

Stężenie miedzi w surowicy w chorobie afektywnej dwubiegunowej

The serum concentration of copper in bipolar disorder

Marcin Siwek¹, Krzysztof Styczeń¹, Magdalena Sowa-Kućma²,
Dominika Dudek¹, Witold Reczyński³, Bernadeta Szewczyk²,
Paulina Misztak^{2,4}, Włodzimierz Opoka⁵, Roman Topór-Mądry⁶,
Gabriel Nowak^{2,4}, Janusz K. Rybakowski⁷

¹Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM

²Pracownia Neurobiologii Pierwiastków Śladowych, Instytut Farmakologii PAN w Krakowie

³Katedra Chemii Analitycznej AGH w Krakowie

⁴Katedra Farmakobiologii UJ CM

⁵Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej UJ CM

⁶Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych Instytutu Zdrowia Publicznego UJ CM

⁷Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

Summary

Aim. Some scientific reports indicate the changes in the concentration of serum copper in patients with bipolar disorder (BD), however the data are inconclusive. The aim of this study was to assess the concentration of copper in the blood serum of patients in various phases of BD compared to healthy volunteers, taking into consideration the specific clinical features, and the stage of illness.

Methods. The study enrolled 133 patients with a diagnosis of BD (type I, II and NOS), including 61 people in depressive episode, 23 in mania or hypomania and 49 in remission. The control group consisted of 50 people. Atomic absorption spectrometry was used to measure the concentration of copper.

Results. There were no statistically significant differences in the serum copper concentration between patients in various phases of BD (mania/hypomania, depression, remission), sub-types (Type I, Type II + NOS) or stages and healthy volunteers. However, serum copper concentrations in patients in stage 1 was significantly higher than in advanced stages (2+3+4), ($\beta = 0.22$; $p = 0.02$). Serum copper concentration was also the higher, the later the age of onset was ($\beta = 0.33$; $p < 0.001$), and the lower, the greater the number of illness episodes ($\beta = -0.23$; $p = 0.02$) (multiple regression model, adj $R^2 = 0.19$, $p = 0.0001$).

Conclusions. The dependencies demonstrated above may reflect pathophysiological processes that occur in the course of BD (e.g., inflammatory response and oxidative stress) with a different intensity depending on its stage.

Słowa kluczowe: choroba afektywna dwubiegunowa, biomarkery, miedź

Key words: bipolar disorder, biomarkers, copper

Wstęp

Miedź jest pierwiastkiem odgrywającym istotną rolę w wielu aspektach czynności i patofizjologii ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które powiązane są z etiologią zaburzeń psychicznych, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń nastroju [1]. Fizjologiczne stężenia miedzi biorą przykładowo udział w aktywacji zależnych od tego pierwiastka enzymów zaangażowanych w przekazywanie katecholaminowe, takich jak beta-hydroksylaza dopaminowa, monoaminooksydaza oraz hydroksylaza tyrozynowa [1–4]. Miedź jest ponadto niezbędnym elementem warunkującym prawidłową pracę oksydazy cytochromu C oraz Cu/Zn dysmutazy ponadtlenkowej. Enzymy te biorą udział w procesie zmiatania wolnych rodników (ROS) [5, 6]. Patologiczne zmiany stężenia miedzi prowadzić mogą do nadprodukcji ROS z następowym nasileniem stresu oksydacyjnego – zjawiska skutkującego zaburzeniami czynności, uszkodzeniem, a nawet śmiercią neuronów. Coraz więcej danych wskazuje na obecność i nasilenie stresu oksydacyjnego w przebiegu depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej [7]. Kolejnym zjawiskiem powiązanim z patogenezą zaburzeń afektywnych jest ekscytotoksyczność zależna od glutaminianu i wynikająca z nadmiernej stymulacji jonotropowych glutaminergicznych receptorów NMDA [8, 9]. Badania sugerują, że miedź działa jako niekompetytywny antagonistą kompleksu receptora NMDA i w sposób pośredni wpływa na wiązanie kwasu glutaminowego oraz glicyny z tym receptorem [1, 10, 11]. Miedź wpływa również na działanie czynników neurotropowych, takich jak neurotrofowy czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF) oraz czynnik wzrostu nerwów (NGF) [12, 13].

Większość jonów miedzi jest związana w osoczu z ceruloplazminą, która jest jednym z białek ostrej fazy biorących udział w procesie zapalnym. Wyniki licznych badań wskazują na aktywację układu odpornościowego oraz markerów stanu zapalnego w depresji i chorobie dwubiegunowej. Jest to kolejny element łączący miedź z patofizjologią zaburzeń afektywnych [14, 15].

