

Procesy pro- i antyoksydacyjne u osób chorych na schizofrenię z objawami późnych dyskinez*

Pro- and antioxidant processes in schizophrenics with tardive dyskinesia

Piotr Gałęcki¹, Tadeusz Pietras², Antoni Florkowski¹

¹ Klinika Psychiatrii i Zaburzeń Nerwicowych z Oddziałem Interwencji Kryzysowych UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Florkowski

² Klinika Pneumonologii i Alergologii UM w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Górski

Summary

Central nervous system diseases are connected with the production of an increased amount of reactive oxygen species. Decreased antioxidant activity is considered as one of the causes of tardive dyskinesia (TD) in schizophrenic patients in a prolonged neuroleptic treatment course.

Aim. Evaluation of superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase activity as well as lipid peroxidation by TBARS saturation in blood platelets in schizophrenic patients with or without tardive dyskinesia symptoms.

Method. 84 paranoid schizophrenic patients took part in the study, 40 of them with TD symptoms. The groups were comparative in clinical and demographic terms. Indication of TBARS in blood platelets was performed by the Placed and coop method. GSH-Px activity was indicated by the Little and O'Brien method. CAT activity was indicated according to the Beers and coop method. CuZnSOD activity in blood platelets was indicated by the Mirsa and Fridovich method.

Results. CuZnSOD activity in schizophrenic patients without TD is 820.23 and accordingly 710.75 U/g in TD symptoms patients and it is statistical essential. TBARS for patients with TD is 1.06 and accordingly without TD it is 0.92 $\mu\text{mol}/10^9$, the difference is statistically essential. For groups with and without TD CAT activity is accordingly 19.87 and 17.93 U/g. For groups with and without TD GSH-Px is accordingly 32.30 and 30.48 U/g.

Conclusions. schizophrenic patients with TD symptoms have lower CuZnSOD activity and higher concentration of TBARS in platelets than patients without TD. CAT activity is higher in patients with TD symptoms. CuZnSOD activity and concentration of TBARS are in correlation with age in both studied groups.

Słowa klucze: schizofrenia, późne dyskinezy, stres oksydacyjny

Key words: schizophrenia, tardive dyskinesia, oxidative stress

* Praca finansowana przez UM w Łodzi – prace własne, nr 502-15-387.

Wstęp

Późne dyskinezy (tardive dyskinesia – TD) są objawami pozapiramidowymi pojawiającymi się w trakcie wieloletniego leczenia neuroleptykami. TD występują u 20% osób, które przewlekłe przyjmują neuroleptyki [1]. TD mogą współwystępować z innymi dysfunkcjami z zakresu układu pozapiramidowego, takimi jak objawy parkinsonowskie czy dystonie [2, 3]. Istnieje kilka hipotez wyjaśniających powstawanie TD. Wiele z nich koncentruje się na roli układów neuroprzebieżnikowych i funkcji stresu oksydacyjnego w patogenezie objawów pozapiramidowych [4, 5, 6, 7]. Hipoteza „wolnorodnikowa” powstawania TD została sformułowana dzięki obserwacji występowania ruchów podobnych do TD u osób starszych nieleczonych neuroleptykami i niechorujących na schizofrenię [8]. W kontekście tej hipotezy interesujące wydaje się pytanie, czy osoby chore na schizofrenię z towarzyszącymi późnymi dyskinezami różnią się pod względem aktywności enzymów antyoksydacyjnych od osób chorujących na schizofrenię bez objawów z zakresu układu pozapiramidowego.

Przedziały komórkowe i pozakomórkowe wyposażone są w system ochraniający przed uszkodzeniami wolnorodnikowymi. W jego skład wchodzi nieenzymatyczne „zmiatacze” reaktywnych form tlenu (reactive oxygen species – ROS), takie jak: białka sekwestrujące metale, tokoferol, kwas askorbinowy, glutation oraz enzymy antyoksydacyjne. Wśród enzymów antyoksydacyjnych ważne znaczenie mają dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase – SOD), katalaza (catalase – CAT) oraz peroksydaza glutationowa (glutathione peroxidase – GSH-Px). U człowieka występują trzy izoenzymy SOD: cytosolowa, zawierająca miedź i cynk, w centrum aktywnym (CuZn-SOD), mitochondrialna z manganem, w centrum cząsteczki enzymu (MnSOD), oraz pozakomórkowa SOD (ECSOD) również zawierająca miedź i cynk [9, 10]. Krwinki płytkowe wykorzystywano w badaniach naukowych wielokrotnie, zarówno do oceny parametrów stresu oksydacyjnego w chorobach ośrodkowego układu nerwowego, jak i do poznawania molekularnych mechanizmów działania leków stosowanych w terapii psychiatrycznej [11, 12, 13, 14].

