

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΛΕΥΘΕΡΝΑ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ



ΤΟΜΟΣ ΕΚΤΟΣ
ΡΕΘΥΜΝΟ 2013

Η Διπολική Διαταραχή ως διαταραχή νευρωνικής πλαστικότητας

Μαρία Μαυρικάκη²⁷, Ανδρέας Καστελλάκης²⁸ και Γεώργιος Παναγής²⁹

Περίληψη

Η Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) είναι μια χρόνια υποτροπιάζουσα διαταραχή του συναισθήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από κυκλικές εναλλαγές καταθλιπτικών και μανιακών επεισοδίων. Αν και τα τελευταία χρόνια υπάρχουν σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της έρευνας και ιδίως της γενετικής, το ακριβές νευροβιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής καθώς και ο θεραπευτικός μηχανισμός δράσης των σταθεροποιητικών της διάθεσης δεν έχουν ακόμα διαλευκανθεί. Η χαρακτηριστική ετερογένεια ως προς την συμπτωματολογία των διπολικών ασθενών καθώς και η απουσία μοντέλων σε πειραματόζωα που να αντικατοπτρίζουν το πλήρες φάσμα της διαταραχής έχουν αποτελέσει τροχοπέδη στην προσπάθεια κατανόησης της παθοφυσιολογίας και την προαγωγή της φαρμακοθεραπείας της διαταραχής. Οι σύγχρονες θεωρίες προεβούν ότι οι συναισθηματικές διαταραχές, που έχουν σε μεγάλο βαθμό γενετικό υπόστρωμα, μπορούν να γίνουν καλύτερα αντιληπτές στο ευρύτερο πλαίσιο των διαταραχών της νευρωνικής πλαστικότητας του εγκεφάλου. Αυτό στηρίζει την υπόθεση ότι σχετίζονται περισσότερο με διαταραχές πολύπλοκων κυκλωμάτων ενδοκυττάριας διαβίβασης σήματος και συναπτικής πλαστικότητας, παρά με μια απλή δυσλειτουργία ενός νευροδιαβιβαστικού συστήματος. Αλλοιώσεις στο επίπεδο της μεταφοράς σημάτων εντός των νευρικών κυττάρων αλλά και μεταξύ τους καθώς και ποικίλες άλλες δομικές και λειτουργικές αλλαγές συνιστούν διαφορετικά επίπεδα νευρωνικής πλαστικότητας, τα οποία φαίνεται ότι είναι διαταραγμένα στη ΔΔ. Η εργασία αυτή αποτελεί μια σφαιρική ανασκόπηση ευρημάτων αναφορικά με ελλείμματα σε διαφορετικά επίπεδα νευρωνικής πλαστικότητας στη ΔΔ. Ιδιαίτερη έμφαση δίδεται στα ενδοκυττάρια μονοπάτια διαβίβασης σήματος τα οποία φαίνεται ότι δυσλειτουργούν σε πολλαπλά επίπεδα. Πιο συγκεκριμένα, αλλοιώσεις σε διάφορα επίπεδα των ενδοκυττάρια μονοπατιών της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), του μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων και του αραχιδονικού οξέος, της ασβεστιο-εξαρτώμενης κινάσης της καλμοδουλίνης, της κινάσης της συνθάσης του γλυκογόνου 3 (GSK-3), της ρυθμιζόμενης από εξωκυττάριο σήμα κινάσης (ERK) καθώς και του μονοπατιού των

²⁷ Δρ. Ψυχολογίας, Εργαστήριο Νευροεπιστημών & Συμπεριφοράς, Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πανεπιστημιούπολη Γάλλου, 74100 Ρέθυμνο.

²⁸ Αναπλ. Καθηγητής Ψυχοφυσιολογίας, Εργαστήριο Νευροεπιστημών & Συμπεριφοράς, Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πανεπιστημιούπολη Γάλλου, 74100 Ρέθυμνο.

²⁹ Αναπλ. Καθηγητής Βιοψυχολογίας, Εργαστήριο Νευροεπιστημών & Συμπεριφοράς, Τμήμα Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Πανεπιστημιούπολη Γάλλου, 74100 Ρέθυμνο Τηλ. 28310 77544, e-mail: panagis@uoc.gr (Διεύθυνση επικοινωνίας).

νευροτροφινών φαίνεται να σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της διαταραχής. Επιπρόσθετα στις αλλαγές στην ενδοκυττάρια διαβίβαση σήματος, οι διπολικοί ασθενείς φαίνεται ότι παρουσιάζουν και διαταραχές σε επίπεδο μορφολογίας των κυττάρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) και συγκεκριμένα των νευρώνων και των κυττάρων της γλοίας. Συνολικά, όλες αυτές οι δυσλειτουργίες αντικατοπτρίζονται ως δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις περιοχών που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του συναισθήματος στον εγκέφαλο των διπολικών ασθενών. Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν στην ύπαρξη ποικίλων ελλειμμάτων σε πολλά διαφορετικά επίπεδα νευρωνικής πλαστικότητας στην ΔΔ. Αυτές οι διαταραχές σε κρίσιμα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη ρύθμιση των συναισθημάτων έχουν ως αποτέλεσμα τη σχετική συμπτωματολογία με τη χαρακτηριστική εναλλαγή καταθλιπτικών και μανιακών επεισοδίων. Εν κατακλείδι, η σύγχρονη έρευνα προτείνει ότι ελλείμματα στην ικανότητα αλλαγής και προσαρμογής των νευρωνικών κυκλωμάτων των διπολικών ασθενών μπορούν να οδηγήσουν στην υποκείμενη συμπτωματολογία και την εναλλαγή συναισθηματικών επεισοδίων.

Λέξεις κλειδιά: Διπολική Διαταραχή, νευρωνική πλαστικότητα, ενδοκυττάρια διαβίβαση σήματος, ρύθμιση συναισθήματος

Σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο για τις Ψυχικές Διαταραχές-5 (DSM-5), η Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) ή «μανιο-καταθλιπτική νόσος» είναι μια «κυκλική» διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον ένα μανιακό ή μεικτό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής του ασθενούς, ενώ σε άλλη χρονική στιγμή, εκδηλώνεται ένα ή περισσότερα καταθλιπτικά επεισόδια (American Psychiatric Association, 2013). Χαρακτηριστικό επίσης της διαταραχής είναι το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς μεταξύ των επεισοδίων αυτών εμφανίζουν περιόδους φυσιολογικής λειτουργικότητας.

Η κύρια συμπτωματολογία της μανίας περιλαμβάνει ευφορία, ευερεθιστότητα, μειωμένη ανάγκη για ύπνο που συνοδεύεται από υπερδραστηριότητα-υπερενεργητικότητα, υπερεκτίμηση δυνάμεων, καθώς και ακατάπαυστη ροή ιδεών και πίεση λόγου. Πολλά από τα χαρακτηριστικά αυτά είναι εμφανή στην υπομανία ενώ κατά το οξύ μανιακό επεισόδιο τα συμπτώματα επιδεινώνονται και μπορεί να

συνοδεύονται από ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες και κατακερματισμό της συμπεριφοράς. Χαρακτηριστικό επίσης της μανιακής φάσης είναι η αυξημένη αυτοεκτίμηση και αυτοπεποίθηση που βιώνουν οι ασθενείς ακόμα και κατά το στάδιο της υπομανίας, ενώ λόγω της αυξημένης παρορμητικότητας που παρουσιάζουν, συχνά εμφανίζουν έντονα υπερκαταναλωτική συμπεριφορά κάνοντας αλόγιστες οικονομικά δαπάνες ενώ μπορεί επίσης να εμφανίζουν αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα και να κάνουν χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (American Psychiatric Association, 2013).

Αντίθετα, κατά τη διάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων, οι ασθενείς μπορεί να έχουν έντονα αισθήματα αβοήθητου, να αισθάνονται ανάξιοι και να έχουν αυτοκτονικές τάσεις (Tsai et al., 2011). Θα πρέπει ακόμα να σημειωθεί ότι τα καταθλιπτικά επεισόδια των διπολικών ασθενών δε διαφέρουν από αυτά των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη. Τα επεισόδια αυτά χαρακτηρίζονται από ψυχοκινητική επιβράδυνση, υπερφαγία και υπερβολική υπνηλία ενώ συχνά παρατηρούνται και ψευδαισθήσεις ή/και παραληρητικές ιδέες. Τέλος, τα μεικτά-μανιακά επεισόδια που δεν είναι τόσο συχνά όσο τα μανιακά ή τα καταθλιπτικά επεισόδια χαρακτηρίζονται από ποικίλες αναμείξεις μανιακών και καταθλιπτικών συμπτωμάτων τα οποία χρονικά μπορεί να παρουσιάζονται είτε ως αλληλουχία είτε παράλληλα. Για παράδειγμα, ασθενείς με έντονο συναίσθημα ευφορίας, υπερδραστηριότητα και πίεση λόγου μπορεί ξαφνικά να παρουσιάσουν απελπισία ακολουθούμενη από κλάμα αλλά να επιστρέψουν ξανά στην κατάσταση της μανίας μέσα σε λίγες ώρες. Η αλληλουχία και το μοτίβο εναλλαγής επεισοδίων μεταξύ των ασθενών ποικίλει (American Psychiatric Association, 2013)

Αν και η ΔΔ αποτελεί την έκτη αιτία έκπτωσης της λειτουργικότητας παγκοσμίως (Strakowski, Delbello, & Adler, 2005), η ακριβής αιτιολογία και παθοφυσιολογία της παραμένει άγνωστη (Mahon, Burdick, & Szeszko, 2010), (Newberg, Catapano, Zarate, & Manji, 2008). Η φαινοτυπική ετερογένεια αποτελεί τροχοπέδη στην προσπάθεια

διαλεύκανσης της νευροβιολογίας και του ευρύτερου βιολογικού υποστρώματός της (Hasler, Drevets, Gould, Gottesman, & Manji, 2006). Παρόλα αυτά, λόγω της εξέλιξης των τεχνικών μελέτης του γονιδιώματος και τη δυνατότητα πραγματοποίησης μελετών συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (Genome-Wide Association Study, GWAS), τα γονίδια που έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για την εκδήλωση της διαταραχής έχουν αυξηθεί σημαντικά, δίνοντάς μας μια ξεχωριστή ευκαιρία κατανόησης της παθοφυσιολογίας της. Ωστόσο, τα γενετικά αυτά ευρήματα συμπορεύονται με ανεπίλυτα ζητήματα συμπεριλαμβανομένων του απροσδιόριστου βαθμού στον οποίο ένας πολυμορφισμός που σχετίζεται με προδιάθεση μπορεί να οδηγήσει σε ένα δυσλειτουργικό γονίδιο και αν και πώς αυτός ο γενετικός κίνδυνος οδηγεί σε συμπεριφορικές διαταραχές (Chen, Henter, & Manji, 2010).

Τα δεδομένα σχετικών μελετών συνηγορούν στο ότι η ΔΔ είναι μια πολυγονιδιακή νόσος, η οποία εκδηλώνεται μόνο όταν συγκληρονομούνται πολλαπλοί πολυμορφισμοί γονιδίων που σχετίζονται με κάποια προδιάθεση για τη διαταραχή (Chen et al., 2010· American Psychiatric Association., 2013). Στα άτομα με γενετική προδιάθεση, σωματικοί και ψυχοκοινωνικοί στρεσογόνοι παράγοντες μπορούν να αποτελέσουν το έναυσμα συναισθηματικών επεισοδίων και να πυροδοτήσουν την εκδήλωση της διαταραχής (Adler et al., 2005). Τέτοια επεισόδια μπορούν επίσης να επαχθούν από ψυχοδιεγερτικά, από εξάντληση αποθεμάτων μονοαμινών και γλυκοκορτικοστεροειδών (Chen et al., 2010).