Patologicznym zmianom stężenia miedzi we krwi oraz jej gromadzeniu się w organizmie często towarzyszą objawy psychopatologiczne, a zwłaszcza zaburzenia nastroju. Przykładowo zaburzenia psychiczne oraz behawioralne (głównie depresja, drażliwość oraz myśli samobójcze) należą do najczęstszych objawów choroby Wilsona

i w zależności od badań dotyczą od 30% do 100% pacjentów [16–18]. Co więcej, jak wynika z ostatnich badań, u pacjentów cierpiących na chorobę Wilsona w porównaniu z populacją zdrowych osób istnieje większe (nawet do 13 razy) ryzyko diagnozy ChAD [18, 19]. Zaburzenia gospodarki miedzi w organizmie można spotkać również w innych zaburzeniach neurodegeneracyjnych wiążących się z występowaniem zaburzeń psychicznych, takich jak choroba Menkesa, Alzheimer, Parkinsona czy Huntingtona [20].

Na powiązanie miedzi z zaburzeniami nastroju wskazywać mogą również wyniki badań eksperymentalnych. Poddawanie zwierząt doświadczalnych działaniu leków przeciwdepresyjnych oraz elektrowstrząsów prowadzi do istotnych zmian poziomu miedzi we krwi oraz ośrodkowym systemie nerwowym. Na przykład długotrwałe podawanie szczurom imipraminy lub citalopramu wiąże się ze znaczącym obniżeniem stężenia miedzi w surowicy, natomiast po wykonaniu zabiegu elektrowstrząsów ma miejsce zwiększenie koncentracji miedzi w hipokampie oraz mózdzku, przy jednoczesnym braku zmian jej stężenia we krwi [20, 21].

Powyższe dane uzasadniają badanie zmian stężeń miedzi w surowicy w roli markera zaburzeń afektywnych. Nieliczne takie badania, obejmujące pacjentów z diagnozą depresji jednobiegunowej, nie dały jednoznacznych rezultatów. W większości z nich notowano wzrost stężenia miedzi we krwi w epizodzie depresyjnym w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami [21–25], a niekiedy jego obniżenie po skutecznym leczeniu przeciwdepresyjnym [24, 26]. W dwóch obserwacjach nie wykazano natomiast różnicy w zakresie stężeń miedzi pomiędzy pacjentami w depresji a grupą kontrolną [26, 27]. Jeszcze mniej wiadomo o zmianach stężenia miedzi w surowicy w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Do tej pory przeprowadzono trzy badania obejmujące niewielkie grupy pacjentów z diagnozą ChAD i dające sprzeczne wyniki [28–30].

Cel

Celem niniejszego badania było przeprowadzenie oceny stężeń miedzi w surowicy krwi pacjentów znajdujących się w różnych fazach choroby dwubiegunowej (ChAD) w porównaniu z grupą zdrowych ochotników, z uwzględnieniem specyficznych cech klinicznych, nasilenia objawów oraz stopnia zaawansowania choroby.

Material i metoda

Rekrutacja uczestników

Do udziału w badaniu zakwalifikowano pacjentów spełniających kryteria diagnostyczne ChAD wg DSM-IV-TR (bez względu na fazę choroby) oraz zdrowych ochotników. Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu zaakceptowanym przez Komisję Bioetyczną UJ. W trakcie badania pacjenci przyjmowali leki o udowodnionej skuteczności w leczeniu ChAD, które były stosowane w monoterapii lub w terapii łączonej, adekwatnie do określonych faz oraz obrazu klinicznego choroby. Pacjenci otrzymywali różnorodne leczenie farmakologiczne w ramach monoterapii lub terapii kombinowanej. Olanzapinę lub kwetiapinę leczone były 84 osoby, 49 pa-

cientów otrzymywało walproinianę, 20 – lit, 25 – lamotryginę, a 5 – karbamazepinę. W epizodzie depresyjnym i/lub remisji, oprócz leczenia normotymicznego, niektórzy pacjenci otrzymywali leki przeciwdepresyjne (26 osób – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, 35 – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, a 5 – mirtazapinę).

Kryteriami wykluczenia z badania pacjenta były: brak zgody na przeprowadzenie badania, rozpoznanie innego poważnego zaburzenia psychicznego niż ChAD (np. schizofrenia, psychoza schizoafektywna, depresja jednobiegunowa), zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (z wyjątkiem uzależnienia od nikotyny lub kofeiny), współwystępowanie przewlekłych chorób zapalnych i autoimmunologicznych, ostre choroby infekcyjne występujące w ciągu miesiąca przed włączeniem do badania, poważne schorzenia endokrynologiczne, zespół nerczycowy i oparzenia, a także karmienie piersią lub ciąża. Grupę zdrowych ochotników rekrutowano wśród osób z ujemnym wywiadem w kierunku występowania zaburzeń psychicznych oraz uzależnień, obecnie lub w przeszłości, u których nie występowały żadne ww. ostre i przewlekłe choroby somatyczne oraz u których wśród krewnych pierwszego stopnia nie występowały żadne choroby psychiczne. Szczegółowe informacje dotyczące miejsca, zasad rekrutacji, kryteriów zakwalifikowania i wykluczenia z badania zawarto w innej publikacji [31].

