

Stężenia kwasu kynureninowego w surowicy krwi pacjentów leczonych elektrycznie z rozpoznaniem zaburzenia depresyjnego nawracającego i depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zaburzenia schizoafektywnego

Blood serum concentrations of kynurenic acid in patients diagnosed with recurrent depressive disorder, depression in bipolar disorder, and schizoaffective disorder treated with electroconvulsive therapy

Marcin Olajossy¹, Bartosz Olajossy², Sebastian Wnuk²,
Emilia Potemska³, Ewa Urbańska²

¹ II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

² Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej,
Pracownia Farmakologii Komórkowej i Molekularnej

³ Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Summary

Aim: The aim of the present study was to compare blood serum kynurenic acid (KYNA) concentrations measured before ECT and after 1, 6 and 12 electroconvulsive treatment (ECT) sessions in patients with diagnoses of recurrent depressive disorder (RDD), depression in bipolar disorder (DBD) and schizoaffective disorder (SAD).

Subjects and methods: The study group comprised of 50 patients with ICD-10 diagnoses of RDD, DBD and SAD. Blood serum KYNA concentrations were determined and clinical assessment was performed using the MADRS and the GAF scale.

Results: Significant differences were found in blood serum KYNA levels between RDD, DBD and SAD patients treated with electroconvulsive therapy and healthy controls: 1) KYNA concentrations in DBD patients measured before ECT and after 12 ECT sessions were significantly lower than in the control group; 2) KYNA concentrations in the serum of RDD patients measured before ECT and after one and 12 ECT sessions were significantly lower than in the control group, while those measured after 6 ECT session did not differ significantly from KYNA concentrations in healthy controls; 3) higher pre-treatment blood serum concentrations of KYNA in DBD patients correlated with a higher number of illness phases and poorer general functioning before treatment; 4) significant relationships were found between higher blood serum concentrations of KYNA in RDD patients after 1 ECT session and male gender,

and between higher KYNA concentrations after 6 ECT sessions and increased depression and poorer functioning before treatment in those patients.

Conclusions: Results show that KYNA concentrations in all diagnostic groups were lower before ECT (not statistically significant for the SAD group) and that there were no significant changes in those concentrations (compared with the baseline) during ECT.

Słowa kluczowe: kwas kynureninowy, depresja, leczenie elektryczne

Key words: kynurenic acid, depression, electroconvulsive therapy

Wstęp

W ostatniej dekadzie wzrasta zainteresowanie rolą układu glutaminianergicznego w patofizjologii chorób psychicznych. Liczne badania [1–3] potwierdzają, że układ ten odgrywa istotną rolę w patofizjologii zaburzeń depresyjnych. Początkiem badań nad rolą układu glutaminianergicznego w patomechanizmie depresji było wykazanie przez Trullasa i Skolnicka [4] przeciwdepresyjnych właściwości antagonisty receptora NMDA – ketaminy. W późniejszych badaniach stwierdzono istotnie wyższe stężenie glutamianu w surowicy krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym u osób z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi [5]. Hashimoto i wsp. [6] w badaniach *post mortem* stwierdzili zwiększony poziom kwasu glutaminianowego w korze czołowej u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD) oraz depresją endogenną. Przeprowadzone w ostatnich latach badania kliniczne dowiodły, że pojedyncze dawki ketaminy powodują niezwykle szybką redukcję objawów depresyjnych [7–9]. Ketamina, blokując receptory NMDA, powoduje odblokowanie translacji neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF) (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), co prowadzi do zwiększenia jego stężenia [10]. Stosowanie ketaminy jest jednak ograniczone ze względu na jej działanie psychomimetyczne [10].

Kwas kynureninowy jest endogenną substancją, która moduluje neuroprzeżywalność w układzie glutaminianergicznym [11]. Zaobserwowano, że w depresji dochodzi do zmniejszenia syntezy kwasu kynureninowego (KYNA), który ma właściwości neuroprotektoryjne i jest antagonistą receptorów NMDA; zwiększona jest natomiast synteza neurotoksycznego kwasu chinolinowego, który ma właściwości pobudzające receptory NMDA [12]. W badaniach na modelu zwierzęcym stwierdzono, że zwiększenie stężenia kwasu chinolinowego oraz 3-hydroksykynureniny łączy się z nasilonym lękiem [13], będącym jednym z objawów zaburzeń depresyjnych. Olsson i wsp. [14] ujawnili, że u mężczyzn z chorobą afektywną dwubiegunową (ChAD), będących w eutymii, stężenie KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wyższe niż w grupie osób zdrowych.

Hipoteza glutaminianowa schizofrenii zakłada niedostateczną stymulację glutaminianergiczną doprowadzającą pośrednio (przez niedostateczną stymulację GABA) do nadmiernej stymulacji dopaminergicznej w układzie mezo limbicznym lub bezpośrednio (bez pośrednictwa GABA) do niedostatecznej stymulacji w układzie mezo korykalnym [15]. Wzrost zainteresowania działaniem glutamianu związany jest również z psychomimetycznymi właściwościami fencyklidyny będącej niekompetycyjnym inhibitorem receptora NMDA [16]. Podawanie fencyklidyny osobom zdrowym indukuje u nich zaburzenia psychiatryczne przypominające ostry epizod schizofrenii [16].

Baran i wsp. [17] zaobserwowali wzrost stężenia KYNA w korze czołowej u osób z infekcją HIV-1. Atlas i wsp. [18] stwierdzili ponadto, że występowaniu ostrych objawów psychiatrycznych u pacjentów z HIV towarzyszy prawie dwukrotny wzrost stężenia KYNA w płynie mózgowo-rdzeniowym, podczas gdy u osób bez objawów psychiatrycznych nie odnotowano takiego wzrostu KYNA. Autorzy ci uważają, że wystąpienie objawów psychiatrycznych jest spowodowane hipofunkcją receptora NMDA wywołaną wzrostem KYNA [18].

