

LİTYUMUN ANTIMANİK ETKİSİNİN GÖSTERGELERİ

Dr.Duygu AKARSU (*)

Dr.Refet SAYGILI (**)

ÖZET

Bu derlemede lityumun antimanik etkisine etki eden parametreler literatür ışığında incelenmeğe çalışılmıştır. Bugün için lityumun adrenerjik ve serotonerjik mekanizmaları etki ettiği düşünülmektedir. FDA tarafından 1970 yılında akut mani sağaltımında kullanılması kabul edilmiştir. Klinik tabloda öfori, grandiyözite olan, anormal DST sonuçları sağaltım sonucu normale dönen, eritrosit/plazma lityum oranı yüksek olan lityum eksresyonu yavaş olan olgularda lityumun antimanik etkisinin daha fazla olduğu ileri sürülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lityum, antimanik etki, göstergeler.
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1:3 (65-67) 1991

SUMMARY

Predictors of Antimanic Effects of Lithium.

In this article, predictors of antimanic effects of lithium is investigated in the light of literature. Today it is decided that lithium acts by adrenergic and serotonergic mechanisms in 1970 FDA accepted the use of lithium in acute mania treatment. It has been claimed that patients with grandiosity, euphoria, abnormal DST results, high lithium ratio and low lithium excretion have greater antimanic effect of lithium.

Key Words: Lithium, antimanic effect, predictors,
Bull. Clin. Psychopharmacol., 1:3 (65-67), 1991.

Affektif bozuklukların sağaltımında lityumun etki mekanizmasına ilişkin tartışma, affektif bozukluk etyolojisi hakkındaki bilgilerin yetersizliğinden dolayı karmaşık bir hale gelmiştir. Lityum hormonal, nöronal ve metabolik sistemlerde değişiklikler şeklinde ortaya çıkan farklı hüresel etkilere sahiptir.

Lityumun hastalığın nedenini mi yoksa belirtilerini mi tedavi ettiği bilinmemektedir. Lityumun etkilerine ilişkin teoriler, bu ilacın biyolojik ve biyokimyasal etkileri gözönünde bulundurulacak birkaç farklı kategori içersinde incelenebilir.

Lityum katekolamin, indolamin, kolinerjik ve endorfin sinir iletimine etkileşmektedir. Etkilerinin bir çoğu hayvan çalışmalarında gösterilmiş ve Sheard (29), Gerbino (11), Sugrue (30), Burney ve Garland (2) ile Bloom ve arkadaşları tarafından özetlenmiştir (3).

Akut lityum uygulaması nöropinefrin turnoverinde bir artış oluşturur. Tirozinin nöronal geri emiliminde ve muhtemelen nöron içi salınımindaki artış ve sinaptik aralığa salınımindaki azalma bu süreçte dahildir. Kronik lityum uygulaması noradrenalin turnoverinde sadece hafif ve anlamlı olmayan değişiklikler oluşturur.

Lityum bir serotonin antagonisti olarak etki edebilir (21). Bununla birlikte serotonin metabolizması ile ilgili veriler çelişkilidir. Değişik yayınlarda lityumun akut olarak (ilk 1-5 gün) serotonin turnoverini artırdığı, azalttığı veya bu süreci hiç etkilemediği şeklinde farklı sonuçlar bildirilmiştir (32). Lityum triptofan geri emilimindeki artışın sürmesine karşılık, serotonine dönüşümündeki artış devam etmez ve serotonin turnoveri kontrol düzeylerine geri döner. Lityum önsağaltımı, paraklorfenilalanin (serotonin tüketen bir triptofan hidroksilaz enzim inhibitörü) tarafından oluşturulan aşırı saldırgan davranışı önlemektedir.

Dopamin sentezinde kısa süreli değişiklikler gözlenmemiştir (3).

Akut etkilerinin bir çoğu geçici olduğu için, lityumun sağaltımsal etkilerinin postsinaptik reseptör duyarlılığındaki değişikliklerin bir sonucu olduğu iddia edilmiştir (31). Birkaç çalışmada lityum yanıtının serotonerjik aşırı duyarlılık aracılığı ile oluştuğu ileri sürülmüştür (37). Dopamin reseptör aşırı duyarlılığını önlemesine ek olarak, lityumun beta adreno reseptörün aracılık ettiği aktiviteyi azalttığı, opiyat ve muskarinik reseptörleri stabilize ettiği bildirilmiştir (24,9).