Cel pracy

W pracy podjęto próbę oceny aktywności CuZnSOD, CAT, GSH-Px oraz poziomu peroksydacji lipidów poprzez pomiar stężenia związków tiobarbiturozależnych (TBARS) w płytkach krwi u osób chorych na schizofrenię z obecnością późnych dyskinez i u chorych bez towarzyszących objawów pozapiramidowych. Sformułowano następujące pytania badawcze:

- Czy w trombocytach krwi obwodowej u chorych mających późne dyskinezy aktywność enzymów antyoksydacyjnych różni się od aktywności mierzonej u ludzi chorych bez objawów pozapiramidowych?
- Czy stwierdza się różnicę w stężeniu TBARS w płytkach krwi pomiędzy badanymi grupami?

Materiał i metody

W badaniu uczestniczyły 84 osoby chore na schizofrenię paranoidalną, leczone w Klinice Psychiatrii i Zaburzeń Nerwicowych z Oddziałem Interwencji Kryzysowych

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Rozpoznanie postawiono zgodnie z kryteriami *Klasyfikacji zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania ICD-10* [15], niezależnie przez dwóch lekarzy psychiatrów. Objawy późnych dyskinez występowały u 40 osób. Charakterystykę socjodemograficzną i kliniczną badanych grup przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów chorych na schizofrenię z późnymi dyskinezami i bez późnych dyskinez

Badana grupa	Pacjenci z objawami późnych dyskinez N = 40	Pacjenci bez objawów późnych dyskinez N = 44
Płeć (K/M)	5/35	7/37
Wiek (lata)	52,3±9,2	51,8±8,5
Wiek zachorowania (lata)	23,5±5,0	24,2±5,2
Długość trwania choroby (lata)	32,2±11,3	31,1±10,2
Wiek pierwszej dawki neuroleptyku (lata)	24,1±5,1	24,5±4,9
Aktualna dawka neuroleptyku (ekwiwalent chlorpromazyny)	320,1±156,3	335,3±147,7
Wywiad w kierunku chorób psychicznych w rodzinie (tak/nie)	15/25	15/27
Wynik skali AIMS	5,5±3,1	X
Wynik skali PANSS: P/N/G	26,5±5,1/21,3±4,2/40,2±11,2	23,8±7,2/18,9±5,3/41,5±12,8

Oceny klinicznej dokonano stosując skalę PANSS, natomiast nasilenie późnych dyskinez oceniano za pomocą skali AIMS [16, 17]. U badanych osób wykluczono obecność uzależnienia od alkoholu lub od innych substancji oraz nie stwierdzono padaczki. Z badań wyłączono także osoby z klinicznymi objawami ciężkich chorób ogólnoustrojowych, takich jak choroby nerek, serca, ciężkie nadciśnienie, nadczynność tarczycy, choroby autoimmunologiczne, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, niewydolność wątroby, cukrzyca, przebyta choroba nowotworowa oraz dna moczanowa. Osoby biorące udział w badaniu w ciągu 7 dni poprzedzających pobranie krwi nie przyjmowały takich leków, jak aspiryna, tymoleptyki czy antybiotyki. Również nie przechodziły infekcji układu oddechowego lub moczowego, oraz nie gorączkowały.

Krew od badanych osób pobierano z żyły łokciowej do probówek z antykoagulantem (EDTA). Oznaczanie TBARS w trombocytach dokonywano metodą Placera i wsp.[18]. GSH-Px oznaczano metodą Little i O'Brien [19]. Aktywność CAT

w krwinkach płytkowych oznaczano według metody Beersa i Sizera [20]. Aktywność CuZnSOD w krwinkach płytkowych oznaczano metodą Misry i Fridovich [21].

Obliczenia statystyczne wykonano na komputerze typu IBM PC, wykorzystując pakiet zautomatyzowanej analizy statystycznej Statistica 5,1 PL (SN:SP8018052912G5). Istotność statystyczną oznaczono dla $p < 0,05$. Na badanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, decyzją nr RNN/76/03/KB.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tabeli 2.

