

**Praca oryginalna***Original paper*

DOMINIK STRZELECKI, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

**Wpływ augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi***The impact of the augmentation of the antipsychotic glycine treatment on cognitive functions among schizophrenic patients with dominant negative symptoms*

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE**

Układ glutaminianergiczny jest głównym pobudzającym układem neuroprzebieżnikowym mózgu. Jonotropowy receptor kwasu glutaminowego – receptor NMDA, odgrywa ważną rolę w procesach poznawczych, m.in. uwagi, pamięci i uczenia się. Uczestniczy w kontroli aktywności innych układów przebieżnikowych: dopaminergicznego, noradrenergicznego, serotonergicznego. Antagoniści receptora NMDA, do których należą fencyklidyna i ketamina, powodują występowanie objawów psychotycznych (wytwórczych, negatywnych), jak również specyficznych zaburzeń funkcji poznawczych, bardzo podobnych do występujących w schizofrenii. Na podstawie tych obserwacji sformułowano hipotezę zmniejszonej aktywności receptora NMDA i układu glutaminianergicznego w schizofrenii oraz rozpoczęto poszukiwania substancji mogących tę aktywność normalizować. Glicyna, najprostszy aminokwas, będąc niekompetywnym koagonistą receptora NMDA, jest niezbędna do efektywnego funkcjonowania receptora-kanalu. Doustne podawanie wysokich dawek glicyny (do 60 mg/dobę) może zwiększać aktywność receptora NMDA, prowadząc, co szczególnie ważne, do poprawy klinicznej w zakresie objawów negatywnych i kognitywnych.

**Cel badania:** Celem badania była ocena wpływu glicyny na funkcje poznawcze pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi (średnia 25,7 punktów w podskali objawów negatywnych PANSS) w stabilnym stanie psychicznym. Pacjenci kwalifikowani do badania otrzymywali stałe dawki leków przeciwpsychotycznych (klasycznych i II generacji).

**Metoda:** 29 osób z rozpoznaniem schizofrenii z dominującymi objawami negatywnymi (wg ICD-10) ukończyło 6-tygodniowe prospektywne badanie typu otwartego, podczas którego podawano pacjentom doustnie glicynę (do 60 g/dobę). Na początku i końcu badania dokonano oceny nasilenia objawów schizofrenii z użyciem PANSS oraz funkcji poznawczych, korzystając z baterii testów: Testu Sortowania Kart Wisconsin – WCST (wersja na PC), Testu Łączenia Punktów – TMT i Testu Stroopa.

**Wyniki:** W grupie badanej odnotowano istotną statystycznie poprawę w zakresie funkcji werbalnych, pamięci operacyjnej i uwagi. W tygodniu 6. pacjenci wykorzystywali mniej kart do ukończenia większej liczby kategorii ( $p < 0,001$ ), istotnie rzadziej stwierdzano błędy perseweracyjne ( $p < 0,001$ ) i nieperseweracyjne ( $p < 0,01$ ). W TMT po okresie przyjmowania glicyny odnotowano istotne skrócenie czasu potrzebnego do ukończenia obu części testu ( $p < 0,01$ ). W Teście Stroopa odnotowano znamienne obniżenie częstości popełnianych błędów ( $p < 0,001$ ) oraz skrócenie czasu wykonania drugiej części zadania ( $p < 0,05$ ). Odnotowano również istotną poprawę symptomatologii schizofrenii, m.in. w zakresie objawów negatywnych (podskala PANSS; -16,1%,  $p < 0,001$ ).

**Wnioski:** Wyniki wskazują na korzystne działanie augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną. Odnotowana poprawa w okresie stosowania glicyny dotyczyła szeroko pojętej symptomatologii schizofrenii, w tym objawów negatywnych oraz poznawczych. Stosowanie glicyny było bezpieczne i dość dobrze tolerowane przez pacjentów, najczęstsze objawy niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), co może być związane z dużą ilością substancji przyjmowaną jednorazowo.

## SUMMARY

Glutamatergic system – main excitatory brain system is involved in pathophysiology of schizophrenia. Ionotropic glutamatergic NMDA receptor plays an important role in cognitive functioning and participates in mechanisms of control of dopaminergic, noradrenergic and serotonergic systems. NMDA receptor antagonists as phencyclidine or ketamine can induce psychosis similar to schizophrenia including also negative and cognitive symptomatology. Glycine is a natural coagonist of NMDA receptor necessary to its proper functioning. Treatment with high doses of glycine (max. 60g orally per day) according to hypothesis of decreased NMDA receptor activity can improve negative symptoms and cognitive functions in schizophrenia.