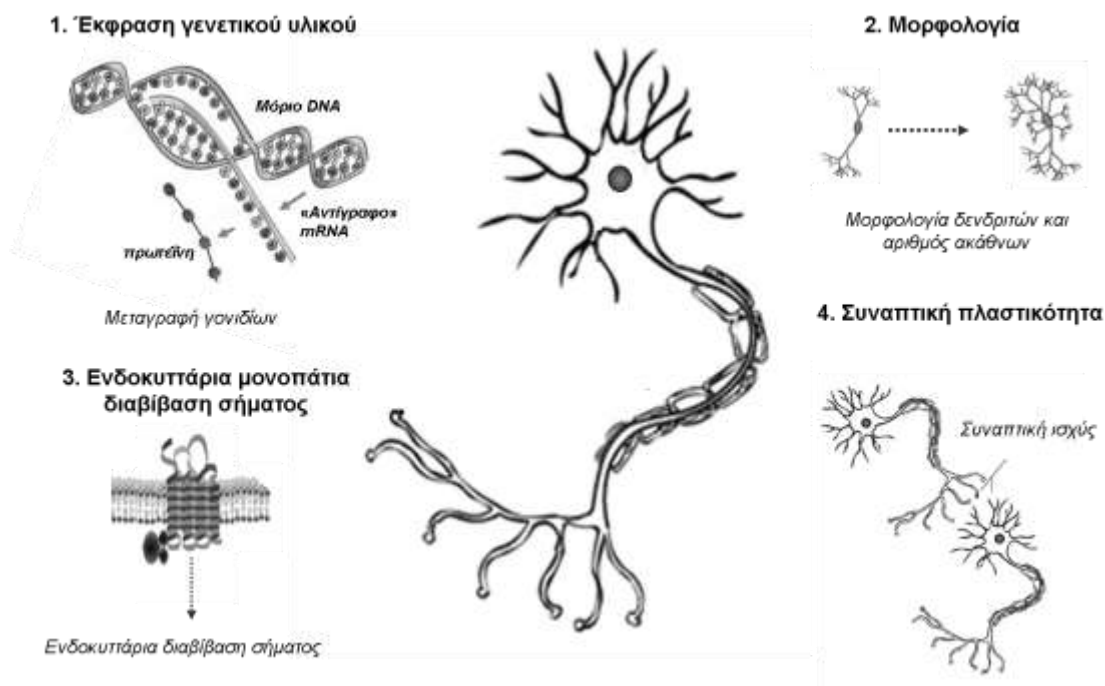
Η υπόθεση της νευρωνικής πλαστικότητας της ΔΔ. Όλο και περισσότερα δεδομένα στηρίζουν την υπόθεση της δομικής και λειτουργικής πλαστικότητας για τις διαταραχές του συναισθήματος (Szabo et al., 2009· Quiroz, Gray, Kato, & Manji, 2008· Schloesser, Huang, Klein, & Manji, 2008· Svenningsson et al., 2007· Du, Quiroz, Yuan, Zarate, & Manji, 2004). Σύγχρονες θεωρίες για τη ΔΔ υποστηρίζουν την ύπαρξη

δυσλειτουργιών σε επίπεδο συναπτικής και νευρωνικής πλαστικότητας που οδηγούν σε παρεκκλίνουσα επεξεργασία πληροφοριών σε κρίσιμες συνάψεις και κυκλώματα. Επιπροσθέτως, οι ευρέως χρησιμοποιούμενες φαρμακοθεραπείες στη ΔΔ, τα σταθεροποιητικά της διάθεσης, επηρεάζουν ενδοκυττάρια μονοπάτια τα οποία ρυθμίζουν τη συναπτική πλαστικότητα. Υπό το πρίσμα αυτό, οι συναισθηματικές διαταραχές μπορούν να γίνουν καλύτερα αντιληπτές ως γενετικά επηρεασμένες διαταραχές συνάψεων και κυκλωμάτων παρά ως απλή δυσλειτουργία ενός νευροδιαβιβαστικού συστήματος (Schloesser et al., 2008).

Ο όρος πλαστικότητα αναφέρεται στην ικανότητα επαγωγής και διατήρησης αλλαγής και αποτελεί μείζον προαπαιτούμενο χαρακτηριστικό για τη διατήρηση της λειτουργικότητας του ΚΝΣ (Quiroz et al., 2008· Schloesser et al., 2008). Η ικανότητα αλλαγής προσφέρει ουσιαστικά στον οργανισμό ένα μηχανισμό απόκρισης σε ποικίλα εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα, που αποτελεί θεμελιώδες χαρακτηριστικό της επιβίωσης (Schloesser et al., 2008). Η αντιμετώπιση ενός νέου ερεθίσματος για πρώτη φορά οδηγεί στην έκλυση μιας συμπεριφοράς ενώ οι μετέπειτα αποκρίσεις στο ίδιο ερέθισμα μπορεί να αλλάξουν για ένα χρονικό διάστημα λεπτών ή ωρών (Blundon & Zakharenko, 2008).

Πλην της αποδεδειγμένης σημασίας των μηχανισμών πλαστικότητας στη μάθηση, τη μνήμη και τη φυσιολογική ομοιόσταση, όλα τα πολύπλοκα συμπεριφορικά φαινόμενα συμπεριλαμβανομένων των συναισθημάτων είναι δυναμικές διεργασίες που εξαρτώνται από την πλαστικότητα νευρωνικών κυκλωμάτων (Schloesser et al., 2008). Η βιολογική βάση της ικανότητας προσαρμογής σχετίζεται με ποικίλους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που εμπίπτουν στον ευρύτερο όρο νευρωνική πλαστικότητα (Quiroz et al., 2008· Schloesser et al., 2008). Με τον όρο αυτό αναφερόμαστε σε αλλαγές σε επίπεδο ενδοκυττάριας διαβίβασης σήματος, ρύθμισης

γονιδίων, ρυθμίσεις στον αριθμό και τη δυναμικότητα των συνάψεων, διακυμάνσεις στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, αναδιάρθρωση της νευραξονικής και δενδριτικής αρχιτεκτονικής και σε μερικές περιοχές του εγκεφάλου σε γένεση νέων νευρώνων. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι είτε βραχυπρόθεσμες είτε μακροπρόθεσμες σε συνάρτηση με τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος αλλά και το χρόνο παρουσιάσής του. Έτσι ένα οξύ ερέθισμα μπορεί να έχει πολύ διαφορετικές επιδράσεις σε σχέση με ένα χρόνια, επαναλαμβανόμενο ερέθισμα τόσο ποιοτικά όσο και ως προς τη δυναμική πρόκλησης μακρόχρονων αλλαγών. Ακόμα, ερεθίσματα που εμφανίζονται κατά την φάση ανάπτυξης του ΚΝΣ είναι πιθανό να έχουν διαφορετικές επιδράσεις στον οργανισμό σε σχέση με την εμφάνισή τους στον ενήλικο εγκέφαλο (Schloesser et al., 2008).



Σχήμα 1. Κυτταρικοί μηχανισμοί που εντάσσονται στο ευρύτερο πλαίσιο της νευρωνικής πλαστικότητας. Οι αλλαγές στους νευρώνες μπορεί να αφορούν πολλά διαφορετικά επίπεδα ξεκινώντας από αλλαγές στην έκφραση γονιδίων έως αλλαγές στην μορφολογία δενδριτών και ακάνθων αλλά και σε διάφορα επίπεδα της ενδοκυττάριας διαβίβασης σήματος. Αλλαγές ακόμα μπορεί να υπάρχουν και στο επίπεδο της σύναψης (συναπτική πλαστικότητα) όπου μπορεί να έχουμε διακυμάνσεις στη συναπτική ισχύ και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών μέχρι και τη δημιουργία νέων συνάψεων. Τέλος, σε συγκεκριμένες περιοχές στον ενήλικο εγκέφαλο, κυρίως στον ιππόκαμπο, μπορούμε να έχουμε ακόμα και δημιουργία νέων νευρώνων (νευρογένεση).

Η συναπτική πλαστικότητα αναφέρεται σε κυτταρικές διεργασίες που οδηγούν σε αλλαγές στην αποτελεσματικότητα της συναπτικής διαβίβασης. Ουσιαστικά η συναπτική πλαστικότητα αναφέρεται στη διακύμανση της ισχύος του σήματος που μεταδίδεται μέσω των υπαρχουσών συνάψεων (Schloesser et al., 2008· Citri & Malenka, 2008). Η ρύθμιση αυτή μπορεί να επιτευχθεί μέσω αλλαγών των επιπέδων των νευροδιαβιβαστών, μέσω φωσφορυλίωσης υπομονάδων υποδοχέων, μέσω της διακίνησης των υποδοχέων από και προς την πλασματική μεμβράνη, μέσω αλλαγών στην αγωγιμότητα διαύλων και άλλους σχετιζόμενους μηχανισμούς (Schloesser et al., 2008).

Όπως προαναφέρθηκε, πολλοί είναι οι κυτταρικοί μηχανισμοί που μπορούν να οδηγήσουν σε δομικές αλλαγές στο ΚΝΣ. Τα δεδομένα από μεταθανάτιες μελέτες σε εγκεφάλους ασθενών με ΔΔ ποικίλουν, ιδιαίτερα σε ότι αφορά ευρήματα για τη φαιά ουσία (Bearden, Woogen, & Glahn, 2010· Kempton, Geddes, Ettinger, Williams, & Grasby, 2008· Bearden et al., 2007). Παρόλο που ο συνολικός εγκεφαλικός όγκος της φαιής όσο και της λευκής ουσίας φαίνεται να είναι φυσιολογικός σε ασθενείς με ΔΔ, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι υπάρχουν αλλοιώσεις σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές (Schloesser et al., 2008· Strakowski et al., 2005). Στις περιοχές που δυσλειτουργούν στη ΔΔ περιλαμβάνονται ο προμετωπιαίος φλοιός και υποφλοιϊκές δομές, όπως δομές του έσω κροταφικού λοβού που συγκροτούν το μεταιχμιακό σύστημα (Strakowski et al., 2005). Ελλείμματα σε επίπεδο φαιής ουσίας έχουν βρεθεί στην έλικα του προσαγωγίου και το κοιλιακό ραβδωτό (McDonald et al., 2004). Μεγάλο μέρος του ερευνητικού ενδιαφέροντος έχει επικεντρωθεί στην περιοχή του υπογονάτιου φλοιού του προσαγωγίου όπου έχει βρεθεί μείωση του όγκου της φαιής ουσίας (Drevets, Savitz, & Trimble, 2008· Hirayasu et al., 1999· Drevets et al., 1997), η οποία ωστόσο έχει συσχετιστεί με απώλεια νευρογλοιακών κυττάρων και όχι

νευρώνων. Η περιοχή αυτή εμπλέκεται στη ρύθμιση του συναισθήματος (Drevets et al., 2008), την κινητοποίηση, τις επί σκοπώ συμπεριφορές (Devinsky, Morrell, & Vogt, 1995) και την ανηδονία που παρατηρείται στη μονοπολική κατάθλιψη (Walter et al., 2009). Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι τα ευρήματα στη βιβλιογραφία φαίνεται να είναι αντικρουόμενα, καθώς άλλες μελέτες δεν έδειξαν μείωση σε επίπεδο φαιής ουσίας στον υπογονάτιο φλοιό του προσαγωγίου (Sanches et al., 2005· Brambilla et al., 2002).