Birkaç çalışmada manik hastalar arasında nispeten yüksek oranda anormal DST test sonuçları (%46,49) elde edildiği bildirilmiştir (12,55). Diğer taraftan Carrol öforik manik hastaların %85'de sonuçları normal olduğunu bildirirken, disforik-irritabl mizaca sahip manik hastalar veya depresif fazın eşliğindeki hastalarda daha yüksek oranlarda anormal DST sonuçları saptanmıştır (5).

Evans ve Nemeroff (10) inceledikleri 10 manik hastada benzer bulgular elde ettiklerini bildirmişlerdir. Manik fazdaki 3 hastada DST sonuçlarının normal olduğunu mikst bipolar affektif bozukluk tanılı 7 hastanın nonsupressör olduklarını kaydetmişlerdir. Carrol, Coppen ve arkadaşlarının elde ettikleri sonuçları lityumun limbik sistemde primer patolojinin altındaki bir bölgede tekrarlayan bozukluğun klinik görünümünü suprese etmek suretiyle etkide bulunabildiği şeklinde yorumlanmıştır (5).

Godwin ve arkadaşları, anormal DST sonuçları sağaltım ile normale dönmeyen dört manik hastanın tümünde klinik sonuçları kötü olduğunu saptamışlardır. Anormal DST sonuçları normale dö-

(*) Psikiyatri Uzmanı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD.

(**) Psikiyatri Profesörü, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ABD.

nen 13 hastanın sadece ikisinde olumsuz sonuçlar elde edilmiştir (22). Godwin 40 manik hastadan oluşan bir grup üzerinde yaptığı araştırmada, hastaneye kabul sırasında nonsupressör olduğu saptanmış 24 hastanın (%60) yalnızca lityum kullanılarak taburcu edilme olasılığının, supresörlere göre daha fazla olduğunu bildirmiştir (10).

İlk çalışmalar eritrosit/plazma lityum oranının klinik değişiklik ve tanıyı gösterebildiğini düşündürmektedir. Elizur ve arkadaşları lityum oranının manide anlamlı şekilde daha az olduğunu göstermiştir (22). Mendels ve Frazer eritrosit/plazma lityum oranının, lityum sağaltımı sırasında tedaviye yanıt verenlerde, vermeyenlere göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğuna ilişkin kanıtlar saptamışlardır (16).

Lityumun akut manik atağın sağaltımında kullanılması FDA tarafından 1970 yılında kabul edilmiştir. İlk kez 1949 yılında Cade'nin açık çalışmasında lityumun aktif akut manik atakların sağaltımında etkili bir ilaç olduğu ortaya konmuştur (17,6,18,35).

Sağaltımsal yanıt mizacı, davranış ve manik düşünce biçiminin normalleşmesini içermektedir. Hastalar %80'i 1.0-1.5 mEq/lit.lik değerler arasında değişen serum lityum düzeyleri oluştuktan sonra 5-10 gün içerisinde yanıt verirler. Bazı bireyler sağaltıma daha düşük serum lityum düzeylerinde yanıt verirken, diğerleri ise daha yüksek düzeylere gereksinim duyabilirler. Toksikite olasılığı, serum lityum düzeyindeki yükselme ile birlikte arttığı için tedaviye sağaltımsal indeksin en alt düzeyinden başlanılması önerilir. Hasta 10 gün içinde yanıt vermediği takdirde doz artırılır. Yaşlı hastalar sağaltımsal lityum düzeylerine ulaşılabilmesi için daha düşük dozda ilaç kullanılmasını gerektirirler (4,20).

Manik atak hafif veya orta derece şiddetli olduğunda lityum genellikle tek başına uygulanır.