**Purpose of the study:** The aim of study was evaluation of changes in cognitive functioning of schizophrenic patients in stable mental state, with predominant negative symptoms (mean 25.7 points in PANSS-Negative symptom subscale), before and after 6-weeks augmentation of antipsychotic treatment with glycine.

**Methods:** 29 patients with diagnosis of schizophrenia (ICD-10 criterias) in stable clinical state had completed 6 weeks, prospective, open label study (32 patients were enrolled). Patients were treated with antipsychotics (typical and second generation neuroleptics) in stable dosage for at least 3 months. Before and afterwards glycine treatment (0,8 g/kg/day) cognitive functions were assessed with battery of standard neuropsychological tests: Wisconsin Card Sorting Test (WCST, version for PC), Trail Making Test (TMT) and Stroop Task. Clinical changes in negative symptoms were also assessed using PANSS-Negative symptom subscale.

**Results:** Improvement of working memory, attention and verbal functions after glycine treatment was significant in our group. In week 6 patients used less cards to finish more categories ( $p < 0,001$ ), making significantly fewer perseverative ( $p < 0,001$ ) and nonperseverative ( $p < 0,01$ ) errors. Afterwards glycine intake time needed to finish both parts of TMT was shorter ( $p < 0,01$ ). There was a significant decrease of numbers of errors and period of time necessary to finish second part of Stroop test, what indicates better verbal functioning and attention. Significant improvement in negative symptoms (PANSS-Negative symptom subscale; -16,1%;  $p < 0,001$ ) after use of glycine were observed.

**Conclusions:** Augmentation of antipsychotic treatment with glycine can improve cognitive functions and negative symptoms in schizophrenic patients. Combined medication was safe and well tolerated. Some patients complained on nausea or gastric discomfort.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, glicyna, receptor NMDA

**Key words:** schizophrenia, glycine, NMDA receptor

---

## WSTĘP

Układ glutaminianergiczny, najważniejszy układ pobudzający mózgu, wraz z hamującym układem GABA, odpowiadają za przekazywanie i modulowanie większości impulsów, również przewodnictwa dopaminergicznego. Komórki glutaminianergiczne są ponadto ważną składową obwodów odpowiedzialnych za prawidłowe funkcjonowanie poznawcze, kluczowe znaczenie przypisuje się receptorom NMDA, wynika to m.in. z regulacji dokomórkowych prądów wapniowych (Castellano i wsp., 2001; Hirsch i wsp., 1997). Coraz więcej danych wskazuje na istotną rolę neuronów glutaminianergicznych i receptora NMDA w schizofrenii (Carlsson i wsp., 2000; Coyle, 1996; Olney i wsp., 1999). Substancje antagonistycznie działające na receptor NMDA, jak MK-801 i fencyklidyna powodują wystąpienie objawów podobnych do występujących w schizofrenii (Lahti i wsp., 2001), a u chorych z tym rozpoznaniem doprowadzają do pogorszenia stanu psychicznego (Lahti i wsp., 1995). Dotyczy to również objawów negatywnych, czego nie obserwuje się podczas intoksykacji amfetaminą, czy innymi substancjami psychoaktywnymi. Na podstawie tych obserwacji założono, że normalizacja przewodnictwa glutaminianergicznego, związanego z receptorem NMDA może spowodować

poprawę w zakresie symptomatologii schizofrenii, w tym objawów negatywnych oraz zaburzeń funkcji poznawczych, obejmujących najczęściej deficyt pamięci operacyjnej, uwagi, pamięci werbalnej i wzrokowej, werbalnego i wzrokowego uczenia się, rozumowania, rozwiązywania problemów, szybkości przetwarzania informacji i poznania społecznego (Nuechterlein i wsp., 2005). Nasilone zaburzenia poznawcze implikują jak wiadomo gorsze radzenie sobie w sytuacjach społecznych oraz pogarszają ogólne rokowanie.

W badaniach klinicznych, mających zweryfikować hipotezę obniżenia aktywności receptora NMDA w schizofrenii, używano dotychczas głównie koagonistów receptora NMDA (glicyny, czy substancji o podobnych właściwościach jak D-seryna, D-cykloseryna i D-alanina) lub inhibitory transportera glicynowego GlyT-1 (głównie sarkozyna) (Strzelecki, Rabe-Jabłońska 2003, 2004, 2006). Wyniki badań opublikowanych choć niejednoznaczne, w większości wskazują na umiarkowany korzystny efekt działania tych substancji stosowanych jako augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego, szczególnie w zakresie objawów negatywnych i kognitywnych. W meta-analizie z 2005 roku, obejmującej większość opublikowanych badań, poprawę uzyskaną w zakresie objawów negatywnych oceniono na umiarkowaną (Tuominen i wsp., 2005). Poprawa dotycząca objawów

kognitywnych osiągnęła poziom trendu statystycznego. W badaniach wpływu glicyny na parametry poznawcze zdrowych osób obserwowano korzystną zmianę w zakresie pamięci operacyjnej w jednym i brak zmian w drugim (File i wsp., 1999; Palmer i wsp., 2008).

Celem opisanego poniżej badania jest ocena, czy w okresie podawania glicyny będą obserwowane zmiany w badanej grupie w zakresie funkcji poznawczych oraz czy zmiany te korelują z innymi parametrami poznawczymi, nasileniem objawów schizofrenii (PANSS), jak również ze stężeniami glicyny w osoczu. Wykazanie powyżej opisanych zmian i zależności wsparłoby hipotezę glutaminianergiczną, przybliżając glicynę praktyce klinicznej.

## METODA

### Grupa badana

Do prospektywnego badania typu otwartego zakwalifikowano 32 chorych na schizofrenię (wg ICD-10) z dominującymi objawami negatywnymi. 29 osób uczestniczyło w projekcie do końca oraz miało wykonane badania stężenia glicyny w surowicy, tej grupie dotyczy dalsza analiza. Wśród pacjentów było 13 kobiet i 16 mężczyzn, dominowali chorzy młodzi (średnia ok. 32 lat), z kilkuletnią historią choroby, mający za sobą nieliczne hospitalizacje (tabela 1.). Nasilenie objawów (tabela 3.) należy uznać za łagodne w zakresie objawów pozytywnych i psychopatologii ogólnej, i umiarkowane w zakresie objawów negatywnych (25,69 punktu w podskali objawów negatywnych PANSS).

7 pacjentów przyjmowało klasyczne leki przeciwpsychotyczne (perazyna 2, sulpiryd 2, zuklopentiksol 1, flupentiksol 1, perfenazyna 1), 15 leki II generacji (olanzapina 7, risperidon 6, kłozapina 2), pozostałych 7 chorych leki z obu grup jednocześnie (olanzapina + sulpiryd 3 osoby, olanzapina + flupentiksol 2 osoby, olanzapina + perfenazyna, risperidon + haloperidol po jednej osobie).

**Tabela 1.** Charakterystyka grupy badanej

Parametr	Średnia	Mediana	Zakres	SD
Wiek	32,32	29,50	20-50	8,82
Długość trwania psychozy	8,39	5,00	1,0-24,0	6,87
Ilość hospitalizacji	2,28	2,00	0,0-6,0	1,46

Najważniejszym kryterium kwalifikacyjnym (prócz odpowiedniej diagnozy psychiatrycznej) był stabilny stan psychiczny chorych oraz nie zmieniane przynajmniej 3 miesiące leczenie przeciwpsychotyczne (klasyczne i/lub drugiej generacji), co ustalano w oparciu o dokumentację medyczną. Przez 6 tygodni pacjenci przyjmowali glicynę

doustnie w dawce 0,8 g/kg m.c./3 dawki. Prócz typowych pytań kontrolnych nie stosowano procedur weryfikujących przyjmowanie glicyny. Badania funkcji poznawczych i stężeń glicyny w osoczu przeprowadzono dwukrotnie – przed rozpoczęciem stosowania glicyny oraz po 6 tygodniach jej podawania. Równolegle badano pacjentów psychiatrycznie z zastosowaniem skali PANSS.

Wśród osób (3 kobiety), które nie ukończyły badania, jedna została wycofana ze względu na spontaniczne pogorszenie (nasilenie objawów zespołu paranoidalnego) po pierwszym spotkaniu konsultacyjnym, po podpisaniu zgody na udział w projekcie, ale przed rozpoczęciem leczenia glicyną. Druga pacjentka po włączeniu glicyny skarżyła się na silne wymioty, trzecia po kilku dawkach glicyny zaczęła odczuwać nadmierną sedację, obie wymienione chore zrezygnowały z kontynuowania leczenia glicyną.

