

Praca poglądowa

Review

MAREK KRZYSTANEK¹, ARTUR PAŁASZ², EWA KRZYSTANEK³,
IRENA KRUPKA-MATUSZCZYK¹

Niedoczynność receptora NMDA w patogenezie schizofrenii

NMDA receptor insufficiency in pathogenesis of schizophrenia

¹Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra Morfologii Zakładu Histologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Katedra i Klinika Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Wiele badań eksperymentalnych i klinicznych z ostatnich lat pomogło sformułować hipotezę zaburzonego przekazywania glutaminergicznego w schizofrenii. Hipoteza ta opiera się między innymi na działaniu antagonistów receptora NMDA, które u zdrowego człowieka wywołują objawy przypominające schizofrenię.

Współczesne dane potwierdzają, iż niedoczynność receptorów NMDA odgrywa istotną rolę w patogenezie schizofrenii. Wydaje się, że układy glutaminergiczny, dopaminergiczny i serotonergiczny w schizofrenii są czynnościowo powiązane. Klasyczne i atypowe neuroleptyki mogą modulować aktywność receptorów NMDA. Poznani agonści receptora NMDA oraz inhibitory wychwyty zwrotnego glicyny wydają się wykazywać większą skuteczność w leczeniu negatywnych niż pozytywnych objawów schizofrenii. Możliwy jest również ich wpływ na zaburzenia poznawcze. Wyniki badań klinicznych wskazują, że leki zwiększające aktywność receptorów NMDA mogą być bardziej skuteczne w terapii łączonej z neuroleptykiem klasycznym lub atypowym, niż w monoterapii schizofrenii.

Żeby ustalić pozycję kliniczną leków wywołujących aktywację receptorów NMDA potrzebne jest przeprowadzenie większej liczby badań klinicznych.

SUMMARY

In last years, many experimental and clinical studies helped to create the hypothesis of disturbed glutamatergic transmission in schizophrenia. The hypothesis is based on clinical finding that agonists of NMDA receptors may produce schizophrenia-like symptoms.

Contemporary data confirm that hypofunction of NMDA receptors plays a significant role in pathogenesis of schizophrenia. It seems that the systems: glutamatergic, dopaminergic and serotonergic are functionally connected in schizophrenia. Classical and atypical neuroleptics may modulate activity of NMDA receptors. The known agonists of NMDA receptors and glycine re-uptake inhibitors seem to be more effective in the treatment of negative than positive schizophrenia symptoms. Their influence on cognitive dysfunctions is also possible. Results of clinical studies suggest that drugs enhancing NMDA receptor activity are more effective in combination with classical or atypical neuroleptic than in monotherapy of schizophrenia.

More clinical trials are necessary to establish the clinical position of drugs producing activation of NMDA receptor.

Słowa kluczowe: receptor NMDA, schizofrenia, neuroleptyki

Key words: NMDA receptor, schizophrenia, neuroleptics

NEUROLEPTYKI W LECZENIU SCHIZOFRENII

Neuroleptyki to leki psychotropowe, których wprowadzenie ponad pół wieku temu było przełomem w leczeniu schizofrenii (Marder, 1998). Dzieli się je współcześnie na neuroleptyki klasyczne i atypowe, nazywane również lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji. Główny mechanizm działania klasycznych neuroleptyków polega na blokowaniu postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych (D_{2-4}) i hamowaniu doneuronalnego wychwytu zwrotnego dopaminy (Wolfarth i Ossowska, 2000). Nowe, atypowe neuroleptyki charakteryzują się silniejszym powinowactwem do receptorów $5-HT_{2A}$ niż do receptorów D_2 . Taki profil działania receptorowego odpowiada prawdopodobnie za ich lepszą skuteczność w walce z objawami negatywnymi schizofrenii oraz rzadsze występowanie objawów pozapiramidowych (Wolfarth i Ossowska, 2000). Współcześnie przyjmuje się, że zaburzenia w układzie DA są jednym z elementów wielowymiarowego i do końca nie wyjaśnionego mechanizmu patogenezy schizofrenii.

Krytyczne spojrzenie na skuteczność leczenia neuroleptycznego prowadzi do następujących wniosków:

- skuteczność leczenia schizofrenii neuroleptykiem jest różna u różnych pacjentów,
- część pacjentów jest oporna na leczenie klasycznymi oraz atypowymi neuroleptykami, a nawet kłozapiną,
- u części osób neuroleptyki wywołują poważne objawy niepożądane (np. objawy pozapiramidowe, przyrost masy ciała, dysfunkcje seksualne).

Niepełna skuteczność leczenia neuroleptycznego oraz ryzyko objawów niepożądanych prowadzi do problemów klinicznych i społecznych u pacjentów chorujących na schizofrenię. Współcześnie szacuje się, iż częstość nawrotów schizofrenii po dwóch latach od wyleczenia choroby waha się od 60% do 80%. W dużej mierze za tak częste występowanie nawrotów odpowiada niestosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza z powodu niepełnej skuteczności neuroleptyku bądź wystąpienia objawów niepożądanych. Brak współpracy pacjenta w leczeniu choroby prowadzi do utrzymywania się objawów chorobowych, zaburzeń w funkcjonowaniu rodzinnym i społecznym, często z niemożnością podjęcia pracy, a nawet samodzielnego życia; przewlekłe utrzymywanie się objawów chorobowych skutkuje pogorszeniem jakości życia pacjentów oraz przyczynia się do stygmatyzacji i marginalizacji społecznej osób chorych psychicznie.

Niestety, część pacjentów ma nawrót choroby, pomimo że regularnie pobiera leki i dobrze je toleruje.

Niewystarczająca skuteczność leczenia schizofrenii może wskazywać na istnienie mechanizmów powstawania schizofrenii, na które współcześnie stosowane neuroleptyki działają słabo lub nie działają w ogóle.

GLUTAMINERGICZNA KONCEPCJA SCHIZOFRENII

W ostatnich latach obserwuje się rosnącą liczbę badań mechanizmów powstawania psychoz, innych niż teorie monoaminowe (dopaminergiczna i serotoniner-giczna). Jednym z eksplorowanych obszarów badawczych są zaburzenia pracy układu glutaminergicznego. Układ glutaminergiczny odpowiada w OUN za regulowanie procesów poznawczych, nastroju oraz motoryki. Zaburzenia transmisji glutaminergicznej mogą odgrywać kluczową rolę w mechanizmie schizofrenii, depresji, uzależnieniu od substancji psychoaktywnych, otyłości, dolegliwościach bólowych i jaskry. Wydaje się, że zaburzenia przekąźnictwa glutaminergicznego są jednym z elementów złożonego i wciąż nieznanego mechanizmu powstawania schizofrenii (Carlsson i wsp., 2001).

W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań świadczących o zaburzonej transmisji glutaminergicznej w schizofrenii (Konradi i Heckers, 2003), co pozwoliło sformułować hipotezę niedoczynności receptorów N-metylo-D-asparagianu (NMDA-R) w tej chorobie. Hipoteza hipofunkcji receptorów NMDA w schizofrenii opiera się na obserwacji klinicznej, pokazującej iż antagoniści tego receptora mogą powodować objawy przypominające objawy schizofrenii – zaburzenia poznawcze, zaburzenia percepcji, objawy wytwórcze i objawy negatywne, jak również zaburzenia nastroju (Bridges i wsp., 2008). W myśl tej hipotezy, osiowym objawem schizofrenii są zaburzenia poznawcze, głównie pod postacią zaburzeń uwagi i pamięci operacyjnej, wynikające z dysfunkcji kory przedczołowej i związane z deficytem przekąźnictwa glutaminergicznego za pośrednictwem NMDA-R (Thomsen i wsp., 2009).

Interesujące jest, że NMDA-R regulują pośrednio uwalnianie dopaminy w korze mózgu, stąd w ujęciu teorii hipofunkcji NMDA-R w schizofrenii niedoczynność dopaminergiczna w płatach przedczołowych mogłaby być wtórna w stosunku do glutaminergicznej (Javitt, 2008).

