψη της μανιοκατάθλιψης μίληκαν στις 31 Ιανουαρίου του 1854, όταν ο Γάλλος Jules Baillarger μίλησε στη γαλλική Αυτοκρατορική Ακαδημία Ιατρικής για τη «διπλής μορφής παραφροσύνη», μία διφασική ψυχική ασθένεια, η οποία προκαλούσε ταλαντώσεις ανάμεσα στην κατάθλιψη και την μανία.

Στη συνέχεια, ο Jean-Pierre Falret παρουσίασε στην Ακαδημία, στις 14 Φεβρουαρίου του 1879, μια άλλη περιγραφή που προσεγγίζει το τι είναι η διπολική διαταραχή, την οποία όρισε ως «κυκλική ψύχωση». Ο όρος «κυκλική ψύχωση» είναι μάλιστα ο πρώτος όρος που χρησιμοποιήθηκε στη σύγχρονη ιστορία, από Γάλλους ψυχιάτρους (Falret, Bellarger), έως και το τέλος του 19ου αιώνα.

Πάνω σε αυτή τη θεωρία εργάστηκε ο Γερμανός ψυχολόγος Emil Kraepelin λίγο αργότερα, διαχωρίζοντας τη σχιζοφρένεια από τη διπολική διαταραχή, ονομάζοντάς τη ως μανιοκαταθλιπτική ψύχωση (Χριστοδούλου και συν., 2004). Στη συνέχεια, ο ίδιος Γερμανός ψυχίατρος πρότεινε τη διαφοροποίηση της διαταραχής σε υπο-τύπους και το 1957 εισήγαγε τους όρους *διπολικός* και *μονοπολικός* για να ξεχωρίζει τους ασθενείς με μανία και κατάθλιψη από αυτούς με καταθλιπτικά επεισόδια (Φιλιππούλου, 1980).

Τέλος, το 1996 και το 1997 δημοσιεύθηκε από τον Αμερικανικό Ψυχιατρικό Σύλλογο και την Αμερικανική Ακαδημία Ψυχιατρικής εγχειρίδιο κατευθυντήριων θεραπευτικών οδηγιών σχετικά με τη θεραπεία των ασθενών με διπολική διαταραχή. Ως σκοπός της τακτικής παρέμβασης είχε δηλωθεί η αντιμετώπιση των οξέων επεισοδίων της μανίας, καθώς και η θεραπεία συνοδών διαταραχών όπως η κατάθλιψη, σε συνδυασμό με την καθιέρωση ψυχοκοινωνικών θεραπειών προσαρμοσμένες στις ανάγκες του κάθε ασθενή (Roberto M. Julien, 2003).

1.3 Ταξινόμηση της διπολικής διαταραχής

Υπάρχουν διάφορες μορφές διπολικής διαταραχής και όλες κινούνται γύρω από το δίπολο της μανίας και της κατάθλιψης, με ποικίλους συνδυασμούς. Αξίζει να σημειωθεί πως ο διαχωρισμός των διαταραχών γίνεται κυρίως μέσω της διάρκειας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων της μανίας (World Health Organization, 1993).

Διπολική διαταραχή τύπου I. Σε αυτόν τον τύπο ΔΔ ο ασθενής έχει βιώσει ένα επεισόδιο μανίας ακολουθούμενο από ένα επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης ή ένα μοναδικό μανιακό επεισόδιο στη διάρκεια της ζωής του, το οποίο σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να πυροδοτήσει ψυχωτικό επεισόδιο. Τα επεισόδια αυτά διαρκούν εβδομάδες ή και μήνες και συνήθως υπάρχουν διαστήματα ευθυμίας μεταξύ των επεισοδίων. Πάνω από το 50% των ασθενών παρουσιάζουν τέσσερα ή και περισσότερα επεισόδια στην διάρκεια της ζωής τους (Bennett, 2010). Η ΔΔ τύπου I προκαλεί δραματικές αλλαγές της διάθεσης και διαγιγνώσκεται συνήθως μετά το μανιακό επεισόδιο του ασθενή.

Διπολική διαταραχή τύπου II. Η ΔΔ τύπου II είναι μια πιο ήπια μορφή της ασθένειας και περιέχει ασθενείς με τουλάχιστον ένα επεισόδιο μείζονος κατάθλιψης και τουλάχιστον ένα υπομανιακό επεισόδιο. Οι ασθενείς επιστρέφουν στη φυσιολογική λειτουργικότητα τους μεταξύ των επεισοδίων (ευθυμία) και συνήθως αναζητούν βοήθεια εξαιτίας των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Η ΔΔ τύπου II πιθανώς συνυπάρχει με άλλες ψυχικές ασθένειες, όπως οι διαταραχές άγχους και η χρήση ουσιών. Σημαντική παράμετρος είναι ότι ο ασθενής δεν θα εμφανίσει ποτέ μανιακό επεισόδιο (Kring et al., 2010).

Κυκλοθυμία είναι η ηπιότερη μορφή της ΔΔ, η οποία περιέχει αλλαγές διάθεσης, με υπομανιακά και καταθλιπτικά συμπτώματα που συμβαίνουν συχνά και σταθερά. Η κυκλοθυμία χαρακτηρίζεται από μια περίοδο δύο ετών-ή ενός έτους, αν μιλάμε για παιδική ηλικία-, όπου εμφανίζονται υπομανιακά ή καταθλιπτικά συμπτώματα - τα οποία δεν πληρούν τα κριτήρια για να χαρακτηρισθούν ως επεισόδιο (American Psychiatric Association, 2000). Ο επιπολασμός της κυκλοθυμίας στο γενικό πληθυσμό είναι γύρω στο 1%, ενώ ο κίνδυνος ενός ασθενή με κυκλοθυμία να αναπτύξει διπολική διαταραχή μπορεί να πλησιάσει και το 50%.

Άλλοι τύποι ΔΔ. Αυτοί περιλαμβάνουν, για παράδειγμα, διπολικές και σχετικές διαταραχές που επάγονται από ορισμένα φάρμακα ή αλκοόλ (Spiiker et. al. 2018) ή από ιατρική κατάσταση, όπως η νόσος του Cushing (Wan-Ting Tsai et. al. 2015), η σκλήρυνση κατά πλάκας (Jun- O Connell et. al. 2016) ή το εγκεφαλικό επεισόδιο.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι έχει αναφερθεί και η ΔΔ τύπου III, η οποία

χαρακτηρίζεται από συμπεριφορές που υποδηλώνουν υπερδιέγερση και υποτροπιάζουσες καταθλίψεις, χωρίς όμως υπομανία και ιστορικό διπολικής διαταραχής στην οικογένεια (Αγγελόπουλος, 2009).

1.3.1 Μανία

Η μανία είναι μια κατάσταση παθολογικής ευφορίας και ευερεθιστότητας συνοδευόμενη κι από άλλα συμπτώματα. Ως ψυχιατρική διαταραχή ορίζεται όταν εμφανίζονται παθολογικά συμπτώματα στους τομείς του συναισθήματος και των γνωστικών και σωματικών λειτουργιών, συνοδευόμενες από ανεβασμένη ή ευερέθιστη διάθεση για μια περίοδο τουλάχιστον μίας εβδομάδας (Brown, 2010).

Η μανία, σπάνια εμφανίζεται ως μονοπολική διαταραχή χωρίς κατάθλιψη, καθώς το άτομο που βιώνει ένα μανιακό επεισόδιο συνήθως θα βιώσει κι ένα καταθλιπτικό επεισόδιο ακολούθως (Atkinson et. al., 2004).

Σε σοβαρά επεισόδια μανίας οι πάσχοντες «κυριεύονται» από μια αίσθηση μεγαλείου και υπεραισιοδοξίας και κάνουν μεγάλα όνειρα αγνοώντας την πιθανότητα εκπλήρωσης τους. Συχνά, οι ιδέες αυτές οδηγούν τους ίδιους σε εξαιρετικά αφελείς ενέργειες που πολλές φορές μπορεί να είναι ρισκοκίνδυνες. Γενικά, μιλούν και κινούνται γρήγορα και δυνατά, και κάνουν σχόλια, λογοπαίγνια και αστεία από τα ερεθίσματα που σχετίζονται με το άμεσο περιβάλλον. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα άτομα αυτά μπορεί να φαίνονται εξαιρετικά ευτυχισμένα, πράγμα που δεν ισχύει πάντα (Αγγελόπουλος, 2009). Στη διάρκεια ενός επεισοδίου μανίας μικρότερης βαρύτητας τα άτομα είναι δραστήρια, γεμάτα αυτοπεποίθηση, κάνουν μεγάλα όνειρα και σπεύδουν από τη μια δραστηριότητα στην άλλη έχοντας ελάχιστη ανάγκη ύπνου (Bennett, 2010). Η κατάσταση μανίας με ήπια συμπτώματα συχνά αποκαλείται και υπομανία και αποτελεί τον διαχωρισμό του τύπου I και II της διπολικής διαταραχής.

1.3.2 Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη αποτελεί διαταραχή του συναισθήματος με ανησυχητικά αυξανόμενη επίπτωση στον Δυτικό κόσμο και μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων, με εκδηλώσεις τόσο από το κεντρικό νευρικό σύστημα, όσο και από την περιφέρεια. Είναι η πιο συχνή ψυχική διαταραχή και δεν έχει κάποια αμιγώς φυλετική ή γεωγραφική συσχέτιση (Κλεφταράς, 2000). Παρατηρήσεις από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών οδήγησαν στην ανάπτυξη της θεωρίας των μονοαμινών ή βιογενών αμινών για τη βιολογική ερμηνεία της κατάθλιψης, που καθορίζει ως κύριο αιτιολογικό παράγοντα την ασθενή νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης, της νορεπινεφρίνης και της σεροτονίνης. Τα άτομα που νοσούν από κατάθλιψη αισθάνονται αβοήθητα, μελαγχολικά και φοβισμένα. Είναι γενικά αδρανή και όταν κάνουν κάτι δεν είναι αποδοτικό (Φιλιπποπούλου, 1980). Η διαταραχή αυτή μπορεί να πυροδοτηθεί από διάφορους παράγοντες, όπως μια σημαντική απώλεια, ένα παιδικό τραύμα, συσσωρευμένο και

διαρκές άγχος, κακές σχέσεις ή ακόμα και από οικονομικές δυσκολίες (Brown, 2010). Η κατάθλιψη ορίζεται από την ψυχιατρική ως ένα επεισόδιο που διαταράσσει σοβαρά τη ζωή ενός ατόμου για ένα διάστημα εβδομάδων ή και μηνών. Σε αντίθεση με την μανία, η κατάθλιψη μπορεί να σταθεί και ως μονοπολική διαταραχή, έχοντας μόνο τον αρνητικό πόλο του συναισθήματος (Χριστοδούλου και συν., 2004).

Η ύπαρξη της μονοπολικής κατάθλιψης και η σοβαρότητα της διαταραχής ανάγκασαν την ιατρική να ασχοληθεί εκτενώς με τη συγκεκριμένη ψυχική νόσο και να αναπτύξει μια φαρμακολογική προσέγγιση που συνεχώς εξελίσσεται. Ενδεικτικά, τη δεκαετία του 1960 τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ήταν μόνο τα τρικυκλικά και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης, ενώ για τις αγχώδεις διαταραχές υπήρχαν οι βενζοδιαζεπίνες. Στις επόμενες δύο δεκαετίες (1970, 1980) αναγνωρίστηκαν μεικτές καταστάσεις μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ) και γενικευμένης αγχώδους διαταραχής (ΓΑΔ), ενώ τη δεκαετία του '90 ολοκληρώθηκε η ανάπτυξη των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs).

Σήμερα, η ιατρική έχει εξειδικευτεί ακόμα περισσότερο, με ορθότερη ταξινόμηση και πρωτόκολλα για την ορθότερη χρήση των φαρμάκων (Roberto M. Julien, 2003). Πολλά αντικαταθλιπτικά φάρμακα συναντάμε και στη διπολική διαταραχή, όπως θα δούμε παρακάτω, για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης.

1.4 Παθογένεια της διπολικής διαταραχής

Η πολυπλοκότητα του ανθρώπινου συναισθήματος είναι ο κύριος λόγος που μια διαταραχή αυτού, δεν μπορεί να αποδοθεί αυστηρά σε μια αιτία. Πρόκειται για ένα συνδυασμό παραγόντων με διαφορετικούς βαθμούς συμμετοχής (Getzfeld, 2009), που οδηγούν όμως στο ίδιο αποτέλεσμα. Παρότι η διπολική διαταραχή έχει συσχετιστεί με αρκετά γονίδια, ενδογενή μοριακά μονοπάτια και εγκεφαλικές ανωμαλίες, κανένα από τα παραπάνω δεν κατάφερε να εγκλωβίσει ολόκληρο το φάσμα της νόσου, και αυτό είναι ένα εξαιρετικό πρώτο βήμα στην καλύτερη ερμηνεία μιας ολοκληρωμένης προοπτικής στην παθογένεια της (Maletic et. al, 2014). Οι παράγοντες που μπορούν να συντελέσουν στο εναρκτήριο λάκτισμα της νόσου, λοιπόν, είναι άρρηκτα συνδεδεμένες τόσο με τα συναισθήματα και τα νευρικά κυκλώματα που απαντώνται σε αυτά, όσο και με το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ασθενούς.

Η συμβολή των γενετικών παραγόντων στην διπολική διαταραχή έχει αναγνωριστεί και είναι ιατρικά αποδεκτό πως σχετίζεται με θετικό οικογενειακό ιστορικό (Tobias Rowland & Steven Marwaha, 2018). Μελέτες σε οικογένειες πασχόντων έδειξαν πως η συχνότητα της διαταραχής είναι επτά φορές μεγαλύτερη ανάμεσα σε βιολογικούς συγγενείς (5-10%) από ό,τι στον γενικό πληθυσμό (0,5-1,5%) (N. Craddock & I. Jones, 1999 και Bennett, 2010). Επιπλέον, τα υιοθετημένα παιδιά που θα εμφανίσουν διπολική διαταραχή, έχουν, κατά κανόνα, περισσότερους βιολογικούς συγγενείς με τη διαταραχή από ό,τι θετούς, γεγονός που συνηθίζεται πως το διπολικό φάσμα είναι μια οντότητα με υψηλή κληρονομικότητα χωρίς διακριτές επιδράσεις από το οικογενειακό περιβάλλον. Φαίνεται, λοιπόν, πως το γενετικό ίχνος

είναι αρκετό για να πυροδοτήσει την αρχή της διαταραχής, ακόμα και σε ένα μη επιβλαβές κοινωνικό περιβάλλον. Οι γενετικές συσχετίσεις δεν φαίνεται να εμφανίζουν κάποια σεξουαλική προτίμηση, καθώς η επίδραση της γενετικής ευαισθησίας των απογόνων φαίνεται να έχει παρόμοια επίδραση από τη μητρική και την πατρική πλευρά (Ozdemir et. al., 2016). Όπως θα μελετηθεί σε επόμενο κεφάλαιο, διάφορα γονίδια έχουν συσχετιστεί κατά καιρούς με τη διπολική διαταραχή, χωρίς κάποιο να καταφέρνει να ξεχωρίσει για την συμβολή του στην τελική έκβαση της. Οι συναισθηματικές διαταραχές έχουν συσχετιστεί και με κοινωνικούς παράγοντες. Για παράδειγμα, ένα επεισόδιο κατάθλιψης μπορεί να ευδοκιμήσει ακριβώς μετά από κάποια σημαντική απώλεια, ένα τραυματικό γεγονός ή παρατεταμένο πένθος. Αν θεωρήσουμε λοιπόν ότι ένα επεισόδιο κατάθλιψης μπορεί να προέλθει από μια απώλεια, η μανία αποτελεί «άμυνα» στην απώλεια αυτή (Bennett, 2010). Τα γεγονότα αυτά δεν χαρακτηρίζονται ως αίτια των διαταραχών, αλλά φαίνεται να επηρεάζουν τον χρόνο εμφάνισης και έντασης των επεισοδίων.

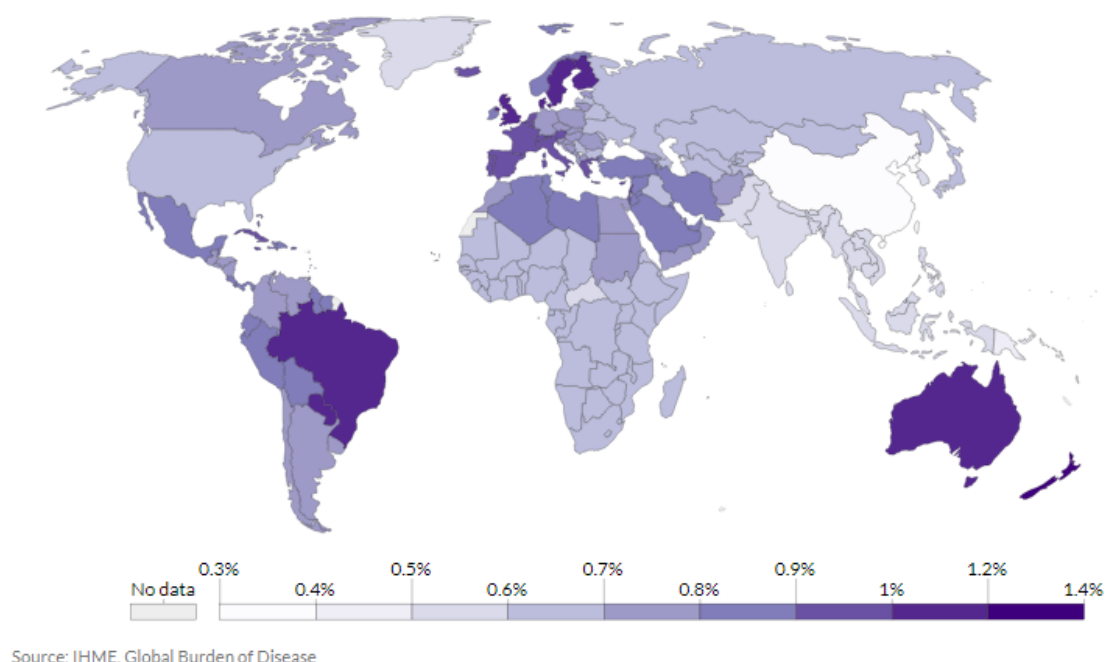
Ο σημαντικότερος παράγοντας στην πρόοδο της νόσου έχει νευροβιολογικό υπόβαθρο και σχετίζεται με τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο. Πρωταγωνιστικό ρόλο παίζουν οι νευροδιαβιβαστές σεροτονίνη και νοραδρεναλίνη, ωστόσο και άλλα κυτταρικά μονοπάτια, όπως τα ενδοκυτταρικά συστήματα μεταγωγής σήματος ιόντων ασβεστίου και ο μεταβολισμός της ινοσιτόλης, έχουν τραβήξει την προσοχή λόγω της αποτελεσματικότητας των αλάτων λιθίου. Σημαντικό ρόλο όπως υποστηρίζουν σύγχρονες μελέτες έχουν και τα μιτοχόνδρια. Η γενετική τους ευπάθεια προκαλεί μια απορρύθμιση στο μονοπάτι της μεταγωγής σήματος του ασβεστίου και οδηγεί στην υπερδιέγερση των σεροτονεργικών νευρώνων (Kato, 2019). Ωστόσο, τα μιτοχόνδρια έχουν καθαρά μητρική προέλευση, γεγονός που έρχεται σε σύγκρουση με ότι αναφέραμενωρίτερα. Τέλος, το οξειδωτικό στρες φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στα διάφορα μονοπάτια με κύρια συσχέτιση αυτή με τα μιτοχόνδρια, όπως θα δούμε σε επόμενο κεφάλαιο αναλυτικά.

1.5 Επιδημιολογικά δεδομένα

Η διπολική διαταραχή αναφέρεται συχνά και ως μανιοκατάθλιψη και έχει καταταχθεί ως μια από τις 20 σημαντικότερες ιατρικές αιτίες αναπηρίας (World Health Organization, 2011). Η μανιοκατάθλιψη, λοιπόν, είναι μια πάθηση που συνήθως πλήττει το ηλικιακό φάσμα 25-35, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι εμφανίζεται όλο και συχνότερα σε εφήβους και παιδιά (Kessier et. al., 2005). Παρατηρείται σε ποσοστό 1-3% στο γενικό πληθυσμό, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες υπολογίζεται πως εμφανίζονται 9-15 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα κάθε έτος. Η διπολική διαταραχή (τύπου I,II) προσβάλλει περίπου το 1% των ενηλίκων στις ΗΠΑ, ενώ τα ποσοστά φαίνεται να αυξάνονται αισθητά αν ληφθεί υπόψη όλο το φάσμα των ασθενειών της ΔΔ στο 2,4% (Merikangas et. al., 2011). Παρόμοια ποσοστά υπολογίζονται και στην Ευρώπη για την ασθένεια (τύποι I, II) κατά προσέγγιση (0,5-1,1%) με μεγάλη αύξηση για το ευρύτερο φάσμα της γύρω στο 6% (Pini S. et. al.,

2005). Τέλος, αναφέρεται ότι ποσοστό 1% με 2% του ελληνικού πληθυσμού θα εμφανίσει κάποια στιγμή διπολική διαταραχή με περισσότερο προεξάρχοντα τον πρώτο τύπο (Bebbington & Ramana, 1995).

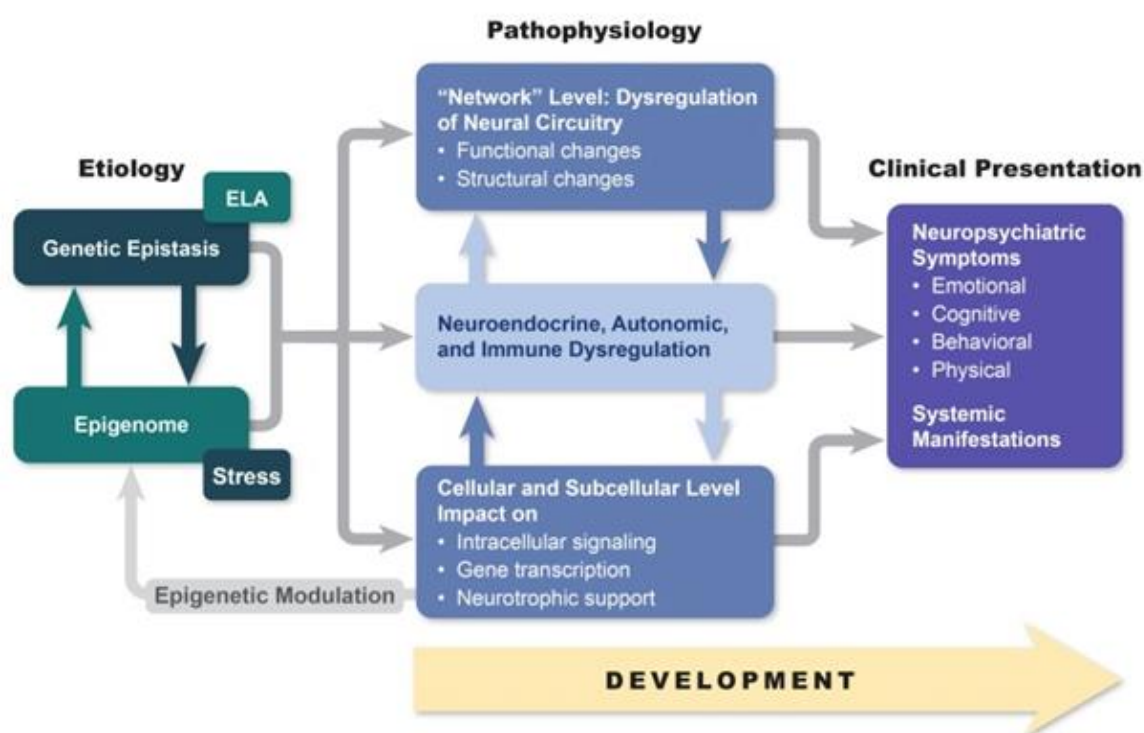
Η πάθηση δεν δείχνει να έχει κάποια σεξουαλική προτίμηση, αν και έχει ειπωθεί στο παρελθόν ότι η διαταραχή είναι ελαφρώς συχνότερη στις γυναίκες. Πιο σύγχρονες μελέτες, ωστόσο, αναφέρουν ότι υπάρχει ισοκατανομή ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες (Kring et. al., 2010). Οι διαφορές των δύο φύλων εντοπίζονται αλλού, αφού φαίνεται πως στις γυναίκες το πρώτο επεισόδιο είναι κατά κανόνα καταθλιπτικό, ενώ στους άντρες μανιακό. Παράλληλα, τα μανιακά επεισόδια στον ανδρικό πληθυσμό είναι ίσης ή και μεγαλύτερης συχνότητας από τα καταθλιπτικά κατά την πρόοδο της νόσου, ενώ οι γυναίκες φαίνεται ότι έχουν περισσότερα καταθλιπτικά και λιγότερα μανιακά επεισόδια από ό,τι οι άνδρες (American Psychiatric Association, 2000).



Εικόνα 1. Πηγή παγκόσμιου χάρτη επιπολασμού: IHME, GlobalBurdenofDisease-Data 1990-2017.

2.1 Η νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής

Τα συναισθήματα ορίζονται ως η τελική εξωτερίκευση του συναισθηματικού τόνου (Bennett, 2010) και ελέγχονται, κυρίως, από εξειδικευμένα νευρικά κυκλώματα του εγκεφάλου. Το γεγονός όμως αυτό δεν αποκλείει και τη συμμετοχή των περιφερειακών αποκρίσεων του αυτόνομου και ενδοκρινικού συστήματος, καθώς και του κινητικού. Η περιφερειακή συνεισφορά παραπέμπει στη δραστηριοποίηση υποφλοιικών περιοχών του εγκεφάλου όπως η αμυγδαλή, ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος. Γίνεται σαφές, λοιπόν, ότι το συναίσθημα είναι απόρροια ενορχηστρωμένης δράσης τόσο εγκεφαλικών, όσο και περιφερειακών παραγόντων που τελικά οδηγεί στη φαινοτυπική αποτύπωση κάθε συναισθηματικής διαταραχής (Χατζάκη, 2008).



Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης της διπολικής διαταραχής: *Integrated neurobiology of bipolar disorder*, Maletic V, Raison C. 2014.

Η κατανόηση της μοριακής βάσης των διαταραχών στη σύγχρονη ψυχιατρική και ψυχοφαρμακολογία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ικανότητά μας να αναγνωρίζουμε και να κατηγοριοποιούμε τους νευροδιαβιβαστές. Οι νευροδιαβιβαστές είναι ενδογενείς χημικές ενώσεις που εκκρίνονται από τους νευρώνες ύστερα από μία διέγερση και έχουν τη δυνατότητα να δώσουν το έναυσμα για τη μετάδοση της «πληροφορίας». Αυτό επιτυγχάνεται με ποικίλους τρόπους, όπως με μια μετασυναπτική απόκριση, ηλεκτροφυσιολογικά ή και βιοχημικά. (Nestler et al., 2009). Κάποιοι νευροδιαβιβαστές, λοιπόν, ύστερα από χρόνια συσχέτιση μέσω της έρευνας, έχουν ταυτιστεί με συγκεκριμένα κέντρα και λειτουργίες, όπως η διάθεση και η τελική έκφραση των συναισθημάτων.

Μελέτες νευροαπεικόνισης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή αποδεικνύουν με σαφήνεια τις ανωμαλίες στα νευρικά κυκλώματα που εμπλέκονται στην επεξεργασία και τη ρύθμιση των συναισθημάτων, καθώς και την επεξεργασία της ανταμοιβής. Διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, όπως η αμυγδαλή, ο ιππόκαμπος, ο προμετωπιαίος φλοιός (PFC) και το κοιλιακό ραβδωτό στρώμα (VS) φαίνεται να απορρυθμίζονται και να υπερλειτουργούν ή να υπολειτουργούν κατά περίπτωση (Phillips L. Mary et. al., 2014. Εικόνα 3), ενώ παράλληλα έχουν βρεθεί και δομικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα τόσο σε περιοχές του εγκεφάλου, όσο και στην γκρίζα και λευκή ουσία (Εικόνα 3). Ωστόσο, οι δομικές και λειτουργικές αλλαγές που υφίσταται ο εγκέφαλος δεν είναι σαφές αν είναι το αίτιο ή το αιτιατό της απορρύθμισης των ενδογενών συστημάτων μεταγωγής σήματος και ο ρόλος αυτής της εργασίας δεν είναι να επικεντρωθεί στηνευροανατομική όψη της διαταραχής.

Main themes from functional neuroimaging studies in BD	
Abnormally decreased vIPFC activity during emotion processing, emotion regulation, and response inhibition	
Abnormally increased amygdala, striatal and medial prefrontal cortical activity, and decreased functional connectivity between amygdala and prefrontal cortex, to positive emotional stimuli	
Abnormally increased amygdala, OFC and temporal cortical activity during non-emotional, cognitive task performance	
Abnormally increased left vIPFC and OFC, and VS activity during reward processing	
Structural neuroimaging and diffusion imaging studies	
Cortical findings	Decreased gray matter volume, decreased white matter volume, and decreased cortical thickness in prefrontal, anterior temporal and insula cortices. Decreased gray matter volume in particular in right vIPFC and OFC
Subcortical findings	Decreased volume of amygdala and hippocampus. Altered striatal volumes
White matter tract findings	Altered fractional anisotropy (FA), and increased radial diffusivity (RD), in frontally-situated white matter

Εικόνα 3. Συγκεντρωτικοί πίνακες για τις λειτουργικές και δομικές αλλαγές.