Liczne badania potwierdzają wzrost stężenia KYNA u osób chorych na schizofrenię [19, 20]. Miller i wsp. [21] w badaniach *post mortem* stwierdzili zwiększenie stężenia kynureniny w obrębie kory przedniego zakrętu obręczy u chorych na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową z cechami psychiatrycznymi, ale nie w mózgach chorych na depresję. W schizofrenii oraz ChAD wzrost stężenia 2,3-dioxygenazy łączy się ze zwiększeniem stężenia kynureniny; zależności tej nie obserwowano w depresji (*major depression*) [21]. Pozwoliło to przywołanym autorom na sformułowanie wniosku, że w schizofrenii oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej dochodzi do nadaktywności szlaku kynureninowego [21]. Wykazano ponadto, że podwyższenie endogennego stężenia KYNA w wyniku podania prekursora KYNA lub inhibitora 3-hydroksylazy kynureninowej powoduje, podobnie jak w schizofrenii, zwiększenie aktywności neuronów w obrębie brzusznej nakrywki [22].

Na podstawie danych z literatury przedmiotu można sformułować hipotezę, że zbyt wysokie stężenie KYNA może powodować rozwój zaburzeń psychiatrycznych w wyniku nadmiernego blokowania receptora NMDA, natomiast zbyt niskie stężenie KYNA i słabe blokowanie przez kwas kynureninowy receptora NMDA prowadzi do nadmiernej aktywności układu glutaminianergicznego, która obserwowana jest w depresji.

Celem pracy jest porównanie stężenia KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia depresyjnego nawracającego (ZDN) i depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (DChAD) oraz zaburzenia schizoafektywnego (DSA) oznaczanego przed leczeniem oraz po 1, 6 i 12 zabiegu EW.

Grupa badana

Grupę badaną stanowiło 50 pacjentów (30 kobiet i 20 mężczyzn) z rozpoznaniem według ICD-10 epizodu ciężkiej depresji bez objawów psychiatrycznych lub z objawami psychiatrycznymi w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego (ZDN), epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (DChAD) oraz zaburzenia schizoafektywnego (DSA). Pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Grupę z rozpoznaniem ZDN stanowiły 32 osoby (19 kobiet i 13 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z rozpoznaniem ZDN wynosił 49,41 ($SD = 12,73$) roku, średni czas trwania choroby wynosił 11,69 ($SD = 8,95$) roku, średnia liczba faz choroby wynosiła 4,53 ($SD = 2,91$), a średni czas trwania aktualnej fazy depresji wynosił 4,95 ($SD = 3,23$) miesiąca.

Grupę z rozpoznaniem DChAD stanowiło 11 osób (7 kobiet i 4 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z rozpoznaniem DChAD wynosił 44,73 ($SD = 13,83$) roku, średni

czas trwania choroby wynosił 10,91 ($SD = 4,97$) roku, średnia liczba faz choroby wynosiła 5,82 ($SD = 2,68$), a średni czas trwania aktualnej fazy depresji wynosił 6,45 ($SD = 6,21$) miesiąca.

Grupę z rozpoznaniem DSA stanowiło 7 osób (4 kobiety i 3 mężczyzn). Średni wiek pacjentów z rozpoznaniem DSA wynosił 33,29 ($SD = 8,56$) roku, średni czas trwania choroby wynosił 4,43 ($SD = 3,05$) roku, średnia liczba faz choroby wynosiła 3,71 ($SD = 1,38$), a średni czas trwania aktualnej fazy depresji wynosił 3,86 ($SD = 2,48$) miesiąca.

Grupę kontrolną stanowiło 48 osób zdrowych (25 kobiet i 23 mężczyzn), dobranych do grupy klinicznej pod względem wieku. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji ds. Etyki Badań Klinicznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (decyzja KE-0254/3/2006).

Metody badawcze

Procedura EW

Chorych kwalifikowano do leczenia EW zgodnie z procedurami, po uzyskaniu świadomej zgody, przeprowadzeniu badań laboratoryjnych dotyczących stanu somatycznego, badania EKG, EEG, przeprowadzonych konsultacjach neurologicznych i internistycznych. Zgodnie z przyjętymi zasadami u chorych zakwalifikowanych do leczenia EW odstawiano leki istotnie wpływające na próg drgawkowy – nie stosowano barbituranów, benzodiazepin, litu i innych leków stabilizujących nastrój. Większości chorych podawano leki przeciwdepresyjne, przeważnie w monoterapii i głównie z grupy SSRI, ponieważ ta metoda jest uważana za bezpieczną i skuteczną [23]. Takie postępowanie najczęściej było wynikiem kontynuacji dotychczasowego leczenia. Uzyskanie tzw. czystej grupy chorych, otrzymującej jedynie leczenie EW, jest trudne i może budzić zastrzeżenia etyczne.

Postępowanie terapeutyczne w zakresie stosowania EW nie odbiegało od standardów zalecanych w Polsce [23]. Wykonywano zabiegi dwustronne (EWD), aparatem Spectrum 500Q, z położenia czołowo-skroniowego, z sugerowanymi parametrami dotyczącymi dawek stosowanej stymulacji elektrycznej. Stosowano premedykację anestetyczną, tj. znieczulenie ogólne i zwiotczenie (podawano iniekcyjnie: tiopental, sukcylocholinę i atropinę). W fazie premedykacji i po zabiegu EW prowadzono natlenowanie chorego. Stosowano 12 zabiegów na kurację, po 2 zabiegi w tygodniu.