Narzędzia diagnostyczne

Nasilenie objawów depresyjnych w grupie pacjentów badano za pomocą skali depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [32] oraz skali depresji Montgomery–Asberg (Montgomery-Asberg Depression Scale – MADRS) [33]. Nasilenie objawów maniakalnych mierzono skalą manii Younga (The Young Mania Rating Scale – YMRS) [34].

W określeniu stopnia zaawansowania ChAD posłużono się kryteriami zaproponowanymi przez Kapczynskiego i wsp. [35], według których:

- **stadium 1** charakteryzują takie cechy jak: pełne remisje objawowe po epizodach z pełnym powrotem do funkcjonowania przedchorobowego;
- **stadium 2** odnosi się do obrazu klinicznego ChAD, w którym pomiędzy epizodami wyraźnie są obecne objawy współistniejących zaburzeń psychicznych (uzależnienie lub nadużywanie alkoholu lub innych substancji, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości) wpływające na upośledzenie funkcjonowania. Pojawia się też możliwość szybkiej zmiany faz. Upośledzenie czynności poznawczych wykazywane jest w testach neuropsychologicznych, ale nie ujawnia się w badaniu i funkcjonowaniu pacjenta;
- **stadium 3** charakteryzują subsyndromalne objawy afektywne pomiędzy epizodami, jawne klinicznie upośledzenie funkcjonowania poznawczego, stopniowe skracanie się czasu trwania okresów eutymii, wzrastająca liczba zaostżeń, wyraźne upośledzenie funkcjonowania rodzinnego i zawodowego (pacjent niezdolny do pracy lub zdolny do pracy na stanowisku poniżej kwalifikacji i umiejętności);
- **stadium 4** to nasilenie się cech typowych dla stadium 3 oraz postępująca u pacjentów inwalidyzacja i deterioracja.

Pobieranie, przygotowanie i przechowywanie materiału do badań – pomiar stężenia miedzi w surowicy krwi pacjentów

Zgodnie z protokołem badania od każdego pacjenta i zdrowego ochotnika pobierano maksymalnie 9,8 ml krwi żyłnej przy użyciu zamkniętego systemu Monovette. Po powstaniu skrzepu próbki odwirowywano przez 30 minut z prędkością 1800 RPM. Uzyskaną surowicę przechowywano w temperaturze -80°C do momentu rozpoczęcia zaplanowanych analiz.

Po rozmrożeniu i dokładnym wymieszaniu próbek przeprowadzono analizę ilościową z wykorzystaniem metody elektrotermicznej atomowej spektrometrii absorpcyjnej (electrothermal atomic absorption spectrometry – ET AAS). W oznaczeniach stosowano spektrometr firmy Perkin Elmer AA Model 3110 (USA) wyposażony w piec grafitowy Perkin Elmer HGA-600. Temperatura obróbki wstępnej wynosiła 950°C , a procesu atomizacji 2300°C . Miedź oznaczano przy długości fali 324,8 nm i szczelinie 0,7 nm.

Przed rozpoczęciem serii pomiarów procedura analityczna była optymalizowana (procedura Method Development) w celu uzyskania wysokiej czułości. Poza rozcieńczeniem próbek nie stosowano żadnych innych procedur przed oznaczeniem stężeń. W zależności od całkowitej objętości próbki oznaczenie wykonano w trzech powtórzeniach. Dokładność pomiarów określano za pomocą analizy odzysku. Dla pomiarów stężeń miedzi wynosiła ona: 96–103%.

Metody statystyczne

Do analizy różnic w zakresie zmiennych jakościowych wykorzystano test χ^2 . W celu oceny rozkładu normalnego danych ilościowych zastosowano test Shapiro-Wilka oraz dokonano analizy skośności i kurtozy. Ze względu na brak rozkładu normalnego danych ilościowych stosowano jednoczynnikową analizę wariancji Kruskala-Wallisa lub test U Manna-Whitneya. Korelacje pomiędzy zmiennymi ilościowymi – ze względu na brak rozkładu normalnego – analizowane były za pomocą korelacji rang Spearmana. W celu zbadania związków pomiędzy stężeniem miedzi w surowicy (jako zmienną zależną) a wybranymi parametrami klinicznymi i demograficznymi (jako zmiennymi niezależnymi) zbudowano model regresji wielorakiej. Zmienne zawarte w modelu wybrane zostały na podstawie danych literaturowych oraz wcześniej przez nas uzyskanych i przedstawionych w poniższej pracy wyników podstawowych analiz statystycznych (analiza wariancji, korelacje).