### Psychologiczne narzędzia zastosowane do oceny funkcji poznawczych

W badaniu używano powszechnie stosowanych narzędzi badania funkcji poznawczych: Testu Sortowania Kart Wisconsin, Testu Łączenia Punktów i Testu Stroopa.

Test Sortowania Kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) wykorzystywany jest do oceny pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych. W wersji komputerowej w górnej części ekranu rozmieszczone są 4 karty, począwszy od lewej strony na pierwszej z nich znajduje się na stałe czerwony trójkąt, na drugiej 2 zielone gwiazdy, na trzeciej 3 żółte krzyże, na czwartej 4 niebieskie koła. W dolnej części monitora ukazują się pojedynczo karty o zmieniających się cechach (tj. kolor, ilość, kształt figur). Zadaniem badanego jest układanie kart uwzględniając podobieństwo jednej z cech, przy czym kryterium zmienia się w czasie. Całość testu obejmuje 6 serii, w każdej obowiązuje jedno kryterium. Zadanie kończy się wraz z ułożeniem szóstej serii, bądź, jeśli się to nie uda, wraz z ze 128. kartą z kolei. Odnotowuje się liczbę m.in. wykonanych serii (im lepszy proces planowania i wnioskowania tym więcej serii), błędów perseweracyjnych (świadczą o trudnościach w utrzymaniu prawidłowego kryterium i trudnościach przy zmianie na nowe, a odzwierciedlają zaburzenia pamięci operacyjnej) i nieperseweracyjnych (pochodna zaburzeń uwagi). W badaniu stosowano wersję komputerową opracowaną przez Heatona.

Test Łączenia Punktów (Trail Making Test, TMT) złożony jest z dwóch części. Część pierwsza (A), polegająca na jak najszybszym połączeniu jedną linią 25 kolejno ponumerowanych punktów, służy do oceny uwagi i funkcji psychomotorycznych. Część druga (B) jest trudniejsza, na planszy umieszczone są liczby (1-13) i litery (A-L), zadanie polega na połączeniu linią liczb i liter naprzemiennie (1-A-2-B-3-C itd.). W części B ocenia się zdolność przełączania z jednego kryterium na drugie, a ponadto koordy-

nację wzrokowo-przestrzenną. W obu przypadkach mierzy się czas wykonania badania oraz jego prawidłowość (ilość błędów).

Test Stroopa (Stroop Color Interference Test, TS) składa się z dwóch (wersja wykorzystana w badaniu) lub rzadziej z trzech części. Część wstępna polega na odczytaniu słów oznaczających nazwy kolorów. W tym przypadku druk jest jednokolorowy – czarny. W części drugiej na planszy wydrukowane są różnobarwne wyrazy oznaczające nazwy kolorów, z tym zastrzeżeniem, że barwa druku różni się od nazwy danego koloru. Zadanie polega na odczytywaniu koloru czcionki, odczytanie wydrukowanego słowa uznawane jest jako błędne. W wersji rozszerzonej między opisanymi zadaniami umieszcza się dodatkowe, polegające na nazywaniu kolorów różnobarwnych prostokątów. Do analizy wykorzystuje się czas wykonania badania i liczbę błędów, wskazujących na sprawność pamięci operacyjnej i uwagi.

### **Preparat glicyny i metoda oznaczania stężenia glicyny w surowicy**

Glicyna (krystalizat) stosowana w badaniu zakupiona została w firmie MERCK Germany KGaA (25 kilogramowe opakowania), w katalogu producenta oznaczona jest symbolem 5.00190 (zaznaczono zgodność z farmakopeą europejską (5. edycja), brytyjską (2004) i amerykańską (27)). Była ona następnie ważona w porcjach odpowiednich dla masy ciała (0,8 g/kg masy ciała/dobę/3 dawki). Pacjenci otrzymywali aminokwas w polietylenowych woreczkach i byli instruowani o porach i sposobie przyjmowania środka (rozpuszczanie w około ½ szklanki wody, względnie soku pomarańczowego, trzy razy dziennie).