Oznaczenia laboratoryjne

Materiał do badań laboratoryjnych

Od wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania uzyskano świadomą zgodę na pobranie próbek krwi żyłnej, czterokrotnie – tj. przed zabiegiem, po pierwszym zabiegu, po szóstym i po dwunastym.

Krew do badań pobierana była z żyły łokciowej w ilości 5,0 ml „na skrzep” przed pierwszym zabiegiem EW, pół godziny po pierwszym zabiegu i w takim samym odstępie czasowym po szóstym zabiegu oraz po zakończeniu leczenia, tj. po dwunastym zabiegu EW. Po pobraniu krew poddano wirowaniu przez 15 minut z częstością 3500 obrotów na minutę, następnie pobrano supernatant, który zamrożono do temp. -72°C .

Ocenę zawartości kwasu KYNA w surowicy przeprowadzono z użyciem chromatografu cieczonego firmy Varian Pro Star model 210 (Kalifornia, USA) w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie. Odczynniki chemiczne używane w czasie chromatograficznej oceny zawartości KYNA w badanych próbkach pochodziły z firmy Baker B.V. (Deventer, Holandia). Do zamrażania supernatantu użyto chłodziarki niskotemperaturowej Innova U-101.

Materiał do analizy przygotowywany był za pomocą zmodyfikowanej metody Turskiego i wsp. [11]. Opiera się ona na założeniu, że przy odpowiednich wartościach pH KYNA jest zatrzymywany, a następnie wypłukiwany do warstwy jonowymiennej. Dzięki temu procesowi stężenie KYNA zwiększa się do wartości wykrywalnych w dalszej analizie. Surowicę w równoważnych objętościach mieszano z 8% kwasem nadchlorowym, następnie mieszano i odwirowywano w temp. 4°C przez 20 minut, przy 12 000 obrotów na minutę. W tej metodzie wykorzystywane są następujące odczynniki chemiczne: Dowex 50-W, woda redestylowana oraz kwas solny 0,1 N. Kolumnienki Pasteura o średnicy 0,5 cm wypełniano 0,3 ml 50% zawiesiny Dowexu w wodzie redestylowanej (o/o), a następnie 1 ml 0,1 N kwasu solnego. Do tak przygotowanych kolumnienek Pasteura podawano próbki w ilości 1 ml (próbki podawano bez rozcieńczenia). Następnie kolumnienki przemywano ponownie 1 ml 0,1 N kwasu solnego i 1 ml wody redestylowanej. Odbiałczenia próbek dokonywano za pomocą filtrów strzykawkowych Milipore.

Skale oceny klinicznej

Do oceny nasilenia zaburzeń depresyjnych stosowana była skala depresji Montgomery-Åsberg MADRS [24]. Jest to siedmiostopniowa skala do oceny depresji, zwłaszcza tzw. typu endogenego, wykazująca dużą zgodność z innymi narzędziami psychometrycznymi do oceny depresji, często stosowana w badaniach klinicznych nad skutecznością wdrożonego leczenia. Nasilenie depresji według skali MADRS jest określone następująco: 0–11 – bez zaburzeń depresyjnych, 12–19 – łagodna depresja, 20–28 – depresja o nasileniu umiarkowanym, 29–43 – ciężka depresja, 44–60 – bardzo ciężka depresja. Wykorzystano również skalę całościowej oceny funkcjonowania GAF (*Global Assessment of Functioning*) [25]. GAF ocenia poziom funkcjonowania pacjenta w trzech aspektach: zdrowotnym, społecznym i zawodowym.

Za kryterium poprawy stanu psychicznego uznano ocenę po 12 zabiegach EW, w której nastąpiła redukcja o 30% nasilenia objawów w skali MADRS.

Zastosowane testy statystyczne

Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem oprogramowania STATISTICA 10.0PL. Do przedstawienia wyników posłużono się medianą

jako miarą tendencji centralnej, ponieważ pomiary charakteryzowały się dużą skośnością. Zgodność rozkładu poszczególnych zmiennych w obrębie grup z rozkładem normalnym sprawdzono za pomocą testów Kołmogorowa–Smirnowa z poprawką Lillieforsa oraz testu *W* Shapiro–Wilka. Ponieważ badane zmienne nie miały rozkładu normalnego, w dalszej analizie posłużono się testami nieparametrycznymi. Testy te są odporne na naruszenie założeń w postaci normalności rozkładów zmiennych oraz heterogeniczności wariancji w porównywanych grupach. Do porównania dwóch grup niezależnych wykorzystano test *U* Manna–Whitneya. Do porównania 3 grup niezależnych zastosowano test ANOVA Kruskala–Wallisa z testami porównań wielokrotnych *post hoc* dostępnymi dla tego testu. W celu wykazania różnic pomiędzy więcej niż dwiema zmiennymi zależnymi zastosowano test ANOVA Friedmanna z testami *post hoc* (testy kolejności par Wilcoxon). Zależności między zmiennymi określono, obliczając współczynniki korelacji Spearmana.

Wyniki

W pierwszym etapie badań porównano testem *U* Manna–Whitneya stężenie KYNA w surowicy krwi oznaczone przed leczeniem oraz po 1., 6. i 12. zabiegu EW w grupach pacjentów z rozpoznaniem: DSA (tab. 1), DChAD (tab. 2) i ZDN (tab. 3) ze stężeniem KYNA w surowicy krwi osób zdrowych.