Korelacje wybranych wskaźników socjodemograficznych, wyników skal klinicznych i otrzymanych wyników badanych parametrów przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 2

Wyniki ocenianych parametrów stresu oksydacyjnego u osób chorych na schizofrenię z objawami lub bez objawów późnych dyskinez

	Pacjenci z późnymi dyskinezami Średnia/odch. stan.	Pacjenci bez późnych dyskinez Średnia/odch. stan.	Analiza statystyczna
CuZnSOD (U/g)	710,75/142,68	820,23/146,38	t=2,979/p<0,05
CAT (UB/g)	19,87/2,46	17,93/3,93	t=2,302/p<0,05
GSH-Px (U/g)	32,30/7,01	30,48/8,15	t=1,491/p>0,05
TBARS (nmol/10 ⁹)	1,06/0,20	0,92/0,17	t=3,401/p<0,01

Tabela 3

Korelacje pomiędzy wynikami pomiaru aktywności enzymów antyoksydacyjnych i stężenia TBARS a wynikami skal klinicznych

Chorzy na schizofrenię z objawami późnych dyskinez									
	Wiek	Wiek zachorowania	Długość trwania choroby	Wiek pierwszej dawki neuroleptyku	Aktualna dawka neuroleptyku	AIMS	PANSS		
							P	N	G
CuZnSOD	-0,36*	-0,03	-0,16	-0,10	-0,12	-0,25	0,04	-0,01	-0,11
CAT	0,17	0,01	0,07	0,02	0,07	0,21	0,04	0,0	0,03
GSH-Px	0,05	0,11	0,09	0,07	-0,03	0,09	0,02	-0,01	0,07
TBARS	0,37*	0,08	0,18	0,06	0,16	0,26	0,02	0,06	0,02
Chorzy na schizofrenię bez objawów późnych dyskinez									
CuZnSOD	-0,35*	-0,07	-0,14	-0,09	-0,11	X	0,07	0,03	0,02
CAT	0,19	0,03	0,06	-0,02	0,02	X	-0,02	0,05	0,01
GSH-Px	0,09	0,06	0,07	0,07	0,01	X	0,03	-0,02	0,0
TBARS	0,38*	0,09	0,21	0,10	0,13	X	0,06	0,06	0,04

*p<0,05

Omówienie

W wielu chorobach neurodegeneracyjnych (otępienia, choroba Parkinsona, stwardnienie zanikowe boczne) i autoimmunologicznych (stwardnienie rozsiane) reaktywne formy tlenu są ważnym elementem patogenezy zmian degeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego [22, 23]. Jądra podstawy są w szczególności narażone na oksydacyjne uszkodzenie ze względu na intensywny metabolizm tlenowy, wysokie stężenie dopaminy i dużą zawartość żelaza [24]. Stosowanie neuroleptyków indukuje wytwarzanie dopaminy w prążkowie i pośrednio nasila stres oksydacyjny [25]. Żelazo dwuwartościowe wchodzi w reakcję z ROS (reakcja Fentona) katalizuje powstawanie szczególnie toksycznego rodnika hydroksylowego inicjującego proces peroksydacji lipidów [26].

W latach osiemdziesiątych zwrócono również uwagę, że wielu chorobom psychicznym towarzyszą dyskretne zmiany anatomiczne struktury mózgowia, które są związane z zaburzonym rozwojem ośrodkowego układu nerwowego (hipoteza neurorozwojowa schizofrenii) [27]. Przyjęcie perspektywy badawczej paradygmatu neurorozwojowej schizofrenii zwróciło uwagę na udział apoptozy w patogenezie schizofrenii i na rolę stresu oksydacyjnego jako potencjalnego źródła uszkodzenia mózgowia [28, 29]. Wielokrotnie wykazano, że stężenie związków tiobarbiturozależnych u osób chorych na schizofrenię jest większe niż u osób zdrowych [30, 31, 32]. Arvindakshan i wsp. [33] stwierdzili, że istnieje dodatnia korelacja między stężeniem TBARS w surowicy a ciężkością objawów psychotycznych u pacjentów chorych na schizofrenię paranoidalną. Zaobserwowana przez nas różnica w stężeniu TBARS pomiędzy badanymi grupami świadczy pośrednio o większym nasileniu uszkodzenia tkanek u chorych z obecnością późnych dyskinez, w porównaniu z chorymi bez objawów pozapiramidowych. Podkreślić należy jednak, że TBARS są mało czułym i mało specyficznym markerem oksydacyjnego uszkodzenia tkanek, zaobserwowanie zatem różnicy w ich stężeniu ma wyłącznie pewną wartość heurystyczną, a nie diagnostyczną lub patogenną. Należy podkreślić, że oznaczanie stężenia TBARS jest powszechną procedurą badawczą, jednak interpretacja uzyskanych wyników pozwala zaobserwować jedynie kierunek zmian i nie powinna prowadzić do wysnuwania zbyt daleko idących wniosków, co podkreślił Janero [34].