Wyniki

Do badania włączono ogółem 133 pacjentów (84 kobiety oraz 49 mężczyzn) z rozpoznaniem ChAD typu I ($n = 69$), ChAD typu II ($n = 60$) lub ChAD BNO ($n = 4$), w tym 61 osób w epizodzie depresji, 23 osoby w stanie maniakalnym lub hipomaniakalnym i 49 pacjentów znajdujących się w stanie remisji. U 21 pacjentów stwierdzono w momencie włączenia do badania przebieg choroby z szybką zmianą faz. Średnia

ilość dotychczasowych epizodów choroby wynosiła $11,51 \pm 9,61$, a średni łączny czas trwania choroby $12,63 \pm 8,06$ roku.

Grupa kontrolna liczyła 50 osób (w tym 14 mężczyzn i 36 kobiet). Grupa pacjentów oraz grupa zdrowych ochotników nie różniły się między sobą pod względem wieku uczestników ($43,33 \pm 12,85$ vs. $45,82 \pm 12,43$; $Z = -0,49$; $p = 0,62$; test U Manna–Whitneya) oraz odsetka biorących udział w badaniu mężczyzn i kobiet (K: 63,2% vs 72%) (test $\chi^2 = 1,26$; $p = 0,26$).

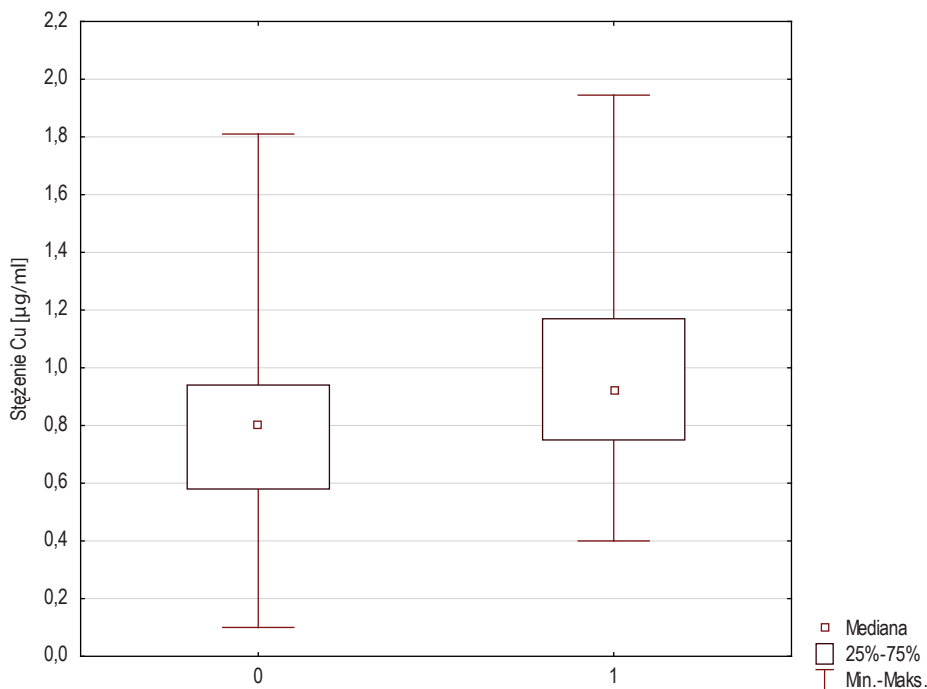
Stężenia miedzi w grupie kontrolnej oraz w poszczególnych fazach, podtypach i stopniach zaawansowania ChAD przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Stężenia miedzi w surowicy w grupie kontrolnej oraz w poszczególnych fazach, podtypach i stopniach zaawansowania ChAD [ug/ml]

Zdrowi ochotnicy	N = 50			
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,82 (0,68/1,04)			
Pacjenci	Epizody			
	Mania/hipomania	Depresja	Remisja	Wszystkie fazy
ChAD ogółem	N = 23	N = 61	N = 49	N = 133
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,72 (0,52/0,89)	0,79 (0,64/1,00)	0,83 (0,66/1,00)	0,80 (0,61/1,00)
Podtypy ChAD				
ChAD typ I	N = 18	N = 23	N = 28	N = 69
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,81 (0,46/0,92)	0,84 (0,65/1,07)	0,81 (0,61/0,95)	0,81 (0,61/0,99)
ChAD typ II + BNO	N = 5	N = 38	N = 21	N = 64
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,64 (0,58/0,76)	0,77 (0,60/0,96)	0,85 (0,75/1,07)	0,79 (0,64/1,04)
Stadia zaawansowania ChAD				
Stadium 1	N = 1	N = 11	N = 13	N = 25
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,72 (0,72/0,72)	0,92 (0,75/1,11)	1,01 (0,75/1,34)	0,92 (0,75/1,17)
Stadium 2	N = 6	N = 11	N = 11	N = 28
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,76 (0,64/0,89)	0,81 (0,40/1,10)	0,80 (0,71/0,90)	0,80 (0,64/0,91)
Stadium 3	N = 12	N = 24	N = 14	N = 50
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,81 (0,28/1,00)	0,82 (0,63/1,02)	0,86 (0,46/1,00)	0,84 (0,52/1,00)
Stadium 4	N = 4	N = 15	N = 11	N = 30
Mediana (dolny/górny kwartyl)	0,70 (0,67/1,08)	0,73 (0,46/0,92)	0,80 (0,58/0,86)	0,74 (0,56/0,87)