Νεότερες μελέτες έχουν δείξει αύξηση του όγκου της νήσου του Reil στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ αυξημένος όγκος της μέλαινας ουσίας έχει βρεθεί ειδικά στον τύπο I της ΔΔ (Kempton et al., 2009). Επιπροσθέτως, σε παιδιά και εφήβους με πρόωμη έναρξη της νόσου έχει βρεθεί μειωμένος όγκος της αμυγδαλής, ενώ αντίθετα, η χρόνια χορήγηση λιθίου ή βαλπροϊκού οξέος φαίνεται να σχετίζεται με τον αυξημένο όγκο της αμυγδαλής που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες διπολικούς ασθενείς (Chang et al., 2005).

Αναφορικά με λειτουργικές ανατομικές δυσλειτουργίες, υπάρχουν ευρήματα για υπερδραστηριότητα περιοχών του μεταχιακού συστήματος και για υποδραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού. Τα παραπάνω έχουν θεωρηθεί ως νευροανατομικό και νευροβιολογικό υπόστρωμα της ΔΔ (Kupferschmidt & Zakzanis, 2011). Διαφορετική ενεργοποίηση έχει βρεθεί στον προμετωπιαίο φλοιό (Cerullo, Adler, Delbello, & Strakowski, 2009· Minton et al., 2009· Scherk et al., 2009) και ιδιαίτερα στην υπογονάτιο του μεσολοβίου περιοχή (Drevets et al., 2008· Drevets et al., 1997), την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου (Cerullo et al., 2009· Scherk et al., 2009), την αμυγδαλή (Cerullo et al., 2009· Whalley et al., 2011· Phillips, 2006), το θάλαμο καθώς και το ραβδωτό (Cerullo et al., 2009· Strakowski et al., 2005).

Όλο και περισσότερες μελέτες εμπλέκουν διαταραχές της λευκής ουσίας στο νευροβιολογικό υπόστρωμα της διαταραχής, στηρίζοντας την υπόθεση ότι διακοπή ή

δυσλειτουργία της συνδεσιμότητας περιοχών που εμπλέκονται στη γένεση και ρύθμιση του συναισθήματος σχετίζονται με την εμφάνιση της διαταραχής (Mahon et al., 2010). Τα πλέον συχνά νευροανατομικά ευρήματα σε ασθενείς με ΔΔ είναι η διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών (+17%) και δυσλειτουργίες της εν τω βάθει λευκής ουσίας (Bearden et al., 2010· Kempton et al., 2008· Schloesser et al., 2008). Ωστόσο, ακόμα και το εύρημα της διεύρυνσης των πλαγίων κοιλιών έχει αμφισβητηθεί από κάποιους επιστήμονες (McDonald et al., 2006). Τέλος, ένα συχνά αναφερόμενο νευροανατομικό εύρημα αποτελεί και ο μειωμένος όγκος του μεσολόβιου (Bearden et al., 2010· Mahon et al., 2010· Arnone, McIntosh, Chandra, & Ebmeier, 2008).

Ο μειωμένος όγκος της λευκής ουσίας σε μετωπιαίες και κροταφο-βρεγματικές περιοχές σχετίζεται με την παρεμπόδιση της συνδεσιμότητας μετωπιαίων-κροταφικών περιοχών που παρατηρείται στη ΔΔ αλλά και τη σχιζοφρένεια (McDonald et al., 2004). Μειωμένη συνδεσιμότητα έχει βρεθεί στον προ του γόνατος του μεσολοβίου πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου με το ραχιαίο μέσο θάλαμο, την αμυγδαλή και το ραβδωτό/ωχρά σφαίρα (Anand, Li, Wang, Lowe, & Dzemidzic, 2009). Δυσλειτουργία των κυκλωμάτων μετωπιαίος φλοιός-ραβδωτό-θάλαμος-μετωπιαίος φλοιός σε διαφορετικά επίπεδα οδηγεί σε δυσλειτουργική επεξεργασία συναισθηματικών πληροφοριών και ελλείμματα στη ρύθμιση του συναισθήματος (Mahon et al., 2010).

Τέλος, υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν την ύπαρξη αλλαγών και στην οργάνωση των οδών της λευκής ουσίας (Bearden et al., 2010· Chaddock et al., 2009· Wang et al., 2008). Συγκεκριμένα, υπάρχουν ευρήματα που υποδεικνύουν ότι οι διπολικοί ασθενείς έχουν μειωμένη κλασματική ανισοτροπία στο γόνυ του μεσολοβίου στη δεξιά κατώτερη επίμηκη δεσμίδα και στην αριστερή ανώτερη επίμηκη δεσμίδα (Chaddock et al., 2009) καθώς και στο πρόσθιο προσαγωγίο (Wang et al., 2008).

Όλα τα παραπάνω συνηγορούν στην ύπαρξη ποικίλων δομικών και λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο των διπολικών ασθενών ενώ παράλληλα στηρίζουν την υπόθεση της νευρωνικής πλαστικότητας της ΔΔ. Σε κυτταρικό επίπεδο, η σύγχρονη έρευνα για την παθοφυσιολογία των διαταραχών του συναισθήματος έχει μετατοπίσει το ενδιαφέρον από τους νευροδιαβιβαστές και τους υποδοχείς στα ενδοκυττάρια μονοπάτια διαβίβασης σήματος (Szabo et al., 2009· Belmaker & Agam, 2005· Du et al., 2004). Ενδοκυτταρικά μονοπάτια που αποτελούνται από πολλές συνιστώσες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους σε πολλαπλά επίπεδα σχηματίζοντας πολύπλοκα δίκτυα μετάδοσης σήματος (Du et al., 2004). Αυτά τα πολύπλοκα δίκτυα μηνυματοδότησης αποτελούν έναν από τους μηχανισμούς μέσω του οποίου το ΚΝΣ και πιο συγκεκριμένα οι νευρώνες αποκτούν την ευελιξία να πραγματοποιούν μεγάλο εύρος αποκρίσεων (Du et al., 2004).

Αλλαγές στη μορφολογία των κυττάρων του εγκεφάλου στην ΔΔ. Μεταθανάτιες μελέτες σε ασθενείς με ΔΔ έχουν υποδείξει μικρότερο όγκο πυρήνων σε υποφλοιικές δομές (Baumann et al., 1999· Biellau et al., 2005). Άλλες μελέτες υποδεικνύουν διαφορετική πυκνότητα και μορφολογία νευρώνων ανάλογα με τη στιβάδα σε ασθενείς με ΔΔ. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί μειωμένος όγκος των κυτταρικών σωμάτων γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με λιγότερο εκτεταμένες και λιγότερο ενεργές αξονοδενδριτικές παραφυάδες. Η πυκνότητα των νευρώνων με μεγάλα κυτταρικά σώματα, οι οποίοι πιθανώς αντιστοιχούν σε γλουταμινεργικούς πυραμιδικούς νευρώνες έχει βρεθεί μειωμένη στις φλοιικές στιβάδες III και V (Rajkowska, 2000· Rajkowska, Halaris, & Selemon, 2001). Επιπροσθέτως, μικρότερο έχει βρεθεί να είναι το μέγεθος των νευρώνων στις φλοιικές στιβάδες V και VI (Cotter, Mackay et al., 2002) ενώ διαφορετική έχει βρεθεί και η πυκνότητα των κυττάρων στις φλοιικές στιβάδες III και VI καθώς και η πυκνότητα των μη-πυραμιδικών νευρώνων στη στιβάδα II (Schloesser

et al., 2008). Τέλος, μικρότερο μέγεθος κυτταρικών σωμάτων έχει βρεθεί και στην περιοχή CA1 του ιπποκάμπου (Liu, Schulz, Lee, Reutiman, & Fatemi, 2007) καθώς και στο έξω τμήμα της αμυγδαλής (Bezchlibnyk et al., 2007).

Αντίστοιχα ευρήματα φαίνεται να υπάρχουν και για την πυκνότητα των GABAεργικών διαμέσων νευρώνων η οποία φαίνεται να είναι μειωμένη στο φλοιό πρόσθια του προσαγωγίου (Benes & Berretta, 2001· Cotter, Landau et al., 2002), τον ιππόκαμπο (Benes & Berretta, 2001) και τον ενδορινικό φλοιό (Pantazopoulos, Lange, Baldessarini, & Berretta, 2007).

Εκτός από τα ευρήματα αναφορικά με τη μορφολογία και την πυκνότητα των νευρώνων, ανάλογα ευρήματα υπάρχουν και αναφορικά με τα κύτταρα της γλοίας τα οποία έχουν βρεθεί να είναι μειωμένα σε μετωπιαίες φλοιικές περιοχές (Ongur, Drevets, & Price, 1998· Rajkowska et al., 2001). Το εύρημα αυτό συνοδεύεται από αύξηση του όγκου των πυρήνων των κυττάρων (Schloesser et al., 2008). Στην αμυγδαλή ο αριθμός των κυττάρων της γλοίας έχει βρεθεί μειωμένος στην μονοπολική κατάθλιψη αλλά όχι στη ΔΔ (Bowley, Drevets, Ongur, & Price, 2002). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο τύπος των κυττάρων της γλοίας που επηρεάζονται περισσότερο δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί (Schloesser et al., 2008).

Διαταραχές μονοπατιών ενδοκυττάριας διαβίβασης σήματος στην ΔΔ. Πολλά φαίνεται να είναι τα μονοπάτια τα οποία έχουν εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της ΔΔ. Ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την ύπαρξη δυσλειτουργιών στο μονοπάτι της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) (Karege, Schwald, Papadimitriou, Lachausse, & Cisse, 2004· Chang, Li, & Warsh, 2003b· Bezchlibnyk & Young, 2002). Πιο συγκεκριμένα έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του μονοπατιού σε κροταφικές και μετωπιαίες φλοιικές περιοχές (Chang, Li, & Warsh, 2003a). Δεδομένα από μεταθανάτιες μελέτες σε εγκεφάλους ασθενών με διπολική

διαταραχή υποστηρίζουν την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων της μεταγωγού υπομονάδας Gas, που φυσικά έχουν ως επακόλουθο την αυξημένη διέγερση του ενζύμου αδενυλική κυκλάση (Andreopoulos, Li, Siu, Kish, & Warsh, 2003· Dowlatshahi, MacQueen, Wang, Reiach, & Young, 1999· Manji et al., 1995· Young et al., 1993). Επιπροσθέτως, η επαγόμενη από την cAMP φωσφορυλίωση της Rap1 έχει βρεθεί να είναι σημαντικά αυξημένη στα αιμοπετάλια ασθενών με ΔΔ (Perez et al., 2000). Τέλος, αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) έχει βρεθεί και σε λεμφοβλαστικά κύτταρα ασθενών με ΔΔ (Karege et al., 2004) αλλά και σε αιμοπετάλια (Tardito et al., 2003).

Το ενδοκυττάριο μονοπάτι των φωσφολιπιδίων είναι ένα από τα πλέον δημοφιλή στη σύγχρονη έρευνα γύρω από το νευροβιολογικό υπόστρωμα της ΔΔ (Zarate & Manji, 2009· Hahn & Friedman, 1999). Η μανία έχει συσχετιστεί με υπερδραστηριότητα του ενζύμου πρωτεϊνική κινάση C (PKC) (Zarate & Manji, 2009· (Hahn & Friedman, 1999· Iwata, Hewlett, Ferrell, Kantor, & Gnegy, 1997a· Iwata, Hewlett, & Gnegy, 1997b), ενώ μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα εμπλέκουν στην παθοφυσιολογία της ΔΔ ένα ένζυμο που μειώνει τη δραστηριότητα της PKC (Zarate & Manji, 2009). Η PKC, λειτουργικά, κατέχει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της νευρωνικής διεγερσιμότητας, την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, τις μακροχρόνιες αλλαγές που σχετίζονται με την έκφραση γονιδίων καθώς και την ευρύτερη νευρωνική πλαστικότητα (Zarate & Manji, 2009· Szabo et al., 2009).

Υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν την ύπαρξη αλλαγών σε πολλαπλά επίπεδα στο μονοπάτι των φωσφολιπιδίων στους διπολικούς ασθενείς. Η δραστηριότητα της φωσφολιπάσης C (PLC), της φωσφοϊνοσιτόλης (Pandey et al., 2002) καθώς και διάφορων ισομορφών της PKC έχουν βρεθεί μειωμένες σε αιμοπετάλια διπολικών ασθενών (Pandey et al., 2002· Pandey, Ren, Dwivedi, & Pavuluri, 2008). Επιπλέον,

ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο της φωσφολιπάσης Cγ-1 (phospholipase Cgamma-1, PLCG1) έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την καλή απόκριση στη θεραπεία με λίθιο σε διπολικούς ασθενείς (Turecki et al., 1998). Αναφορικά με την ινοσιτόλη, η εξάντληση των επιπέδων της έχει σχετιστεί με το σχηματισμό νέων συνάψεων και την αύξηση του όγκου της φαιής ουσίας έπειτα από τη χορήγηση λιθίου (Kim & Thayer, 2009). Επιπρόσθετες αλλαγές έχουν βρεθεί στην έκφραση της διακυλογλυκερόλης β (DAGβ) η οποία αποτελεί επίσης στοιχείο του μονοπατιού αυτού (Hozumi, Watanabe, Otani, & Goto, 2009).

Ευρήματα από μεταθανάτιες μελέτες σε εγκεφάλους διπολικών ασθενών έχουν δείξει αυξημένη δραστηριότητα της PKC καθώς και αυξημένη μετατόπισή της (translocation) στην πλασματική μεμβράνη (Wang & Friedman, 1996). Αυξημένα επίπεδα PKC στη μεμβράνη έχουν βρεθεί και σε αιμοπετάλια διπολικών ασθενών τα οποία φαίνεται να ομαλοποιούνται έπειτα από τη χορήγηση λιθίου (Friedman, Hoau Yan, Levinson, Connell, & Singh, 1993). Αντίθετα, μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου έχει βρεθεί σε ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη (Wang, Asghari, Rockel, & Young, 1999).

Επιπρόσθετη στήριξη για την εμπλοκή της PKC στη ΔΔ αποτελεί το γεγονός ότι τα ψυχοδιεγερτικά, συμπεριλαμβανομένης της αμφεταμίνης, που μπορούν να επάγουν μανιακά συμπτώματα ακόμα και σε υγιή άτομα επάγουν τη δραστηριότητα της PKC (Zarate & Manji, 2009). Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι αναστολείς της PKC αναστέλλουν βιοχημικές και συμπεριφορικές αποκρίσεις επαγόμενες από τη χορήγηση αμφεταμίνης (Einat, Yuan, Szabo, Dogra, & Manji, 2007) και κοκαΐνης (Steketee, 1993). Ενδιαφέρον είναι ότι τόσο το λίθιο όσο και το βαλπροϊκό οξύ έμμεσα αναστέλλουν τη δραστηριότητα της PKC (Zarate & Manji, 2009· Lenox & Wang, 2003). Έτσι μεγάλο μέρος της

σύγχρονης έρευνας έχει εστιαστεί στη μελέτη της PKC ως δυνητικού θεραπευτικού στόχου ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών αγωγών (Zarate & Manji, 2009).

Προκαταρκτικές κλινικές μελέτες στηρίζουν την αποτελεσματικότητα αναστολέων της PKC στη θεραπεία της οξείας μανίας (Bebchuk et al., 2000). Η ταμοξιφαίνη, ένα φάρμακο που αναστέλλει την PKC και παρουσιάζει αντιμανιακές δράσεις σε ζωικά μοντέλα μανίας (Moretti et al., 2011· Einat et al., 2007), βρέθηκε να είναι αποτελεσματικό στη μανιακή φάση της ΔΔ, είτε ως μονοθεραπεία (DiazGranados & Zarate, 2008) είτε ως συμπληρωματική θεραπεία στο λίθιο (Amrollahi et al., 2011). Ακόμα, η βεραπαμίλη, που εκτός από αναστολέας διαύλων ασβεστίου αναστέλλει και την PKC, έχει βρεθεί χρήσιμη στην αντιμετώπιση της μανίας ως συμπληρωματική θεραπεία στο λίθιο, αλλά όχι ως μονοθεραπεία (Mallinger et al., 2008).

Αρκετά ευρήματα στηρίζουν την ύπαρξη αλλαγών στον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος (AO) στη ΔΔ (Rao & Raporport, 2009). Πρόσφατες μεταθανάτιες μελέτες σε διπολικούς ασθενείς υποδεικνύουν αλλαγές σε ένζυμα εμπλεκόμενα στο μονοπάτι του AO (Kim, Raporport, & Rao, 2011). Συγκεκριμένα έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση της φωσφολιπάσης 2 (PLA2), της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) καθώς και της μεμβρανικής συνθάσης της προσταγλανδίνης E (prostaglandin E synthase), ενώ έχει βρεθεί μειωμένη έκφραση κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) και κυτοσολικής συνθάσης της προσταγλανδίνης E στον μετωπιαίο φλοιό διπολικών ασθενών (Kim et al., 2011). Επιπλέον, παλαιότερες μελέτες έχουν συσχετίσει έναν πολυμορφισμό στο γονίδιο της PLA2 με τη νόσο (Jacobsen, Franks, Owen, & Craddock, 1999).

Το μονοπάτι του μεταβολισμού του AO φαίνεται ότι είναι ένας από τους στόχους δράσης πολλών εκ των σταθεροποιητικών της διάθεσης (Rao & Raporport, 2009). Το λίθιο έχει δειχθεί ότι μειώνει κατά 80% την ανακύκλωση AO (Marmol, 2008). Παρόμοια δράση ως προς την ανακύκλωση του AO φαίνεται ότι έχει και το βαλπροϊκό

οξύ καθώς και η καρβαμαζεπίνη (Rao & Rapoport, 2009). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι τόσο το λίθιο όσο και το βαλπροϊκό οξύ μειώνουν την έκφραση των γονιδίων και των πρωτεϊνών PLA2 και COX-2 (Marmol, 2008· Lee, Rao, Rapoport, & Bazinet, 2007). Αντίθετα, σε ζωικά μοντέλα για τη ΔΔ έχει βρεθεί αύξηση της ανακύκλισης του ΑΟ (Lee et al., 2007). Άλλες μελέτες σε επίμυες έχουν δείξει ότι η ινδομεθακίνη και η πιροξικάμη, μη εκλεκτικοί αναστολείς της COX, αναστέλλουν την επαγόμενη από αμφεταμίνη υπερκινητικότητα (Marmol, 2008) γεγονός που πιθανόν υποδεικνύει αντιμανιακές δράσεις.

Το μονοπάτι της κινάσης της συνθάσης του γλυκογόνου 3 (GSK-3). Η GSK-3 είναι μια σημαντική κινάση που λειτουργεί ως μεσολαβητής σε πολλά ενδοκυττάρια μονοπάτια διαβίβασης σήματος (Du et al., 2004), (Newberg et al., 2008). Ταυτοποιήθηκε και ονομάστηκε έτσι λόγω της ικανότητάς της να φωσφορυλιώνει και να απενεργοποιεί το μεταβολικό ένζυμο συνθάση του γλυκογόνου (Marmol, 2008), (Li & Jope, 2010). Στη συνέχεια βρέθηκε ότι η GSK-3 επηρεάζει πολλές πτυχές της νευρωνικής δραστηριότητας όπως η έκφραση γονιδίων, η νευρογένεση, η συναπτική πλαστικότητα, η νευρωνική δομή καθώς και ο νευρωνικός θάνατος και η επιβίωση των νευρώνων (Li & Jope, 2010). Σήμερα, γνωρίζουμε ότι η GSK-3 αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή κυτταροσκελετικών διεργασιών μέσω των επιδράσεών της στις πρωτεΐνες tau και συναψίνη I. Επιπλέον, ρυθμίζει μακροχρόνια πυρηνικά γεγονότα μέσω της φωσφορυλίωσης του c-jun, της πυρηνικής μετατόπισης της β-κατενίνης και της εξαγωγής από τον πυρήνα του πυρηνικού παράγοντα των ενεργοποιημένων T κυττάρων (nuclear factor of activated T cells, NFATc). Ωστόσο, το μεγαλύτερο ενδιαφέρον των ερευνητών για την GSK-3 οφείλεται στις δράσεις της αναφορικά με την απόπτωση και την κυτταρική πλαστικότητα καθώς αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της νευρωνικής

επιβίωσης και των κυτταρικών αποκρίσεων σε γλυκοκορτικοειδή και οιστρογόνα (Marmol, 2008).

Πολλά είναι τα δεδομένα που υποδεικνύουν την εμπλοκή της GSK-3β στη ΔΔ (Li & Jope, 2010). Δυσλειτουργία της έχει υποστηριχθεί ότι προάγει την εμφάνιση διαταραχών του συναισθήματος ενώ η αναστολή της έχει υποστηριχθεί ότι αποτελεί θεραπευτικό στόχο δράσης των σταθεροποιητικών της διάθεσης. Υπάρχουν δεδομένα που στηρίζουν την υπόθεση ότι η κατάθλιψη μπορεί να σχετίζεται με παρεμπόδιση του ανασταλτικού ελέγχου της GSK-3 ενώ η μανία με υπερδιέγερσή της (Jope, 2011).

Γενετικές μελέτες σύνδεσης εμπλέκουν πολυμορφισμούς στο γονίδιο της GSK-3 με τη ΔΔ (Chen et al., 2010). Ωστόσο τα δεδομένα φαίνεται ότι είναι αντικρουόμενα ενώ δεν έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών στο γονίδιο αυτό με τις προφυλακτικές δράσεις του λιθίου (Rybakowski et al., 2012). Άλλες μελέτες συσχέτισης υποδεικνύουν ότι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της GSK-3 σχετίζονται με την ηλικία έναρξης της νόσου (Althoff, Faraone, Rettew, Morley, & Hudziak, 2005). Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι το γονίδιο *DISC*, που έχει εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της ΔΔ, ρυθμίζεται από την GSK-3β (Mao et al., 2009).

Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα για δυσλειτουργίες της GSK-3 στη ΔΔ (Li & Jope, 2010). Κάποιες μελέτες υποδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων συνολικής GSK-3 σε διπολικούς ασθενείς τύπου I ενώ μειωμένα επίπεδα έχουν βρεθεί στη μεμβράνη και το κυτοσόλιο αιμοπεταλίων σε διπολικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή (Pandey, Ren, Rizavi, & Dwivedi, 2010). Σε καταθλιπτικούς ασθενείς, μια μεταθανάτια μελέτη έδειξε αύξηση της δραστηριότητας της GSK-3β και μείωση της δραστηριότητας της Akt σε υποκείμενα που είχαν οδηγηθεί σε αυτοκτονία (Karege et al., 2007). Τέλος, πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η GSK-3 ρυθμίζεται σε διπολικούς ασθενείς σε φάση μανίας που

βρίσκονται σε θεραπεία με σταθεροποιητικά της διάθεσης (Li & Jope, 2010· Pandey et al., 2010).