Zaobserwowana przez nas różnica w aktywności dysmutazy cynkowo-miedziowej świadczy o zmniejszonym potencjale antyoksydacyjnym u osób z późnymi dyskinezami. CuZnSOD jest „pierwszym” enzymem obrony tkanek przed reaktywnymi postaciami tlenu. Enzym ten daje początek ciągowi reakcji, w których anionorodnik ponadtlenkowy (O_2^-), a następnie nadtlenek wodoru (H_2O_2) wykorzystywane są jako substraty, i prowadzi do inaktywacji najbardziej toksycznego z grupy ROS, jakim jest rodnik hydroksylowy (OH) [35]. W wielu niezależnych ośrodkach badawczych zwrócono uwagę na obniżenie się aktywności CuZnSOD u osób chorych na schizofrenię [36, 37]. Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że aktywność dysmutazy cynkowo-miedziowej nie wraca do poziomu aktywności w grupie kontrolnej nawet po zastosowaniu neuroleptyków i po uzyskaniu pełnej remisji klinicznej [38]. Można zatem wysnuć tezę, że obniżona aktywność CuZnSOD jest jednym z czynników

ryzyka zmian neurorozwojowych doprowadzających do manifestacji klinicznej pod postacią procesu schizofrenicznego. Te same procesy, które w okresie prenatalnym i w okresie dojrzewania doprowadzają do zmian neurorozwojowych, u osób starszych są przyczyną zmian neurodegeneracyjnych układu pozapiramidowego. Manifestuje się to klinicznie obecnością późnych dyskinez.

Parikh i wsp. [39] porównali wpływ wybranych neuroleptyków na aktywność CuZnSOD. Największy potencjał prooksydacyjny wykazano dla haloperidolu, najmniejszy zaś dla olanzapiny. Przewlekłe leczenie typowymi neuroleptykami (flufenazyna, haloperidol, perfenazyna) powodowało u szczurów spadek liczby neuronów w prążkowie o 10%–20% w stosunku do wartości wyjściowej [40]. Nawet jednorazowe podanie szczurom haloperidolu skutkowało apoptozą głównie w drogach prążkowiego-gałkowych i nigrostriatalnych [41]. Badania Qing i wsp. [42] oraz Zhanga i wsp. [43] wykazały, że neuroleptyki atypowe, głównie olanzapina, wpływają w mniejszym stopniu na równowagę utleniacze/antyutleniacze, w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi [42, 43]. Wspomniana olanzapina według Weia i wsp. [44] posiada dodatkowe działanie antyoksydacyjne, wzmagając indukcję genu dla dysmutazy manganowej, która chroni mitochondria przed szkodliwym działaniem ROS. Neuroleptyki klasyczne hamują dodatkowo kompleks I łańcucha oddechowego (NADH dehydrogenazę), zwiększając wytwarzanie reaktywnych form tlenu w mitochondriach, co wtórnie indukuje apoptozę i uszkodzenie mózgowia [45]. Uszkodzone mitochondria wydzielają do cytoplazmy czynniki proapoptogenne, w tym cytochrom C [46]. Powstanie zatem objawów pozapiramidowych nie może być tłumaczone wyłącznie blokadą receptorów dopaminowych. Brown i wsp. [47] zwrócili szczególną uwagę na aktywność antyoksydacyjną u chorych na schizofrenię w zależności od obecności lub braku objawów TD. Donieśli o znacznym obniżeniu się aktywności CuZnSOD u osób z TD, w porównaniu z chorymi na schizofrenię, lecz bez objawów pozapiramidowych. Potwierdzają to nasze wcześniejsze i obecne badania [48]. Szczególnie interesujące są obserwacje Zhanga i wsp. [49], którzy wykazali ujemną korelację między aktywnością dysmutazy w surowicy a wynikiem w skali AIMS. Nasze wyniki nie potwierdzają takiej zależności.