Tabela 1. Porównanie stężenia KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem DSA z grupą kontrolną

Stężenie KYNA	Mediana		Z	p
	DSA	Grupa kontrolna		
Przed leczeniem	0,16	0,20	-1,31	0,19
Po 1. zabiegu	0,13	0,20	-1,45	0,15
Po 6. zabiegu	0,12	0,20	-1,27	0,21
Po 12. zabiegu	0,16	0,20	-0,85	0,39

Tabela 2. Porównanie stężenia KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem DChAD z grupą kontrolną

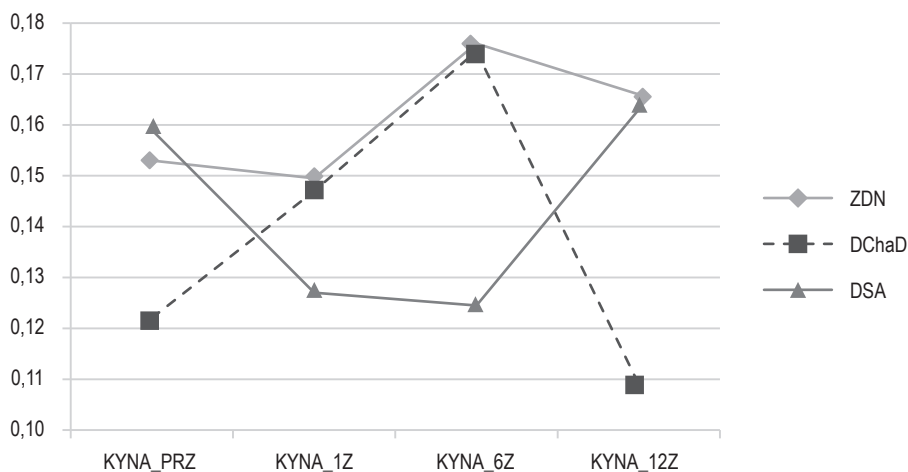
Stężenie KYNA	Mediana		Z	p
	DChAD	Grupa kontrolna		
Przed leczeniem	0,12	0,20	-2,44	0,02
Po 1. zabiegu	0,15	0,20	-1,60	0,11
Po 6. zabiegu	0,17	0,20	-1,50	0,13
Po 12. zabiegu	0,11	0,20	-1,99	0,05

Tabela 3. Porównanie stężenia KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem ZDN z grupą kontrolną

Stężenie KYNA	Mediana		Z	p
	ZDN	Grupa kontrolna		
Przed leczeniem	0,15	0,20	-2,21	0,03
Po 1. zabiegu	0,15	0,20	-2,65	0,01
Po 6. zabiegu	0,18	0,20	-1,52	0,13
Po 12. zabiegu	0,17	0,20	-2,18	0,03

Stężenie KYNA u pacjentów z DSA nie różni się istotnie od stężenia w grupie kontrolnej. U pacjentów z DChAD stężenie KYNA przed leczeniem i po 12. zabiegu jest istotnie niższe od grupy kontrolnej, a po 1. i 6. zabiegu stężenie KYNA nie różni się od stężenia u osób zdrowych. Stężenie KYNA w surowicy krwi u pacjentów z ZDN przed leczeniem EW oraz po 1. i 12. zabiegu jest istotnie niższe niż w grupie kontrolnej. Po 6. zabiegu wzrasta jednak do poziomu nieróżniącego się istotnie od stężenia KYNA w grupie kontrolnej.

Opisywane trzy grupy pacjentów różnią się jednak dynamiką zmian stężenia KYNA podczas leczenia EW, którą w sposób graficzny przedstawiono na wykresie 1.



Wykres 1. Porównanie stężenia KYNA w osoczu krwi pacjentów z ZDN, DChAD i DSA

Oznaczenia: KYNA_PRZ – stężenie KYNA przed zabiegami EW; KYNA_1Z – stężenie KYNA po 1. EW; KYNA_6Z – stężenie KYNA po 6. EW; KYNA_12Z – stężenie KYNA po 12. EW.

W celu udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy stężenie KYNA w surowicy krwi przed leczeniem różni się istotnie od stężenia KYNA oznaczanego po 1., 6. i 12. zabiegu EW u pacjentów z rozpoznaniem ZDN, DChAD i DSA, zastosowano test ANOVA

Friedmana i współczynnik zgodności tau Kendalla. U pacjentów z rozpoznaniem DSA stężenie KYNA w surowicy krwi oznaczane po 1. i 6. zabiegu EW jest niższe od stężenia wyjściowego, a po zabiegu 12. wzrasta do poziomu sprzed leczenia. Zmiany te są jednak nieistotne statystycznie ($\chi^2 = 0,66$; $df = 3$; $p = 0,88$). Pacjenci z rozpoznaniem DChAD po 1. i 6. zabiegu mają stężenie KYNA wyższe od wyjściowego, a po zabiegu 12. ulega ono obniżeniu do poziomu niższego niż przed leczeniem. Zmiany stężenia KYNA w tej grupie pacjentów (DChAD) są również statystycznie nieistotne ($\chi^2 = 0,33$; $df = 3$; $p = 0,95$). Stężenie KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem ZDN po 1. zabiegu nieznacznie się obniża, po 6. zabiegu wzrasta do poziomu wyższego od wyjściowego, a następnie ulega obniżeniu i po 12. zabiegu ma stężenie nieznacznie wyższe od wyjściowego. Również w tej grupie pacjentów zmiany w zakresie stężenia KYNA podczas leczenia EW nie były statystycznie istotne ($\chi^2 = 1,41$; $df = 3$; $p = 0,70$).

Podsumowując, możemy stwierdzić, że przed leczeniem EW oraz po ostatnim zabiegu stężenie KYNA w surowicy krwi u pacjentów z DSA i ZDN jest porównywalne i jednocześnie wyższe od stężenia KYNA w surowicy krwi pacjentów z DChAD. Po zabiegu 1. i 6. stężenia KYNA u pacjentów z rozpoznaniem DChAD i ZDN wzrastają i są porównywalne, podczas gdy stężenie KYNA w osoczu krwi pacjentów z DSA po 1. i 6. zabiegu ulega obniżeniu.