Retrospektif bir incelemede Himmelmoch ve arkadaşları; yaşları 55-88 (ortalama yaş 63) arasında değişen 81 bipolar hastadan 56'sının (%69) lityum sağaltımına yanıt verdiğini saptamışlardır (14). Hastanın yaşı, hastalığın başlangıç yaşı ve manik-depresif hastalığın süresi lityum sağaltımına uyumlu ve kötü yanıt veren hastalar arasında anlamlı şekilde farklı bulunmamakla birlikte, nörolojik hastalık ve ilaç/alkol kötü kullanımının lityum sağaltımına kötü yanıtla anlamlı şekilde ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Serry'nin lityum eksresyon testi lityuma yanıtın öngörücüsü olarak ilk kez öne sürülmüş bir testtir. Serry 1200 mg.lik lityum karbonat yükleme dozundan sonraki 4 saat içerisinde idrarla 12 mg veya daha az miktarda lityum boşaltan hastaların sağaltıma yanıt vermelerine karşın, 18 mg.dan daha fazla lityum boşaltan hastaların yanıt vermelerinin daha az muhtemel olduğunu göstermiştir (33). Daha sonraki çalışmalarda Serry'nin tanımladığı biomedal dağılım saptanmamıştır.

Prien ve Tyrer ise, belirgin öfori ve grandiyozite gibi klasik manik belirtilerin görülmesi, hastalığın epizodik olarak seyretmesi ve aile öyküsünde manik-depresif hastalığın bulunması gibi karakteristikleri kapsayan klinik öngörücüleri özetlemiştir (26,35). Yanıt vermeyen hastalarda formal düşünce bozukluğu gibi daha atipik bulgular ve remisyonların daha az olduğu bir hastalık öyküsünün bulunduğu belirlenmiştir. Prien doz uygun olduğu ve stres veya diğer ilaçların kullanılması gibi daha başka komplikasyon oluşturan faktörler bulunmadığı takdirde, bir hastanın daha önceki yanıtının iyi bir gösterge olduğunu vurgulamıştır. Benzer şekilde Secunda ve arkadaşları, manik ve depresif belirtilerin birarada bulunduğu mikst bipolar bozukluk tanılı hastaların, pür manik hastalara göre lityum sağaltımına daha az yanıt verdiklerini saptamıştır.

Diğer taraftan Taylor ve Abrams demografik, klinik veya genetik değişkenlerin, yatarak tedavi gören 111 manik hastada kısa süreli sağaltıma yanıtı öngörmediğini saptamışlardır (36). Ancak lityum sağaltımının zamanından önce kesilmesi nedeniyle, hastaların anlamlı derecede büyük bir bölümünde kötü sonuçlar elde edildiği saptanmıştır.

Serum kalsiyum ve magnezyum düzeylerindeki artışların, profilaktik yanıtın muhtemel öngörücüleri olduğu ileri sürülmüştür (34).

Bipolar affektif bozukluktaki aile öyküsüne ek olarak, genetik faktörlerin lityumun eritrosit membranlarından dağılımına katkıda bulunabildiği saptanmıştır (23,7,8).

Lityum yanıtının psikolojik öngörücülerine ilişkin daha umut verici sonuçlar MMPT'ni kullanan çalışmalardan gelmiştir. Steinbock ve Chapman lityum sağaltımına yanıt veren hastaların, yanıt vermeyen hastalara göre MMPT'nin sosyal kabul ölçeğinde daha yüksek puan aldıklarını saptamıştır (28).

Young ve arkadaşları 11 itemlik mani derecelendirme ölçeği kullanılarak konuşma hızı ve miktarı, konuşma ve düşünce bozuklukları, iritabilite, yıkıcı ve saldırgan davranışlar için toplam ölçek puanları yanısıra özel itemler üzerinden alınan puanların hapsedilme veya hastaneye yeniden yatışları öngördüğünü saptamışlardır (39).

Greil ve arkadaşları lityum kullanan 17 hastada çift kör placebo uygulaması sırasında MMPT'nin mani ölçeği puanlarında bir artış saptamamışlardır (13).

Lityum renal kalsiyum geri emilimini artırabilir. Lityum uygulaması sırasında gözlenen hipokalsürinin (idrarla kalsiyum atılımının azalması klinik önemi bilinmemektedir) (1,19).

Heninger ve arkadaşları bipolar ve şizoaffektif bozukluk tanılı 18 hastada, lityum sağaltımından önce ve lityum sağaltımı sırasında serebral uyarlınmış potansiyeller ve EEG örneklerini incelemiştir (15). Lityum uygulaması sırasında somatosensöryel ve işitsel uyarılara, serebral uyarlınmış potansiyellerin amplitüdünün arttığı belirtilmiştir. Oksipital EEG kayıtlarında dominant alfa frekansının yavaşlamasına karşın, delta ve teta frekanslarının arttığı saptanmıştır.

Her yıl dört veya daha fazla sayıda manik veya depresif dönemleri olan bireyler 'hızlı sikluslu' hastalar tanımlanır. Poter ve arkadaşları hızlı sikluslu hastaların sağaltımında tek başına lityum uygulamasının kısmen başarılı olduğunu bildirmişlerdir (27).

West ve Meltzer 0.75-1.70 mEq/lit arasındaki serum düzeylerinde nörotoksikite gelişmiş 5 olguya ilişkin gözlemlerine dayanarak, belirgin psikotik belirtiler ve yoğun anksiyete ile karakterize manik atağın hastayı, remisyonunda iken tolere edebildiği düzeylerde ve hatta nispeten daha düşük lityemi seviyelerinde bile intoksikasyonuna eğilimli kılınabileceğini iddia etmişlerdir (38).

KAYNAKLAR

- 1- Aminoff MJ, Marshall J: Treatment of Huntington's chorea with lithium carbonate, *Lancet*, 1: 107-109, 1974.
- 2- Bunney WE, Garland BL: Lithium and its possible modes of action, in Post RM, Bollinger JC (eds): *Neurobiology of Mood Disorders* (volume 1 of *Frontiers of Clinical Neuroscience series*). Williams and Wilkins Baltimore, MD, 731-743, 1984.
- 3- Bloom FE, et al: Chemical and Physiological aspects of the actions of lithium antidepressant drugs, *Neuropharmacology* 22: 359-365, 1983.
- 4- Barklage NE, Jefferson JW: Lithium and other Pharmacotherapies for bipolar geriatric patients, in Ayd FJ (ed): *Affective Disorders in the Elderly: Diagnosis and Treatment*. Ayd Medical Communications, Baltimore MD, in Press Treatment. Ayd Medical Communications. Baltimore MD, in press.
- 5- Carrol BJ: Dexamethasone suppression test, in hall RCW, Beresford Tp (eds) *Handbook of psychiatric Diagnostic Procedures*, Spectrum New York, 3-28, 1984.
- 6- Cade JFJ: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement *Med J Aust* 2: 349-352, 1949.
- 7- Carrol BJ: Prediction of treatment outcome with lithium *Arch Gen Psychiatry* 36: 870-878, 1979.
- 8- Coryell WH, Winoker G: Predicting lithium responders and nonresponders: familial indicators in Johnson FN (ed). *Handbook of Lithium Therapy* MTP Press Ltd, Lancaster England, 137-142, 1980.
- 9- Dilsaver SC: Lithium's effects on muscarinic receptor binding parameters: a relationship on therapeutic efficacy? *Biol Psychiatry* 19: 1551-1565, 1984.
- 10- Evans DL, Nemeroff CB: The dexamethasone suppression test in mixed bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 140: 615-617, 1983.
- 11- Gerbino L, et al.: Clinical use and mode of action of lithium, in lipton MA, Di mascio A, Killam KF (eds): *Psychopharmacology: A generation of Progress*. Rowen Press New York, 1261-1275, 1975.
- 12- Graham PM, et al.: The dexamethasone suppression in mania, *J*

Affective Disord 4: 201-211, 1982.

13- Greil W, et al.: Discontinuation of lithium maintenance therapy: Reversibility of clinical, psychological and neuroendocrinological changes, in Emrich HM, Aldenhoff JB, Lux HD (eds): *Basic Mechanisms in the Action of Lithium* (proceedings of a symposium held at schloss Ringbeg, Bavaria, West Germany, October 1981) Excerpta Medica, Amsterdam, 235-248, 1982.

14- Himmelhoch JM, et al.: Age, dementia, dyskinesias and lithium desponesen. *Am J Psychiatry* 137: 741-945, 1980.

15- Heninger GR: Lithium carbonate and brain function, 1. Cerebral evoked potentials, EEG and symptom changes during lithium carbonate treatment. *Arch Gen Psychiatry* 35: 228-233, 1978.

16- Kocsis JH, Kantor JS et al.: Lithium ratio and maintenance treatment response. *J. Affective disord* 4: 213-218, 1982.

17- Kraunthammer C, Klerman GL: Secondary mania: manic syndromes associated with antecedent physical of drugs. *Arch Gen Psychiatry* 35: 1333-1339, 1978.

18- Kocsis JH: Lithium in the acute treatment of mania, in Johnson (ed): *Handbook of lithium therapy*. MTP Press Ltd. Lancaster, England, 9-16, 1980.

19- Kropf D, Muller-Oerlinghausen B: Changes in learning, memory and mood-druing lithium treatment approach to a research strategy. *Acta psychiatr scand* 59: 97-124, 1979.

20- Liptzin B: Treatment of mania, in Salzman C (ed): *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. Mc Graw-Hill, New York, 116-131, 1984.

21- Muller-oerlinghausen B: Lithium long-term treatment does it act via serotonin?. *Pharmacopsychiatr* 18: 214-217, 1985.

22- Mendels J, Frazer a: Intracellülar lithium concentration and clinical response towards a membrane theory of depression. *J Psychiatr Res* 10: 9-18, 1973.

23- Mendlewicz J: Responder and nonresponders to lithium therapy: Some potential biological indicators. *Bibl Psychiatr* 161: 63-68, 1981.

24- Post RM, et al.: Perspectives in the treatment of the psychoneurological disorders: Affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol* 3: 65-74, 1979.

25- Poirier MF, et al.: Confirmation of abnormal DST results in manic patients. *Am J Psychiatry* 142: 888, 1985.

26- Prien RF: Predicting lithium responders and nonresponders: illness indicators, in Johnson FN (ed): *Handbook of lithium therapy*. MTP press Ltd, Lancaster, England, 133-136, 1980.

27- Potter WZ, et al.: Clorgyline: a new treatment for patients with refractory rapid cycling disorder. *Arch Gen Psychiatry* 39: 505-510, 1982.

28- Steinbock RM, Chapman AB: Lithium responders: an evaluation of psychological test characteristics. *Compr Psychiatry* 11: 524-530, 1970.

29- Sheard MH: The biological effects of lithium. *Trends in Neurosciences* 3: 85-86, 1980.

30- Sugrue MF: Current concepts on the mechanisms of action of antidepressant drugs. *Pharmacol ther* 13: 219-247, 1981.

31- Staram N, et al.: Cholinergic and catecholaminergic receptor sensitivity in affective illness: strategy and theory, in Post RM, Ballenger J (eds). *Neurobiology of Mood Disorders* (volume 1 *Frontiers of Clinical Neuroscience series*), Williams and Wilkins, Baltimore, MD, 629-651, 1984.

32- Shaw DM: Lithium and amine metabolism, in Johnson FN (ed): *Lithium Research and Therapy*. Academic Press, New York, 411-423, 1975.

33- Serry M: The lithium excretion test: 1. Clinical application and interpretation. *Aust NZ J Psychiatry*, 3: 390-394, 1969.

34- Smigan I: Long term lithium treatment: Some clinical, psychological and biological aspects. *Acta Psychiatr Scand*, 71: 160-170, 1985.

35- Tyrer SP: Lithium in the treatment of mania. *J Affective Disord*, 8: 251-257, 1985.

36- Taylor MA, Abrems R: Predictions of treatment response in mania. *Arch Gen Psychiatry* 38: 800-803, 1981.

37- Wood K, Swade C, et al.: Apparent supersensitivity of platelet 5-HT receptors in lithium-treated patients. *J Affective Disord* 8: 69-72, 1985.

38- West AP, Melzter HY: Paradoxical lithium neurotoxicity: a report of five cases and a hypothesis about risk for neurotoxicity. *Am J Psychiatry* 136: 963-966, 1979.

39- Young RC, et al.: Mania ratings at discharge from the hospital: a follow-up. *J Nerv Ment Dis* 170: 638-639, 1982.