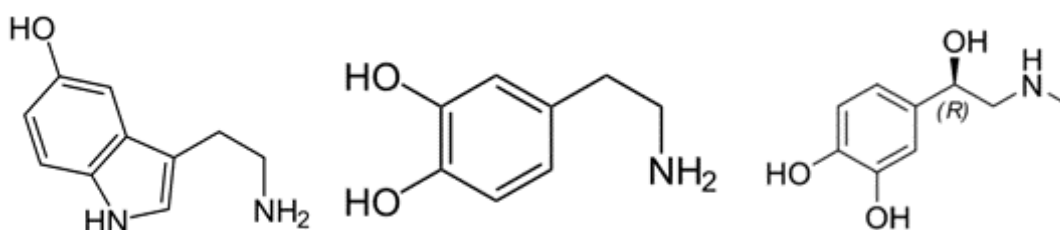
A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and roadmap for future research Mary L. Phillips et al., 2014

Παρόλο που σε νευροβιολογικό επίπεδο έχουν ταυτοποιηθεί περιοχές του εγκεφάλου, νευροδιαβιβαστές και υποψήφια γονίδια που δυνητικά εξηγούν τη διαταραχή, δεν έχει εμφανιστεί μια ολοκληρωμένη υπόθεση της παθοφυσιολογίας της. Για αυτόν τον λόγο, οι φαρμακολογικές προσεγγίσεις της διαταραχής είναι κυρίως με βάση την κατάθλιψη ή επικεντρώνονται στη μανία και την κατάθλιψη ως δύο ξεχωριστές φάσεις, χωρίς να εξηγούν πώς γίνεται η εναλλαγή των δύο φάσεων (Ebenezer et. al., 2015).

Η μονοπολική κατάθλιψη, σήμερα, διαγιγνώσκεται ως μια σύνθετη διαταραχή του συναισθήματος με ποικιλία συμπτωμάτων στα περισσότερα συστήματα του οργανισμού, τα οποία παραπέμπουν σε διαταραχή της λειτουργίας διαφόρων κέντρων του εγκεφάλου. Το γεγονός αυτό έδωσε την κατεύθυνση στους ερευνητές να αναζητήσουν το νευροβιολογικό υπόβαθρο της διαταραχής σε εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα με ευρεία δράση. Αυτή η πορεία σε συνδυασμό με τη φαρμακολογική εμπειρία και έρευνα ανέπτυξαν την υπόθεση των βιογενών αμινών ή μονοαμινών (Χατζάκη, 2008).

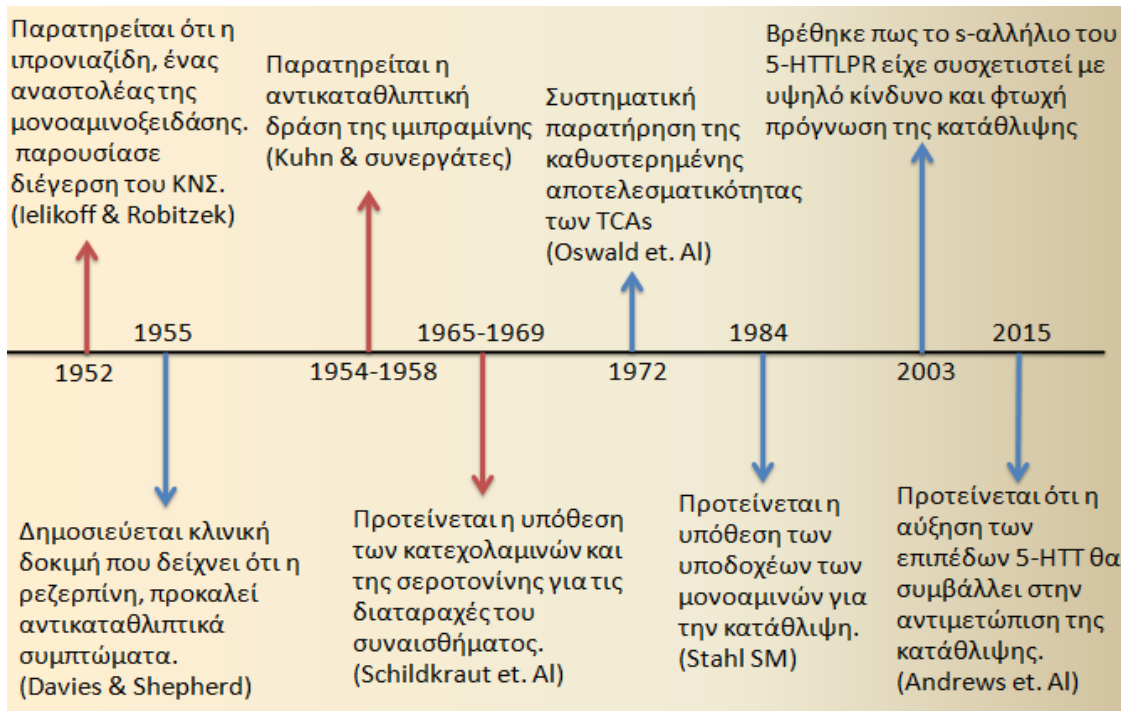
2.1.1 Θεωρία των βιογενών αμινών ή μονοαμινών

Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, η κατάθλιψη είναι απόρροια της δυσλειτουργίας των νοραδρενεργικών, σεροτονεργικών και ντοπαμινεργικών κυκλωμάτων νευροδιαβίβασης, ενώ αντίθετα η μανία οφείλεται στην περίσσεια αυτών (Bangshan Liu et. al., 2017).



Εικόνα 4. Οι χημικές δομές των μορίων των βιογενών αμινών-σεροτονίνη, ντοπαμίνη, αδρεναλίνη.

Η υπόθεση των μονοαμινών βρήκε πρόσφορο έδαφος για την επιβεβαίωσή της, αφού οι φαρμακολογικές παρατηρήσεις συνηγορούσαν υπέρ της. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ότι η χρήση ρεζερπίνης προκαλεί καταθλιπτικά συμπτώματα. Αυτή η δράση αποδόθηκε στην ιδιότητα του φαρμάκου να αναστέλλει μη αναστρέψιμα τους μεταφορείς μονοαμινών VMAT1 και VMAT2 (Baumeister et. al., 2003). Έτσι, είναι η αναστολή του VMAT2 που εκφράζεται στους νευρώνες, η οποία αναστέλλει την είσοδο των μονοαμινών στα προσυναπτικά κυστίδια και μειώνει τα επίπεδα της νευροδιαβίβασης των μονοαμινών τόσο περιφερειακά όσο και στο ΚΝΣ (Bernstein et. al., 2014). Αντικαταθλιπτική δράση έχουν και οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) που είναι ένζυμο μεταβολισμού των μονοαμινών (Χατζάκη, 2008).



Εικόνα 5. Απεικόνιση της πορείας της θεωρίας των βιογενών αμινών ανά τα έτη:
From Serotonin to Neuroplasticity. Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder, Bangshan Liu et al., 2007.

Η θεωρία επιβεβαιώθηκε στο νοραδρενεργικό σκέλος για την μανία στο κομμάτι της νευροδιαβίβασης το 1978, αλλά παραδόξως ανατράπηκε στο σεροτονεργικό, στις αρχές του 21ου αιώνα (2002, 2005) αφού τα πειραματικά δεδομένα έδειξαν ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε μανιακό επεισόδιο εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα 5-HT στον εγκέφαλο από τα control υποκείμενα (Ebenezer et. al., 2015). Ωστόσο, ενώ η υπόθεση των μονοαμινών ήταν αποδεκτή για αρκετά χρόνια, για την ερμηνεία των διαταραχών της διάθεσης, ήρθε σε σοβαρή ρήξη με τα φαρμακολογικά δεδομένα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και της δράσης τους και τελικά χαρακτηρίστηκε απλοϊκή (Racagni et. al., 2008). Αυτό βασίστηκε στην επισκίαση της πολυπλοκότητας και των ετερογενών κλινικών εκδηλώσεων των διαταραχών από την έλλειψη ή την περίσσεια μερικών χημικών μορίων (Bangshan Liu et al., 2017).

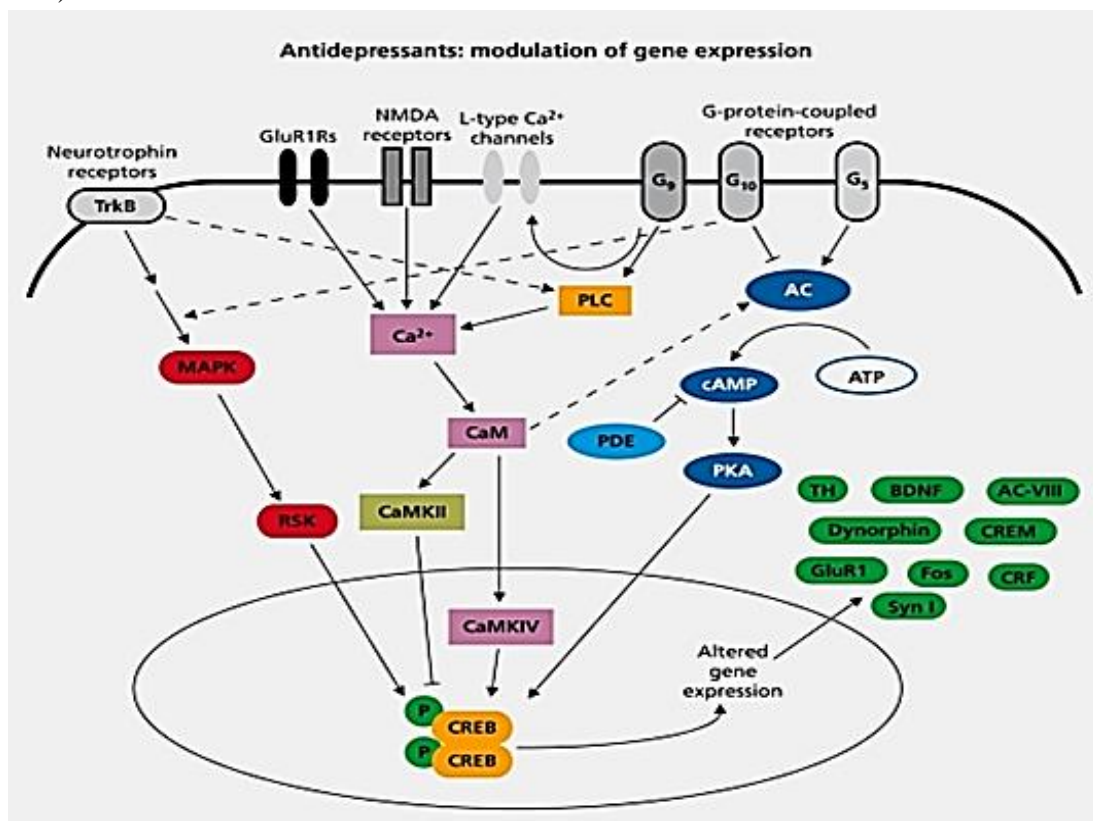
Η εξέλιξη της επιστήμης τόσο στο κομμάτι της έρευνας όσο και στο νευροβιολογικό υπόβαθρο ευνόησε την καλύτερη απόδοση της σήμερα αποδεκτής υπόθεσης των μονοαμινών. Η υπόθεση των μονοαμινών, λοιπόν, εξελίχθηκε σε μια θεωρία με βασική γραμμή την παραδοσιακή υπόθεση, αλλά με εκτενείς επεκτάσεις στα νευρικά κυκλώματα και την πλαστικότητα αυτών.

Αρχικά, η αδυναμία της αρχικής υπόθεσης οδήγησε τους ερευνητές στην επέκτασή της. Οι πρώτες προσεγγίσεις έγιναν στο επίπεδο των υποδοχέων των μονοαμινών τη δεκαετία του 1980. Η υπόθεση πήρε, για πρώτη φορά εκείνη τη δεκαετία, μια πιο ολοκληρωμένη μορφή μετά το αδιέξοδο στο οποίο βρέθηκε, υποστηρίζοντας ότι η εκάστοτε διαταραχή της διάθεσης δεν εκδηλώνεται αποκλειστικά από την ανωμαλία στην ποσότητα των νευροδιαβιβαστών. Η υπόθεση

συμπεριέλαβε ως παράγοντα τη δομική αλλαγή στο επίπεδο των υποδοχέων των νευροδιαβιβαστών ή/και στην ευαισθησία τους.

Την επόμενη κιόλας δεκαετία, η υπόθεση θα κερδίσει ακόμα περισσότερο έδαφος υιοθετώντας την αντίληψη ότι η χρόνια χρήση φαρμάκων προκαλεί σημαντικές διαφορές τόσο στη μετασυναπτική σηματοδότηση, όσο και στην έκφραση γονιδίων (Racagni & Popoli, 2008). Γεγονός που φέρνει στο προσκήνιο την ανάγκη για τη δημιουργία πιο εκλεκτικών φαρμάκων, με λιγότερες παρενέργειες. Δεν είναι τυχαίο ότι εκείνη τη χρονική στιγμή εμφανίζονται οι πρώτοι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης 5-HT (Sinacola & Peters, 2006).

Η μετέπειτα εξέλιξη του βιολογικού υποβάθρου θα επηρεάσει στις αρχές του 21ου αιώνα και την υπόθεση των μονοαμινών, αφού ήρθε να προστεθεί και η έννοια της νευροπλαστικότητας (Racagni et. al., 2008). Η νευροπλαστικότητα ορίζεται ως μια πολύπλοκη διαδικασία κατά την οποία ο εγκέφαλος διεγείρεται, προσαρμόζεται και ανταποκρίνεται σε εσωτερικά ή εξωτερικά ερεθίσματα. Παραδείγματα αυτής της ιδιότητας του εγκεφάλου είναι η έκφραση γονιδίων, η τροποποίηση της συναπτικής μετάδοσης και η νευρογένεση (Cramer et. al., 2011). Έτσι, στην υπόθεση προστέθηκε η αντίληψη ότι η χρόνια χρήση φαρμάκων αλλάζει τη νευροπλαστικότητα, τη συναπτική πλαστικότητα καθώς και την κυτταρική ανθεκτικότητα (Racagni et. al., 2008).



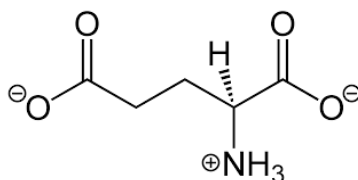
Εικόνα 6. Μοριακοί μηχανισμοί μακροχρόνιας δράσης αντικαταθλιπτικών. *Cellular and molecular mechanisms in long-term action of antidepressants* Racagni G, Popoli M., 2008.

Η υπόθεση των βιογενών αμινών, είχε καταστήσει την ψυχοφαρμακολογία στάσιμη στην ερμηνεία και την αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών (Lopez, 2011). Έτσι, τόσο η διπολική διαταραχή, όσο και άλλες ψυχιατρικές παθήσεις, όπως η σχιζοφρένεια, στράφηκαν σε άλλα μονοπάτια. Εκείνη την περίοδο κέρδισε έδαφος η προσέγγιση ενός άλλου ζεύγους νευροδιαβιβαστών, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και το γλουταμικό οξύ (Glu) (Ketter et. al., 2003), όπως και τα συστήματα ενδοκυτταρικής σηματοδότησης όπου θεμελιώθηκαν οι θεωρίες ασβεστίου και ινοσιτόλης (Kato, 2019). Οι θεωρίες αυτές δεν αναπτύχθηκαν πριν τα φάρμακα που τις επιβεβαιώνουν, αλλά δομήθηκαν πάνω στα θετικά αποτελέσματα που έδιναν σε ασθενείς που έπασχαν από διπολική διαταραχή.

Η έρευνα, λοιπόν, από τα τέλη της δεκαετίας του 1990, είχε μετατοπίσει το ενδιαφέρον από τις βιογενείς αμίνες στα ενδοκυτταρικά μονοπάτια και τους δεύτερους αγγελιοφόρους (Gould & Manji, 2002). Τα συστήματα των δεύτερων αγγελιοφόρων που βασίζονται στους υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης για να μεταφέρουν την πληροφορία από το εξωτερικό της μεμβράνης στο εσωτερικό του κυττάρου, φαίνεται να υπόκεινται σε μεταβολές κατά την εκδήλωση της διαταραχής, που αλλάζουν μέχρι και την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών.

2.1.2 Γλουταμικό οξύ (Glu)

Το γλουταμικό είναι ένας από τους βασικούς διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές του εγκεφάλου. Το αμινοξύ αυτό προτάθηκε ως νευροδιαβιβαστής μόλις το 1959 και είναι πλέον γνωστό ότι οι νευρώνες του βρίσκονται διάσπαρτοι μέσα σε ολόκληρο το κεντρικό νευρικό σύστημα.



Εικόνα 7. Απεικόνιση της χημικής δομής του γλουταμικού οξέος.

Δρα σε τρία διαφορετικά κυτταρικά διαμερίσματα (προσυναπτικοί νευρώνες, μετασυναπτικοί νευρώνες και γλοία) που απαρτίζουν την τριμερή γλουταμινεργική σύναψη (Vieira et. al., 2009). Μεγάλες πυκνότητες τέτοιων νευρώνων συναντώνται κυρίως στον φλοιό και σε υποφλοιικές δομές όπως ο υπόκαμπος και η παρεγκεφαλίδα (Rajkowska, 2000). Οι διεγερτικές ικανότητες του γλουταμικού οδήγησαν, για αρκετές δεκαετίες, στην περαιτέρω έρευνα για τη συσχέτισή του με νευροψυχιατρικές παθήσεις (Javitt et. al., 1990).

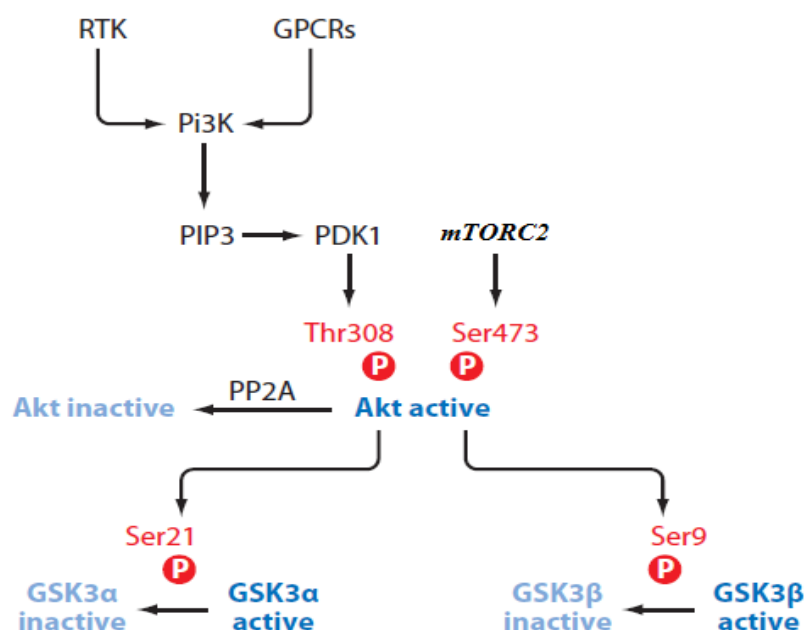
Η μελέτη σε διάφορα επίπεδα, από *in vitro* μέχρι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους, υποδεικνύει ότι οι αλλοιώσεις στη ρύθμιση της νευροδιαβίβασης του γλουταμικού είναι πιθανές θεμελιώδεις όψεις της αιτιολογικής παθολογίας των υποτροπιαζουσών διαταραχών της διάθεσης. Μελέτες οι οποίες παρέχουν στοιχεία για τη γλουταμινεργική λειτουργία σε ασθενείς με διαταραχές της διάθεσης,

βασίζονται στη μέτρηση του γλουταμικού στην περιφέρεια (ορό) και στον κεντρικό ιστό (εγκεφαλονωτιαίο υγρό, εγκέφαλο) ατόμων με διαταραχές της διάθεσης. Τα στοιχεία από αυτές τις μελέτες δείχνουν μια γλουταμινεργική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές (Vieira et al., 2009).

Ο ρόλος του γλουταμικού στις διαταραχές της διάθεσης προτάθηκε πριν το 2000 (Skolnick, 1999; Skolnick et al., 2001) κυρίως μέσω προκλινικών μελετών, και λίγο αργότερα διατυπώθηκε η αντικαταθλιπτική δράση του ανταγωνισμού των N-μεθυλο-D-ασπαρτικών (NMDA) υποδοχέων σε ζωικά μοντέλα. Αυτά τα προκλινικά μοντέλα ενισχύθηκαν από μελέτες που έδειξαν ότι ένας ανταγωνιστής NMDA, η κεταμίνη, έχει αντικαταθλιπτικές δράσεις σε μείζονα κατάθλιψη (Berman et al., 2000) και μάλιστα δρα ταχύτερα από τα τυπικά αντικαταθλιπτικά.

Την τελευταία δεκαετία όλο και περισσότερες μελέτες γίνονται για φάρμακα που δρουν μέσω υποδοχέων γλουταμικού (Zarate et al., 2010; Diazgranados et al., 2010; Brennan et al., 2010; Zarate et al., 2012) με κυριότερα τα μόρια της κεταμίνης και της ριλουζόλης. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο αυτόνομα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, κυρίως της κατάθλιψης, όσο και σε συγχρόνηση με γνωστούς «σταθεροποιητές διάθεσης» όπως το λίθιο (Zarate et al., 2005).

2.1.3 Σηματοδοτικό μονοπάτι Akt – GSK-3



Εικόνα 8. Το μονοπάτι Akt-GSK3. *Akt-GSK3 Signaling in the Action of Psychotropic Drugs*, Jean-Martin Beaulieu et al., 2009

Η Akt είναι μια πρωτεϊνική κινάση γνωστή και ως πρωτεϊνική κινάση B (PKB) λόγω της υψηλής της μοριακής ομοιότητας με την πρωτεϊνική κινάση A και C. Η Akt στην ενεργή της μορφή εμφανίζεται μετά την φωσφορυλίωση του αμινοξέος της θρεονίνης 308 (Thr308) με την συμβολή της PDK1 (πρωτεϊνική κινάση 1 εξαρτώμενη από

φωσφοινοσιτίδια) ή της σερίνης 473 (Ser473) από το σύμπλοκο mTORC2. Η ενεργή της μορφή φωσφορυλιώνει πολλά υποστρώματα επηρεάζοντας πλήθος κυτταρικών και φυσιολογικών διαδικασιών (Xu et. al. 2015). Η κινάση-3 της συνθάσης γλυκογόνου (GSK-3) λειτουργεί σαν ενδιάμεσος κόμβος σε πλήθος οδών σηματοδότησης που περιλαμβάνουν και μονοπάτια νευροτροφικής σηματοδότησης. Η ενεργή μορφή της GSK-3 είναι γενικά προαποπτωτική, οπότε η αναστολή της μέσω ενεργοποίησης μονοπατιών ή φωσφορυλίωσης είναι αντιαποπτωτική (Gould et. al., 2004).

Τόσο η Akt όσο και η GSK3 έχουν πολλαπλά υποστρώματα, συμπεριλαμβανομένων πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε κυτταρικές διεργασίες, όπως ο μεταβολισμός, η κυτταρική επιβίωση ή θάνατος, κυτταροσκελετική οργάνωση και ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (Frame & Cohen, 2001). Το λίθιο, το φάρμακο εκλογής για τη διπολική διαταραχή, φαίνεται να αναστέλλει άμεσα τις ισομορφές της GSK-3 πιθανώς μέσω ανταγωνισμού της σύνδεσης αυτών των κινασών με το μαγνήσιο, ενώ στα νευρωνικά κύτταρα το λίθιο μπορεί και επηρεάζει έμμεσα ενεργοποιώντας την Akt, η οποία φωσφορυλιώνει τα αμινοτελικά άκρα της GSK-3 Ser-21 ή Ser9 απενεργοποιώντας την κινάση (Beaulieu et. al., 2008).

Η οξεία χορήγηση λιθίου σε τρωκτικά φαίνεται να επιδρά ανταγωνιστικά στην ανάπτυξη της ντοπαμινοεξαρτώμενης κίνησης μέσω παρέμβασης στη ρύθμιση του μονοπατιού βArr2/Akt/GSK-3 από D2 υποδοχείς (Beaulieu et. al., 2004; Beaulieu et. al., 2011). Επιπροσθέτως, η φαρμακολογική ή γενετική αναστολή της GSK-3β στα τρωκτικά αναδεικνύει πολλές συμπεριφορικές επιδράσεις του λιθίου (Cox et. al., 1971; Gould et. al., 2004), ενώ η υπερέκφραση της ενεργής μορφής της GSK-3β αναπαράγει συμπεριφορές υπερκινητικότητας και μανίας (Prickaerts et. al., 2006).

Τέλος, έρευνες έδειξαν ότι και άλλα φάρμακα που δρουν ως «σταθεροποιητές της διάθεσης», όπως το βαλπροϊκό και η λαμοτριγίνη, έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη φωσφορυλίωση των υποστρωμάτων της GSK-3, υποδεικνύοντας ότι δυνητικά επηρεάζουν τη δραστηριότητα του μονοπατιού μέσω ενεργοποίησης της Akt (Li et. al., 2002).

2.1.4 Πρωτεϊνική κινάση C (PKC)

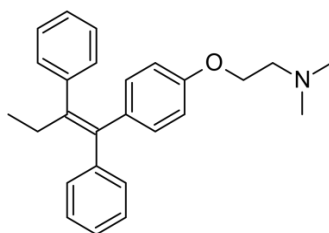
Τα ισοένζυμα πρωτεϊνικής κινάσης C αποτελούν μια οικογένεια κινασών σερίνης/θρεονίνης (Ser/Thr) και παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της λειτουργίας άλλων πρωτεϊνών μέσω της φωσφορυλίωσης της υδροξυλικής ομάδας των αμινοξέων σερίνης και θρεονίνης σε αυτές τις πρωτεΐνες (Wilson et. al., 2015). Έχουν αναγνωριστεί 15 ισοένζυμα αυτής της οικογένειας στον άνθρωπο (Mellor & Parker, 1998) και χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες-συμβατικά, νέα και άτυπα-, ανάλογα με τον δεύτερο αγγελιοφόρο που χρειάζεται για την ενεργοποίησή τους (Nishizuka, 1995). Η ενεργοποίηση των *συμβατικών* μορφών PKC (α,β,γ) επιτυγχάνεται με σήματα όπως αύξηση της συγκέντρωσης του δευτέρου αγγελιοφόρου διάκυλογλυκερόλης (DAG) ή με ιόντα ασβεστίου Ca²⁺ και ένα

φωσφολιπίδιο. Οι νέες PKC (δ,ε,η,θ) χρειάζονται DAG, αλλά όχι ιόντα ασβεστίου, ενώ για άτυπες μορφές επιτυγχάνεται μέσω πρωτεϊνικών ικριωμάτων (Newton, 2018).

Οι ισομορφές της PKC βρίσκονται σε μεγάλη πυκνότητα στον εγκέφαλο και παίζουν σημαντικό ρόλο σε διεργασίες όπως η νευρωνική διέγερση και η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, αλλά και στις μακροχρόνιες αλλοιώσεις στη γονιδιακή έκφραση και τη συναπτική πλαστικότητα (Armani et al., 2014). Η ρύθμιση της μεταγωγής σήματος μέσω PKC έχει εμπλακεί στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής, κυρίως επειδή παρατηρήθηκε ότι φάρμακα-«σταθεροποιητές της διάθεσης», όπως το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ, μειώνουν τα επίπεδα PKC in vivo (Brady et al., 2015). Η υπόθεση ότι η άμεση αναστολή των ισομορφών της PKC μπορεί να αποφέρει τα ίδια αποτελέσματα στη σταθεροποίηση της διάθεσης, συνοδεύτηκε από αρκετές μελέτες την τελευταία δεκαετία.

Η ταμοξιφαίνη, ένα φάρμακο της οικογένειας των εκλεκτικών τροποποιητών των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs), είναι και αναστολέας της PKC που δρα κεντρικά. Το φάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως για τις αντικαρκινικές του ιδιότητες, δοκιμάστηκε αρχικά σε 7 μανιακούς ασθενείς, εξασθενώντας τα συμπτώματα των ασθενών (Bebchuk et al., 2000). Σε μελέτη που ακολούθησε, 16 μανιακοί ασθενείς που δεν ήταν υπό άλλη φαρμακευτική αγωγή χωρίστηκαν σε γκρουπ ταμοξιφαίνης-placebo, με το φάρμακο να δίνει πάλι θετικά αποτελέσματα για την αντι-μανιακή του επίδραση (Zarate et al., 2007). Τον αμέσως επόμενο χρόνο, ένα σύνολο 66 ατόμων με μανία ή ανάμεικτο συναισθηματικό τόνο τυχαιοποιήθηκαν και μελέτησαν πάλι τη δραστική ουσία ταμοξιφαίνη, ενισχύοντας ακόμα παραπάνω τα αποτελέσματα που συνηγορούν υπέρ της (Yildiz et al., 2008).

Οι αντι-μανιακές επιδράσεις του φαρμάκου μελετήθηκαν και σε συγχορήγηση με το φάρμακο εκλογής της διπολικής διαταραχής, το λίθιο. Σε μια διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη το 2011, ασθενείς που ήταν υπό φαρμακευτική αγωγή με λίθιο χωρίστηκαν σε ομάδες ταμοξιφαίνης-placebo (Amrollahi et al., 2011). Η ταμοξιφαίνη έδειξε να έχει επιπρόσθετη επίδραση στους ασθενείς.



Εικόνα 9. Απεικόνιση της χημικής δομής της ταμοξιφαίνης.