W naszych badaniach wykazaliśmy nieznacznie większą aktywność katalazy u pacjentów z późnymi dyskinezami w porównaniu z osobami bez objawów pozapiramidowych. CAT jest enzymem peroksysomalnym rozkładającym nadtlenuki, w tym nadtlenek wodoru. Powstaje on w wyniku katalizacji SOD, i w reakcjach katalizowanych przez liczne oksydazy i oksygenazy. Ważnym źródłem nadtlenu wodoru w ośrodkowym układzie nerwowym są procesy autooksydacji amin katecholowych. Obserwowany wzrost aktywności CAT w grupie osób z objawami pozapiramidowymi jest, być może, związany z adaptacyjnymi zmianami na poziomie ekspresji genów kodujących enzymy antyoksydacyjne [50].

W naszych badaniach peroksydaza glutationowa nie różniła się u osób z obu badanych grup. Opublikowano prace opisujące zarówno zmniejszenie się aktywności tego enzymu, jak i brak istotnych różnic w jego aktywności pomiędzy chorymi na schizofrenię z objawami pozapiramidowymi i bez obecności TD. GSH-Px nie ma tak kluczowej roli w ochronie przed ROS, jak SOD, stąd być może brak obserwowanych

różnic. Zarówno u osób z TD, jak i bez objawów pozapiramidowych aktywność CuZn-SOD korelowała ujemnie z wiekiem (tabela 3). Stężenie TBARS korelowało dodatnio, w obu grupach, z wiekiem badanych osób. Sohal i wsp. [51] stwierdzili, że długość życia u wielu gatunków zależy od aktywności SOD. Być może starzenie się związane jest ze zmniejszeniem aktywności SOD z następczym nasileniem peroksydacji lipidów, co odzwierciedla wzrost stężenia TBARS u osób starszych.

Wnioski

1. Chorzy na schizofrenię z objawami późnych dyskinez mają niższą aktywność dysmutazy cynkowo-miedziowej i wyższe stężenie związków tiobarbiturozależnych w płytkach krwi w porównaniu z osobami bez objawów pozapiramidowych.
2. Aktywność katalazy w płytkach krwi jest wyższa u pacjentów z objawami późnych dyskinez.
3. Aktywność dysmutazy cynkowo-miedziowej obniża się, natomiast stężenie związków tiobarbiturozależnych wzrasta wraz z wiekiem u osób chorych na schizofrenię.
4. Aktywność peroksydazy glutationowej w trombocytach nie różni się u pacjentów z objawami późnych dyskinez i bez objawów pozapiramidowych w przebiegu schizofrenii.

Про и антиоксидационные процессы у больных шизофренией с симптомами поздних дискинезов

Содержание

Многим болезням центральной нервной системы сопутствует увеличенная продукция реактивных форм кислорода. В настоящее время считается, что повреждение свободных радикалов связано с низкой активностью аутоокислителей в центральной нервной системе. Это обстоятельство является одной из причин появления поздних дискинезов (ПД) у больных шизофренией в течение многолетнего лечения нейролептиками.

Задание. Предпринята проба оценки активности свёрхкислородной дисмутазы (CuZnSOD), катализа (КАТ), глутатионовой пероксидазы (GSH-Px), а также процесса пероксидации липидов в тромбоцитах крови у больных шизофренией с симптомами или без них поздних дискинезов.

Методы. В исследовании приняло участие 84 больных параноидной шизофренией, в том числе 40 с симптомами поздних дискинезов. Обе группы были сравнимыми с клинической точки зрения и демографии. Активность GSH-Px была определена методом Литтля и О'Брайна, активность КАТ по методу Бирса и сотр. а активность CuZnSOD в тромбоцитах крови была обозначена по методу Мисра и Фридович. Продукты пероксидации липидов определены при помощи измерения концентрации тиobarbitуро-зависимых соединений (TBARS) в тромбоцитах по методу Плацера и сотр.

Результаты. Активность CuZnSOD у больных без поздних дискинезов равнялась 823,23 U_g, тогда как в группе больных с такими симптомами 713,75 (p<0,05). Концентрация TBARS у больных с ПД равнялась 1,06, тогда как в группе без ПД была равной 90,92 ммоль (10⁹, p<0,05). Активность КАТ была более высокой в группе с симптомами ПД (p<0,05). Активность не отличалась между обеими группами больных.

Выводы. Больные шизофренией с симптомами поздних дискинезов характеризуются низкой активностью CuZnSOD и высшей концентрацией TBARS в тромбоцитах крови в

сравнение с больными без поздних дискинезов. Больные с такими симптомами обладают высшей активностью КАТ. Активность CuZnSOD и концентрация TBARS коррелирует с возрастом обеих исследованных групп.