Dysfunkcjonalność NMDA-R może mieć miejsce nie tylko w schizofrenii, ale również w innych schorzeniach OUN jak udar, czy neuropatyczny ból przewlekły (Gielen, 2009).

Hipoteza niedoczynności NMDA-R jest uzupełnieniem neurorozwojowej teorii powstawania schizofrenii. Według niej u podstaw zaburzeń schizofrenicz-

nich leżą uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w okresie neurogenezy (Kostowski, 2000; Lipska, 2004). W jej trakcie w OUN zachodzą podziały i wzrost komórek nerwowych oraz tworzą się połączenia między neuronami. Istnieje wiele dowodów, iż procesy te są ściśle związane z układem glutaminergicznym. Rozważa się istnienie dwóch faz zaburzeń w owym systemie neurotransmisyjnym. W okresie neurorozwojowym mózgu miałyby dochodzić do nadmiernej aktywności glutaminergicznej, co prowadziłoby do uszkodzeń cytoarchitektury komórek nerwowych i następnej hipofunkcji przejawiającej się klinicznie w wieku dojrzałym jako schizofrenia (Kostowski, 2000).

ZABURZENIA AKTYWNOŚCI RECEPTORÓW NMDA W MODELACH ZWIERZĘCYCH

Zwierzęcym modelem hipotezy niedoczynności NMDA-R jest farmakologiczna neurodegeneracja NMDA-R, indukowana podawaniem fencyklidyny. Ekspozycja NMDA-R szczura na fencyklidynę w okresie prenatalnym powoduje apoptozę komórek nerwowych, zaburzenia czynności NMDA-R (Bubeníková-Valesová i wsp., 2008), zmniejszenie przyłączania dopaminy do receptorów D2 w jądrze popółleżącym (nucleus accumbens) oraz w *caudoputamen* (w mózgu gryzoni uwspólnione strukturalnie jądro ogoniaste i skorupa jądra soczewkowatego) w okresie dorosłym oraz deficyt funkcjonowania modelowy dla zaburzeń schizofrenicznych (du Bois i wsp., 2008). Zakłada się, że podobne procesy, zachodzące u człowieka w okresie neurogenezy, mogą być przyczyną powstawania psychoz schizofrenicznych w wieku dorosłym (Bubeníková-Valesová i wsp., 2008).

Długotrwałe podawanie szczurom fencyklidyny powoduje nadwrażliwość korowych NMDA-R (Anastasio i wsp., 2008). W badaniach eksperymentalnych wykazano również, iż przewlekła, wywołana podawaniem fencyklidyny dysfunkcja NMDA-R powoduje zmniejszenie neurogenezy w zakręcie zębatym (dentate gyrus) (Maeda i wsp., 2007).

W modelu zwierzęcym zaburzeń poznawczych w schizofrenii, antagoniści NMDA-R podawani są w okresie postnatalnym. Podawanie neuroleptyków (haloperidolu, klozapiny i risperidonu) tak przygotowanym szczurom powodowało ustąpienie zaburzeń procesów poznawczych (Wędzony i wsp., 2008).

BUDOWA RECEPTORÓW NMDA

Zdecydowana większość receptorów pre- i postsynaptycznych OUN, w tym kluczowe czynnościowo re-

ceptory katecholamin i serotoniny, to receptory metabotropowe, realizujące proces transdukcji sygnału za pośrednictwem białek G, aktywujących bądź hamujących syntezę przekaźników II rzędu jak cykliczne nukleotydy (cAMP, cGMP) lub pochodne fosfolipidów błonowych (DAG, IP₃). Receptory jonotropowe, czyli kanały jonowe bramkowane ligandami, choć pozostają w mniejszości, grupują szereg receptorów odgrywających pierwszoplanową rolę w funkcjonowaniu mózgu, jak glutaminergiczne receptory NMDA, AMPA, czy też receptor kwasu γ -aminomasłowego GABA_A. O unikalnym charakterze receptora NMDA decyduje osobliwy fakt, iż do jego aktywacji nie wystarcza związanie cząsteczki glutaminianu, ale konieczne jest zaistnienie silnej depolaryzacji neuronu postsynaptycznego; kanał jonowy tego receptora otwiera się zatem jedynie wówczas, gdy przyłączenie liganda nastąpi w fazie depolaryzacji błony postsynaptycznej. Kanał ten jest nieselektywnym kanałem kationowym, umożliwiającym przechodzenie jonów Ca²⁺, Na⁺ do wnętrza i jonów K⁺ na zewnątrz komórki nerwowej. Konsekwencją zwiększenia stężenia wapnia w neuroplazmie jest aktywacja cykazy adenylanowej, kinazy białkowej II zależnej od kalmoduliny i wapnia (CaMKII) oraz neuronalnej syntazy tlenku azotu (nNOS). Owe zdarzenia molekularne zdają się pełnić fundamentalną rolę w mechanizmach pamięci, uczenia się, emocji i niektórych funkcji motorycznych.

Receptory NMDA ośrodkowego układu nerwowego są heteromerami składającymi się z różnych podjednostek NR – prawdopodobnie dwóch podjednostek NR1 oraz dwóch lub trzech podjednostek NR2 (Millan, 2002). Znane są izoenzymy podjednostki NR1 i przynajmniej cztery klasy podjednostki NR2: A, B, C i D. Uważa się, że różne klasy NR2 mogą mieć odmienny wpływ na aktywność NMDA-R oraz jej modulowanie przez ago- i antagonistów receptora.

Podjednostki NR1, NR2A i NR2B znajdują się w całym OUN, ze szczególnie bogatą reprezentacją w hipokampie, wzgórzu i korze czołowej, natomiast podjednostki NR2C i NR2D są zlokalizowane preferencyjnie w mózdzku, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. Wydaje się, że farmakologiczna i biofizyczna aktywność NMDA-R jest determinowana głównie przez podjednostki NR2 (Gielen i wsp., 2009).

Podjednostka NR3 występuje w OUN jedynie w okresie prenatalnym i w dzieciństwie. NR3 połączona z NMDA-R, złożonym z podjednostek NR1 i NR2, osłabia aktywację NMDA-R, natomiast integracja tej podjednostki tylko z NR1 prowadzi do powstawania NMDA-R opornych na działania kwasu glutaminowego (Chatterton i wsp., 2002). Receptory takie powstają w okresie neurorozwojowym i mogą mieć

znaczenie dla patogenezy zaburzeń schizofrenicznych, jednak nie potwierdzono ich istnienia u osób dorosłych (Lipska, 2004).

Miejsca wiążące glicynę i glutaminian znajdują się na homologicznych obszarach podjednostek NR1 (miejsce wiążące glicynę) oraz NR2 A i B (miejsce wiążące glutaminian) (Moretti i wsp., 2004). Pomimo lokalizacji na oddzielnych podjednostkach NMDA-R miejsca te współpracują ze sobą w działaniu receptora. Przyłączenie glicyny ułatwia wiązanie glutaminianu, przedłuża otwarcie kanału jonowego (depolaryzację) i opóźnia desensytyzację receptora (Dingledine i wsp., 1999).

Wspólną cechą NMDA-R jest przyłączanie antagonistów otwartego kanału jonowego (ang. *open channel blockers*, OCB), mających działanie psychomimetyczne. Do OCB zalicza się ketaminę, fencyklidynę oraz dizocylpinę (MK-801) (Dingledine i wsp., 1999).

NMDA-R lokalizują się w OUN na powierzchni neuronów dopaminergicznych oraz na hamujących interneuronach GABA-ergicznych; występują ponadto na powierzchni astrocytów. NMDA-R to w większości receptory postsynaptyczne, jednak niewielka ich część zlokalizowana jest również presynaptycznie, odgrywając prawdopodobnie ważną rolę w regulacji aktywności synaps oraz ich plastyczności (Corlew i wsp., 2008).