ANOVA rang Kruskala–Wallisa nie wykazała obecności istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia miedzi w surowicy pomiędzy poszczególnymi fazami choroby (mania/hipomania, depresja, remisja) oraz grupą zdrowych ochotników ($H = 2,64$; $p = 0,45$). Różnic pomiędzy poszczególnymi epizodami oraz pomiędzy nimi a grupą kontrolną nie wykazano również w podgrupach pacjentów z ChAD typu I ($H = 1,59$; $p = 0,66$) i ChAD typu II + ChAD BNO ($H = 3,03$; $p = 0,22$; ANOVA rang Kruskala–Wallisa).

Analiza wariancji stężenia miedzi w surowicy z uwzględnieniem podziału na fazy zaawansowania choroby nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi stadiami oraz ww. stadiami i zdrowymi ochotnikami ($H = 7,18$; $p = 0,13$). Stwierdzono natomiast, że stężenie miedzi w surowicy u pacjentów znajdujących się w stadium 1 ChAD było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z pozostałymi stadiami choroby traktowanymi łącznie ($2 + 3 + 4$; $z = -2,25$; $p = 0,024$; test U Manna–Whitneya), co przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Porównanie stężenia miedzi w surowicy pomiędzy pacjentami w pierwszym stadium zaawansowania ChAD (1) a pozostałymi pacjentami reprezentującymi późniejsze, bardziej zaawansowane jej stadia (0)

Różnic pomiędzy poszczególnymi epizodami oraz pomiędzy nimi a grupą kontrolną nie wykazano również w podgrupach pacjentów należących do stadium 1 ($H = 1,55$; $p = 0,46$), 2 ($H = 0,30$; $p = 0,86$), 3 ($H = 0,79$; $p = 0,67$) oraz 4 ChAD ($H = 0,46$; $p = 0,79$) (ANOVA rang Kruskala–Wallisa).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia miedzi w surowicy pomiędzy pacjentami z przebiegiem choroby z szybką zmianą faz, pacjentami bez takiego przebiegu oraz grupą kontrolną ($H = 1,04$; $p = 0,60$) (ANOVA rang Kruskala–Wallisa).

W całej grupie pacjentów z ChAD, będących w trakcie przeprowadzania badania w epizodzie depresji, nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia miedzi pomiędzy depresją atypową ($n = 17$) i depresją bez objawów atypowych ($n = 44$) ($Z = 0,032$; $p = 0,97$; test U Manna–Whitneya), depresją psychotyczną ($n = 8$) a depresją bez objawów psychotycznych ($n = 53$) ($Z = 0,64$; $p = 0,52$; test U Manna–Whitneya) oraz pomiędzy depresją z zespołem melancholicznym ($n = 28$) a przypadkami depresji niespełniającymi kryteriów zespołu melancholicznego ($n = 32$) ($Z = 1,02$; $p = 0,30$; test U Manna–Whitneya), co przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Stężenia miedzi w surowicy w podgrupach pacjentów z różnymi cechami klinicznymi epizodu depresji

Cecha kliniczna depresji	Stężenie miedzi [ug/ml] Mediana (dolny kwartył/górny kwartył)
Z cechami atypowymi	0,76 (0,52/1,06)
Bez cech atypowych	0,79 (0,64/0,97)
Z zespołem melancholicznym	0,73 (0,56/1,05)
Bez cech melancholicznych	0,85 (0,66/0,97)
Psychotyczna	0,91 (0,62/1,01)
Bez objawów psychotycznych	0,77 (0,62/0,99)

Tabela 3. Korelacje pomiędzy stężeniem miedzi w surowicy a wybranymi cechami ilościowymi przebiegu i obrazu ChAD (korelacja Spearmana)

	Cu			
	Remisja	Depresja	Mania	Cała grupa
Wiek	0,09	0,03	0,60*	0,14
Ilość epizodów w życiu	0,05	-0,36*	0,23	-0,09
Liczba nawrotów w ostatnim roku	0,06	-0,15	-0,09	-0,05
Wiek w momencie zachorowania	0,05	0,28*	0,44*	0,24*
Czas trwania choroby w latach	0,06	-0,31*	0,19	-0,11
Czas trwania epizodu/remisji	-0,04	0,20	-0,17	-

