



Wpływ elektrowstrząsów na układy oksydoredukcyjne w zaburzeniach psychicznych

The influence of electroconvulsive therapy on oxidative systems in psychiatric disorders

PIOTR WIERZBIŃSKI, SŁAWOMIR SZUBERT, ANTONI FLORKOWSKI, PIOTR GAŁECKI

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Elektrowstrząsy (EW) są nefarmakologiczną metodą leczenia zaburzeń psychicznych. Rozwój farmakoterapii i powstanie coraz to nowocześniejszych leków ograniczyło wskazania do zabiegów elektrowstrząsowych. Metoda ta jednak cechuje się bardzo dużą skutecznością głównie z zaburzeniach afektywnych.

Poglądy. Mechanizm działania elektrowstrząsów wciąż nie jest dokładnie poznany. Istnieje wiele hipotez związanych z ich wpływem na neuroprzebieżność. Niniejszy artykuł jest próbą zwrócenia uwagi na potencjalny wpływ zabiegów elektrowstrząsowych na układy oksydacyjne organizmu i podsumowania wiedzy na ten temat.

Wnioski. W literaturze nie zbyt wielu doniesień na temat wpływu elektrowstrząsów na parametry stresu oksydacyjnego u ludzi. Wyniki wielu badań nie dają na to pytanie jednoznacznej odpowiedzi. Potrzeba jest zatem dalszych badań, które pozwolą wykazać wielokierunkowy mechanizm działania EW.

SUMMARY

Objectives. Electroconvulsive therapy (ECT) is a non-pharmacological method of psychiatric treatment. Advances in pharmacotherapy and development of new drugs have reduced the indications for ECT. Nevertheless, the method shows a very high efficacy in the treatment of affective disorders mainly.

Background. The mechanism underlying action of ECT has not been fully explained yet. A number of hypotheses relate the therapeutic effect of ECT to neurotransmission alterations. In the article an attempt was made to draw attention to and summarize the knowledge about possible influence of ECT on oxidative systems of the human organism.

Conclusions. The findings reported in the literature on the effect of ECT on oxidative stress parameters in humans are rather scarce. No conclusive evidence has been provided by many relevant studies conducted so far. Thus, there is a growing need for further research to investigate the multidirectional mechanism of action of ECT.

Słowa kluczowe: elektrowstrząsy / stres oksydacyjny

Key words: electroconvulsive therapy / oxidative stress

Elektrowstrząsy (EW, sejsmoterapia) zostały wprowadzone do lecznictwa przez Cerletiego i Biniego w 1938 roku, którzy przeprowadzili w rzymskiej klinice psychiatrycznej pierwszy elektrowstrząs i wyzwolili tym samym napad drgawkowy u pacjenta z objawami schizofrenii paranoidalnej. Do czasu wprowadzenia leków psychotropowych na początku lat pięćdziesiątych XX wieku zabiegi EW stosowane były jako metoda pierwszego wyboru u osób chorych na zaburzenia psychiczne. Sejsmoterapia jest jedyną z dawnych nefarmakologicznych metod stosowanych w psychiatrii, która przetrwała do tej pory. W opinii społecznej elektrowstrząsy nadal wywołują negatywne emocje i kojarzą się z aktem przemocy wobec pacjenta.

Rozwój farmakoterapii i powstanie coraz to nowocześniejszych leków ograniczyło wskazania do zabiegów EW. Metoda ta jednak cechuje się bardzo dużą skutecznością, ocenianą w wielu różnych badaniach średnio na 60–70%. Skuteczność sejsmoterapii w leczeniu chorych z zaburzeniami depresyjnymi wydaje się dużo wyższa niż każda postać mono- lub politerapii lekami doustnymi. Interesującym

faktem jest to, iż w ostrej śmiertelnej katatonii (*malignant catatonia*, MC) elektrowstrząsy wydają się bezpieczną i dość skuteczną metodą terapeutyczną. Szacuje się, że więcej chorych przeżywa, jeśli zastosowano u nich EW w porównaniu z metodami farmakologicznymi, głównie benzodiazepinami [1, 2, 3, 4, 5].

EW A GŁÓWNE UKŁADY NEUROPRZEKAŹNIKOWE OUN

Wiedza na temat mechanizmu działania elektrowstrząsów wciąż jest niewystarczająca. Opieramy się o szereg hipotez, które nadal wymagają potwierdzenia. Działanie terapeutyczne elektrowstrząsów w zaburzeniach psychicznych powinno być związane z ich oddziaływaniem na główne układy neuroprzebieżnikowe. Istnieje wiele doniesień naukowych pokazujących wpływ elektrowstrząsów na układ adrenergiczny, dopaminergiczny i noradrenergiczny. Uważa się, że trzy podstawowe układy neuroprzebieżnikowe: serotonergiczny,

noradrenergiczny i dopaminergiczny, zgodnie z współczesnie panującymi poglądami są odpowiedzialne za regulację nastroju i innych objawów zespołów afektywnych oraz za objawy pozytywne i w pewnym stopniu objawy negatywne w zaburzeniach schizofrenicznych.

Wpływu elektrowstrząsów na układ adrenergiczny dotyczy wiele publikacji. Badania koncentrowały się wokół oceny wpływu EW na aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie adrenaliny i noradrenaliny oraz na określeniu zmiany poziomu poszczególnych neuroprzekazników w przebiegu EW [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

W zakresie funkcjonowania układu serotonergicznego głównym przedmiotem zainteresowania jest wpływ EW na poziom metabolitów serotoniny [16, 17] oraz na aktywność transportera serotoniny [18, 19] a także na działanie poszczególnych receptorów serotoninowych [20, 21].

Na temat wpływu EW na funkcjonowanie układu dopaminergicznego wciąż istnieje niewiele doniesień. W jednym z nielicznych badań wykazano, że EW zwiększają stężenia dopaminy w obrębie synapsy oraz powodują wzrost aktywności receptorów D1 i D2 [22, 23]. Nadal jednak niewielka ilość informacji na ten temat nie pozwala jednoznacznie stwierdzić wpływu sejsmoterapii na funkcjonowanie układu dopaminergicznego.

UKŁADY OKSYDACYJNE

Mimo upływu lat wciąż nie wiemy wystarczająco dużo o mechanizmie działania elektrowstrząsów. Jedną z teorii wyjaśniających mechanizm ich działania jest hipoteza wpływu na układy oksydoredukcyjne organizmu. Większość badań określających wpływ EW na funkcjonowanie układów antyoksydacyjnych przeprowadzono na zwierzętach. Niewiele jest doniesień na temat wpływu elektrowstrząsów na parametry stresu oksydacyjnego u ludzi.

Zainteresowanie stresem oksydacyjnym oraz jego mechanizmami wynika z koncepcji etiopatogenetycznych chorób psychicznych sugerujących wpływ wolnych rodników i związanych z nimi kaskady przemian biochemicznych, które mogą prowadzić do uszkodzeń komórek, wtórnie do ich apoptozy, co może wiązać się z patofizjologią zarówno schizofrenii, jak i zaburzeń afektywnych.

Układy oksydoredukcyjne organizmu to zespół enzymów znajdujących się w każdej komórce mający na celu zabezpieczenie jej przed reaktywnymi postaciami tlenu (ROS – *reactive oxygen species*). Reaktywne postacie tlenu to związki powstające w każdej komórce organizmu, w której zachodzi metabolizm tlenowy. Ich głównym źródłem są mitochondria, w szczególności kompleks I (oksydoreduktaza NADH: koenzym Q), który przenosi elektrony z NADH na ubichinon (czyli koenzym Q) i kompleks III łańcucha oddechowego (oksydoreduktaza ubichinon: cytochrom c) przenoszący elektrony z ubichinonu na cytochrom c. Źródłem wolnych rodników jest również retikulum endoplazmatyczne, w którym znajduje się cytochrom P-450 i reduktaza NADH: cytP-450. Białka te mogą wytwarzać anionorodnik nadadtlenkowy i nadtlenek wodoru. Ponadto, wolne rodniki mogą być generowane w glioksysomach i peroksysomach w wyniku działania cytochromu b5 i oksydazy moczanowej.

Jeżeli wytwarzanie reaktywnych postaci tlenu przewyższa możliwości obronne układów antyoksydacyjnych mówimy wtedy o stresie oksydacyjnym (*oxidative stress*). Konsekwencją stresu oksydacyjnego może być uszkodzenie komórki w efekcie prowadzące do jej śmierci.

Do ROS zaliczamy związki posiadające niesparowany elektron, czyli tzw. wolne rodniki. Są to: anionorodnik nadadtlenkowy (O_2^-), rodnik hydroksylowy (OH), rodnik peroksydowy (RO_2^-), rodnik alloksydowy (RO). Reaktywne postacie tlenu nie będące wolnymi rodnikami to nadtlenek wodoru, tlen singletowy, tlen molekularny oraz nadtlenki organiczne. ROS powstają w wyniku metabolizmu tlenowego w przebiegu wielu reakcji w naszym organizmie. W warunkach fizjologicznych, z tlenu molekularnego w mitochondriach powstaje O_2^- w wyniku przyłączenia elektronu do dwuatomowej cząsteczki tlenu. Przyłączenie do anionorodnika nadadtlenkowego kolejnego elektronu powoduje powstanie H_2O_2 . Jeśli do H_2O_2 dołączy się kolejny elektron powstaje rodnik hydroksylowy (OH), który w połączeniu się z kolejnym elektronem daje cząsteczkę wody [24].

Anionorodnik nadadtlenkowy powstaje również w organizmie w reakcjach katalizowanych przez dioksygenazę tryptofanową, oksydazę ksantynową, dehydrogenazę flawinową oraz oksydazę aldehydową. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) te reakcje są jednak w zdecydowanej mniejszości źródłem anionorodnika nadadtlenkowego w porównaniu z mitochondriami. Nadtlenek wodoru powstaje w wyniku reakcji dysmutacji przebiegającej spontanicznie lub katalizowanej przez dysmutazę nadadtlenkową ($O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$). Nadtlenek wodoru w mniejszym stopniu w OUN powstaje w wyniku reakcji katalizowanych przez monoaminooksydazę, oksydazę glikolanową. [25, 26, 27]. Rodnik hydroksylowy $\cdot OH$ powstaje z anionorodnika hydroksylowego i nadtlenku wodoru w wyniku reakcji Habera-Weissa lub reakcji Fentona. W przypadku reakcji Habera-Weissa ($O_2^{\cdot-} + H_2O_2 + 2H^+ \rightarrow O_2 + \cdot OH + OH^-$) donorem elektronu jest cząsteczka tlenu, w przypadku reakcji Fentona źródłem elektronów są jony żelaza: $Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{+3} + \cdot OH + \cdot OH$ [26, 27].

Reaktywne postacie tlenu działają toksycznie na komórkę, ponieważ silnie reagują z białkami i lipidami. Prowadzi to do uszkodzenia DNA oraz do peroksydacji lipidów w błonach biologicznych co powoduje uszkodzenie błon, zaburza transport przez te błony oraz przez kanały jonowe. W wyniku peroksydacji lipidów (utleniania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych) dochodzi do powstania rodnika peroksydowego $R-O^{\cdot}$, gdzie R stanowi nienasycony kwas tłuszczowy będący składnikiem błony. Rodnik ten jest reaktywny i reaguje w środowisku hydrofobowym błony komórkowej nasilając jej uszkodzenia. Gdy taka reakcja zachodzi w miejscu, gdzie obecne są kationy żelaza (Fe^{2+}) to rodnik hydroksylowy przekształca się w rodnik RO^{\cdot} , który jest bardziej reaktywny i potęguje uszkodzenia błon lipidowo-białkowych.

Kwasy nukleinowe są bardziej odporne na działanie wolnych rodników niż lipidy lub białka. Anionorodnik nadadtlenkowy i nadtlenek wodoru nie uszkadzają kwasów nukleinowych. Natomiast uszkodzenia DNA w wyniku działania rodnika hydroksylowego i tlenu singletowego mogą objąć m.in. zasady azotowe. Dochodzi np. do modyfikacji guaniny

czy uszkodzenia wiązań aromatycznych pirymidyn. Ponadto, ROS mogą powodować tworzenie się nieprawidłowych poprzecznych połączeń między DNA i białkiem. Niekontrolowane reakcje wolnych rodników z pierścieniem cukrowym łańcucha DNA mogą być przyczyną pęknięcia łańcucha DNA, które jeżeli obejmuje obie nici prowadzi do apoptozy komórki. Zaburzenia w metylacji DNA mogą być przyczyną nieprawidłowej ekspresji genów. DNA uszkodzony w wyniku działania ROS w większym stopniu może powodować powstawanie przeciwciał przeciw sobie niż natywny, nieuszkodzony DNA [28].

W wyniku peroksydacji lipidów powstają krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, cykliczne endonadtlenki oraz aldehydy, m.in. dialdehyd malonowy (malonyldialdehyd, MDA) oraz trans-4-hydroksy-2-nonenal, które z powodu swojej wysokiej reaktywności są silnymi toksynami inaktywującymi enzymy. Ponieważ związki te dość łatwo wykryć w ustroju, stanowią one dobry marker nasilenia stresu oksydacyjnego [29, 30]. Zmiana właściwości błony mitochondrialnej w wyniku peroksydacji lipidów powoduje zaburzenie homeostazy wapniowej głównie wskutek wycieku wapnia do cytoplazmy, ponadto z mitochondriów przechodzą do cytoplazmy istotne czynniki proapoptotyczne jak cytochrom c, prokaspazy, Apaf-1 (czynnik pierwszy aktywujący proteazę w apoptozie, *apoptosis protease activating factor-1*). Procesy te mogą przyczyniać się do programowanej śmierci komórki [31, 32, 33].

Organizm broni się przed nadmiernym stężeniem reaktywnych form tlenu za pomocą enzymów oksydacyjnych. Są to: dysmutaza ponadtlenkowa (*superoxide dismutase*, SOD), peroksydaza glutationowa (*glutathione peroxidase*, GPx), katalaza.

SOD wydaje się głównym enzymem redukującym nadmierną ilość ROS. Katalizuje ona reakcję rozkładania anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru. Istnieje kilka form dysmutazy ponadtlenkowej. W cytoplazmie znajduje się dysmutaza cynkowo-miedziowa (Cu-ZnSOD), która zawiera w swoim składzie miedź i cynk. W mitochondriach występuje głównie dysmutaza manganowa (MnSOD), natomiast w przestrzeni zewnątrzkomórkowej występuje pozakomórkowa dysmutaza ponadtlenkowa (*extracellular superoxide dismutase*, ExSOD). GPx uczestniczy w reakcji rozkładania nadtlenu wodoru. Reakcja ta jest możliwa dzięki obecności glutationu i reduktazy glutationowej, która umożliwia powrót glutationu do formy zredukowanej wykorzystując fosforan dinukleotydu nikotynamidoadeninowego. Katalaza jest enzymem, który katalizuje proces rozkładania nadtlenu wodoru do wody i tlenu [34].

Obrona antyoksydacyjna odbywa się również za pomocą mechanizmów nieenzymatycznych. Nie są one tak efektywne jak enzymy i wydaje się, że nie odgrywają aż tak dużej roli. Do związków antyoksydacyjnych możemy zaliczyć glutation, który współuczestniczy w reakcji z peroksydazą glutationową. Ponadto pewną antyoksydacyjną rolę przypisuje się karotenoidom, witaminie E, witaminie C. Za istotny antyutleniacz uznaje się również ubichinon (koenzym Q) oraz metalotioneinę – białko obniżające poziom wolnych rodników oraz regulujące poziom miedzi i cynku. Białko to zawdzięcza rolę antyutleniacza posiadaniu siarkowego aminokwasu cysteiny.

STRES OKSYDACYJNY A NIEKTÓRE CHOROBY PSYCHICZNE

OUN przejawia nasilony metabolizm tlenowy, ponieważ w każdej komórce nerwowej znajduje się dużo mitochondriów. Z tego powodu OUN jest najbardziej narażony na stres oksydacyjny. Analizując wpływ stresu oksydacyjnego na OUN podnosi się hipotezę neurotoksyczną rozwoju schizofrenii i innych zaburzeń psychicznych m.in. zaburzeń afektywnych oraz zaburzeń neurologicznych [35].

Nasilenie stresu oksydacyjnego w chorobach psychicznych nadal podlega intensywnym badaniom. W przypadku chorób afektywnych zaburzenia metaboliczne mogą być wtórne do pierwotnie istniejących zaburzeń hormonalnych. Przewlekły stres, wzrost stężenia kortykoliberyny (CRH), hormonu adrenokortykotropowego oraz kortyzolu powodują zmiany w metabolizmie komórek, oddziałuje na układ immunologiczny nasilając w efekcie stres oksydacyjny. Wykazano, że u szczura narażonego na przewlekły stres zwiększa się stężenia kortyzolu, MDA a maleją SOD i GSH [36]. Podobne mechanizmy prawdopodobnie występują w depresji i mogą odpowiadać za postępujący przebieg choroby.

Rola stresu oksydacyjnego w schizofrenii jest podnoszona od momentu pojawienia się koncepcji Horrobina, który wykazał zaburzony metabolizm lipidów u osób ze schizofrenią. U osób chorujących na schizofrenię wykazano podwyższony poziom nadtlenu lipidów, zmniejszenie ilości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach erytrocytów. Zmiany te są wynikiem nadmiernego stresu oksydacyjnego i osłabienia funkcjonowania mechanizmów antyoksydacyjnych [37, 38]. Gałęcki i wsp. wykazali, że osoby mające określony genotyp dysmutazy ponadtlenkowej częściej chorują na schizofrenię [39].

Niektóre struktury OUN są bardziej narażone na uszkodzenia w wyniku stresu oksydacyjnego niż inne. Wynika to z nagromadzenia w niektórych obszarach mózgu żelaza. Rejonami bogatymi w żelazo są jądra podstawy mózgu i układ pozapiramidowy. Uważa się, że ich uszkodzenie w wyniku nadmiernego stresu oksydacyjnego może być jedną z przyczyn rozwoju niektórych zaburzeń neurologicznych (np. choroby Parkinsona), jak również późnych dyskinez.

Upośledzona funkcja mitochondriów oraz wzmożony stres oksydacyjny wydają się głównym mechanizmem patogenetycznym choroby Parkinsona. W przypadku choroby Friedreicha mamy do czynienia z zaburzeniem funkcjonowania łańcucha oddechowego oraz mutacją w genie frataksyny, która zaburza prawidłową gospodarkę żelazem w mitochondriach i prowadzi do wzmożonego stresu oksydacyjnego.

Wydaje się ponadto, że nasilony stres oksydacyjny w niektórych rejonach mózgu może wiązać się z odmiennym obrazem psychopatologicznym oraz korelować z częstotścią występowania objawów niepożądanych po stosowanym leczeniu.

Wykazano związek mutacji w genie mitochondrialnej dysmutazy ponadtlenkowej zawierającej mangan w centrum aktywnym z chorobą Parkinsona i ośpieniem czołowo-skroniowym [40, 41].

Pacjenci z chorobą Parkinsona mają niższe poziomy glutationu i peroksydazy glutationowej w porównaniu z osobami zdrowymi [42]. W patogenezie choroby Alzheimera (AD) oprócz teorii związanej z odkładaniem się złogów

beta-amyloidu, teorii podnoszącej rolę zaburzeń homeostazy wapniowej związanej z mutacjami w obrębie prenilin rozważana jest teoria podnosząca rolę stresu oksydacyjnego. Mózgi osób zmarłych na AD wykazywały wzrost markerów stresu oksydacyjnego, nadaktywność katalazy i peroksydazy glutationowej [43]. Jedną z dobrze udokumentowanych chorób, których podłożem jest zaburzenie w funkcjonowaniu układów antyoksydacyjnych jest stwardnienie zanikowe boczne. Rodzinne postacie tej choroby są uwarunkowane mutacją w genie kodującym dysmutazę ponadtlenkową [44, 45].

EW A MARKERY STRESU OKSYDACYJNEGO

Jornada i wsp. w doświadczeniu na szczurach określali wpływ elektrowstrząsów na poziom markerów stresu oksydacyjnego określając stężenie kwasu tiobarbiturowego (TBAR – *thiobarbituric acid*) i poziom uszkodzeń oksydacyjnych w hipokampie, korze, mózdzku i prążkowie. Pomiarów parametrów stresu oksydacyjnego prowadzili w chwili po zastosowaniu pojedynczego elektrowstrząsu, dwie doby oraz 7 dni po pojedynczym EW. Nie wykazali oni obecności nasilenia stresu oksydacyjnego w badanej grupie zwierząt [46]. Interesujących faktów dostarcza badanie, w którym oceniano wpływ elektrowstrząsów na aktywność enzymów oksydacyjnych w mózgu szczurów. Pojedyncze lub powtarzane zabiegi powodowały spadek aktywności SOD oraz GPx w określonych rejonach mózgu. Największe zmiany aktywności enzymów obserwowano u szczurów, które zostały poddane pięciu zabiegom elektrowstrząsowym, pomiędzy którymi zastosowano dobę przerwy. Spadku aktywności SOD nie zaobserwowano w korze czołowej szczura, którego poddano jednemu zabiegowi EW. W mózdzku wykazano spadek aktywności SOD. W hipokampie spadek aktywności SOD stwierdzono w 2 godziny po pojedynczym zabiegu EW, w moście i rdzeniu przedłużonym spadek aktywności SOD nastąpił dopiero w momencie wykonania 5 zabiegów EW w ciągu doby. Spadek aktywności GPx wykazano we wszystkich rejonach mózgu poddanych badaniu. W przypadku GPx spadek był już zauważalny w dwie godziny po pojedynczym zabiegu, jak i w przypadku dziesięciu zabiegów EW powtarzanych seriami pomiędzy którymi była 48 godzinna przerwa. Autorzy tego badania pokazują, że pod wpływem EW zmiany w aktywności tych enzymów są dosyć trwałe i nie ulegają normalizacji nawet do 48 godzin po zabiegach [47]. W kolejnym doświadczeniu badającym wpływ stymulacji elektrycznej na biochemiczne parametry stresu oksydacyjnego określano wpływ pojedynczego i serii zabiegów elektrowstrząsowych. Wykonywano pomiary stresu oksydacyjnego w mózgu szczura (głównie hipokampie, korze, prążkowie) 45, 60, 90 i 120 dnia po elektrowstrząsach. Po serii EW, wykazano wzrost peroksydacji lipidów w hipokampie i prążkowie. W obrębie kory mózgu wykazano wzrost aktywności katalazy, przeciwne wyniki zanotowano w hipokampie i prążkowie. Pomiary te prowadzono po serii EW. Aktywność dysmutazy ponadtlenkowej obniżała się w różnych okresach czasu po pojedynczym lub serii EW głównie w hipokampie. W wyniku tych badań wykazano, że po serii