Stężenie glicyny oznaczano z wykorzystaniem wysoko-rozdzielczej chromatografii cieczowej. Zestaw do chromatografii składa się z 2 pomp z tłumikiem pulsacji (RF-535) oraz integratora (RF-530). Do rozdzielania chromatograficznego zastosowano kolumnę o wymiarach 25 x 0,4 nm wypełnioną fazą stałą (Hypersil ODS) o średnicy ziaren 5 nm, zabezpieczoną prekolumną o wymiarach 3 x 0,4 nm wypełnioną tym samym materiałem. Przepływ przez kolumnę prowadzony był przy temperaturze 35°C. Próbkę nanoszono za pomocą automatycznego dozownika z zainstalowaną pętlą o pojemności 20 µl. Pomiary realizowano przy długości fali wzbudzenia 340 nm i długości fali emisji 445 nm za pomocą ogniwa przepływowego 12 µl i lampy ksenonowej. Zastosowano układ gradientowy, w którym jedną fazę stanowił Na-acetat 50 nM i metanol (w stosunku 78:22), fazę drugą mieszanina tych samych związków w stosunku 25:75. Prędkość przepływu fazy ciekłej wynosiła 1,0 ml/minutę.

Procedura analityczna: próbki krwi pobrane były na EDTA (w razie potrzeby mrożone w temp. -30°C), a następnie poddawane deproteinizacji za pomocą metanolu. Następnie przy użyciu OPA/3MPA (0-ftaldialdehyd/kwas 3-merkaptopropionowy) przesącz nie posiadający białek

poddawany był dwustopniowej derywacji, podobnie jak standard glicyny o stężeniu 10 pM/20 µl. Stężenie próbek badanych wyliczono przy użyciu programu Eurochrom 2000 firmy Knaller, który z chwilą iniekcji próbek zbierał dane automatycznie i integrował chromatogramy. Badania stężeń glicyny wykonane zostały w Pracowni Analityki Medycznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi.

Oprócz specjalistycznego badania stężenia glicyny w surowicy wszystkim pacjentom na wizytach W1 i W2 wykonywano standardowe badania krwi (morfologia krwi, badania biochemiczne, stężenia elektrolitów) oraz elektrokardiogram.

Metody statystyczne: normalność rozkładów sprawdzono testem Shapiro-Wilka, do oceny zmian parametrów stosowano test Wilcoxon, a do określenia korelacji współczynnik r Pearsona.

## **WYNIKI**

W grupie badanej po 6 tygodniach stosowania glicyny odnotowano istotną statystycznie poprawę w większości wykonywanych testów w porównaniu do wizyty początkowej, co wskazuje na wyższą sprawność pamięci operacyjnej, funkcji werbalnych, wzrokowo-przestrzennych oraz uwagi.

### **Test sortowania kart Wisconsin**

Na wizycie końcowej pacjenci wykorzystywali mniej kart do ukończenia większej liczby kategorii, istotnie rzadziej stwierdzano błędy perseweracyjne i nieperseweracyjne, co wskazuje na poprawę funkcji wzrokowo-przestrzennych, pamięci i uczenia się.

W **Teście Łączenia Punktów** po okresie przyjmowania glicyny odnotowano istotne skrócenie czasu potrzebnego do ukończenia obu części testu, co odpowiada poprawie funkcji wzrokowo-przestrzennych i pamięci operacyjnej.

W **Teście Stroopa** odnotowano znamienne obniżenie częstości popełnianych błędów oraz skrócenie czasu wykonania drugiej części zadania, wskazując na poprawę w zakresie uwagi, pamięci operacyjnej i funkcji werbalnych.

Odnotowano również istotną poprawę w zakresie objawów negatywnych (podskala PANSS; -16,1%,  $p < 0,001$ ) w okresie stosowania glicyny oraz wzrost stężeń glicyny w osoczu.

## **WNIOSKI**

Wyniki wskazują na korzystne działanie augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną. Odnotowana poprawa dotyczyła objawów negatywnych oraz poznawczych, co nawiązuje do wyników części podobnych badań. Sto-

**Tabela 2.** Wyniki testów psychologicznych

Parametr	Wizyta 1		Wizyta 2		Różnica		% zmian	P
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD		
W_Licz_kart	115,14	19,42	98,07	20,06	-17,07	16,93	-14,8	p<0,001
W_Bł	44,83	25,83	25,31	20,63	-19,52	20,99	-43,5	p<0,001
W_Bł%	36,8	18,4	23,4	14,5	-13,4	14,9	-36,4	p<0,001
W_Odp_Per	26,21	19,39	13,79	12,68	-12,41	16,46	-47,4	p<0,001
W_Bł_Per	23,21	16,16	12,52	11,16	-10,69	13,37	-46,1	p<0,001
W_Bł_NPer	21,62	12,91	12,79	10,40	-8,83	13,40	-40,8	p<0,01
W_Kateg	4,17	1,75	5,41	1,32	1,24	1,48	29,8	p<0,001
TMT_1 [s]	52,1	23,2	38,3	14,2	-13,8	22,2	-26,5	p<0,01
TMT_2 [s]	112,0	75,8	75,3	31,1	-36,7	69,8	-32,7	p<0,01
TS_1 [s]	28,7	12,6	25,6	7,2	-3,1	13,1	-10,8	ns
TS_2 [s]	68,4	21,3	60,0	15,6	-8,3	16,3	-12,2	p<0,05
TS_Bł2	1,931	1,981	0,345	0,721	-1,586	1,783	-82,1	p<0,001

WCST: W\_Licz\_kart – liczba użytych kart, W\_Bł – liczba błędów podczas wykonywania testu, W\_Bł% - odsetek błędnych odpowiedzi, W\_Odp\_P – ilość odpowiedzi perseweracyjnych, W\_Bł\_Per – liczba błędów perseweracyjnych, W\_Bł\_NPer – liczba błędów nieperseweracyjnych, W\_Kateg – ilość ułożonych kategorii,

TMT: TMT\_1 – czas wykonania pierwszej części testu, TMT\_2 – czas wykonania drugiej części testu,

TS: TS\_1 – czas wykonania pierwszej części testu, TS\_2 – czas wykonania drugiej części testu, TS\_Bł2 - liczba błędów w drugiej części testu

**Tabela 3.** Ocena stanu psychicznego z użyciem skali PANSS, wartości stężeń glicyny w osoczu

Parametr	Wizyta 1		Wizyta 2		Różnica		% zmian	P
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD		
PANSS P	12,000	4,192	11,069	4,026	-0,931	1,926	-7,8	p<0,05
PANSS N	25,69	5,00	21,55	4,57	-4,14	1,75	-16,1	p<0,001
PANSS G	36,14	6,15	31,72	5,51	-4,41	3,09	-12,2	p<0,001
PANSS T	73,83	11,98	64,35	11,08	-9,48	5,55	-12,8	p<0,001
Gly [ $\mu$ mol/ml]	0,125	0,032	0,321	0,154	0,196	0,140	156,5	p<0,001

PANSS\_P, N, G, T – wyniki w podskalach objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnej psychopatologii i całkowita punktacja PANSS, Gly- osoczowe stężenie glicyny

sowanie glicyny było bezpieczne i dość dobrze tolerowane przez pacjentów, najczęstsze objawy niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego (nudności, wymioty).

## DYSKUSJA

Omawiany projekt ma formułę prospektywnego badania otwartego, stąd wyniki muszą być interpretowane ostrożnie. Podczas 6-tygodniowego okresu przyjmowania przez pacjentów glicyny zaobserwowano korzystną zmianę w zakresie objawów schizofrenii, poprawie uległy również parametry poznawcze. Czas dzielący oba badania był dość krótki, ale należy podkreślić, iż wyniki badań funkcji poznawczych uzyskano dzięki baterii testów, które pacjent wykonywał samodzielnie, nie podlegając zatem subiektywnej interpretacji.

Wyniki uzyskane wskazują na poprawę sprawności pamięci operacyjnej, uwagi, funkcji wzrokowo-przestrzennych i werbalnych. Uzyskane zmiany wielu parametrów, głównie funkcji poznawczych, korelują ze sobą, wskazując na globalną poprawę w tym zakresie. Korelację zaobserwowano również między nasileniem objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii z wynikami uzyskanymi w drugiej (zasadniczej) części Testu Stroopa, będącej dobrym narzędziem do monitorowania pracy pamięci operacyjnej, funkcji wzrokowo-przestrzennych, werbalnych i uwagi.

Stężenia glicyny wykazują natomiast ujemną korelację z wynikami uzyskanymi w Teście Łączenia Punktów.

Do badanej grupy kwalifikowano również chorych leczonych klozapiną, choć część badaczy wskazuje na niekorzystne efekty takiego połączenia ze względu na wiązanie klozapiny w miejscu glicynowym receptora NMDA

Tabela 4. Korelacje parametrów stanu psychicznego, funkcji poznawczych i stężeń glicyny w surowicy

	Stężenie						PANSS						TMT						Stroop						WCST																
	Przed		Po		delta		PANSS P		PANSS N		PANSS G		PANSS T		TMT 1		TMT 2		Stroop 1		Stroop 2		WCST kat		BI Piers		BI Niepers														
	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po	Przed	Po												
TMT	TMT 1	Przed	,198	,222	,198	-,029	,038	,143	,329	,300	-,16	,380*	,000	,302	,327	,000																									
		Po	,146	-,092	,135	-,002	-,048	-,095	,010	-,07	,22	,184	,096	-,195	,098	,000	-,211	,375*																							
		delta	-,114	-,291	-,293	,029	-,07	-,211	-,338	-,36	,023	-,238	-,336	-,125	-,253	-,341	-,135	-,806†	,245																						
TMT 2	Przed	,114	,344	,352	,109	,168	,113	,175	,105	-,23	,193	,249	,059	,210	,228	,001	,624†	,155	-,554†																						
	Po	,346	-,005	-,085	,113	,083	-,072	,122	,043	-,23	,183	,210	,010	,184	,152	-,093	,318	,401†	-,019	,391†																					
	delta	,029	-,37*	-,42*	-,068	-,145	-,155	-,136	-,095	,141	-,128	-,177	-,060	-,146	-,042	-,536†	,050	,593†	-,912†	,020																					
Stroop	Stroop 1	Przed	,144	-,040	-,077	,130	,172	,075	,336	,365	-,01	,395*	,422*	-,033	,388*	,423*	,005	,653†	,067	-,64†	,154	-,487†																			
		Po	,250	,144	,101	-,038	-,058	-,039	,332	,310	-,14	,309	,323	-,038	,284	,267	-,078	,250	,373+	-,023	,150	,527†	,071	,214																	
		delta	-,002	,117	,129	-,146	-,198	-,094	-,142	-,182	-,069	-,211	-,229	,011	-,219	-,261	-,048	-,492†	,139	,604†	-,41+	,139	,509†	-,845*	,339																
Stroop 2	Przed	,305	-,026	-,099	,296	,308	,00	,147	,154	-,02	,399*	,409*	-,063	,369*	,379*	-,041	,536†	,145	-,47†	,435*	,448*	-,273	,694*	,289	-,51†																
	Po	,38*	,115	-,039	,231	-,087	-,321	,203	,063	-,416*	,429*	,326	-,271	,385*	,220	-,394†	,334	,372*	-,112	,388*	,715*	-,103	,236	,624*	,113	,647†															
	delta	-,034	,144	,167	-,166	-,319	-,305	,002	-,14	-,373+	-,11	-,222	-,176	-,114	-,284	-,322	-,380*	,165	,503†	-,197	,098	,258	-,68*	,218	,774†	-,686†	,109														
WCST	WCST kat.	Przed	-,094	-,116	-,106	-,053	,038	,197	-,209	-,208	,054	,17	,00	-,342	-,018	-,073	-,105	,132	,236	-,279	-,385*	,131	-,092	-,269	-,058	-,071	-,235	-,131													
		Po	-,215	-,108	-,069	-,264	-,039	-,24	-,26	,01	-,161	-,341	-,288	-,276	-,385*	-,171	-,194	-,182	,086	-,385*	-,669†	,120	-,101	-,41+	-,129	-,129	-,350	-,165	,568†												
		delta	-,081	,041	,063	-,172	-,308	-,269	,029	,011	-,055	-,345	-,302	,147	-,225	-,258	-,028	-,002	-,320	-,202	-,013	-,143	-,048	,019	-,051	-,046	-,031	-,034	,008	-,677†	,220										
WCST	BI/ Piers	Przed	,264	,220	,181	,255	,205	-,126	,183	,181	-,049	,042	,202	,276	,187	,250	,094	,138	-,119	-,221	,334	,451+	-,162	,186	,387*	,032	,200	,380+	,102	-,774†	-,638†	,347									
		Po	,231	,117	,075	,248	,212	-,098	,259	,242	-,11	,175	,270	,134	,285	,312	,007	,219	,266	-,060	,463*	,564†	-,252	,163	,285	-,002	,245	,378*	,041	-,488†	-,842†	-,174	,574†								
		delta	-,126	-,169	-,156	-,100	-,071	-,071	-,007	-,02	-,03	,095	-,018	-,221	,011	-,042	-,108	,016	,366	,217	-,018	-,074	-,013	-,088	-,230	-,040	-,037	-,144	-,089	,529†	,069	-,565†	-,729†	,140							
BI Niepers	BI Niepers	Przed	,001	,063	,069	,066	-,057	-,263	,324	,255	-,26	-,105	-,005	,206	,103	,082	-,058	,003	-,256	-,166	,172	,116	-,135	,033	-,094	-,084	,004	,011	,005	-,683†	-,272	,565†	-,573†	,464†	-,305						
		Po	,39*	-,067	-,016	,41*	-,362	-,136	,135	,182	,090	,224	,360	,196	,315	,386*	,090	,178	,087	-,130	,323	,549†	-,107	,230	,223	-,099	,323	,378*	-,061	-,497†	-,792†	-,119	,642†	,830†	-,083	,354					
		delta	,305	-,009	-,079	,255	,336	,147	-,21	-,10	,321	,278	-,284	-,046	,145	,221	,126	,135	,314	,059	,085	,314	,047	,146	,264	,003	,247	,283	-,052	,272	-,352	-,637†	-,053	,196	,229	-,688†	,434+				