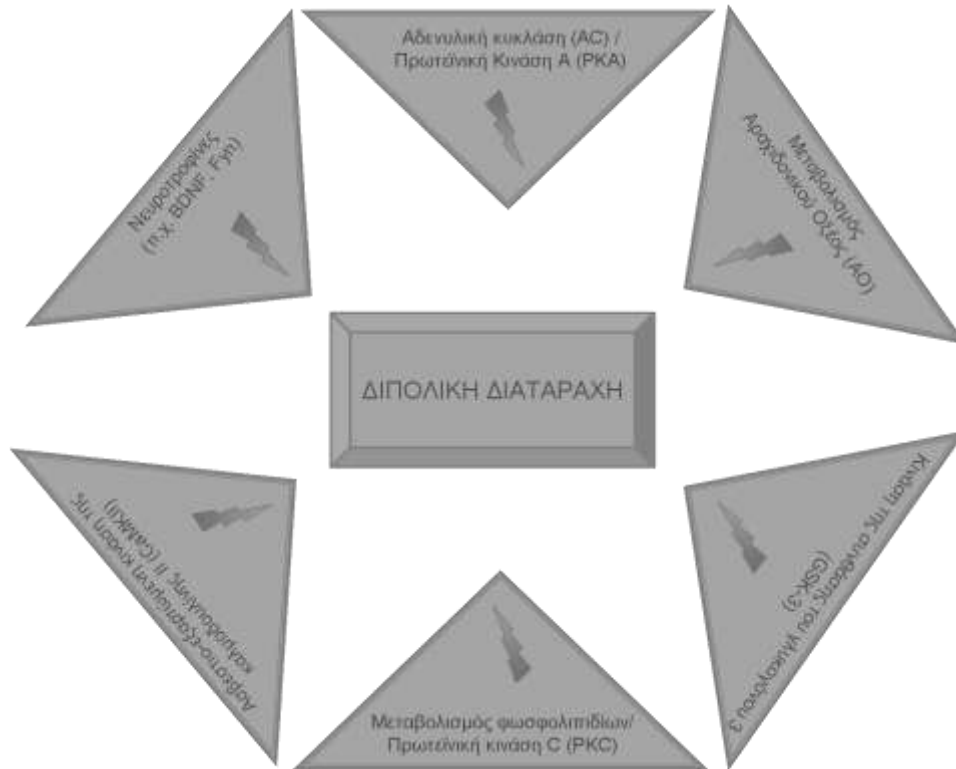
Φαρμακολογικά και γενετικά δεδομένα σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι ο χειρισμός του μονοπατιού της GSK-3 δρα θεραπευτικά στην αντιμετώπιση τόσο της κατάθλιψης όσο και της μανίας (Newberg et al., 2008). Συγκεκριμένα, φαρμακολογική ή γενετική αναστολή του GSK-3β οδηγεί σε «αντιμανιακό» συμπεριφορικό φαινότυπο, αντίστοιχο με αυτόν που παρατηρείται έπειτα από τη χορήγηση λιθίου (Beaulieu et al., 2004). Αντίθετα, υπερέκφραση του GSK-3β σε ποντίκια προκαλεί υπερδραστηριότητα και συμπεριφορές που προσομοιάζουν στη μανία (Marmol, 2008). Μια πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι εκλεκτική υπερέκφραση του GSK-3β στον επικλινή πυρήνα προκαλεί καταθλιπτικό-μορφο φαινότυπο σε πειραματόζωα (Wilkinson et al., 2011). Σε προκλινικές φαρμακολογικές μελέτες με τη χρήση εκλεκτικών αναστολέων της GSK-3 έχει βρεθεί ότι οι αναστολείς αυτοί αναστέλλουν συμπεριφορές που προσομοιάζουν στη μανία, όπως η επαγόμενη από αμφεταμίνη υπερδραστηριότητα (Kalinichev & Dawson, 2011).

Η ασβεστιο-εξαρτώμενη κινάση της καλμοδουλίνης II (CaMKII) κατέχει κεντρικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα και το σχηματισμό μνημών (Yamasaki et al., 2008). Μειωμένα επίπεδα του mRNA της CaMKIIα έχουν βρεθεί στον προμετωπιαίο φλοιό διπολικών ασθενών γεγονός που έχει συσχετιστεί με τις συναισθηματικές και γνωσιακές αλλαγές που παρατηρούνται στη ΔΔ (Molnar, Potkin, Bunney, & Jones, 2003). Αντιθέτως, αυξημένη έκφραση της CaMKIIα έχει βρεθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς ενώ και η CaMKIIβ έχει βρεθεί αυξημένη στον φλοιό καταθλιπτικών ασθενών (Novak, Seeman, & Talerico, 2006). Το λίθιο έχει δείχθει ότι μειώνει την ενεργοποίηση της CaMKII (Celano et al., 2003). Ενδιαφέρον είναι το ότι

εκτός από στόχο δράσης του λιθίου, η CaMKII έχει προταθεί ότι αποτελεί και στόχο δράσης του βαλπροϊκού οξέος (Savina, Balashova, & Shchirakina, 2008).

Το ενδοκυττάριο μονοπάτι της *Fyn*. Η *Fyn* είναι μέλος της Src (Sarcoma) οικογένειας μη υποδοχέων κινασών της τυροσίνης. Εκφράζεται σε όλο τον εγκέφαλο και φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα και τη μακρόχρονη ενδυνάμωση (LTP) (Grant et al., 1992). Η *Fyn* αλληλεπιδρά και ρυθμίζει τη λειτουργία πολλών υποδοχέων νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο και διαμεσολαβεί για τις επιδράσεις των νευροτροφινών (Yamada & Nabeshima, 2003). Συσχετιστικές μελέτες έχουν εντοπίσει δύο πολυμορφισμούς στο γονίδιο *fyn* οι οποίοι φαίνεται ότι σχετίζονται με τη νόσο (Szczepankiewicz et al., 2009). Αντίθετα, παρόμοιες μελέτες δεν έχουν εντοπίσει συσχέτιση σε πολυμορφισμούς στο γονίδιο *fyn*³⁰ με την αποτελεσματικότητα του λιθίου (Szczepankiewicz, Skibinska, Suwalska, Hauser, & Rybakowski, 2009). Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης έδειξαν ότι οι προφυλακτικές αντιμανιακές δράσεις του λιθίου συσχετίζονται με πολυμορφισμούς στο γονίδιο *fyn* (Szczepankiewicz, Skibinska, et al., 2009). Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το λίθιο μειώνει τη δραστηριότητα της *Fyn* (Ma & Zhang, 2003).

³⁰ Πρόκειται για τους πολυμορφισμούς rs6916861 T/C και rs3730353 T/C.



Σχήμα 2. Ενδοκυττάρια μονοπάτια διαβίβασης σήματος που δυσλειτουργούν στη ΔΔ.

Τα μονοπάτια των νευροτροφινών εμπλέκονται στη νευρωνική επιβίωση και τη συναπτική πλαστικότητα και για το λόγο αυτό τα τελευταία χρόνια έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον ερευνητών ως προς την εμπλοκή τους στις ψυχικές διαταραχές (Stein, Daniels, Savitz, & Harvey, 2008). Ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF), είναι ένας νευροτροφικός παράγοντας που κατέχει κεντρικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα και στη νευρογένεση (Grande, Fries, Kunz, & Karczinski, 2010). Στον ενήλικο εγκέφαλο δεν είναι μόνο σημαντικός για την συναπτική πλαστικότητα αλλά και για τη δενδριτική ανάπτυξη και την παγίωση μακρόχρονων μνημών (Grande et al., 2010). Το γονίδιό του είναι ένα από αυτά που έχουν εμπλακεί στη γενετική βάση της ΔΔ (Stein et al., 2008). Πιο συγκεκριμένα ένας

πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου (SNP) στη χρωμοσωμική περιοχή 11p13 που αφορά αντικατάσταση του αμινοξέος βάλινη (val) σε μεθειονίνη (met) στο κωδικόνιο 66 (Val66Met) μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στην εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα έκκριση του BDNF (Egan et al., 2003). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα με το αλληλόμορφο Val66Met παρουσιάζουν δυσλειτουργίες σε συμπεριφορές εξαρτώμενες από τον κροταφικό λοβό, μειωμένο όγκο ιπποκάμπου, αμυγδαλής ή κροταφικών περιοχών ενώ επιπροσθέτως παρουσιάζουν και διαταραγμένη ενεργοποίηση του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής (Stein et al., 2008).

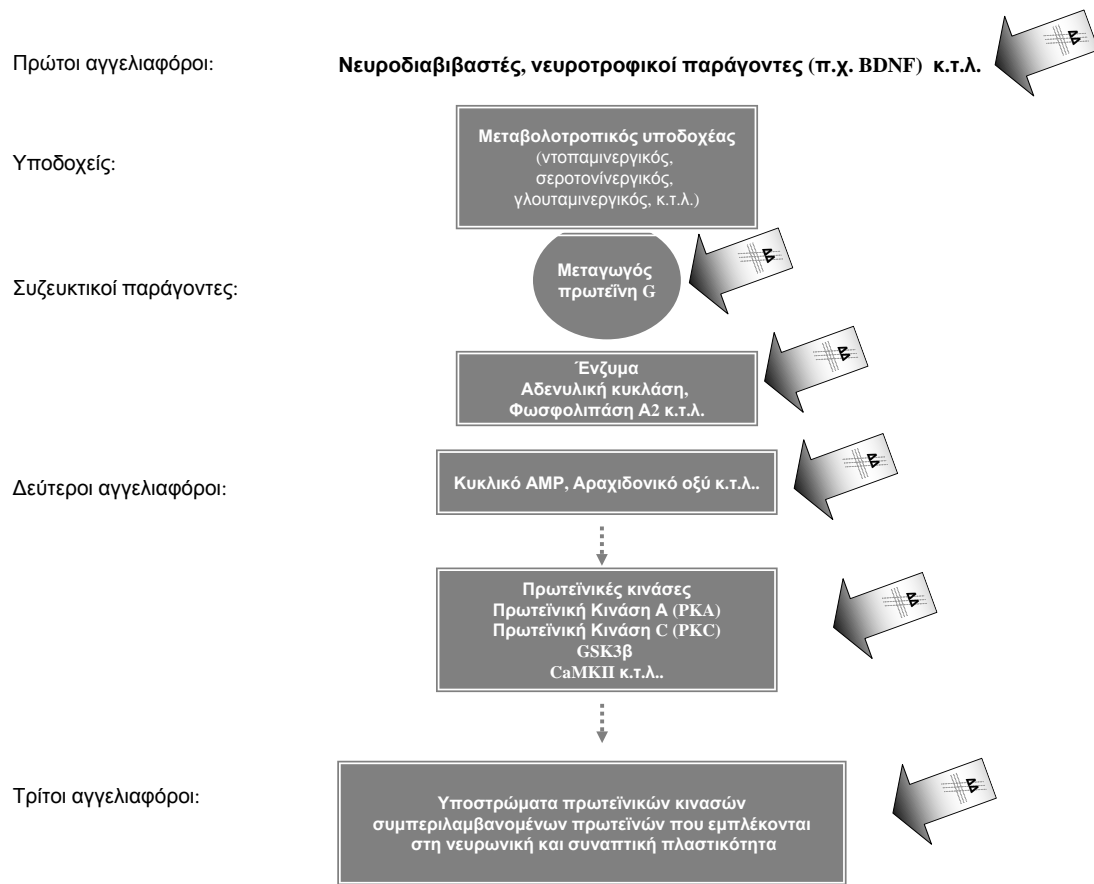
Πολλά είναι τα δεδομένα που στηρίζουν την εμπλοκή του BDNF στις διαταραχές του συναισθήματος και ιδίως στην κατάθλιψη. Μειωμένα επίπεδα του mRNA του BDNF στον ιππόκαμπο καθώς και νευρωνική ατροφία έχουν βρεθεί σε ποικίλα ζωικά μοντέλα κατάθλιψης. Επιπροσθέτως, η κατάθλιψη έχει συσχετιστεί με μειωμένο όγκο ιπποκάμπου ενώ μεταθανάτιες μελέτες σε καταθλιπτικούς ασθενείς υποδεικνύουν μειωμένα επίπεδα BDNF στον ιππόκαμπο. Επιπλέον, η νευρογένεση στον ιππόκαμπο φαίνεται ότι είναι απαραίτητη για τις αντικαταθλιπτικές δράσεις φαρμάκων. Παρόλα αυτά, υπάρχουν και αντικρουόμενα ευρήματα που έχουν οδηγήσει στην αμφισβήτηση της θεωρίας αυτής (Stein et al., 2008).