Pro- und Antioxidationsprozesse bei Schizophrenen mit Symptomen von späten Dyskinesen

Zusammenfassung

Viele Krankheiten des zentralen Nervensystems begleitet eine erhöhte Bildung der reaktiven Sauerstoffformen. Man behauptet, dass die freiradikale Verletzung, die mit der niedrigen Aktivität der Antioxidante im ZNS verbunden ist, eine der Ursachen der Entstehung der späten Dyskinesen (TD) bei Schizophrenen im Verlauf der mehrjährigen Behandlung mit Neuroleptika ist.

Ziel. Die Beurteilung der Aktivität der hyperoxidalen Dismutase (CuZnSOD), Katalase (CAT), Glutathionperoxidase (GSH-Px) und des Prozesses der Lipidperoxidation in Blutplättchen bei Schizophrenen mit Symptomen oder ohne Symptome der späten Dyskinesen.

Methode. An der Studie nahmen 84 Kranke an paranoider Schizophrenie teil, darunter 40 mit Symptomen der späten Dyskinesen. Die beiden Gruppen waren in klinischer und demographischer Hinsicht vergleichbar. Die GSH-Px - Aktivität wurde mit der Little und O'Brien Methode markiert, die CAT - Aktivität mit der Beers und Ges. - Methode, die CuZnSOD - Aktivität in Blutplättchen mit der Mirsa und Fridovich - Methode. Die Produkte der Lipidperoxidation wurden durch die Messung der Konzentration der thiobarbiturabhängigen Verbindungen (TBARS) in Thrombozyten mit Hilfe der Methode von Placer und Ges. markiert.

Ergebnisse. Die CuZnSOD - Aktivität bei Kranken ohne TD betrug 820,23 U/g, und in der Gruppe mit TD Symptomen 710,75 ($p < 0,05$). Die TBARS - Konzentration bei den Kranken mit TD betrug 1,06, und in der Gruppe ohne TD 0,92 nmol/10 ($p < 0,05$). Die CAT - Aktivität war höher in der Gruppe mit TD - Symptomen ($p < 0,05$). Die GSH-Px - Aktivität unterschied sich in den beiden untersuchten Gruppen nicht.

Schlussfolgerungen. Die Schizophrenen mit Symptomen von späten Dyskinesen charakterisieren sich mit einer niedrigeren Aktivität von CuZnSOD und mit einer höheren Konzentration von TBARS in Blutplättchen im Vergleich mit den Personen ohne späte Dyskinesen. Die Kranken mit TD zeigen eine höhere Aktivität von CAT. Die Aktivität von CuZnSOD und die TBARS Konzentration korreliert mit dem Alter in beiden untersuchten Gruppen.

Les processus pro et antioxydants chez les schizophrènes avec les symptômes de la dyskinesie tardive

Résumé

Plusieurs troubles du central système nerveux entraînent la production augmentée de l'oxygène réactif. On croit que les troubles liés avec l'activité des antioxydants causent la dyskinesie tardive chez les schizophrènes continuant la longue thérapie des neuroleptiques.

Objectif. Estimation de l'activité de: dismutase superoxyde (CuZnSOD), catalase (CAT), peroxydase glutathione (GSH-Px) et de la peroxydase des lipides (TBARS) des schizophrènes.

Méthode. On examine 84 schizophrènes (schizophrénie paranoïde) dont 40 souffrent des dyskinesies tardives. Les deux groupes se ressemblent quant aux caractéristiques démographiques et cliniques. Pour mesurer: activité de GSH-Px - on profite de la méthode de Little et O'Brien; de CAT - on utilise méthode de Beers et collaborateurs; de CuZnSOD des plaques de sang - méthode de Mirsa et Fridovich, de TBARS - avec la méthode de Placer et collab.

Résultats. Activité de CuZnSOD des patients sans les dyskinesies tardives (TD) = 820,23 U/g, dans le groupe avec TD = 710,75 ($p < 0,05$). La concentration TBARS des patients avec TD = 1,06, des patients sans TD = 0,92 nmol/10⁹ ($p < 0,05$). L'activité de CAT est plus grande dans le groupe avec TD ($p < 0,05$), l'activité de GSH-Px reste la même dans les deux groupes.

