



LİTYUM'UN NÖROTRANSMİTERLER ÜZERİNE ETKİSİ

— THE EFFECTS OF LITHIUM ON NEUROTRANSMITTERS —

Dr. Ercan ABAY*, Dr. M. Emin CEYLAN**

ÖZET: 30 yıldan fazla bir süredir pek çok araştırmacı manik-depresif hastalığın tedavisinde Li'un önemli bir yeri bulunduğunu bildirmektedir. Uzun süreli ya da idame tedavisi olarak Li alan manik-depresif hastaların hem mani hem de depresyon ataklarının sayısı ve şiddetinde belirgin bir azalma olduğu gözlenmektedir. Bu tür güçlü bir etkinlik gösteren Li'un MSS'deki DAerjik sistem ve DA metabolitleri üzerine farklı çalışmalarda farklı etkiler bildirilmişse de genel olarak Li'un pons-medulla ve ortabeyinde DA içeriğini düşürdüğü buna karşılık tüberoinfindubuler bölgede arttırdığı kabul edilmektedir.

Diğer yandan özellikle sıçanlarda yapılan çalışmalarda akut Li uygulamalarının beyin sinaptozomlarında NA tutulumunu arttırdığı, buna karşılık uzun süreli uygulamaların NA içeriğini normale döndürdüğü bildirilmiştir.

Başka bir nörotransmitter, serotonin de Li tarafından etkilenir. Fakat bu etkinin ne yönde olduğu konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Genellikle kısa süreli Li uygulamaları serotonin turnover'ını artırırken beyin triptofan konsantrasyonunu ve 5-HIAA düzeyini de yükseltir.

Akut Li uygulamalarının, farklı dozlarda kullanılsa bile genellikle beyin ACh içeriğini düşürdüğü bildirilmiştir. Li Cl akut enjeksiyonları başlangıçta kortekste ACh sentezini düşürürken, 24 saat sonra da ACh tutulumunu arttırmaktadır.

Anahtar sözcükler: Lityum, nörotransmitterler, serotonin, asetilkolin, noradrenalin, dopamin.

SUMMARY: For more than 30 years a number of investigators have established the effectiveness of Li as an important therapeutic agent in the treatment of manic-depressive illness. Long-term or maintenance treatment with Li has been reported to be effective in diminishing the frequency and severity recurrent attacks of mania and depression in bipolar illness.

Li treatment has been reported to have diverse effects on the DA system and its metabolites. In specific regions of brain chronic Li has been reported to decrease DA content in pons-medulla and midbrain, increase DA turnover in tuberoinfindubuler neurons.

In the other hand, a number of studies have demonstrated that acute Li treatment increases NA uptake by rat brain synaptosomes, but following long-term treatment NA levels returned to normal.

Another neurotransmitter serotonin is affected by Li. But about this, there are many conflicting reports. Generally, short-term therapy increases brain serotonin turnover, brain tryptophan concentration and concentration of brain 5-HIAA.

In acute studies, Li at different dosage was shown to decrease brain ACh. However in a later series of studies, it was reported that acute injection of Li Cl induced an initial reduction in ACh synthesis in the cortex and 24 hours later increased the utilization of ACh.

Key words: Lithium, neurotransmitters, serotonin, acetylcholine, noradrenaline, dopamine.

LİTYUMUN SEROTONİN ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Lityumun serotonin metabolizması üzerine olan etkileri doza ve kullanılan süreye bağımlı olarak değişir. Ancak lityumun serotonin üzerine olan etkilerinin değişmesinde esas faktör lityumun kullanıma süresidir. Akut uygulamaların sonucunda (3-5 günlük uygulama) kan 5-HT seviyelerinde ve beyin 5-HT ile 5-HIAA düzeyleriyle kan ve beyin triptofan düzeyinde belli bir artış

meydana gelir. Ancak uzun süreli Li uygulamasının sonucunda kan triptofan düzeyi normale dönerken beyin triptofanı ve 5-HIAA düzeyi yüksek kalır (1, 2). Yine kronik uygulama sonunda triptofanın 5-HT ve 5-HIAA ya dönüşümü hızlanmış bulunur. Bu bulguların sonucunda getirilen yorum lityumun dokular tarafından triptofan tutulumunu arttırdığı buna bağlı olarak kan triptofan düzeyini düşürdüğü ve artmış tutulumla bağlı olarak triptofanın daha yüksek miktarlarda serotonine dönmeye ve 5-HIAA ya yıkılmaya başladığı

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Psikiyatri Birimi Şef Muavini

** Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, 1. Psikiyatri Birimi Asistanı

yönündedir. O halde lityumun serotonin metabolizması üzerine olan ilk ve en önemli etkisinin dokularca triptofana karşı bir afinite artışının yaratılması ve serotonin sentez-yıkım hızının artırılması biçimindedir. Ancak burada açık kalan bir nokta olmaktadır. Triptofan dokularca yüksek miktarda tutulup büyük oranda serotonine çevrildikten sonra serotonin niçin depolanıp saklanamamakta ve hızla 5-HIAA ya dönmektedir? Yani serotonin niçin hızlı biçimde oluştuktan sonra yine niçin aynı hızla yıkılmaya devam etmektedir. Bu sorunun cevabı Collard tarafından şu şekilde verilmiştir: Li uzun süreli tedavilerle birlikte nöron içinde serotoninin depolanma kabiliyetini de bozmaktadır. Buna bağlı olarak triptofan'dan sentezlenen serotonin sentezden sonra bozulmuş depo mekanizmaları nedeniyle saklanamamakta ve hızla 5-HIAA ya yıkılarak turnoverını hızlandırmaktadır (3). Bu değerlendirmeyi destekleyen bir bulgu yine Collard'ın çalışmalarından gelmiştir (4). Adı geçen çalışmada Collard sıçanlara 10 gün boyunca Li vermiş ve kontrol grubuyla birlikte her hayvanın Nükleus Rafe bölgesini elektiriksel olarak uyararak ön beyin bölgesinde 5-HIAA düzeyi tesbiti yapmıştır. Hem kontrollerde hem de Li verilen grupta 5-HIAA düzeylerinde belirgin bir artış bulmuştur. Her iki gruba birden klorimipramin (potent bir serotonin geri alım blokleri- trisiklik antidepressan) verildiğinde ise bu ilacın Li verilen grupta 5-HIAA artışını bloke edemediğini görmüştür. Buna karşılık kontrol grubunda bu blokaj gerçekleşmiştir. Bu durumun açıklaması şu şekilde yapılabilir:

Klorimipramin her iki grupta birden serotonin yeniden geri-alımını bloke etmiştir. Bu nedenle lityum almayan grupta nöronun sitoplazmasında serbest halde dolaşan serotonin kalmamıştır. Buna bağlı olarak serotonin yıkımında görevli sitoplazmik enzimler 5-HIAA oluşturacak substrat bulamaz haldedirler. Bütün serotonin veziküllerinin içinde yerleşmiş ve enzimlerin etkisinden korunmuş durumdadır. O nedenle Li almayan grupta klorimipramin nükleus rafe uyarısıyla birlikte ön-beyinde artan 5-HIAA artışını bloke edebilmiştir. Klorimipraminin verilmediği durumda 5-HIAA artışı devam etmektedir. Çünkü sinaptik yarıktan geri-alıma uğrayan 5-HT veziküllerinin içine geçmeden sitoplazmik enzimlerin etkisine uğramakta ve 5-HIAA ya yıkılmaktadır. Li alan grupta ise durum daha başkadır. Bunlarda daha önceden bildirildiği gibi veziküller Li etkisine bağlı olarak tahrip edildiklerinden yeni sentez edilen 5-HT sitoplazmada serbestçe dolaşmakta o nedenle de her yeni sentez edilen serotonin 5-HIAA ya dönüşmektedir. Bu nedenle Li alan grupta 5-HIAA oluşumu için serotonin geri-alımına gerek yoktur. Li alan hastalarda klorimipraminin nükleus rafe uyarısıyla birlikte 5-HIAA artışını bloke edememesinin nedeni bu olmaktadır.

Öte yandan Tresier'in yaptığı çalışmalarda

(5) kronik Li uygulamalarının hem bazal hem de KCl indüklü 5-HT sekresyonunu hipokampal bölgelerde arttırdığı fakat kortekste bu etkiyi gösteremediği tesbit edilmiştir. Yine aynı araştırmacılar lityumun serotonin seviyelerini arttırırken serotonin reseptörlerinin sayısını azalttığını ve sonuçta global olarak bakıldığında total serotonerjik aktivitede bir değişiklik oluşmadığını tesbit etmişlerdir. Bu durumun MSS de serotonerjik aktivitenin stabilizasyonu anlamına geldiğini söylemek gerekir. Bu bulgunun sağlanması, lityumun 5-HT agonist etkisi gösterdiği şekilde sonuç veren bir çalışmayla da yapılmıştır (6). Bilindiği gibi agonist bir madde veya ilaç ilgili transmitter maddenin sentezini arttırırken eş zamanlı olarak da ilgili transmitter reseptörlerde bir down-regülasyon ve/veya duyarlılık azalmasına neden olur.