Αυξημένα επίπεδα BDNF στο πλάσμα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΔΔ τύπου I (Barbosa et al., 2010). Αντιθέτως, άλλες μελέτες υποδεικνύουν μειωμένα επίπεδα BDNF στο πλάσμα σε ασθενείς με ΔΔ τύπου I που δε βρίσκονται σε κάποια φαρμακευτική αγωγή (de Oliveira et al., 2009). Άλλες μελέτες έχουν δείξει μειωμένα επίπεδα BDNF στην περιφέρεια τόσο κατά το μανιακό όσο και κατά το καταθλιπτικό επεισόδιο και φυσιολογικά επίπεδα κατά τη φάση της ευθυμίας. Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα περιφερικά επίπεδα BDNF θα μπορούσαν να

χρησιμοποιηθούν ως βιο-δείκτης των συναισθηματικών καταστάσεων και της πρόγνωσης της ΔΔ (Grande et al., 2010).

Επιπροσθέτως, τα σταθεροποιητικά της διάθεσης ασκούν σημαντική ρύθμιση στο BDNF (Nishino et al., 2011). Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν σημαντική αύξηση των επιπέδων του BDNF έπειτα από τη χορήγηση λιθίου (de Sousa et al., 2011) ενώ άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των προφυλακτικών επιδράσεων της χρόνιας χορήγησης λιθίου και των επιπέδων BDNF στο πλάσμα (Suwalska, Sobieska, & Rybakowski, 2010).

Όπως προαναφέρθηκε, τα ενδοκυττάρια μονοπάτια που ρυθμίζονται από τον BDNF εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΔΔ και αποτελούν στόχους δράσης των σταθεροποιητικών της διάθεσης. Ένα από τα ενδοκυττάρια αυτά μονοπάτια είναι και αυτό της κινάσης που ρυθμίζεται από εξωκυττάριο σήμα (ERK) το οποίο φαίνεται ότι ρυθμίζεται έπειτα από τη χορήγηση σταθεροποιητικών της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένου του λιθίου. Η ενεργοποίηση της ERK έχει ως αποτέλεσμα την προαγωγή της νευρωνικής διαφοροποίησης, την επιβίωση και αναγέννηση νευρώνων καθώς και τη δομική πλαστικότητα που έχει υποστηριχθεί ότι διαμεσολαβούν για τις αντιμανιακές δράσεις του λιθίου (Einat, Manji, Gould, Du, & Chen, 2003). Εκτός αυτών, τα ψυχοδιεγερτικά, συμπεριλαμβανομένης της αμφεταμίνης οδηγούν σε ταχεία αύξηση της φωσφορυλίωσης και ενεργοποίησης της ERK στον επικλινή πυρήνα ενώ αναστολή της ενεργοποίησής της έχει σχετιστεί με την πρόληψη της ανάπτυξης μακροχρόνιων συμπεριφορικών αλλαγών συμπεριλαμβανομένης της ψυχοκινητικής ευαισθητοποίησης (Girault, Valjent, Caboche, & Herve, 2007).



Σχήμα 3. Δυσλειτουργία πολύπλοκων κυκλωμάτων ενδοκυττάριας διαβίβασης σήματος στην ΔΔ. Τα πολύπλοκα αυτά ενδοκυττάρια μονοπάτια προσδίδουν στο κύκλωμα ευελιξία για μεγάλο εύρος αποκρίσεων. Στη ΔΔ πολλά από αυτά τα μονοπάτια δυσλειτουργούν σε πολλαπλά επίπεδα.

Ανακεφαλαιώνοντας, οι σύγχρονες θεωρίες για την ΔΔ υποστηρίζουν ότι πρόκειται για μια διαταραχή που μπορεί να γίνει καλύτερα αντιληπτή υπό το πρίσμα μιας διαταραχής της ευρύτερης νευρωνικής και συναπτικής πλαστικότητας παρά ως μια απλή δυσλειτουργία ενός νευροδιαβιβαστικού συστήματος. Οι δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις εγκεφαλικών περιοχών που είναι μείζονος σημασίας για το συναίσθημα σχετίζονται με αλλαγές στη μορφολογία νευρώνων και κυττάρων της γλοίας. Επιπλέον, σημαντικότερα ελλείμματα φαίνεται ότι παρουσιάζονται σε πολλαπλά επίπεδα ποικίλων ενδοκυττάρων μονοπατιών διαβίβασης σήματος πολλά εκ των οποίων

εμπλέκονται στη ρύθμιση της νευρωνικής και συναπτικής πλαστικότητας. Τα ελλείμματα των διπολικών ασθενών αναφορικά με την ικανότητά τους για προσαρμογή και αλλαγή έχει υποστηριχθεί ότι οδηγούν στη χαρακτηριστική συμπτωματολογία της εναλλαγής συναισθηματικών επεισοδίων.

Ευχαριστίες

Η Μαρία Μαυρικάκη χρηματοδοτήθηκε από υποτροφία του Κοινωφελούς Ιδρύματος Αλέξανδρος Ωνάσης.

Βιβλιογραφία

- Adler, C.M., Delbello, M.P., Mills, N. P., Schmithorst, V., Holland, S., & Strakowski, S.M. (2005). Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar Disorders*, 7(6), 577-588.
- Althoff, R.R., Faraone, S.V., Rettew, D. C., Morley, C.P., & Hudziak, J.J. (2005). Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7(6), 598-609.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic criteria from DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Amrollahi, Z., Rezaei, F., Salehi, B., Modabbernia, A. H., Maroufi, A., Esfandiari, G. R., Naderi, M., Ghebleh, F., Ahmadi-Abhari, S.A., Sadeghi, M., Tabrizi, M., & Akhondzadeh, S. (2011). Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week

- study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *Journal of Affective Disorders*, 129(1-3), 327-331.
- Anand, A., Li, Y., Wang, Y., Lowe, M.J., & Dzemidzic, M. (2009). Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Research*, 171(3), 189-198.
- Andreopoulos, S., Li, P.P., Siu, K.P., Kish, S.J., & Warsh, J.J. (2003). Altered CTX-catalyzed and endogenous [32P]ADP-ribosylation of stimulatory G protein alphas isoforms in postmortem bipolar affective disorder temporal cortex. *Journal of Neuroscience Research*, 72(5), 638-645.
- Arnone, D., McIntosh, A.M., Chandra, P., & Ebmeier, K.P. (2008). Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(5), 357-362.
- Barbosa, I.G., Huguet, R.B., Mendonca, V.A., Neves, F.S., Reis, H.J., Bauer, M.E., Janka, Z., Palotas, A., & Teixeira, A.L. (2010). Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with long-term bipolar disorder. *Neuroscience Letters*, 475(2), 95-98.
- Baumann, B., Danos, P., Krell, D., Diekmann, S., Leschinger, A., Stauch, R., Wurthmann, C., Bernstein, H.-G., & Bogerts, B. (1999). Reduced volume of limbic system-affiliated basal ganglia in mood disorders: preliminary data from a postmortem study. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 11(1), 71-78.
- Bearden, C.E., Thompson, P.M., Dalwani, M., Hayashi, K.M., Lee, A.D., Nicoletti, M., Trakhtenbroit, M., Glahn, D.C., Brambilla, P., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., & Soares J.C. (2007). Greater cortical gray matter density

- in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 62(1), 7-16.
- Bearden, C.E., Woogen, M., & Glahn, D.C. (2010). Neurocognitive and neuroimaging predictors of clinical outcome in bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports*, 12(6), 499-504.
- Beaulieu, J.M., Sotnikova, T.D., Yao, W.D., Kockeritz, L., Woodgett, J.R., Gainetdinov, R.R., & Caron M.G. (2004). Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(14), 5099-5104.
- Bebchuk, J.M., Arfken, C.L., Dolan-Manji, S., Murphy, J., Hasanat, K., & Manji, H.K. (2000). A preliminary investigation of a protein kinase C inhibitor in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry*, 57(1), 95-97.
- Belmaker, R.H., & Agam, G. (2005). Bipolar disorder: Neurochemistry and drug mechanisms. *Discovery Medicine*, 5(26), 191-198.
- Benes, F.M., & Berretta, S. (2001). GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 25(1), 1-27.
- Bezchlibnyk, Y., & Young, L.T. (2002). The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 47(2), 135-148.
- Bezchlibnyk, Y.B., Sun, X., Wang, J.F., MacQueen, G.M., McEwen, B.S., & Young, L.T. (2007). Neuron somal size is decreased in the lateral amygdalar nucleus of subjects with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32(3), 203-210.

- Bielau, H., Trubner, K., Krell, D., Agelink, M.W., Bernstein, H.G., Stauch, R., Mawrin, C., Danos, P., Gerhard, L., Bogerts, B., & Baumann, B. (2005). Volume deficits of subcortical nuclei in mood disorders A postmortem study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(6), 401-412.
- Blundon, J.A., & Zakharenko, S.S. (2008). Dissecting the components of long-term potentiation. *Neuroscientist*, 14(6), 598-608.
- Bowley, M.P., Drevets, W.C., Ongur, D., & Price, J.L. (2002). Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 52(5), 404-412.
- Brambilla, P., Nicoletti, M.A., Harenski, K., Sassi, R.B., Mallinger, A.G., Frank, E., Kupfer, D.J., Keshavan, M.S., & Soares, J.C. (2002). Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology*, 27(5), 792-799.
- Celano, E., Tiraboschi, E., Consogno, E., D'Urso, G., Mbakop, M.P., Gennarelli, M., de Bartolomeis, A., Racagni, G., & Popoli, M. (2003). Selective regulation of presynaptic calcium/calmodulin-dependent protein kinase II by psychotropic drugs. *Biological Psychiatry*, 53(5), 442-449.
- Cerullo, M.A., Adler, C.M., Delbello, M.P., & Strakowski, S.M. (2009). The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, 21(4), 314-322.
- Chaddock, C.A., Barker, G.J., Marshall, N., Schulze, K., Hall, M.H., Fern, A., Walshe, M., Bramon, E., Chitnis, X.A., Murray, R., & McDonald, C. (2009). White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *British Journal of Psychiatry*, 194(6), 527-534.

- Chang, A., Li, P.P., & Warsh, J.J. (2003a). Altered cAMP-dependent protein kinase subunit immunolabeling in post-mortem brain from patients with bipolar affective disorder. *Journal of Neurochemistry*, 84(4), 781-791.
- Chang, A., Li, P. P., & Warsh, J.J. (2003b). cAMP-Dependent protein kinase (PKA) subunit mRNA levels in postmortem brain from patients with bipolar affective disorder (BD). *Brain Research. Molecular Brain Research*, 116(1-2), 27-37.
- Chang, K., Karchemskiy, A., Barnea-Goraly, N., Garrett, A., Simeonova, D.I., & Reiss, A. (2005). Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(6), 565-573.
- Chen, G., Henter, I.D., & Manji, H.K. (2010). Translational research in bipolar disorder: emerging insights from genetically based models. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 883-895.
- Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 18-41.
- Cotter, D., Landau, S., Beasley, C., Stevenson, R., Chana, G., MacMillan, L., & Everall, I. (2002). The density and spatial distribution of GABAergic neurons, labelled using calcium binding proteins, in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 51(5), 377-386.
- Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., & Everall, I.P. (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cerebral Cortex*, 12(4), 386-394.

