

Udział cynku w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych

The role of zinc in the pathogenesis and treatment of affective disorders

Marcin Siwek¹, Andrzej Wróbel¹, Dominika Dudek¹,
Gabriel Nowak², Andrzej Zięba¹

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

²Zakład Neurobiologii Instytutu Farmakologii PAN

Summary

Zinc is an important modulator of glutaminergic transmission. Recent data indicate that pathology of amino-acidergic neurotransmission may contribute to mood disorders and may be involved in antidepressant-like actions in laboratory models. A growing body of evidence implicates a derangement of zinc homeostasis in mood disorders. The zinc deficiency is related to a variety of psychological symptoms especially depression. There are many reports indicating significant changes in blood levels of zinc during a depressive episode. Moreover zinc exhibits antidepressant-like and anxiolytic-like effects in animal models of depression, in rodents. Recent data revealed that zinc enhances the antidepressant effect in laboratory animals. This article reviews the alterations in central and peripheral zinc homeostasis in relation to pathophysiology and treatment of depression.

Słowa kluczowe: depresja, receptor NMDA, cynk
Key words: depression, NMDA receptor, zinc

Pomimo wieloletnich badań patogeneza depresji nadal jest niejasna. Nie są również do końca poznane rzeczywiste mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych. Obecnie stosowane leki przeciwdepresyjne wykazują zaledwie 60–70% skuteczność [1–3]. Na efekt działania terapii przeciwdepresyjnej należy czekać co najmniej przez dwa tygodnie, a niejednokrotnie o konieczności zmiany leku może świadczyć dopiero 4–6-tygodniowa obserwacja. Kolejnym problemem dotyczącym zaburzeń afektywnych jest fakt, że do tej pory nie znaleziono markerów biologicznych, które w codziennej praktyce klinicznej mogłyby sygnalizować ryzyko rozwoju depresji, obecność stanu

depresyjnego czy też wskazywać na odpowiedź na leczenie lub informować o zjawisku lekooporności.

Badania na zwierzętach oraz pojawiające się od niedawna badania kliniczne coraz częściej potwierdzają udział kompleksu receptora NMDA oraz związanej z nim pobudzającej neurotransmisji aminokwasowej w patofizjologii oraz terapii depresji. Wydaje się, że modyfikacja przekąźnictwa glutaminianergicznego, poprzez oddziaływanie na receptor NMDA, może być jednym z najważniejszych celów nowoczesnej, skutecznej farmakoterapii przeciwdepresyjnej [3, 4]. Sugeruje się ponadto, że zaangażowane w regulację aktywności receptora NMDA pierwiastki: cynk, magnez oraz miedź mogą odegrać ważną rolę w leczeniu depresji, a zmiany ich stężeń osoczowych obserwowane na różnych etapach choroby afektywnej są obecnie badane pod względem przydatności w roli markerów depresji.

Przekąźnictwo glutaminianergiczne, receptor NMDA

Układ glutaminianergiczny charakteryzuje się największą różnorodnością budowy i funkcji receptorów spośród wszystkich układów neuroprzekąźnikowych. Receptory układu glutaminianergicznego dzielą się na dwie grupy: jonotropowe i metabotropowe. Receptory metabotropowe (mGluR), poprzez białko G, łączą się z systemem wtórnych przekąźników (IP₃, DAG, niekiedy z cAMP). Prawdopodobnie za ich pośrednictwem glutaminian pełni funkcję modulatora pobudzenia neuronu. W zależności od charakteru sekwencji aminokwasowych, systemu wtórnych przekąźników oraz reakcji na agonistów, receptory metabotropowe podzielono na 3 grupy. Receptory grupy I zlokalizowane są postsynaptycznie w rejonie tak zwanego pierścienia okołosynaptycznego. Aktywacja tych receptorów potencjalizuje odpowiedź receptora NMDA na agonistę. Receptory grupy II i III zlokalizowane są presynaptycznie. Wykazano, że aktywacja receptorów grupy II pociąga za sobą hamowanie uwalniania glutaminianu z zakończenia presynaptycznego. Wśród receptorów jonotropowych wyróżnia się następujące kategorie: receptory NMDA oraz receptory nie-NMDA (receptor AMPA oraz receptor kainowy). Każdy receptor jonotropowy zbudowany jest z czterech podjednostek białkowych tworzących kanał jonowy, ulegający otwarciu po aktywacji receptora. W przypadku receptora NMDA jest to kanał wapniowy, a w przypadku receptorów nie-NMDA są to kanały dla jonów monowalentnych (Na⁺, K⁺). Za pośrednictwem receptorów jonotropowych (głównie receptora NMDA) glutaminian bierze udział w tak zwanej szybkiej transmisji synaptycznej [5–10].