Η διττή φύση του φαρμάκου της ταμοξιφαίνης στην επίδραση τόσο της ορμονικής σηματοδότησης, όσο και του μονοπατιού της PKC, οδήγησαν σε λεπτομερέστερη εξέταση της κύριας αντιμανιακής δράσης της. Σε δύο μελέτες μικρής κλίμακας το 2006 και το 2014 (Kulkarni et al., 2006; Kulkarni et al., 2014), η μεδροξυπρογεστερόνη (MPA), ένας παράγοντας που επηρεάζει την παραγωγή οιστρογόνων χωρίς να επηρεάζει το μονοπάτι της PKC, συγκρίθηκε με την

ταμοξιφαίνη. Στην αρχική μελέτη και οι δύο ενώσεις έδειξαν αντι-μανιακά αποτελέσματα, ενώ στη δεύτερη μόνο η MPA παρουσίασε σημαντικά αποτελέσματα, ενώ η ταμοξιφαίνη δεν διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η δόση της ταμοξιφαίνης ήταν μικρότερη από αυτήν που χρησιμοποιήθηκε σε προηγούμενες μελέτες. Ωστόσο, μελέτες που έγιναν σε ζώα έδειξαν πως φάρμακα που αναστέλλουν την PKC μειώνουν πλήρως την επαγόμενη από αμφεταμίνη υπερκινητικότητα, ενώ η MPA μόνο εν μέρει (Sabioni et al., 2008). Αυτό υποδηλώνει πως η PKC διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις αντι-μανιακές επιδράσεις της ταμοξιφαίνης και πως το μονοπάτι αυτό χρήζει περισσότερης προσοχής για την προσέγγιση της διπολικής διαταραχής.

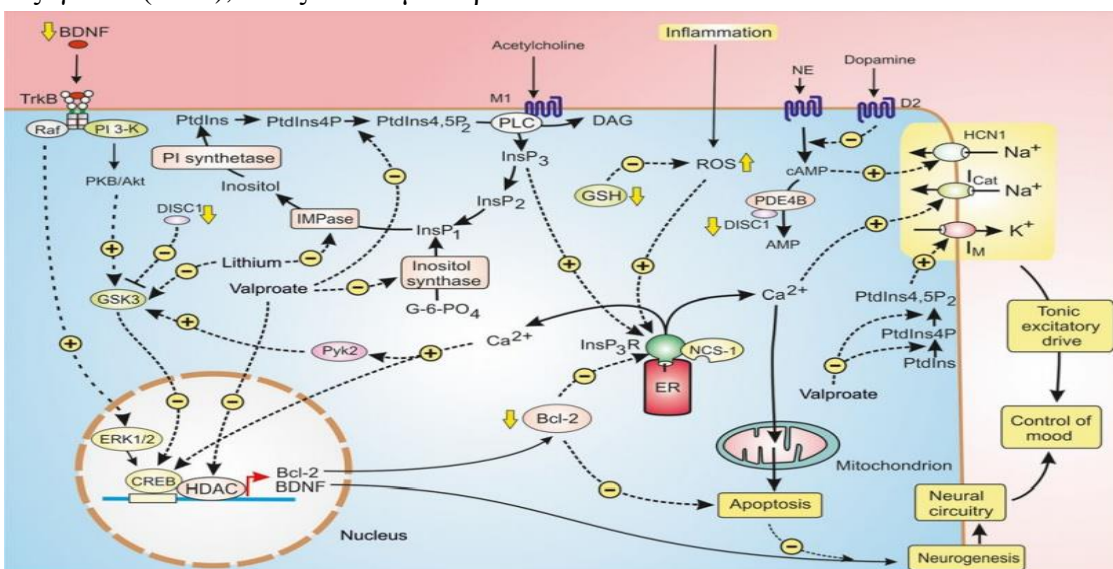
2.1.6 Η υπόθεση εξάντλησης της ινοσιτόλης και ο ρόλος του Ca^{2+} στην ΔΔ

Η υπόθεση της ινοσιτόλης θεμελιώθηκε στη δεκαετία του 1980 και βασίστηκε στην πολύ καλή ανταπόκριση των ασθενών με διπολική διαταραχή στη θεραπεία με άλατα του λιθίου (Berridge et al., 1989). Η αρχική υπόθεση ενισχύθηκε με την πάροδο των ετών, υποστηρίζοντας πως η αυξημένη δραστηριότητα είτε στους διεγερτικούς είτε στα ανασταλτικούς νευρώνες, προκαλεί αλλαγές σε ολόκληρα τα νευρωνικά κυκλώματα που αφορούν τη συμπεριφορά (Berridge, 2014). Η βασική ιδέα είναι ότι η περιοδική εναλλαγή μανίας/κατάθλιψης, που είναι χαρακτηριστικό της διαταραχής, προκαλείται από αυτήν την ανισορροπία διέγερσης-καταστολής. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της ανισορροπίας παραμένει θολός, αλλά μια πιθανή προσέγγιση είναι μέσω της επίδρασης του λιθίου στους ασθενείς της διαταραχής (Εικόνα 8. Allison and Stewart, 1971; Berridge et al., 1982, 1989).

Ένας μηχανισμός που προτάθηκε για την επίδραση του λιθίου είναι η αναστολή της φωσφατάσης της μονοφωσφορικής της ινοσιτόλης (IMPάση), η οποία υδρολύει την 1-φωσφορική ινοσιτόλη (InsP₁) σε ινοσιτόλη (Εικόνα 8). Η ανασταλτική δράση του λιθίου γίνεται μη συναγωνιστικά και μάλιστα έρευνες επιβεβαιώνουν ότι ασκεί μικρή ανασταλτική δράση όταν το ένζυμο δρα φυσιολογικά, αλλά αυξάνει την επίδρασή του όταν η σηματοδότηση του ενζύμου αυξάνεται με ασυνήθιστο τρόπο (Gee et al., 1988). Γνωρίζουμε ότι η ενισχυμένη δραστηριότητα είτε διεγερτικών είτε ανασταλτικών νευρώνων προέρχεται από την αυξημένη δραστηριότητα της σηματοδότησης των φωσφοινοσιτιδίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της σηματοδότησης του ασβεστίου με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς. Αρχικά, η απελευθέρωση Ca^{2+} αυξάνεται, επειδή μια αύξηση στο πρόδρομο μόριο PtdIns4,5P₂ είναι γνωστό ότι ενισχύει τη δραστηριότητα των καναλιών Ca^{2+} τύπου L (Suh et al., 2013). Επιπλέον, η υπερβολική σύνθεση τριφωσφορικής ινοσιτόλης (InsP₃) οδηγεί σε αυξημένη απελευθέρωση Ca^{2+} από το εσωτερικό του κυττάρου μέσω του ενδοπλασματικού δικτύου (Εικόνα 8). Αυτός ο μηχανισμός δίνει μια πιθανή εξήγηση γιατί το λίθιο είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία τόσο της μανίας, όσο και της κατάθλιψης.

Η κεντρική ιδέα της υπόθεσης εξάντλησης της ινοσιτόλης βασίζεται στο γεγονός ότι η λειτουργία του μονοπατιού των φωσφοινοσιτιδίων είναι εξαρτώμενη από τη συνεχή ανακύκλωση της ινοσιτόλης. Το λίθιο μειώνει την παροχή ινοσιτόλης αναστέλλοντας το ένζυμο της IMPάσης, το οποίο υδρολύει την IP_1 σε ινοσιτόλη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων του ενδιάμεσου μορίου $PtdIns4,5P_2$ που είναι υπεύθυνο για την παραγωγή IP_3 και την επακόλουθη αύξηση της σηματοδότησης του Ca^{2+} μέσω των μηχανισμών που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Έτσι, αναστέλλοντας την παροχή της ινοσιτόλης επιτυγχάνεται η ομαλή λειτουργία του μονοπατιού IP_3/Ca^{2+} . Ωστόσο, το λίθιο δεν είναι το μόνο γνωστό φάρμακο που προσεγγίζει το μονοπάτι της ινοσιτόλης. Όπως θα δούμε σε επόμενο κεφάλαιο, και το βαλπροϊκό οξύ, ένα άλλο πολύ αποδοτικό φάρμακο κατά των συμπτωμάτων της διπολικής διαταραχής, επιδρά στο μονοπάτι αυτό.

Η οδός σηματοδότησης του Ca^{2+} συνδέεται με τη ρύθμιση της νευρωνικής διέγερσης και την επεξεργασία πληροφοριών (Berridge, 2014) και αρκετές μελέτες υποδεικνύουν την αυξημένη δραστηριότητα Ca^{2+} στην διπολική διαταραχή (Warsh et al., 2004). Ο νευρωνικός αισθητήρας-1 του ασβεστίου (NCS-1) που είναι γνωστό ότι υπερλειτουργεί στον προμετωπιαίο φλοιό των ασθενών με διπολική διαταραχή (Koh et al., 2003), φαίνεται να ενισχύει τη δραστηριότητα των υποδοχέων IP_3 (Schlecker et al., 2006), οι οποίοι με την σειρά τους συμβάλλουν στην αύξηση ενδοκυτταρικής δραστηριότητας του ασβεστίου. Τέλος, άλλος ένας παράγοντας που δυνητικά επηρεάζει το μονοπάτι IP_3/Ca^{2+} είναι το οξειδωτικό στρες και οι ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS), όπως θα δούμε παρακάτω.



Εικόνα 10. Σχηματική απεικόνιση της υπόθεσης της ινοσιτόλης : *Calcium signaling and psychiatric disease*, Berridge, 2014 .

Ωστόσο, αν και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που αναφέρθηκαν στην υπόθεση της εξάντλησης της ινοσιτόλης είναι πολύ υποσχόμενα για την εύρεση της παθοφυσιολογίας της διαταραχής, ελάχιστα μόνο φάρμακα έχουν βρεθεί τα οποία επιδρούν αποτελεσματικά πάνω σε αυτά.

2.1.7 Ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS)

Στη διπολική διαταραχή, όπως και σε άλλες νευροψυχιατρικές ασθένειες, συναντώνται φλεγμονώδεις αποκρίσεις (Najjar et al., 2013). Μεταθανάτιες μελέτες σε ασθενείς με διπολική διαταραχή αποκάλυψαν ιστούς που έχουν υποστεί πρωτεϊνική οξειδωσι από ROS (Andreazza et al., 2010).

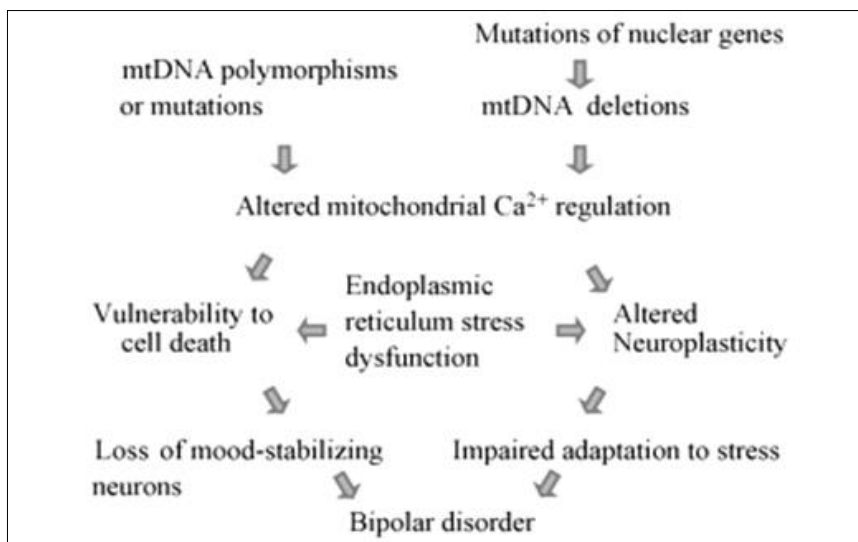
Ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν τη διαταραχή με τις επιπτώσεις των ROS (Ng et al., 2008), σε συνδυασμό με τα ευρήματα των χαμηλών επιπέδων γλουταθειόνης, ενός γνωστού αντιοξειδωτικού, στους ασθενείς (Dean et al., 2009). Οι ROS φαίνεται να συμβάλλουν και στην αύξηση της δραστηριότητας της οδού του Ca^{2+} όπως προαναφέρθηκε, κυρίως επειδή οι υποδοχείς της IP_3 ευαισθητοποιούνται μετά την οξειδωσή τους από αυτές (Missiaen et al., 1991; Thrower et al., 1996).

Φαρμακολογικά, σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, η μείωση των ROS με αντιοξειδωτικά θα έπρεπε να έχει θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς. Μελέτες με αντιοξειδωτικά όπως η Ν-ακέτυλο-κυστεΐνη (NAC) (Berk et al., 2008; Berk et al., 2011; Magalhaes et al., 2013) και γλουταθειόνη (GSH) προσφέρουν μια νέα προσέγγιση.

2.1.8 Μιτοχόνδρια

Η υπόθεση της εμπλοκής του ασβεστίου στην παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής προσεγγίστηκε και από άλλη μία σκοπιά. Γνωρίζοντας ότι τα μιτοχόνδρια είναι μια μεγάλη «δεξαμενή» ασβεστίου, ερευνήθηκε τόσο η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, όσο και η πιθανή σύνδεση πολυμορφισμών του αμινοξέως μητρικού μιτοχονδριακού DNA με τη διπολική διαταραχή (Kato, 2008). Αυτή η υπόθεση βρήκε πρόσφορο έδαφος, αφού σε παλαιότερες κλινικές μελέτες είχαν ασχοληθεί με τα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα της ενίσχυσης της μιτοχονδριακής λειτουργίας (Wang et al., 2014). Σε μια έρευνα αναγνωρίστηκαν τουλάχιστον 28 μιτοχονδριακοί πολυμορφισμοί από τους οποίους όμως μόνο ελάχιστοι αποδείχτηκαν στατιστικά σημαντικοί (Kato et al., 2001) με τα αποτελέσματα να είναι ασαφή.

Η ιδέα ότι η διπολική διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η απόδοση της ανισορροπίας διέγερσης-αναστολής να αποδίδεται σε χαμηλή παραγωγή ενέργειας, οδήγησαν σε κλινικές μελέτες για την επιβεβαίωσή της (Clay et al., 2011). Η ακέτυλο-L-καρνιτίνη (ALCAR) είναι μια υψηλής βιοδιαθεσιμότητας χημική ουσία, η οποία επάγει τον μεταβολισμό του λιπώδους ιστού και την παραγωγή ενέργειας στα μιτοχόνδρια. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, η ALCAR συγκρίθηκε και δεν διαχωρίστηκε από το εικονικό φάρμακο (Brennan et al., 2013).



Εικόνα 11. *Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder*, Kato T 2008.

2.1.9 Νευροτροφική υπόθεση και BDNF

Η σωστή αντιμετώπιση μιας ασθένειας στη σύγχρονη ιατρική απαιτεί την επιστημονικά τεκμηριωμένη διάγνωσή της. Σήμερα, οι περισσότερες διαταραχές έχουν συσχετιστεί με βιοδείκτες. Ο όρος βιοδείκτης αναφέρεται σε μια ευρεία κατηγορία ιατρικών ενδείξεων οι οποίες μπορούν να μετρηθούν με ακρίβεια και αναπαραγωγή (Kyle Strimbu & Jorge A. Tavel, 2011). Ένας από τους πιο διεξοδικά διερευνημένους βιοδείκτες στη διπολική διαταραχή είναι ο νευροτροφικός παράγοντας του εγκεφάλου (BDNF). Ο BDNF είναι μέλος της οικογένειας των παραγόντων ανάπτυξης νευρώνων και εμπλέκεται στην διαφοροποίηση και ανάπτυξη πολλών τύπων νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο, καθώς και στην επιβίωση τους στον ώριμο εγκέφαλο (Barde et. al., 1982). Η νευροτροφική υπόθεση βασίζεται στην ιδέα πως οι διαταραχές του συναισθήματος είναι αποτέλεσμα της παρεκκλίνουσας νευρογένεσης στις περιοχές του εγκεφάλου που ρυθμίζουν το συναίσθημα ή τη μνήμη, με απορρυθμίσεις που σχετίζονται με τη χαμηλότερη έκφραση του BDNF (Duman et. al., 1997).

Από τις αρχές του 21ου αιώνα, ο BDNF έγινε αντικείμενο εκτενούς έρευνας και συσχέτισής του με διαταραχές του συναισθήματος, με κύρια την κατάθλιψη (Karege et. al., 2002). Η νευροτροφική υπόθεση για τη διπολική διαταραχή βρήκε πρόσφορο έδαφος για την επιβεβαίωσή της από σύγχρονες αναλύσεις (Laske et. al., 2005). Συγκεκριμένα, μια μετα-ανάλυση απέδειξε ότι τα επίπεδα του BDNF περιφερειακά, παρουσιάζουν μείωση κατά τη διάρκεια εμφάνισης μανιακών και καταθλιπτικών επεισοδίων εξίσου, ενώ τα επίπεδά του εμφανίζονται κανονικά στην περίοδο ευθυμίας. Η έκταση της ελάττωσης του BDNF συνέπεσε με τη σοβαρότητα των επεισοδίων, παρέχοντας περαιτέρω στοιχεία για τον BDNF ως βιοδείκτη στη διπολική διαταραχή (Brisa et. al., 2015). Σήμερα, έχει προταθεί πως η μέτρηση των επιπέδων

του περιφερειακού BDNF, που είναι καλύτερα εκτιμώμενος στο πλάσμα παρά στον ορό, είναι ένας πιθανός βιοδείκτης της δραστηριότητας της διπολικής διαταραχής.

Το γεγονός ότι τα επίπεδα του BDNF μειώνονται κατά τη διάρκεια μανιακών και καταθλιπτικών επεισοδίων υποδηλώνουν έντονα ότι η ομαλοποίηση των επιπέδων του BDNF μπορεί να σχετίζεται με την κλινική σταθεροποίηση της διαταραχής (Cunha et. al., 2006). Αρκετές μελέτες απεικόνισης εγκεφάλου έδειξαν ότι η θεραπεία με λίθιο επηρεάζει ανατομικά τον εγκέφαλο, κυρίως με την αύξηση του όγκου του ιππόκαμπου (Yucel et. al., 2007; Bearden et. al., 2008). Αυτά τα ευρήματα συσχετίστηκαν με τις νευροτροφικές επιδράσεις του λιθίου, ειδικά με την αύξηση των επιπέδων του BDNF στον εγκέφαλο (Yucel et. al., 2008). Αυτή η υπόθεση υποστηρίχτηκε σε μεγάλο βαθμό από μελέτες σε τρωκτικά που δείχνουν ότι το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ αυξάνουν τα επίπεδα του BDNF στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο φλοιό, περιοχές του εγκεφάλου που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην ρύθμιση της διάθεσης αλλά και της ανταμοιβής (Fukumoto et. al., 2001).

2.2 Γενετικοί παράγοντες της διπολικής διαταραχής

Η διπολική διαταραχή έχει χαρακτηριστεί ως μια πολύπλοκη γενετική διαταραχή με την κληρονομικότητα να αγγίζει έως και το 80% (Byerley, W. & Badner, J. A., 2011). Μάλιστα, σε κάποιες οικογένειες η διπολική διαταραχή έχει μεταδοθεί σε πολλές γενιές, δίνοντας σημάδια Μεντελικής κληρονομικότητας. Αυτή η παρατήρηση ενέπνευσε πολλούς ερευνητές να στρέψουν τις μελέτες τους σε αυτοσωμικά επικρατή και υπολειπόμενα γονίδια ή σε γονίδια που να κληρονομούνται μέσω των X φυλετικών γονιδίων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν μπορούσαν να αναπαραχθούν, πιθανώς λόγω ατελούς διεισδυτικότητας (Kerner, 2015). Σύγχρονοι ερευνητές θεωρούν πως κάποιες συνηθισμένες γενωμικές παραλλαγές επιφέρουν επιπλέον κίνδυνο για την εκδήλωση της νόσου, με την ερευνητική κοινότητα να έχει ήδη κάνει τα πρώτα βήματα για τη συσχέτιση της διαταραχής με πολυμορφισμούς νουκλεοτιδίων (SNPs). Βέβαια, αρκετοί είναι αυτοί που παραμένουν επιφυλακτικοί έως ότου μεταφραστούν τα παραπάνω ευρήματα στην κλινική πρακτική και τη γενετική συμβουλευτική (Berit Kerner, 2014).

Έρευνες πάνω στη διπολική διαταραχή και τη συσχέτισή της με κάποιον γενετικό παράγοντα έχουν γίνει σε μόρια και τα μονοπάτια που επηρεάζουν, σε νευροτροφικούς παράγοντες, σε πολυμορφισμούς υποδοχέων νευροδιαβιβαστών και σε πολυμορφισμούς καναλιών ασβεστίου, με τα αποτελέσματα να είναι σαφή μόνο για ελάχιστα από τα παραπάνω.

2.2.1 CACNA1C

Το γονίδιο CACNA1C βρίσκεται στο 12ο χρωμόσωμα του ανθρώπινου γονιδιώματος (12p13.3) και κωδικοποιεί την αλφα-1 υπομονάδα ενός τασο-εξαρτώμενου διαύλου ασβεστίου. Αυτή η υπομονάδα σχηματίζει διαμεμβρανικό διάυλο μέσω του οποίου εισέρχονται ιόντα ασβεστίου στο κύτταρο. Τα κανάλια ασβεστίου είναι σημαντικοί ρυθμιστές της συστολής των μυών στην καρδιά, αλλά εμπλέκονται επίσης και στη συστολή των σκελετικών μυών. Στον εγκέφαλο, το CACNA1C φαίνεται να επιδρά στη συναπτική μετάδοση και στην πλοήγηση νευρικών αξόνων (Boczek et. al., 2013).

Το γονίδιο CACNA1C έχει πάνω από 11.500 πολυμορφισμούς. Μέχρι σήμερα το SNP rs1006737 στο γονίδιο CACNA1C είναι η πιο αναπαραγόμενη και πιο μελετημένη κοινή γονιδιωματική παραλλαγή που σχετίζεται με τη διπολική διαταραχή (Gonzalez, S. et. al., 2013; Green et. al., 2013; Soeiro-de-Souza et. al., 2013). Το αλληλόμορφο A, το οποίο θεωρείται παράγοντας κινδύνου για τη διπολική διαταραχή, υπάρχει στο 31% των ευρωπαϊκών πληθυσμών, σχεδόν στο 56% των ατόμων με αφρικανική καταγωγή και μόνο στο 6% των ασιατικών πληθυσμών. Αν και το αλληλόμορφο A φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο διπολικής διαταραχής σε ορισμένες υποομάδες πληθυσμού, τα περισσότερα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο είναι υγιή (Kloiber et. al., 2012). Επομένως, τίθεται το ερώτημα

πώς το rs1006737 θα μπορούσε να επηρεάσει την πρόοδο της νόσου στη διπολική διαταραχή.

Δεδομένου ότι το SNP δεν βρίσκεται στην περιοχή κωδικοποίησης του γονιδίου CACNA1C, οι ερευνητές έχουν υποθέσει ότι η παραλλαγή μπορεί να επηρεάσει τη γονιδιακή έκφραση (Berit Kerner, 2014), ενώ άλλες μελέτες αποδίδουν τη συσχέτιση αυτή στο ότι ο πολυμορφισμός αυτός σχετίζεται με την αυξημένη διέγερση του αριστερού μέρους της αμυγδαλής (Tesli et. al., 2013). Τέλος, ευρήματα από διαφορετικά αλληλόμορφα, έχουν δείξει ότι δυνητικά σχετίζονται με την εκδήλωση της διπολικής διαταραχής (rs723672, rs215976, rs1051375, rs4765913), αλλά χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης (Zhang et. al., 2013; Green et. al., 2013).

2.2.2 BDNF

Η διαταραχή της συγκέντρωσης του νευροτροφικού παράγοντα BDNF έχει απασχολήσει την ερευνητική κοινότητα τόσο σαν αίτιο, όσο και σαν αιτιατό της διπολικής διαταραχής. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τη μεταγραφή του BDNF βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11 του ανθρώπινου γονιδιώματος, στη θέση 11p14.1, και έχει γίνει επανειλημμένα, αντικείμενο μελέτης για την παθογένεια της διπολικής διαταραχής.

Η πιο εκτενής έρευνα για τον BDNF αφορά μια γενετική παραλλαγή, το SNP Val66Met. Συγκεκριμένα, ο πολυμορφισμός αυτός που συναντάται στη βιβλιογραφία και ως rs6265 φαίνεται να σχετίζεται με τη διπολική διαταραχή (Hosang et al., 2010). Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και σε πληθυσμό Καυκάσιων υποκειμένων, αλλά όχι στο αντίστοιχο Ιαπωνικό ή Κινέζικο δείγμα (Hong et al., 2003) υποδηλώνοντας πως η συσχέτιση δεν είναι άρρηκτη και τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τον πληθυσμό που μελετάται. Συμπληρωματικές μελέτες πάνω στον ίδιο πολυμορφισμό δίνουν πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Το 2012, μια έρευνα συσχέτισε τη γενετική παραλλαγή του BDNF με τη διπολική διαταραχή τύπου II επισημαίνοντας πως η διπολική διαταραχή I και II είναι γενετικά διακριτές (Hamshere et al., 2012).

Την τελευταία δεκαετία πληθώρα SNPs του γονιδίου του BDNF έχουν μελετηθεί για την παθογένεια της διπολικής διαταραχής. Κάποια εξ αυτών φαίνεται να συμβάλλουν στην παθογένεια της διαταραχής, όπως τα rs11030104, rs12273363, rs1519480 και rs6265 (Sears et al., 2011; Liu, L., T. Foroud, et al. 2008), ενώ σε άλλα, όπως τα rs2049045, rs4923463, rs7103411, δεν βρέθηκαν απλοτυπικές διαφορές μεταξύ υγείων και ασθενών (Neves Malloy-Diniz et al., 2011).

2.2.3 ANK3

Οι ανκυρίνες είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών που συνδέουν πρωτεΐνες της μεμβράνης με τον υποκείμενο κυτταρικό σκελετό και παίζουν βασικούς ρόλους σε δραστηριότητες όπως η κυτταρική κινητικότητα, η ενεργοποίηση και ο

πολλαπλασιασμός. Οι ανκυρίνες τυπικά αποτελούνται από τρεις δομικές περιοχές: μία αμινοτελική περιοχή που περιέχει επαναλήψεις ανκυρίνης, μία κεντρική περιοχή με πεδίο δέσμευσης σπεκτρίνης και ένα καρβοξυτελικό ρυθμιστικό πεδίο που υπόκειται σε μεταβολές.

Η ANK3 είναι ένα διακριτό γονιδιακό προϊόν από τις ανκυρίνες 1 και 2 και συναντάται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα. Το γονίδιο αυτό βρίσκεται στη γονιδιακή θέση 10q21 και έχει απασχολήσει την ερευνητική κοινότητα για τη συσχέτισή του με τη διπολική διαταραχή. Διάφορα SNPs έχουν μελετηθεί, όπως τα rs1380455, rs3808943, rs10994397, και φαίνεται να έχουν κάποια συμμετοχή στην παθογένειά της (Dedman et al., 2012; Gonzalez et al., 2013; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013), ενώ πολλά άλλα απορρίφθηκαν εξαιτίας των ελλειπών στατιστικών δυνατοτήτων τους για το αντίθετο (Kondo et al., 2013; Lett et al., 2011). Παράλληλα με τα SNPs, έρευνες έχουν γίνει και σε εξόνια του συγκεκριμένου γονιδίου, και συγκεκριμένα στο εξόνιο 48 και διάφορες παραλλαγές του, το οποίο δεν φάνηκε να έχει κάποια στατιστική σημαντικότητα στη συσχέτισή του με τη διπολική διαταραχή (Doyle et al., 2012).

2.2.4 SLC6A4/5-HTTLPR

Η θεωρία των βιογενών αμινών έστρεψε την έρευνα σε γονίδια που σχετίζονται με τη νευροδιαβίβαση των αντίστοιχων βιογενών μορίων. Το γονίδιο SLC6A4 βρίσκεται στη θέση 17q11.2 του ανθρώπινου γονιδιώματος και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που είναι γνωστή ως νατριο-εξαρτώμενος μεταφορέας της σεροτονίνης. Συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη αυτή είναι ένας μεταφορέας μονοαμίνης που μεταφέρει σεροτονίνη από τη συναπτική σχισμή, πίσω στον προσυναπτικό νευρώνα. Η μεταφορά τερματίζει τη δράση της σεροτονίνης και την ανακυκλώνει με τρόπο εξαρτώμενο τόσο στη συγκέντρωση των ιόντων καλίου στο κυτταρόπλασμα, όσο και στις συγκεντρώσεις ιόντων νατρίου και χλωριδίου στο εξωκυττάριο υγρό. Το πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου SLC6A4 είναι στόχος για τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και SSRI, καθώς και στα ψυχοκινητικά διεγερτικά, όπως η αμφεταμίνες και η κοκαΐνη. Η ερευνητική κοινότητα, για τη συσχέτιση του γονιδίου με τη διπολική διαταραχή, έστρεψε την προσοχή της σε κάποια SNPs, αλλά και σε έναν πολυμορφισμό επανάληψης στον υποκινητή αυτού του γονιδίου που φαίνεται να επηρεάζει τον ρυθμό πρόσληψης της σεροτονίνης. Οι γενετικές παραλλαγές του 5-HTTLPR μελετήθηκαν εκτενώς και η πλειοψηφία των ερευνών υποστηρίζει πως η συσχέτισή του με τη διπολική διαταραχή μπορεί να θεωρηθεί αμυδρή έως μηδαμινή (Hauser et al., 2003; Meira-Lima et al., 2005). Πιο συγκεκριμένα, σε έναν πληθυσμό από τη Μαλαισία και τη Σουηδία δεν βρέθηκε κάποια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου και της διαταραχής (Van Den Bogaert et al., 2006; Mohamed Saini et al., 2013), ενώ αντίστοιχη μελέτη συνηγορεί υπέρ της συσχέτισης για έναν πληθυσμό Κούρδων (Mohammadi et al., 2015). Όσο αφορά τα SNPs, μελετήθηκαν δεκάδες πολυμορφισμοί, ωστόσο οι έρευνες είχαν παρόμοια τύχη (Mansour et al., 2005; Masoliver et al., 2006).