Wydaje się, że skład podjednostek NMDA-R może zmieniać się w czasie życia, w zależności od typu komórki i rodzaju synapsy, jak również aktywności neuronów i wpływu czynników środowiskowych (Lau i Zukin, 2007).

Kompozycja podjednostek NMDA-R warunkuje funkcje tego receptora. U człowieka ekspresja podjednostki NR1 jest najmniejsza w okresie prenatalnym, natomiast nasila się w okresie adolescencji i utrzymuje się przez pozostałą część życia. Wskazywać to może na istotną rolę aktywności glutaminergicznej dla człowieka w wieku dorosłym.

Z kolei podjednostka NR3 jest mało reprezentowana w okresie płodowym, jej poziom ekspresji rośnie tuż po urodzeniu i zaczyna szybko maleć w okresie adolescencji i przez pozostałą część życia. Ponieważ podjednostka ta, jak wspomniano, przyhamowuje aktywność NMDA-R, zmniejszając przepływ wapnia przez kanał jonowy i zmniejszając tworzenie połączeń synaptycznych, stąd jej obecność we wczesnym dzieciństwie może odgrywać w OUN rolę neuroprotekcyjną i odpowiadać za, zależne od jej obecności w składzie NMDA-R, formowanie synaps (Millan, 2005).

Interesujące jest, iż ekspresja podjednostek NR1 i NR3 u osób cierpiących na schizofrenię nie różni się od populacji osób zdrowych. Może to oznaczać,

że hipofunkcja glutaminergiczna w schizofrenii jest w istocie związana ze zmniejszoną aktywnością samych NMDA-R i nie zależy od różnic w składzie podjednostek NR1 i NR3 w NMDA-R (Henson i wsp., 2008).

REGULACJA AKTYWNOŚCI RECEPTORÓW NMDA

Na podjednostce NR2 znajduje się wiele miejsc modulatorowych dla poliamin, protonów, jonów cynku, ifenprodilu, eliprodilu, glutationu, neurosteroidów a nawet haloperidolu (Millan, 2005). Silnym, niekompetycyjnym antagonistą NMDA-R, wykazującym powinowactwo do podjednostki NR2, jest również wyizolowana z jadu morskiego ślimaka *Conus radiatus* konantoksyna R, wykorzystywana w badaniach neurofizjologicznych. Podjednostki NMDA-R są powiązane strukturalnie i funkcjonalnie, stąd miejsca modulatorowe na NR2 wpływają na funkcję miejsca wiążącego glicynę na podjednostce NR1 (Cull-Candy i wsp., 2001). Jony magnezu hamują aktywność NMDA-R, blokując przepływ jonów wapnia; blokadę tą znosi depolaryzacja komórki nerwowej.

Stan funkcjonalny NMDA-R, w tym miejsc wiążących glicynę, zależy również od aktywności kinaz białkowych (głównie kinazy białkowej A), które fosforylują podjednostki NR1 i NR2. Wiele endogennych ligandów, zarówno ago- i antagonistów, wchodzi w interakcję z NMDA-R wpływając na umiejscowienie receptora w błonie plazmatycznej oraz funkcje kanału jonowego. Należą do nich przede wszystkim glicyna, D-seryna, glutaminian, N-acetylo-aspargino-glutaminian (NAAG), kinurenian, glutation, felbamat i agmatyna.

Glutaminian, agonista NMDA-R, jest wytwarzany i uwalniany głównie przez neurony, a w mniejszym stopniu również przez komórki gleju. Za wychwyt zwrotny glutaminianu odpowiada transporter aminokwasów pobudzających (ang. *excitatory amino acid transporter*, EAAT), zlokalizowany przede wszystkim na komórkach gleju – astrocytach (Danbolt, 2001).

Źródłem glutaminianu może być również wspomniany NAAG, uwalniany przez astrocyty. Enzymy zwane karboksypeptydazami, zlokalizowane na błonach plazmatycznych astrocytów przekształcają (prawdopodobnie karboksypeptydaza typu II) NAAG w glutaminian, D-asparaginian i N-acetyloasparaginian, będące agonistami NMDA-R. D-asparaginian może być kolejnym potencjalnym lekiem przeciw-schizofrenicznym regulującym niedoczynność NMDA-R (Errico i wsp., 2008).

Sam NAAG posiada niewielką antagonistyczną aktywność wewnętrzną w stosunku do NMDA-R, stąd

pozostaje on w czynnościowej opozycji w stosunku do produktów jego rozkładu. Przypuszcza się, że zaburzenia w powstawaniu NAAG mogą wpływać na aktywność NMDA-R i uczestniczyć w powstawaniu psychoz (Millan, 2005). Wychwyt zwrotny NAAG odbywa się poprzez transporter zlokalizowany na błonach astrocytów.

Jednym z głównych agonistów NMDA-R jest glicyna, produkowana w OUN głównie przez komórki gleju – astrocyty. Komórki te zaopatrzone są również w transporter białkowy dla glicyny typu 1. Zarówno agoniści miejsc wiążących glicynę na NMDA-R, jak i substancje hamujące wychwyt zwrotny glicyny są badane jako potencjalne leki przeciwpsychotyczne.

D-seryna, podobnie jak glicyna, ma wysokie powinowactwo do miejsc wiążących glicynę NMDA-R. Ocenia się, że D-seryna może być silniejszym agonistą NMDA-R niż glicyna. Podobnie jak glicyna, D-seryna wytwarzana jest głównie w astrocytach kory przedczołowej (Xia i wsp., 2004). Zarówno usuwanie jak i rozkład D-seryny w OUN nie są do końca poznane. Wychwyt zwrotny D-seryny może odbywać się częściowo poprzez transporter białkowy dla glicyny.

Enzymem, który rozkłada D-serynę w astrocytach jest oksydaza D-aminokwasowa (DAAO). W warunkach fizjologicznych enzym ten chroni NMDA-R przed nadmierną stymulacją. W schizofrenii aktywność tego enzymu jest podwyższona. U osób cierpiących na schizofrenię aktywność DAAO może być dwukrotnie wyższa niż u osób zdrowych. Większa degradacja D-aminokwasów może odpowiadać za zmniejszoną ilość D-seryny w korze mózgu osób ze schizofrenią (Madeira i wsp., 2008). Inhibitory DAAO mogą być potencjalnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Kinurenian jest z kolei antagonistą NMDA-R. Działa on blokując zarówno miejsca wiążące glutamian na podjednostkach NR2, jak i miejsce wiążące glicynę na NR1 (Schwarcz i Pellicciari, 2002). Związek ten powstaje w astrocytach z tryptofanu (Stone i Darlington, 2002). Podejrzewa się, że odgrywa on rolę w regulacji nastroju, transmisji monoamin oraz powstawaniu zaburzeń motorycznych. Kinurenian wiąże teorię niedoczuwności receptorów NMDA z teorią immunologiczną schizofrenii. Zaburzenia immunologiczne w schizofrenii mogą, poprzez wpływ na enzym dioksygenazę indoloaminową, powodować nadprodukcję kwasu kinurenowego i w efekcie nadmierne blokowanie NMDA-R (Müller i Schwarz, 2008).

W korze czołowej osób cierpiących na schizofrenię stwierdza się zmniejszone stężenie glutationu, antyoksydanta uczestniczącego w transmisji glutaminergicznej. Stężenie glutationu wydaje się być skore-

lowane z nasileniem objawów negatywnych schizofrenii (Matsuzawa i wsp., 2008).

Jednym z endogennych neuromodulatorów NMDA-R jest również agmatyna – produkt dekarboksylacji argininy. Wchodzi ona w interakcję z receptorami adrenergicznymi α_2 oraz receptorami imidazolowymi typu 1. Agmatyna działa antagonistycznie na NMDA-R, hamuje również syntezę tlenu azotu. Tworzenie agmatyny może być punktem uchwytu dla nowych leków przeciwpsychotycznych (Pålsson i wsp., 2008).