W celu udzielenia odpowiedzi na pytanie, czy i jakie zależności występują między stężeniem KYNA w surowicy krwi pacjentów z ZDN, DChAD i DSA a zmiennymi socjodemograficznymi (płcią, wiekiem oraz liczbą faz choroby) i wynikami w skalach klinicznych (MADRS i GAF), obliczono współczynniki korelacji rho Spearmana (tab. 4).

Tabela 4. Współczynniki korelacji rho Spearmana obliczone między stężeniem KYNA pacjentów a danymi demograficznymi i klinicznymi

		rho Spearmana	p
ZDN	KYNA po 1. zabiegu & płeć	0,35	0,05
	KYNA po 6. zabiegu & MADRS przed leczeniem	0,35	0,05
	KYNA po 6. zabiegu & GAF przed leczeniem	-0,34	0,05
DChAD	KYNA przed leczeniem & liczba faz	0,64	0,04
	KYNA przed leczeniem & GAF przed leczeniem	-0,67	0,03
DSA	KYNA po 1. zabiegu & wiek	0,93	0,003
	KYNA po 12. zabiegu & płeć	0,83	0,04

W grupie pacjentów z rozpoznaniem DSA wyższe stężenie KYNA w surowicy krwi po 1. zabiegu współwystępuje ze starszym wiekiem badanych osób, a wyższe stężenie KYNA po 12. zabiegu łączy się z płcią męską. Wyższa KYNA w osoczu krwi pacjentów z rozpoznaniem DChAD przed leczeniem łączy się z większą liczbą faz choroby i gorszym ogólnym funkcjonowaniem przed leczeniem. Otrzymane wyniki informują o istotnych zależnościach między wyższym stężeniem KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem ZDN po 1. zabiegu EW a płcią męską oraz między wyższym stężeniem KYNA po 6. zabiegu a nasiloną depresją i gorszym funkcjonowaniem badanych przed leczeniem.

Dyskusja wyników

Uzyskane wyniki informują o istotnych różnicach między stężeniem KYNA w surowicy krwi u pacjentów z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej i zaburzenia depresyjnego nawracającego, oznaczanym przed leczeniem i po leczeniu EW, a stężeniem KYNA w osoczu krwi osób zdrowych. Stężenie KYNA u pacjentów z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przed leczeniem EW i po zakończeniu leczenia było istotnie niższe od stężenia KYNA w grupie kontrolnej, a podczas leczenia EW (po 1. i 6. zabiegu) wzrastało, lecz nie różniło się istotnie od stężenia KYNA osób zdrowych. Osiągnięte rezultaty są spójne z wcześniejszymi badaniami Olajossego [26], który zaobserwował istotnie niższe stężenie KYNA u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Myint i wsp. [27] wskazują na dwukierunkowy szlak zmian w metabolizmie tryptofanu i kynureniny w odpowiedzi na leczenie w ChAD. Badacze ci wykazali, wyliczając współczynnik wynikający ze stosunku KYNA do kynureniny, jaka ilość antagonisty trafia na określony tor metaboliczny. Stwierdzili, że współczynnik ten jest niższy u pacjentów z ciężką depresją w przebiegu tego zaburzenia. Zdaniem Myint i wsp. [27] należy brać pod uwagę osłabienie czynnika neuroprotekcyjnego w ChAD. Stężenie KYNA w surowicy krwi pacjentów z zaburzeniem depresyjnym nawracającym również było istotnie niższe od stężenia KYNA osób zdrowych przed leczeniem i po leczeniu EW, a także po 1. zabiegu. Stężenie KYNA oznaczane po zabiegu 6. także w tej grupie chorych było najwyższe, lecz nie różniło się istotnie od stężenia w grupie kontrolnej. Uzyskane rezultaty w pełni korespondują z danymi z literatury przedmiotu, w których stwierdzono istotnie niższe stężenie KYNA w osoczu krwi pacjentów z depresją w porównaniu z osobami zdrowymi [26–29]. Stężenie KYNA w osoczu krwi pacjentów z depresją w przebiegu zaburzenia schizofrenicznego zarówno przed leczeniem EW, jak i w czasie jego trwania oraz po zakończeniu nie różniło się znacząco od stężenia u osób zdrowych, ale podkreślić należy, że oznaczane po 1. i 6. zabiegu było niższe od stężenia wyjściowego i stężenia po 12. zabiegu.

Istotne wydaje się więc poddanie analizie dynamiki zmian stężenia KYNA w osoczu krwi badanych grup pacjentów. Obniżenie stężenia KYNA po 6. zabiegu było większe u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej niż u pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia depresyjnego nawracającego. Wyniki te mogą stanowić sugestię pozwalającą na dobór optymalnej dla danego pacjenta (z określonym rozpoznaniem) liczby zabiegów EW i rodzaju terapii.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że wyższe stężenie KYNA w osoczu krwi pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przed leczeniem współwystępuje z większą liczbą faz choroby i gorszym ogólnym funkcjonowaniem przed leczeniem, a wyższe stężenie KYNA pacjentów z rozpoznaniem zaburzenia depresyjnego nawracającego po 6. zabiegu EW łączy się z nasiloną depresją i gorszym funkcjonowaniem badanych przed leczeniem.

Zestawiając dane z piśmiennictwa dotyczące stężenia KYNA w różnych zaburzeniach psychicznych, celowe wydaje się podjęcie badań nad jego stężeniem w eu-

tymii oraz manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej z zaburzeniami psychotycznymi oraz bez zaburzeń psychotycznych, a także w innych jednostkach chorobowych, w których przebiegu obserwuje się zaburzenia psychotyczne. Na podstawie wyników badań przedstawionych w literaturze przedmiotu oraz rezultatów opisanych w niniejszym artykule można sformułować pytanie, czy KYNA może stać się w przyszłości markerem wystąpienia różnych zaburzeń psychicznych.