2.2.5 TRH2

Το γονίδιο TRH2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 12 του ανθρώπινου γονιδιώματος και κωδικοποιεί την υδροξυλάση-2 της τρυπτοφάνης. Η πρωτεΐνη αυτή καταλύει το πρώτο στάδιο της βιοσύνθεσης της σεροτονίνης. Πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο έχουν συσχετιστεί με ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η διπολική διαταραχή και η κατάθλιψη. Μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς έδειξαν τη συσχέτιση του γονιδίου με τη φαινοτυπική αποτύπωση της διπολικής διαταραχής. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 211 ατόμων (105 ασθενείς-106 controls) εντοπίστηκε σημαντική απλοτυπική συσχέτιση των πολυμορφισμών του γονιδίου και της διπολικής διαταραχής. Η ίδια έρευνα διατύπωσε πως η αλλοίωση στην περιοχή του προαγωγέα και του εξονίου 2 του γονιδίου είχε ως αποτέλεσμα αξιοσημείωτες μεταβολές στη λειτουργικότητα του ενζύμου, υποδεικνύοντας ενδεχομένως τις γονδιακές περιοχές ευαισθησίας που σχετίζονται με τη διαταραχή (Lin et. al., 2007). Παράλληλα, άλλες μελέτες στάθηκαν περισσότερο στην έρευνα SNPs για τη συσχέτιση με τη διπολική διαταραχή και ξεχώρισαν μερικούς πολυμορφισμούς (rs1386482, rs1386486, rs4290270), που φαίνεται να επιδεικνύουν κάποια στατιστική σημαντικότητα, ωστόσο τα αποτελέσματα διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό δίνοντας το έναυσμα για εκτενέστερη έρευνα (Roche et. al., 2009; Choi et. al., 2010).

2.2.6 COMT

Η COMT καταλύει τη μεταφορά μιας μεθυλομάδας σε κατεχολαμίνες, όπως η ντοπαμίνη και η επινεφρίνη. Αυτή η μεθυλίωση οδηγεί σε μια από τις κυριότερες οδούς αποικοδόμησης αυτών των νευροδιαβιβαστών. Η συσχέτιση των κατεχολαμινών με τη διαταραχή, έστρεψε την έρευνα προς τα γονίδια που κωδικοποιούν την COMT. Τα γονίδια αυτά εντοπίζονται στη θέση 22q11.21 του ανθρώπινου γονιδιώματος και έχουν μελετηθεί τόσο σε επίπεδο SNPs, όσο και για τη σημειακή μετάλλαξη Val158Met.

Οι έρευνες μέχρι τώρα δεν δείχνουν κάποιο σαφές πόρισμα. Μάλιστα, για τη σημειακή μετάλλαξη Val158Met, άλλες έρευνες υποστηρίζουν πως η COMT σχετίζεται με τη διπολική διαταραχή τύπου II τονίζοντας τη σύνδεση των ντοπαμινεργικών οδών και των οδών μεθυλίωσης στην παθογένεια της διαταραχής (Wang, L. J., 2015; Lee, S. Y., 2012), ενώ άλλες αντικρούουν τη συσχέτιση με τη διπολική διαταραχή, συμπληρώνοντας όμως πως φαίνεται να επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία σε άτομα που νοσούν (Dickerson, F. B., 2006; Massat, I., 2005). Οι έρευνες για τα κυριότερα SNPs δεν είχαν διαφορετική τύχη, ωστόσο κάποιοι πολυμορφισμοί, όπως τα rs165599, rs4680 και rs737865, φαίνεται να έχουν ξεχωρίσει με θετικά (Massat, I., 2011; Burdick, K. E., 2007; Shifman, S., 2004), αλλά και αρνητικά αποτελέσματα (Funke, B., 2005; Prata, D. P., 2006) όσο αφορά τη συσχέτισή τους με τη διπολική διαταραχή.

2.2.7 MTHFR

Μια μετα-ανάλυση συνολικά 481 πάσχόντων και 760 controls παρατήρησε τη σημαντική μείωση στα επίπεδα ορού του φυλλικού οξέος σε πάσχοντες από διπολική διαταραχή σε σύγκριση με μη πάσχοντες (HsiehYC et. al., 2019). Μεταλλάξεις στο γονίδιο MTHFR σχετίζονται με ανεπάρκεια ρεδοукτάσης μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού, που έχει ως αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα φυλλικού στον ορό. Μελέτες για τη συσχέτιση της MTHFR με τη διπολική διαταραχή έχουν επικεντρωθεί στους πολυμορφισμούς MTHFR_C677T και MTHFR_A1298C. Ο πρώτος πολυμορφισμός φαίνεται να μην έχει ισχυρή συσχέτιση με την αιτιολογία και την παθογένεση της διπολικής διαταραχής (Tan, E. C., 2004; Wang et. al., 2015; Jonsson et. al., 2008; Cohen-Woods et. al., 2010), σε αντίθεση με τον δεύτερο, όπου η πλειοψηφία των μελετών συνηγορούν υπέρ της συσχέτισής του (Peerbooms, O. L., 2011; Reif, A., 2005; Kempisty, B., 2007).

2.2.8 GSK-3β

Η GSK-3β έχει μελετηθεί για τον ρόλο της στη διπολική διαταραχή, κυρίως εξαιτίας της άμεσης αναστολής της από αποτελεσματικά φάρμακα για τη διαταραχή όπως το λίθιο και η λαμοτριγίνη. Το γονίδιο της βρίσκεται στο τρίτο χρωμόσωμα, στη θέση 3q13.3. Σύγχρονες έρευνες προσπάθησαν να συσχετίσουν το γονίδιο αυτό με τη διπολική διαταραχή, αλλά βρέθηκαν σε αδιέξοδο. Συγκεκριμένα, τέσσερις μελέτες που έγιναν την τελευταία δεκαετία για τη συσχέτιση SNPs του γονιδίου με τη διπολική διαταραχή, με κύριο υποψήφιο το rs334558, δεν βρήκαν κάποια στατιστικά σημαντική ένδειξη (Saus et al., 2010; Tang et. al., 2013; Lin et. al., 2013; Chen et. al., 2014). Τέλος, μελετήθηκαν και άλλες γενετικές παραλλαγές, με τα ίδια αποτελέσματα (Nishiguchi et al., 2006).

2.2.9 DAOA

Η έρευνα γύρω από την κληρονομικότητα της διαταραχής επεκτάθηκε σε διάφορα μόρια που εμπλέκονται στη διαβίβαση και τη λειτουργικότητα των νευροδιαβιβαστών που τη διέπουν. Το γονίδιο που είναι γνωστό ως DAOA κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που μπορεί να λειτουργήσει ως εκκινητής της D-οξειδάσης αμινοξέων, η οποία επηρεάζει την D-σερίνη, έναν αγωνιστή υποδοχέων του γλουταμικού NMDA.

Μελέτες υποδεικνύουν ότι μια ισομορφή του γονιδίου μπορεί να παίζει ρόλο στη λειτουργία των μιτοχονδρίων και των δενδριτών. Το φάσμα των ερευνών της τελευταίας δεκαετίας έχουν συσχετίσει κάποιους πολυμορφισμούς με τη γενετική βάση της ασθένειας. Συγκεκριμένα, τέσσερις πολυμορφισμοί (rs2391191, rs3916965, rs3916967, rs1935057) έδειξαν θετική συσχέτιση με τη διπολική διαταραχή τύπου I σε ασθενείς χωρίς ψυχωσικά επεισόδια σε έναν πληθυσμό Ρουμάνων που συμμετείχαν σε μία μελέτη (Grigoriou-Serbanescu et. al., 2010).

Μία άλλη μελέτη σε διαφορετικό πληθυσμό συσχέτισε το SNP rs1935062 ισχυρά με τη διαταραχή, τόσο στο γενικό δείγμα, όσο και σε αυτό από την Ευρώπη (Muller et. al., 2011). Τέλος, το 2013 το γονίδιο συνδέθηκε σε συνδυασμό με το γονίδιο COMT, που αναφέρθηκε προηγουμένως, με τα γνωστικά μανιακά συμπτώματα σε ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου I (Hukic et. al., 2013).

3. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής

Η διπολική διαταραχή είναι σαφές πως δεν είναι μια ψυχιατρική πάθηση του σύγχρονου κόσμου, ωστόσο η φαρμακολογική της προσέγγιση έχει κάνει άλματα μόλις τα τελευταία 200 περίπου χρόνια.

Μέχρι και το πρώτο μισό του 20ου αιώνα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνταν ήταν κυρίως κατασταλτικά, με τα βαρβιτουρικά να κυριαρχούν (López-Muñoz et. al., 2005). Η καθιέρωση του λιθίου στα μέσα του 20ου αιώνα, ως «σταθεροποιητής της διάθεσης», ήταν αρκετά επαναστατική, αφού μέχρι τότε τα φάρμακα που χρησιμοποιούνταν στην κλινική πράξη των ψυχιατρικών διαταραχών είχαν πολύ περιορισμένη αποτελεσματικότητα (López-Muñoz et. al., 2014). Αυτό ήταν αποτέλεσμα της ερευνητικής κληρονομιάς του Benedict Agustin Morel, ο οποίος θεωρούσε πως οι ψυχιατρικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα κληρονομικής μετάδοσης, υπονοώντας πως είναι ανιάτες (López-Muñoz et. al., 2018).

Σήμερα η αποτελεσματική θεραπεία μανίας παρέχεται από σύγχρονα αντιψυχωσικά, μερικά αντισπασμωδικά (όπως η καρβαμαζεπίνη) και άλατα λιθίου. Η θεραπεία της κατάθλιψης της διπολικής διαταραχής παραμένει μη ικανοποιητική, αλλά περιλαμβάνει μερικά σύγχρονα αντιψυχωσικά και αντικαταθλιπτικά (όπως ο συνδυασμός του άτυπου αντιψυχωσικού ολανζαπίνη με το SSRI φλουοξετίνη) και το αντισπασμωδικό φάρμακο λαμοτριγίνη (Baldessarini R J et. al., 2019).

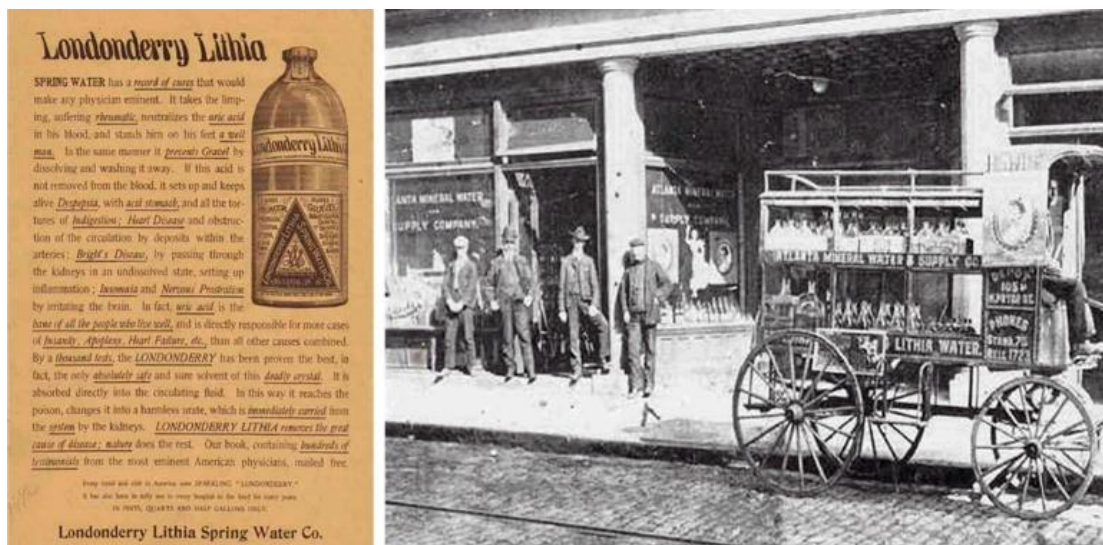
3.1 Λίθιο

Το λίθιο (Li) είναι το χημικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 3 και ανήκει στα αλκαλιμέταλλα που βρίσκονται στην πρώτη ομάδα του περιοδικού πίνακα. Η ονομασία του προέρχεται από την ελληνική λέξη «λίθος» και συναντάται ευρέως στη φύση σε μικρές ποσότητες, στο θαλασσινό νερό, σε ποτάμια και πηγές. Η χημική σκοπιά για την φαρμακολογική χρήση λιθίου είναι εντυπωσιακή, αφού το λίθιο είναι με διαφορά το πιο απλό φάρμακο που χρησιμοποιείται στην ψυχοφαρμακολογία, όντας το πιο ελαφρύ μέταλλο στη φύση. Ωστόσο, όπως θα δούμε, η χρήση του επηρεάζει πάρα πολλά συστήματα και μονοπάτια του ανθρώπινου οργανισμού.

Οι πρώτες παρατηρήσεις ότι το λίθιο έχει θεραπευτικές ιδιότητες για την κατάσταση της μανίας χρονολογούνται τον 5ο αιώνα, όπου σε ένα κείμενο διατυπώνεται ότι «για την αντιμετώπιση της μανίας πρέπει να χρησιμοποιούνται νερά από αλκαλικές πηγές» (López-Muñoz et. al., 2018). Το λίθιο απομονώθηκε μόλις το 1817 από ένα ορυκτό γνωστό ως πεταλίτη, από τους Σουηδούς Johann August Arfwedson και Jöns Jakob Berzelius, όπου και πήρε το όνομά του. Έκτοτε το λίθιο ενσωματώθηκε στη φαρμακολογία και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενειών με διαφορετική παθολογία, όπως ουρική αρθρίτιδα, καρκίνος και επιληψία (Johnson, 1984).

Στα τέλη του 19ου αιώνα, κυρίως στις ΗΠΑ, δημιουργήθηκαν και προωθήθηκαν, με μεγάλη επιτυχία, πληθώρα σκευασμάτων με λίθιο. Οι διαφημίσεις της

εποχής μιλούσαν για «θαυματουργά» σκευάσματα, από νερό μέχρι και μύτρα, εμπλουτισμένα με λίθιο. Τα «φάρμακα» αυτά θεωρήθηκαν η πανάκεια της εποχής, αφού προβάλλαν τις θεραπευτικές ιδιότητες του λιθίου σε διάφορες παθήσεις με διαφορετικά συμπτώματα και παθοφυσιολογία. Το θεραπευτικό εύρος των σκευασμάτων κυμαινόταν από ρευματοπάθειες και δυσπεψία μέχρι νευρολογικές παθήσεις και καρδιαγγειακά προβλήματα. Φυσικά, τα σκευάσματα αυτά θεωρούταν εντελώς ασφαλή την εποχή που κυκλοφόρησαν μέχρι τα τέλη της πρώτης δεκαετίας του 20ου αιώνα, όπου και αποσύρθηκαν λόγω της τοξικότητάς τους από χρόνια και υπέρμετρη χρήση (Johnson, 1984).



Εικόνα 12. Δυο παραδείγματα της δημοτικότητας των σκευασμάτων λιθίου:
A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. Munoz et al., 2018

3.1.1 Ιστορική αναδρομή του λιθίου

Η πρώτη καταγεγραμμένη φαρμακολογική επίδραση του λιθίου σε ψυχιατρική διαταραχή συναντάται το πρώτο μισό του 18ου αιώνα. Συγκεκριμένα, στο βιβλίο *History of Cold Bathing* (1715), στο α΄ μέρος, ο Sir John Floyer, περιγράφει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με λίθιο σε μια περίπτωση μανίας. Παρ' όλα αυτά, η αναφορά αυτή πέρασε απαρατήρητη εκείνη την εποχή (Johnson, 1984) και η πορεία του ως φάρμακο εκλογής για τη διπολική διαταραχή ήρθε με τη συμβολή της τύχης, όπως θα δούμε παρακάτω.

Στα μέσα του 19ου αιώνα, και συγκεκριμένα το 1859, ο Alexander Ure παρατήρησε την υψηλή διαλυτότητα των πετρών της χολυδόχου κύστης σε διάλυμα ανθρακικού λιθίου (Johnson, 1984). Παράλληλα, ο Garrod πιστοποιούσε πως οι αποθέσεις ουρικού οξέος από πτώματα ασθενών με αρθριτιδα που εισήχθησαν σε ανθρακικό λίθιο, κάλιο και νάτριο, διαλύθηκαν γρηγορότερα στο ανθρακικό λίθιο. Βασική ιδέα που οδήγησε σε αυτές τις παρατηρήσεις ήταν πως σε δοκιμαστικούς σωλήνες τα άλατα λιθίου μπορούσαν να διαλύσουν αποθέσεις ουρικού οξέος από χόνδρους αρθρώσεων. Ύστερα από αυτές τις παρατηρήσεις, το λίθιο έκανε τα πρώτα του φαρμακολογικά βήματα αρχικά ως φάρμακο για ρευματοπάθειες, πέτρες στα

νεφρά και αρθρίτιδα, λόγω της υψηλής του ικανότητας να διαλύει το ουρικό οξύ. Μάλιστα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το λίθιο χρησιμοποιούταν ως φάρμακο κατά της αρθρίτιδας μέχρι και το 1970 (Johnson, 1984).

Η μετάβαση του φαρμάκου στην ψυχοφαρμακολογία πραγματοποιήθηκε όταν κέρδισε έδαφος η υπόθεση ότι τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος επηρεάζουν τον εγκέφαλο και τις εγκεφαλικές λειτουργίες. Το λίθιο για πρώτη φορά χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ψυχιατρικής διαταραχής που ονομάζεται «μανία που προέρχεται από αρθρίτιδα» ή «αρθρίτιδα που επηρεάζει το μυαλό» (Johnson, 1984). Παράλληλα, το φάρμακο δοκιμάζεται και σε άλλες ψυχιατρικές παθήσεις. Ένας Αμερικάνος χειρουργός, ο William Hammond, δοκίμασε βρωμιούχο λίθιο για την αντιμετώπιση περιστατικών οξείας μανίας, χωρίς όμως να μπορεί να αποσαφηνίσει αν τα ευεργετικά αποτελέσματα προερχόντουσαν από το λίθιο ή το βρώμιο και ο Δανός Carl G. Lange υποστηρίζει το 1886 πως ένα μείγμα με λίθιο βοηθάει στην πρόληψη της επονομαζόμενης «περιοδικής κατάθλιψης». Το λίθιο ήρθε στο προσκήνιο ξανά το 1927, με την συμβολή του David M. R. Culbreth, ο οποίος, σε μια μελέτη για την επιληψία, παρατήρησε ότι το βρωμιούχο λίθιο είναι το πιο κατασταλτικό και υπνωτικό ανάμεσα στα υπόλοιπα βρωμιούχα άλατα (Johnson, 1984). Ωστόσο, τα άλατα λιθίου δεν ενσωματώθηκαν στο κομμάτι της θεραπείας των ψυχικών διαταραχών μέχρι τα τέλη του 1940.

3.1.2 Τα πειράματα του John Cade

Η τελική εγκατάσταση του λιθίου σαν φάρμακο για την διπολική διαταραχή ήρθε μετά από μια σειρά πειραμάτων που έγιναν από τον John F. Cade στα τέλη του 1940. Συγκεκριμένα, ο John Cade παρατήρησε πως ασθενείς με ενδοκρινικές παθήσεις του θυροειδούς παρουσίαζαν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της διπολικής διαταραχής. Μάλιστα διέκρινε πως οι ασθενείς με υπερθυροειδισμό τείναν στα μανιακά συμπτώματα, ενώ ο υποθυροειδισμός μιμούταν τα καταθλιπτικά συμπτώματα. Με βάση αυτήν την παρατήρηση, θέλησε να κατευθύνει την έρευνά του σχετικά με την προέλευση της διπολικής διαταραχής, αν ήταν αποτέλεσμα κάποιας ορμονικής δυσλειτουργίας ή κάποιας τοξίνης, με μια σειρά πειραμάτων. Αρχικά, συνέλεξε ούρα από μανιακούς και καταθλιπτικούς ασθενείς, καθώς και από υγιείς, τα οποία χορήγησε σε ινδικά χοιρίδια σε διαφορετικές δόσεις. Στα χοιρίδια που χορηγήθηκαν οι υψηλές συγκεντρώσεις, παρατηρήθηκαν σπασμωδικές κινήσεις, παρατεταμένη αναισθησία μέχρι και θάνατος, γεγονός που ενθάρρυνε την αρχική θεωρία του Cade.

Ο ίδιος, αρχικά, θεώρησε πως η ουσία που προκαλεί τα παραπάνω συμπτώματα ήταν η ουρία, άλλα γρήγορα παρατήρησε πως τα δείγματα των μανιακών ασθενών ήταν εμφανώς πιο τοξικά από τα υπόλοιπα, ενώ οι ποσότητες της ουρίας και της κρεατινίνης ήταν παρόμοια με αυτά των μη-μανιακών. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε τον Cade σε μια νέα σειρά πειραμάτων για να αποκλίσει τελείως τη θεωρία περί τοξικότητας της ουρίας και να ενισχύσει τη θεωρία του για μια άλλη ουσία που προκαλεί τα παραπάνω συμπτώματα. Εξαιτίας της χαμηλής διαλυτότητας της ουρίας, χορήγησε ουρικό λίθιο και παρατήρησε την απροσδόκητη προστατευτική ιδιότητα

του διαλύματος στα προηγούμενα συμπτώματα. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν τον Cade να διερευνήσει το ανθρακικό λίθιο, που έδωσε εξίσου υποσχόμενα αποτελέσματα (López-Muñoz et. al., 2018).

Τα αποτελέσματα των πειραμάτων του, έκαναν τον Cade να σκεφτεί τα πιθανά οφέλη της θεραπείας με λίθιο σε ασθενείς που υποφέρουν από μανιακά επεισόδια. Έτσι, ακολουθώντας την αρχή του Ιπποκράτη «*primum non nocere*» («πάνω από όλα, να μην βλάπτουμε», ενν. τους ασθενείς), ο Cade χορήγησε στον εαυτό του κιτρικό λίθιο για να εκτιμήσει την τοξικότητά του. Αμέσως αφού έλεγξε την απουσία τοξικότητας, χορήγησε το φάρμακο για πρώτη φορά το 1948 σε ασθενή, όπου και δικαιώθηκε για την αποτελεσματικότητά του. Αν και το έργο του Cade δημοσιεύθηκε τον επόμενο χρόνο, τα άλατα του λιθίου έγιναν ευρέως γνωστά την δεκαετία του 1960, όταν αρκετοί ερευνητές υποστήριξαν ότι τα άλατα λιθίου μπορούν να μειώσουν τον αριθμό των μανιακών επεισοδίων, αλλά και να αυξήσουν τη διάρκεια της περιόδου μεταξύ των επεισοδίων. Αξίζει να σημειωθεί πως, η δημοσίευση αυτή θεωρήθηκε από πολλούς ως η αφετηρία της «ψυχιατρικής φαρμακολογικής επανάστασης» (Goodwin et. al., 1999).

Το λίθιο, όπως ήταν φυσικό, αμφισβητήθηκε από πολλούς ερευνητές και επιστήμονες, κυρίως λόγω της απλότητάς του (Kline, 1973). Ο ίδιος ο Cade δήλωσε πως «η ανακάλυψη από έναν άγνωστο ψυχίατρο χωρίς ειδικευση σε ένα μικρό νοσοκομείο δεν θα τραβούσε την προσοχή της κοινότητας» (Cade, 1970). Ωστόσο, αναπόφευκτα, μια σειρά από μελέτες απέδειξαν την αποτελεσματικότητα του λιθίου και βαθμιαία το καθιέρωσαν ως το φάρμακο εκλογής για τη διπολική διαταραχή (Johnson et. al., 1968; Spring et. al., 1970; Prien et. al., 1972).

3.1.3 Μοριακοί μηχανισμοί

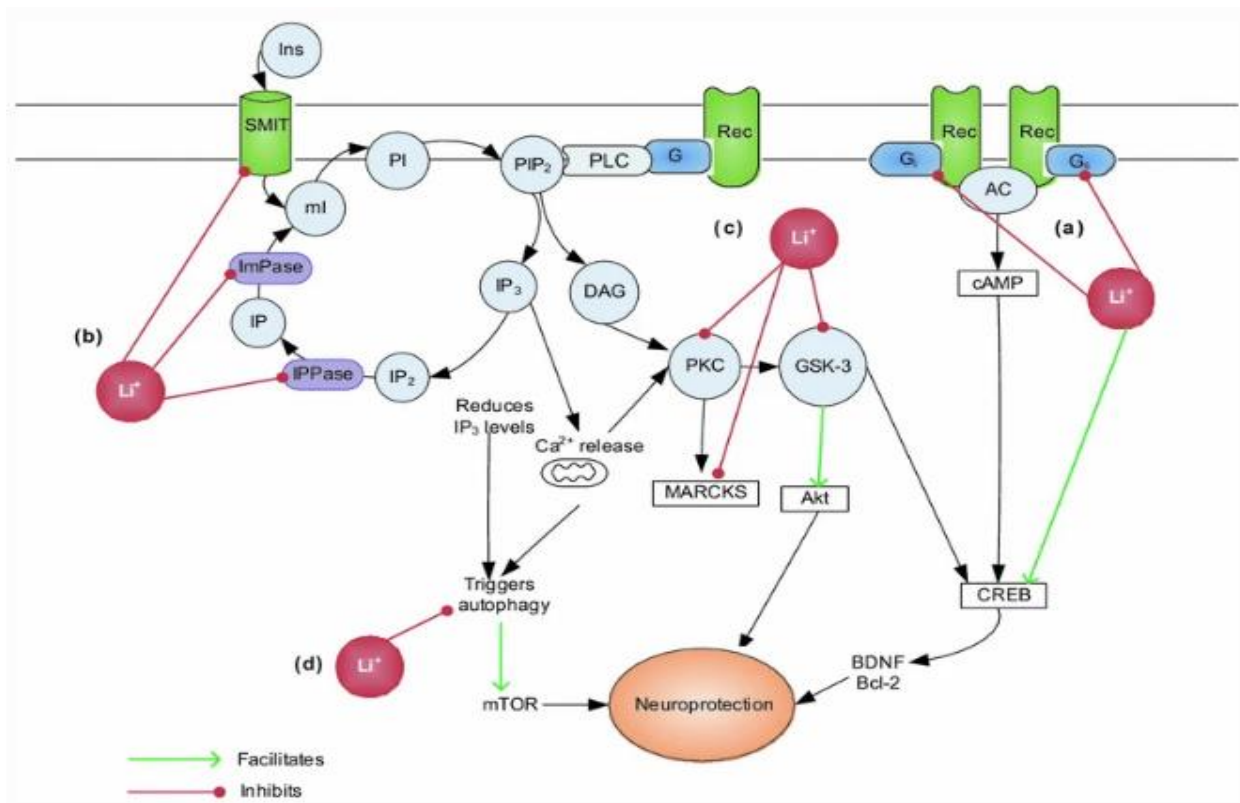
Ο χαρακτηρισμός των κυτταρικών μηχανισμών που επιδρά το λίθιο είναι πολύ σημαντικός, τόσο για την κατανόηση της δράσης του, όσο και για τη μελλοντική ανακάλυψη καλύτερων φαρμάκων. Το λίθιο, αν και απλό από χημικής άποψης, εμπλέκεται, όπως θα δούμε, σε πολύπλοκα μονοπάτια, δίνοντας το θεραπευτικό του αποτέλεσμα επεμβαίνοντας στη νευροπροστασία, τη σηματοδότηση δεύτερων αγγελιαφόρων και τη νευροδιαβίβαση.

3.1.3.1 Μαγνήσιο και ο κύκλος της ινοσιτόλης

Από τα τέλη του προηγούμενου αιώνα είναι γνωστό ότι οι G-πρωτείνες χρειάζονται δισθενή μαγνήσιο για να εκτελέσουν κάποιες λειτουργίες τους, (Hamm, 1999).

Συγκεκριμένα, αν τα ιόντα αυτά προσδεθούν με υψηλή συγγένεια, οι G-πρωτείνες προχωρούν στη δραστηριότητα της GTPάσης, ενώ αν προσδεθούν με χαμηλή συγγένεια, παίρνει μέρος το μονοπάτι ανταλλαγής GDP/GTP. Το γεγονός ότι τα ιόντα του μαγνησίου (Mg^{2+}) και του λιθίου (Li^+) έχουν παραπλήσιες χημικές και φυσικές ιδιότητες, καθιστά τον ανταγωνισμό για τις θέσεις πρόσδεσης σε πρωτείνες εύλογο

(Srinivasan et. al., 2004). Έτσι τα περίπου 300 ένζυμα που χρησιμοποιούν τα ιόντα μαγνησίου δίνουν πληθώρα πρωτεϊνικών στόχων. Ανάμεσα σε αυτούς τους πρωτεϊνικούς στόχους, ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στην αναστολή της μονοφωσφορικής ινοσιτόλης και το μονοπάτι της αδενυλικής κυκλάσης. Όταν η αποικοδόμηση της τριφωσφορικής ινοσιτόλης σε ινοσιτόλη καταστέλλεται με αναστολή της IMPάσης, η ινοσιτόλη είναι ανεπαρκής στα κύτταρα και, ως αποτέλεσμα, η ενδοκυτταρική απόκριση ασβεστίου που προκαλείται από την οδό φωσφολιπιδίου ινοσιτόλης εξασθενεί (Harwood, 2005, Εικόνα 13). Αυτός ο μηχανισμός παίζει ρόλο στη δράση του λιθίου για τη ανάπτυξη των αυξητικών κόνων σε καλλιεργημένους νευρώνες (Williams et. al, 2002). Μύες με απαλοιφή του IMPA2 που κωδικοποιεί την IMPάση2 έδειξαν κάποιες αλλαγές συμπεριφοράς (Cryns et. al., 2007). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η οδός της ινοσιτόλης παίζει ρόλο όχι μόνο για τον μηχανισμό δράσης του λιθίου, αλλά και στην παθοφυσιολογία της διπολικής διαταραχής. Σημαντικό ρόλο στην αποτίμηση των παραπάνω υποθέσεων αναμένεται να δώσει η έρευνα πάνω στο νέο φάρμακο PZ01, ενός οργανοσελενιακού συνθετικού που αναστέλλει την IMPάση, που εάν αποδειχθεί αποτελεσματικό κατά της διπολικής διαταραχής, ο ρόλος και η βαρύτητα του μονοπατιού της ινοσιτόλης θα εγκατασταθεί και θα μελετηθεί σε βάθος.



