

Effects of glutamatergic modulators in the treatment of schizophrenia. The results of our two studies

Wpływ substancji modulujących funkcję układu glutaminianergicznego na symptomatologię schizofrenii – wyniki dwóch badań własnych

Dominik Strzelecki

ABSTRACT

Objectives. The article presents the results of two prospective clinical studies using glutamatergic system modulators – glycine and sarcosine, as conducted in the Department of Affective and Psychotic Disorders at the Medical University of Lodz.

Material and methods. In both studies, participants were previously diagnosed with schizophrenia with predominantly negative symptoms. The inclusion criteria included a stable mental state and established dosing of antipsychotic drugs. In both projects we monitored the efficacy of glutamatergic drugs on the symptomatology of schizophrenia with the PANSS scale as the primary assessment tool.

Results. In the first project – designed as an open-label study – we monitored the effect of glycine (0.8 g/kg of body mass, max. 60 g per day), NMDA receptor co-agonist during the 6-week administration of this amino acid. We noted a significant score reduction in negative symptoms and general psychopathology subscales and in total PANSS. In the second project a randomized, double-blind placebo-controlled 6-month trial, we evaluated the efficacy of sarcosine (2 grams per day), glycine transporter type 1 inhibitor. In this study we demonstrated a significant improvement in negative symptoms and general psychopathology, as well as in the total PANSS score in the sarcosine group. In the placebo group, changes were insignificant.

Conclusions. Glycine and sarcosine were effective and well tolerated by the patients.



Received 10.12.2016
Accepted 5.03.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Department of Affective and Psychotic Disorders,
Medical University of Łódź

KEYWORDS

- schizophrenia
- negative symptoms
- glycine
- NMDA receptor
- glutamatergic system
- sarcosine

SŁOWA KLUCZOWE

- schizofrenia
- objawy negatywne
- układ glutaminianergiczny
- receptor NMDA
- glicyna
- sarkozyna

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Dominik Strzelecki
Department of Affective and Psychotic Disorders,
Medical University of Łódź
ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, Poland
phone: +48 426 757 371
email: dominik.strzelecki@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

Cel pracy. W artykule przedstawiono wyniki dwóch prospektywnych badań klinicznych z użyciem substancji wpływających na funkcje układu kwasu glutaminowego, które przeprowadzono w Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Materiał i metody. Oba badania objęły pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami

negatywnymi w stabilnym stanie psychicznym, leczonych stabilnymi dawkami leków przeciwpsychotycznych. W obu projektach monitorowano wpływ substancji na symptomatologię schizofrenii. Podstawowym narzędziem oceny zmian klinicznych była skala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia*).

Wyniki. Pierwsze badanie – zaprojektowane jako badanie otwarte – polegało na monitorowaniu wpływu glicyny (0,8 g/kg masy ciała, max. 60 g dziennie), koagonisty receptora NMDA, w czasie 6-tygodniowego podawania tego aminokwasu. Odnotowano istotne zmniejszenie nasilenia objawów w podskalach objawów negatywnych i ogólnej

psychopatologii oraz w całkowitej punktacji PANSS. Drugie badanie – randomizowane, zaślepione i kontrolowane placebo – trwało 6 miesięcy, oceniano działanie sarkozyny (2 g dziennie), inhibitora transportera glicynowego typu 1. W tym projekcie w grupie sarkozyny wykazano istotną poprawę w zakresie objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii oraz w całkowitej punktacji PANSS. W grupie placebo zmiany nie były istotne w żadnej z podskali PANSS, również w całkowitej punktacji tej skali nie odnotowano różnic w porównaniu z punktacją wyjściową.

Wnioski. Glicyna i sarkozyna były skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów.

Introduction

The main stimulatory system of the human brain. Morphologically and functionally it is closely linked with the GABAergic system (of the gamma-aminobutyric acid) which, in turn, is the most important inhibitory system. These systems interact, modulating the majority of impulses within the central nervous system, thus affecting the function of more specialized neurotransmission systems, i.e. dopaminergic, noradrenergic or serotonergic (Carlsson & Carlsson 1990). As is well-known, parts of the brain of crucial importance in the pathogenesis of schizophrenia, i.e. prefrontal cortex, cingulate gyrus, hippocampus are primarily composed of glutamatergic fibres (Castellano *et al.* 2001), which is why the possibilities of having an effect on the function of this system are attracting growing interest. Currently, the primary target of psychopharmacological interventions are the glutamic acid receptors, predominantly ionotropic (channels), which include NMDA (N-methyl-D-aspartate), AMPA and kainate receptors (Goff 2015). The possibilities of modulating metabotropic receptors, (associated with the so-called second neurotransmitter) mGlu1-8 are also explored (Stauffer *et al.* 2013). The NMDA receptor has been for several years a subject of intensive psychopharmacological research regarding the treatment of schizophrenia (coagonists of the NMDA receptor, inhibitors of the glycine transporter type 1) (Strzelecki & Rabe-Jabłońska 2004; Tuominen *et al.* 2006; Egerton & Stone 2012), depression (ketamine, memantine) (Zarate *et al.* 2006; Diasgranados *et al.* 2010; Strzelecki *et al.* 2011), Alzheimer's disease (memantine) (Flirski & Sobów 2006) or alcohol addiction (acamprostate) (Mann *et al.* 2008).