W pracy oceniano wpływ EW na stężenie KYNA w grupie pacjentów z DSA, gdzie wartości wyjściowe pomiędzy grupą kontrolną a badaną nie różniły się istotnie między sobą, gdyż różnice pomiędzy grupami mogły ujawnić się w trakcie wykonywania kolejnych zabiegów EW. Niewątpliwie zasadne byłoby poznanie charakteru i dynamiki tych zmian. Ogromną trudność stanowi pobieranie próbek krwi od pacjentów po każdym kolejnym zabiegu EW, gdyż chorzy z zaburzeniami depresyjnymi niezależnie od ich typologii mogą traktować każdą kolejną procedurę diagnostyczną, która nie przybliży ich przecież w sposób bezpośredni do poprawy samopoczucia, jako uciążliwą i stresującą, co nie pozostanie bez wpływu na ich stan zdrowia. Trudno w tym miejscu pominąć również problemy etyczne i metodologiczne (częstotliwość stosowania skal klinicznych), jakie ta procedura napotyka. Ponadto należy uwzględnić błąd pomiaru. Autorzy nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w zakresie stężenia KYNA pomiędzy grupą pacjentów z DSA przed EW i grupą kontrolną, co nie oznacza, że różnic nie ma w rzeczywistości. Wykonano analizę mocy testu i stwierdzono, że moc testu wynosi 0,075 ($1-\beta = 0,075$). Prawdopodobieństwo stwierdzenia różnic w populacji wynoszącej co najmniej 0,20 jako istotnej statystycznie wynosi 7,5 na 100. Nie mamy podstaw, żeby twierdzić, że takich różnic nie ma, gdyż jeżeli moc testu byłaby duża, tzn. $1-\beta > 0,80$, dopiero wówczas, jeżeli różnice nie byłyby istotne statystycznie przy spełnieniu tego warunku, moglibyśmy powiedzieć, że ich nie ma. Dlatego też badania mają charakter rozwojowy oraz hipotezotwórczy i wymagają powiększenia grup badanych pacjentów. Ich wartością jest wskazanie potrzeby prowadzenia dalszych badań na większych grupach pacjentów. Przedstawiony w tabeli 4 sposób korelacji podkreśla zależności, dla których zaobserwowano istotność statystyczną. Ze względu na wielość opisywanych parametrów w odniesieniu do różnych badanych grup przedstawione dane mogą nasuwać wrażenie pewnej wybiórczości przekazu. Cennym kierunkiem kontynuacji przedstawionych badań mogłoby być zestawienie zmian stężenia KYNA z nasileniem objawów choroby w zależności od liczby zastosowanych EW. Dawałoby to szansę na odniesienie zmian stężenia KYNA do stanu klinicznego pacjentów i ocenę przydatności KYNA jako biomarkera choroby.

Istnieje szereg rozbieżności dotyczących zawartości KYNA w różnych strukturach OUN, jak również w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF-cerebrospinal fluid) i osoczu zarówno w obrębie gatunków zwierząt, jaki i u człowieka. Najniższe opisywane stężenia w CSF wynosiły $0,5 \pm 1,1$ pmol/l [30], ale niektórzy badacze stwierdzali też stężenia kilkukrotnie wyższe aż do $4,09 \pm 0,14$ pmol/l [31]. Podobnie opisywane w literaturze przedmiotu stężenia osoczowe oscylowały od $3,91 \pm 1,84$ nM [32] do $59,6 \pm 20,5$ nM [33]. Istnieje też szereg danych dotyczących zmian zawartości KYNA w przebiegu schorzeń OUN w strukturach mózgowia, CSF oraz w surowicy

krwi. Oczywiście dane odnośnie stężeń ośrodkowych pochodzą głównie z badań doświadczalnych i należy je z dużą ostrożnością ekstrapolować na odpowiadające im zaburzenia u ludzi. W podobny sposób należy podchodzić do rezultatów otrzymanych z badań pośmiertnych. Jak wiadomo, szereg czynników takich jak pH, zawartość jonów, glukozy czy innych składników ma istotne znaczenie modulujące produkcję KYNA [34, 35]. Trzeba się zgodzić z tym, że osoczowe i ośrodkowe stężenia KYNA często nie pozostają we wzajemnej zależności. Mało tego, również stężenia w CSF od nich odbiegają. Przykładem mogą być kierunki zmian stężenia KYNA u chorych na schizofrenię, gdzie opisywano zarówno brak zmian, jak i wzrost stężenia w CSF przy wzroście stężeń w surowicy [20, 36, 37]. Ponadto problemem pozostaje to, że pasaż i tryptofanu, i kynureniny podlega wielu obwodowym procesom regulacyjnym, jak np. obwodowe zmiany stężeń aminokwasów rozgałęzionych i aromatycznych rywalizujących o ten sam transporter LAT (*large neutral amino acid transporters*) w BBB (*Blood-brain Barrier*), które silnie wpływają na obwodowy metabolizm tryptofanu [38].