*istotność statystyczna $p < 0,05$

Analiza zależności pomiędzy stężeniem miedzi w surowicy a różnorodnymi parametrami klinicznymi (tab. 3) wykazała dodatnią korelację z wiekiem w momencie zachorowania, zarówno w całej grupie pacjentów (mania/hipomania + depresja + remisja) ($r = 0,24$; $p = 0,006$), jak i w fazie manii/hipomanii ($r = 0,44$; $p = 0,045$) oraz depresji ($r = 0,28$; $p = 0,03$) (korelacja Spearmana). W fazie manii stężenie miedzi było ponadto dodatnio skorelowane z wiekiem pacjentów ($r = 0,60$; $p = 0,004$), a w depresji

ujemnie skorelowane z ilością epizodów chorobowych w życiu ($r = -0,36$; $p = 0,009$) oraz czasem trwania choroby w latach ($r = -0,31$; $p = 0,014$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem miedzi a nasileniem objawów maniakalnych mierzonych YMRS ($r = -0,007$; $p = 0,98$) lub objawów depresyjnych mierzonych MADRS ($r = 0,09$; $p = 0,48$) czy HDRS ($r = 0,10$; $p = 0,45$).

Model regresji wielorakiej obejmujący całą grupę pacjentów (wyjaśniający 19% zmienności wariancji zmiennej Cu) potwierdził wpływ na stężenie miedzi: 1 stadium zaawansowania choroby ($\beta = 0,22$; $p = 0,02$; wyższe stężenie u pacjentów w stadium 1 w porównaniu z pozostałymi stopniami zaawansowania) oraz wieku w momencie zachorowania ($\beta = 0,33$; $p < 0,001$; im starszy wiek, tym wyższe stężenie miedzi). Dodatkowo wykazano wpływ: płci ($\beta = -0,19$; $p = 0,04$; większe stężenie u kobiet) oraz liczby dotychczasowych epizodów choroby ($\beta = -0,23$; $p = 0,02$; im więcej epizodów, tym niższe stężenie miedzi) (tab. 4).

Tabela 4. Model regresji wielorakiej. Związek pomiędzy stężeniem miedzi w surowicy (jako zmienną zależną) a wybranymi cechami klinicznymi ChAD (jako zmiennymi niezależnymi)

Cu							
Model	R ²	adj R ²	F	p	β	t	p
	0,24	0,19	5,15	0,0001			
Płeć (mężczyzna)					-0,19	-2,11	0,04
Liczba wszystkich epizodów ChAD w życiu					-0,23	-2,29	0,02
Wiek w momencie zachorowania					0,33	3,68	< 0,001
Czas trwania choroby					0,07	0,62	0,54
Stadium 1 ChAD					0,22	2,30	0,02
Palenie					0,16	1,83	0,07

R – współczynnik determinacji, adj R² – poprawiony współczynnik determinacji R², F – statystyka F, p – poziom istotności statystycznej, β – cząstkowy współczynnik regresji, t – statystyka t.

Dyskusja

Nie stwierdziliśmy obecności istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia miedzi w surowicy pomiędzy pacjentami znajdującymi się w poszczególnych fazach choroby afektywnej dwubiegunowej (mania/hipomania, depresja, remisja) z uwzględnieniem podziału na jej podtypy a grupą zdrowych ochotników. Ponadto u większości badanych stężenie miedzi mieściło się w granicach normy (0,7–1,4 ug/ml).

Podobne wyniki uzyskali González-Estecha i wsp. [29]. Tak jak w prezentowanym przez nas badaniu, próbki krwi pobierano od pacjentów otrzymujących zróżnicowane leczenie farmakologiczne w przebiegu ChAD. Ostatecznie do badania włączono 25 osób, z czego 19 znajdowało się w fazie manii, a 6 w fazie depresji. Porównanie z grupą 29 zdrowych ochotników nie wykazało istotnych różnic w stężeniu miedzi w surowicy. Obserwacja przeprowadzona przez Mustak i wsp. [28] dała natomiast

odmienne rezultaty. Objęto nią 40 pacjentów w manii w przebiegu ChAD typu I, 50 pacjentów z diagnozą ChAD typu II (25 w epizodzie hipomanii oraz 25 w depresji), 25 osób z diagnozą ChAD typu V (faza depresji). Stężenie miedzi u pacjentów w epizodzie maniakalnym (ChAD typu I) oraz depresyjnym (ChAD typu II i V) okazało się istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną liczącą 25 osób. Odmienność uzyskanych wyników może być konsekwencją różnic metodologicznych. Najistotniejszą z nich wydaje się fakt, że próbki krwi w przypadku ostatniego badania pobierane były przed włączeniem leczenia farmakologicznego.

W prezentowanym przez nas badaniu stężenie surowicze miedzi nie różniło się pomiędzy subpopulacjami pacjentów depresyjnych spełniających i niespełniających kryteriów depresji z objawami atypowymi, zespołu melancholicznego czy depresji psychotycznej. Nie stwierdzono również istotnych różnic w zakresie stężenia miedzi pomiędzy pacjentami z szybką zmianą faz w chorobie a osobami, w przypadku których nie wykazano takiej cechy. Stężenie miedzi nie było ponadto zależne od nasilenia depresji lub manii/hipomanii. Wykazaliśmy natomiast, że było ono dodatnio skorelowane z wiekiem pacjenta z momencie zachorowania oraz obniżało się wraz z liczbą przebytych epizodów choroby. Ponadto, po uwzględnieniu podziału na stadia zaawansowania choroby (staging), stężenie miedzi u pacjentów znajdujących się w stadium I było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z pozostałymi pacjentami znajdującymi się w bardziej zaawansowanych fazach choroby. W dwóch pozostałych badaniach nie analizowano ww. parametrów klinicznych. Można wysnuć hipotezę, że wykazane przez nas zależności pozostają w związku lub odzwierciedlają procesy patofizjologiczne zachodzące w przebiegu ChAD, takie jak np. reakcja zapalna oraz stres oksydacyjny, i osiągające różną intensywność w zależności od stopnia jej zaawansowania [7, 35, 36]. Podwyższone stężenie miedzi może stanowić zatem marker wczesnego etapu ChAD, podobnie jak wykazana w innym badaniu zwiększona aktywność MMP-9 [37]. Weryfikacja tej hipotezy wymaga jednak dalszych badań w tym obszarze. W kontekście homeostazy miedziowo-cynkowej zwiększenie poziomu miedzi może natomiast korespondować z niższym poziomem cynku, co jednak jest bardziej zaznaczone w późniejszych etapach choroby [38].

Do ograniczeń prezentowanego badania należy zaliczyć: brak modelu prospektywnego badającego dynamikę zmian stężeń miedzi u tych samych pacjentów, znaczne zróżnicowanie zastosowanego leczenia i niemożność oszacowania jego wpływu na uzyskane wyniki oraz mała liczebność podgrup prezentujących określone cechy kliniczne, fazy i stadia choroby. Należy jednak podkreślić, że badanie zostało przeprowadzone na dużej grupie pacjentów z ChAD oraz największej jak do tej pory grupie kontrolnej, a także z uwzględnieniem największej liczby zmiennych charakteryzujących szczegółowo obraz kliniczny choroby, jej przebieg oraz stopień zaawansowania. Uzyskane dane mogą stanowić istotne źródło wiedzy na temat roli miedzi w patofizjologii ChAD. Ze względu na niewielką ilość danych w literaturze oraz ich niespójność istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań w tym obszarze.

Piśmiennictwo

1. Siwek M, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zięba A. *Rola miedzi i magnezu w patogenezie zaburzeń nastroju*. Psychiatr. Pol. 2005; 39(5): 911–920.
2. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. *The revised monoamine theory of depression: a modulatory role of monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans*. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 2–11.
3. Sapru MK, Rao BS, Channabasavanna SM. *Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in clinical subtypes of depression*. Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80(5): 474–478.
4. Solomons NW. *Physiological interactions of minerals*. W: Bodwell CE, Erdman JW Jr. red. *Nutrient interactions*. New York: Marcel Decker; 1988. s. 115–148.
5. Strausak D, Mercer JF, Dieter HH, Stremmel W, Multhaup G. *Copper in disorders with neurological symptoms: Alzheimer's, Menkes, and Wilson diseases*. Brain Res. Bull. 2001; 55: 175–185.
6. Carri MT, Ferri A, Cozzolino M, Calabrese L, Rotilio G. *Neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis: the role of oxidative stress and altered homeostasis of metals*. Brain Res. Bull. 2003; 61: 365–374.
7. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K. i wsp. *Oxidative stress markers in affective disorders*. Pharmacol. Rep. 2013; 65(6): 1558–1571.
8. Siwek MS, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zięba A. *Rola cynku w patogenezie zaburzeń nastroju*. Psychiatr. Pol. 2005; 39(5): 899–909.
9. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Ryszewska-Pokraśniewicz B. i wsp. *Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action*. Pharmacol. Rep. 2008; 60(5): 588–589.
10. Trombley PQ, Shepherd GM. *Differential modulation by zinc and copper of amino acid receptors from rat olfactory bulb neurons*. J. Neurophysiol. 1996; 76(4): 2536–2546.
11. Vlachova V, Zemkova H, Vyklicky L Jr. *Copper modulation of NMDA responses in mouse and rat cultured hippocampal neurons*. Eur. J. Neurosci. 1996; 8(11): 2257–2264.
12. Birkaya B, Aletta JM. *NGF promotes copper accumulation required for optimum neurite outgrowth and protein metylation*. J. Neurobiol. 2005; 63: 49–61.
13. Hwang JJ, Park MH, Koh JY. *Copper activates TrkB in cortical neurons in a metalloproteinases-dependent manner*. J. Neurosci. Res. 2007; 85: 2160–2166.
14. Maes M, Scharpe S, van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P. i wsp. *Higher a l-antitripsin, haptoglobin, caeruloplasmin, 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.
15. Maes M. *Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis*. Prog. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 1995; 19: 11–38.
16. Rathbun JK. *Neuropsychological aspects of Wilson's disease*. Int. J. Neurosci. 1996; 85: 221–229.
17. Akil M, Brewer GJ. *Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease*. Adv. Neurol. 1995; 65: 171–178.
18. Rybakowski JK, Litwin T, Chlopocka-Wozniak M, Czlonkowska A. *Lithium treatment of a bipolar patient with Wilson's disease: a case report*. Pharmacopsychiatry 2013; 46(3): 120–121.
19. Carta MG, Sorbello O, Moro MF, Bhat KM, Demelia E, Serra A. i wsp. *Bipolar disorders and Wilson's disease*. BMC Psychiatry 2012; 12: 52.

20. Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. *Wilson's disease and other neurological copper disorders*. Lancet Neurol. 2015; 14(1): 103–113.
21. Schlegel-Zawadzka M, Nowak G. *Alterations in serum and brain trace element levels after antidepressant treatment. Part II. Copper*. Biol. Trace Elem. Res. 2000; 73: 37–45.
22. Schlegel-Zawadzka M, Krośniak M, Nowak G. *Brain copper levels after antidepressant treatment*. W: Collery P, Bratter P, Negretti de Bratter V, Khassanova L, Etienne JC. red. *Metal ions in biology and medicine*. Vol. 5. Paris: John Libbey Eurotext Paris; 1998. s. 703–706.
23. 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. Pak. Med. Assoc. 1989; 39: 269–274.
24. Narang RL, Gupta KR, Narang AP, Singh R. *Levels of copper and zinc in depression*. Indian J. Physiol. Pharmacol. 1991; 35: 272–274.
25. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D, Zak-Knapik J, Nowak G. *Is serum copper a "trait marker" of unipolar depression? A clinical preliminary study*. Pol. J. Pharmacol. 1999; 51: 535–538.
26. Maes M, Vandoolaeghe E, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. i wsp. *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(5): 349–358.
27. Styczeń K, Sowa-Kućma M, Siwek M, Dudek D, Reczyński W, Misztak P. i wsp. *Study of the serum copper levels in patients with major depressive disorder*. Biol. Trace Elem. Res. 2016 [Epub ahead of print]; DOI: 10.1007/s11011-016-9888-9.
28. Mustak MS, Rao TS, Shanmugavelu P, Sundar NM, Menon RB, Rao RV. i wsp. *Assessment of serum macro and trace element homeostasis and the complexity of inter-element relations in bipolar mood disorders*. Clin. Chim. Acta 2008; 394(1–2): 47–53.
29. González-Estecha M, Trasobares EM, Tajima K, Cano S, Fernández C, López JL. i wsp. *Trace elements in bipolar disorder*. J. Trace Elem. Med. Biol. 2011; 25(supl. 1): S78–S83.
30. Naylor GJ, Smith AH, Bryce-Smith D, Ward NI. *Trace elements in manic depressive psychosis*. J. Affect. Disord. 1985; 8(2): 131–136.
31. Siwek M, Styczeń K, Sowa-Kućma M, Dudek D, Reczyński W, Szewczyk B. i wsp. *Stężenie magnezu w surowicy jako potencjalny marker stanu u pacjentów z diagnozą choroby afektywnej dwubiegunowej*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(6): 1277–1287.
32. Montgomery SA, Asberg M. *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br. J. Psychiatry 1979; 134: 382–389.
33. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1960; 23: 56–62.
34. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity*. Br. J. Psychiatry 1978; 133: 429–435.
35. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom, F. i wsp. *Clinical implications of a staging model for bipolar disorders*. Expert Rev. Neurother. 2009; 9: 957–966.
36. Siwek M, Sowa-Kucma M, Styczen K, Misztak P, Szewczyk B, Topor-Madry R. i wsp. *Thio-barbituric acid-reactive substances: markers of an acute episode and a late stage of bipolar disorder*. Neuropsychobiology 2016; 73(2): 116–122.
37. Rybakowski JK, Remlinger-Molenda A, Czech-Kucharska A, Wojcicka M, Michalak M, Losy J. *Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression*. J. Affect. Disord. 2013; 146(2): 286–289.

38. Siwek M, Sowa-Kućma M, Styczeń K, Szewczyk B, Reczyński W, Misztak P. i wsp. *Decreased serum zinc concentration during depressive episode in patients with bipolar disorder*. J. Affect. Disord. 2016; 190: 272–277.

Adres: Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedra Psychiatrii UJ CM
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21a

Otrzymano: 3.08.2016
Zrecenzowano: 20.08.2016
Otrzymano po poprawie: 4.09.2016
Przyjęto do druku: 18.09.2016