- de Oliveira, G.S., Cereser, K.M., Fernandes, B.S., Kauer-Sant'Anna, M., Fries, G.R., Stertz, L., Aguiar, B., Pfaffenseller, B., & Kapczinski, F. (2009). Decreased brain-derived neurotrophic factor in medicated and drug-free bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research, 43*(14), 1171-1174.
- de Sousa, R.T., van de Bilt, M.T., Diniz, B.S., Ladeira, R.B., Portela, L.V., Souza, D. O., Forlenza, O.V., Gattaz, W.F., & Machado-Vieira, R. (2011). Lithium increases plasma brain-derived neurotrophic factor in acute bipolar mania: a preliminary 4-week study. *Neuroscience Letters, 494*(1), 54-56.
- Devinsky, O., Morrell, M.J., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain, 118 (Pt 1)*, 279-306.
- DiazGranados, N., & Zarate, C.A., Jr. (2008). A review of the preclinical and clinical evidence for protein kinase C as a target for drug development for bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports, 10*(6), 510-519.
- Dowlatshahi, D., MacQueen, G.M., Wang, J.F., Reisch, J.S., & Young, L.T. (1999). G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. *Journal of Neurochemistry, 73*(3), 1121-1126.
- Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R., Jr., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., & Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature, 386*(6627), 824-827.
- Drevets, W.C., Savitz, J., & Trimble, M. (2008). The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectrums, 13*(8), 663-681.
- Du, J., Quiroz, J., Yuan, P., Zarate, C., & Manji, H.K. (2004). Bipolar disorder: involvement of signaling cascades and AMPA receptor trafficking at synapses. *Neuron Glia Biology, 1*(3), 231-243.

- Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D.R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257-269.
- Einat, H., Manji, H.K., Gould, T.D., Du, J., & Chen, G. (2003). Possible involvement of the ERK signaling cascade in bipolar disorder: behavioral leads from the study of mutant mice. *Drug News & Perspectives*, *16*(7), 453-463.
- Einat, H., Yuan, P., Szabo, S.T., Dogra, S., & Manji, H.K. (2007). Protein kinase C inhibition by tamoxifen antagonizes manic-like behavior in rats: implications for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, *55*(3-4), 123-131.
- Friedman, E., Hoau Yan, W., Levinson, D., Connell, T.A., & Singh, H. (1993). Altered platelet protein kinase C activity in bipolar affective disorder, manic episode. *Biological Psychiatry*, *33*(7), 520-525.
- Girault, J.A., Valjent, E., Caboche, J., & Herve, D. (2007). ERK2: a logical AND gate critical for drug-induced plasticity? *Current Opinion in Pharmacology*, *7*(1), 77-85.
- Grande, I., Fries, G.R., Kunz, M., & Kapczinski, F. (2010). The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investigation*, *7*(4), 243-250.
- Grant, S.G., O'Dell, T.J., Karl, K.A., Stein, P.L., Soriano, P., & Kandel, E.R. (1992). Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in fyn mutant mice. *Science*, *258*(5090), 1903-1910.
- Hahn, C.G., & Friedman, E. (1999). Abnormalities in protein kinase C signaling and the pathophysiology of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *1*(2), 81-86.

- Hasler, G., Drevets, W.C., Gould, T.D., Gottesman, I.I., & Manji, H.K. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, *60*(2), 93-105.
- Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Kwon, J.S., Wible, C.G., Fischer, I.A., Yurgelun-Todd, D., Zarate, C., Kikinis, R., Jolesz, F.A., & McCarley, R.W. (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *156*(7), 1091-1093.
- Hozumi, Y., Watanabe, M., Otani, K., & Goto, K. (2009). Diacylglycerol kinase beta promotes dendritic outgrowth and spine maturation in developing hippocampal neurons. *BMC Neuroscience*, *10*, 99.
- Iwata, S., Hewlett, G.H., & Gnegy, M.E. (1997). Amphetamine increases the phosphorylation of neuromodulin and synapsin I in rat striatal synaptosomes. *Synapse*, *26*(3), 281-291.
- Iwata, S.I., Hewlett, G.H., Ferrell, S.T., Kantor, L., & Gnegy, M.E. (1997). Enhanced dopamine release and phosphorylation of synapsin I and neuromodulin in striatal synaptosomes after repeated amphetamine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, *283*(3), 1445-1452.
- Jacobsen, N.J., Franks, E.K., Owen, M.J., & Craddock, N.J. (1999). Mutational analysis of phospholipase A2A: a positional candidate susceptibility gene for bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, *4*(3), 274-279.
- Jope, R. S. (2011). Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *4*, 16.
- Kalinichev, M., & Dawson, L.A. (2011). Evidence for antimanic efficacy of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitors in a strain-specific model of acute mania. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(8), 1051-1067.

- Karege, F., Perroud, N., Burkhardt, S., Schwald, M., Ballmann, E., La Harpe, R., & Malafosse, A. (2007). Alteration in kinase activity but not in protein levels of protein kinase B and glycogen synthase kinase-3beta in ventral prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Biological Psychiatry*, *61*(2), 240-245.
- Karege, F., Schwald, M., Papadimitriou, P., Lachausse, C., & Cisse, M. (2004). The cAMP-dependent protein kinase A and brain-derived neurotrophic factor expression in lymphoblast cells of bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *79*(1-3), 187-192.
- Kempton, M.J., Geddes, J.R., Ettinger, U., Williams, S.C., & Grasby, P.M. (2008). Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *65*(9), 1017-1032.
- Kempton, M.J., Haldane, M., Jogia, J., Grasby, P.M., Collier, D., & Frangou, S. (2009). Dissociable brain structural changes associated with predisposition, resilience, and disease expression in bipolar disorder. *Journal of Neuroscience*, *29*(35), 10863-10868.
- Kim, H.J., & Thayer, S.A. (2009). Lithium increases synapse formation between hippocampal neurons by depleting phosphoinositides. *Molecular Pharmacology*, *75*(5), 1021-1030.
- Kim, H.W., Rapoport, S.I., & Rao, J.S. (2011). Altered arachidonic acid cascade enzymes in postmortem brain from bipolar disorder patients. *Molecular Psychiatry*, *16*(4), 419-428.
- Kupferschmidt, D.A., & Zakzanis, K.K. (2011). Toward a functional neuroanatomical signature of bipolar disorder: quantitative evidence from the neuroimaging literature. *Psychiatry Research*, *193*(2), 71-79.

- Lee, H.J., Rao, J.S., Rapoport, S.I., & Bazinet, R.P. (2007). Antimanic therapies target brain arachidonic acid signaling: lessons learned about the regulation of brain fatty acid metabolism. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, 77(5-6), 239-246.
- Lenox, R.H., & Wang, L. (2003). Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Molecular Psychiatry*, 8(2), 135-144.
- Li, X., & Jope, R.S. (2010). Is glycogen synthase kinase-3 a central modulator in mood regulation? *Neuropsychopharmacology*, 35(11), 2143-2154.
- Liu, L., Schulz, S.C., Lee, S., Reutiman, T.J., & Fatemi, S.H. (2007). Hippocampal CA1 pyramidal cell size is reduced in bipolar disorder. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 27(3), 351-358.
- Ma, J., & Zhang, G.Y. (2003). Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neuroscience Letters*, 348(3), 185-189.
- Mahon, K., Burdick, K.E., & Szeszko, P.R. (2010). A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(4), 533-554.
- Mallinger, A.G., Thase, M.E., Haskett, R., Battenfield, J., Luckenbaugh, D.A., Frank, E., Kupfer, D.J., & Manji, H.K. (2008). Verapamil augmentation of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms. *Bipolar Disorders*, 10(8), 856-866.

- Manji, H.K., Chen, G., Shimon, H., Hsiao, J.K., Potter, W.Z., & Belmaker, R.H. (1995). Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder. Effects of long-term lithium treatment. *Archives of General Psychiatry*, 52(2), 135-144.
- Mao, Y., Ge, X., Frank, C.L., Madison, J.M., Koehler, A.N., Doud, M.K., Tassa, C., Berry, E.M., Soda, T., Singh, K.K., Biechele, T., Petryshen, T.L., Moon, R.T., Haggarty, S.J., & Tsai, L.H. (2009). Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling. *Cell*, 136(6), 1017-1031.
- Marmol, F. (2008). Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(8), 1761-1771.
- McDonald, C., Bullmore, E.T., Sham, P.C., Chitnis, X., Wickham, H., Bramon, E., & Murray, R.M. (2004). Association of genetic risks for schizophrenia and bipolar disorder with specific and generic brain structural endophenotypes. *Archives of General Psychiatry*, 61(10), 974-984.
- McDonald, C., Marshall, N., Sham, P.C., Bullmore, E.T., Schulze, K., Chapple, B., Bramon, E., Filbey, F., Quraishi, S., Walshe, M., & Murray, R.M. (2006). Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 478-487.
- Minton, G.O., Young, A.H., McQuade, R., Fairchild, G., Ingram, C.D., & Gartside, S. E. (2009). Profound changes in dopaminergic neurotransmission in the prefrontal cortex in response to flattening of the diurnal glucocorticoid rhythm: implications for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 34(10), 2265-2274.
- Molnar, M., Potkin, S.G., Bunney, W.E., & Jones, E.G. (2003). mRNA expression patterns and distribution of white matter neurons in dorsolateral prefrontal cortex

- of depressed patients differ from those in schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 53(1), 39-47.
- Moretti, M., Valvassori, S.S., Steckert, A.V., Rochi, N., Benedet, J., Scaini, G., Kapczinski, F., Streck, E.L., Zugno, A.I., & Quevedo, J. (2011). Tamoxifen effects on respiratory chain complexes and creatine kinase activities in an animal model of mania. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 98(2), 304-310.
- Newberg, A.R., Catapano, L.A., Zarate, C.A., & Manji, H.K. (2008). Neurobiology of bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(1), 93-110.
- Nishino, S., Ohtomo, K., Numata, Y., Sato, T., Nakahata, N., & Kurita, M. (2011). Divergent effects of lithium and sodium valproate on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) production in human astrocytoma cells at therapeutic concentrations. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*.
- Novak, G., Seeman, P., & Talerico, T. (2006). Increased expression of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IIbeta in frontal cortex in schizophrenia and depression. *Synapse*, 59(1), 61-68.
- Ongur, D., Drevets, W.C., & Price, J.L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(22), 13290-13295.
- Pandey, G.N., Dwivedi, Y., SridharaRao, J., Ren, X., Janicak, P.G., & Sharma, R. (2002). Protein kinase C and phospholipase C activity and expression of their specific isozymes is decreased and expression of MARCKS is increased in platelets of bipolar but not in unipolar patients. *Neuropsychopharmacology*, 26(2), 216-228.