Celem naszego badania było poszukiwanie parametru, który mógłby w praktyce stanowić użyteczne narzędzie do monitorowania skuteczności leczenia chorych. Zgadza się, że znacznie lepszym sposobem na monitorowanie stężeń KYNA byłoby jego oznaczanie w tkance mózgowej czy CSF, jednakże byłoby to nierealne w praktyce klinicznej. W naszej ocenie niezwykle trudno byłoby wymagać od chorych oznaczania KYNA w CSF, gdyż procedura pobrania wiąże się z ryzykiem powikłań, poczynając od ryzyka rozwoju zespołu popunkcyjnego, poprzez powikłania infekcyjne, aż do wgłobienia migdałków mózdzku do otworu potylicznego. Ryzyko związane z powtarzalnością tego zabiegu u badanych oraz koniecznością narażenia na niego osób z grupy kontrolnej stanowiły główne czynniki eliminujące badanie CSF w tym badaniu. Dostępność krwi obwodowej oraz łatwość jej pobrania i niewielkie obciążenie dla pacjentów powodują, że zawartość różnych substancji w surowicy staje się podstawowym parametrem użytecznym klinicznie. Oczywiście należałoby wykluczyć wpływ innych schorzeń, przyjmowanych leków, płci, wieku, a nawet diety stosowanej przez pacjenta w interpretacji uzyskanych wyników. Jednakże idąc tym tropem, nawet proste i rutynowo stosowane badanie morfologii krwi obciążone jest dużym błędem wynikającym z wpływu szeregu czynników interferujących. Wydaje się, że na obecnym etapie wiedzy o roli KYNA w etiopatogenezie różnych schorzeń większe znaczenie mogą mieć dynamika i kierunek zmienności stężeń KYNA u danej osoby poddanej konkretnej procedurze leczniczej niż jego bezwzględna wartość. Podobnie trudno byłoby odnosić uzyskane wyniki do stężeń występujących u zdrowych osobników z grupy kontrolnej, tym bardziej że dochodzą tutaj dylematy natury etycznej wynikające z konieczności stosowania danego leczenia u osób zdrowych.

Wnioski

1. Stężenie KYNA u pacjentów z DChAD przed leczeniem EW i po 12. zabiegu jest istotnie niższe niż w grupie kontrolnej.

2. Stężenie KYNA w surowicy krwi u pacjentów z ZDN przed leczeniem EW oraz po 1. i 12. zabiegu jest istotnie niższe niż w grupie kontrolnej, a po 6. zabiegu nie różni się istotnie od stężenia w grupie kontrolnej.
3. W grupie pacjentów z rozpoznaniem DSA wyższe stężenie KYNA w surowicy krwi po 1. zabiegu współwystępuje ze starszym wiekiem badanych, a wyższe stężenie KYNA po 12. zabiegu łączy się z płcią męską.
4. Wyższe stężenie KYNA w osoczu krwi pacjentów z rozpoznaniem DChAD przed leczeniem łączy się z większą liczbą faz choroby i gorszym ogólnym funkcjonowaniem przed leczeniem.
5. Stwierdzono istotne zależności między wyższym stężeniem KYNA w surowicy krwi pacjentów z rozpoznaniem ZDN po 1. zabiegu EW a płcią męską oraz między wyższym stężeniem KYNA po 6. zabiegu a nasiloną depresją i gorszym funkcjonowaniem badanych przed leczeniem.

Piśmiennictwo

1. Hashimoto K. *The role of glutamate on the action of antidepressants*. Prog. Neuro-Psychoph. 2011; 35(7): 1558–1568. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.013.
2. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. *Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders*. Neuropharmacology 2012; 62(1): 63–77. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.036.
3. Tokita K, Yamaji T, Hashimoto K. *Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression*. Pharmacol. Biochem. Beh. 2012; 100(4): 688–704. doi:10.1016/j.pbb.2011.04.016.
4. Trullas R, Skolnick P. *Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions*. Eur. J. Pharmacol. 1990; 185(1): 1–10. doi:10.1016/0014-2999(90)90204-J.
5. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. *Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients*. Biol. Psychiat. 2000; 47(7): 586–593. doi:10.1016/S0006-3223(99)00284-X.
6. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. *Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders*. Biol. Psychiat. 2007; 62(11): 1310–1316. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.017.
7. Rybakowski JK, Permoda-Osip A, Skibinska M, Adamski R, Bartkowska-Sniatkowska A. *Single ketamine infusion in bipolar depression resistant to antidepressants: are neurotrophins involved?* Hum. Psychopharm. Clin. 2013; 28(1): 87–90. doi:10.1002/hup.2271.
8. Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. *Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression*. Biol. Psychiat. 2009; 66(5): 522–526. doi:10.1016/j.biopsych.2009.04.029.
9. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA i wsp. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch. Gen. Psychiat. 2006; 63(8): 856–864. doi:10.1001/archpsyc.63.8.856.
10. Kavalali ET, Monteggia LM. *Synaptic mechanisms underlying rapid antidepressant action of ketamine*. Am. J. Psychiat. 2012; 169(11): 1150–1156. doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040531.

11. Turski WA, Nakamura M, Todd WP, Carpenter BK, Whetsell WO Jr, Schwarcz R. *Identification and quantification of kynurenic acid in human brain tissue*. Brain Res. 1988; 454(1–2): 164–169. doi:10.1016/0006-8993(88)90815-3.
12. Müller N, Schwarz MJ. *A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders*. Eur. Arch. Psych. Clin. N. 2008; 258(Suppl. 2): 977–106. doi:10.1007/s00406-008-2012-3.
13. Lapin IP. *Neurokynurenines (NEKY) as common neurochemical links of stress and anxiety*. Adv. Exp. Med. Biol. 2003; 527: 121–125. doi:10.1007/978-1-4615-0135-0_14.
14. Olsson SK, Samuelsson M, Saetre P, Lindström L, Jönsson EG, Nordin C i wsp. *Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of patients with bipolar disorder*. J. Psychiatr. Neurosci. 2010; 35(3): 195–199. doi:10.1503/jpn.090180.
15. Wciórka J. *Psychozy schizofreniczne*. W: Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. red. *Psychiatria kliniczna*. Wrocław: Elsevier Urban & Partner; 2011.
16. Javitt DC, Zukin SR. *Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia*. Am. J. Psychiatr. 1991; 148(10): 1301–1308. doi:org/10.1176/ajp.148.10.1301.
17. Baran H, Hainfellner JA, Kepplinger B, Mazal PR, Schmid H, Budka H. *Kynurenic acid metabolism in the brain of HIV-1 infected patients*. J. Neural. Transm. 2000; 107(10): 1127–1138. doi:10.1007/s007020070026.
18. Atlas A, Gisslén M, Nordin C, Lindström L, Schwieler L. *Acute psychotic symptoms in HIV-1 infected patients are associated with increased levels of kynurenic acid in cerebrospinal fluid*. Brain Behav. Immun. 2007; 21(1): 86–91. doi:10.1016/j.bbi.2006.02.005.
19. Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. *Kynurenic acid levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia*. Neurosci. Lett. 2001; 313(1–2): 96–98. doi:10.1016/S0304-3940(01)02242-X.
20. Nilsson LK, Linderholm KR, Engberg G, Paulson L, Blennow K, Lindström LH i wsp. *Elevated levels of kynurenic acid in the cerebrospinal fluid of male patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2005; 80(2–3): 315–322. doi:10.1016/j.schres.2005.07.013.
21. Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, Weis S. *Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder*. Brain Res. 2006; 1073-1074: 25–37. doi:10.1016/j.brainres.2005.12.056.
22. Erhardt S, Olsson SK, Engberg G. *Pharmacological manipulation of kynurenic acid: potential in the treatment of psychiatric disorders*. CNS Drugs. 2009; 23(2): 91–101. doi:10.2165/00023210-200923020-00001.
23. Zyss T. *Elektrowstrząsy: wprowadzenie do bioelektrycznej natury zaburzeń depresyjnych*. Warszawa: Elmico; 2009.
24. Montgomery SA, Åsberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Brit. J. Psychiatr. 1979; 134(4): 382–389. doi:10.1192/bjp.134.4.382.
25. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington, DC; 1995.
26. Olajossy M. *Poziom kwasu kynureninowego w surowicy chorych na depresję leczonych lektrycznie*. Rozprawa habilitacyjna. Lublin: Uniwersytet Medyczny w Lublinie; 2010.
27. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steinbusch H, Leonard B. *Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection*. J. Affect. Disord. 2007; 98(1–2): 143–151. doi:10.1016/j.jad.2006.07.013.
28. Olajossy M, Olajossy B, Potembska E, Skoczeń N, Wnuk S, Urbańska E. *Stężenie kwasu kynureninowego i wybranych cytokin podczas leczenia przeciwdepresyjnego*. Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2014; 9(2): 1–7.

29. Maes M, Gałecki P, Verkerk R, Rief W. *Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity.* Neuroendocrinol. Lett. 2011; 32(3): 264–273.
30. Rejdak K, Bartosik-Psujek H, Dobosz B, Kocki T, Grieb P, Giovannoni G i wsp. *Decreased level of kynurenic acid in cerebrospinal fluid of relapsing-onset multiple sclerosis patients.* Neurosci. Lett. 2002; 331(1): 63–65. doi:10.1016/S0304-3940(02)00710-3.
31. Keplinger B, Baran H, Kainz A, Ferraz-Leite H, Newcombe J, Kalina P. *Age-related increase of kynurenic acid in human cerebrospinal fluid – IgG and beta2-microglobulin changes.* Neurosignals 2005; 14(3): 126–135. doi:10.1159/000086295.
32. Urbańska EM, Luchowski P, Luchowska E, Pniewski J, Woźniak R, Chodakowska-Zebrowska M i wsp. *Serum kynurenic acid positively correlates with cardiovascular disease risk factor, homocysteine: a study in stroke patients.* Pharmacol. Rep. 2006; 58: 507–511.
33. Hżeczka J, Kocki T, Stelmasiak Z, Turski WA. *Endogenous protectant kynurenic acid in amyotrophic lateral sclerosis.* Acta Neurol. Scand. 2003; 107(6): 412–418. doi:10.1034/j.1600-0404.2003.00076.x.
34. Chmiel-Perzyńska I, Perzyński A, Wielosz M, Urbańska EM. *Hyperglycemia enhances the inhibitory effect of mitochondrial toxins and D,L-homocysteine on the brain production of kynurenic acid.* Pharmacol. Rep. 2007; 59: 268–273.
35. Urbańska EM, Chmiel-Perzyńska I, Perzyński A, Derkacz M, Owe-Larsson B. *Endogenous Kynurenic Acid and Neurotoxicity.* W: Kostrzewa RM. red. *Handbook of Neurotoxicity.* New York: Springer Science+Business Media; 2014: 421–453. doi:10.1007/978-1-4614-5836-4_92.
36. Heyes MP, Brew BJ, Saito K, Quearry BJ, Price RW, Lee K i wsp. *Inter-relationships between quinolinic acid, neuroactive kynurenines, neopterin and 2 – microglobulin in cerebrospinal fluid and serum of HIV-1-infected patients.* J. Neuroimmunol. 1992; 40(1): 71–80. doi:10.1016/0165-5728(92)90214-6.
37. Ravikumar A, Deepadevi KV, Arun P, Manojkumar V, Kurup PA. *Tryptophan and tyrosine catabolic pattern in neuropsychiatric disorders.* Neurol. India 2000; 48(3): 231–238.
38. Sekine A, Okamoto M, Kanatani Y, Sano M, Shibata K, Fukuwatari T. *Amino acids inhibit kynurenic acid formation via suppression of kynurenine uptake or kynurenic acid synthesis in rat brain in vitro.* SpringerPlus. 2015; 4: 48. doi:10.1186/s40064-015-0826-9.

Adres: Marcin Olajossy
II Klinika Psychiatrii i Rehabilitacji Psychiatrycznej
Katedry Psychiatrii
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-439 Lublin, ul. Głuska 1

Otrzymano: 10.02.2015

Zrecenzowano: 20.03.2015

Otrzymano po poprawie: 30.12.2015

Przyjęto do druku: 26.01.2016