wartości współczynnika r Pearsona; oznaczenia: + dla  $p < 0,05$ , † dla  $p < 0,01$ , ‡ dla  $p < 0,001$

kompetycyjnie zmniejszając efektywność glicyny (Arvanov i wsp., 1997; Evins i wsp., 2000; Goff i wsp., 1999; Tsai i wsp., 1999; Wang i wsp., 1998). W części prac jednak taki mechanizm działania klozapiny jest kwestionowany (Heresco-Levy, 2003). Grupa uczestnicząca w badaniu była zbyt mała, żeby porównywać wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych klozapiną i innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

W oparciu o niniejsze badanie i projekty podobnie można rozważać długotrwałe, łączone podawanie leków przeciwpsychotycznych i glicyny w celu uzyskania poprawy w zakresie objawów negatywnych i funkcji poznawczych, szczególnie, kiedy same leki przeciwpsychotyczne nie wykazują satysfakcjonującej efektywności.

## PIŚMIENNICTWO

- Arvanov VL, Liang X, Schwartz J, Grossman S, Wang RY. Clozapine and haloperidol modulate N-methyl-D-aspartate- and non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (1): 226-34.
- Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 342-349.
- Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets* 2001; 2: 273-83.
- Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Rev Psychiatry* 1996; 3: 241-53.
- Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (5): 826-8.
- File SE, Fluck E, Fernandes C. Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (6): 506-12.
- Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 15, 45 (4): 512-4.
- Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 1113-1123.
- Hirsch SR, Das I, Garey LJ. A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia and its cognitive dysfunction. *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56: 797-802.
- Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13: 9-19.
- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25: 455-67.
- Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RF. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 72: 29-39.
- Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 523-533.
- Palmer C, Ellis KA, O'Neill BV, Croft RJ, Leung S i wsp. The cognitive effects of modulating the glycine site of the NMDA receptor with high-dose glycine in healthy controls. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 151-159.
- Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Glicyna i jej znaczenie w terapii schizofrenii. *Post Psych Neurol* 2003; 12: 193-200.
- Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Rola zaburzeń funkcji układu glutaminianergicznego w patogenezie schizofrenii. *Psychiatr Psychol Klin* 2004; 4: 4-11.
- Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Transportery glicyny - potencjalny cel interwencji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii. *Post Psych Neurol* 2006; 15: 117-120.
- Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW i wsp. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (11): 1822-5.
- Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 72: 225-34.
- Wang RY, Liang X. M100907 and clozapine, but not haloperidol or raclopride, prevent phencyclidine-induced blockade of NMDA responses in pyramidal neurons of the rat medial prefrontal cortical slice. *Neuropsychopharmacol* 1998; 19 (1): 74-85.

Badanie nie było sponsorowane, jest częścią pracy doktorskiej realizowanej w ramach Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i spełnia warunki ujęte w Deklaracji Helsińskiej z 1964 roku.

*Adres korespondencyjny:*

*Dominik Strzelecki*

*Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych*

*Uniwersytet Medyczny*

*ul. Czechosłowacka 8/10*

*92-216 Łódź*

*strzeleckidomin@poczta.onet.pl*