The significant involvement of the glutamate system and the NMDA receptor in the pathogenesis of schizophrenia was highlighted by the studies of the mechanism of NMDA receptor antagonists, mainly phencyclidine and ketamine. By non-competitively blocking the

NMDA receptor these cause psychosis which is very similar to schizophrenia (unusually including negative symptoms) (Lahti *et al.* 2001). Patients with schizophrenia who took these substances suffered psychotic relapses (Lahti *et al.* 1995).

Initially, it was thought that insufficient activation of the NMDA receptor results in the weakening of glutamatergic transmission, but in recent years it has been observed that this occurs due to insufficient stimulation of the GABAergic neurons, which contain the hypofunctional NMDA receptors (Xue *et al.* 2011; Cohen *et al.* 2015). The weakening of the inhibiting action (GABA) leads to the predominance of stimulation (glutamate) in the hippocampus region, leading to the information redundancy and, from the clinical perspective, to the occurrence of symptoms (Xue *et al.* 2011; Cohen *et al.* 2015).

Clinical attempts to normalize the NMDA receptor function currently focus on the use of two mechanisms. The first involves a direct effect on the NMDA receptor by administering coagonists necessary to activate it, which is glycine or other analogically acting substances (D-serine, D-cycloserine and D-alanine). The second has indirect impact, by inhibiting the system transporting glycine type-1 (GlyT1), which is located on astroglia, and is responsible for maintaining an appropriate concentration of glycine in the receptor area (Eulenberg *et al.* 2005; Strzelecki *et al.* 2006; Javitt *et al.* 2009). In this group, the studies included sarcosine (N-methylglycine) and bitopertin (Umbricht *et al.* 2014). A summary of results of the projects using both mechanisms points to the usefulness of these substances in the treatment of schizophrenia, whereby, as it must be particularly emphasized, a statistically significant improvement is observed for negative symptoms (Tuominen *et al.* 2006; Tsai Lin 2010; Singh and Singh 2011).

At the Department of Affective and Psychotic Disorders of the Medical University of Łódź we carried out two clinical trials with the use of substances that influence the NMDA receptor activity in the two mechanisms mentioned above.

Method and results

1. A prospective open-label study was conducted using glycine in patients with schizophrenia who displayed predominantly psychotic symptoms. Patients were in a stable mental state, receiving stabilised doses of antipsychotics. The study was designed as a 10-week trial; in the first two and the last two weeks, patients did not receive glycine. The initial two weeks was a period of assessment of the patient's mental stability and the last two weeks were reserved for the assessment of possible changes in the patients' mental state, after the augmentation of the existing antipsychotic treatment which must have been stable for at least 3 months before participation in the project. Because of the evidence found in the literature on the adverse or the lack of effect in combining glycine with clozapine, patients who took clozapine were not recruited for the project. Patients in our sample took glycine suspension for 6 weeks (administered in the form of soluble powder) and a dose of 0.8g/kg of body mass with the maximum daily dosage of 60 g.

29 (16 men, 13 women) out of the 32 participants were included in the statistical analysis. These were the patients who completed the course of treatment. The mean age in the group was 32.3 (the recruitment was held among patients aged 18–55), the average duration of illness was 8.4 years and number of hospitalizations 2.3. The PANSS scale was the primary research tool. The initial intensity of positive symptoms and general psychopathology was assessed as mild and of negative symptoms as moderate (Table 1).

The consent for the implementation of the trial (Decision No. RNN /1121/99) was granted by the Bioethics Committee of the Medical University of Łódź.

Compared with the assessment in the second week, in the eighth week the severity of productive symptoms (PANSS-P) was reduced in our patients by 7.8%. Similarly, the severity of negative symptoms (PANSS-N) decreased by 16.1% and of general psychopathology (PANSS-G) by 12.2%. The total scores in PANSS (PANSS-T) decreased by 12.8%.

The use of glycine, in spite of high doses due to the relatively low penetration of the substance through the

blood-brain barrier was evaluated as safe. Of the three people who did not complete the trial and their clinical parameters were not subject to the final analysis, one resigned because of gastric discomfort, one felt sedated (in both patients the symptoms occurred after receiving glycine), and one patient experienced a spontaneous deterioration of psychotic symptoms prior to the inclusion of glycine.

2. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the use of sarcosine in a group of patients with the diagnosis of schizophrenia and predominantly psychotic symptoms, in a stable mental state, receiving stabilized doses of antipsychotic drugs (PULSAR).

The period of taking 2g of sarcosine or the placebo was 26 weeks, preceded by a 3-month period for evaluating the stability of the patients' mental state. A month after ending sarcosine or the placebo supplementation, patients were re-examined with the aim to assess the stability of their mental condition after the experimental period. Antipsychotic drugs had to be consistently dosed for at least 3 months prior to the commencement of the study (6 months prior to the administration of sarcosine or the placebo). As in the previous study, patients taking clozapine were excluded.

The recruitment included patients aged 18–60, with the diagnosis of schizophrenia according to ICD-10 and DSM-IV. The main research tool was the PANSS scale. The statistical analysis involved 30 patients (including 16 men) in the group taking sarcosine and 30 (15 men) in the placebo group. These were the patients who completed the study. The patients' mean age, illness duration, number of hospitalizations did not vary between the groups (Table 2). The initial deterioration of positive symptoms in the groups was mild and of negative symptoms moderate (Table 3).

The consent for the implementation of the trial (Decision No. RNN/153/08 /EC of 15 July 2008) was granted by the Bioethics Committee of the Medical University of Lodz. The study was registered in the clinictrials.gov database, number NCT01503359. Its implementation was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education, and the National Science Centre (N N402 268836).

Table 1. The comparison of mean overall scores in the subscales of positive (-P) and negative symptoms (-N), general psychopathology (-G) and total score (-T) in PANSS between the first visit (Week 0), the visit initiating the period of glycine use (Week 2), the visit ending the period of glycine use (Week 8), and the visit ending the whole trial (Week 10)

	Week 0	Week 2	Week 8	Week 10
PANSS-P	12.07 (4.25)	12.00 (4.19)	11.07 (4.03)*	11.21 (4.02)*
PANSS-N	25.86 (5.22)	25.69 (5.00)	21.55 (4.57)***	21.72 (5.49)***
PANSS-G	36.55 (6.43)	36.14 (6.15)	31.72 (5.51)***	31.76 (5.52)***
PANSS-T	74.48 (12.52)	73.83 (11.98)	64.35 (11.08)***	64.69 (11.11)***

Standard deviation values are quoted in brackets; * $p < 0.005$. *** $p < 0.001$, statistical significance is defined in reference to Week 2 values. Differences between Week 0 and Week 2 visits as well as Week 8 and Week 10 visits were insignificant for every group of parameters.

Table 2. Sample characteristics

	The sarcosine group (n = 30)	The placebo group (n = 30)	p
Men/Women	20	15	ns
Age (years)	36.50 (11.3)	39.93 (10.4)	ns
Duration of the illness (years)	12.33 (6.9)	13.16 (6.1)	ns
Number of hospitalizations	4.73 (5.6)	4.23 (4.8)	ns

Standard deviation values are quoted in brackets.

Compared with the visit, at which the first dosage of sarcosine was administered, the severity of positive symptoms (PANSS-P) in this group decreased by 6.58% after 6 months. In the same period, the severity of negative symptoms (PANSS-N) decreased by 26.74%

and of general psychopathology (PANSS-G) by 19.34%. Total PANSS scores (PANSS-T) were reduced by 20.2%. Changes in negative symptoms and general psychopathology subscales as well as in total scores were statistically significant ($p < 0.001$). In the placebo group, the observed changes were statistically insignificant. Symptoms were reduced by 0.96% in PANSS-P, 2.79% in PANSS-N, 2.86% in PANSS-G and 2.58% in PANSS-T.

Two affective episodes were observed in the sarcosine group and one patient developed some of the symptoms of hypomania (Strzelecki *et al.* 2015). One of the other two patients reported an increased drive, libido, internal tension and irritability (Strzelecki *et al.* 2014). This may indicate a potential antidepressant effect of sarcosine. Besides, the severity of adverse effects (anxiety, drowsiness, fatigue, gastric symptoms) were mild and comparable in the two groups.

Table 3. The comparison of mean overall scores in the subscales of positive (-P) and negative symptoms (-N), general psychopathology (-G) and total score (-T) in PANSS between the first visit (Start) initiating the period of sarcosine or the placebo use (SarStart), the visit ending the period of sarcosine or the placebo use (SarEnd after 6 months), and the visit ending the whole trial (TheEnd after the following month) in both groups

	Start		SarStart		SarEnd		TheEnd	
	Sarcosine	Placebo	Sarcosine	Placebo	Sarcosine	Placebo	Sarcosine	Placebo
PANSS-P	10.43 (2.64)	10.83 (2.77)	10.03 (2.91)	10.40 (3.15)	9.37 (2.53)	10.30 (3.30)	9.50 (2.70)	10.70 (3.37)
PANSS-N	25.27 (4.31)	26.30 (4.58)	25.43 (5.20)	26.13 (5.00)	18.63*** (6.05)	25.40 (4.70)	18.80*** (5.55)	25.37 (4.77)
PANSS-G	33.53 (7.78)	37.10 (6.72)	33.97 (8.06)	35.93 (7.46)	27.40*** (8.18)	34.90 (7.52)	28.30** (8.17)	34.27 (7.46)
PANSS-T	69.23 (12.65)	74.23 (10.71)	69.43 (13.73)	72.47 (12.49)	55.40*** (14.22)	70.60 (12.78)	56.60*** (13.74)	70.33 (12.64)

Standard deviation values are shown in brackets; ** $p < 0.005$. *** $p < 0.001$, statistical significance is defined in reference to the SarStart visit value. Differences between the Start and SarStart, SarEnd and TheEnd were not significant for any of the groups of parameters.

Discussion

What seems to be most relevant and interesting in the two studies is an improvement in negative symptoms. In both cases, the decrease in the severity of negative symptoms was moderate, a little more distinct in the sarcosine study. These results are consistent with other observations to date (Tuominen *et al.* 2006; Tsai & Lin 2010; Singh & Singh 2011). In both studies we also observed reduced severity of symptoms which are grouped in PANSS as general psychopathology (PANSS-G), which is the subscale including depressive symptoms, such as anxiety, tension, general functioning and some aspects of cognitive functioning. The severity of positive symptoms was not significantly affected in any of the groups, yet in both projects it was assumed that the patients' mental condition had to be stable, with predominantly negative symptoms, so in the initial assessment the severity of any symptom in the PANSS-P subscale over 3 points excluded a patient from the study.

The results of the trial using sarcosine are in the authors' opinion more significant for methodological reasons (a randomized, double-blind, placebo-controlled study), the duration of follow-up (the longest out of

previously published studies) and the size of sample (one of the largest in studying the effectiveness of sarcosine). Unsurprisingly, the administration of glycine and sarcosine was safe as both compounds are simple amino acids found in a daily diet.

Perhaps at this point it is useful to place our findings in a broader context of the development of treatment options for negative symptoms which are the least modulated dimension of the symptomatology in schizophrenia. Even if we consider that negative symptoms are a result of irreversible micro-morphological changes in the central nervous system, as summarized in the neurodevelopmental hypothesis, similarly to other disorders where morphological changes are crucial, such as neurodegenerative diseases (in dementias or Parkinson's disease), attempts to minimize an impact of these symptoms on a well-being and functioning of patients are effective and should be undertaken. Only approximately 15% of patients with schizophrenia achieve a full symptomatic and functional remission, with the presence of negative symptoms being of primary importance (Austin *et al.* 2013). Therefore, apart from the modulation of the glutamatergic system what is studied today are the possibilities of having an effect on the symptomatology

of schizophrenia (including negative symptoms) with antipsychotic (Fusar-Poli *et al.* 2015), antidepressants (Singh *et al.* 2010), antiepileptics (Tiihonen *et al.* 2009), stimulants (Andrade *et al.* 2015), cholinergic modulators (Singh *et al.* 2012; Frątczak *et al.* 2013), serotonin drugs (Kishi *et al.* 2014), sex steroids (Kardashev *et al.* 2015; Oya *et al.* 2016), immunomodulatory and anti-inflammatory substances (Oya *et al.* 2014; Sayyah *et al.* 2015) and techniques for using electric energy (Pawelczyk, *et al.* 2014; Hasan *et al.* 2015) or magnetic field (Shi *et al.* 2014). Potentially interesting are chances of obtaining a synergistic effect of combining these methods.

The two projects have their obvious limitations. The basic weaknesses of the first are the lack of a control group, a relatively small sample size and a fairly short observation period, although it is worth noting that the study period and the sample size are at least comparable

with other glycine trials. The second study with the use of sarcosine is methodologically better as the observation time is quite long, yet the sample size compared with the typical third phase trials remains quite small.

Acknowledgements

As the main author of the publication who was also in charge of the two trials I wish to particularly thank the diseased Prof. Jolanta Rabe-Jabłońska who directed my interests towards the glutamatergic system and helped me in the successive stages of planning and implementing these projects. I also wish to thank my colleagues who were involved in the project, among them physicians, psychologists, and nurses and also the patients who took part in the study. ■

Wprowadzenie

Układ glutaminianergiczny jest największym układem pobudzającym ludzkiego mózgu. Czynnościowo i morfologicznie jest ściśle związany z układem GABAergicznym (kwasu gamma-aminomasłowego), który z kolei jest najważniejszym układem hamującym. Układy te wzajemnie na siebie oddziałują, modulując większość impulsów w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, wpływając tym samym na funkcję wyżej wyspecjalizowanych układów neurotransmisyjnych – dopaminergicznego, noradrenergicznego, czy serotonergicznego (Carlsson i Carlsson 1990). Jak wiadomo, obwody o kluczowym znaczeniu w patogenezie schizofrenii (kora przedczołowa, zakręt obręczy, hipokamp) zbudowane są głównie z włókien glutaminianergicznych (Castellano i wsp. 2001). Z tych powodów możliwości wpływu na funkcję tego układu spotykają się z coraz szerszym zainteresowaniem. Obecnie podstawowym celem interwencji psychofarmakologicznych są receptory kwasu glutaminowego – głównie jonotropowe (kanały), do których zalicza się receptory NMDA (od N-metylo-D-asparagianinu), AMPA i receptory kainianowe (Goff 2015). Eksplorowane są również możliwości modulowania receptorów metabotropowych (związanych z tzw. drugim przekaźnikiem) – mGlu1-8 (Stauffer i wsp. 2013).

Receptor NMDA od kilkunastu lat jest przedmiotem intensywnych badań psychofarmakologicznych w leczeniu schizofrenii (koagoniści receptora NMDA, inhibitory transportera glicynowego typu 1) (Strzelecki i Rabe-Jabłońska 2004; Tuominen i wsp. 2006; Egerton i Stone 2012), depresji (ketamina, memantyna) (Zarate i wsp. 2006; Diasgranados i wsp. 2010; Strzelecki i wsp. 2011), choroby Alzheimerera (memantyna) (Flirski

i Sobów 2006), czy uzależnienia od alkoholu (akamprozat) (Mann i wsp. 2008).

Na istotne zaangażowanie układu glutaminianu i samego receptora NMDA w patogenezę schizofrenii zwrócono uwagę wskutek badań mechanizmu działania antagonistów receptora NMDA – głównie fencyklidyny i ketaminy. Blokując niekompetycyjnie receptor NMDA powodują wystąpienie psychozy o obrazie bardzo podobnym do schizofrenii (w tym, co nietypowe, objawów negatywnych) (Lahti i wsp. 2001). U chorych na schizofrenię, którzy mieli kontakt z tymi substancjami, obserwowano nawroty psychotyczne (Lahti i wsp. 1995). Początkowo uważano, że niedostateczna aktywacja receptora NMDA oznacza osłabienie transmisji glutaminianergicznej, jednak w ostatnich latach wskazuje się na niedostateczne pobudzenie neuronów GABAergicznymi, na których znajdują się hipofunkcjonalne receptory NMDA (Xue i wsp. 2011; Cohen i wsp. 2015). Osłabienie działania hamującego (GABA) prowadzi w obrębie hipokampa do przewagi pobudzania (glutaminian), prowadząc do narastania redundancji informacyjnej, zaś z perspektywy klinicznej do wystąpienia objawów (Xue i wsp. 2011; Cohen i wsp. 2015).

Kliniczne próby normalizacji funkcji receptora NMDA aktualnie koncentrują się na wykorzystaniu dwóch mechanizmów. Pierwszy polega na bezpośrednim oddziaływaniu na receptor NMDA, podaje się tu koagonistów niezbędnych do aktywacji tego receptora – glicynę albo substancje o analogicznym działaniu (D-seryna, D-cyklo-seryna i D-alanina). Drugi wykorzystuje oddziaływanie pośrednie, przez hamowanie systemu transporterowego glicyny typu 1 (GlyT1), który znajduje się na astrogleju i odpowiada za utrzymywanie odpowiedniego stężenia glicyny w bliskości receptora (Eulenberg i wsp. 2005;

Strzelecki i wsp. 2006; Javitt i wsp. 2009). W tej grupie badania objęły sarkozynę (N-metylglicynę) oraz bitoperzynę (Umbricht i wsp. 2014). Podsumowanie wyników projektów wykorzystujących oba mechanizmy wskazuje na przydatność tych substancji w terapii schizofrenii, przy czym, co szczególnie trzeba podkreślić, statystycznie istotną poprawę obserwowano w zakresie objawów negatywnych (Tuominen i wsp. 2006; Tsai i Lin 2010; Singh i Singh 2011).

W Klinice Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przeprowadzono dwa badania kliniczne z wykorzystaniem substancji wpływających na aktywność receptora NMDA w obu wymienionych wyżej mechanizmach.

Metoda i wyniki

1. Prospektywne badanie otwarte z użyciem glicyny w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami psychotycznymi w stabilnym stanie psychicznym, otrzymujących stabilne dawki leków przeciwpsychotycznych. Badanie zaprojektowano jako 10-tygodniowe, w dwóch pierwszych i dwóch ostatnich tygodniach pacjenci nie otrzymywali glicyny, okres początkowy służył ocenie stabilności stanu psychicznego, końcowy do oceny ewentualnych zmian stanu psychicznego po zakończeniu augmentacji dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego, które musiało być stabilne przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem udziału w projekcie. Ze względu na doniesienia z piśmiennictwa o niekorzystnych efektach/braku efektu łączenia glicyny z kłozapiną, pacjenci przyjmujący ten lek nie byli rekrutowani do udziału w projekcie. Przez 6 tygodni chorzy otrzymywali glicynę w postaci proszku do sporządzania roztworu, w dawce dobowej 0,8 g/kg masy ciała, przy czym dzienna maksymalna dawka nie mogła przekraczać 60 g.

Z 32 osób, które włączono do projektu, analiza statystyczna objęła 29 osób (w tym 16 mężczyzn), które ukończyły całość badania. Średnia wieku pacjentów w grupie wyniosła 32,3 roku (rekrutacja obejmowała pacjentów w wieku 18–55 lat), czas trwania choroby 8,4 roku, liczba hospitalizacji 2,3. Podstawowym narzędziem badawczym

była skala PANSS. Początkowe nasilenie objawów pozytywnych i psychopatologii ogólnej należy uznać za łagodne, negatywnych zaś – za umiarkowane (Tabela 1).

Zgodę na zrealizowanie badania (decyzja nr RNN/1121/99) wyraziła Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

W porównaniu z wizytą w drugim tygodniu nasilenie objawów wytwórczych (PANSS-P) obniżyło się o 7,8% w tygodniu ósmym. Analogicznie nasilenie objawów negatywnych (PANSS-N) zmalało o 16,1%, psychopatologii ogólnej (PANSS-G) o 12,2%, a całkowita punktacja w PANSS (PANSS-T) zmniejszyła się o 12,8%.

Stosowanie glicyny, mimo dużych dawek wynikających ze stosunkowo słabego przenikania tej substancji przez barierę krew–mózg, oceniono jako bezpieczne. Spośród trzech osób, które nie ukończyły badania i ich parametry kliniczne nie podlegały końcowej analizie, jedna zrezygnowała z powodu dolegliwości gastrycznych, jedna odczuwała sedację (u obu objawy nastąpiły już po włączeniu glicyny), u jednej jeszcze przed rozpoczęciem podawania glicyny doszło do spontanicznego pogorszenia psychotycznego.

2. Prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kontrolowane placebo z użyciem sarkozyny w grupie pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami psychotycznymi w stabilnym stanie psychicznym, otrzymujących stabilne dawki leków przeciwpsychotycznych (PULSAR).

Okres przyjmowania 2 g sarkozyny lub placebo trwał 26 tygodni, poprzedzony był 3-miesięcznym okresem służącym ocenie stabilności stanu psychicznego. Po miesiącu od zakończenia suplementacji sarkozyny lub placebo pacjenci byli ponownie badani; miało to na celu ocenę stabilności stanu psychicznego po okresie eksperymentalnym. Leki przeciwpsychotyczne musiały być stabilnie dawkowane przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem udziału w badaniu (6 miesięcy przed podaniem sarkozyny lub placebo). Podobnie jak w poprzednim badaniu przyjmowanie kłozapiny było kryterium wykluczającym udział.

Rekrutacja obejmowała pacjentów w wieku 18–60 lat z rozpoznaniem schizofrenii według ICD-10 i DSM-IV. Podstawowym narzędziem badawczym była skala PANSS. Analiza statystyczna objęła 30 osób (w tym 16 mężczyzn)

Tabela 1 Porównanie średniej ogólnej punktacji w podskali objawów pozytywnych (-P), negatywnych (-N), psychopatologii ogólnej (-G) oraz całkowitej punktacji (-T) w PANSS na wizycie początkowej (tydzień 0.), rozpoczynającej okres stosowania glicyny (tydzień 2.), kończącej okres stosowania glicyny (tydzień 8.) i kończącej badanie (tydzień 10.)

	Tydzień 0.	Tydzień 2.	Tydzień 8.	Tydzień 10.
PANSS-P	12,07 (4,25)	12,00 (4,19)	11,07 (4,03)*	11,21 (4,02)*
PANSS-N	25,86 (5,22)	25,69 (5,00)	21,55 (4,57)***	21,72 (5,49)***
PANSS-G	36,55 (6,43)	36,14 (6,15)	31,72 (5,51)***	31,76 (5,52)***
PANSS-T	74,48 (12,52)	73,83 (11,98)	64,35 (11,08)***	64,69 (11,11)***

W nawiasach wartości odchylenia standardowego; * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$, istotność statystyczna określona w odniesieniu do wartości z tygodnia 2. Różnice między wizytami z tygodnia 0. i 2. oraz 8. i 10. nie były istotne w żadnej grupie parametrów.

w grupie sarkozyny i 30 w grupie placebo (15 mężczyzn) – osoby te ukończyły badanie. Średnia wieku, długość trwania choroby liczba hospitalizacji nie różniły się między grupami (Tabela 2). Początkowe nasilenie objawów pozytywnych w grupach było łagodne, negatywnych natomiast umiarkowane (Tabela 3).

Zgodę na zrealizowanie badania (decyzja nr RNN/153/08/KE z dnia 15.07.2008) wyraziła Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Badanie zostało zarejestrowane w bazie Clinicaltrials.gov pod numerem NCT01503359, jego realizacja wsparta była grantem Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, a następnie Narodowego Centrum Nauki (N N402 268836).

Tabela 2 Charakterystyka grup badania

	Grupa sarkozyny (n = 30)	Grupa placebo (n = 30)	p
Mężczyźni/Kobiety	20	15	ns
Wiek (lata)	36,50 (11,3)	39,93 (10,4)	ns
Długość trwania choroby (lata)	12,33 (6,9)	13,16 (6,1)	ns
Liczba hospitalizacji	4,73 (5,6)	4,23 (4,8)	ns

W nawiasach wartości odchylenia standardowego.

W porównaniu z wizytą, na której rozpoczęto dawkowanie sarkozyny, nasilenie objawów wytwórczych (PANSS-P) w tej grupie obniżyło się o 6,58% po 6 miesiącach. W tym samym okresie nasilenie objawów negatywnych (PANSS-N) zmniejszyło się o 26,74%, psychopatologii ogólnej (PANSS-G) o 19,34%, a całkowita punktacja w PANSS (PANSS-T) obniżyła się o 20,2%. Zmiany w podskali objawów negatywnych, ogólnej psychopatologii oraz całkowita punktacja były statystycznie istotne ($p < 0,001$). W grupie placebo zmiany nie były istotne, uległy obniżeniu o 0,96% w PANSS-P, o 2,79% w PANSS-N, o 2,86% w PANSS-G oraz o 2,58% w PANSS-T.

W czasie badania obserwowano w grupie sarkozyny dwa epizody afektywne, jedna pacjentka rozwinęła epizod o obrazie hipomanii (Strzelecki i wsp. 2015), drugi pacjent natomiast zgłosił pojawienie się wzmożonego napędu, libido, wewnętrznego napięcia i drażliwości (Strzelecki i wsp.

2014). Może to wskazywać na przeciwdepresyjny potencjał sarkozyny. Prócz tego nasienie objawów niepożądanych (niepokój, senność, zmęczenie, objawy gastryczne) było łagodne i porównywalne w obu grupach.

Omówienie

W obu badaniach, co wydaje się najważniejsze i najbardziej interesujące, obserwowano poprawę w zakresie objawów negatywnych. W obu przypadkach zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych było umiarkowane, nieco wyraźniejsze w badaniu z użyciem sarkozyny. Wyniki te są zgodne z dotychczasowymi obserwacjami (Tuominen i wsp. 2006; Tsai i Lin 2010; Singh i Singh 2011). W obu niniejszych badaniach zmniejszeniu uległo również nasilenie objawów, które opisywane są w PANSS jako psychopatologia ogólna (PANSS-G) – podskala zawierająca między innymi objawy depresyjne, lęk, napięcie, ogólne funkcjonowanie i aspekty funkcjonowania poznawczego. Nasilenie objawów pozytywnych nie zmieniło się istotnie w żadnej z grup, jednak w obu projektach założono, że stan psychiczny pacjentów ma być stabilny, dominować mają objawy negatywne i w konsekwencji nasilenie jakiegokolwiek objawu w podskali PANSS-P powyżej 3 punktów na wizycie początkowej powodowało wykluczenie pacjenta z udziału w badaniu.

Wyniki badania z użyciem sarkozyny są w opinii autora ważniejsze ze względów metodologicznych (badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo), długości trwania obserwacji (najdłuższej z dotychczas opublikowanych wyników badań) oraz rozmiaru badanej populacji (należącej do największych wśród badań efektywności sarkozyny). Podawanie glicyny i sarkozyny było bezpieczne, nie jest to zaskakujące, oba związki należą do prostych aminokwasów i są szeroko rozpowszechnione w codziennej diecie.

Warto umieścić nasze wyniki w szerszym kontekście – rozwoju opcji terapii objawów negatywnych, które pozostają najmniej modulowalnym wymiarem symptomatologii schizofrenii. Nawet jeśli uznamy, iż objawy negatywne wynikają z nieodwracalnych mikromorfologicznych zmian w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Tabela 3 Porównanie średniej ogólnej punktacji w podskali objawów pozytywnych (-P), negatywnych (-N), psychopatologii ogólnej (-G) oraz całkowitej punktacji (-T) w PANSS na wizycie początkowej (Start), rozpoczynającej okres stosowania sarkozyny lub placebo (SarStart), kończącej okres stosowania sarkozyny lub placebo (SarKoniec, po 6 miesiącach) i kończącej badanie (Koniec, po kolejnym miesiącu) w obu grupach

	Start		SarStart		SarKoniec		Koniec	
	Sarkozyna	Placebo	Sarkozyna	Placebo	Sarkozyna	Placebo	Sarkozyna	Placebo
PANSS-P	10,43 (2,64)	10,83 (2,77)	10,03 (2,91)	10,40 (3,15)	9,37 (2,53)	10,30 (3,30)	9,50 (2,70)	10,70 (3,37)
PANSS-N	25,27 (4,31)	26,30 (4,58)	25,43 (5,20)	26,13 (5,00)	18,63*** (6,05)	25,40 (4,70)	18,80*** (5,55)	25,37 (4,77)
PANSS-G	33,53 (7,78)	37,10 (6,72)	33,97 (8,06)	35,93 (7,46)	27,40*** (8,18)	34,90 (7,52)	28,30** (8,17)	34,27 (7,46)
PANSS-T	69,23 (12,65)	74,23 (10,71)	69,43 (13,73)	72,47 (12,49)	55,40*** (14,22)	70,60 (12,78)	56,60*** (13,74)	70,33 (12,64)

W nawiasach wartości odchylenia standardowego; ** $p < 0,005$, *** $p < 0,001$, istotność statystyczna określona w odniesieniu do wartości wizyty SarStart. Różnice między wizytami Start i SarStart oraz SarKoniec i Koniec nie były istotne w żadnej grupie parametrów.

podsumowanych w teorii neurorozwojowej, podobnie jak w innych zaburzeniach, w których zmiany morfologiczne mają kluczowe znaczenie, choćby w chorobach neurodegeneracyjnych (w otępieniach, czy chorobie Parkinsona), próby minimalizowania wpływu tych objawów na samopoczucie i funkcjonowanie chorych są skuteczne i należy je podejmować.

Jedynie około 15% pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii osiąga pełną remisję objawową i funkcjonalną, obecność objawów negatywnych ma tu podstawowe znaczenie (Austin i wsp. 2013). Dlatego też oprócz modulacji układu glutaminianergicznego badane są możliwości wpływu na symptomatologię schizofrenii (w tym na objawy negatywne) z użyciem leków przeciwpsychoetycznych (Fusar-Poli i wsp. 2015), przeciwdepresyjnych (Singh i wsp. 2010), przeciwpadaczkowych (Tiihonen i wsp. 2009), stymulujących (Andrade i wsp. 2015), modulatorów cholinergicznym (Singh i wsp. 2012; Frątczak i wsp. 2013), serotoninowych (Kishi i wsp. 2014), hormonów płciowych (Kardashev i wsp. 2015; Oya i wsp. 2016), substancji immunomodulujących i przeciwzapalnych (Oya i wsp. 2014; Sayyah i wsp. 2015) oraz technik z zastosowaniem energii elektrycznej (Pawełczyk i wsp. 2014; Hasan i wsp. 2015), czy pola magnetycznego (Shi i wsp. 2014). Potencjalnie szczególnie ciekawe wydają

się możliwości uzyskiwania synergistycznych efektów łączenia tych metod.

Niniejsze projekty noszą oczywiste ograniczenia. Podstawowe słabości pierwszego wynikają z braku grupy kontrolnej, niezbyt dużej liczebności grupy oraz dość krótkiego okresu obserwacji, choć warto dodać, że okres badania i wielkość grupy badanej są co najmniej porównywalne z innymi badaniami z użyciem glicyny. Drugie badanie, z zastosowaniem sarkozyny, ma mniej obciążenia metodologicznych, czas obserwacji jest dość długi, natomiast liczebność grupy w porównaniu z typowymi badaniami trzeciej fazy pozostaje nadal niewielka.

Podziękowania

Jako autor niniejszej publikacji i główny realizator obu badań chciałbym podkreślić, że szczególne podziękowania należą się w tym miejscu śp. Prof. Jolancie Rabe-Jabłońskiej, która skierowała moje zainteresowania na układ glutaminianergiczny i pomagała na kolejnych etapach, tak planowania, jak i realizacji tych projektów. Podziękowania należą się także innym zaangażowanym osobom – lekarzom, psychologom, pielęgniarkom oraz samym pacjentom, uczestnikom badań. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res* 2015; 60: 14–21.
- Austin SF, Mors O, Secher RG, Hjorthøj CR, Albert N, Bertelsen M *et al.* Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up. *Schizophr Res* 2013; 150: 163–168.
- Carlsson M, Carlsson A. Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia-implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 1990; 13: 272–276.
- Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets* 2001; 2: 273–283.
- Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, Halassa MM. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 167: 98–107.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S *et al.* A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 793–802.
- Egerton A, Stone JM. The glutamate hypothesis of schizophrenia: neuroimaging and drug development. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13: 1500–1512.
- Eulenburg V, Armsen W, Betz H, Gomeza J. Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends Biochem Sci* 2005; 30: 325–333.
- Flirski M, Sobów T. Memantyna – strategia glutaminergiczna w leczeniu choroby Alzheimerera. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 3–4: 177–186.
- Frątczak A, Kula K, Rabe-Jabłońska J, Strzelecki D. Modułowanie funkcji układu cholinergicznego w leczeniu schizofrenii – dziś i jutro. *Psychiatr Psychol Klin* 2013; 13: 108–115.
- Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S *et al.* Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull* 2015; 41: 892–899.
- Goff DC. Drug development in schizophrenia: are glutamatergic targets still worth aiming at? *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 207–215.
- Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A *et al.* Transcutaneous noninvasive vagus nerve

- stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bi-centric randomized controlled pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 589–600.
14. Javitt DC. Glycine transport inhibitors for the treatment of schizophrenia: symptom and disease modification. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2009; 12: 468–478.
 15. Kardashev A, Ratner Y, Ritsner MS. Add-on pregnenolone with L-theanine to antipsychotic therapy relieves negative and anxiety symptoms of schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2015 *in press*, doi: <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.KARA.070415>
 16. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. *Neuromolecular Med* 2014; 16: 61–69.
 17. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 455–467.
 18. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 9–19.
 19. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J. Acamprosate: recent findings and future research directions. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 1105–1111.
 20. Oya K, Matsuda Y, Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of oxytocin augmentation therapy for schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266: 439–450.
 21. Oya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 483–491.
 22. Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, Rabe-Jabłońska J. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-resistant schizophrenia and dominant negative symptoms. *Psychiatry Res* 2014; 220: 175–180.
 23. Sayyah M, Boostani H, Ashrafpoori M, Pakseresht S. Effects of atorvastatin on negative sign in chronic schizophrenia: a double blind clinical trial. *Iran J Pharm Res* 2015; 14: 1269–1274.
 24. Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014; 215: 505–513.
 25. Singh J, Kour K, Jayaram MB. Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD007967.
 26. Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 174–179.
 27. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859–885.
 28. Stauffer VL, Millen BA, Andersen S, Kinon BJ, Lagrander L, Lindenmayer JP, Gomez JC. Pomaglumetad methionil: no significant difference as an adjunctive treatment for patients with prominent negative symptoms of schizophrenia compared to placebo. *Schizophr Res* 2013; 150: 434–441.
 29. Strzelecki D, Szyburska J, Kotlicka-Antczak M, Kałużyńska O. Hypomania after augmenting venlafaxine and olanzapine with sarcosine in a patient with schizophrenia: a case study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 533–536.
 30. Strzelecki D, Szyburska J, Rabe-Jabłońska J. Two grams of sarcosine in schizophrenia - is it too much? A potential role of glutamate-serotonin interaction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 263–266.
 31. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Memantyna w leczeniu zaburzeń afektywnych. *Psychiatr Psychol Klin* 2011; 11: 100–104.
 32. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Transportery glicyny – potencjalny cel interwencji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii. *Post Psychiatr Neurol* 2006; 15: 117–120.
 33. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Rola zaburzeń funkcji układu glutaminergicznego w patogenezie schizofrenii. *Psychiatr Psychol Klin* 2004; 4: 4–11.
 34. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10–14.
 35. Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2010; 16: 522–537.
 36. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochr Datab Syst Rev* 2006; 19: CD003730.
 37. Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, Borroni E, Youssef EA, Ostland M *et al*. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 637–646.
 38. Xue JG, Masuoka T, Gong XD, Chen KS, Yanagawa Y, Law SK *et al*. NMDA receptor activation enhances inhibitory GABAergic transmission onto hippocampal pyramidal neurons via presynaptic and postsynaptic mechanisms. *J Neurophysiol* 2011; 105: 2897–2906.
 39. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA *et al*. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856–864.