Εικόνα 13. Μοριακοί μηχανισμοί επίδρασης του λιθίου :
Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder. Gin S Malhi, 2013.

3.1.3.2 Σηματοδοτικό μονοπάτι GSK3

Το λίθιο έχει μια σειρά νευροπροστατευτικών επιδράσεων μέσω της άμεσης αναστολής της GSK3β (Εικόνα 13). Η κινάση-3 της συνθάσης του γλυκογόνου, όπως είδαμε και στο προηγούμενο κεφάλαιο, λειτουργεί ως ενδιάμεσος κόμβος σε διάφορα μονοπάτια συμπεριλαμβανομένων και νευροτροφικών μονοπατιών σηματοδότησης. Σύγχρονες μελέτες αποδεικνύουν την εμπλοκή της στα κλινικά αποτελέσματα του λιθίου (Iwahashi et. al., 2014; Jang et. al., 2015) και ενισχύουν την υπόθεση ότι η αναστολή της GSK3β τροποποιεί τα νευρωνικά συστήματα (Benedetti et. al., 2013).

Την τελευταία δεκαετία, αρκετές έρευνες έχουν γίνει γύρω από την επίδραση του λιθίου στο μονοπάτι της GSK3, δίνοντας πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, μια έρευνα με αναστολείς της GSK3 σε αρουραίους αποκάλυψε πως μόνη της η αναστολή της GSK3 δεν αναπαράγει τα συμπεριφορικά και κυτταρικά αποτελέσματα του λιθίου, αλλά επιφέρει την κανονικοποίηση των κυτταρικών και συμπεριφορικών επιδράσεων της διεγερτοτοξικότητας. Επιπλέον, η αναστολή του GSK3 δεν ανεβάζει τα επίπεδα του BDNF, κάτι που επιτυγχάνεται με την χορήγηση λιθίου (Caberlotto et. al., 2013). Με γνώμονα αυτά τα ευρήματα είναι ασφαλές να υποθέσουμε πως το λίθιο δεν παράγει τα θεραπευτικά του αποτελέσματα αποκλειστικά από αυτό το μονοπάτι, αλλά επιδρά νευροπροστατευτικά μέσω αυτού.

Σύγχρονες μελέτες έδειξαν πως η κλινική απόκριση του λιθίου προβλέπεται από την έκφραση των γονιδίων της GSK3β (Iwahashi et. al., 2014) και την φωσφορυλίωσή της (Jang et. al., 2015), ενώ αξίζει να σημειωθεί πως η αύξηση της φωσφορυλίωσης της GSK3β (και άρα η απενεργοποίησή της) έχει συσχετιστεί με βελτίωση στα συμπτώματα της κατάθλιψης της διπολικής διαταραχής (DeSousaRT et. al., 2015). Τέλος, στην άλλη υπόθεση, το λίθιο μπορεί να δρα στον κερκαδικό ρυθμο μέσω φωσφορυλίωσης του πυρηνικού υποδοχέα REV-ERBa (Yin et. al., 2006). Πράγματι, το λίθιο είναι γνωστό ότι παρατείνει την περίοδο του κερκαδικού ρυθμού που προκαλείται από αναστολή της GSK-3β (Dokucu et. al., 2005).

3.1.3.3. Νευροτροφικός παράγοντας BDNF

Ο BDNF είναι μια πρωτεΐνη που δρα ως τροφικός και αυξητικός παράγοντας σε νευρώνες. Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει μειωμένα επίπεδα BDNF σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, όπως και χαμηλά επίπεδα BDNF που συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της κατάθλιψης και των συμπτωμάτων μανίας (Cunha et. al., 2005; Machado-Vieira R et. al., 2006. Εικόνα 13).

Μια έρευνα σε κύτταρα έδειξε πως η χρόνια χορήγηση λιθίου αυξάνει τα επίπεδα του BDNF, δίνοντας μια πιθανή εξήγηση για την ολιγοήμερη καθυστέρηση στην θεραπευτική απόκριση που συναντάται στην κλινική πρακτική. Η ίδια μελέτη παρατήρησε την αύξηση του νευροτροφικού παράγοντα GDNF στα αστροκύτταρα μετά από χορήγηση λιθίου, παρέχοντας ενδείξεις πως οι νευροτροφικές επιδράσεις του λιθίου δεν συναντώνται μόνο στους νευρώνες (Emamghoreishi et. al., 2015). Σε ένα μοντέλο εκφυλισμού του ιππόκαμπου, το λίθιο αύξησε τα επίπεδα του BDNF

προστατεύοντας τα κύτταρα και βελτιώνοντας τα καταθλιπτικά συμπτώματα (Moghadas et. al., 2014). Παρόμοια δράση είχε και σε ένα μοντέλο γνωσιακού ελλείμματος σε αρουραίους (Sharma et. al., 2014). Η αύξηση των επιπέδων του BDNF είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του CREB που αποτελεί μεταγενέστερο στόχο του μονοπατιού AC/cAMP (Quiroz et. al, 2010).

Το λίθιο, λοιπόν, εμποδίζει τον κυτταρικό εκφυλισμό που επηρεάζει τις διαταραχές της διάθεσης μέσω της αύξησης του BDNF ενισχύοντας την σηματοδότηση του συστήματος AC/cAMP μέσω ανταγωνισμού των G-πρωτεϊνών (Malhi et. al, 2013; Εικόνα 13). Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της προστασίας από την οξεία διεγερτοτοξική προσβολή και την αυξημένη σύνθεση και έκφραση του BDNF που μειώνει τις πιθανότητες μελλοντικής τοξικής προσβολής (Croce et. al., 2014). Ο ρυθμιστικός ρόλος του λιθίου στον BDNF ερευνάται μέχρι σήμερα.

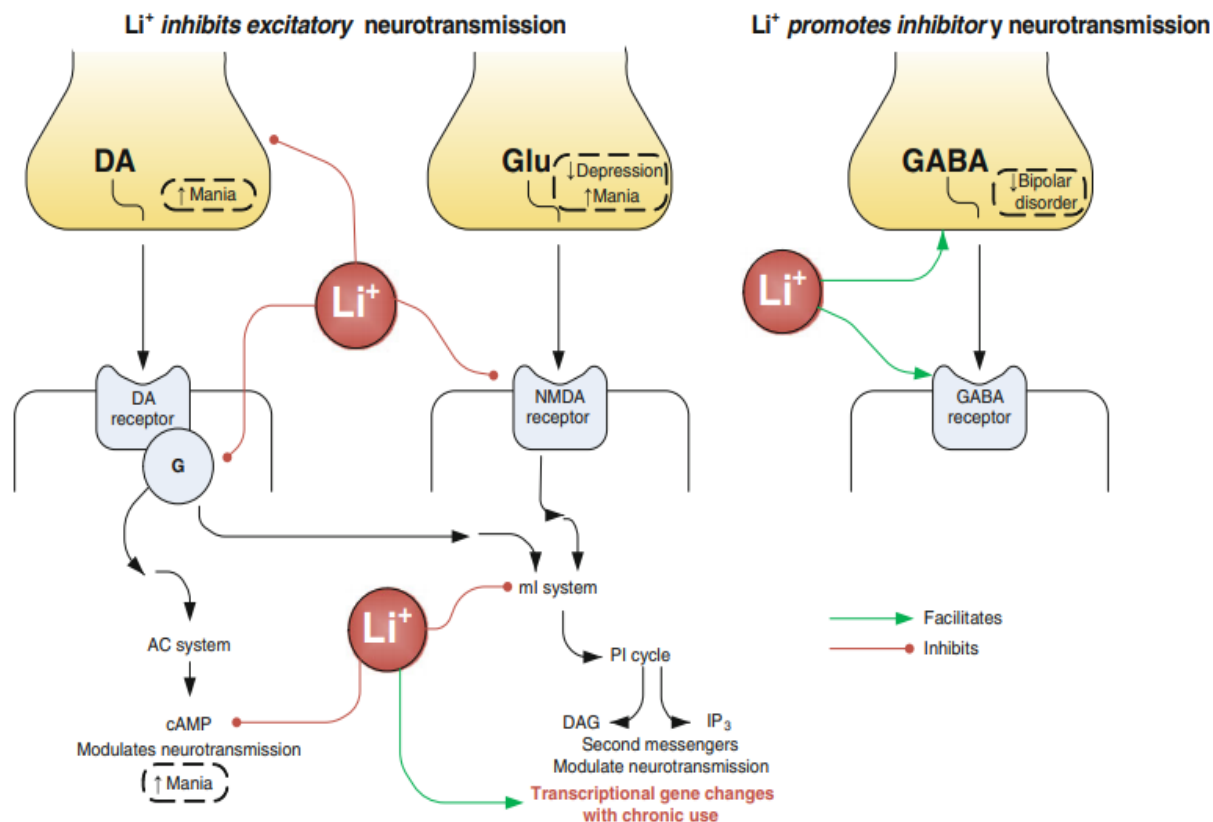
3.1.3.4. Νευροδιαβίβαση

Το λίθιο είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη νευροδιαβίβαση προσυναπτικά και μετασυναπτικά. Ωστόσο, είναι ακόμα ασαφής ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται αλλαγή από λίθιο στη νευροδιαβίβαση αν και η αύξηση των βασικών επιπέδων του AC/cAMP είναι ο βασικός υποψήφιος μέχρι σήμερα (Malhi et al, 2013). Το γλουταμικό οξύ ταξινομείται στους διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές. Έρευνες σε νευρώνες του υπόκαμπου επίμυων έδειξαν ότι το λίθιο δρα στα προσυναπτικά άκρα ασκώντας ανασταλτική επίδραση στο διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (Wakita et. al., 2015). Σε κυτταρικές σειρές, το λίθιο αυξάνει τα ρυθμιστικά στοιχεία όπως ενισχυτές γονιδίων που εμπλέκονται στη νευροδιαβίβαση του γλουταμικού (Higgins et. al., 2015). Μεταφράζοντας τα παραπάνω ευρήματα σε διπολικούς ασθενείς, το λίθιο μειώνει τα επίπεδα του γλουταμικού ανάλογα με την συγκέντρωσή του στο πλάσμα (Zanetti et. al., 2015). Μετασυναπτικά, το λίθιο φαίνεται να μειώνει τη φωσφορυλίωση των υποδοχέων NMDA στον προμετωπιαίο φλοιό και το κοιλιακό ραβδωτό σώμα (Mavrikaki et. al., 2014), ενώ μειώνει και την κυτταροσκελετική αλλοίωση που προκαλείται από NMDA (Calabrese et. al., 2014).

Η νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης επίσης επηρεάζεται από το λίθιο. Το λίθιο αποτρέπει την εκτεταμένη έκκριση ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό (Ago et. al., 2012). Ενώ, όσον αφορά την ανηδονική συμπεριφορά, το λίθιο ανατρέπει την εξασθενημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα (Marchese et. al., 2013). Ένα άλλο μονοπάτι μέσω του οποίου μπορεί το λίθιο να αναστέλλει την GSK3β είναι ο υποδοχέας της ντοπαμίνης D2 και η σχετική οδός σηματοδότησης μέσω G-πρωτεϊνών και της β-αρρεστίνης (DelGuidice et. al., 2015). Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν πως η ρύθμιση της νευροδιαβίβασης της ντοπαμίνης είναι ένας αξιοσημείωτος θεραπευτικός μηχανισμός του λιθίου.

Το GABA είναι ένας ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής. Τα χαμηλά επίπεδα νευροδιαβίβασης από GABA οδηγούν στην αύξηση της διεγερτοτοξικότητας που με τη σειρά της προκαλεί απόπτωση (Rajkowska, 2002). Το λίθιο αυξάνει τα επίπεδα του GABA στο πλάσμα μειώνοντας την διεγερτοτοξικότητα που προκαλείται από το

γλουταμικό οξύ. Μελέτες που προσέγγισαν την αλλαγή της νευροδιαβίβασης του GABA από το λίθιο έδειξαν ότι αν και οι επιδράσεις ήταν εμφανείς, δεν ήταν τόσο ισχυρές όσο ήταν στο γλουταμικό ή την ντοπαμίνη (Wakita et. al., 2015). Επιπλέον, κάποιες έρευνες έδειξαν πως το λίθιο εξασθενεί τα καταθλιπτικά συμπτώματα και μέσω οδών του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνης (Van Enkhuizen et. al., 2015). Τέλος, η νευροδιαβίβαση της γλυκίνης φαίνεται να επηρεάζεται μέσω ενός μηχανισμού αναστολής της GSK3β (Jimenez et. al., 2015).



Εικόνα 14. Μοριακοί μηχανισμοί επίδρασης του λιθίου στην νευροδιαβίβαση: *Potential Mechanisms of Action of Lithium in Bipolar Disorder*. Gin S Malhi, 2013

3.1.3.5. Σηματοδότηση ιόντων ασβεστίου και νατρίου

Η ομοιόσταση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση των κυτταρικών λειτουργιών κατά τη διέγερση (π.χ. λόγω ντοπαμινικής σηματοδότησης). Στη διπολική διαταραχή φαίνεται πως η ομοιόσταση αυτή έχει διαταραχθεί, δίνοντας αποπτωτικά αποτελέσματα. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι το λίθιο ρυθμίζει το κανάλι παροδικού δυναμικού υποδοχέα 3 (TRPC3), επιδιορθώνοντας αυτές τις διαταραχές (Zaeri et. al., 2015). Παράλληλα, άλλες έρευνες έχουν συνδέσει το παροδικό δυναμικό των ιόντων ασβεστίου Ca²⁺ με τις επιδράσεις του λιθίου στον κερκάδιο ρυθμό (McCarthy et. al., 2015). Από μια άλλη μεριά, μια έρευνα που έγινε για τις επιδράσεις του λιθίου πάνω στα κανάλια ιόντων παρατήρησε ότι το λίθιο μπορεί και αναστέλλει εκλεκτικά τη λειτουργία κάποιων καναλιών νατρίου σε κύτταρα επινεφριδίων (Na_{v1.7}) (Yanagita et. al., 2007).

3.1.3.6. Οξειδωτικός μεταβολισμός

Το λίθιο ασκεί τις ευεργετικές του επιδράσεις και στον οξειδωτικό μεταβολισμό. Οι διεγερτοτοξικές επιδράσεις της εκτεταμένης ντοπαμινεργικής διαβίβασης είναι αποτέλεσμα του μεταβολισμού της ντοπαμίνης, ο οποίος παράγει ROS. Το λίθιο έδειξε ότι απότρέπει αυτήν τη διαδικασία και αντιστρέφει τα αποτελέσματά της αυξάνοντας το αντιοξειδωτικό γλουταθειόνη στο ραβδωτό σώμα και τον προμετωπιαίο φλοιό (Macedo et. al., 2013). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης της έκφρασης ενός πρόδρομου γονιδίου, της υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (Farah et. al., 2013). Επιπλέον, έρευνες σε κυτταρικές σειρές έδειξαν ότι η χρόνια χορήγηση λιθίου μειώνει την έκφραση των πρωτεϊνών του στρες. Σημαντικό εύρημα αποτελεί πως το λίθιο αναστέλλει το οξειδωτικό στρες και σε υγιή υποκείμενα.

3.1.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα του λιθίου

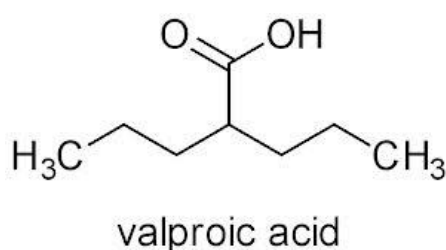
Η χημική λιτότητα του λιθίου ως φάρμακο δεν το ξεχωρίζει από τα υπόλοιπα όσον αφορά την τοξικότητα. Η χρόνια και υπέρμετρη χρήση του, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, μπορεί να επιφέρει πολύ σοβαρά προβλήματα. Συγκεκριμένα, η φαρμακολογική χρήση λιθίου συνδυάζεται με την τακτική μέτρηση των επιπέδων του στο πλάσμα, που πρέπει να διατηρούνται μεταξύ των 0,6 - 1,0mM. Αύξηση των επιπέδων πέραν του θεραπευτικού εύρους θα προκαλέσει από οξεία τοξικότητα (1,2mM– ναυτία, διάρροια, συσπάσεις) μέχρι και θάνατο (2mM) (Jakobsson et. al., 2017).

Ωστόσο, σε χρόνια χορήγηση του λιθίου, ακόμα και υπό σωστή επιτήρηση όσον αφορά τα επίπεδα στο πλάσμα, εμφανίζονται κάποια στατιστικά σημαντικά προβλήματα. Αυτές οι διαταραχές συνήθως επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία και τα συστήματα του θυρεοειδούς και του παραθυρεοειδούς (McKnight et. al., 2012). Βέβαια, αυτά τα προβλήματα είναι διαχειρίσιμα και δεν συγκρίνονται με το ρίσκο της μη-φαρμακολογικής παρέμβασης στη διπολική διαταραχή (Malhi and Berk, 2012). Για τη χρήση του λιθίου κατά την εγκυμοσύνη, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί πλήρως για τους κινδύνους και να αξιολογήσει το ρίσκο της απόφασης (Gutgessel et. al., 2017).

Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τα ευεργετικά αποτελέσματα των υποθεραπευτικών ποσοτήτων λιθίου στο νερό και το συσχέτισαν με μειωμένο ρίσκο στις αυτοκτονίες και τις ανθρωποκτονίες (Giotakos et. al., 2013).

3.2 Βαλπροϊκό οξύ

Το βαλπροϊκό οξύ ανήκει στην υπεροικογένεια των αλειφατικών οργανικών ενώσεων και απαρτίζεται από μια απλή αλυσίδα 8 ανθράκων (Εικόνα 17). Η ονομασία της ουσίας κατά IUPAC είναι το 2-προπυλ-πεντανοϊκό οξύ. Κατατάσσεται στα αντισπασμωδικά φάρμακα και η ανακάλυψή του από την επιστημονική κοινότητα δεν χρονολογείται τόσο πίσω όσο αυτή του λιθίου, ωστόσο η χρήση του για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής έχει φανεί πάρα πολύ αποδοτική καθώς θεωρείται ως φάρμακο-σταθεροποιητής της διάθεσης. Παράλληλα, το ίδιο μόριο μελετάται και για τη φαρμακευτική του χρήση σε πληθώρα άλλων ασθενειών όπως η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (ALS), κάποια είδη καρκίνου, ημικρανίες και άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (Chateauvieux et. al., 2010).



Εικόνα 15. Μοριακή απεικόνιση του βαλπροϊκού οξέος.

3.2.1 Ιστορική αναδρομή του βαλπροϊκού οξέος

Η πρώτη του σύνθεση χρονολογείται στα τέλη του 19ου αιώνα (1881) από τον Beverly S Burton στις ΗΠΑ, ωστόσο εκείνη την εποχή πέρασε κλινικά απαρατήρητο εξαιτίας της φτωχής διαλυτότητάς του στο νερό. Εξαιτίας όμως της υψηλής του διαλυτότητας στο λίπος, χρησιμοποιήθηκε ως οργανικός διαλύτης (Penry et al., 1989).

Κατά τη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, Γερμανοί επιστήμονες φαίνεται ότι ανακάλυψαν εκ νέου το συγκεκριμένο μόριο σε αναζήτηση υποκατάστατων του βουτύρου, αγνοώντας παντελώς την πρωιμότερη ανακάλυψη του Burton. Μετά το τέλος του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου, το βαλπροϊκό οξύ χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε διάφορες βιομηχανίες στις δυτικές χώρες, με κύρια χρήση αυτή της αραίωσης για τη διαλυτοποίηση άλλων φαρμάκων (Meijer, 1983).

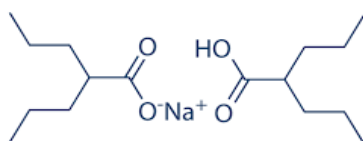
Το 1963, μια ομάδα με επικεφαλής τον George Carraz στην Γκρενόμπλ της Γαλλίας εκτιμούσε αντισπασμωδική ιδιότητα κάποιων φυτικών παραγώγων. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε βαλπροϊκό οξύ ως αραιωτικό για τη διάλυση των παραγώγων. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι δεν μπορεί να αποδειχθεί συσχέτιση μεταξύ αντισπασμωδικής δραστηριότητας και διαφορετικών δόσεων της εξεταζόμενης ένωσης, αλλά ότι το αραιωτικό έχει την αντισπασμωδική δραστηριότητα αντί των παραγώγων που μελετούσαν (Henry, 2003). Οι ερευνητές παρατήρησαν πως όλα τα διαλύματα περιείχαν το βαλπροϊκό οξύ και ως εκ τούτου πρέπει να είναι το

αποτελεσματικό αντισπασμωδικό, περιγράφοντας μια πραγματική ιστορία ευτυχούς συγκυριακής ανακάλυψης (Harris et. al., 2003; Henry, 2003).

3.2.2 Το βαλπροϊκό οξύ ως ισορροπιστής της διάθεσης

Ο George Carraz θέλησε να μελετήσει την κλινική απόκριση της ουσίας που είχε ανακαλύψει και συνεργάστηκε με έναν ειδικευόμενο στη Γαλλία. Παρότι η κλινική μελέτη έγινε πάνω σε επιληπτικούς ασθενείς, σύντομα παρατηρήθηκε εκτός από την ηρεμιστική ικανότητα και η ψυχοτρόπος δράση του φαρμάκου στους ασθενείς (Lopez et. al., 2018). Συγκεκριμένα, διατυπώθηκε πως οι ασθενείς «ένιωθαν πιο πολύ ο εαυτός τους» και πως αξιοσημείωτη ήταν η μείωση των καταθλιπτικών τάσεων που μερικές φορές έφτανε μέχρι και την ευφορία. Η πρώτη επίσημη αναφορά της ουσίας ως σταθεροποιητή της διάθεσης εμφανίζεται στη γαλλική βιβλιογραφία το 1966 από τους Lambert και Borselli, ενώ παράλληλα και ανεξάρτητα ένας Γερμανός, ο Hinderick Emrich, και οι συνεργάτες του φαίνεται πως διαπίστωσαν την αντιμανιακή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου, διατυπώνοντας για πρώτη φορά την GABA-εργική υπόθεση των συναισθηματικών διαταραχών.

Το βαλπροϊκό οξύ για τις επόμενες δύο δεκαετίες ήταν το φάρμακο εκλογής για την επιληψία, τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ από το 1983. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 179 ασθενείς με μανιακή διαταραχή. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας έδειξαν πως το διβαλπροϊκό και το λίθιο είναι πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης της μανίας, καθώς και ότι τα δύο φάρμακα έχουν παρόμοια ανταπόκριση στην αντιμετώπιση των μανιακών συμπτωμάτων (Bowden et al., 1994). Τον επόμενο χρόνο, ο FDA της Αμερικής συμπεριέλαβε το διβαλπροϊκό στα φάρμακα με αντιμανιακές ιδιότητες βασισμένος στις έρευνες που είχαν πραγματοποιηθεί (Bowden et al., 1994; Freeman et al., 1994).



Εικόνα 16. Μοριακή απεικόνιση του διβαλπροϊκού νατρίου.

3.2.3 Μοριακοί μηχανισμοί

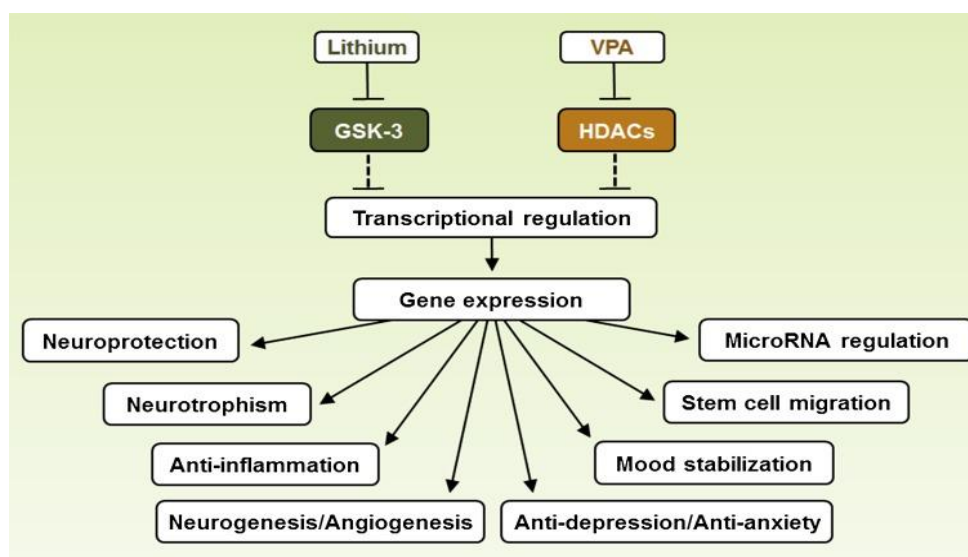
Το βαλπροϊκό οξύ είναι ένας ασθενής αναστολέας των τασοεξαρτώμενων καναλιών νατρίου. Αυτός ο μηχανισμός δεν φαίνεται να επηρεάζει τις επιδράσεις του ως φάρμακο κατά της διπολικής διαταραχής (Gould et al., 2004). Ωστόσο, το φάρμακο επεμβαίνει σε πολλά μονοπάτια δίνοντας το θεραπευτικό του αποτέλεσμα στη διπολική διαταραχή.

3.2.3.1 GABA

Το βαλπροϊκό οξύ, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να έχει καλή απόκριση στα μανιακά, αλλά είναι λιγότερο αποδοτικό στα καταθλιπτικά συμπτώματα της διπολικής διαταραχής. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε τις προηγούμενες δεκαετίες στην υπόθεση ότι η αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος κατά της διπολικής διαταραχής προκύπτει από την αυξημένη νευροδιαβίβαση γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και την αναστολή των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό του GABA, όπως κάποιες ημιαλδεύδες και η GABA τρανσαμινάση (Chiu et al., 2013; Gould et al., 2004). Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του βαλπροϊκού είναι ακόμα θολός, η GABAεργική νευροδιαβίβαση φαίνεται πως δεν είναι ο καλύτερος υποψήφιος για την ψυχοτρόπο απόκριση του φαρμάκου (Winterer et al., 2000).

3.2.3.2 Απακετυλάση της ιστόνης (HDAC)

Το βαλπροϊκό οξύ, ωστόσο, φαίνεται να αναστέλλει και το ένζυμο απακετυλάση της ιστόνης (HDAC) που συντελεί στην ακετυλίωση των ιστονών. Η ακετυλίωση των ιστονών μειώνει τη συγγένειά τους προς το DNA και είναι ένας σημαντικός επιγενετικός ρυθμιστής της γονιδιακής έκφρασης. Η αναστολή του HDAC λοιπόν από το βαλπροϊκό οξύ, προάγει την ακετυλίωση και, ως εκ τούτου, έχει τη δυνατότητα να αυξήσει τη μεταγραφή ορισμένων γονιδίων (Gould et al., 2004).



Εικόνα 17. Σχηματική απεικόνιση των ξεχωριστών μονοπατιών επίδρασης του λιθίου και του βαλπροϊκού οξέος: *Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid- Beyond Bipolar Disorder*, Chiu et al., 2013

Το βαλπροϊκό φαίνεται πως συμβάλλει και νευροπροστατευτικά. Συγκεκριμένα, μια έρευνα έδειξε πως η αναστολή HDAC από το βαλπροϊκό οξύ συνέβαλε στην

αύξηση των επιπέδων του BDNF σε νευρώνες του φλοιού (Yasuda et al., 2009). Σε μια παρόμοια έρευνα πάνω σε νευρωνική-γλοιακή συγκαλλιέργεια, τα αστροκύτταρα αποδείχθηκε ότι απελευθερώνουν GDNF και BDNF, τα οποία μεσολαβούν στα νευροπροστατευτικά αποτελέσματα του βαλπροϊκού οξέος στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Chen et al., 2006). Επιπρόσθετα, μια έρευνα σε μύες έδειξε τον προστατευτικό ρόλο του φαρμάκου κατά της νευροτοξικότητας που προκαλείται από τον λιποπολυσακχαρίτη (LPS), εν μέρει λόγω των ανασταλτικών του επιδράσεων σε προφλεγμονώδεις παράγοντες (Peng et al., 2005; Chiu et al., 2013). Αξίζει να σημειωθεί πως το βαλπροϊκό οξύ φαίνεται να ενισχύει την επαγόμενη από VEGF αγγειογένεση σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της αναστολής που προκαλεί στο ένζυμο του HDAC (Jin et al., 2011) και παράλληλα φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση της έκφρασης του mRNA μιας αντί-αποπτωτικής πρωτεΐνης, Bcl-2, σε ζωικά μοντέλα (Chen et al., 1999).

3.2.3.3 Υπόθεση εξάντλησης της ινοσιτόλης

Έρευνες γύρω από τους μοριακούς μηχανισμούς του λιθίου υπέδειξαν τη θεωρία της εξάντλησης της ινοσιτόλης ως έναν πιθανό μηχανισμό για τη θεραπεία της διπολικής διαταραχής. Το βαλπροϊκό επεμβαίνει στο μονοπάτι αυτό, με διαφορετικό τρόπο από αυτόν του λιθίου. Συγκεκριμένα, η επέμβαση γίνεται με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς. Αρχικά, το βαλπροϊκό αναστέλλει την συνθάση της ινοσιτόλης, ένα ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την de novo σύνθεση της ινοσιτόλης από 6-φωσφορική γλυκόζη (G6P) (Εικόνα 10, Shaltiel et al., 2004). Επιπλέον, έχει αποδειχθεί και η μείωση των επιπέδων PIP και PIP₂ από το βαλπροϊκό οξύ (Εικόνα 10, Chang et al., 2014). Μια τέτοια μείωση στο επίπεδο των φωσφοινοσιτιδίων θα είχε σημαντική επίδραση σε πολλά μονοπάτια που ρυθμίζουν τη νευρωνική διέγερση. Για παράδειγμα, υψηλά επίπεδα PIP₂ θα ενίσχυαν τον σχηματισμό τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP₃) το οποίο απελευθερώνει ιόντα ασβεστίου, και το οποίο με την σειρά του θα διεγείρει όλο το μονοπάτι των καναλιών ασβεστίου.

3.2.4 Ανεπιθύμητες ενέργειες και τοξικότητα του βαλπροϊκού

Το βαλπροϊκό οξύ ως φάρμακο έχει ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συγχορήγηση με άλλα φάρμακα, με πολύ ικανοποιητική αποτελεσματικότητα. Εντούτοις, έχουν αναφερθεί πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν την τελική επιλογή του ως φάρμακο (Nanau et al., 2013). Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ηπατοτοξικότητα. Αυτή η αντίδραση προκύπτει είτε σε συνδυασμό με ηπατική εγκεφαλοπάθεια που οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια (Neuman et al., 2001) είτε λόγω των ανασταλτικών επιδράσεων του φαρμάκου στο μονοπάτι της β-οξειδωσης των μιτοχονδρίων (Dreifuss et al., 1987).

Επιπλέον, το βαλπροϊκό θεωρείται το πιο επικίνδυνο αντισπασμωδικό όσον αφορά τη μιτοχονδριακή τοξικότητα (Finsterer et al., 2010). Στο νευρολογικό κομμάτι, οι ανεπιθύμητες ενέργειες -όπως ζαλάδα, απώλεια μνήμης, αϋπνία ή και συσπάσεις- δεν είναι σπάνιες, αλλά συνήθως είναι διαχειρίσιμες μέσω προσαρμογής της δόσης (Viteri et al., 2010). Το σύνδρομο υπερευαισθησίας θεωρείται σπάνιο και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για να καθιστά το φάρμακο ακατάλληλο για κάποιες ομάδες. Τέλος, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε άλλα όργανα όπως οι νεφροί και το πάγκρεας, αλλά και ενδοκρινικά προβλήματα θυρεοειδούς (Nanau et al., 2013). Όπως και στην περίπτωση του λιθίου, το βαλπροϊκό είναι φάρμακο που χρειάζεται πολύ προσοχή κατά την κύηση. Πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει την χρήση βαλπροϊκού κατά την κύηση με αυξημένα ποσοστά παιδιών με παθήσεις του φάσματος του αυτισμού (Cynthia Harden, 2013).

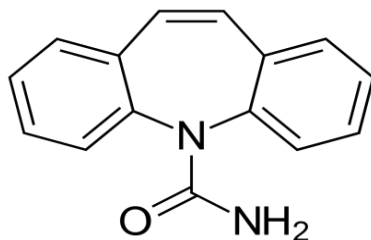
3.3 Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη είναι ένα αντισπασμωδικό φάρμακο και χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της επιληψίας και του νευροπαθητικού πόνου, αλλά και σε ψυχιατρικές ασθένειες όπως η σχιζοφρένεια και η διπολική διαταραχή. Από χημικής σκοπιάς, έχει παρόμοια δομή με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Η πρώτη σύνθεσή της χρονολογείται στα τέλη της δεκαετίας του 1950 στα εργαστήρια J. R. Geigy στη Βασιλεία της Ελβετίας, ενώ τη διαδικασία περιέγραψε με ακρίβεια το 1961 ο Walter Schindler (López-Muñoz et al., 2018).

3.3.1 Ιστορική αναδρομή της καρβαμαζεπίνης

Το 1963, οι Theobald και Kunz διαπίστωσαν τις αντιεπιληπτικές ιδιότητες, ενώ λίγο αργότερα η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην επιληψία και σε σύνδρομο παροξυσμικού πόνου παρουσιάστηκε σε ολόκληρη την Ευρώπη. Ωστόσο, αν και η ουσία και οι φαρμακολογικές της επιδράσεις μελετήθηκαν πρώτα στην Ευρώπη, η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου κατά της διπολικής διαταραχής παρατηρήθηκε πρώτα στην Ιαπωνία (López-Muñoz et al., 2018). Συγκεκριμένα, στις αρχές του 1970, μια σοβαρή έλλειψη φαρμακευτικού λιθίου στη χώρα οδήγησε τους επιστήμονες στη χρήση άλλων ουσιών για την αντιμετώπιση των μανιοκαταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Οι κατασταλτικές ιδιότητες της καρβαμαζεπίνης οδήγησαν στη χρήση της σε μανιακούς ασθενείς, έναντι των βαρβιτουρικών φαρμάκων που ήδη είχαν αρχίσει να παραγκωνίζονται. Μετά την πρώτη μελέτη που παρουσιάστηκε το 1971, αρκετοί Ιάπωνες ερευνητές συνέχισαν να επιδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα της καρβαμαζεπίνης στη θεραπεία της διπολικής. Τα αποτελέσματα των πολυετών ερευνών των Ιαπώνων ερευνητών αμφισβητήθηκαν, και το φάρμακο δεν χρησιμοποιήθηκε ευρέως στη Δύση μέχρι το 1978, όταν έρευνες από την Αμερική επισήμαναν με σιγουριά την ψυχοτρόπο δράση της.



Εικόνα 18. Μοριακή απεικόνιση της καρβαμαζεπίνης με εμφανή δομική συγγένεια με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

3.3.2 Μοριακοί μηχανισμοί

Οι φαρμακολογικές επιδράσεις της καρβαμαζεπίνης στην αντιμετώπιση της μανίας δεν έχει αποσαφηνιστεί αν προέρχονται από τον ίδιο μηχανισμό που δίνει τα θεραπευτικά της αποτελέσματα στην επιληψία ή από κάποιον μη αναγνωρισμένο στόχο. Είναι κοινώς αποδεκτό πως η καρβαμαζεπίνη ασκεί τις αντιεπιληπτικές της επιδράσεις αναστέλλοντας την πυροδότηση υψηλής συχνότητας των καναλιών νατρίου. Η καρβαμαζεπίνη σε καλλιέργειες νευρώνων εμποδίζει τα τασοεξαρτώμενα κανάλια νατρίου, αναστέλλοντας την επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση, μια διαδικασία που θεωρείται υπεύθυνη για την επιληψία (Gould et al., 2004). Αν και η επίδραση του φαρμάκου για την επιληψία είναι ξεκάθαρη, δεν είναι σαφές αν αυτές οι φυσιολογικές επιδράσεις σχετίζονται με την αντιμετώπιση της μανίας. Κινεί το ενδιαφέρον πως και άλλα φάρμακα, όπως η λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ, που έχουν αποδειχθεί χρήσιμα για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής, επιδρούν στα κανάλια νατρίου. Μια έρευνα που έγινε το 2003, έδειξε πως η φαινυτοΐνη, ένα κλασσικό αντισπασμωδικό που δρα μέσω αναστολής των καναλιών νατρίου, έδειξε να έχει προφυλακτικές επιδράσεις στη διπολική διαταραχή, στηρίζοντας την υπόθεση ότι ορισμένα φάρμακα αποδίδουν το θεραπευτικό τους αποτέλεσμα μέσω αυτού του μηχανισμού (Mishory et al., 2003).

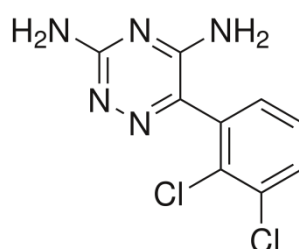
Η καρβαμαζεπίνη φαίνεται να επιδρά σημαντικά και στους υποδοχείς αδενοσίνης. Οι υποδοχείς αδενοσίνης είναι GPCRs που εμπλέκονται σε πληθώρα λειτουργιών, όπως η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, η νευρωνική βλάβη και άλλες λειτουργίες όπως ο ύπνος και η γνωστική λειτουργία. Το φάρμακο φαίνεται να επιδρά ως ανταγωνιστής, με γενική προτίμηση τον υποτύπο A₁ των υποδοχέων αδενοσίνης, τροποποιώντας τη σηματοδότηση ολόκληρου του μονοπατιού (Van Calker et al., 1991). Συγκεκριμένα, οι επιδράσεις αυτές φαίνεται να ρυθμίζουν την ενισχυτική δράση της αδενοσίνης στην ενεργοποίηση από νευροδιαβιβαστές του μονοπατιού των δεύτερων αγγελιοφόρων της φωσφοινοσιτόλης, δίνοντας παρόμοια αποτελέσματα με αυτά που προτάθηκαν για το λίθιο στην υπόθεση εξάντλησης την ινοσιτόλης (Biber et al., 1996).

Οι επιδράσεις της καρβαμαζεπίνης συμπεριλαμβάνουν και άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια. Έρευνες έχουν δείξει ότι αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση (Chen et al., 1996), δρα ενισχυτικά σε αγωνιστές GABA_B, αναστέλλει την εισροή ασβεστίου και επιδρά στους περιφερειακούς υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την απόδειξη της αντιμανιακής επίδρασης του φαρμάκου για κάποιο από τα παραπάνω μονοπάτια (Gould et al., 2004).

3.4 Άλλα φάρμακα για τη διπολική διαταραχή

3.4.1 Λαμοτριγίνη

Η λαμοτριγίνη κατατάσσεται χημικά στις φαινυλοτριαζίνες. Πρόκειται για την τρίτη κατά σειρά ουσία των αντιεπιληπτικών νέας γενιάς, μετά τη βιγαβατρίνη και τη φιλβαμάτη. Τα πρώτα δύο φάρμακα δεν μελετήθηκαν για τις ιδιότητές τους στην διπολική διαταραχή, λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η απώλεια οπτικού πεδίου και η απλαστική αναιμία. Η λαμοτριγίνη από την άλλη μεριά, έχει πολύ πιο «ευνοϊκές» παρενέργειες από τα υπόλοιπα κλασικά αντιεπιληπτικά φάρμακα.



Εικόνα 19. Μοριακή απεικόνιση της λαμοτριγίνης.

Η λαμοτριγίνη έχει εφαρμογή σε ανθεκτικές περιπτώσεις διπολικής διαταραχής καθώς και σε ασθενείς με κατάθλιψη (Weisler et al., 2008). Σε αντίθεση όμως με τα τυπικά αντιψυχωσικά που ήταν πιο αποτελεσματικά στη διαχείριση της μανίας, η λαμοτριγίνη ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με επικρατέστερη την καταθλιπτική φάση (Calabrese et al., 1999). Μελέτες έχουν επιβεβαιώσει αυτή την υπόθεση, αποδεικνύοντας πως το λίθιο είναι πιο αποτελεσματικό από τη λαμοτριγίνη και το εικονικό φάρμακο για την αντιμετώπιση της μανιακής φάσης και η λαμοτριγίνη αντίστοιχα καλύτερη του λιθίου και του εικονικού φαρμάκου για την καταθλιπτική φάση της διαταραχής (Bowden et al., 2003; Calabrese et al., 2003). Τελικά, έχει προταθεί η συγχορήγηση των δύο φαρμάκων για την παροχή πιο συμμετρικών αποτελεσμάτων κατά της υποτροπής, η οποία ελέγχθηκε και βρέθηκε ασφαλής και χρήσιμη κατά των ανθεκτικών περιπτώσεων της διπολικής διαταραχής (Freeman et al., 1998).

Η λαμοτριγίνη είναι ένα αντισπασμωδικό φάρμακο και οι μηχανισμοί δράσης της δεν διαφέρουν πολύ από αυτούς που προαναφέρθηκαν. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι καμία έρευνα δεν έχει επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν ποιο από τα μονοπάτια που επηρεάζονται δίνει τα κλινικά αποτελέσματα. Ο πιο καθιερωμένος κυτταρικός μηχανισμός για την λαμοτριγίνη είναι μέσω του αποκλεισμού των καναλιών νατρίου. Το συγκεκριμένο μονοπάτι αποτελεί τον κοινό παρονομαστή των αντισπασμωδικών φαρμάκων, όπως η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό οξύ που αναφέρθηκαν προηγουμένως, και θεωρείται ο πιο ισχυρός υποψήφιος για την κλινική απόκριση σε αυτά τα φάρμακα (Ketter et al., 2003). Πράγματι, η λαμοτριγίνη συνδέεται στην εξωκυτταρική πλευρά των καναλιών νατρίου στον ίδιο υποδοχέα με

τα άλλα δύο φάρμακα (Κυο, 1998) και αναστέλλει την λειτουργία τους με παρόμοιο τρόπο.

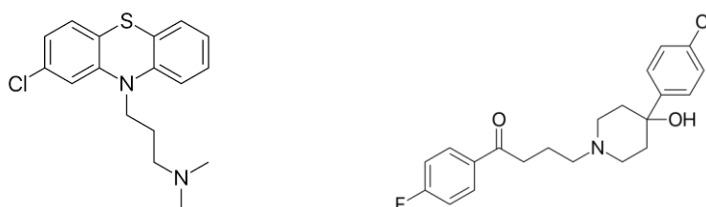
Ανωμαλίες στο γλουταμινεργικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με ψυχιατρικές παθήσεις, όπως αναφέρεται σε προηγούμενο κεφάλαιο. Μια έρευνα που έγινε σε υγιή υποκείμενα, έδειξε πως η λαμοτριγίνη εξασθενεί τα αρνητικά συμπτώματα και τα προβλήματα αντίληψης που προκαλούνται από κεταμίνη, καθώς και τείνει να αυξάνει τη διάθεση και να μειώνει τα θετικά συμπτώματα όπως οι ψευδαισθήσεις (Anand et al., 2000). Τα παραπάνω αποτελέσματα συνάδουν με την πιθανότητα οι αντιγλουταμινεργικές δράσεις του φαρμάκου να είναι ο κύριος παράγοντας σταθεροποίησης της διάθεσης.

Τέλος, πολλές έρευνες στράφηκαν στην GABA-εργική ιδιότητα των φαρμάκων για τη συσχέτιση με τα κλινικά τους αποτελέσματα. Παρ' όλα αυτά, οι επιδράσεις του φαρμάκου φαίνονται αδύναμες- ή και μηδαμινές- σε αυτά τα μονοπάτια και καμία δεν κατάφερε να βρει επαρκή στοιχεία για την τεκμηρίωση της παραπάνω θεωρίας (Benetello, 1995; Meldrum, 1996; Ketter & Wang, 2003).

3.4.2 Τυπικά αντιψυχωσικά

Η πρώτη γενιά αντιψυχωσικών φαρμάκων, γνωστά και ως τυπικά αντιψυχωσικά, είναι φάρμακα-ανταγωνιστές των υποδοχέων ντοπαμίνης D₂. Τα τυπικά αντιψυχωσικά χρησιμοποιήθηκαν σε πληθώρα ψυχιατρικών και νευρολογικών παθήσεων, όταν ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 1950. Τα μεταγενέστερα φάρμακα τα παραγκώνισαν, λόγω της καλύτερης εκλεκτικότητας και των ευνοϊκότερων ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Στη διπολική διαταραχή και συγκεκριμένα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της οξείας φάσης της μανίας, τη δεκαετία του 1950 χρησιμοποιούνταν η χλωροπρομαζίνη και την επόμενη δεκαετία η αλοπεριδόλη (Licht, 2000). Η χλωροπρομαζίνη ήταν το φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη για την αξιολόγηση των θεραπευτικών ιδιοτήτων του λιθίου στη διπολική διαταραχή. Στη σημερινή κλινική πρακτική, αυτή η κατηγορία φαρμάκων χρησιμοποιείται μόνο σε πολύ ανθεκτικές περιπτώσεις διπολικών ασθενών με ψυχωτικές εκδηλώσεις.



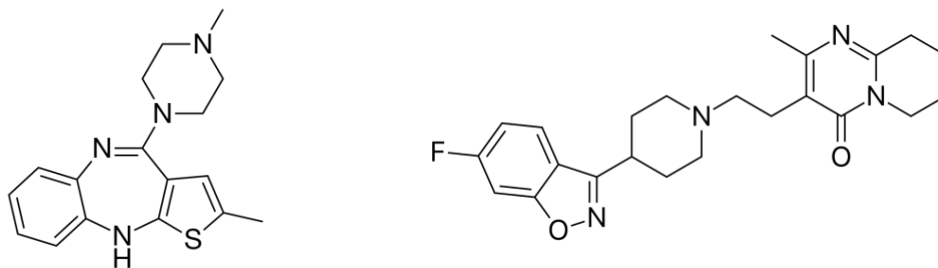
Εικόνα 20. Μοριακή απεικόνιση των τυπικών αντιψυχωσικών χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη.

3.4.3 Άτυπα αντιψυχωσικά

Σε αντίθεση με τα τυπικά αντιψυχωσικά που είναι ισχυρά κατασταλτικά φάρμακα με πολλές παρενέργειες, τα άτυπα αντιψυχωσικά είναι πιο χρήσιμα στη σημερινή κλινική πρακτική. Πρόκειται ουσιαστικά για τα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς, που ασκούν το φαρμακολογικό τους αποτέλεσμα κυρίως μέσω ανταγωνισμού κάποιων υποδοχέων ντοπαμίνης και σεροτονίνης, αλλά και λειτουργώντας ως μερικοί αγωνιστές σε άλλους υποδοχείς των ίδιων νευροδιαβιβαστών.

Τα άτυπα αντιψυχωσικά χρησιμοποιούνται έναντι των τυπικών αντιψυχωσικών για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της οξείας φάσης της μανίας, λόγω του πλεονεκτήματος της έλλειψης των εξωπυραμιδικών παρενεργειών (Yatham et al., 2005). Συγκεκριμένα, κατά κανόνα συγχորηούνται με κάποιο φάρμακο εκλογής (π.χ. λίθιο, VPA) και μετά τη σταθεροποίηση των συμπτωμάτων της μανίας σταδιακά μειώνονται και αποσύρονται από την θεραπεία (Chokhawala et al., 2020).

Φαρμακολογικά χρησιμοποιούνται τα περισσότερα φάρμακα αυτής της κατηγορίας, ενώ περισσότερες μελέτες έχουν γίνει γύρω από την ρισπεριδόνη και την ολανζαπίνη (Tohen et. al., 1996; Segal et. al., 1998; Tohen et. al., 1999; Berk et. al., 1999; Yatham et. al., 2005).



Εικόνα 21. Μοριακή απεικόνιση των άτυπων αντιψυχωσικών ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη

3.4.4 Εναλλακτικά φάρμακα, συμπληρώματα και η ψυχοκοινωνική πλευρά της θεραπείας της διπολικής διαταραχής

Η θεραπεία των συμπτωμάτων της διπολικής διαταραχής είναι πρακτικά κατά το ήμισυ η θεραπεία των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. Ωστόσο, η φαρμακολογική προσέγγιση με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά έχει δείξει αντίστροφα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η χρήση των TCAs επιφέρει εναλλαγή σε μανιακά συμπτώματα (Peet, 1994) και ταχεία υποτροπή και αποφεύγεται ακόμα και σε συνδυασμούς συγχορήγησης με φάρμακα εκλογής. Παρ' όλα αυτά, πρόσφατα συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της φλουοξετίνης (Amsterdam et al., 2010) και της βενφλαξαφίνης (Amsterdam et al., 2008) έναντι του λιθίου σε μελέτες μονο-θεραπείας ασθενών με διπολική διαταραχή τύπου II, δείχνοντας σημαντική αποτελεσματικότητα αλλά και αυξημένο ρίσκο εναλλαγής σε μανιακή κατάσταση.

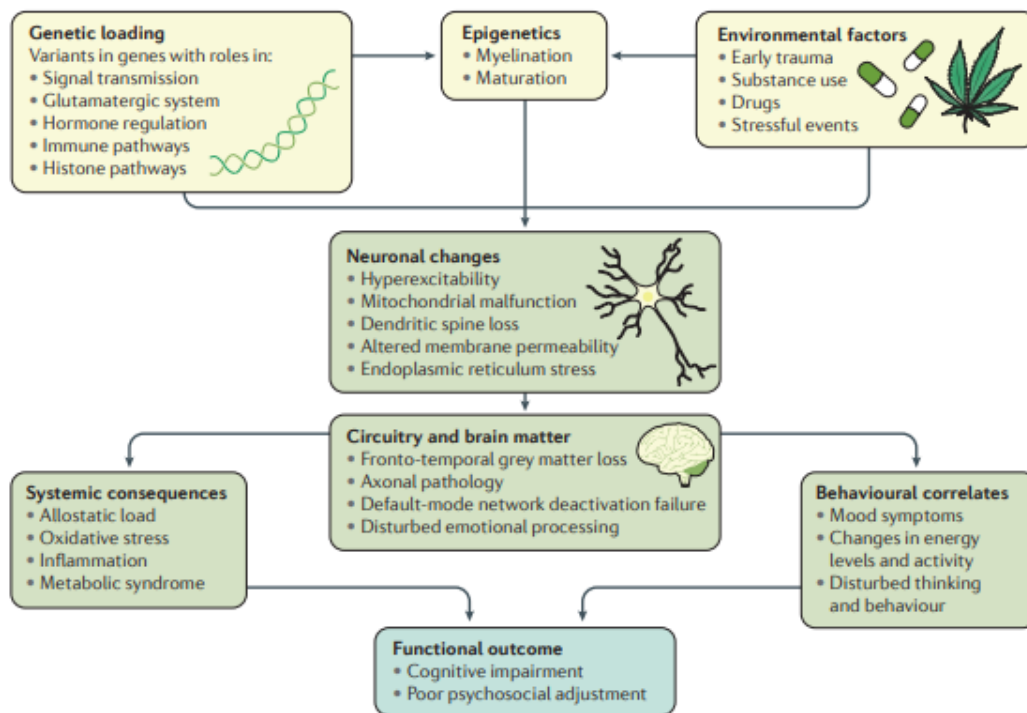
Η θεραπεία των συμπτωμάτων της κατάθλιψης στη διπολική διαταραχή προσεγγίστηκε και μέσω μιας εναλλακτικής θεωρίας. Συγκεκριμένα, μια έρευνα πρότεινε τα πιθανά ευεργετικά αποτελέσματα του αντιοξειδωτικού Ν-ακετυλοκυστεΐνη. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το αντιοξειδωτικό φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική στρατηγική για τα καταθλιπτικά συμπτώματα της διαταραχής (Berk et al., 2008).

Το 2012, παρουσιάστηκε μια μετα-ανάλυση που παρουσίαζε πως τα λιπαρά οξέα Ω-3 είναι αποτελεσματικά για τα συμπτώματα της κατάθλιψης, αλλά όχι της μανίας στη διπολική διαταραχή (Sarris et al., 2012). Τέλος, το φάρμακο ραμελτεόνης, ένα ήπιο υπνωτικό που λειτουργεί ως αγωνιστής της μελατονίνης, προτάθηκε το 2013 ως σταθεροποιητής της διάθεσης για τη διπολική διαταραχή (Norris et al., 2013) με αρκετά υποσχόμενα αποτελέσματα που χρήζουν όμως περαιτέρω διερεύνησης.

Ενδιαφέροντα ευρήματα έχουν παρουσιαστεί για την ψυχοκοινωνική προσέγγιση της θεραπείας της διπολικής διαταραχής. Είναι κοινώς αποδεκτό πως η ψυχολογική βοήθεια και η στήριξη από τον κοινωνικό περίγυρο και την οικογένεια παίζει σημαντικό ρόλο στην πορεία ενός ασθενούς. Έρευνες της τελευταίας πενταετίας επιχείρησαν να ποσοτικοποιήσουν την αποτελεσματικότητα αυτού του παράγοντα. Συγκεκριμένα, δύο έρευνες συμφώνησαν πως η στήριξη από την οικογένεια μπορεί να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής, επιταχύνει την ανάρρωση από επεισόδια διάθεσης και μειώνει τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Miklowitz et al., 2016; Chiang et al., 2017). Βέβαια, αυτό δεν σημαίνει πως μια τόσο σοβαρή ασθένεια θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί εξολοκλήρου από την αυταπάτηση μιας οικογένειας. Η φαρμακολογική προσέγγιση κρίνεται απαραίτητη, όμως για το καλύτερο αποτέλεσμα η φαρμακολογική και ψυχοκοινωνική πλευρά θα πρέπει να δουλεύουν μαζί, οργανωμένα.

3.5 Φαρμακογενομική και εξατομικευμένη θεραπεία

Η κλινική ψυχιατρική, σήμερα, αντιμετωπίζει τη διπολική διαταραχή ως ένα κλινικό αποτέλεσμα που προέρχεται από τη μερική συμμετοχή γενετικών, επιγενετικών και κοινωνικών ερεθισμάτων (Vieta et al., 2018). Εύλογη απόρροια της παραπάνω θεωρίας είναι πως ο εκάστοτε ασθενής θα έπρεπε να ακολουθεί διαφορετική φαρμακολογική και κοινωνικό-ψυχολογική προσέγγιση, που να βασίζεται στο δικό του ιατρικό αλλά και γενετικό ιστορικό. Τα βήματα της επιστημονικής κοινότητας προς την καλύτερη κατανόηση της διαταραχής θα οδηγήσουν σταδιακά σε πιο ακριβείς διαγνώσεις και εκλεκτικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Αυτή η διαδικασία, όμως, προϋποθέτει τη βελτίωση της ικανότητάς μας να αναγνωρίζουμε συγκεκριμένα μοριακά μονοπάτια και βιοδείκτες που σχετίζονται με τον εκάστοτε φαινότυπο των πασχόντων



Εικόνα 22. Το πολυπαραγοντικό μοντέλο της διπολικής διαταραχής. *Bipolar disorders*. Eduard Vieta et al., 2018

Η Φαρμακογονιδιωματική είναι μια σύγχρονη βιοϊατρική επιστήμη που ασχολείται με τη γενετική βάση της διαφορετικής απόκρισης των ασθενών στα φάρμακα. Οι γενετικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν την απόκριση με δύο τρόπους, είτε μέσω διαφοροποίησης στον μεταβολισμό των φαρμάκων είτε μέσω της διαφοροποίησης της ευαισθησίας των υποδοχέων ή των ενζύμων που απαιτούνται για τις δράσεις των φαρμάκων.

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές μελέτες στράφηκαν στην ταξινόμηση των θεραπευτικών ιδιοτήτων των φαρμάκων της διπολικής διαταραχής σύμφωνα με τα κυτταρικά μονοπάτια που επηρεάζουν (Kato, 2019), ενώ παράλληλα μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) έχουν καταφέρει να αποδείξουν την σύνδεση συγκεκριμένων γονιδίων και μεταλλάξεων με την κλινική εικόνα της διπολικής διαταραχής τύπου I (Buddee et al., 2017, Εικόνα 21). Οι συγκεκριμένες μελέτες και αυτές που θα ακολουθήσουν, όπου θα ενσωματωθεί και ο παράγοντας φάρμακο, ίσως μελλοντικά αποτελέσουν το θεμέλιο μιας ολοκληρωμένης φαρμακογενομικής προσέγγισης για τη διπολική διαταραχή.

Gene*	Locus	Reproduced
PTGFR	1p31.1	No
LMAN2L	2q11.2	Yes
Several genes	3p21	Yes
TRANK1	3p22.2	Yes
ADCY2	5p15.31	No
MIR2113 and POU3F2	6q16.1	Yes
SYNE1	6q25.2	Yes
MAD1L1	7p22.3	No
ELAVL2	9p21.3	No
ADD3	10q25.1	No
ANK3	10q21.2	Yes
TENM4	11q14.1	Yes
CACNA1C	12p13.33	Yes
RHEBL1 and DHH	12q13.12	Yes
DGKH	13q14.11	No
ERBB2	17q12	No
NCAN	19p13.11	No
TRPC4AP	20q11.2	No

Εικόνα 23. Συγκεντρωτικός πίνακας μελέτης ολόκληρου του γονιδιώματος που αποτυπώνει τη συσχέτιση του γενετικού ίχνους στη διπολική διαταραχή τύπου I: *Bipolar disorders*, Eduard Vieta et al., 2018.

Τελικά, η πρόληψη της διπολικής διαταραχής θα ευδοκιμήσει μόνο όταν συμπεριληφθεί σε αυτήν η πρωτογενής πρόληψη που θα συμπεριλαμβάνει την προώθηση υγιών σωματικών και συναισθηματικών συνηθειών σε συνδυασμό με μια νέα πολιτική για τη χρήση ουσιών. Παράλληλα, μια βελτιωμένη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη ρύθμιση των συναισθημάτων σε υγιή άτομα θα βοηθήσει στον προσδιορισμό συγκεκριμένων κυκλωμάτων και διαδρομών, ως νέους στόχους για τη φαρμακολογική θεραπευτική (Vieta et al., 2018).

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η υγεία ορίζεται ως η κατάσταση πλήρους σωματικής, ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας. Οι ψυχιατρικές παθήσεις δεν είναι διαταραχές του σύγχρονου κόσμου αλλά συντροφεύουν τον άνθρωπο από την απαρχή του χρόνου. Αυτό αποδεικνύεται και από έγγραφα και κείμενα που έχουν σωθεί από διαφορετικούς πολιτισμούς.