Conclusions. Chez les patients avec TD on note l'activité moins élevée de CuZnSOD et la concentration plus grande de TBARS dans les plaques de sang. Ils ont aussi la plus grande activité de CAT. On observe la corrélation de l'activité de CuZnSOD et de la concentration de TBARS et de l'âge dans les deux groupes des malades.

Piśmiennictwo

1. Morgenstern H, Glazer WM. *Identifying risk factors for tardive dyskinesia among long-term outpatients maintained with neuroleptic medications.* Arch Gen Psychiatry 1993; 50: 723–733.
2. Goldberg RJ. *Tardive dyskinesia in elderly patients: an update.* J. Am. Med. Dir. Assoc. 2002; 3: 152–161.
3. Waddington JL, Youssef HA. *Lifetime outcome and involuntary movements of schizophrenia never treated with neuroleptic drugs.* Brit. J. Psychiatry 1990; 156: 106–108.
4. Jenner P, Marsden CD. *Is the dopamine hypothesis of tardive dyskinesia completely wrong?* Trends Neurosc. 1986; 9: 259–260.
5. Cadet JL, Lohr JB. *Possible involvement of free radicals in neuroleptic induced movement disorders: evidence from treatment of tardive dyskinesia with vitamin E.* Ann NY Acad Sc. 1989; 570: 176–185.
6. Cadet JL, Lohr JB, Jeste DV. *Free radicals and tardive dyskinesia.* Trends Neurosc. 1986; 9: 107–108.
7. Coyle JT, Puttfacken P. *Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders.* Science 1993; 262: 289–295.
8. Saltz BL, Woerner MG, Kane JM, Lieberman JA, Alvir JM. *Prospective study of tardive dyskinesia incidence in the elderly.* JAMA 1991; 266: 2402–2406.
9. Halliwell B. *Reactive oxygen species and the central nervous system.* J. Neurochem. 1992; 59: 1609–1623.
10. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. *Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZnSOD (sod1), Mn-SOD (sod2), and EC-SOD (sod3) gene structures, evolution, and expression.* Free Radic. Biol. Med. 2002; 33: 337–349.
11. Barradas MA, Mikhailidis DP. *The use of platelets as models for neurons: possible applications to the investigation of eating disorders.* Biomed Pharmacother. 1993; 47: 11–18.
12. Dreux C, Launay JM. *Blood platelets: neuronal model in psychiatric disorders.* Encephale 1985; 11: 57–64.
13. Plein H, Berk M. *The platelet as a peripheral marker in psychiatric illness.* Hum. Psychopharmacol. 2001; 16: 229–236.
14. Malmgren R, Hasselmark L. *The platelet and the neuron: two cells in focus in migraine.* Cephalalgia 1988; 8: 7–24.
15. *Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne.* Kraków, Warszawa: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 1997.
16. Kay SR, Opler LA. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) rating manual.* San Rafael CA: Social and Behavioral Sciences Documents; 1987.
17. Simpson GH, Angus JW. *A rating scale for extrapyramidal side effect.* Acta. Psychiatr. Scand. 1970; 212: 11–19.

18. Placer Z, Cushman L, Johnson B. *Estimation of product of lipid peroxidation malondialdehyde in biochemical systems*. Anal. Biochem. 1966; 16: 359–364.
19. Little C, O'Brian P. *Intracellular GSH-peroxidase with a lipid peroxidase substrate*. Biophys. Res. Commun. 1968; 31: 145–150.
20. Beers R, Sizer T. *Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase*. J. Biol. Chem. 1952; 195: 133–140.
21. Misra HP, Fridovich I. *The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase*. J. Biol. Chem. 1972; 247: 3170–3175.
22. Rosen DR. *Mutation Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familiar amyotrophic lateral sclerosis*. Nature 1993; 352: 59–62.
23. Tsai G, Coyle JT. *N-Acetylaspartate in neuropsychiatric disorders*. Progr. Neurobiol. 1995; 46: 531–540.
24. Tsai G, Goff D, Chang R, Flood J, Baer L, Coyle J. *Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia*. Am. J. Psychiatry 1998; 155: 1207–1213.
25. Jeste DV, Lohr JB, Manley M. *Study of neuropathologic changes in the striatum following 4, 8 and 12 months of treatment with fluphenazine in rats*. Psychopharmacol. 1992; 106: 154–160.
26. Ossowska K. *Neuronal basis of neuroleptic-induced extrapyramidal side effects*. Pol. J. Pharmacol. 2002; 54: 299–312.
27. Weinberger DR. *From neuropathology to neurodevelopment*. Lancet 1995; 346: 552–557.
28. Kahl R, Kampkotter A, Watjen W, Chovolou Y. *Antioxidant enzymes and apoptosis*. Drug Metab. Rev. 2004; 36: 747–762.
29. Herrlich P, Bohmer FD. *Redox regulation of signal transduction in mammalian cells*. Biochem. Pharmacol. 2000; 59: 35–41.
30. Kuloglu M, Ustundag B, Atmaca M. *Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder*. Cell Biochem. Funct. 2002; 20: 171–175.
31. Petronijevic ND, Micic DV, Duricic B. *Substrate kinetics of erythrocyte membrane NaK-ATPase and lipid peroxides in schizophrenia*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2003; 27: 431–440.
32. Srivastava N, Barthwal MK, Dalal PK. *Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients*. Psychopharmacol. 2001; 158: 140–145.
33. Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikder V. *Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients*. Biol. Psychiatry 2003; 53: 56–64.
34. Janero DR. *Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury*. Free Radic. Biol. Med. 1990; 9: 515–540.
35. Yim MB, Chock PB, Stadtman ER. *Enzyme function of copper, zinc superoxide dismutase as a free radical generator*. J. Biol. Chem. 1993; 268: 4099–4105.
36. Akyd O, Herken H, Uz E. *The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance*. Progr. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26: 995–1005.
37. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG. *Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 1998; 32: 385–391.
38. Mukerjee S, Mahadik SP, Scheffer R. *Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis*. Schizophr. Res. 1996; 19: 19–26.
39. Parikh V, Khan MM, Mahadik SP. *Differential effects of antipsychotics on expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain*. J. Psychiatr. Res. 2003; 37: 43–51.

40. Andreassen OA, Finsen B, West MJ, Jorgensen HA. *Reduced number of striatal neurons expressing preprosomatostatin mRNA in rats with oral dyskinesias after long term haloperidol administration.* Neurosc. Lett. 2000; 279: 21–24.
41. Mitchel J, Cooper AC, Griffiths MR, Cooper AJ. *Acute administration of haloperidol induces apoptosis of neurons in the striatum and substantia nigra in the rat.* Neurosc. 2002; 109: 89–99.
42. Qing H, Xu H, Wei Z. *The ability of atypical antipsychotic drugs vs. haloperidol to protect PC12 cells against MPP+-induced apoptosis.* Eur. J. Neurosc. 2003; 17: 1563–1570.
43. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY. *The effect of risperidone treatment on superoxide dismutase in schizophrenia.* J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23: 128–131.
44. Wei Z, Bai O, Richardson JS. *Olanzapine protects PC12 cells from oxidative stress induced by hydrogen peroxide.* J. Neurosc. Res. 2003; 73: 364–368.
45. Balijepalli S, Boyd MR, Ravindranath V. *Inhibition on mitochondrial complex I by haloperidol: the role of thiol oxidation.* Neuropharmacol. 1999; 38: 567–577.
46. Pietras T. *Udział nieprawidłowej czynności łańcucha oddechowego mitochondriów w patogenezie schizofrenii.* Post. Psychiatr. Neurol. 2004; 13: 135–144.
47. Brown K, Reid A, White T. *Vitamin E, lipids, and lipid peroxidation products in tardive dyskinesia.* Biol. Psychiatry 1998; 43: 863–867.
48. Gałecki P, Nowakowski T. *Trace elements (copper, zinc) content and superoxide dismutase activity in erythrocytes from schizophrenic patients.* Acta Psychiatr. Scand. 2004 (supl.); 421: 14.
49. Zhang XY, Zhou DF, Cao LY. *Blood superoxide dismutase level in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements.* Schizophr. Res. 2003; 62: 245–250.
50. Gu W, Zhao H, Yenari MA, Sapolsky RM, Steinberg GK. *Catalase over-expression protects striatal neurons from transient focal cerebral ischemia.* Neurorep. 2004; 15: 413–416.
51. Sohal RS, Sohal BH, Brunk UT. *Relationship between antioxidant defences and longevity in different mammalian species.* Mech Ageing Dev. 1990; 53: 217–227.

Otrzymano: 7.03.2005

Zrecenzowano: 11.05.2005

Przyjęto do druku: 10.06 .2005

Adres: Klinika Psychiatrii i Zaburzeń Nerwicowych UM
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159