- Pandey, G.N., Ren, X., Dwivedi, Y., & Pavuluri, M.N. (2008). Decreased protein kinase C (PKC) in platelets of pediatric bipolar patients: effect of treatment with mood stabilizing drugs. *Journal of Psychiatric Research*, *42*(2), 106-116.
- Pandey, G.N., Ren, X., Rizavi, H.S., & Dwivedi, Y. (2010). Glycogen synthase kinase-3beta in the platelets of patients with mood disorders: effect of treatment. *Journal of Psychiatric Research*, *44*(3), 143-148.
- Pantazopoulos, H., Lange, N., Baldessarini, R.J., & Berretta, S. (2007). Parvalbumin neurons in the entorhinal cortex of subjects diagnosed with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *61*(5), 640-652.
- Perez, J., Tardito, D., Mori, S., Racagni, G., Smeraldi, E., & Zanardi, R. (2000). Altered Rap1 endogenous phosphorylation and levels in platelets from patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatry Research*, *34*(2), 99-104.
- Phillips, M.L. (2006). The neural basis of mood dysregulation in bipolar disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, *11*(3), 233-249.
- Quiroz, J.A., Gray, N.A., Kato, T., & Manji, H.K. (2008). Mitochondrially mediated plasticity in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *33*(11), 2551-2565.
- Rajkowska, G. (2000). Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biological Psychiatry*, *48*(8), 766-777.
- Rajkowska, G., Halaris, A., & Selemon, L.D. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *49*(9), 741-752.
- Rao, J.S., & Rapoport, S.I. (2009). Mood-stabilizers target the brain arachidonic acid cascade. *Current Molecular Pharmacology*, *2*(2), 207-214.

- Rybakowski, J.K., Czerski, P., Dmitrzak-Weglarz, M., Kliwicki, S., Leszczynska-Rodziewicz, A., Permoda-Osip, A., Skibinska, M., Suwalska, A., Szczepankiewicz, A., & Hauser, J. (2012). Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. *Journal of Psychopharmacology*, 26(3), 368-373.
- Sanches, M., Sassi, R.B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Hatch, J.P., Keshavan, M.S., Ryan, N.D., Birmaher, B., & Soares, J.C. (2005). Subgenual prefrontal cortex of child and adolescent bipolar patients: a morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research*, 138(1), 43-49.
- Savina, T.A., Balashova, O.A., & Shchipakina, T.G. (2008). Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II--a target for sodium valproate? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(6), 1033-1041.
- Adler, C. M., Delbello, M. P., Mills, N. P., Schmithorst, V., Holland, S., & Strakowski, S. M. (2005). Comorbid ADHD is associated with altered patterns of neuronal activation in adolescents with bipolar disorder performing a simple attention task. *Bipolar Disorders*, 7(6), 577-588.
- Scherk, H., Backens, M., Schneider-Axmann, T., Usher, J., Kemmer, C., Reith, W., Falkai, P., & Gruber, O. (2009). Cortical neurochemistry in euthymic patients with bipolar I disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, 10(4), 285-294.
- Schloesser, R.J., Huang, J., Klein, P.S., & Manji, H.K. (2008). Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 110-133.
- Stein, D.J., Daniels, W.M., Savitz, J., & Harvey, B.H. (2008). Brain-derived neurotrophic factor: the neurotrophin hypothesis of psychopathology. *CNS Spectrums*, 13(11), 945-949.

- Steketee, J.D. (1993). Injection of the protein kinase inhibitor H7 into the A10 dopamine region blocks the acute responses to cocaine: behavioral and in vivo microdialysis studies. *Neuropharmacology*, 32(12), 1289-1297.
- Strakowski, S.M., Delbello, M.P., & Adler, C.M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 105-116.
- Suwalska, A., Sobieska, M., & Rybakowski, J.K. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor in euthymic bipolar patients on prophylactic lithium therapy. *Neuropsychobiology*, 62(4), 229-234.
- Svenningsson, P., Bateup, H., Qi, H., Takamiya, K., Huganir, R.L., Spedding, M., Roth, B.L., McEwen, B.S., & Greengard, P. (2007). Involvement of AMPA receptor phosphorylation in antidepressant actions with special reference to tianeptine. *European Journal of Neuroscience*, 26(12), 3509-3517.
- Szabo, S. T., Machado-Vieira, R., Yuan, P., Wang, Y., Wei, Y., Falke, C., Cirelli, C., Tononi, G., Manji, H.K., & Du, J. (2009). Glutamate receptors as targets of protein kinase C in the pathophysiology and treatment of animal models of mania. *Neuropharmacology*, 56(1), 47-55.
- Szczepankiewicz, A., Rybakowski, J.K., Skibinska, M., Dmitrzak-Weglarz, M., Leszczynska-Rodziewicz, A., Wilkosc, M., & Hauser, J. (2009). FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder? *Neuropsychobiology*, 59(3), 178-183.
- Szczepankiewicz, A., Skibinska, M., Suwalska, A., Hauser, J., & Rybakowski, J.K. (2009). The association study of three FYN polymorphisms with prophylactic lithium response in bipolar patients. *Human Psychopharmacology*, 24(4), 287-291.

- Tardito, D., Mori, S., Racagni, G., Smeraldi, E., Zanardi, R., & Perez, J. (2003). Protein kinase A activity in platelets from patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 76(1-3), 249-253.
- Tsai, A.C., Rosenlicht, N.Z., Jureidini, J. N., Parry, P.I., Spielmans, G.I., & Healy, D. (2011). Aripiprazole in the maintenance treatment of bipolar disorder: a critical review of the evidence and its dissemination into the scientific literature. *PLoS Medicine*, 8(5), e1000434.
- Turecki, G., Grof, P., Cavazzoni, P., Duffy, A., Grof, E., Ahrens, B., Berghöfer, A., Müller-Oerlinghausen, B., Dvoráková, M., Libigerová, E., Vojtechovský, M., Zvolský, P., Jooper, R., Nilsson, A., Prochazka, H., Licht, R.W., Rasmussen, N.A., Schou, M., Vestergaard, P., Holzinger, A., Schumann, C., Thau, K., Rouleau, G.A., & Alda, M. (1998). Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 3(6), 534-538.
- Walter, M., Henning, A., Grimm, S., Schulte, R.F., Beck, J., Dydak, U., Schnepf, B., Boeker, H., Boesinger, P., & Northoff, G. (2009). The relationship between aberrant neuronal activation in the pregenual anterior cingulate, altered glutamatergic metabolism, and anhedonia in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 66(5), 478-486.
- Wang, F., Kalmar, J.H., Edmiston, E., Chepenik, L.G., Bhagwagar, Z., Spencer, L., Pittman, B., Jackowski, M., Papademetris, X., Constable, R.T., & Blumberg, H.P. (2008). Abnormal corpus callosum integrity in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Biological Psychiatry*, 64(8), 730-733.

- Wang, H.Y., & Friedman, E. (1996). Enhanced protein kinase C activity and translocation in bipolar affective disorder brains. *Biological Psychiatry*, *40*(7), 568-575.
- Wang, J.F., Asghari, V., Rockel, C., & Young, L.T. (1999). Cyclic AMP responsive element binding protein phosphorylation and DNA binding is decreased by chronic lithium but not valproate treatment of SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Neuroscience*, *91*(2), 771-776.
- Whalley, H.C., Sussmann, J.E., Chakirova, G., Mukerjee, P., Peel, A., McKirdy, J., Hall, J., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., & McIntosh, A.M.. (2011). The neural basis of familial risk and temperamental variation in individuals at high risk of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, *70*(4), 343-349.
- Wilkinson, M.B., Dias, C., Magida, J., Mazei-Robison, M., Lobo, M., Kennedy, P., Dietz, D., Covington, H. 3rd, Russo, S., Neve, R., Ghose, S., Tamminga, C., & Nestler, E.J. (2011). A novel role of the WNT-dishevelled-GSK3beta signaling cascade in the mouse nucleus accumbens in a social defeat model of depression. *Journal of Neuroscience*, *31*(25), 9084-9092.
- Yamada, K., & Nabeshima, T. (2003). Brain-derived neurotrophic factor/TrkB signaling in memory processes. *Journal of Pharmacological Sciences*, *91*(4), 267-270.
- Yamasaki, N., Maekawa, M., Kobayashi, K., Kajii, Y., Maeda, J., Soma, M., Takao, K., Tanda, K., Ohira, K., Toyama, K., Kanzaki, K., Fukunaga, K., Sudo, Y., Ichinose, H., Ikeda, M., Iwata, N., Ozaki, N., Suzuki, H., Higuchi, M., Suhara, T., Yuasa, S., & Miyakawa, T. (2008). Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Molecular Brain*, *1*, 6.

- Young, L.T., Li, P.P., Kish, S.J., Siu, K.P., Kamble, A., Hornykiewicz, O., & Warsh, J.J. (1993). Cerebral cortex Gs alpha protein levels and forskolin-stimulated cyclic AMP formation are increased in bipolar affective disorder. *Journal of Neurochemistry*, *61*(3), 890-898.
- Zarate, C.A., & Manji, H.K. (2009). Protein kinase C inhibitors: rationale for use and potential in the treatment of bipolar disorder. *CNS Drugs*, *23*(7), 569-582.

Bipolar Disorder as a neuroplasticity disorder

Maria Mavrikaki³¹, Andreas Kastellakis³² and George Panagis³³

Abstract

Bipolar Disorder (BD) is a chronic and recurrent mood disorder characterized by alternating episodes of depression and mania. BD, or manic depression, causes fluctuations in mood, energy, and functioning. These changes may be subtle or dramatic and although significant progress in experimental research has been made in the last years with numerous genetic association studies aiming at identifying susceptibility genes for BD, the exact neurobiological substrate of the disease as well as the therapeutic mechanisms of action of mood stabilizers have not been yet clarified. The observed heterogeneity in the symptomatology of bipolar patients as well as the total lack of animal models that reflect the full spectrum of the bipolar symptomatology constitute a major obstacle in the understanding of the pathophysiology of BD and the development of novel pharmacotherapies. Current theories support the notion that mood disorders, which are highly linked to a genetic background as evidenced with family, twin and adoption studies, could be better conceptualized in the general context of neuroplasticity disorders, indicating that these disorders are rather related to disturbances in complex intracellular signaling cascades and synaptic plasticity than to a simple disturbance of a single neurotransmitter system. Disturbances in the level of signal transduction within the nerve cell and between nerve cells as well as structural and functional changes constitute different levels of neuronal plasticity that seem to be affected in individuals with BD. The present paper is a comprehensive review of findings summarizing deficits in multiple levels of neuronal plasticity in BD and emphasizes dysfunctions in multiple levels of several intracellular signaling cascades. Deficits in multiple levels in the signaling pathway of cyclic adenosine monophosphate (cAMP), phospholipid and arachidonic acid metabolism, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase

³¹ Psychologist (PhD), Lab. Neuroscience & Behavior, Dept. Psychology, University of Crete, 74100 Rethymno, Greece

³² Associate Professor, Lab. Neuroscience & Behavior, Dept. Psychology, University of Crete, 74100 Rethymno, Greece

³³ Associate Professor, Lab. Neuroscience & Behavior, Dept. Psychology, University of Crete, 74100 Rethymno, Greece, Tel.: +3028310 77544, e-mail: panagis@uoc.gr (Correspondence address)

(CaMK), glycogen synthase kinase 3 (GSK3), extracellular signal regulated kinase (ERK) and neurotrophins cascade might be related to the pathophysiology of the disease. In addition to the changes in intracellular signaling, bipolar patients exhibit disturbances in the cells of the Central Nervous System (CNS) and particularly in the morphology of neurons and glia, which are reflected as structural and functional deficits of major brain regions involved in mood regulation. According to these findings, BD is characterized by several neuronal plasticity deficits in multiple physiological levels. Thus, disturbances in critical neuronal circuits which are involved in the regulation of emotions could result in the related symptomatology and the typical cycle of depressive and manic episodes. In conclusion, current research demonstrates that the neuronal circuits of bipolar patients exhibit deficits in their ability to change and adapt. Moreover, these deficits are likely to give rise to the underlying symptoms and the characteristic alternation of manic and depressive episodes.

Key words: Bipolar Disorder, neuronal plasticity, intracellular signalling, mood regulation