Η ψυχιατρική διαταραχή που μελετήθηκε είναι η διπολική διαταραχή γνωστή και ως μανιοκατάθλιψη. Πρόκειται για μια χρόνια, ανίατη διαταραχή του εγκεφάλου που επηρεάζει την δυνατότητα των πασχόντων να ανταπεξέλθουν στις απαιτήσεις της καθημερινότητας. Μάλιστα, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας την κατέταξε στις 20 σημαντικότερες ιατρικές αιτίες αναπηρίας. Η ιδιαιτερότητα που παρουσιάζει αυτή η διαταραχή, είναι η εναλλαγή δύο φαινοτυπικά αντίθετων διαταραχών του συναισθήματος (μανία, κατάθλιψη) με μια κατάσταση ευεξίας ανάμεσα στα επεισόδια (ευθυμία). Πρωτεργάτες της σύγχρονης κλινικής προσέγγισης της νόσου θεωρούνται οι Γάλλοι Jean-Etienne Dominique και Jules Baillarger οι οποίοι μελέτησαν την νόσο και την χαρακτήρισαν ως κυκλική ψύχωση για πρώτη φορά, ενώ σημαντική είναι και η συμβολή του Γερμανού Emil Kraepelin που μετέπειτα διαχώρισε την διπολική διαταραχή από την σχιζοφρένεια (μανιοκαταθλιπτική ψύχωση) και πρότεινε την διαφοροποίηση της διαταραχής σε υπο-τύπους το 1957.

Η πολυπλοκότητα του ανθρώπινου συναισθήματος καθιστά τις διαταραχές του εξίσου περίπλοκες και πολυπαραγοντικές. Είναι ιατρικά αποδεκτό λοιπόν, πως η τελική αποτύπωση της συγκεκριμένης νόσου είναι αποτέλεσμα συμβολής διαφορετικών παραγόντων με διαφορετικούς βαθμούς συμμετοχής. Η διπολική διαταραχή, έχει συσχετιστεί με θετικό ιατρικό ιστορικό και η κληρονομικότητα φαίνεται να αγγίζει έως και το 80%. Η σύγχρονη ψυχιατρική αναγνωρίζει πως τα συναισθήματα ελέγχονται κυρίως από εξειδικευμένα νευρικά κυκλώματα του εγκεφάλου, ωστόσο δεν απορρίπτει και την συμμετοχή των περιφερειακών αποκρίσεων του αυτόνομου και ενδοκρινικού συστήματος καθώς και του κινητικού. Η κατανόηση της μοριακής βάσης αυτών των διαταραχών είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την αναγνώριση των γονιδίων, των κυκλωμάτων και των βιογενών μορίων που συμμετέχουν.

Η πρόοδος της διπολικής διαταραχής έχει συσχετιστεί με νευροδιαβιβαστές, πρωτεϊνικές κινάσες, κανάλια ιόντων και νευροτροφικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα, οι θεωρίες των βιογενών αμινών και του γλουταμικού είναι οι πιο αναπαραγόμενες μελέτες πάνω στο κομμάτι της νευροδιαβίβασης. Στις πρωτεϊνικές κινάσες ξεχωρίζουν οι Akt (PKB) και PKC, ενώ τα κανάλια ιόντων που επηρεάζουν την παθοφυσιολογία της διαταραχής είναι αυτά του ασβεστίου (Ca^{2+}) και του νατρίου (Na^+). Τέλος ο νευροτροφικός παράγοντας του εγκεφάλου BDNF μαζί με την πρωτεϊνική έκφραση του γονιδίου Bcl-2 έχουν απασχολήσει την κοινότητα στο κομμάτι του νευροτροφισμού.

Η νευροψυχοφαρμακολογία είναι ένα κομμάτι της φαρμακολογίας που ήταν στάσιμο για χρόνια. Αυτό οφείλεται κυρίως στην ερευνητική κληρονομιά του Benedict Augustin Morel ο οποίος διατύπωσε πως οι ψυχιατρικές διαταραχές είναι αποτέλεσμα της κληρονομικότητας, υπονοώντας πως είναι ανίατες. Μέχρι και το πρώτο μισό του 20^{ου} αι. χρησιμοποιούνταν κατασταλτικά φάρμακα, με πολλές παρενέργειες. Η σύγχρονη κλινική πρακτική έχει επικεντρωθεί στην μελέτη και την δημιουργία καινούριων, πιο εκλεκτικών φαρμάκων που επιδρούν στα μονοπάτια που απορρυθμίζονται στην διπολική διαταραχή. Σήμερα, φάρμακο εκλογής είναι τα άλατα λιθίου που επιδρούν ρυθμιστικά σε πολλά μοριακά μονοπάτια, επηρεάζοντας μέχρι και δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την διαταραχή. Το βαλπροϊκό οξύ, ένα άλλο φάρμακο-σταθεροποιητής της διάθεσης, επιδρά επίσης σε αρκετά μονοπάτια επιφέροντας παρόμοια αποτελέσματα. Τα μόρια της καρβαμαζεπίνης, της λαμοτριγίνης καθώς και κάποια άλλα ψυχοδιεγερτικά χρησιμοποιούνται κατά περίπτωση ή σε συγχορήγηση με κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα.

Η φαρμακογενομική είναι ένας σύγχρονος κλάδος της φαρμακολογίας με συνεχώς αναπτυσσόμενο πεδίο. Η θεραπευτική προσέγγιση της διαταραχής από την ψυχιατρική είναι σαφές ότι θα πρέπει να μελετά το νευροβιολογικό υπόβαθρο του ασθενούς και μετά να προχωρά σε φαρμακολογική επέμβαση.

5. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σύγχρονη επιστημονική κοινότητα θεωρεί πως η «συνισταμένη» της υγείας προκύπτει από τον συνδυασμό σωματικών, ψυχικών και κοινωνικών μεταβλητών. Ψυχιατρικά νοσήματα που για χρόνια ήταν δυσνόητα ή αγνοούνταν από την κοινωνία και αποδίδονταν σε λανθασμένα αίτια, σήμερα έχουν αποσαφηνιστεί σε μοριακό επίπεδο αλλά και μορφολογικά. Ένα από αυτά τα νοσήματα ερευνάται σε αυτήν την εργασία, και είναι η διπολική διαταραχή.

Πρόκειται για μια πολύπλοκη ασθένεια του εγκεφάλου, η οποία ταλαντεύεται πάνω στο δίπολο δύο ξεχωριστών και αντίθετων διαταραχών του συναισθήματος, την κατάθλιψη και τη μανία. Η ιστορική αναδρομή της συγκεκριμένης εργασίας καθιστά σαφές ότι δεν πρόκειται για μια διαταραχή του σύγχρονου κόσμου, αλλά «συντροφεύει» τον άνθρωπο από την απαρχή του και μάλιστα χωρίς στενά γεωγραφικά όρια.

Όπως διατυπώνεται και στο κείμενο, πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να συσχετίσουν την ασθένεια με κάποιο «αυστηρό» νευρικό κύκλωμα, γονίδιο ή μοριακό μονοπάτι χωρίς κάποια επιτυχία. Ωστόσο, η διπολική διαταραχή σχετίζεται με θετικό ιατρικό ιστορικό, όμως κληρονομείται ως μια κοινή αλλά πολύπλοκη και σύνθετη διαταραχή, χωρίς κάποιες ενδείξεις μονογονιδιακής μεντελικής κληρονομικότητας και με ισχυρές ενδείξεις αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος.

Η νευροβιολογία της διαταραχής χαρακτηρίζεται από απορρύθμιση συγκεκριμένων νευρικών κυκλωμάτων και περιοχών του εγκεφάλου που έχουν άμεση σύνδεση με την εξωτερίκευση του συναισθηματικού τόνου. Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη φαρμακολογικών προσεγγίσεων διαδραμάτισαν οι προσπάθειες εγκλωβισμού ολόκληρου του φάσματος της διαταραχής γύρω από κάποιους νευροδιαβιβαστές, κινάσες και γονίδια που επιδρούν στη λειτουργία τους ή την πλαστικότητα των κυκλωμάτων τους. Οι υποθέσεις αυτές ενισχύθηκαν, αφού τα σύγχρονα φαρμακολογικά δεδομένα συνηγορούσαν υπέρ τους.

Με την πάροδο των χρόνων, ωστόσο, τα όρια αυτά διευρύνθηκαν φανερώνοντας την πολυπλοκότητα της διαταραχής. Η συστηματική μελέτη γονιδίων που επιδρούν στα εν λόγω κυκλώματα, έδωσε μια πιο σφαιρική εικόνα για την ίδια τη διαταραχή. Συγκεκριμένα, γονίδια που επιδρούν στη νευροδιαβίβαση ή στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών (λ.χ. COMT), σε ιοντικά κανάλια (CACNAC1) ή ακόμα και σε νευροτροφικούς παράγοντες (BDNF), φαίνεται να έχουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση της νόσου σε συγκεκριμένους πληθυσμούς.

Με γνώμονα όσα αναφέρθηκαν, είναι σαφές πως η φαρμακολογία μιας τόσο σύνθετης διαταραχής δεν θα μπορούσε να είναι απλοϊκή. Ειρωνικό, αν σκεφτεί κανείς πως το φάρμακο που απαντά καλύτερα στο μεγαλύτερο κομμάτι των ασθενών είναι το λίθιο. Η σύγχρονη φαρμακολογική προσέγγιση επικεντρώνεται σε καλύτερα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών από τα ισχυρά κατασταλτικά φάρμακα του παρελθόντος (βαρβιτουρικά). Σήμερα χρησιμοποιούνται πέραν του λιθίου, αντισπασμωδικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα, ενώ σε πιο σοβαρές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται και κάποια αντιψυχωσικά.

Η θεραπευτική προσέγγιση της διαταραχής από την ψυχιατρική είναι σαφές ότι θα πρέπει να μελετά το νευροβιολογικό υπόβαθρο του ασθενούς και μετά να προχωρά σε φαρμακολογική επέμβαση. Μάλιστα, ιδανικά αυτή συνδυάζεται και με κοινωνική στήριξη.

6. ABSTRACT

The scientific community nowadays believes that the component of health arises from the combination of physical, mental and social variables. Several psychiatric illnesses that were misunderstood or ignored by society in the past and were attributed to the wrong causes are now clarified at a molecular and morphological level. Bipolar disorder is one of those diseases and it is investigated in this thesis.

Bipolar disorder is a complex brain disease characterized by mood swings between two opposite mood disorders, mania and depression. Looking back in time, it is crystal clear that this is not a disorder of the modern world but accompanies mankind from its very beginning. Scientific research have tried to link the disease to a strict neural circuit, gene or molecular pathway without any success. Furthermore, bipolar disorder is associated with a positive medical history but it seems to be inherited as a common but complex disorder, without any evidence of a monogenic Mendelian heredity and with strong evidence of gene-environment interaction.

The neurobiology of this disease is characterized by the deregulation of specific neural circuits and brain areas that are directly related to the externalization of the emotional tone. It appears that the pharmacological approaches have risen with the help of the community, which in pursuit of understanding the entire spectrum of the disease identified possible targets.

Over the years, however, these limits were widened, revealing the complexity of the disease. The systematic study of mood-related genes gave a more comprehensive picture of the disorder itself. Specifically, genes that affect neurotransmission or the synthesis of neurotransmitters (such as COMT), ionic channels (CACNAC1) or even neurotrophic factors appear to be highly associated with the onset of the disease in certain populations.

Based on the above, the pharmacology of such a complex disease would demand equally complex molecules. Ironically, the drug that works best for most of the patients of this disease is quite simplistic. It is actually a simple *m. et. al.*, lithium. In addition to lithium, anticonvulsants and antiepileptic drugs are also used, while in severe cases some antipsychotics are used as well.

Keeping all that in mind, therapeutic approach should study patient's neurobiological background before proceeding to pharmacological invention. In fact, ideally the pharmacological invention should be combined with social support.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ago Y, Tanaka T, Kita Y, Tokumoto H, Takuma K, Matsuda T. (2012) Lithium attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion and behavioral sensitization via modulation of prefrontal monoamine release. *Neuropharmacology*. 2012;62:1634–9.

Allison JH, Stewart MA (1971) Reduced brain inositol in lithium-treated rats. *Nat New Biol* 233:267–268

Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, Naderi M, Ghebleh F, Ahmadi-Abhari SA, Sadeghi M, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*. 2011;129:327–331

Amsterdam JD, Shults J. (2008) Comparison of short-term venlafaxine versus lithium monotherapy for bipolar II major depressive episode: A randomized open-label study. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2008; 28: 171–181.

Amsterdam JD, Shults J. (2010) Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: A randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am. J. Psychiatry* 2010; 167: 792–800.

Anand A, Charney DS, Oren DA, et al. (2000) Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(3):270–276.

Andreazza AC, Shao L, Wang JF, Young LT (2010) Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Apr; 67(4):360-8

Angst J, Marneros A (2001) Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001 Dec; 67(1-3):3-19.

Armani, F., Andersen, M. L., & Galduróz, J. C. F. (2014). Tamoxifen use for the management of mania: a review of current preclinical evidence. *Psychopharmacology*, 231(4), 639–649.

Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH. (2019) Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2019 Feb;24(2):198-217.

Bangshan Liu, Jin Liu, Mi Wang, Yan Zhang, and Lingjiang Li (2007) From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder *Front Cell Neurosci*. 2017; 11: 305.

Barde YA, Edgar D, Thoenen H (1982) Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain. *EMBO J*. 1982; 1(5):549-53.

Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Uzelac, S. M. (2003). The Myth of Reserpine-Induced Depression: Role in the Historical Development of the Monoamine Hypothesis. *Journal of the History of the Neurosciences*, 12(2), 207–220. doi:10.1076/jhin.12.2.207.15535

Bearden CE, Thompson PM, Dutton RA, Frey BN, Peluso MA, Nicoletti M, et al. Three-dimensional mapping of hippocampal anatomy in unmedicated and lithium-treated patients with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:1229–1238.

Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, Kockeritz L, Woodgett JR, et al. 2004. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:5099–104

Beaulieu JM, Gainetdinov RR, Caron MG.(2008) Akt/GSK3 signaling in the action of Psychotropic Drugs , *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:327-47

- Bebbington, P. & Ramana, R. (1995). The epidemiology of bipolar affective disorder: *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, American.
- Bebchuk JM, Arfken CL, Dolan-Manji S, Murphy J, Hasanat K, Manji HK. A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:95–97
- Benedetti F, Bollettini I, Barberi I, Radaelli D, Poletti S, Locatelli C, et al.(2013) Lithium and GSK3-b promoter gene variants influence white matter microstructure in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:313–27.
- Benetello P. (1995) New antiepileptic drugs. *Pharmacol Res*. 1995;31(3–4): 155–162
- Bennett, P., 2010. *Abnormal and Clinical Psychology*. 2th edition έκδοση. Μεταφράστηκε από Αγγλικά από Λ. Κονσουλίδου. Αθήνα: Εκδόσεις Πεδίο.
- Berit Kerner (2014) Genetics of bipolar disorder. Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA
- Berit Kerner (2015) Toward a deeper understanding of the genetics of bipolar disorder Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA, USA
- Berk M, Ichim L, Brook S. (1999) Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999
- Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I, Anderson-Hunt M, Bush A (2008) N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder--a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2008 Sep 15;64(6):468-75.
- Berk M, Dean O, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes BS, Kohlmann K, Jeavons S, Hewitt K, Allwang C, Cobb H, Bush AI, Schapkaitz I, Dodd S, Malhi GS. (2011) The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: an open label trial. *J Affect Disord*. 2011;135:389–394
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15; 47(4):351-4.
- Bernstein, A. I., Stout, K. A., & Miller, G. W. (2014). The vesicular monoamine transporter 2: An underexplored pharmacological target. *Neurochemistry International*, 73, 89–97. doi:10.1016/j.neuint.2013.12.003
- Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR (1982) Lithium amplifies agonist-dependent phosphatidylinositol responses in brain and salivary glands. *Biochem J* 206:587–595
- Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR (1989) Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 59:411–419
- Berridge MJ. (2014) Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia. *Cell Tissue Res*. 2014 Aug;357(2):477-92.
- Biber K, Walden J, Gebicke-Harter P, Berger M, van Calker D. (1996) Carbamazepine inhibits the potentiation by adenosine analogues of agonist induced inositolphosphate formation in hippocampal astrocyte cultures. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 563–567.
- Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, et al. (2013) Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(3):279–289.
- Bowden, C.L.; Brugger, A.M.; Swann, A.C.; Calabrese, J.R.; Janicak, P.G.; Petty, F.; Dilsaver, S.C.; Davis, J.M.; (1994) Rush, A.J.; Small, J.G. The Depakote Mania Study Group. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994, 271, 918–924.

Bowden, C.L.; Calabrese, J.R.; Sach, G.; Yatham, L.N.; Behnke, K.; Mehtonen, O.P.; Montgomery, P.; Ascher, J.; Paska, W.; Earl, N.; et al. Lamictal 605 Study Group. (2003) A placebo-controlled 18-months trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003, 60, 392–400.

Brennan BP, Hudson JI, Jensen JE, McCarthy J, Roberts JL, Prescott AP, Cohen BM, Pope HG, Jr., Renshaw PF, Ongur D. (2010) Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:834–846.

Brennan BP, Jensen JE, Hudson JI, Coit CE, Beaulieu A, Pope HG, Jr., Renshaw PF, Cohen BM. (2013) A placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine and alpha-lipoic acid in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:627–635.

Brisa S. Fernandes, corresponding author Marc L. Molendijk, Cristiano A. Köhler, Jair C. Soares, Cláudio Manuel G. S. Leite, Rodrigo Machado-Vieira, Thamara L. Ribeiro, Jéssica C. Silva, Paulo M. G. Sales, João Quevedo, Viola Oertel-Knöchel, Eduard Vieta, Ana González-Pinto, Michael Berk, and André F. (2015) Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med*. 2015; 13: 289.

Budde M, Forstner AJ, Adorjan K, Schaupp SK, Nöthen MM, Schulze TG. (2017) Genetics of bipolar disorder *Nervenarzt*. 2017 Jul;88(7):755-759.

Byerley, W., & Badner, J. A. (2011). Strategies to identify genes for complex disorders. *Psychiatric Genetics*, 21(4), 173–182.

Caberlotto L, Carboni L, Zanderigo F, Andreetta F, Andreoli M, Gentile G, et al. (2013) Differential effects of glycogen synthase kinase3 (GSK3) inhibition by lithium or selective inhibitors in the central nervous system. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013;386:893–903.

Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Sachs, G.S. Lamictal 602 (1999) Study Group. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 79–88.

Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Sachs, G.; Yatham, L.N.; Behnke, K.; Mehtonen, O.P.; Montgomery, P.; Ascher, J.; Paska, W.; Earl, N.; et al. (2003) A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2003, 64, 1013–1024.

Calabrese B, Halpain S. (2014) Lithium prevents aberrant NMDA-induced F-actin reorganization in neurons. *NeuroReport*. 2014;25:1331–7.

Chang P, Walker MC, Williams RS (2014) Seizure-induced reduction in PIP3 levels contributes to seizure-activity and is rescued by valproic acid. *Neurobiol Dis* 62:296–306

Chateauvieux S1, Morceau F, Dicato M, Diederich M. (2010) Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010.

Chen G, Pan B, Hawver DB, Wright CB, Potter WZ, Manji HK. (1996) Attenuation of cyclic AMP production by carbamazepine. *J Neurochem* 1996; 67: 2079–2086.

Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK (1999) The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS *J Neurochem*. 1999 Feb; 72(2):879-82.

Chen G, Tang J, Yu G, Chen Y, Wang L, Zhang Y. (2014) Meta-analysis demonstrates lack of association of the GSK3B -50C/T polymorphism with risk of bipolar disorder. *Mol Biol Rep*. 2014 Sep;41(9):5711-8

Chen PS, Peng GS, Li G, Yang S, Wu X, Wang CC, Wilson B, Lu RB, Gean PW, Chuang DM, Hong JS (2006) Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes. *Mol Psychiatry*. 2006 Dec; 11(12):1116-25.

Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. (2017) Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12: e0176849.

Chi-Tso Chiu, Zhifei Wang, Joshua G. Hunsberger, and De-Maw Chuang (2013) Therapeutic Potential of Mood Stabilizers Lithium and Valproic Acid: Beyond Bipolar Disorder *Pharmacol Rev.* 2013 Jan; 65(1): 105–142.

Choi KY1, Yoon HK, Kim YK. (2010) Association between Serotonin-Related Polymorphisms in 5HT2A, TPH1, TPH2 Genes and Bipolar Disorder in Korean Population. *Psychiatry Investig.* 2010 Mar;7(1):60-7.

Clay HB, Sullivan S, Konradi C (2011) Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci.* 2011 May; 29(3):311-24.

Cox C, Harrison-Read PE, Steinberg H, Tomkiewicz M. 1971. Lithium attenuates drug-induced hyperactivity in rats. *Nature* 232:336–38

Craddock N. and I. Jones (1999) Genetics of bipolar disorder *J Med Genet.* 1999 Aug; 36(8): 585–594.

Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, Rumsey JM, Hicks R, Cameron J, Chen D, Chen WG, Cohen LG, deCharms C, Duffy CJ, Eden GF, Fetz EE, Filart R, Freund M, Grant SJ, Haber S, Kalivas PW, Kolb B, Kramer AF, Lynch M, Mayberg HS, McQuillen PS, Nitkin R, Pascual-Leone A, Reuter-Lorenz P, Schiff N, Sharma A, Shekim L, Stryker M, Sullivan EV, Vinogradov S. (2011) Harnessing neuroplasticity for clinical applications *Brain.* 2011 Jun;134(Pt 6):1591-609

Croce N, Mathe' AA, Gelfo F, Caltagirone C, Bernardini S, Angelucci F. (2014) Effects of lithium and valproic acid on BDNF protein and gene expression in an in vitro human neuron-like model of degeneration. *J Psychopharmacol.* 2014;28:964–72.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013) Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet.* 2013 Apr 20;381(9875):1371-1379

Cryns K, Shamir A, Shapiro J et al. (2007) Lack of lithium-like behavioral and molecular effects in IMPA2 knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 881–891.

Cunha A.B., Frey B.N., Andrezza A.C., Goi J.D., Rosa A.R., Goncalves C.A., Santin A., Kapczinski F. (2005) Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci. Lett.* 2006;398:215–219.

Cunha AB, Frey BN, Andrezza AC, Goi JD, Rosa AR, Gonçaves CA, Santin A, Kapczinski F (2006) Serum brain-derived neurotrophic factor is decreased in bipolar disorder during depressive and manic episodes. *Neurosci Lett.* 2006 May 8; 398(3):215-9.

Cynthia Harden (2013) In Utero Valproate Exposure and Autism: Long Suspected, Finally Proven *Epilepsy Curr.* 2013 Nov-Dec; 13(6): 282–284.

De Sousa RT, Zanetti MV, Talib LL, Serpa MH, Chaim TM, Carvalho AF, et al. (2015) Lithium increases platelet serine-9 phosphorylated GSK-3b levels in drug-free bipolar disorder during depressive episodes. *J Psychiatr Res.* 2015;62:78–83.

Dean OM, van den Buuse M, Bush AI, Copolov DL, Ng F, Dodd S, Berk M (2009) A role for glutathione in the pathophysiology of bipolar disorder and schizophrenia? Animal models and relevance to clinical practice. *Curr Med Chem* 16:2965–2976

Dedman A, McQuillin A, Kandaswamy R, Sharp S, Anjorin A, Gurling H. (2012) Sequencing of the ANKYRIN 3 gene (ANK3) encoding ankyrin G in bipolar disorder reveals a non-conservative amino acid change in a short isoform of ankyrin G. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 Apr;159B(3):328-35

Del' Guidice T, Beaulieu J-M. (2015) Selective disruption of dopamine D2-receptors/beta-arrestin2 signaling by mood stabilizers. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015;35:224–32.

Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA., Jr. (2010) A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:793–802.

Dokucu ME, Yu L, Taghert PH. Lithium- and valproate-induced alterations in circadian locomotor behavior in drosophila. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 2216–2224.

Doyle GA, Lai AT, Chou AD, Wang MJ, Gai X, Rappaport EF, Berrettini WH. (2012) Re-sequencing of ankyrin 3 exon 48 and case-control association analysis of rare variants in bipolar disorder type I. *Bipolar Disord.* 2012 Dec;14(8):809-21

Dreifuss FE, Langer DH. (1987) Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987;28(Suppl. 2):S23–9.

Duman, R. S. (1997). A Molecular and Cellular Theory of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 54(7), 597.

Ebenezer S. Ivor (2015) *Neuropsychopharmacology and Therapeutics*

Eduard Vieta, Michael Berk, Thomas G. Schulze, André F. Carvalho, Trisha Suppes, Joseph R. Calabrese, Keming Gao, Kamilla W. Miskowiak & Iria Grande (2018) Bipolar disorders *Nature Reviews Disease Primers* volume 4, Article number: 18008 (2018)

Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, Oien PA. (2008) Heritability of bipolar spectrum disorders *J Affect Disord.* 2008 Mar;106(3):229-40. Epub 2007 Aug 9.

Emamghoreishi M, Keshavarz M, Nekooeian AA. (2015) Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18:240–6.

Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A (1970)) Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr* (1970). 1980; 229(1):1-16.

Eric Jakobsson, Orlando Argüello-Miranda, See-Wing Chiu, Zeeshan Fazal, James Kruczek, Santiago Nunez-Corrales, Sagar Pandit and Laura Pritchett (2017) Towards a Unified Understanding of Lithium Action in Basic Biology and its Significance for Applied Biology *J Membr Biol.* 2017; 250(6): 587–604.

Farah R, Khamisy-Farah R, Amit T, Youdim MBH, Arraf Z. (2013) Lithium's gene expression profile, relevance to neuroprotection A cDNA microarray study. *Cell Mol Neurobiol.* 2013;33:411–20.

Finsterer J, Segall L. (2010) Drugs interfering with mitochondrial disorders. *Drug Chem Toxicol* 2010;33:138–51.

Fischer, J.; Rotella, D.P. (2015) Serendipitous Target-Based Drug Discoveries. In *Successful Drug Discovery*, 1st ed.; Fischer, J., Rotella, D.P., Eds.; Wiley: New York, NY, USA, 2015; Volume 1, pp. 3–18.

Frame S, Cohen P. 2001. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem. J.* 359:1–16

Francisco López-Muñoz, Winston W. Shen, Pilar D'Ocon, Alejandro Romero, and Cecilio Álamo (2018) A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder *Int J Mol Sci.* 2018 Jul; 19(7): 2143.

Freeman, T.W.; Clothier, J.L.; Pazzaglia, P.; Leson, M.D.; Swann, A.C. (1994) A double blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am. J. Psychiatry* 1994, 271, 918–924.

Freeman, M.P.; Stoll, A.L.(1998) Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *Am. J. Psychiatry* 1998, 155, 12–21.

Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S (2001) Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Oct; 158(1):100-6.

Gee NS, Ragan CI, Watling KJ, Aspley S, Jackson RG, Reid GG, Cl G, Shute JK (1988) The purification and properties of myoinositol monophosphatase from bovine brain. *Biochem J* 249:883–889

Giotakos O, Nisianakis P, Tsouvelas G, Giakalou VV (2013) Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res*. 2013 Dec; 156(1-3):376-9.

Gonzalez S, Xu C, Ramirez M, Zavala J, Armas R, Contreras SA, Contreras J, Dassori A, Leach RJ, Flores D, Jerez A, Raventós H, Ontiveros A, Nicolini H, Escamilla M. (2013) Suggestive evidence for association between L-type voltage-gated calcium channel (CACNA1C) gene haplotypes and bipolar disorder in Latinos: a family-based association study. *Bipolar Disord*. 2013 Mar;15(2):206-14.

Gonzalez SD, Xu C, Ramirez ME, Zavala JM, Armas R, Contreras SA, Contreras J, Dassori A, Leach RJ, Flores D, Jerez A, Raventós H, Ontiveros A, Nicolini H, Escamilla M. (2013) Family-based association of an ANK3 haplotype with bipolar disorder in Latino populations. *Transl Psychiatry*. 2013 May 28;3:e265.

Goodwin, F.K.; Ghaemi, S.N (1999). The impact of the discovery of lithium on psychiatric thought and practice in the USA and Europe. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 1999, 33, S54–S64.

Gould TD, Manji HK. Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;53:687–697.

Gould TD, Quiroz JA, Singh J, Zarate CA, Manji HK. (2004) Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers, *Mol Psychiatry*. 2004 Aug;9(8):734-55.

Gould TD, Einat H, Bhat R, Manji HK. (2004). AR-A014418, a selective GSK-3 inhibitor, produces antidepressant-like effects in the forced swim test. *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 7:387–90

Green EK, Hamshere M, Forty L, Gordon-Smith K, Fraser C, Russell E, Grozeva D, Kirov G, Holmans P, Moran JL, Purcell S, Sklar P, Owen MJ, O'Donovan MC, Jones L; WTCCC, Jones IR, Craddock N. (2013) Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Mol Psychiatry*. 2013 Dec;18(12):1302-7.

Grigoriou-Serbanescu MI, Herms S, Diaconu CC, Jamra RA, Meier S, Bleotu C, Neagu AI, Prelipceanu D, Sima D, Gherghel M, Mihailescu R, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S, Mühleisen TW. (2010) Possible association of different G72/G30 SNPs with mood episodes and persecutory delusions in bipolar I Romanian patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 May 30;34(4):657-63.

Gutgesell H. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med*. 2017 Aug 31;377(9):893.

Hamshere ML1, Walters JT, Smith R, Richards AL, Green E, Grozeva D, Jones I, Forty L, Jones L, Gordon-Smith K, Riley B, O'Neill FA, Kendler KS, Sklar P, Purcell S, Kranz J; Schizophrenia Psychiatric Genome-wide Association Study Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium+; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Morris D, Gill M, Holmans P, Craddock N, Corvin A, Owen MJ, O'Donovan MC. (2013) Genome-wide significant associations in

schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*. 2013 Jun;18(6):708-12

Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D (2003) Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord*. 2003 Dec; 5(6):446-52.

Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. (2018) The emerging neurobiology of bipolar disorder *Trends Neurosci*. 2018 Jan;41(1):18-30

Harwood AJ. (2005) Lithium and bipolar mood disorder: The inositol depletion hypothesis revisited. *Mol. Psychiatry* 2005; 10: 117–126.

Hauser J, Leszczyńska A, Samochowiec J, Czerski PM, Ostapowicz A, Chlopocka M, Horodnicki J, Rybakowski JK. (2003) Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry*. 2003 May;18(3):129-32.

Henry TR (2003) The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull*. 2003; 37 Suppl 2():5-16.

Higgins GA, Allyn-Feuer A, Barbour E, Athey BD. (2015) A glutamatergic network mediates lithium response in bipolar disorder as defined by epigenome pathway analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16:1547–63.

Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. (2003) Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*. 2003;48(4):186-9.

Hosang GM, Uher R, Keers R, Cohen-Woods S, Craig I, Korszun A, Perry J, Tozzi F, Muglia P, McGuffin P, Farmer AE. (2010) Stressful life events and the brain-derived neurotrophic factor gene in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2010 Sep;125(1-3):345-9

Hsieh YC, Chou LS, Lin CH, Wu HC, Li DJ, Tseng PT. (2019) Serum folate levels in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMCPsychiatry*. 2019 Oct 22;19(1):305.

Hukic DS, Frisén L, Backlund L, Lavebratt C, Landén M, Träskman-Bendz L, Edman G, Schalling M, Ösby U. (2013) Cognitive manic symptoms in bipolar disorder associated with polymorphisms in the DAOA and COMT genes. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e67450.

Iria Grande, Gabriel Rodrigo Fries, Mauricio Kunz, Flavio Kapczinski (2010) The Role of BDNF as a Mediator of Neuroplasticity in Bipolar Disorder *Psychiatry Investig*. 2010 Dec; 7(4): 243–250.

Iwahashi K, Nishizawa D, Narita S, Numajiri M, Murayama O, Yoshihara E, et al. (2014) Haplotype analysis of GSK-3b gene polymorphisms in bipolar disorder lithium responders and nonresponders. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37:108–10.

Jang Y, Lee SH, Lee B, Jung S, Khalid A, Uchida K, et al. (2015) TRPM2, a susceptibility gene for bipolar disorder, regulates glycogen synthase kinase-3 activity in the brain. *J Neurosci*. 2015;35:11811–23.

Javitt DC, Zukin SR (1990) The role of excitatory amino acids in neuropsychiatric illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990 Winter; 2(1):44-52.

Jimenez E, Nuñez E, Ibañez I, Zafra F, Aragoń C, Giménez C. (2015) Glycine transporters GlyT1 and GlyT2 are differentially modulated by glycogen synthase kinase 3b. *Neuropharmacology*. 2015;89:245–54.

Jin G, Bausch D, Knightly T, Liu Z, Li Y, Liu B, Lu J, Chong W, Velmahos GC, Alam HB (2011) Histone deacetylase inhibitors enhance endothelial cell sprouting angiogenesis in vitro. *Surgery*. 2011 Sep; 150(3):429-35.

Johnson, F.N. *The History of Lithium Therapy*; MacMillan: London, UK, 1984

Johnson, G.F.S. (2014) Mood Stabilizers (I). Discovering of Antimanic Properties of Lithium Salts. In History of Psychopharmacology (Volume 2). The Revolution of Psychopharmacology: The Discovery and Development of Psychoactive Drugs; López-Muñoz, F., Alamo, C., Domino, E.F., Eds.; NPP Books: Arlington, TX, USA, 2014; pp. 161–168.

Jun-O'Connell AH, Butala A, Morales IB, Henninger N, Deligiannidis KM, Byatt N, Ionete C. (2016) The Prevalence of Bipolar Disorders and Association With Quality of Life in a Cohort of Patients With Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017 Winter;29(1):45-51

Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertschy G, Aubry JM (2002) Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res*. 2002 Mar 15; 109(2):143-8.

Kathleen R. Merikangas, Robert Jin, Jian-Ping He, Ronald C. Kessler, Sing Lee, Nancy A. Sampson, Maria Carmen Viana, Laura Helena Andrade, Chiyi Hu, Elie G. Karam, Maria Ladea, Maria Elena Medina Mora, Mark Oakley Browne, Yutaka Ono, MD, Jose Posada-Villa, Rajesh Sagar, and Zahari Zarkov (2011) Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar; 68(3): 241–251.

Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. (2001) Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2001 Feb;62(3):151-64.

Kato T (2008) Role of mitochondrial DNA in calcium signaling abnormality in bipolar disorder. *Cell Calcium*. 2008 Jul;44(1):92-102.

Kato T (2019) Current understanding of bipolar disorder : toward integration of biological basis and treatment strategies © 2019 The Authors. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* © 2019 Japanese Society of Psychiatry and Neurology

Ketter TA, Manji HK, Post RM. (2003) Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol*.

Ketter TA, Wang PW. (2003) The emerging differential roles of GABAergic and ant glutamatergic agents in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 3:15-20.

Kieseppä T1, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönnqvist J. (2004) High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*. 2004 Oct;161(10):1814-21.

Kline, N.S. (1973) A narrative account of lithium usage in psychiatry. In *Lithium, Its Role in Psychiatric Research and Treatment*; Gershon, S., Shopsin, B., Eds.; Plenum Press: New York, NY, USA, 1973; pp. 5–14.7

Kloiber S, Czamara D, Karbalai N, et al. (2012) ANK3 and CACNA1C: missing genetic link for bipolar disorder and major depressive disorder in two German case-control samples. *J Psychiatr Res*. 2012;46(8):973–979.

Koh PO, Undie AS, Kabbani N, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS (2003) Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:313–317

Kondo K, Ikeda M, Kajio Y, Saito T, Iwayama Y, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N. Genetic variants on 3q21 and in the Sp8 transcription factor gene (SP8) as susceptibility loci for psychotic disorders: a genetic association study. *PLoS One*. 2013 Aug 13;8(8):e70964.

Kring, A.M., Davision, G.C., Neale, J.M. & Johnson, S.L., 2010. *Abnormal Psychology*. Μεταφράστηκε από Αγγλικά από Θ. Καραμπά. Αθήνα: Εκδόσεις Gutenberg.

Krutika Chokhawala; Lee Stevens. (2020) Antipsychotic Medications

- Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, de Castella A, Fitzgerald P, Davis SR. (2006) A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:543–547.
- Kulkarni J, Berk M, Wang W, Mu L, Scarr E, Van Rheenen TE, Worsley R, Gurvich C, Gavrilidis E, de Castella A, Fitzgerald P, Davis SR. (2014) A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:52–61
- Kuo CC. (1998) A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na⁺ channels. *Mol Pharmacol*. 1998;54(4):712–721.
- Kyle Strimbu and Jorge A. Tavel, M.D. (2010) What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 Nov; 5(6): 463–466.
- Laios K, Tsoukalas G, Kontaxaki MI, Karamanou M, Androutsos G (2014) Suicide in ancient Greece. *Psychiatriki*. 2014 Jul-Sep; 25(3):200-7.
- Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, Wittorf A, Richartz-Salzbürger E, Bartels M, et al. (2005) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in serum of patients with mania, major depression and healthy controls. *Neurol Psychiatry Brain Res*. 2005;12(1):25–28
- Lett TA, Zai CC, Tiwari AK, Shaikh SA, Likhodi O, Kennedy JL, Müller DJ. (2011) ANK3, CACNA1C and ZNF804A gene variants in bipolar disorders and psychosis subphenotype. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Aug;12(5):392-7.
- Lewin E, Bleck V. (1977) Cyclic AMP accumulation in cerebral cortical slices: effect of carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin. *Epilepsia* 1977; 18: 237–242
- Li X, Bijur GN, Jope RS. 2002. Glycogen synthase kinase-3 β , mood stabilizers, and neuroprotection. *Bipolar Disord*. 4:137–44
- Licht RW (2000) Typical and atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr*. 2000 Sep;12(3):115-9.
- Lin YM1, Chao SC, Chen TM, Lai TJ, Chen JS, Sun HS.(2007) Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Sep;64(9):1015-24.
- Lin YF, Huang MC, Liu HC. (2013) Glycogen synthase kinase 3 β gene polymorphisms may be associated with bipolar I disorder and the therapeutic response to lithium. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):401-6.
- Liu L, Foroud T, Xuei X, Berrettini W, Byerley W, Coryell W, El-Mallakh R, Gershon ES, Kelsoe JR, Lawson WB, MacKinnon DF, McInnis M, McMahon FJ, Murphy DL, Rice J, Scheftner W, Zandi PP, Lohoff FW, Niculescu AB, Meyer ET, Edenberg HJ, Nurnberger JI Jr. (2008) Evidence of association between brain-derived neurotrophic factor gene and bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 2008 Dec;18(6):267-74
- López-Muñoz, F.; Ucha-Udabe, R.; Álamo, C (2005). The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2005, 1, 329–343.
- López-Muñoz F, Álamo C. (2011) Neurobiological background for the development of new drugs in schizophrenia *Clin Neuropharmacol*. 2011 May-Jun;34(3):111-26
- López-Muñoz, F.; Álamo, C.; Domino, E.F. (2014) *History of Psychopharmacology (4 Volumes)*; NPP Books: Arlington, TX, USA, 2014.
- Macedo DS, de Lucena DF, Queiroz AIG, Cordeiro RC, Araujo MM, Sousa FC, et al. (2013) Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: relevance as an animal model of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:230–7.

- Machado-Vieira R., Dietrich M.O., Leke R., Cereser V.H., Zanatto V., Kapczinski F., Souza D.O., Portela L.V., Gentil V. (2006) Decreased plasma brain derived neurotrophic factor levels in unmedicated bipolar patients during manic episode. *Biol. Psychiatry*. 2007;61:142–144.
- Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA (2009) The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology and therapeutics of mood disorders. *Neuroscientist*. 2009 Oct; 15(5):525-39.
- Machado -Vieira, G. Salvadore, L. Ibrahim, N. DiazGranados, and C.A. Zarate, Jr.(2009) Targeting Glutamatergic Signaling for the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders *Curr Pharm Des*. 2009; 15(14): 1595–1611.
- Michael J Berridge (2014) Calcium signalling and psychiatric disease: bipolar disorder and schizophrenia *Cell Tissue Res* . 2014 Aug;357(2):477-92
- Gin S Malhi , Michelle Tanious, Pritha Das, Carissa M Coulston, Michael Berk (2013) Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding CNS Drugs* . 2013 Feb;27(2):135-53
- Maj R, Fariello RG, Ukmar G, et al. (1998) PNU-151774E protects against kainate-induced status epilepticus and hippocampal lesions in the rat. *Eur J Pharmacol*. 1998;359(1):27–32.
- Maletic V, Raison C. (2014) Integrated neurobiology of bipolar disorder *Front Psychiatry*. 2014 Aug 25;5:98
- Malhi GS, Berk M (2012) Is the safety of lithium no longer in the balance? *Lancet*. 2012 Feb 25; 379(9817):690-2.
- Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Pless L, Bamne M, Chowdari KV, Allen M, Bowden CL, Calabrese J, El-Mallakh RS, Fagiolini A, Faraone SV, Fossey MD, Friedman ES, Gyulai L, Hauser P, Ketter TA, Loftis JM, Marangell LB, Miklowitz DJ, Nierenberg AA, Patel J, Sachs GS, Sklar P, Smoller JW, Thase ME, Frank E, Kupfer DJ, Nimgaonkar VL. (2005) Serotonin gene polymorphisms and bipolar I disorder: focus on the serotonin transporter. *Ann Med*. 2005;37(8):590-602.
- Marchese G, Scheggi S, Secci ME, De Montis MG, Gambarana C. (2013) Anti-anhedonic activity of long-term lithium treatment in rats exposed to repeated unavoidable stress. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:1611–21.
- Mary L. Phillips, MD, MD (Cantab) and Holly A. Swartz, MD. (2014) A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and roadmap for future research *Am J Psychiatry*. 2014 Aug 1; 171(8): 829–843.
- Mavrikaki M, Schintu N, Kastellakis A, Nomikos GG, Svenningsson P, Panagis G. (2014) Effects of lithium and aripiprazole on brain stimulation reward and neuroplasticity markers in the limbic forebrain. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24:630–8.
- McCarthy MJ, Le Roux MJ, Wei H, Beesley S, Kelsoe JR, Welsh DK. (2015) Calcium channel genes associated with bipolar disorder modulate lithium's amplification of circadian rhythms. *Neuropharmacology*. 2015;101:439–48.
- McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR (2012) Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25; 379(9817):721-8
- Meijer J.W., Meinardi H., Binnie C.D. (1983) The development of antiepileptic drugs. In: Parham M.J., Bruinvels J., editors. *Discoveries in Pharmacology*. Volume 1. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 1983. pp. 447–488.
- Meira-Lima I, Michelon L, Cordeiro Q, Cho HJ, Vallada H. (2005) Allelic association analysis of the functional insertion/deletion polymorphism in the promoter region of the serotonin transporter gene in bipolar affective disorder. *J Mol Neurosci*. 2005;27(2):219-24.

- Meldrum BS. (1996) Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 1996;37(suppl 6):S4–S11.
- Mellor H, Parker PJ (1998). "The extended protein kinase C superfamily". *The Biochemical Journal*. 332. 332 (Pt 2): 281–92.
- Miklowitz D and Sheri L. Johnson (2010) *The Psychopathology and Treatment of Bipolar Disorder*. *Annu Rev Clin Psychol*. 2006; 2: 199.
- Miklowitz DJ, Chung B. (2016) Family-focused therapy for bipolar disorder: Reflections on 30 years of research. *Fam. Process* 2016; 55: 483–499.
- Mishory A, Winokur M, Bersudsky Y. (2003) Prophylactic effect of phenytoin in bipolar disorder: a controlled study. *Bipolar Disord* 2003; 5: 464–467.
- Missiaen L, Taylor CW, Berridge MJ (1991) Spontaneous calcium release from inositol trisphosphate-sensitive calcium stores. *Nature* 352:241–244
- Moghadas M, Edalatmanesh MA. (2014) Protective effect of lithium chloride against trimethyltin-induced hippocampal degeneration and comorbid depression in rats. *Comp Clin Pathol*. 2014;24:1165–75.
- Mohamed Saini S, Nik Jaafar NR, Sidi H, Midin M, Mohd Radzi A, Abdul Rahman AH. (2013) Serotonin transporter gene polymorphism and its association with bipolar disorder across different ethnic groups in Malaysia. *Compr Psychiatry*. 2014 Jan;55 Suppl 1:S76-81
- Mohammadi S, Khazaie H, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Zargooshi N, Rahimi Z. (2015) The serotonin transporter (5-HTTLPR) but not serotonin receptor (5-HT2C Cys23Ser) variant is associated with bipolar I disorder in Kurdish population from Western Iran. *Neurosci Lett*. 2015 Mar 17;590:91-5
- Moncrieff, J. (1997) Lithium: Evidence reconsidered. *Br. J. Psychiatry* 1997, 171, 113–119.
- Müller DJ, Zai CC, Shinkai T, Strauss J, Kennedy JL. (2011) Association between the DAOA/G72 gene and bipolar disorder and meta-analyses in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord*. 2011 Mar;13(2):198-207.
- Najjr S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O (2013) Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation* 10:43–67
- Nanau, R. M., & Neuman, M. G. (2013). Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry*, 46(15), 1323–1338
- Eric Nestler, Steven Hyman, Robert Malenka (2009) *Molecular neuropharmacology* 2nd edition, 4-16
- Neuman MG, Shear NH, Jacobson-Brown PM, Katz GG, Neilson HK, Malkiewicz IM, et al. (2001) CYP2E1-mediated modulation of valproic acid-induced hepatocytotoxicity. *Clin Biochem* 2001;34:211–8.
- Neves FS, Malloy-Diniz L, Romano-Silva MA, Campos SB, Miranda DM, De Marco L, Figueira PG, Krebs MO, Correa H. (2011) The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities. *J Affect Disord*. 2011 Jun;131(1-3):307-11
- Newton AC (2018) Protein kinase C: perfectly balanced. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2018 Apr;53(2):208-230.
- Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI (2008) Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Sep; 11(6):851-76.
- Nishiguchi N, Breen G, Russ C, St Clair D, Collier D. (2006) Association analysis of the glycogen synthase kinase-3beta gene in bipolar disorder. *Neurosci Lett*. 2006 Feb 20;394(3):243-5.

Nishizuka Y (1995). "Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses". *FASEB Journal*. 9 (7): 484–96.

Norris ER, Karen B, Correll JR et al. (2013) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2013; 144: 141–147.

Okuma, T.; Kishimoto, A.; Inoue, K.; Matsumoto, H.; Ogura, A.; Matsushita, T.; Nakao, T.; Ogura, C. (1973) Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis—A preliminary report. *Seishin Igaku* 1973, 27, 283–297.

Okuma, T.; Kishimoto, (1977) A. Anti-manic and prophylactic effects of Tegretol. In *Abstracts of the 6th World Congress of Psychiatry (Honolulu)*; Ciba Geigi: Summit, NJ, USA, 1977.

Osman Özdemir, Salih Coskun, Elif Aktan Multu, Pınar Güzel Özdemir, Abdullah Atli, Ekrem Yılmaz, and Sıddık Keskin (2016) Family history in patients with bipolar disorder *Noro Psikiyat. Ars.* 2016 Sep; 53(3): 276–279.

Peet M.(1994) Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br. J. Psychiatry* 1994; 164: 549–550.

Peng GS, Li G, Tzeng NS, Chen PS, Chuang DM, Hsu YD, Yang S, Hong JS (2005) Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005 Mar 24; 134(1):162-9.

Penry JK, Dean JC (1989) The scope and use of valproate in epilepsy. *J Clin Psychiatry.* 1989 Mar; 50 Suppl():17-22.

Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, Wittchen HU.. (2005) Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005 Aug;15(4):425-34.

Platman SR. (1970) A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am J Psychiatry.* 1970 Sep;127(3):351-3.

Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, Lenaerts I, van Craenendonck H, et al. 2006. Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3 β : a putative model of hyperactivity and mania. *J. Neurosci.* 26:9022–29

Prien, R.F.; Caffey, E.M.; Klett, C.J. (1972) Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch. Gen. Psychiatry* 1972, 26, 146–153.

Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate JCA, et al. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology.* 2010;62(1):50–60

Racagni G, Popoli M. (2008) Cellular and molecular mechanisms in long-term action of antidepressants *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(4):385-400.

Rajkowska G(2000) Histopathology of the prefrontal cortex in major depression: what does it tell us about dysfunctional monoaminergic circuits? *Prog Brain Res.* 2000; 126():397-412.

Rajkowska G. Cell pathology in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2002;4(2):105–16.

Roche S, McKeon P. (2009) Support for tryptophan hydroxylase-2 as a susceptibility gene for bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet.* 2009 Jun;19(3):142-6.

Roscoe O. Brady, Jr., Macheri Keshavan(2015) Emergent Treatments Based on The Pathophysiology of Bipolar Disorder: A Selective Review *Asian J Psychiatr.* 2015 Dec; 18: 15–21.

Sabioni P, Baretta IP, Ninomiya EM, Gustafson L, Rodrigues AL, Andreatini R (2008) The antimanic-like effect of tamoxifen: behavioural comparison with other PKC-inhibiting and antiestrogenic drugs. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1927–31

Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. (2012) Omega-3 for bipolar disorder: Meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73: 81–86.

Saus E, Soria V, Escaramís G, Crespo JM, Valero J, Gutiérrez-Zotes A, Martorell L, Vilella E, Menchón JM, Estivill X, Gratacòs M, Urretavizcaya M. (2010) A haplotype of glycogen synthase kinase 3 β is associated with early onset of unipolar major depression. *Genes Brain Behav.* 2010 Oct;9(7):799-807.

Schlecker C, Boehmerle W, Jeromin A, DeGray B, Varshney A, Sharma Y et al (2006) Neuronal calcium sensor-1 enhancement of InsP3 receptor activity is inhibited by therapeutic levels of lithium. *J Clin Invest* 116:1668–1674

Sears C, Markie D, Olds R, Fitches A. (2011) Evidence of associations between bipolar disorder and the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Bipolar Disord.* 2011 Nov-Dec;13(7-8):630-7.

Segal J, Berk M, Brook S. (1998) Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998

Shaltiel G, Shamir A, Shapiro J, Ding D, Dalton E, Bialer M, Harwood AJ, Belmaker RH, Greenberg ML, Agam G (2004) Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biol Psychiatry* 56:868–874

Sharma S, Taliyan R. (2014) Synergistic effects of GSK-3 β and HDAC inhibitors in intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2014;388:337–49.

Sinacola & Peters, (2006) Basic psychopharmacology for counselors and therapists

Singh N, Halliday AC, Thomas JM et al. (2013) A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1332.

Skolnick P (1999) Antidepressants for the new millennium. *Eur J Pharmacol.* 1999 Jun 30; 375(1-3):31-40.

Skolnick P, Legutko B, Li X, Bymaster FP (2001) Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants. *Pharmacol Res.* 2001 May; 43(5):411-23.

Smith, D.; Baker, G.; Davies, G.; Dewey, M.; Chadwick, D.W. (1993) Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993, 34, 312–322.

Sneader, W. (1996) *Drug Prototypes and Their Exploitation*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 1996; p. 601.

Soeiro-de-Souza MG, Bio DS, Dias VV, Vieta E, Machado-Vieira R, Moreno RA. (2013) The CACNA1C risk allele selectively impacts on executive function in bipolar type I disorder *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Nov;128(5):362-9

Spijker AT, van Zaane J, Koenders MA, Hoekstra R, Kupka RW. (2018) Bipolar disorder and alcohol use disorder: practical recommendations for treatment, based on a literature review *Tijdschr Psychiatr.* 2018;60(2):87-95.

Srinivasan C, Toon J, Amari L, Abukhdeir AM, Hamm H, Gerald CF, Ho YK, Mota de Freitas D. (2004) Competition between lithium and magnesium ions for the G-protein transducin in the guanosine 5'-diphosphate bound conformation. *J Inorg Biochem.* 2004 May;98(5):691-701.

Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. (1997) Voltage-activated calcium channels: Targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia* 1997; 38: 959–965.

Suh B-C, Leal K, Hille B (2013) Modulation of high-voltage activated Ca²⁺ channels by membrane phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *Neuron* 67:224–238

- Tang H, Shen N, Jin H, Liu D, Miao X, Zhu LQ. (2013) GSK-3beta Polymorphism Discriminates Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Meta-Analysis. *Mol Neurobiol.* 2013 Dec;48(3):404-11
- Tesli M, Skatun KC, Ousdal OT, Brown AA, Thoresen C, Agartz I, Melle I, Djurovic S, Jensen J, Andreassen OA. (2013) CACNA1C risk variant and amygdala activity in bipolar disorder, schizophrenia and healthy controls. *PLoS One.* 2013;8(2):e56970.
- Thrower EC, Duclohier H, Lea EJA, Molle G, Dawson AP (1996) The inositol 1,4,5-trisphosphate-gated Ca²⁺ channel: effect of the protein thiol reagent thimerosal on channel activity. *Biochem J* 318:61–66
- Tobias A. Rowland and Steven Marwaha (2018) Epidemiology and risk factors for bipolar disorder *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018 Sep; 8(9): 251–269.
- Tohen M, Zarate CA, Ccntorrino F, Hegarty J I, Froeschl M, Zarate SB. (1996) Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatrv* 1996
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL et al. (1999) Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999
- Van Calker D, Steber R, Klotz KN, Greil W. (1991) Carbamazepine distinguishes between adenosine receptors that mediate different second messenger responses. *Eur J Pharmacol* 1991; 206: 285–290.
- Van Den Bogaert A, Slegers K, De Zutter S, Heyrman L, Norrback KF, Adolfsson R, Van Broeckhoven C, Del-Favero J. (2006) No allelic association or interaction of three known functional polymorphisms with bipolar disorder in a northern Swedish isolated population. *Psychiatr Genet.* 2006 Oct;16(5):209-12.
- Van Enkhuizen J, Milienne-Petiot M, Geyer MA, Young JW. (2015) Modeling bipolar disorder in mice by increasing acetylcholine or dopamine: chronic lithium treats most, but not all features. *Psychopharmacology.* 2015;232:3455–67.
- Viteri C, Codina M, Cobaleda S, Lahuerta J, Barriga J, Morales MD (2010) Quality of life and treatment satisfaction in Spanish epilepsy patients on monotherapy with lamotrigine or valproic acid. *Seizure.* 2010 Sep;19(7):432-8.
- Wakita M, Nagami H, Takase Y, Nakanishi R, Kotani N, Akaike N. (2015) Modifications of excitatory and inhibitory transmission in rat hippocampal pyramidal neurons by acute lithium treatment. *Brain Res Bull.* 2015;117:39–44.
- Wang SJ, Tsai JJ, Gean PW. (1997) Lamotrigine inhibits tetraethylammonium-induced synaptic plasticity in the rat amygdala. *Neuroscience.* 1997;81(3):667–671.
- Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU (2014) A review of current evidence for acetyl-L-carnitine in the treatment of depression. *J Psychiatr Res.* 2014 Jun; 53():30-7.
- Wan-Ting Tsai, Shih-Jen Tsai, Albert C. Yang (2015) Cyclic Cushing's syndrome mimicking bipolar disorder © 2015 The Authors. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* © 2015 Japanese Society of Psychiatry and Neurology
- Warsh JJ, Andreopoulos S, Li PP (2004) Role of intracellular calcium signaling in the pathophysiology and pharmacotherapy of bipolar disorder: current status. *Clin Neurosci Res* 4:201–213
- Wehr TA, Goodwin FK. (1979) Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch. Gen. Psychiatry* 1979; 36: 555–559.
- Weisler, R.H.; Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Ascher, J.A.; DeVeugh-Geiss, J.; Evoniuk, G. (2008) Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: A story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *J. Affect. Disord.* 2008, 108, 1–9.

- Wenting Xu, Zhen Yang, and Nonghua Lu (2015) A new role for the PI3K/Akt signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition *Cell Adh Migr.* 2015 Jul-Aug; 9(4): 317–324
- Williams RS, Cheng L, Mudge AW, Harwood AJ. (2002) A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002; 417: 292–295.
- Wilson CH, Ali ES, Scrimgeour N, Martin AM, Hua J, Tallis GA, Rychkov GY, Barritt GJ (2015). "Steatosis inhibits liver cell store-operated Ca^{2+} entry and reduces ER Ca^{2+} through a protein kinase C-dependent mechanism". *The Biochemical Journal.* 466 (2): 379–90.
- Winterer G, Herrmann WM.(2000) Valproate and the symptomatic treatment of schizophrenia spectrum patients. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:182–8
- Yanagita, T., Maruta, T., Uezono, Y., Satoh, S., Yoshikawa, N., Nemoto, T., Wada, A. (2007). Lithium inhibits function of voltage-dependent sodium channels and catecholamine secretion independent of glycogen synthase kinase-3 in adrenal chromaffin cells. *Neuropharmacology*, 53(7), 881–889.
- Yasuda S, Liang MH, Marinova Z, Yahyavi A, Chuang DM (2009) The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol Psychiatry.* 2009 Jan; 14(1):51-9.
- Yatham, L. N. (2005). Atypical Antipsychotics for Bipolar Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(2), 325–347.
- Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongur D, Renshaw PF (2008) Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:255–263
- Yin L, Wang J, Klein PS, Lazar MA. (2006) Nuclear receptor Rev-erb α is a critical lithium-sensitive component of the circadian clock. *Science* 2006; 311: 1002–1005.
- Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT, et al. (2007) Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: a longitudinal MRI study. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;195:357–367.
- Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT, et al. (2008) Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:361–367. 109.
- Zaeri S, Farjadian S, Emamghoreishi M. (2015) Decreased levels of canonical transient receptor potential channel 3 protein in the rat cerebral cortex after chronic treatment with lithium or valproate. *Res Pharm Sci.* 2015;10:397–406.
- Zanetti MV, Otaduy MC, de Sousa RT, Gattaz WF, Busatto GF, Leite CC, et al. (2015) Bimodal effect of lithium plasma levels on hippocampal glutamate concentrations in bipolar II depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18:pyu058–8.
- Zarate CA, Jr., Quiroz JA, Singh JB, Denicoff KD, De Jesus G, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. (2005) An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry.* 2005;57:430–432
- Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA, Manji HK. (2007) Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disord.* 2007;9:561–570.
- Zarate C Jr, Machado-Vieira R, Henter I, Ibrahim L, Diazgranados N, Salvatore G(2010) Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry.* 2010 Sep-Oct; 18(5):293-303.
- Zarate CA, Jr., Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, Selter J, Marquardt CA, Liberty V, Luckenbaugh DA. (2012) Replication of ketamine's antidepressant

efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012;71:939–946

Zhang X, Zhang C, Wu Z, et al.(2013) Association of genetic variation in CACNA1C with bipolar disorder in Han Chinese. *J Affect Disord*. 2013;150(2):261–265.

Ελληνόγλωσσες δημοσιεύσεις

Barlow, D. & Durald, V., 2001. *Abnormal Psychology: An Integrative Approach*. 2nd edition. Μεταφράστηκε από Αγγλικά από Μ. Μπαρπάτση. Αθήνα: Εκδόσεις ΕΛΛΗΝ.

Τσιαντής, Γ., 1994. *Βασική Παιδοψυχιατρική*. Αθήνα: Εκδόσεις Καστανιώτη.

Φιλίππου, Γ., 1980. *Κλινική Ψυχιατρική*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα

Χατζάκη, (2008) *The biological basis of depression: Neuropeptides and new therapeutic perspectives*, *Archives of hellenic medicine* 2008

Χριστοδούλου Γ. και συν., 2004. *Ψυχιατρική*. Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ.