

## **Udział miedzi i magnezu w patogenezie i terapii zaburzeń afektywnych**

### **The role of copper and magnesium in the pathogenesis and treatment of affective disorders**

Marcin Siwek<sup>1</sup>, Andrzej Wróbel<sup>1</sup>, Dominika Dudek<sup>1</sup>,  
Gabriel Nowak<sup>2</sup>, Andrzej Zięba<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ

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

<sup>2</sup>Zakład Neurobiologii Instytutu Farmakologii PAN

Kierownik: prof. dr hab. A. Pilc

#### **Summary**

Magnesium and copper are important modulators of NMDA-receptor activity. Recent data indicate that disturbances of glutamatergic transmission (especially via NMDA-receptor) are involved in pathogenesis of mood disorders. Magnesium deficiency, the same as disturbances in turn over of copper, are related to a variety of psychological symptoms especially depression. There are many reports indicating significant changes in blood levels of magnesium or copper during a depressive episode. Moreover magnesium exhibits antidepressant-like and anxiolytic-like effects in animal models of depression, in rodents. This article reviews the alterations in central and peripheral magnesium and copper homeostasis in relation to pathophysiology and treatment of depression.

*Słowa kluczowe:* depresja, receptor NMDA, miedź, magnez

*Key words:* depression, NMDA receptor, copper, magnesium

Rosnąca liczba doniesień dotyczących roli układu glutaminianergicznego w etiologii depresji powoduje wzrost zainteresowania modulatorami kompleksu receptora NMDA jako substancjami mogącymi odgrywać istotne znaczenie w diagnostyce i terapii depresji. Badania nad modulatorami przekaźnictwa glutaminianergicznego obejmują zarówno sztucznie zsyntetyzowane substancje, jak i naturalne, endogenne ligandy. Rolę tych ligandów spełniają między innymi jony metali: cynku oraz omawianych w niniejszym artykule miedzi i magnezu.

## Miedź

Fizjologiczne stężenia miedzi odgrywają istotną rolę w aktywacji zależnych od tego pierwiastka enzymów, zaangażowanych w przekazywanie katecholaminowe, którego zaburzenia bez wątpienia mają związek z patogenezą depresji [1]. Miedź, między innymi, warunkuje prawidłowe funkcjonowanie beta hydroksylazy dopaminowej, która w pęcherzykach synaptycznych przekształca dopaminę w noradrenalinę. Związki chelatujące miedź obniżają aktywność tego enzymu. W licznych badaniach wykazano, iż u pacjentów cierpiących na różnego typu zaburzenia psychiczne, w tym zaburzenia afektywne, ma miejsce obniżenie aktywności beta hydroksylazy dopaminowej we krwi, w porównaniu z populacją osób zdrowych [2, 3]. Ponadto miedź jest niezbędnym składnikiem monoaminooksydazy oraz hydroksylazy tyrozynowej [4].

Patologicznym zmianom stężenia miedzi we krwi oraz gromadzeniu jej w organizmie często towarzyszą objawy psychopatologiczne. Jaskrawym tego przykładem może być choroba Wilsona [5], z którą wiąże się obniżenie stężenia miedzi w surowicy krwi oraz gromadzenie się tego pierwiastka głównie w mózgu i wątrobie [6]. Zaburzenia psychiczne oraz behawioralne należą do najczęstszych objawów tego schorzenia i w zależności od badań dotyczą od 30 do 100% pacjentów. Niejednokrotnie objawy zaburzeń psychicznych pojawiają się w pierwszej kolejności – typowe to: depresja, drażliwość oraz myśli samobójcze. Ich dominacja w obrazie choroby Wilsona zwykle bywa przyczyną opóźnienia właściwej diagnozy o wiele lat [7]. Znany jest opis przypadku choroby Wilsona o późnym początku, w którym pierwszym i jedynym istotnym klinicznie objawem była głęboka depresja [8].

Do tej pory przeprowadzono kilka badań stężenia miedzi w surowicy u ludzi cierpiących na depresję. Ich wyniki nie są jednoznaczne, chociaż według większości z nich osoby z rozpoznaniem epizodem depresyjnym mają znacząco statystycznie podwyższone stężenie miedzi we krwi. Manser i wsp. [9] zbadali stężenie miedzi w grupie 31 nieleczonych pacjentów, cierpiących na depresję. Uzyskane wyniki porównano z populacją osób zdrowych. Średnie stężenie miedzi we krwi u osób z rozpoznaniem depresji (1,14 mg/l) było o 22% wyższe niż w grupie kontrolnej (0,94 mg/l). Podobne wyniki uzyskali Narang i wsp. [10]. Badali poziom miedzi, przed rozpoczęciem i po zakończeniu skutecznej terapii przeciwdepresyjnej, u 35 pacjentów. Uzyskane wyniki porównali z wynikami 35-osobowej grupy zdrowych ochotników. Średnie stężenie miedzi u pacjentów depresyjnych przed rozpoczęciem leczenia wyniosło 1,22 mg/l i było o 14% wyższe od stężenia uzyskanego w grupie kontrolnej – 1,07 mg/l. Efektywne leczenie przeciwdepresyjne przyniosło znaczącą redukcję poziomu miedzi do stężenia 1,04 mg/l. Również badania przeprowadzone w Polsce potwierdzają wcześniejsze obserwacje. Schlegel-Zawadzka i wsp. [11] objęli badaniem 19 pacjentów z rozpoznaniem depresji jednobiegunowej oraz 16 zdrowych ochotników. Średni poziom miedzi u pacjentów depresyjnych wyniósł 1,15 mg/l i był o 21% wyższy w porównaniu z grupą kontrolną (0,95 mg/l). Nie znaleziono korelacji pomiędzy poziomem miedzi a nasileniem depresji mierzonym za pomocą Skali Depresji Hamiltona. Odmiennie od wyżej przytoczonych wyniki uzyskali Maes i wsp. [12, 13] porównujący poziomy miedzi w surowicy u 31 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji i u 15 zdrowych ochotników.

Pomiędzy poziomami miedzi mierzonymi u depresyjnych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia (1,18 mg/l) i u osób zdrowych (1,19 mg/l) nie zaobserwowano istotnej różnicy. Ciekawą obserwacją jest istotne statystycznie obniżenie się poziomu miedzi u osób depresyjnych, które nastąpiło w czasie efektywnego leczenia (z 1,18 mg/l do 1,04 mg/l). Wcześniejsze badania prowadzone przez Maesa wykazywały występujące u pacjentów depresyjnych podwyższenie poziomu w surowicy ceruloplazminy, będącej jednym z głównych transporterów miedzi. Wzrost poziomu ceruloplazminy stanowi element reakcji ostrej fazy obserwowanej w depresji. W związku z tym postuluje się, iż zmiany stężenia miedzi w przebiegu depresji mogą być wtórne wobec dokonujących się zmian immunologicznych.

W przeciwieństwie do badań klinicznych obserwacje przeprowadzone na zwierzętach (modele: chronicznego łagodnego stresu, bulbektomii węchowej oraz chronicznego ciężkiego stresu) wskazują na brak zmian stężenia miedzi we krwi zwierząt, u których występują zmiany behawioralne uznawane za ekwiwalenty depresji. Z drugiej jednak strony poddawanie zwierząt doświadczalnych działaniu leków przeciwdepresyjnych oraz elektrowstrząsów doprowadza do istotnych zmian poziomu miedzi w surowicy oraz centralnym systemie nerwowym. Długotrwałe podawanie szczurom leków przeciwdepresyjnych, takich jak imipramina i citalopram, znacząco obniża stężenie miedzi w surowicy krwi, nie zmieniając poziomu tego pierwiastka w mózgu. Natomiast po wykonywaniu wstrząsów elektrycznych ma miejsce zwiększenie koncentracji miedzi w hipokampie oraz mózdzku, przy jednoczesnym braku zmian jej poziomu we krwi [11, 14].

Podobnie jak w przypadku cynku oraz magnezu, udział miedzi w etiopatogenezie zaburzeń depresyjnych może mieć związek z modulacją aktywności przekazywania aminokwasowego w mózgu. Badania sugerują, że miedź działa jako niekompetytywny antagonistą kompleksu receptora NMDA i w sposób pośredni wpływa na wiązanie kwasu glutaminowego oraz glicyny. Mechanizm blokowania receptora NMDA przez miedź wydaje się niezależny od potencjału błonowego komórki [11, 15–17].

### Magnez

Magnez, ze względu na duże stężenie w organizmie, nie jest uznawany za pierwiastek śladowy, jego metabolizm jednak jest bardzo podobny do metabolizmu pierwiastków śladowych. Stosunkowo łatwo dochodzi do rozwoju niedoborów magnezu. Ma to związek z jego słabym wchłanianiem z przewodu pokarmowego oraz krótkim czasem eliminacji z ustroju, wynoszącym poniżej 40 godzin. Do najczęstszych objawów niedoboru magnezu, obok drżeń mięśniowych, wzmożonego ślinienia oraz utraty apetytu, należą liczne objawy psychopatologiczne, takie jak obniżenie nastroju, epizody lęku, wzmożona podatność na stres i drażliwość. Dłużej trwające stany niedoborowe mogą doprowadzić do drgawek, śpiączki, a nawet śmierci [18–20]. Eksperymentalnie wywoływana hipomagnezemia u zwierząt doświadczalnych doprowadza do pojawienia się zachowań stanowiących ekwiwalenty objawów lękowych i depresyjnych [21].

Stężenie magnezu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wyższe od stężenia tego pierwiastka w osoczu krwi, a w przypadku krótkotrwałych i nieznacznych niedoborów nie ulega znaczącym zmianom. Ma to związek z mechanizmami aktywnego transportu

magnezu przez barierę krew–mózg. Niemniej jednak dłużej trwające stany niedostatecznej podaży magnezu w diecie lub jego utraty z organizmu prowadzą do spadku jego stężenia w CSF w stopniu proporcjonalnym do zaistniałej hipomagnezemia [21].

Obrót magnezu w organizmie jest procesem wysoce zależnym od mechanizmów hormonalnych. Przykładowo, u zwierząt doświadczalnych zarówno krótko- jak i długotrwałe podawanie aldosteronu doprowadza do wzmożonego wydalania magnezu z moczem i obniżenia jego poziomu we krwi [22]. Również stymulacja beta-adrenergiczna może doprowadzać do hipomagnezemia [23].

Dane dotyczące zmian poziomu magnezu we krwi w przebiegu depresji są niejednoznaczne. Jedno z najwcześniejszych badań [24], przeprowadzone w 1969 roku, wykazało, iż u pacjentów depresyjnych ma miejsce obniżenie się poziomu całkowitego magnezu osocznego. Poziom ten ulegał normalizacji po skutecznej terapii wstrząsami elektrycznymi lub tryptofanem. W badaniu przeprowadzonym w 2000 roku w ośrodku krakowskim [19], porównującym grupę 19 pacjentów z rozpoznaniem depresji jednobiegunowej z grupą kontrolną złożoną z 16 zdrowych ochotników, wykazano niewielkie (9%) obniżenie poziomu magnezu w surowicy u pacjentów depresyjnych, w porównaniu z grupą zdrowych ochotników. Poziom magnezu nie korelował z nasileniem depresji mierzonym za pomocą Skali Hamiltona. Inne badania przyniosły odmienne obserwacje. Notowano, iż w przebiegu depresji jednobiegunowej osoczone lub surowicowe poziomy magnezu były wyższe niż w populacjach zdrowych ochotników i niezależne od stanu psychicznego [25, 26]. Widmer i wsp. [27] w 1995 roku wykazali w badaniu populacji pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji dodatnią korelację pomiędzy nasileniem depresji a poziomem magnezu osocznego i erytrocytarnego. Z kolei w badaniu Lindera i wsp. [28] podwyższenie poziomu magnezu we krwi występowało w przypadku przewlekającej się depresji oraz w okresie remisji, nie było natomiast obserwowane w ostrym okresie epizodu depresyjnego. Badanie kanadyjskie [29] z 1996 roku dostarczyło odmiennych rezultatów. Porównano w nim surowicowe stężenie magnezu w grupie 145 pacjentów, nieleczonych, z rozpoznaniem dużej depresji oraz dwóch grupach kontrolnych – 33 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i 47 zdrowych ochotników. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami. Podobnie badanie pakistańskie z 1989 roku nie wykazało istotnych różnic w poziomach magnezu u osób depresyjnych i zdrowych [9]. Biorąc pod uwagę rozbieżność dotychczasowych danych, mogącą zapewne wynikać z różnorodności badanych grup, wydaje się, że izolowane zmiany poziomu magnezu we krwi nie mogą stanowić markera depresji.

Od wielu lat sugeruje się, iż magnez jest pierwiastkiem mogącym działać normotymicznie [30]. W 1990 przeprowadzono badanie otwarte [31], w którym grupie 10 pacjentów z rozpoznaniem epizodu maniakalnego w ramach suplementacji podstawowego leczenia antymaniakalnego (lit, haloperidol, klonazepam) podawano dożylnie iniekcje siarczanu magnezu. Zastosowanie magnezu wiązało się z możliwością znaczącej redukcji dawek haloperidolu i klonazepamu. 32-tygodniowa obserwacja 9 pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej z szybką zmianą faz, którym podawano doustny preparat magnezu (20 mmolMg+2/dz), wykazała znaczącą efektywność magnezu w redukcji nasilenia objawów chorobowych [32]. Warto dodać,

iż, jak wynika z badania kontrolowanego placebo, magnez wydaje się skutecznym potencjalizatorem działania antymaniakalnego werapamilu [33].

Przytoczone wyniki badań sugerują, iż magnez jest kolejną substancją, która równocześnie wykazuje aktywność przeciwdrgawkową i normotymiczną.

Do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących efektywności przeciwdepresyjnej magnezu, warto jednak przytoczyć interesujące wyniki, jakie uzyskano, stosując magnez u osób z rozpoznaniem zespołu chronicznego zmęczenia. Cox i wsp. [34] wykazali w grupie 32 pacjentów z tym rozpoznaniem, iż iniekcje siarczanu magnezu powodują znacząco wyższą od placebo skuteczność w zakresie poprawy energii, poprawy stanu emocjonalnego oraz redukcji odczuwania bólu.

Magnez wykazuje również skuteczność w redukcji objawów afektywnych w przebiegu zespołu napięcia przedmiesiączkowego. Dowiodło tego między innymi badanie przeprowadzone z użyciem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo w grupie 32 kobiet [35]. W badaniu tym magnez podawany doustnie od 15. dnia cyklu do wystąpienia krwawienia, w dwóch kolejnych cyklach, wywoływał statystycznie większą od placebo redukcję objawów napięcia przedmiesiączkowego mierzonych za pomocą Menstrual Distress Questionnaire, ze szczególnym uwzględnieniem podskali dotyczącej objawów afektywnych.

Dotychczas przeprowadzone badania na zwierzętach sugerują wysoki potencjał przeciwdepresyjny i przeciwłękowy magnezu. Magnez w stopniu porównywalnym do imipraminy oraz MK 801 (antagonisty receptora NMDA) redukuje czas bezruchu w teście wymuszonego pływania u szczurów [36]. Podobnie przedstawiają się wyniki badań przeprowadzonych na myszach, w których dodatkowo wykazano anksjolityczną aktywność magnezu [37]. Działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe magnezu występuje zarówno przy podawaniu krótkotrwałym, jak i długotrwałym. Wykazuje ono zależność od stężenia magnezu we krwi. W przeciwieństwie do wielu syntetycznych antagonistów kompleksu receptora NMDA, na działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe magnezu nie rozwijała się tolerancja [37].

Potencjał przeciwdepresyjny i przeciwłękowy magnezu tłumaczy się przede wszystkim jego antagonizmem wobec receptora NMDA. Łącząc się ze specjalnym miejscem znajdującym się wewnątrz kanału wapniowego kompleksu, NMDA doprowadza do blokady tego kanału. Blokada ta ma charakter zależny od potencjału błonowego komórki. W stanie spoczynkowym, kiedy potencjał błonowy komórki wynosi około minus 70 mV, przewodność kanału wapniowego w obecności jonów magnezu jest bliska zeru i nawet w obecności agonisty receptor NMDA nie ulega aktywacji. Dopiero wstępna depolaryzacja, dokonująca się przy udziale receptorów AMPA, doprowadza do zniesienia blokady magnezowej [38, 39].

Działanie przeciwdepresyjne magnezu może wynikać nie tylko z bezpośredniego antagonizmu wobec receptora NMDA, ale także z hamowania zależnego od receptora NMDA zjawiska *kindlingu*, które prawdopodobnie bierze udział w etiologii depresji i jej kolejnych nawrotów. W badaniach doświadczalnych wykazano, iż obniżenie stężenia magnezu w obrębie hipokampa indukuje pojawienie się typowych dla *kindlingu* wyładowań epileptoidalnych. Z drugiej strony magnez może zapobiegać tymże wyładowaniom [40–44].

Magnez nie tylko blokuje receptor NMDA, ale również wpływa na procesy zachodzące po jego aktywacji. Wiadomo, iż napływ jonów wapniowych, dokonujący się poprzez otwarty receptor NMDA, aktywuje kinazę białkową C. Podwyższona aktywność kinazy białkowej C jest typowa dla *kindlingu*. Inaktywacja kinazy białkowej C przez ATP (adenozyno-trójfosforan) wymaga udziału jonów magnezowych [45, 46].

Kolejnym możliwym działaniem magnezu w obrębie układu glutaminianergicznego jest wpływ na proces wychwytu zwrotnego glutaminianu. Proces ten zależny jest od Na/K-ATP-azy aktywowanej przez magnez. Wzrost poziomu śródkomórkowego magnezu będzie zatem wiązał się z nasileniem wychwytu doneuronalnego kwasu glutaminowego [47–49].

Istnieje ścisły związek pomiędzy architektoniką snu a aktywnością układów glutaminianergicznego i gabaergicznego. Typowym zjawiskiem występującym w depresji jest ubytek snu wolnofalowego i skrócenie całkowitego czasu snu [50]. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, iż magnez, podobnie do innych antagonistów receptora NMDA, zwiększa długość snu wolnofalowego [51, 52]. Z drugiej strony niedobory magnezowe prowadzą u szczurów do zaburzeń snu (zwiększona liczba przebudzeń, skrócenie całkowitego czasu snu) [53]. Na zdolność magnezu do normalizacji snu i związanej z nią stabilizacji EEG wskazują również badania kliniczne. W jednym z nich doustne uzupełnianie magnezu u osób w wieku podeszłym wiązało się z wydłużeniem i wzrostem całkowitej ilości snu wolnofalowego i zwiększeniem mocy fal delta i sigma [54].

Możliwy udział zaburzeń gospodarki magnezowej w etiopatogenezie zaburzeń afektywnych wiąże się nie tylko z wpływem tego pierwiastka na przewodność glutaminianergiczną. Magnez w stężeniach fizjologicznych jest ważnym regulatorem funkcji glikoproteiny P. Jest ona jednym z białek transportowych odpowiedzialnych za prawidłową przepuszczalność bariery krew–mózg dla wielu substancji, w tym dla gluko- i mineralokortykosteroidów. Nadmierne przenikanie kortykosteroidów do centralnego systemu nerwowego może wiązać się z obserwowanym w depresji zaburzeniem aktywności osi przysadka–podwzgórze–nadnercza oraz uszkodzeniem komórek hipokampa [55–58].

### **Magnez, miedź, cynk – wzajemne zależności**

Jakkolwiek izolowane zmiany stężenia surowicowego magnezu i miedzi nie są w sposób jednoznaczny związane z depresją oraz jej nasileniem, to jednak zmiana wzajemnych proporcji miedzi i magnezu zdaje się wykazywać związek z patofizjologią i terapią depresji. Wykazano znaczącą statystycznie dodatnią korelację pomiędzy współczynnikiem średnich stężeń magnez/miedź a nasileniem epizodu depresyjnego, mierzonym za pomocą Skali Depresji Hamiltona, natomiast współczynniki magnez/cynk oraz cynk/miedź nie korelują z nasileniem depresji [19].

Przytoczone w artykule dane wskazują na interesujące kierunki badań nad rolą mikroelementów w etiopatologii depresji. Pomimo niejednoznaczności wyników przedstawionych badań, wiele faktów wydaje się wskazywać na możliwość wykorzystania magnezu w klinicznej terapii depresji. Oznaczanie we krwi współczynnika magnez/miedź może w przyszłości pełnić rolę użytecznego markera depresji i efektywności terapii antydepresyjnej.

## Ó=rññéí éłäc ċ éřáíċ' á d'rñáílíċł ċ áłđrđċċ éóółęńcáíúó ířđóřlíċé

### Ńřáłđéríċł

Éřáíċé ċ éłäü ċăđřñ nóúłññáílíóť đięü á éřáoé' óċċ řęńcáíññċ đłóđ'ñđř (NĚDA). Đíñéłáíċł ċññéłáíříċ' óęřċúářřñ, ÷ñí ířđóřlíċł äċřñřċéýđäċ÷łńęřáí řáéłíř (íñáílíí đ'ónł đłóđ'ñđř NMDR) ċăđřñ íñáílíóť đięü á d'rñáílíċł ířđóřlíċé ířñđđílíċ'. Íłáíññřñí÷íññü á íđáříċċéł éřáíċ', ñřę ģřę ċ ířđóřlíċ' íñéíċlíċé éłäċ ná' ċúářřñí' ñ đ'ř áéłíċé éííář÷ċñéłííúó đ'ńċóíđ'rññéřáċ÷łńęċó ñċċđ'ñéřá, ÷řññí ñęřáüářřřúċóñ' íř ģřđñċíó áłđ'đłññċé. Éíñář÷ċñéłííúł ċññéłáíříċ' óęřċúářřñ íř ċíř÷óúłł, á ñđřáílíċł ñí ċáídřáüċé éřáüċé, ċċéłíċł' ñáłđéríċł' éłäċ ċ éřáíċ' á ģđřáċ ářéüíúó, ññđřářřřúċó áłđ'đłññċéłé. Áíéłł ñáář, éřáíċé íęřċúářřñ říñċáłđ'đłññċáíóť ċ říñęéłäċċęřéłíñíċíóť řęńcáíññü á ýęđ'łđċéłíñřéüíúó éřáłé' ó íř ċċáíñíúó ñřęċó ířđóřlíċé. Đđłäéíċłíř' ññřñü' đ'đċářáċñ íáñóċáílíċł ářċéříċéłé ná' ċċé ířđóřlíċé ářéłíññřċř éłäċ ċ éřáíċ' á d'rñíóċċęřéřáċé áłđ'đłññċé, ř ñřęċł đięċ ýñċó éċċđýřéłéłíñá đ'đċ éł=łíċé ċ äċřáíññċéł áłđ'đłññċáířá ýđċċář.

### Anteil der Kupfer und Magnesium in der Pathogenese und Therapie der affektiven Störungen

#### Zusammenfassung

Magnesium und Kupfer spielen eine bedeutende Rolle in der Modulation der Aktivität des NMDA Rezeptors. Die neuesten Angaben lassen vermuten, dass die Störungen der glutamingerischen Transmission (besonders der durch den NMDA Rezeptor folgenden) an der Pathogenese der Stimmungsstörungen teilnehmen. Der Mangel an Magnesium, ähnlich wie die Störungen der Kupferspeicherung, hängen mit dem Auftreten zahlreicher psychopathologischer Symptome zusammen, die oft das Bild der Depression bilden. Zahlreiche Studien zeigen auf bedeutende, im Vergleich zu den gesunden Personen, Veränderungen im Kupfer- und Magnesiumspiegel im Blut der an Depression leidenden Patienten. Um so mehr zeigt Magnesium eine antidepressive und angsthemmende Wirkung in tierischen Modellen dieser Störungen. Der vorliegende Artikel bildet eine Besprechung der möglichen Verbindung der Störungen von Kupfer- und Magnesiumhomöostase in der Pathophysiologie der Depression und der Rolle dieser Elemente in der Behandlung und Detektion der depressiven Episode.

### Le rôle du magnésium et du cuivre dans la pathogénie et la thérapie des troubles affectifs

#### Résumé

Le magnésium et le cuivre jouent le rôle important dans la modulation de l'activité du récepteur NMDA. Les dernières recherches suggèrent que les troubles de la transmission glutamergique (surtout du récepteur NMDA) causent la pathogénie des troubles affectifs. Le manque du magnésium lié avec les troubles du niveau du cuivre provoquent plusieurs symptômes psychopathologiques, avant tout dépressifs. Plusieurs rapports soulignent le rôle important des changements du niveau du magnésium et du cuivre dans le sang des patients souffrant de la dépression. De plus, le magnésium cause aussi les effets antidépressifs et antianxieux, testés sur les animaux. Cet article décrit les corrélations possibles des troubles de l'homéostasie du magnésium et du cuivre dans la pathogénie de la dépression et dans sa thérapie.

#### Písmiennictwo

1. 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.

2. Sapru MK, Rao BS, Channabasavanna SM. *Serum dopamine-beta-hydroxylase activity in clinical subtypes of depression*. Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80(5): 474–478.
3. Puzynski S, Rode A, Zaluska M. *Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. I. Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in endogenous depression*. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 67(2): 89–95.
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. Rathbun JK. *Neuropsychological aspects of Wilson's disease*. Int. J. Neurosc. 1996; 85: 221–229.
6. Tatoń J. *Zaburzenia przemiany niektórych metali*. W: Wojtczak A, red. *Choroby wewnętrzne*. Warszawa: PZWL; 1995, s. 171–180.
7. Akil M, Brewer GJ. *Psychiatric and behavioral abnormalities in Wilson's disease*. Adv. Neurol. 1995; 65: 171–178.
8. Keller R, Torta R, Lagget M, Crasto S, Bergamasco B. *Psychiatric symptoms as late onset of Wilson's disease: neuroradiological findings, clinical features and treatment*. Ital. J. Neurol. Sci. 1999; 20(1): 49–54.
9. Manser WW, Khan MA, Hazan KZ. *Trace elements studies on Karachi population. Part IV: Blood copper, zinc, magnesium and lead levels in psychiatric patients with depression, mental retardation and seizure disorders*. J. Pakistan Med. Assoc. 1989; 39: 269–274.
10. Narang RL, Gupta KR., Narang AP, Singh R. *Levels of copper and zinc in depression*. Ind. J. Physiol. Pharmacol. 1991; 35: 272–274.
11. Schlegel-Zawadzka M, Zięba A, Dudek D, Krośniak M, Szymaczek M, Nowak G. *Serum trace elements in animal models and human depression. Part II. Copper*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 1999; 14: 447–451.
12. Maes M, Scharpe S, van Grootel L, Uyttenbroeck W, Cooreman W, Cosyns P, Suy E. *Higher  $\alpha$ -1-antitrypsin, haptoglobin, coeruloplasmin, and lower retinol binding protein plasma levels during depression: Further evidence for existence of an inflammatory response during that illness*. J. Affect. Disord. 1992; 24: 183–192.
13. Maes M. *Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis*. Progr. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 1995; 19: 11–38.
14. Schlegel-Zawadzka M, Krośniak M, Nowak G. *Brain copper levels after antidepressant treatment*. W: Collery Ph, Bratter P, Negretti de Bratter V, Khassanova L, Etienne JC, red. *Metal ions in biology and medicine, vol. 5*. Paris: John Libbey; Eurotext 1998, s. 703–706.
15. Doreulee N, Yanovsky Y, Haas HL. *Suppression of long-term potentiation in hippocampal slices by copper*. Hippocampus 1997; 7(6): 666–669.
16. 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.
17. 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.
18. Hashizume N, Mori M. *An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia*. Jap. J. Med. 1990; 29: 368–372.
19. Zięba A, Kata R, Dudek D, Schlegel Zawadzka M, Nowak G. *Serum trace elements in animal models and human depression: part III. Magnesium. Relationship with copper*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2000; 15: 631–635.
20. Oberleas D, Caldwell DF. *Trace minerals in pregnancy*. Int. J. Environ. Hyg. 1981; 17: 85–98.
21. Murek H. *Magnesium and affective disorders*. Nutrit. Neurosc. 2002; 5(6): 375–389.
22. Horton R, Biglieri EG. *Effect of aldosterone on the metabolism of magnesium*. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1962; 22: 1187–1192.



23. Whyte KF, Addis GJ, Whitesmith R, Reid JL. *Adrenergic control of plasma magnesium in man*. Clin. Sc. 1987; 72: 135–138.
24. Frizel D, Coppen A, Mark V. *Plasma magnesium and calcium in depression*. Brit. J. Psychiatry 1969; 115: 1375–1377.
25. Bjorum N. *Electrolytes in blood in endogenous depression*. Acta Psychiatr. Scand. 1972; 48: 59–68.
26. Widmer J, Bovier P, Karege F, Raffin Y, Hilleret H, Gaillard JM, Tissot R. *Evolution of blood magnesium, sodium and potassium in depressed patients followed for three months*. Neuropsychobiol. 1992. 26: 173–179.
27. Widmer J, Henrotte JG, Raffin Y, Bovier P, Hilleret H, Gaillard JM. *Relationship between erythrocyte magnesium, plasma electrolytes and cortisol and intensity of symptoms in major depressed patients*. J. Affect. Disord. 1995. 34: 201–209.
28. Linder J, Brismar K, Beck-Friis J, Saaf J, Wetterberg L. *Calcium and magnesium concentrations in affective disorder: difference between plasma and serum in relation to symptoms*. Acta Psychiatr. Scand. 1989; 80: 527–537.
29. Young LT, Robb JC, Levitt AJ, Cooke RG, Joffe RT. *Serum Mg<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> ratio in major depressive disorder*. Neuropsychobiol. 1996; 34: 26–28.
30. Pavlinac D, Langer R, Lenhard L, Dettos L. *Magnesium in affective disorders*. Biol. Psychiatry 1979; 14: 657–661.
31. Heiden A, Frey R, Presslich O, Blasbichler T, Smetana R, Kasper S. *Treatment of severe mania with intravenous magnesium sulphate as a supplementary therapy*. Psychiatry Res. 1999; 89(3): 239–246.
32. Chouinard G, Beauclair L, Geiser R, Etienne P. *A pilot study of magnesium aspartate hydrochloride (Magnesiocard) as a mood stabilizer for rapid cycling bipolar affective disorder patients*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1990; 14(2): 171–180.
33. Giannini AJ, Nakonecznie AM, Melemis SM, Ventresco J, Condon M. *Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania*. Psychiatry Res. 2000; 93(1): 83–87.
34. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. *Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome*. Lancet 1991; 337(8744): 757–760.
35. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. *Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes*. Obstet. Gynecol. 1991; 78(2): 177–181.
36. Decollogne S, Tomas A, Lecerf C, Adamowicz E, Seman M. *NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 58: 261–268.
37. Poleszak E, Szewczyk B, Kędzierska E, Właż P, Pilc A, Nowak G. *Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2004 [w druku].
38. Danysz W, Zajączkowski W, Parsons C. *Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands*. Behav. Pharmacol. 1995; 6: 455–474.
39. Nowak L, Bregestovski P, Acher P, Herbert A, Prochiantz A. *Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons*. Nature 1984; 307: 462–465.
40. Grunze H, Walden J. *Reduction of the frequency of occurrence of low magnesium induced field potentials in the hippocampus slice preparation of guinea pigs: a good screening tool for calcium antagonistic effects of anticonvulsant and antipsychotic drugs*. Magnes. Res. 1997; 10(2): 119–126.
41. Gutierrez R, Armand V, Schuchmann S, Heinemann U. *Epileptiform activity induced by low Mg<sup>2+</sup> in cultured rat hippocampal slices*. Brain Res. 1999; 815(2): 294–303.
42. Sadock BJ, Sadock VA. *Mood disorders*. W: Sadock BJ, Sadock VA, red. *Synopsis of psychiatry*. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, s. 534–591.
43. Schneiderman JH, Arnold D, Advani A. *Different changes in spontaneous field potential oscil-*

- lations precede epileptiform bursting in hippocampal slices perfused with penicillin or reduced magnesium.* Brain Res. 1990; 533(2): 275–285.
44. Standley CA, Irtenkauf SM, Cotton DB. *Anticonvulsant effects of magnesium sulfate in hippocampal-kindled rats.* J. Biomed. Sc. 1995; 2(1): 57–62.
  45. Hsu KS, Ho WC, Huang CC, Tsai JJ. *Transient removal of extracellular Mg(2+) elicits persistent suppression of LTP at hippocampal CA1 synapses via PKC activation.* J. Neurophysiol. 2000; 84: 1279–1288.
  46. Wolf M, Cuatrecasas P, Sahyoun N. *Interaction of protein kinase C with membranes is regulated by Ca<sup>2+</sup>, phorbol esters, and ATP.* J. Biol. Chem. 1985; 260: 15718–15722.
  47. Gundersen V, Danbolt NC, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. *Demonstration of glutamate/aspartate uptake activity in nerve endings by use of antibodies recognizing exogenous D-aspartate.* Neurosci. 1993; 57: 97–111.
  48. Robinson MB, Sinor JD, Dowd LA, Kerwin JF Jr. *Subtypes of sodium-dependent high-affinity L-[3H]glutamate transport activity: pharmacologic specificity and regulation by sodium and potassium.* J. Neurochem. 1993; 60: 167–179.
  49. Abe K, Saito H. *Involvement of Na-K pump in L-glutamate clearance by cultured rat cortical astrocytes.* Biol. Pharmac. Bull. 2000; 23: 1051–1054.
  50. Szelenberger W, Niemcewicz S, Skalski M. *Bezsenność: aktualny stan wiedzy.* W: Szelenberger W, red. *Bezsenność.* Warszawa: Fundacja Wspierania Rozwoju Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie; 2000, s. 7-64.
  51. Campbell IG, Feinberg I. *Noncompetitive NMDA channel blockade during waking intensely stimulates NREM delta.* J. Pharmacol. Exper. Therap. 1996; 276: 737–742.
  52. Chollet D, Franken P, Raffin Y, Malafosse A, Widmer J, Tafti M. *Blood and brain magnesium in inbred mice and their correlation with sleep quality.* Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol. 2000; 279: 2173–2178.
  53. Depoortere H, Francon D, Llopis J. *Effects of a magnesium-deficient diet on sleep organization in rats.* Neuropsychobiol. 1993; 27: 237–245.
  54. Held K, Antonijevic IA, Kunzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, Steiger A, Murck H. *Oral Mg<sup>2+</sup> supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans.* Pharmacopsychiatry 2002; 35: 135–143.
  55. Karssen AM, Meijer OC, Lucassen PJ, de Lange EC, de Boer AG, De Kloet ER. *Multidrug resistance P-glycoprotein hampers the access of cortisol but not of corticosterone to mouse and human brain.* Endocrinol. 2001; 142: 2686–2694.
  56. Holsboer F. *The corticosteroid receptor hypothesis of depression.* Neuropsychopharmacol. 2000; 23: 477–501.
  57. Hamada H, Tsuruo T. *Characterization of the ATPase activity of the Mr 170,000 to 180,000 membrane glycoprotein (P-glycoprotein) associated with multidrug resistance in K562/ADM cells.* Cancer Res. 1988; 48: 4926–4932.
  58. Henthorn TK, Liu Y, Mahapatro M, Ng KY. *Active transport of fentanyl by the blood-brain barrier.* J. Pharmacol. Exper. Ther. 1999; 289: 1084–1089.

Otrzymano: 1.10.2004

Zrecenzowano: 24.11.2004

Przyjęto do druku: 11.04.2004

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