Buna karşılık Smith ve arkadaşları (7), lityumun 5-HT üzerine nötr etkide bulunması yaklaşımını kabul etmeyerek daha çok lityumun 5-HT aktivitesini arttırdığı üzerinde yoğunlaşmışlardır. Smith'in bu iddiasını doğrulayan çalışmalar ise Meltzer'den gelmiştir. Meltzer yaptığı çalışmalarda 5-HTP (5-Hidroksitriptofan) nın idrar kortizol düzeyini arttırdığını tesbit ettikten sonra Li verilmiş ve verilmemiş hastalara 5-HTP uygulayarak idrar kortizol düzeylerini tesbit etmiştir. Aldığı sonuç Li uygulanan hastalarda diğerlerine göre idrar kortizol düzeylerinde daha yüksek bir artışın ortaya çıktığı biçimindedir. O halde lityum kortizol sekresyonunu arttıran serotonerjik aktiviteyi stimüle ederek idrar kortizolünü daha yüksek konsantrasyonlara çıkarmaktadır.

Yine buna benzer yönde yapılan bir başka çalışmada manik hastaların Li tedavisinden sonra idrar kortizol düzeylerinde tedaviden önceki düzeye göre en büyük değişikliği gösteren grup olduğu gösterilmiştir. Yani manik hastalar Li tedavisine en yüksek kortizol hipersekresyonu göstererek cevap vermektedirler. Kortizol sekresyonunda daha önceden bahsedildiği gibi 5-HT reseptörlerinin etkin rolü bilindiğinden manik hastaların süpersensitif halde 5-HT reseptörü taşıdığı öngörülebilir. Öte yandan lityumun plateletlerin 5-HT tutuşunu bloke ettiklerini de bilmekteyiz. Platelet modelini bazı farklılıkları gözönüne alarak hipotalamusun periferdeki modeli olarak kabul edersek lityumun kortizol sekresyonuna neden olan etkisini daha da anlamış olacağız. Çünkü bu durumda lityum hipotalamik bölgelerde de 5-HT artışına neden olacak demektir ve bu artışta kortizol sekresyonunun fazlalaşması demektir. Depresif hastalarda kullanılan antidepressan-5-HTP kombinasyon tedavileri ise kortizol düzeyleri üzerine yukarıdaki Li-5-HTP kombinasyonunun manik hastalarda gösterdiği etkinin tersini oluşturmuştur. Bu da mani ve depresyonun klinik tablodaki ikili yapısının biyolojik olarak serotonerjik aktivite düzeyinde de var olduğunu telkin eder.

Klinikte klasik antidepressanlara cevap veremeyen dirençli depresif hastalara antidepresanın yanısıra Li da tedaviye eklendiğinde belirgin bir düzelme görüldüğü bilinmektedir. Bu durum bir klinik gözlem olmaktan ötede plasebo kontrollü çalışmalarla da gösterilmiştir. Trisiklik antidepresan iprindol'e cevap veremeyen deprese hastalara Li antidepresanın yanısıra verilmiş ve olumlu cevap alınmıştır. Bu durum deprese hastalarda serotonin azalmasına bağlı olarak gelişen serotonerjik reseptör aşırı duyarlılığının Li kullanılması ile aşırı serotonin sentez ve sekresyonunun ortaya çıkması olarak yorumlanabilir.

Lityumun genel olarak serotonerjik aktiviteyi arttırdığı ve psikiyatrik bozukluklarda yaptığı klinik düzelmeyi diğerlerinin yanısıra bu mekanizma üzerinden de gerçekleştirdiğini destekleyen bir başka çalışmada Broderick'ten (10) gelmiştir. Adı geçen araştırmacı izole durumda bırakıldıktan sonra mürisidal hale getirilen sıçanlarda yaptığı çalışmalarda hayvanlardaki bu tablounun tek başına l-triptofan verilerek ortadan kaldırıldığı ama eğer l-triptofan Li ile birlikte verilirse tablounun çok daha etkin biçimde ortadan kaldırıldığını tesbit etmiştir. Bu da lityumun serotonerjik aktiviteyi l-triptofanla birlikte güçlü biçimde arttırdığını gösterir.

İlginc olan bir nokta lityumun serotonin reseptörlerinden özellikle 5-HT 2 tipini uyardığıdır. Bilindiği gibi bu reseptörler 5-HT değil 3 H-spi-peridol bağlarlar ve genel olarak inhibitör karakter gösterirler. Lityumun özellikle inhibitör bir 5-HT reseptör tipini uarması yukarıda söylenenlere ters bir durum olarak ortaya çıkmıştır. Bu nokta araştırmacıların önünde çözüm bekleyen bir konu olarak durmaktadır.

LİTYUMUN ASETİL KOLİN ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Akut lityum uygulamalarında (1-6 gün) beyin asetilkolin içeriğinin düştüğü gözlenmektedir (11). Sıçanlara 10 nmol düzeyinde ip olarak enjekte edilen Li Cl kortekste öncelikle ACh sentezinde bir indüklemeye yapmakta, 24 saat sonra da aynı bölgede ACh utilizasyonu artar. Öte yandan Bellmaker'ın yaptığı bir çalışmada lityumun MSS'deki muskarinik reseptörler üzerine iki yönlü (bidirectional) bir etki gösterdiği tesbit edilmiştir. Bellmaker'ın çalışmasında sıçanlara Li verildikten sonra kolinerjik antagonist atropin ve kolinerjik agonist asetilkolinesteraz inhibitörü diizopropil florofosfat (DFP) uygulanmış ve bu uygulamadan sonra muskarinik reseptörleri işaretleme aracı olarak 1-3H-Quinuclidinyl benzilat (3H-QNB) verilmiştir. Alman sonuçlar lityumun muskarinik reseptörler üzerinde, dolayısıyla da kolinerjik sistem üzerinde stabilizatör rol oynadığını gösterir yöndedir. Lityum tek başına uygulandığında muskarinik reseptör sayısında kontrol gru-

buna göre bir farklılık oluşturamamıştır. Ancak atropin—Li uygulanan grupta tek başına atropin uygulanan gruba göre muskarinik reseptör sayısında belirgin bir düşüş görülmüştür. Buna karşılık tek başına atropin uygulaması reseptör sayısını en fazla arttıran uygulama olmuştur. Bu bulguların yorumu şu şekilde yapılabilir. Atropin kolinerjik reseptörleri inhibe ederek homeostatik bir mekanizma aracılığı ile reseptörlerde bir up-regülasyon (reseptör sayısında artma) neden olur, ancak Li ile birlikte atropin uygulandığında lityumun yukarıda bahsedilen kolinerjik aktivatör etkisi nedeniyle bu up-regülasyon kısmen ortadan kalkar. Buna karşılık DFP uygulamasında DFP'nin kolinomimetik etkisi nedeniyle muskarinik reseptörlerde bir down-regülasyon (reseptör sayısında azalma) meydana gelir. Nitekim tek başına DFP verilen grup hiçbir tedavi uygulanmayan gruba göre daha düşük oranda 3-H-QNB bağlamıştır. Buna karşılık Li—DFP uygulanan grupta ise 3H-QNB bağlanma oranı en düşük kalmıştır. Bunun nedeni de aynen DFP gibi lityumun da kolinomimetik bir etki göstermesi ve bu etkisi nedeniyle down-regülasyon olayının daha belirgin hale geçmesidir. Bütün bunlara bağlı olarak Lityumun kolinomimetik bir etkinlik gösterdiğini söyleyebiliriz (12).

LİTYUMUN NA VE DA ÜZERİNE ETKİSİ

Lityumun NA üzerine etkisi akut uygulama sırasında beyin tarafından tutulumunun artması ve kronik uygulama sırasında ise (bir haftadan daha uzun süre) bu etkinin geri dönmesi biçimindedir. Yüksek ve düşük doz uygulamalarında da belirgin bir farklılık bulunmamaktadır (13). Yüksek doz Li (2,5 mEq/kg ve daha yüksek) uygulamalarında lityumun yukarıda bahsedilen etkisi, düşük doz (1,25 mEq/kg) uygulamalarına göre çok daha çabuk gelişir. Yine lityumun yüksek dozda uygulandığı hayvanlarda anılan etki bir hafta gibi bir sürede geriye dönerken, düşük doz uygulamalarında bu etki iki haftadan önce geriye dönmektedir. Yalnız lityumun NA üzerine olan etkileri MSS nin her bölgesinde aynı biçimde gerçekleşmemektedir. Örneğin lityum sıçan beyinde pons-medulla, hipotalamus ve orta beyinde NA azalması yaparken, striatumda NA seviyesinde herhangi bir değişikliğe neden olmaz, fakat kortekste NA seviyelerinde belirgin bir yükselme yapar (14). Anılan bölgelerdeki düşüş lityumun birdenbire kesilmesinden sonra da devam eder. Lityumla birlikte NA metabolit düzeyinde özellikle MOPEG seviyelerinde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır (15). Lityumun kronik uygulamalarıyla birlikte NA seviyelerindeki azalma özellikle üçüncü haftadan sonra geriye dönmektedir.

Lityumun DA seviyeleri üzerine olan etkileri de NA üzerine olan etkilere benzemektedir. Pons-medulla ve ortabeyinde DA seviyelerinde belirgin

bir düşüş görülürken tüberoinfindubuler bölgelerde (bilindiği gibi bu bölge DA'nin nöroendokrin regülasyonu gerçekleştirdiği bölgedir) DA turnover'ında belirgin bir artış görülür (16). Lityumun DA seviyelerini azaltıcı bu etkisi Alfa-metil-paratirozin-AMPT (DA sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta rol alan Tirozin Hidroksilaz enziminin inhibitörü) verildiğinde görülen azalmaya denk bir azalmadır (17). Bütün bunlara ilave olarak 2 gün süreyle lityum verildikten sonra aniden tedavi kesilirse belli başlı MSS bölgelerinde (ortabeyin, korteks ve hipokampus) DA düşüşü olurken yalnızca striatumda DA yükselmesi olur (18). Lityum çekildikten sonra DA metaboliti HVA düzeylerinde ise ani bir yükselme beklenmelidir. DA düzeyinin düşüp HVA düzeyinin yükselmesi DA yıkımının sentez hızlanmadan arttığını gösterir. Bütün bu sonuçlar hem DA'nın, hem de NA'nın MSS'nin farklı bölgelerinde lityum uygulamalarından farklı biçimde etkilendiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Perez-Cruet, J., Murphy, D.L., and Bunney, W.E., J. (1971): Clin. Res., 19: 735.
- 2- Schubert, J. (1973): Psychopharmacologia, 32: 301-311.
- 3- Collard, K.J., and Roberts, M.H.T. (1977): Neuropharmacologia, 16: 671-673.
- 4- Collard, K.J., (1978): Br. J. Pharmacol., 62: 137-142.
- 5- Treiser, S.L., Cascio, C.S., O'Donohue, T.L., Thoa N.B., Jacobowitz, D.M., and Keller, K.J., (1981): Science, 213: 1529-1531.
- 6- Muller-Oerlinghausen, B. (1985): Pharmacopsychiatry 18: 214-217.
- 7- Smith, D.F. (1985): Abstr. IVth World Congr. Biol. Psychiatry. p. 181.
- 8- Meltzer, D.Y., (1984): Ann. NY. Acad. Sci.,

430: 115-137.

- 9- Meltzer, D.Y., Arora, R.C., and Goodnick, P. (1983): J. Affective Disord., 5: 215-221.
- 10- P. Broderick and Lynch: Behavioral and Biochemical Changes Induced By Lithium and L-Tryptophan In Muricidal Rats.: Neuropharmacology Vol. 21, pp. 671-679 (1982).
- 11- Ho AKS, Tsai CS: Lithium and ethonal preference. J. Pharm Pharmacol 27: 58-60, 1975.
- 12- Belmaker R.H.: Unidirectionality of Lithium Stabilization of Adrenergic and Cholinergic Receptors Proceedings of Symposium. October 4-6 1981 F.R.G.
- 13- Colburn, RN, Goodwin FK, Bunney WE Jr, Davis JM: Effect of lithium on the uptake of noradrenaline by synaptosomes. Nature 215: 1395-1397, 1967.
- 14- Kuriyama K, Speken R: Effect of lithium on content and uptake of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in mouse brain synaptosomes and mitochondria. Life Sci. 9: 1215-1220, 1970.
- 15- Cameron OG, Smith CB: Comparison of acute and chronic lithium treatment on 3H-norepinephrine uptake by rat brain slices. Psychopharmacology 67: 81-85, 1980.
- 16- Friedman E, Gershon S: Effect of lithium on brain dopamine. Nature 243: 520-521, 1973.
- 17- Bliss EL, Ailion J: The effect of lithium upon brain neuroamines. Brain Res. 24: 305-310, 1970.
- 18- Ahluwalia P, Singhal RL: Effect of low-dose lithium administration and subsequent withdrawal of biogenic amines in rat brain. Br. J. Pharmacol, 71: 601-607, 1980.