W warunkach fizjologicznych receptory NMDA, poza szybkim przekąźnictwem synaptycznym, biorą udział w: synaptycznych procesach adaptacyjnych, zmianach plastycznych w synapsach, regulacji i kontroli czynności oddechowej, przekąźnictwie impulsów wzrokowych, procesach uczenia się i pamięci, przewodzeniu czucia bólu, powstawaniu lęku i formowaniu reakcji awersyjnych [11–15]. Niewłaściwa i/lub nadmierna aktywacja kompleksu NMDA może powodować masywny napływ wapnia do komórki nerwowej indukujący jej apoptozę (zjawisko ekscytotoksyczności). Sugeruje się, że ta oraz inne patologie funkcji receptora NMDA mogą odgrywać istotną

rolę w powstawaniu wielu chorób psychicznych oraz neurologicznych (schizofrenia, zaburzenia afektywne, zaburzenia lękowe, choroba Alzheimera, ogniska zawału mózgu) [11, 16, 17].

Regulacja aktywności receptora NMDA odbywa się poprzez liczne znajdujące się na jego terenie miejsca wiązania ligandów: 1 – miejsce dla endogennych neuroprzekazników (glutaminianu i asparaginianu), 2 – miejsce poliaminowe (dla sperminy i spermidyny), 3 – miejsce wiążące glicynę (Gly2), 4 – miejsce napięciowo zależnego wiązania magnezu, 5 – miejsce napięciowo niezależnego wiązania cynku, 6 – miejsce PCP (dla etaminy i fencyklidyny). Agoniści miejsca glicynowego i poliaminowego nasilają aktywność receptora NMDA, natomiast cynk, magnez oraz środki łączące się z miejscem PCP blokują receptor NMDA. Ostatnie badania sugerują, że również jony miedzi biorą udział w modulacji aktywności kompleksu NMDA (w warunkach naturalnych miedź może blokować kanał wapniowy receptora NMDA z siłą podobną do cynku) [11, 14, 18, 19].

Zaobserwowano, że pod wpływem leczenia przeciwdepresyjnego w zakresie układu glutaminianergicznego zachodzą liczne zmiany. Udowodniono, że długotrwałe podawanie leków przeciwdepresyjnych oraz stosowanie elektrowstrząsów wywołuje zmiany adaptacyjne w receptorach NMDA kory mózgowej szczurów: spadek powinowactwa glicyny do miejsca Gly2, wzrost powinowactwa cynku do receptora NMDA. Są one wynikiem zmiany wzajemnych proporcji podjednostek budujących kompleks receptora NMDA [20–25]. Z drugiej strony, w badaniach na szczurach stwierdzono, że chroniczny łagodny stres, będący eksperymentalnym modelem depresji, powoduje wzrost powinowactwa glicyny do miejsc glicynowych receptora NMDA w korze mózgowej, pociągający za sobą nasilenie aktywacji tego receptora. Efekt ten ulega normalizacji po wielokrotnych podaniach imipraminy czy citalopramu [26].

Wiele antagonistów kompleksu receptora NMDA odznacza się działaniem w przedklinicznych testach i modelach depresji, służących do oceny aktywności przeciwdepresyjnej substancji chemicznych (test Porsolta, model przewlekłego nieprzewidywalnego stresu, bulbektomia węchowa). W przypadku niektórych z tych substancji wykazano ich potencjalne działanie przeciwdepresyjne w badaniach klinicznych (ACPC, D-cykloseryna, amantadyna, etamina, metapramina, błękit metylenowy) [27].

Niestety, pomimo zachęcających wyników, możliwość szerokiego zastosowania niektórych syntetycznych antagonistów receptora NMDA jest jak na razie bardzo ograniczona ze względu na niekorzystny profil działań ubocznych (amnezja, pobudzenie psychomotoryczne, sedacja, działanie psychozomimetyczne, tolerancja, a nawet wpływ neurotoksyczny podczas długotrwałego stosowania) [17, 28]. Dotyczy to przede wszystkim antagonistów miejsca fencyklidynowego oraz kompetytywnych antagonistów miejsca glutaminianowego. Działan takich pozbawieni są niekompetytywni antagoniści miejsca glutaminianowego: amantadyna i memantyna. Wstępne badania prowadzone na zwierzętach wykazały, że również substancje wpływające na aktywność receptorów metabotropowych (antagoniści receptorów grupy I, agoniści receptorów grupy II) mogą wykazywać aktywność przeciwdepresyjną oraz przeciwłękową [17, 28].

Cynk

W organizmie człowieka występuje około 2–2,5 g cynku. 95% cynku znajdującego się w osoczu związane jest z białkami biorącymi udział w reakcji ostrej fazy. Są to: albumina (55%) oraz alfa-2-makroglobulina (40%). Pozostałe 5% związane jest z aminokwasami. Miejscem największej koncentracji jonów Zn^{2+} jest mózg ze szczególnym uwzględnieniem takich struktur, jak hipokamp, ciało migdałowate oraz kora mózgowa. Cynk jest kofaktorem oraz elementem strukturalnym wielu enzymów we wszystkich tkankach. Jego obecność jest niezbędna w procesach syntezy DNA, stabilizacji błon komórkowych oraz w regulacji układu immunologicznego. W mózgu odgrywa dodatkowo rolę modulatora transmisji synaptycznej. Około 15% cynku mózgowego znajduje się w presynaptycznych zakończeniach układu glutaminianergicznego, tj. w synapsach pobudzających [5, 29].

Stanom niedoboru cynku towarzyszą liczne objawy somatyczne, neurologiczne oraz psychopatologiczne, z których znaczna część pokrywa się z objawami depresji. Wspomnieć tu należy o pogorszeniu się apetytu, osłabieniu odczuwania smaku, obniżeniu libido, spadku odporności immunologicznej, obniżeniu nastroju, labilności emocjonalnej, drażliwości oraz zaburzeniach poznawczych [29–31].

Cynk w sposób wielokierunkowy moduluje przekazywanie glutaminianergiczne. Jest on między innymi bardzo istotnym endogennym antagonistą receptora NMDA. W stężeniach do 10 μM , na drodze oddziaływania allosterycznego, cynk zmniejsza powinowactwo glicyny do miejsca GlyB. Stymulacja tego miejsca jest niezbędna do otwarcia kanału wapniowego nawet przy dużych stężeniach glutaminianu. Antagonizm cynku do miejsca glicynowego jest zjawiskiem napięciowo niezależnym. W stężeniach przekraczających 10 μM , w procesie zależnym od napięcia, cynk bezpośrednio blokuje kanał wapniowy [32].

Kolejnym punktem oddziaływania cynku na przekazywanie glutaminianergiczne jest receptor AMPA. W stężeniach do 30 μM cynk wzmacnia odpowiedzi mediowane przez receptor AMPA, natomiast w stężeniach powyżej 30 μM hamuje aktywność tego receptora poprzez blokadę kanału sodowego [32]. Jest to o tyle istotne, że w niektórych miejscach mózgu (np. region CA1 hipokampa) aktywacja receptora NMDA przez glutaminian następuje wyłącznie po zniesieniu bloku magnezowego na skutek aktywacji receptora AMPA [33, 34]. Prawdopodobnie wspólne uwalnianie glutaminianu i cynku z zakończeń synaptycznych wiąże się z przesunięciem równowagi pobudzenia z receptorów NMDA na receptory AMPA oraz kainowe. Modulujący wpływ cynku w synapsie pobudzającej może być również związany z jego wpływem na glutaminianergiczne receptory metabotropowe mGluR I zwiększające aktywność receptora NMDA. Ustalono, że cynk – w stężeniach 10–30 μM – osłabia odpowiedź agonistów tych receptorów [5].

Poza mechanizmami związanymi z przekazywaniem glutaminianergicznym obniżenie poziomu cynku w organizmie może również w inny sposób brać udział w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych. W stanach niedoboru cynku może dochodzić do destabilizacji błon komórkowych, a co za tym idzie – do zaburzeń funkcji receptorów oraz transporterów błonowych. Ponadto deficyt cynku może wiązać się z upośledze-

niem transportu witaminy B12, co pociąga za sobą obniżenie jej poziomu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Cynk, podobnie jak miedź, jest niezbędnym pierwiastkiem warunkującym prawidłową aktywność beta-hydroksylazy dopaminowej, biorącej udział w syntezie noradrenaliny [35].

Istnieją liczne doniesienia wskazujące na obniżenie poziomu cynku u pacjentów z depresją. Już w 1983 roku opisano przypadek zaburzeń depresyjnych nawracających współwystępujących z obniżonym poziomem cynku w surowicy [36]. W przeprowadzonym w 1989 roku badaniu 31 osób cierpiących na depresję zaobserwowano znacząco niższy poziom osoczkowego cynku u depresyjnych kobiet, w porównaniu z kobietami z grupy kontrolnej. Nie znaleziono takiej zależności u mężczyzn [37]. McLoughlin i Hodge [35] przebadali osoczkowy poziom cynku u 14 pacjentów z pierwszorazowym rozpoznaniem epizodu depresyjnego. Uzyskane wyniki porównano z wynikami 14 zdrowych ochotników. Średnie stężenie osoczkowe cynku u pacjentów wyniosło 12,3 $\mu\text{M/l}$ i było znacząco niższe w porównaniu z grupą kontrolną (14,1 $\mu\text{M/l}$). U 9 pacjentów, u których dodatkowo powtórzono badanie krwi po osiągnięciu poprawy klinicznej, średni poziom cynku wzrósł do wartości zbliżonej do występującej w grupie kontrolnej (14,3 $\mu\text{M/l}$). W kolejnym badaniu przeprowadzonym wśród 35 pacjentów cierpiących na depresję oznaczano osoczkowy poziom cynku dwukrotnie – przed rozpoczęciem terapii i po uzyskaniu poprawy klinicznej. Ich wyniki porównano z wynikami 35 zdrowych ochotników. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie osoczkowego stężenia cynku pomiędzy badanymi grupami. Zaobserwowano jednak, iż poprawa kliniczna przyniosła wzrost poziomu cynku ze 107,62 ug/dl do 125,68 ug/dl [38]. W badaniu przeprowadzonym w 1994 r. przez Maesa i wsp. [39] poziom cynku w surowicy u pacjentów z rozpoznaniem depresji jednobiegunowej był znacząco niższy w porównaniu z grupą kontrolną (2,02 mg/l) i wykazywał zróżnicowanie w zależności od nasilenia epizodu depresyjnego (duża depresja z objawami melancholicznymi – 1,78, duża depresja bez objawów melancholicznych – 1,77, mała depresja – 1,89 mg/l). Wykazano również jego ujemną korelację z punktacją w Skali Hamiltona. Kolejne 2 badania Maesa i wsp. [40, 41] potwierdziły znacząco niższe, w porównaniu z grupami kontrolnymi, stężenie surowicowego cynku u pacjentów depresyjnych. Nie wykazano w nich jednak korelacji pomiędzy poziomem cynku a nasileniem depresji mierzonej za pomocą Skali Hamiltona, co może mieć związek z wysokim odsetkiem pacjentów z rozpoznaniem depresji lekoopornej w grupach objętych badaniem. Obniżenie poziomu cynku rejestrowane u pacjentów lekoopornych wykazuje większe nasilenie, w porównaniu z pacjentami dobrze reagującymi na leczenie, i stanowi czuły (79%) oraz specyficzny (93%) marker lekooporności. W przytoczonych badaniach efektywne leczenie przeciwdepresyjne nie powodowało wzrostu poziomu cynku do wartości typowych dla grup kontrolnych. Wyniki te pozostają w opozycji do badania polskiego, przeprowadzonego przez zespół pod kierunkiem Nowaka w 1999 roku [42]. W badaniu tym dokonano 3-krotnego pomiaru surowicowego poziomu cynku u 19 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej. Pomiarzy zostały przeprowadzone przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po 2 i 6 tygodniach jego kontynuacji. Uzyskane wyniki zostały porównane z wynikami 16 zdrowych ochotników. Przed rozpoczęciem terapii stężenie cynku we krwi u pacjentów

depresyjnych było o 12% niższe w porównaniu ze średnim poziomem uzyskanym w grupie kontrolnej (0,79 mg/l vs. 0,9 mg/l) i dodatnio skorelowane z nasileniem depresji mierzonym za pomocą Skali Hamiltona. Skuteczna terapia przeciwdepresyjna powodowała normalizację cynkemieii.

Obniżenie poziomu cynku w depresji teoretycznie może wynikać z trzech mechanizmów:

Po pierwsze, próbowano je tłumaczyć niedoborami żywieniowymi występującymi u pacjentów depresyjnych, prowadzącymi do zmniejszonej podaży cynku. Badania Maesa i wsp. [39] nie wykazały jednak korelacji pomiędzy obniżeniem się poziomu cynku w surowicy a spadkiem masy ciała czy też anoreksją. Ponadto nie stwierdza się w populacjach pacjentów depresyjnych zwiększonego odsetka przypadków niedoborów żywieniowych. Zwyczajnie żywieniowe osób cierpiących na depresję nie odbiegają od zwyczajów panujących w populacji osób zdrowych [43, 44].

Kolejnym wytłumaczeniem hipocynkemieii depresyjnej mogłaby być obserwowana w depresji hiperstymulacja osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz związana z nią hiperkortyzolemia. Hipotezę tę jednak podważać może badanie, w którym 48 pacjentom wykonano test supresji deksametazonowej, mierząc następnie poziom kortyzonu oraz cynku we krwi. Nie znaleziono różnic w cynkemieii pomiędzy osobami z dodatnim i ujemnym wynikiem testu deksametazonowego. Nie znaleziono również zależności pomiędzy poziomami cynku i kortyzonu we krwi [39].

Najbardziej przekonująca wydaje się koncepcja, według której spadek osoczowego poziomu cynku jest efektem uruchamiania się w trakcie depresji procesów zapalnych oraz reakcji ostrej fazy. Udowodniono, iż w przebiegu epizodu depresyjnego ma miejsce wzrost liczby aktywności makrofagów, zwiększenie się współczynnika limfocytów CD4/CD8, zwiększenie się wydzielania neopteryny oraz prostaglandyn, wzrost poziomu pozytywnych białek ostrej fazy (haptoglobiny, alfa-1-antytrypsyny, ceruloplazminy, kwaśnej alfa-1-glikoproteiny, białka c-reaktywnego, alfa-1-antyhymotrypsyny), spadek poziomu negatywnych białek ostrej fazy (albuminy, transferyny); wzrasta również poziom cytokin prozapalnych (głównie IL-1, IL-6, INF γ TNF α) [39, 40, 45–52]. W dotychczasowych badaniach wykazano dodatnią korelację obniżonego poziomu cynku ze spadkiem całkowitego poziomu protein, albuminy i transferyny oraz ujemną korelację ze wzrostem poziomu neopteryny, IL-6 i współczynnika CD4/CD8 [39, 46, 53]. Z powyższych danych wynika, iż obniżony poziom cynku w surowicy krwi osób chorych na depresję może, po pierwsze, wynikać ze spadku poziomu jego głównego transportera – albuminy, po drugie – może być efektem nadmiernego wychwytu cynku z krwiobiegu przez syntezowanie w wątrobie metalotioneiny. Zarówno spadek poziomu albumin, jak i synteza metalotionein są zjawiskami indukowanymi przez IL-1 oraz IL-6 [39].

Udział cynku w patofizjologii depresji widoczny jest również w badaniach na zwierzętach. Zaobserwowano, że u szczurów poddanych procedurze chronicznego, nieprzewidywalnego stresu, stanowiącej jeden z modeli doświadczalnych depresji, ma miejsce znaczące obniżenie się poziomu cynku we krwi. Hipocynkemia nie pojawia się jednak u zwierząt poddanych bulbektomii węchowej czy też chronicznemu łągodnemu

stresowi. Stosowanie u szczurów leków przeciwdepresyjnych oraz elektrowstrząsów wiąże się z wyraźnymi zmianami zawartości cynku w różnych częściach mózgu i w surowicy krwi. Przykładowo, citalopram powoduje wzrost cynkiemii o około 20%, czego nie obserwuje się w przypadku imipraminy oraz wstrząsów elektrycznych. Zarówno citalopram, jak i imipramina zwiększają o około 10% stężenie cynku w hipokampie. Znacznie wyższy, bo sięgający 30%, wzrost poziomu hipokampalnego cynku obserwuje się po elektrowstrząsach. Imipramina i citalopram powodują spadek poziomu cynku w przodomózgowiu, korze oraz mózdzku, podczas gdy rezultatem działania elektrowstrząsów jest sięgające około 11–15% zwiększenie się stężenia cynku w tych strukturach. Dotychczas nie znaleziono wzajemnych zależności pomiędzy poziomami cynku w surowicy i ośrodkowym układzie nerwowym [27, 54].

Wyniki licznych badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują istotną aktywność przeciwdepresyjną cynku. W teście wymuszonego pływania u myszy cynk podawany w postaci siarczanu cynku redukuje czas bezruchu w takim samym stopniu jak imipramina [55]. Identycznie silne działanie w tym teście wykazuje hydroasparaginian cynku. Co więcej, łączne podanie imipraminy oraz cynku w dawkach, w których substancje te podawane oddzielnie nie wykazują skuteczności w teście Porsolta, również powoduje znaczne skrócenie czasu bezruchu, co sugeruje potencjalizację działania przeciwdepresyjnego imipraminy przez cynk. Analogiczne zjawisko zaobserwowano łącząc cynk z citalopramem [56]. W doświadczeniach prowadzonych na szczurach wodorasparaginian cynku wykazał swoją znaczącą aktywność w teście Porsolta oraz teście bulbektomii węchowej [57]. Efektywność cynku w teście Porsolta u szczurów była pozytywnie skorelowana z jego stężeniem we krwi. Nie zaobserwowano rozwoju tolerancji na wyżej wymienione działania cynku [57].

W krakowskiej Klinice Psychiatrii Dorosłych prowadzone są obecnie badania nad rolą cynku jako potencjalizatora terapii przeciwdepresyjnej. W badaniu pilotażowym (randomizacja, podwójnie ślepa próba) obserwowano przez 12 tygodni 2 grupy pacjentów z rozpoznaniem depresji jednobiegunowej. Grupa badana (N=10) otrzymywała hydroasparaginian cynku (preparat Zincas Forte, 25 mg Zn²⁺ dziennie) i standardowe leczenie przeciwdepresyjne. Grupa kontrolna (N=10) zamiast cynku otrzymywała placebo. W grupie otrzymującej cynk, w porównaniu z grupą placebo, zaobserwowano istotną statystycznie, większą o 55%, redukcję punktacji HDRS w 6 i 12 tygodniu badania oraz istotną statystycznie, większą o 40%, redukcję punktacji BDI w 12 tygodniu obserwacji. Badanie to stanowi pierwsze doniesienie o potencjalnych korzyściach, jakie mogą wynikać z suplementacji standardowego leczenia przeciwdepresyjnego cynkiem. Zaobserwowane działanie cynku może mieć związek z modulacją przekaźnictwa glutamatergicznego i/lub wpływem na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej [58].

Wydaje się, iż udział cynku w etiologii i terapii depresji warty jest dalszych badań. Obiecująco rysują się możliwości wykorzystania cynku zarówno jako uzupełniającej terapii zaburzeń lękowych i depresyjnych, jak i markera stanu depresyjnego i/lub lekooporności.

Ó=rññél öcief á d'rñáilíçl ç níd'rđ'čč róólēñcáiuó írđórlíçé

Nñáld'čr'čl

Öcief çádrín nóúlnñáilíóç đíēü á eiaóē' öcč æēñrēc'íyđāç=lnējé d'ldlār=č, d'đciefčr'čl é ó=rññél á yñcíd'rñáilíçl róólēñcáiuó írđórlíçé. Nínñi' ic' iláinñrñi=ñññē öcief ná' çriú n' đr' aelíçlé ēññāi=čñēlíiúó d'ñcōid'rñiēiāç=lnēçō nčēđñiēiā, +rññi' nēçrāüārt'úçōñ' ír çrđñc'ió áld'đlññčč. Eđiēl nñāi, öcief iāērfārlñ d'đñcāiāld'đlññcāiē rēñcāiñññüç č rññčēlāçēfēlññiç'íiē rēñcāiñññüç á yēnd'ldcēlñrēüiúó ēiālē' ó ír cēāññiúó. Dññēlāiēl đlçōēüñrñü čññēlāiāriçé ír cēāññiúó öçrçüārtñ ír öfēñ, =ññi' öcief ēiēlñ öñēid' nū ālēññāçl rññcāld'đlññcāiúó đđl'd'rđñiā. Đđlāēiēlñr' nñññü' d'đlāērfārlñ iāñóçāliçl āiçēiēiē nā' çč írđórlíçé āiēlñññrçf öcief á d'rñi' öççēiēiāçč áld'đlññčč, r' nřçēl öçrçüārlñ ír đíēü yññāi' ēçēđiyēlēlñr' đ'đč ēl=liçč č āçrāiññçēl' áld'đlññcāiāi' yđ'čçīār.

Anteil der Zink in der Pathogenese und Therapie der affektiven Störungen

Zusammenfassung

Zink spielt eine wichtige Rolle in der Modulation der glutamatergischen Transmission, die in die Ätiopathogenese der affektiven Störungen engagiert ist. Der Mangel an Zink wird mit dem Auftreten zahlreicher psychopathologischer Symptome verbunden, die oft das Bild der Depression bilden. Um so mehr, zeigt Zink die antidepressive und angsthemmende Wirkung in den tierischen experimentellen Modellen. Die letzten Studienergebnisse auf Tieren zeigen, dass Zink die Wirkung der antidepressiven Mittel steigern kann. Der vorliegende Artikel ist eine Besprechung der möglichen Verbindung der Störungen der Homeostase von Zink in der Pathophysiologie der Depression und der Rolle dieses Elements in der Behandlung und Detektion der depressiven Episode.

Le rôle du zinc dans la pathogénie et la thérapie des troubles affectifs

Résumé

Le zinc joue le rôle important dans la modulation de transmission glutaminergique qui contribue aux troubles affectifs. Le manque du zinc se lie avec l'apparition de plusieurs symptômes psychopathologiques, surtout dépressifs. On note aussi son effet antidépresseur et antianxieux chez les animaux (expérimentations). Les résultats de dernières expérimentations sur les animaux démontrent que le zinc peut influencer sur l'effet thérapeutique des médicaments antidépresseurs. Cet article décrit la corrélation possible des troubles de l'homéostasie du zinc et des troubles affectifs ainsi que le rôle du zinc dans la thérapie de ces troubles.

Piśmiennictwo

1. Rzewuska M. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: PZWL; 2003, s. 257–258.
2. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej*. Bielsko-Biała: α – medica press; 2003, s. 23–25.
3. Skolnick P, Legutko B, Xia LI, Bymaster FP. *Current perspectives on the development of non-biogenic amine-based antidepressants*. Pharmacol. Res. 2001; 43: 411–423.
4. Trullas R, Skolnick P. *Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions*. Eur. J. Pharmacol. 1990; 185: 1–10.
5. Pałucha A, Pilec A. *Układ glutaminianergiczny – interakcja z cynkiem*. W: Nowak G, red. *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Kraków: Instytut Farmakologii PAN; 2001, s. 39–55.

6. Yamakura T, Shimoji K. *Subunit – and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel*. Progr. Neurobiol. 1999; 59: 279–298.
7. Bleakman D, Lodge D. *Neuropharmacology of AMPA and kainate receptors*. Neuropsychopharmacol 1998; 37: 1187–1204.
8. Chittajalu R, Braithwaite SP, Clarke VRJ, Henley JM. *Kainate receptors: subunits synaptic localization and function*. Trends. Pharmacol. Sc. 1999; 20: 26–35.
9. Nakanishi S. *Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain functions*. Science 1992; 258: 597–603.
10. Sladeczek F, Pin JP, Recasens M, Bockaert J, Weiss S. *Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurons*. Nature 1985; 325: 531–533.
11. Płażnik A. *Aminokwasy pobudzające – rola w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego*. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: PZWŁ; 1996, s. 103–112.
12. Płażnik A. *Effects of antagonists at the NMDA receptor complex in two models of anxiety*. Eur. J. Neuropsychopharmacol. 1994; 4: 503–523.
13. Kleinschmidt A, Bear MF, Singer W. *Blockade of NMDA receptors disrupts experience dependent plasticity of kitten striate complex*. Science 1987; 238: 355.
14. Danysz W, Płażnik A. *Aminokwasy pobudzające – ocean perspektyw terapeutycznych*. Pol. Tyg. Lek. 1991; 46: 628.
15. Willets RL, Leander JD. *The behavioral pharmacology of NMDA receptor antagonists*. Trends Pharmacol. Sc. 1990; 11: 432.
16. Toru M, Kurumaji A, Ishimaru M. *Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research*. Life Sc. 1994; 55: 1629–1683.
17. Scatton B. *Excitatory amino acid receptor antagonists: a novel treatment for ischaemic cerebrovascular diseases*. Life Sc. 1994; 55: 2115.
18. Carter AJ. *Glycine antagonists: regulation of the NMDA receptor channel complex by the strychninesensitive glycine site*. Drugs Fut. 1992; 17: 595.
19. Cunningham MD, Ferkany JW, Enna S. *Excitatory amino acid receptors: a gallery of new targets for pharmacological intervention*. Life Sc. 1993; 54: 135.
20. Harkin A, Nally R, Kelly JP, Leonard BE. *Effects of reboxetine and sertraline treatments alone and in combination on the binding properties of cortical NMDA and beta 1-adrenergic receptors in an animal model of depression*. J. Neural. Transm. 2000; 107: 1227–1231.
21. Nowak G, Trullas R, Laser RT, Skolnick P, Paul IA. *Adaptative changes in the N-methyl-D-aspartate-receptor complex after chronic treatment with imipramine and 1-aminocyclopropanecarboxylic amid*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993; 265:1380–1386.
22. Paul IA, Layer RT, Skolnick P, Nowak G. *Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock of imipramine*. Eur. J. Pharmacol. 1993; 247: 305–311.
23. Paul IA, Nowak G, Layer RT, Popik P, Skolnick P. *Adaptation of the N-methyl-D-aspartate receptor complex following chronic antidepressant treatments*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 269: 95–102.
24. Nowak G, Legutko B, Skolnick P, Popik P. *Adaptation of cortical NMDA receptors by chronic treatment with specific serotonin reuptake inhibitors*. Eur. J. Pharmacol. 1998; 342: 367–370.
25. Skolnick P. *Antidepressant for new millennium*. Eur. J. Pharmacol. 1999; 375: 31–40.
26. Nowak G, Ossowska G, Jopek R, Papp M. *Strychnine-insensitive glycine NMDA sites are altered in two stress models of depression*. Pol. J. Pharmacol. 1998; 50: 365–369.
27. Krocza B, Nowak G. *Rola cynku w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Implikacje terapeutyczne*. W: Nowak G, red. *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Kraków: Instytut Farmakologii. Polska Akademia Nauk; 2001, s. 91–109.

28. Pilc A, Klodzinska A, Nowak G. *A role for glutamate in the treatment of anxiety and depression: focus on group I metabotropic glutamate (mGlu) receptors*. *Drugs Fut.* 2002; 27(8): 753–763.
29. Schlegel-Zawadzka M. *Cynk: źródła, biodostępność, metabolizm, preparaty cynku*. W: Nowak G, red. *Cynk w fizjologii oraz patofizjologii i terapii depresji*. Kraków: Instytut Farmakologii. Polska Akademia Nauk; 2001, s. 7–26.
30. Solomons NW. *Zinc and copper*. W: Shils ME, Young VR, red. *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988, s. 238–262.
31. Hambidge M. *Human zinc deficiency*. *J. Nutr.* 2000; 130: 1344–1349.
32. Smart TG, Xie X, Krishek BJ. *Modulation of inhibitory and excitatory amino acid receptor ion channels by zinc*. *Progr. Neurobiol.* 1994; 42: 393–341.
33. Danysz W, Zajaczkowski W, Parsons C. *Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands*. *Behav. Pharmacol.* 1995; 6: 455–474.
34. Danysz W, Parsons C. *Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications*. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50: 597–664.
35. McLoughlin IJ, Hodge JS. *Zinc in depressive disorder*. *Acta Psychiatr. Scand.* 1990; 82: 451–453.
36. Hansen CR, Malecha M, Mackenzie TB, Kroll J. *Copper and zinc deficiencies in association with depression and neurological findings*. *Biol. Psychiatry* 1983; 18: 395–401.
37. Manser WW, Khan MA, Hazan KZ. *Trace elements studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders*. *J. Pakistan Med. Assoc.* 1989; 39: 269–274.
38. Narang RL, Gupta KR., Narang AP, Singh R. *Levels of cooper and zinc in depression*. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 1991; 35: 272–274.
39. Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt P, Cosyns P, De Broe ME. *Hipozincemia in depression*. *J. Affect. Disord.* 1994; 31: 135–140.
40. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY, Altamura C. *Lower serum zinc in major depression is a sensitive marker of treatment resistance and of the immune/inflammatory response in that illness*. *Biol. Psychiatry* 1997; 42: 269–274.
41. Maes M, De Vos N, Demeds P, Wauters A, Neels H. *Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins*. *J. Affect. Disord.* 1999; 56: 189–194.
42. Nowak G, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Schlegel Zawadzka M. *Serum trace elements in animal models and human depression. Part 1. Zinc*. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exper.* 1999; 14: 83–86.
43. Maes M, Vandewoude M, Scharpe S, De Clerck L, Stevens W, Lepoutre L, Schotte C. *Anthropometric and biochemical assessment of the nutritional state in depression: evidence for lower visceral protein plasma levels in depression*. *J. Affect. Disord.* 1991; 23: 25–33.
44. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D: *Zwyczajne żywieniowe a zawartość cynku we krwi u pacjentów w chorobach afektywnych. Badanie wstępne*. *Żywnienie Człow. Metabol.* 2000; supl. XXVII: 216–219.
45. Mülle N, Hofschuster E, Ackenheil M, Mempel W, Eckstein R. *Investigations of the cellular immunity during depression and the free interval: evidence for an immune activation in affective psychosis*. *Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1993; 17: 713–730.
46. Maes M. *The immune pathophysiology of major depression*. W: Honig A, van Praag HM. *Depression: neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Chichester: John Wiley; 1997, s. 197–215.
47. Sluzewska A, Rybakowski J, Bosmans E, Sobieska M, Berghmans R, Maes M, Wiktorowicz K. *Indicators of immune activation in major depression*. *Psychiatry Res.* 1996; 64: 161–167.
48. Perini GI, Zara M, Carraro C, Tosin C, Gava F, Santucci MG, Valverde S, Defranchis G. *Psychoimmunoendocrine effects of panic disorder*. *Hum. Psychopharmacol.* 1995; 10: 461–465.

49. Seidel A, Arolt V, Hunstiger M, Rink L, Behnisch A, Kirchner H. *Cytokine production and serum proteins in depression*. Scand. J. Immunol. 1995; 41: 534–538.
50. Joyce PR, Hawes CR, Mulder RT, Sellman JD, Wilson DA, Boswell DR. *Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression*. Biol. Psychiatry 1992; 32: 1035–1041.
51. Maes M, Scharpe S, van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, Suy E. *Higher a 1-antitripsin, haptoglobin, coeruloplasmin, and lower retinol binding protein plasma levels during depression: Further evidence for existence of an inflammatory response during that illness*. J. Affect. Disord. 1992; 24: 183–192.
52. Song C, Dinan T, Leonard BE. *Changes in immunoglobulin, complement and acute phase protein levels in the depressed patients and normal controls*. J. Affect. Disord. 1994; 30: 283–288.
53. Maes M, Bosmans E, De Joungh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. *Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression*. Cytokine 1997; 9: 853–858.
54. Nowak G, Schlegel-Zawadzka M. *Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment*. Part I. Zinc. Biol. Trace Elem. Res. 1999; 67: 85–92.
55. Krocza B, Zięba A, Dudek D, Pilc A, Nowak G. *Zinc exhibits an antidepressant-like effect in the forced swimming test in mice*. Pol. J. Pharmacol. 2000; 52: 403–406.
56. Szewczyk B, Branski P, Wieronska JM, Palucha A, Pilc A, Nowak G. *Interaction of zinc with antidepressants in the forced swimming test in mice*. Pol. J. Pharmacol. 2002; 54: 681–685.
57. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A, Sadlik K, Piekoszewski W. *Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats*. Brain Res. Bull. 2003; 61: 159–164.
58. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zięba A, Pilc A. *Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy In unipolar depression: a preliminary placebo-controlled study*. Pol. J. Pharmacol. 2003; 55(6): 1143–1147.

Otrzymano: 28.09.2004

Zrecenzowano: 24.11.2004

Przyjęto do druku: 11.04.2004

Adres: Marcin Siwek
Klinika Psychiatrii Dorosłych CM
UJ
Oddział Leczenia Depresji