ZEWNĄTRZPOCHODNE ZABURZENIA AKTYWNOŚCI RECEPTORÓW NMDA W SCHIZOFRENII

Pośrednim dowodem, świadczącym o zaburzonej aktywności NMDA-R w schizofrenii, jest psychodysleptyczne działanie OCB. Podawanie ich pacjentom cierpiącym na schizofrenię w okresie remisji powoduje nawrót objawów psychotycznych (Millan, 2002). Fencyklidyna może nasilać objawy schizofrenii u osób z aktywną chorobą lub powodować jej nawrót u osób ze stabilną remisją (du Bois i Huang, 2007). Podobnie działa ketamina, wydaje się jednak, że bezpośrednie działanie ketaminy na NMDA-R odpowiada za powstawanie negatywnych, a nie pozytywnych objawów schizofrenii (Stone i wsp., 2008). Działanie ketaminy na mózg jest związane nie tylko z jej antagonistycznym wpływem na NMDA-R, ale również na neurony GABA-ergiczne i astrocyty (Gunduz-Bruce, 1999).

U zdrowych osób psychodysleptyczny efekt OCB ujawnia się pod postacią objawów negatywnych, twórczych i zaburzeń poznawczych (Morgan i wsp., 2004). Objawy wywołane przez OCBs są łagodzone przez haloperidol i kłozapinę, jak również risperidon, kwetiapinę i nowe neuroleptyki – lurasidon i asenapinę (Ishiyama i wsp., 2007; Tarazi i wsp., 2009). Blokowanie efektu fencyklidyny odbywa się przypuszczalnie poprzez zwiększenie transmisji glutaminergicznej, w której pośredniczą NMDA-R (Abekawa i wsp., 2006).

Ważną rolę w opisanym działaniu neuroleptyków odgrywa blokowanie przez nie receptorów serotoninergicznych typu 2A i 2C (Su i wsp., 2007). Blokowanie receptorów serotoninergicznych typu 2A i 2C powoduje wzrost aktywności NMDA-R. Z kolei aktywacja receptorów serotoninergicznych typu 1A hamuje aktywność NMDA-R (Yuen, 2008). Również receptory serotoninergiczne typu 6 mogą odpowiadać za antagonistyczne działanie neuroleptyków w stosunku do OCBs.

Receptory serotonergiczne typu 6 znajdują się głównie w częściach mózgu związanych z uczeniem się i zapamiętywaniem. W badaniach eksperymentalnych antagonistyczne działanie na te receptory powoduje wzrost aktywności glutaminergicznej oraz cholinergicznej, odwracając pogorszenie pamięci wywołane podawaniem antagonistów NMDA u szczurów (Fone, 2008).

Mechanizm neuronalny psychodysleptycznego działania OCB jest złożony i nie do końca poznany. Wydaje się, że wspólnym mechanizmem indukowanych przez OCB zaburzeń pracy mózgu jest blokowanie NMDA-R na powierzchni interneuronów GABAergicznym i w efekcie przerwanie tonicznego pobudzenia tych hamujących neuronów (Millan, 2005).

Być może mechanizm psychodysleptycznego działania OCBs jest bardziej złożony i odbywa się nie tylko poprzez blokowanie NMDA-R, ale również poprzez ich bezpośredni wpływ na kanały jonowe, receptory monoamin lub receptory sigma (Millan, 2005).

Interesujące jest, iż memantyna, będąca OCB, nie wywołuje efektu psychodysleptycznego w dawkach stosowanych u osób cierpiących na chorobę Alzheimer'a (Reisberg i wsp., 2003). Wyniki pilotowych badań klinicznych wskazują, iż może ona mieć zastosowanie w leczeniu otępienia czołowo-skroniowego, uzależnienia od alkoholu, zespołu stresu pourazowego, bólów głowy i otyłości (Kavirajan, 2009), jednak nie poprawia skuteczności leczenia chronicznych objawów schizofrenii przy użyciu neuroleptyków (Lieberman i wsp., 2009).

WPŁYW NEUROLEPTYKÓW NA RECEPTORY NMDA

Wyniki badań mechanizmów działania współcześnie stosowanych neuroleptyków wskazują na związek czynnościowy pomiędzy układem dopaminergicznym i glutaminergicznym. O istnieniu takich powiązań świadczą przedstawione wcześniej możliwości blokowania działania OCB przy użyciu klasycznych jak i atypowych neuroleptyków.

Dwoma neuroleptykami szczególnie nasilającymi przekaznictwo glutaminergiczne są haloperidol i klozapina (Millan, 2005). Neuroleptyki te różnią się co do miejsc uchwytu w mózgu – haloperidol bardziej zwiększa stężenie glutaminianu w prążkowie, natomiast klozapina działa preferencyjnie w obrębie kory mózgu.

Klozapina może w różny sposób wpływać pośrednio na aktywność układu glutaminergicznego, między innymi hamując wychwyt zwrotny glutaminianu po-

przez zmniejszanie ekspresji genów wspomnianego wcześniej transportera dla aminokwasów pobudzających dla glicyny – EAAT 1 w astrocytach oraz EAAT 3 w neuronach. Sam lek nie wydaje się wpływać bezpośrednio na receptor.

Okazuje się, że pacjenci pobierający klozapinę (podobnie jak olanzapinę) mają zwiększony poziom glutaminianu w surowicy krwi (Goff i wsp., 2002). Specyficzne zwiększanie aktywności glutaminergicznej przez klozapinę w korze przedczołowej może być związane z poprawą objawów negatywnych oraz, na drodze długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, poprawą funkcji pamięci.

Inne mechanizmy pro-glutaminergicznego działania klozapiny są bardziej hipotetyczne, jednym z nich jest blokowanie receptorów dopaminergicznych D2/D4. Uważa się, że właśnie blokowanie tych receptorów przez haloperidol jest odpowiedzialne za zwiększenie fosforylacji NMDA-R przez kinazę białkową A (Kruusmägi i wsp., 2009). Ten wewnątrzkomórkowy mechanizm działania haloperidolu polega na fosforylacji podjednostki NR1 i zwiększeniu aktywności NMDA-R, czyli uwrażliwieniu go na działanie glutaminianu (Kruusmägi i wsp., 2009). Fosforylacja podjednostki NR1 NMDA-R u osób ze schizofrenią jest znacznie zmniejszona, co może prowadzić do niedoczynności glutaminergicznej i zaburzeń zachowania (Li i wsp., 2009).

Być może w wyniku tego samego wewnątrzkomórkowego mechanizmu działania, wzrost aktywności NMDA-R w prążkowie zwiększa podatność znajdujących się tam neuronów na neurotoksyczny wpływ glutaminianu; działanie takie może być przyczynkiem do wyjaśnienia mechanizmu wywoływania późnych dyskinez przez haloperidol (Kruusmägi i wsp., 2009). Klozapina (prawdopodobnie również inne neuroleptyki atypowe) w dawkach terapeutycznych wydaje się nie działać przez ten mechanizm wewnątrzkomórkowy w prążkowie, co mogłoby tłumaczyć brak późnych dyskinez u pacjentów leczonych tym neuroleptykiem.

Haloperidol zmniejsza ponadto ekspresję EAAT 2 w prążkowie (Schmidt i wsp., 2003), może również zwiększać aktywność NMDA-R poprzez zwiększanie ekspresji podjednostki NR1 (Fitzgerald i wsp., 1995). Podobnie jak klozapina, haloperidol wydaje się nie mieć znaczącego działania receptorowego na NMDA-R.

Jak wspomniano, haloperidol nie powoduje zwiększenia aktywności glutaminergicznej w korze mózgu. Istnieje badanie, w którym 2-tygodniowe podawanie haloperidolu szczurom spowodowało zmniejszenie ekspresji podjednostek NR1 i NR2 w korze przedczołowej szczura. Efektu tego nie obserwowano u szczu-

rów otrzymujących olanzapinę. Być może obserwowane dynamiczne zmiany w składzie podjednostek NMDA-R mogłyby tłumaczyć pogorszenie procesów poznawczych u pacjentów schizofrenicznych leczonych haloperidolem (Fumagalli i wsp., 2008). Jednak w innych badaniach nie obserwowano wpływu haloperidolu na aktywność NMDA-R w korze przedczołowej szczura (Del'guidice i Beaulieu, 2008).

Warto wspomnieć o jeszcze jednej potencjalnej roli dysfunkcji NMDA-R w schizofrenii. Ponad 85% pacjentów schizofrenicznych jest uzależnionych od nikotyny. Wiadomo, również że podawanie klozapiny ułatwia rzucenie palenia przez pacjentów schizofrenicznych. Przypuszczalnie opisane działanie klozapiny jest związane z jej pośrednim wpływem na aktywność NMDA-R, a same receptory odgrywają jakąś rolę w układzie nagrody i mechanizmie powstawania uzależnienia (Coyle, 2006).

ENDOGENNE ZABURZENIA AKTYWNOŚCI RECEPTORÓW NMDA W SCHIZOFRENII

Badania ekspresji mRNA genów podjednostek NMDA-R w schizofrenii ujawniły ich zmniejszoną lub zwiększoną aktywność w różnych obszarach mózgu. Wyniki tych badań są jednak w wielu przypadkach niespójne.

Jedną z dysfunkcyjnych struktur w mózgu osób ze schizofrenią jest wzgórze. Struktura ta tworzy większość wstępujących projekcji do kory mózgu. W schizofrenii wzgórze wydaje się gorzej filtrować aferentne impulsy czuciowe, stąd do kory mózgu przedostaje się większa ilość informacji (Carlsson i wsp., 2001). Wzgórze odgrywa kluczową rolę w przetwarzaniu wrażeń, ich wyróżnianiu i w procesach poznawczych.

We wzgórzu osób cierpiących na schizofrenię znaleziono nieprawidłowości dotyczące samych NMDA-R, jak również transporterów dla glutaminianu i enzymów, uczestniczących w metabolizmie glutaminianu (Watis i wsp., 2008). Badania eksperymentalne wskazują, iż hipofunkcja NMDA-R może osłabiać funkcję hamującą interneuronów gabaergicznym i w efekcie zwiększać aktywność kory mózgu (Homayoun i Moghaddam, 2007).

Wcześniejsza poprawa funkcji poznawczych w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego jest związana z lepszym rokowaniem w leczeniu schizofrenii. Podanie fencyklidyny powoduje znaczne zaburzenia czynności kory przedczołowej oraz zwiększenie aktywności w korze mózgu i jądrach podkorowych, w szczególności jąder wzgórza. Efekt ten ustępuje

po podaniu haloperidolu oraz klozapiny. Być może mechanizm działania neuroleptyków jest częściowo związany z normalizowaniem nadaktywności w jądrach wzgórza, projektujących drogi neuronalne do kory przedczołowej (Kargieman i wsp., 2008).

We wzgórzu osób cierpiących na schizofrenię wykazano wyraźne zmniejszenie ekspresji mRNA, kodującego podjednostkę NR1. Samo zmniejszenie transkrypcji podjednostek NMDA-R pośrednio wskazuje na możliwość zmniejszenia liczby białek receptorowych NMDA-R, jednak zmiany ekspresji mRNA kodującego podjednostki receptora NMDA są trudne do zinterpretowania bez informacji na temat ilości białek receptorowych (Millan, 2005). We wzgórzu wykazano, z użyciem radioligandów, zmniejszenie przyłączania do miejsca przyłączającego glicynę podjednostki NR1. Może to wskazywać na zmniejszoną liczbę NMDA-R we wzgórzu. Jednak nie potwierdzają tego badania *post mortem* pacjentów ze schizofrenią, w których stwierdzono brak różnic w ekspresji podjednostek NMDA-R we wzgórzu w porównaniu z osobami zdrowymi (Dracheva i wsp., 2008). We wzgórzu nie wykazano zmian ekspresji podjednostek NR2A i NR2D. Z kolei wykazano w tej strukturze obniżenie transkrypcji podjednostek NR2B i NR2C, potwierdzono to w badaniach z użyciem radioligandów, przyłączających się do podjednostki NR2B.

Badania ekspresji genów podjednostek NMDA-R w korze mózgu są niejednoznaczne i jak dotąd brakuje dowodów na zmniejszenie aktywności NMDA-R w tej części mózgu. Wykryto zmniejszenie ekspresji podjednostek NR1 w korze węchowej (*entorhinal cortex*) i skroniowej, jednak w korze czołowej obserwowano zarówno jej zmniejszenie, zwiększenie, jak również brak zmian. Badanie wskazujące na zmniejszoną ekspresję mRNA podjednostki NR1 wskazywało również na korelację tych zmian z zaburzeniami poznawczymi. W korze czołowej i potylicznej wykazano wzrost ekspresji podjednostek NR2A, wzrost przyłączania radioligandów do podjednostki NR2B w korze skroniowej oraz wzrost mRNA dla podjednostki NR2D w korze przedczołowej.

W hipokampie lewej półkuli mózgu wykazano zmniejszoną ekspresję mRNA podjednostek NR1, co koresponduje być może z innymi zaburzeniami czynnościowymi w schizofrenii. W hipokampie stwierdzono poza tym zwiększenie mRNA dla podjednostki NR2B i brak zmian ekspresji i zwiększoną transkrypcję genów podjednostki NR2B.

Nie znaleziono cech zaburzonej ekspresji podjednostek NMDA-R w prążkowiu, za to w istocie czarnej wykazano wyraźne zwiększenie transkrypcji podjednostki NR1. Prawdopodobna nadczynność przekąźni-

ctwa glutaminergicznego w istocie czarnej może być związana z nadczynnością neuronów dopaminergicznych w tej strukturze mózgu w schizofrenii (Carlsson i wsp., 2001). Podsumowując, w różnych częściach mózgu osób cierpiących na schizofrenię może dochodzić do zaburzeń ekspresji NMDA-R, jednak potrzeba więcej badań dotyczących zmienionej liczby samych receptorów.

Badania z użyciem radioligandów wskazują na zmniejszenie ilości glutaminianu i asparginianu w korze mózgu oraz hipokampie u osób z rozpoznaniem schizofrenii oraz na możliwość związku tych zmian z objawami wytwórczymi w schizofrenii, jednak wyniki innych prac wskazują na brak zmian w ilości samego glutaminianu w tej chorobie (Millan, 2005).

W kolejnych badaniach raportowano zwiększone tworzenie prekursora glutaminianu NAGG w korze czołowej i hipokampie osób ze schizofrenią (Tsai i wsp., 1995). Pojedyncze badania metabolizmu glicyny i seryny w osoczu krwi osób cierpiących na schizofrenię wskazują, na obniżenie stężenia D-seryny i glicyny (Hashimoto i wsp., 2003). Wyników tych nie potwierdzono dotąd w mózgu. W płynie mózgowo-rdzeniowym osób chorujących na schizofrenię udało się natomiast wykazać podwyższone stężenie kinurenianu (Erhardt i wsp., 2001).

Warto wspomnieć o odkryciu różnic w ekspresji trzech izoform neureguliny 1 (NRL1) w mózgu osób, które chorowały na schizofrenię (Hashimoto i Chiba, 2004). Wyniki dotychczasowych badań wskazują na czynnościowy związek pomiędzy NRL1 i NMDA-R (Morrison i Pilowsky, 2007). NRL1 ułatwia pobudzenie NMDA-R, a jej zwiększona ilość może więc być wyrazem kompensacji malej aktywności układu glutaminergicznego w schizofrenii. Zaobserwowano również, iż NMDA-R w mózgu osób ze schizofrenią wykazują większą wrażliwość na hamujący efekt NRL1 (Morrison i Pilowsky, 2007). Problem ten wymaga dalszych badań.

Zaburzenia związane z aktywnością NMDA-R w schizofrenii dotyczą również wewnątrzkomórkowego przekazywania, związanego z wtórnym przekazywaniem – tlenkiem azotu. Aktywacja NMDA-R powoduje zwiększenie aktywności syntazy tlenku azotu z następczym tworzeniem cyklicznego guanyzynomonofosforanu (cGMP). Ten wzrost aktywności wewnątrzkomórkowego cGMP pośredniczy w długotrwałym wzmocnieniu synaptycznym, kluczowym procesie dla procesów pamięci. Próby odwrócenia deficytów poznawczych w schizofrenii, za pomocą jednorazowego podania inhibitora fosfodiesterazy typu 5 – sildenafilu, nie przyniosły poprawy funkcji poznawczych u pacjentów schizofrenicznych. Jak dotąd nie

zbadano wpływu przewlekłego podawania sildenafilu w większych dawkach niż dotychczas stosowane (50 i 100 mg/d), niewykluczone jest więc, że leki te mogą mieć w przyszłości znaczenie w leczeniu zaburzeń poznawczych w schizofrenii oraz otępieniu (Goff i wsp., 2009).

GENETYKA RECEPTORÓW NMDA W SCHIZOFRENII

Przeprowadzone dotąd badania genetyczne dostarczają kolejnych argumentów wspierających hipotezę niedoczynności receptorów NMDA w schizofrenii.

Badania asocjacyjne genów kandydatów dla podjednostek NMDA-R wykazały, że jedynie geny podjednostki NR2B są związane z ryzykiem wystąpienia schizofrenii (Ohtsuki i wsp., 2001).

W populacji japońskiej udało się ustalić, że wielokrotne powtórzenie par zasad GT w regionie promotora dla podjednostki NR2 koreluje z występowaniem schizofrenii oraz nasileniem jej objawów klinicznych (Iwayama-Shigeno i wsp., 2005). Pojedyncze przypadki polimorfizmu pojedynczego nukleotydu w egzonach 6 i 7 genu dla podjednostki NR1 występują u osób chorych na schizofrenię w populacji niemieckiej i włoskiej (Di Maria i wsp., 2004; Paus i wsp., 2004). W chińskiej populacji wykazano, iż polimorfizm 2664 C/C podjednostki NR2B może korelować ze skutecznością leczenia kłozapiną (Chiu i wsp., 2003). Większa liczba powtórzeń GT w genie dla podjednostki NR2 koreluje z nasileniem objawów psychiatrycznych schizofrenii w populacji japońskiej (Itokawa i wsp., 2003). Wykazano ponadto, iż polimorfizm w obszarach promotorów genów odpowiedzialnych za kodowanie podjednostek NR1, NR2A oraz NR2B może wiązać się z hipofunkcją NMDA-R oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia schizofrenii (Millan, 2005). Ponadto wykazano związek pomiędzy polimorfizmem genu kodującego wspomniany wyżej enzym DAAO a występowaniem schizofrenii (Chumakov i wsp., 2002).

PSYCHOFARMAKOLOGIA RECEPTORÓW NMDA

Zwiększenie aktywności glutaminergicznej można uzyskać poprzez użycie naturalnych bądź syntetycznych analogów agonistów NMDA-R, lub też poprzez blokowanie transportera dla glicyny.

Glicyna z powodu szybkiego metabolizmu na obwodzie oraz złej penetracji bariery krew-mózg ma

ograniczony zakres stosowania w klinice schizofrenii. Podejmowano próby stosowania jej w średniej dawce 50 g (0,8 g/kg dziennie) jako lek towarzyszący leczeniu neuroleptykiem (Tsai i wsp., 2004).

Glicyna podawana razem z haloperidolem, risperidonem lub olanzapiną zmniejsza nasilenie objawów negatywnych, w mniejszym stopniu działa również na objawy pozytywne i deficyty poznawcze schizofrenii (Tsai i wsp., 2004). Poprawę w zakresie tych objawów obserwowano również w przypadkach psychoz opornych na leczenie. Glicyna może łagodzić nasilenie późnych dyskinez (Heresco-Levy i Javitt, 2004). Interesujące, że glicyna nie zwiększa efektów klinicznych przy próbach łącznia jej z kłozapiną (Heresco-Levy, 2003).

D-seryna, podawana doustnie, jest szybko i w większości rozkładana przez DAAO. W badaniach eksperymentalnych stosuje się ją wraz z inhibitorem tej oksydazy – 5-chloro-benzodizoksazolem (Hashimoto i wsp., 2009). D-seryna lepiej niż glicyna penetruje barierę krew-mózg u szczura, może więc być używana u człowieka w niższych dawkach (do 30 mg/kg dziennie) jako leczenie towarzyszące neuroleptykiem (Tsai i wsp., 2004). Istotnym przeciwwskazaniem dla stosowania D-seryny jest jej potencjalna nefrotoksyczność.

Podawanie D-seryny z klasycznymi neuroleptykami (podobnie jak glicyny) powoduje znaczną poprawę objawów negatywnych, w mniejszym stopniu pozytywnych i dysfunkcji poznawczych oraz nie zwiększa skuteczności klinicznej kłozapiny (Tsai i wsp., 1999). Brak augmentacji kłozapiny agonistami NMDA-R jest prawdopodobnie związany ze wspomnianym zwiększaniem aktywności glutaminergicznej przez kłozapinę.

Dotychczas zsyntetyzowani egzogeni agonści miejsca wiążącego glicynę NMDA-R (D-cykloseryna i S18841) mają charakter częściowych agonistów, stymulują więc receptor słabiej niż D-seryna i glicyna. Warto zauważyć, że dawki D-cykloseryny używane w schizofrenii są znacznie niższe od stosowanych w leczeniu gruźlicy.

D-cykloseryna w dawkach około 50 mg/d, podawana z klasycznym lub atypowym neuroleptykiem (risperidon, olanzapina), powoduje poprawę objawów negatywnych bez wpływu na objawy pozytywne i dysfunkcje poznawcze. Większe dawki paradoksalnie mogą nawet nasilać objawy pozytywne, z kolei mniejsze są nieskuteczne (Millan, 2002). D-cykloseryna nasila objawy negatywne u pacjentów leczonych kłozapiną (Goff i wsp., 1999).

Wyniki jedyne dotąd badania klinicznego wpływu glicyny i D-cykloseryny na leczenie objawów nega-

tywnych schizofrenii są niejednoznaczne. Prowadzone były w dwóch krajach, w jednym pacjenci otrzymujący D-cykloserynę osiągalę większą poprawę objawów negatywnych, w drugim zaś lepsze wyniki otrzymano w grupie placebo (Buchanan i wsp., 2007).

Zsyntetyzowano również kilka substancji o działaniu blokującym transporter dla glicyny. Substancje te (w przyszłości być może nowa grupa leków przeciwpsychotycznych) określa się inhibitorami wychwytu zwrotnego glicyny (ang. *glycine re-uptake inhibitors*, GRI). Jednym z GRI jest testowana u ludzi sarkozyna, przekształcana w organizmie człowieka w glicynę, ponadto związki określane symbolami NFPS, SSR504734 i ORG 24598. Są one na różnym etapie badań przedklinicznych i klinicznych.

Pomimo iż sarkozyna może być źródłem glicyny, nie działa ona jako „przed-lek” tylko poprzez bezpośredni wpływ na transporter dla glicyny. Skuteczna dawka sarkozyny wynosi około 2 g/d (Millan, 2005). W różnych badaniach wykazano, iż może ona być skuteczna jako lek towarzyszący u pacjentów leczonych klasycznymi neuroleptykami oraz risperidonem, powodując poprawę objawów negatywnych, a w mniejszym stopniu pozytywnych i zaburzeń poznawczych (Tsai i wsp., 2004).

Brak jest badań innych agonistów NMDA-R, nie prowadzono dotąd również innych kontrolowanych prób stosowania leków z grupy GRI w monoterapii schizofrenii.

PODSUMOWANIE

Zgromadzone do dzisiaj informacje na temat zaburzeń budowy genów podjednostek NMDA-R, ich transkrypcji, translacji i zmian potranslacyjnych oraz składu w czwartorzędowej strukturze NMDA-R jak również dysfunkcji NMDA-R, wydają się potwierdzać hipotezę, że hipofunkcja NMDA odgrywa istotną rolę w patogenezie schizofrenii.

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne substancji, mogących zwiększać aktywność NMDA-R, nie pozwalają na wyciągnięcie żadnych wniosków co do możliwości terapii schizofrenii. Nowe badania i kontynuacja już prowadzonych pozwolą odpowiedzieć na pytanie, czy wpływ na aktywność NMDA-R może być nowym mechanizmem działania przeciwpsychotycznego. Wyniki dotychczasowych wstępnych badań wskazują jedynie na skuteczność terapii lekami zwiększającymi aktywność NMDA-R w połączeniu z neuroleptykiem.

Front badań możliwości zwiększania aktywności NMDA-R jest bardzo szeroki. Można poszukiwać no-

wych, silniejszych syntetycznych agonistów miejsca wiążącego glicynę, badać nowe GRI, substancje potencjalnie hamujące EAAT i wychwyt zwrotny glutaminy oraz inhibitory oksydazy D-aminokwasowej (DAAO). Jak wspomniano potencjalnym regulatorem czynności NMDA-R może być D-asparaginian. Na aktywność NMDA-R można wpływać również pośrednio, przez wpływ na tworzenie neuromodulatorów (kinurenianu, neureguliny i agmatyny) oraz modulowanie uwalniania glicyny, D-seryny i glutatyonu z astrocytów.

Ponieważ dostępne informacje, dotyczące zaburzonych funkcji NMDA-R w schizofrenii, są wciąż niekompletne, pozwalają jedynie na sformułowanie kilku roboczych wniosków, wymagających uzupełnienia przez kontynuowanie badań teoretycznych i klinicznych.

1. Układ glutaminergiczny, dopaminergiczny i serotonergiczny są powiązane czynnościowo w patogenezie schizofrenii.

2. Neuroleptyki klasyczne i atypowe, poprzez mechanizmy wewnątrz i zewnątrzkomórkowe, mogą modulować aktywność NMDA-R.

3. Agoniści NMDA-R oraz leki z grupy GRI są bardziej skuteczne w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii, natomiast ich działanie na objawy pozytywne i zaburzenia poznawcze jest słabsze lub wątpliwe.

4. Leki zwiększające aktywność NMDA-R są bardziej skuteczne w terapii skojarzonej z neuroleptykiem niż w monoterapii.

*Praca zrealizowana z grantu Ministerstwa Nauki
i Szkolnictwa Wyższego nr KNW-6-272/06*

Piśmiennictwo

- Abekawa T, Ito K, Koyama T. Role of the simultaneous enhancement of NMDA and dopamine D1 receptor-mediated neurotransmission in the effects of clozapine on phencyclidine-induced acute increases in glutamate levels in the rat medial prefrontal cortex. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2006; 374: 177-193.
- Anastasio NC, Johnson KM. Atypical anti-schizophrenic drugs prevent changes in cortical N-methyl-D-aspartate receptors and behavior following sub-chronic phencyclidine administration in developing rat pups. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90: 569-577.
- Bridges TM, Williams R, Lindsley CW. Design of potent GlyT1 inhibitors: in vitro and in vivo profiles. *Curr Opin Mol Ther* 2008; 10: 591-601.
- Bubeníková-Valesová V, Horáček J, Vrajová M, Höschl C. Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1014-1023.
- Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP i wsp. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1593-1602.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 237-260.
- Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS, Takahashi H, Talantova M, Shin Y i wsp. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature* 2002; 413: 793-798.
- Chiu HJ, Wang YC, Liou YJ, Lai IC, Chen JY. Association analysis of the genetic variants of the N-methyl D-aspartate receptor subunit 2b (NR2b) and treatment-refractory schizophrenia in the Chinese. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 178-181.
- Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Cohen D. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13675-13680.
- Corlew R, Brasier DJ, Feldman DE, Philpot BD. Presynaptic NMDA receptors: newly appreciated roles in cortical synaptic function and plasticity. *Neuroscientist* 2008; 14: 609-625.
- Coyle JT. Substance use disorders and Schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms. *Neurotox Res* 2006; 10: 221-233.
- Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 327-335.
- Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001; 65: 1-105.
- Del'guidice T, Beaulieu JM. Messing up with traffic: different effects of antipsychotic agents on glutamate receptor complexes in vivo. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1339-1342.
- Di Maria E, Gulli R, Begni S, De Luca A, Bignotti S, Pasini A i wsp. Variations in the NMDA receptor subunit 2B gene (GRIN2B) and schizophrenia: a case-control study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004; 128: 27-29.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 7-61.
- Dracheva S, Byne W, Chin B, Haroutunian V. Ionotropic glutamate receptor mRNA expression in the human thalamus: absence of change in schizophrenia. *Brain Res* 2008; 1214: 23-34.
- du Bois TM, Hsu CW, Li Y, Tan YY, Deng C, Huang XF. Altered dopamine receptor and dopamine transporter binding and tyrosine hydroxylase mRNA expression following perinatal NMDA receptor blockade. *Neurochem Res* 2008; 33: 1224-1231.
- du Bois TM, Huang XF. Early brain development disruption from NMDA receptor hypofunction: relevance to schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007; 53: 260-270.
- Erhardt S, Blennow K, Nordin C, Skogh E, Lindström LH, Engberg G. Kynurenic acid levels are elevated in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2001; 313: 96-98.
- Errico F, Rossi S, Napolitano F, Catuogno V, Topo E, Fisone G i wsp. D-aspartate prevents corticostriatal long-term depression and attenuates schizophrenia-like symptoms induced by amphetamine and MK-801. *J Neurosci* 2008; 28: 10404-10414.
- Fitzgerald LW, Deutsch AY, Gassie G, Heinemann SE, Nestler EJ. Regulation of cortical and subcortical glutamate receptor subunit expression by antipsychotic. *Drugs J Neurosci* 1995; 95: 2453-2461.
- Fone KC. An update on the role of the 5-hydroxytryptamine6 receptor in cognitive function. *Neuropharmacology* 2008; 55: 1015-1022.

24. Fumagalli F, Frasca A, Racagni G, Riva MA. Dynamic regulation of glutamatergic postsynaptic activity in rat prefrontal cortex by repeated administration of antipsychotic drugs. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1484-1490.
25. Gielen M, Siegler Retchless B, Mony L, Johnson JW, Paoletti P. Mechanism of differential control of NMDA receptor activity by NR2 subunits. *Nature* 2009; 459: 703-707.
26. Goff DC, Cather C, Freudenreich O, Henderson DC, Evins AE, Cullhane MA i wsp. A placebo-controlled study of sildenafil effects on cognition in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 202: 411-417.
27. Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, Tsai G, Wald LL, Evins AE i wsp. Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 493-497.
28. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Monoach D, Schoenfeld DA i wsp. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 21-27.
29. Gunduz-Bruce H. The acute effects of NMDA antagonism: from the rodent to the human brain. *Brain Res Rev* 2009; 60: 279-286.
30. Hashimoto A, Chiba Y. Effect of systemic administration of D-serine on the levels of D- and L-serine in several brain areas and periphery of rat. *Eur J Pharmacol* 2004; 495: 153-158.
31. Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, Kunitachi S, Iyo M, Ferraris D i wsp. Co-administration of a D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine in attenuating prepulse inhibition deficits after administration of dizocilpine. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 1103-1106.
32. Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N i wsp. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 572-576.
33. Henson MA, Roberts AC, Salimi K, Vadlamudi S, Hamer RM, Gilmore JH i wsp. Developmental regulation of the NMDA receptor subunits, NR3A and NR1, in human prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2560-2573.
34. Heresco-Levy U, Javitt DC. Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophr Res* 2004; 66: 89-96.
35. Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1113-1123.
36. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 11496-11500.
37. Ishiyama T, Tokuda K, Ishibashi T, Ito A, Toma S, Ohno Y. Lurasidone (SM-13496), a novel atypical antipsychotic drug, reverses MK-801-induced impairment of learning and memory in the rat passive-avoidance test. *Eur J Pharmacol* 2007; 572: 160-170.
38. Itokawa M, Yamada K, Yoshitsugu K, Toyota T, Suga T, Ohba H i wsp. A microsatellite repeat in the promoter of the N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene suppresses transcriptional activity and correlates with chronic outcome in schizophrenia. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 271-278.
39. Iwayama-Shigeno Y, Yamada K, Itokawa M, Toyota T, Meera-bux JM, Minabe Y i wsp. Extended analyses support the association of a functional (GT)_n polymorphism in the GRIN2A promoter with Japanese schizophrenia. *Neurosci Lett* 2005; 378: 102-105.
40. Javitt DC. Phenomenology, aetiology and treatment of schizophrenia. *Novartis Found Symp* 2008; 289: 4-16.
41. Kargieman L, Santana N, Mengod G, Celada P, Artigas F. NMDA antagonist and antipsychotic actions in cortico-subcortical circuits. *Neurotox Res* 2008; 14: 129-140.
42. Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. *Expert Opin Drug Saf* 2009; 8: 89-109.
43. Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003; 97: 153-179.
44. Kostowski W. Perspektywy badań nad lekami przeciwpsychotycznymi. W: *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro*. Bijak M, Lasoń W (red), Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000; 55-70.
45. Kruusmägi M, Kumar S, Zelenin S, Brismar H, Aperia A, Scott L. Functional differences between D(1) and D(5) revealed by high resolution imaging on live neurons. *Neuroscience* 2009; 164: 463-469.
46. Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 413-426.
47. Li B, Devidze N, Barenegolts D, Probst N, Sphicas E, Apicella AJ i wsp. NMDA receptor phosphorylation at a site affected in schizophrenia controls synaptic and behavioral plasticity. *J Neurosci* 2009; 29: 11965-11972.
48. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD i wsp. A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1322-1329.
49. Lipska BK. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 282-286.
50. Madeira C, Freitas ME, Vargas-Lopes C, Wolosker H, Panizzutti R. Increased brain D-amino acid oxidase (DAAO) activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 101: 76-83.
51. Maeda K, Sugino H, Hirose T, Kitagawa H, Nagai T, Mizoguchi H i wsp. Clozapine prevents a decrease in neurogenesis in mice repeatedly treated with phencyclidine. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 299-308.
52. Marder SR. Antipsychotic medications. W: *Psychopharmacology*. Schatzberg AF, Nemeroff CB (red), American Psychiatric Press Inc, Washington 1998; 309-322.
53. Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, Nonaka H, Kanazawa Y, Yoshitome E i wsp. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One* 2008; 3: e1944.
54. Millan MJ. NMDA receptor-coupled GlycineB receptors in the pathogenesis and treatment of schizophrenia: a critical review. *Curr Drug Targets* 2002; 1: 191-213.
55. Millan MJ. N-Methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179: 30-53.
56. Moretti L, Pentikäinen OT, Settimo L, Johnson MS. Model structures of the NMDA receptor subunit NR1 explain the molecular recognition of agonist and antagonist ligands. *J Struct Biol* 2004; 145: 205-215.
57. Morgan CJA, Mofeez A, Brandner B, Bromley L, Curran HV. Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 208-218.
58. Morrison PD, Pilowsky LS. Schizophrenia: more evidence for less glutamate. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 29-31.
59. Müller N, Schwarz MJ. COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 1452-1465.
60. Ohtsuki T, Sakurai K, Dou H, Toru M, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T. Mutation analysis of the NMDAR2B (GRIN2B) gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 211-216.
61. Pålsson E, Fejgin K, Wass C, Klammer D. Agmatine attenuates the disruptive effects of phencyclidine on prepulse inhibition. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 212-216.
62. Paus S, Rietschel M, Schulze TG, Ohlraun S, Diaconu CC, Van Den Bogaert A i wsp. Systematic screening for mutations in the human N-methyl-D-aspartate receptor 1 gene in schi-

- zophrenic patients from the German population. *Psychiatr Genet* 2004; 14: 233-234.
63. Reisberg B, Doody R, Stöffler A. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
64. Schmidt A, Zink M, Petroianu G, May B, Braus DF, Henn FA. Decreased gene expression of glial and neuronal glutamate transporters after chronic antipsychotic treatment in rat brain. *Neurosci Lett* 2003; 347: 81-84.
65. Schwarcz R, Pellicciari R. Manipulation of brain kynurenes: glial targets, neuronal effects, and clinical opportunities. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 1-10.
66. Stone JM, Erlandsson K, Arstad E, Squassante L, Teneggi V, Bressan RA i wsp. Relationship between ketamine-induced psychotic symptoms and NMDA receptor occupancy: a [(123)I]CNS-1261 SPET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197: 401-408.
67. Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 609-620.
68. Su YA, Si TM, Zhou DF, Guo CM, Wang XD, Yang Y i wsp. Risperidone attenuates MK-801-induced hyperlocomotion in mice via the blockade of serotonin 5-HT 2A/2C receptors. *Eur J Pharmacol* 2007; 564: 123-130.
69. Tarazi FI, Choi YK, Gardner M, Wong EH, Henry B, Shahid M. Asenapine exerts distinctive regional effects on ionotropic glutamate receptor subtypes in rat brain. *Synapse* 2009; 63: 413-420.
70. Thomsen MS, Christensen DZ, Hansen HH, Redrobe JP, Mikkelsen JD. $\alpha(7)$ Nicotinic acetylcholine receptor activation prevents behavioral and molecular changes induced by repeated phencyclidine treatment. *Neuropharmacology* 2009; 56: 1001-1009.
71. Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lang N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 452-456.
72. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE i wsp. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 829-836.
73. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-Serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1822-1825.
74. Watis L, Chen SH, Chua HC, Chong SA, Sim K. Glutamatergic abnormalities of the thalamus in schizophrenia: a systematic review. *J Neural Transm* 2008; 115: 493-511.
75. Wędzony K, Fijał K, Maćkowiak M, Chocyk A. Detrimental effect of postnatal blockade of N-methyl-D-aspartate receptors on sensorimotor gating is reversed by neuroleptic drugs. *Pharmacol Rep* 2008; 60: 856-864.
76. Wolfarth S, Ossowska K. *Farmakologia leków przeciwpsychotycznych*. W: *Neuropsychofarmakologia dziś i jutro*. Bijak M, Lasoń W. (red), Instytut Farmakologii PAN, Kraków 2000; 9-26.
77. Xia M, Liu Y, Figueroa DJ, Chiu CS, Wei N, Lawlor AM, Lu P i wsp. Characterization and localization of a human serine racemase. *Mol Brain Res* 2004; 125: 96-104.
78. Yuen EY, Jiang Q, Chen P, Feng J, Yan Z. Activation of 5-HT_{2A/C} receptors counteracts 5-HT_{1A} regulation of n-methyl-D-aspartate receptor channels in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *J Biol Chem* 2008; 283: 17194-17204.

Adres korespondencyjny:

Marek Krzystanek

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Ziołowa 45/47

40-635 Katowice

tel/fax: 032 2059260, e-mail: krzystanekmarek@gmail.com