zabiegów EW w dłuższym okresie obserwacji dochodzi do spadku aktywności enzymów antyoksydacyjnych i nasilenia negatywnych skutków stresu oksydacyjnego [48]. Ci sami autorzy określali parametry stresu oksydacyjnego u szczurów poddanych pojedynczemu elektrowstrząsowi i serii ośmiu zabiegów EW. Dokonywano pomiarów nasilenia peroksydacji lipidów w korze mózgu, mózdzku, hipokampie i prążkowie. Peroksydacja lipidów była bardziej nasiloną w korze mózgu, zarówno po pojedynczym jak i po serii EW. Natomiast w prążkowie, mózdzku i hipokampie wykazano zmniejszenie nasilenia stresu oksydacyjnego. Być może dzieje się tak dlatego, że we wspomnianych powyżej obszarach OUN aktywność enzymów antyoksydacyjnych jest większa w porównaniu z korą mózgu [49].

Nieoczym i wsp. badali wpływ elektrowstrząsów na poziom markerów stresu oksydacyjnego u myszy. Wykazali oni, że zmiany w zakresie eliminacji i powstawania wolnych rodników po zabiegach EW nie są ograniczone do tkanki mózgowej ale również można je stwierdzić w osoczu i erytrocytach. Stwierdzili wzrost aktywności GPx w krótkim czasie po elektrowstrząsach i spadek aktywności tego enzymu po kilku godzinach. Stopień peroksydacji lipidów był odwrotnie skorelowany co wydaje się być zrozumiałe. Istotnym wydaje się być zwrócenie uwagi na to, iż zmiany w zakresie aktywności oksydacyjnej w erytrocytach były mniej nasilone i krócej trwające w porównaniu z pomiarami przeprowadzanym w mózgu [50].

W celu określenia dynamiki zmian parametrów oksydacyjnych w różnych rejonach mózgu w ciągu 24 godzin po elektrowstrząsie Zupan i wsp. badali nasilenie peroksydacji lipidów oraz aktywność peroksydazy glutationowej i dysmutazy ponadtlenkowej w mózgu szczurów w obrębie kory, mózdzku, hipokampa i mostu. W hipokampie i mózdzku poziom peroksydacji lipidów pozostał nie zmieniony, natomiast aktywność SOD i GPx wzrosła znacząco. W moście znacząco zmieniły się oba parametry, podczas gdy w korze czołowej peroksydacja lipidów była istotnie bardziej nasiloną w porównaniu z grupą kontrolną. Co ciekawe aktywność enzymów antyoksydacyjnych nie uległa zmianie. Badanie to nie dało jednoznacznej odpowiedzi na temat wpływu EW na poziom stresu oksydacyjnego. Jednoznaczne wyniku uzyskano tylko w korze czołowej, gdzie wzrost peroksydacji lipidów był istotny [51].

PODSUMOWANIE

W literaturze nie ma zbyt wielu doniesień na temat wpływu EW na parametry stresu oksydacyjnego u ludzi. Większość doniesień dotyczy badań na zwierzętach, które były poddawane elektrowstrząsom i następnie mierzono im aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz nasilenie stresu oksydacyjnego. Wyniki większości badań nie dają jednoznacznej odpowiedzi na pytanie w jaki sposób elektrowstrząsy wpływają na poziom stresu oksydacyjnego. Głównie z tego powodu, że modele zwierzęce nie odwzorowują wszystkich procesów, które zachodzą w mózgu człowieka. Wydaje się, że potrzeba dalszych badań, które pozwolą przybliżyć nas do pełnego poznania fenomenu elektrowstrząsów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kalinowski A. Elektrowstrząsy. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J red. *Psychiatria*, t. III. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner; 2003. s. 188–196.
2. Pużyński S, Kalinowski A, Kiejna A, Koszewska J, Landowski J, Masiak M, Rybakowski J, Rzewuska M, Wciórka J. Standardy i algorytmy postępowania terapeutycznego w zaburzeniach afektywnych. *Farmakoter Psychiatry Neurol*. 1998; 2: 15–27.
3. Abrams R. *Electroconvulsive therapy*. Oxford: Oxford University Press; 2002.
4. Rosebush PI, Garside S, Mazurek MF. Recognizing neuroleptic malignant syndrome. *CMAJ*. 2004; 170 (11): 1645.
5. Task Force Report of APA. Washington DC: APA; 2000.
6. Brady LS, Lynn AB, Glowa JR, Le DQ, Herkenham M. Repeat electroconvulsive shock products long-lasting increases in Messenger RNA expression of corticotropin-releasing hormone and tyrosine hydroxylase in rat brain. Therapeutic implications. *J Clin Invest*. 1994; 94: 1263–1268.
7. Hughes JW, Watkins L, Blumenthal JA, Kuhn C, Sherwood A. Depression and anxiety symptoms are related to increased 24-hour urinary norepinephrine excretion among health Middle-aged women. *J Psychosom Res*. 2004; 57: 353–358.
8. Kapur S, Austin MC, Underwood MD, Arango V, Mann JJ. Electroconvulsive shock increases tyrosine hydroxylase and neuropeptide Y gene expression in the locus coeruleus. *Brain Res Mol Brain Res*. 1993; 18: 121–126.
9. Roy A, Pickar D, De Jong J, Karoum F, Linnoila M. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine. Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 849–857.
10. Werstiuk ES, Coote M, Griffith L, Shannon H, Steiner M. Effects of electroconvulsive therapy on peripheral adrenoceptors, plasma, noradrenaline, MHPG and cortisol in depressed patients. *Br J Psychiatry*. 1996; 169: 758–765.
11. Joseph MH, Risby D, Crow TJ, Deakin JF, Johnstone EC, Lawler P. MHPG excretion in endogenous depression, relationship to clinical state and the effects of ECT. *Psychopharmacology (Berl)*. 1985; 87: 442–448.
12. Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Malliaras D, Stefanis C. Biogenic Amine Metabolites During Electroconvulsive Therapy of Melancholic Patients. *Convuls Ther*. 1990; 6: 266–272.
13. Yoshimura R, Nakamura J, Shinakai K, Ueda N. Clinical response to antidepressant treatment and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels, mini review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28: 611–616.
14. Isaac L, Schoenbeck R, Bacher J, Skolnick P, Paul SM. Electroconvulsive shock increases endogenous monoamine oxidase inhibitor activity in brain and cerebrospinal fluid. *Neurosci Lett*. 1986; 66: 257–262.
15. Nowak G, Przegalinski E. Effect of repeat treatment with antidepressant drugs and electroconvulsive shock (ECS) on [3H] prazosin binding to different rat brain structures. *J Neural Transm*. 1988; 71: 57–64.
16. Koubi D, Bezin L, Cottet-Emard JM, Gharib A, Bobillier P, Sarda N. Regulation of expression and enzymatic activities of tyrosine and tryptophan hydroxylases in rat brain after acute electroconvulsive shock. *Brain Res*. 2001; 905: 161–170.
17. Cassidy F, Murry E, Weiner RD, Carroll BJ. Lack of relapse with tryptophan depletion following successful treatment with ECT. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 1151–1152.
18. Shen H, Numachi Y, Yoshida S, Fujiyama K, Toda S, Awata S, Matsuoka H, Sato M. Electroconvulsive shock increases serotonin transporter in the rat frontal cortex. *Neurosci Lett*. 2003; 341: 170–172.
19. Shen H, Numachi Y, Yoshida S, Toda S, Awata S, Matsuoka H, Sato M. Electroconvulsive shock regulates serotonin transporter mRNA expression in rat raphe nucleus. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 55: 75–77.
20. Ishihara K, Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Jpn J Pharmacol*. 1999; 80: 185–189.
21. Mann JJ, Manevitz AZ, Chen JS, Johnson KS, Adelsheimer EF, Azima-Heller R, Massina A, Wilner PJ. Acute effects of single and repeated electroconvulsive therapy on plasma catecholamines and blood pressure in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 1990; 34: 127–137.
22. Mann JJ, Kapur S. Elucidation of biochemical basis of the antidepressant action of electroconvulsive therapy by human studies. *Psychopharmacol Bull*. 1994; 30: 445–453.
23. Mann JJ, Manevitz AZ, Chen JS, Johnson KS, Adelsheimer EF, Azima Heller R, Massina A, Wilner PJ. Acute effects of single and repeated electroconvulsive therapy on plasma catecholamines and blood pressure in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 1990; 34: 127–137.
24. Bartosz G. *Druga twarz tlenu*. Warszawa: PWN; 2003.
25. Metodiewa D, Kośka C. Reactive oxygen species and reactive nitrogen species: relevance to cyto(neuro)toxic events and neurologic disorders. An overview. *Neurotox Res*. 2000; 1: 197–233.
26. Ciuffi M, Gentilini G, Franchi-Michelli S, Zilletti L. Lipid peroxidation induces in vivo by iron-carbohydrate complex in the rat brain cortex. *Neurochem Res*. 1991; 16: 43–49.
27. Halliwell B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J Neurochem*. 1992; 59: 1609–162.
28. Alam K, Ali A, Ali R. The effect of hydroxyl radical on the antigenicity of native DNA. *FEBS letters*. 1993; 319(1–2): 66–70.
29. Janero DR. Malonylalddehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostics indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free Radic Biol Med*. 1990; 9: 515–540.
30. DeZwart LL, Meerman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and humans. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26: 202–226.
31. Jellinger KA. Cell death mechanisms in neurodegeneration. *J Cell Mol Med*. 2001; 5: 1–17.
32. Behr D, Wrigley JD, Owens AP, Shearman MS. Generation of C-terminally truncated amyloid-beta peptides is dependent on gamma-secretase activity. *J Neurochem*. 2002; 82: 563–575.
33. Grądzka I. Apoptoza: decyzja należy do mitochondriów. *Post Biochem*. 2000; 46: 2–16.
34. Bokov A, Chaudhuri A, Richardson A. The role of oxidative damage and stress in aging. *Mech of Aging and Development*. 2004; 125: 811–826.
35. Tsai G, Goff D, Chang R, Flood J, Baer L, Coyle JT. Markers of glutamatergic neurotransmission and oxidative stress associated with tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (9): 1207–1213.
36. Mercanoglu G, Safran N, Uzun H, Eroglu L. Chronic emotional stress exposure increases infarct size in rats: the role of oxidative and nitrosative damage in response to sympathetic hyperactivity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008; 30 (10): 745–52.
37. Keshavan M, Malinger A, Pettegrew J. Erythrocyte membrane phospholipids in psychotic patients. *Psychiatry Res*. 1993; 43: 89–95.
38. Horrobin D, Manku M, Hilman H. Fatty acid levels in the brains in the brains schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry*. 1991; 30: 795–805.
39. Gałecki P, Pietras T, Szmraj J. Funkcjonalny polimorfizm genu manganowej dysmutazy ponadtlenkowej (MnSOD) u chorych na schizofrenię w polskiej populacji. *Pol Mer Lek*. 2006; 117: 329–332.
40. Adams JDJ, Chang ML, Klaidman L. Parkinson's disease-redox mechanism. *Curr Top Med Chem*. 2001; 8: 809–814.

41. Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou M, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptic theory in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2001; 65 (2): 135–172.
42. Andrews AM, Ladenheim B, Epstein CJ, Cadet JL, Murphy DL. Transgenic mice with high levels of superoxide dismutase activity are protected from the neurotoxic effects of 2'-NH₂-MPTP on serotonergic and noradrenergic nerve terminals. *Mol Pharmacol.* 1996; 50 (6): 1511–1519.
43. Schnopp NM, Kosel S, Egensperger R, Graeber MB. Regional heterogeneity of mitochondrial heteroplasmy in parkinsonian brain. *Clin Neuropathol.* 1996; 15: 348–352.
44. Kobayashi T, Matsumine H, Matuda S, Mizuno Y. Association between the gene encoding the E2 subunit of the alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex and Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 13 (226): 561–565.
45. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol.* 1999; 9 (1): 69–92.
46. Jornada LK, Feier G, Barichello T, Vitali AM, Reinke A, Gavioli EC, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Effects of maintenance electroshock on the oxidative damage parameters in the rat brain. *Neurochem Res.* 2007; 32 (3): 389–94.
47. Eraković V, Zupan G, Varijen J, Radošević S, Simonić A. Electroconvulsive shock in rats: change in superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000; 76 (2): 266–74.
48. Feier G, Jornada LK, Barichello T, Vitali AM, Bonatto F, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Long lasting effects of electroconvulsive seizures on brain oxidative parameters. *Neurochem Res.* 2006; 31 (5): 665–70.
49. Barichello T, Bonatto F, Agostinho FR, Reinke A, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Izquierdo I, Quevedo J. Structure-related oxidative damage in rat brain after acute and chronic electroshock. *Neurochem Res.* 2004; 29 (9): 1749–53.
50. Nieoczym D, Albera E, Kankofer M, Właż P. Maximal electroshock induces changes in some markers of oxidative stress in mice. *J Neural Transm.* 2008; 115: 19–25.
51. Zupan G, Pilipović K, Hrelia A, Peternel S. Oxidative stress parameters in different rat brain structures after electroconvulsive shock-induced seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32 (3): 771–7.

Wpłynęło: 10.07.2009. Zrecenzowano: 13.08.2009. Przyjęto: 13.08.2009.

Adres: lek. Piotr Wierzbński, Klinika Psychiatrii Dorosłych UM, Oddz. XI B, ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź.