

**Praca poglądowa***Review*

DOMINIK STRZELECKI

**Możliwości oddziaływania terapeutycznego na receptor NMDA układu glutaminianergicznego w leczeniu schizofrenii***Clinical methods of glutamatergic NMDA receptor modulation in treating schizophrenia*Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi**STRESZCZENIE**

Artykuł dotyczy klinicznego zastosowania modulatorów receptora NMDA układu glutaminianergicznego w schizofrenii lub substancji wpływających na stężenia tych modulatorów. Prawie wszystkie dotychczas opublikowane badania, dotyczące tego zagadnienia, opisują efekty kliniczne połączenia leków przeciwpsychotycznych z glicyną czy innymi koagonistami receptora NMDA (D-seryną, D-cykloseryną i D-alaniną) lub inhibitorem transportera glicynowego (sarkozyną). Większość wyników badań opublikowanych dotychczas wskazuje na umiarkowanie korzystny wpływ na symptomatologię choroby, szczególnie gdy lekiem przeciwpsychotycznym nie jest klozapina. Efektem, którego według piśmiennictwa należy się spodziewać, stosując koagonistę receptora NMDA lub inhibitor transportera glicynowego, jest umiarkowana (średnio ok. 10-20%) poprawa w zakresie objawów negatywnych. Opisywana terapia jest bezpieczna, częstość występujących objawów niepożądanych nie różni się istotnie od częstości obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

**SUMMARY**

Article describes clinical possibilities of glutamatergic NMDA receptor modulation in schizophrenia. Clinical trials indicate that glycine site agonists of the NMDA receptor (glycine, D-serine, D-cycloserine, D-alanine) or glycine transporter inhibitors (sarcosine) may moderately (ca. 10-20%) reduce negative symptoms when used as adjuvants to antipsychotics but with exception of clozapine. Treatment is well-tolerated, frequency of significant side effect is similar as in placebo groups.

---

**Słowa kluczowe:** Glicyna, D-seryna, D-cykloseryna, transporter glicyny, sarkozyna, NMDA, schizofrenia

**Key words:** glycine, D-serine, D-cycloserine, glycine transporter, sarcosine, NMDA, schizophrenia

---

**WSTĘP**

W ostatnich latach wyraźnie wzrosło zainteresowanie układem glutaminianergicznym, największym układem pobudzającym ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W kontekście schizofrenii stało się tak w związku z klinicznymi obserwacjami działania fenicyklidyny (PCP) i ketaminy. Część pacjentów po przyjęciu wymienionych substancji ma objawy typowe dla schizofrenii (Javitt i wsp., 1994; Javitt & Zukin, 1991; Allen & Young, 1978). Dotyczy to symptomatologii wytwórczej, ale co bardziej interesujące, również objawów negatywnych, czego nie spotyka się w przypad-

ku intoksykacji innymi środkami psychoaktywnymi. U chorych na schizofrenię kontakt z tymi substancjami prowadzi do zaostrzenia objawów psychozy, bądź do jej nawrotu, jeśli chory jest w okresie remisji (Jentsch & Roth, 1999; Lahti i wsp., 1995).

PCP i ketamina są niekompetycyjnymi antagonistami receptora NMDA, umiejscawiają się wewnątrz kanału między jego podjednostkami i powodują zablokowanie transbłonowego przepływu kationów wapnia, sodu i potasu (Javitt & Zukin, 1991). Receptor NMDA należy do grupy receptorów jonotropowych układu glutaminianergicznego, odgrywa kluczową

rolę w procesach kognitywnych, m.in. uczenia się i pamięci. Ponadto zaangażowany jest w patofizjologię schizofrenii, uzależnień, padaczki, udaru mózgu oraz chorób neurodegeneracyjnych (m.in. Alzheimera, Huntingtona).

Zaobserwowano, że jeśli blokowanie receptora powoduje wystąpienie objawów schizofrenii, pobudzenie tego receptora może przynieść korzyść kliniczną, ponadto za część objawów psychozy może być odpowiedzialna niedostateczna stymulacja receptora NMDA (hipoteza hipofunkcji receptora NMDA) (Olney i wsp., 1999). Podawanie kwasu glutaminowego okazało się jednak potencjalnie neurotoksyczne (niekontrolowane pobudzenie glutaminianergiczne, prowadzi do ekscytotoksyczności, obserwowane jest w zaburzeniach neurodegeneracyjnych i prowadzi do obumierania neuronów), dlatego rozpoczęto poszukiwanie substancji bezpieczniejszych. Pogłębione studia farmakodynamiczne wskazały takie możliwości, receptor NMDA posiada bowiem kilka miejsc komodulatorowych. W prawidłowym funkcjonowaniu układu glutaminianergicznego, prócz kwasu glutaminowego – głównego przekaźnika, ważna rola przypada glicynie, prostemu aminokwasowi, który jest koagonistą receptora NMDA z własnym miejscem receptorowym na podjednostce NR1 (McBain i wsp., 1994). Zaobserwowano, że nasilenie objawów psychopatologicznych, szczególnie ubytkowych, koreluje z obniżonym stężeniem glicyny w OUN (Heresco-Levy i wsp., 2004; Evins i wsp., 2002), zaś jej suplementacja zmniejsza nasilenie objawów negatywnych schizofrenii o około 10-20% (Javitt i wsp., 2001; Evins i wsp., 2000; Heresco-Levy i wsp., 1999; Javitt i wsp., 1994). Odpowiednie stężenie glicyny w pobliżu receptora NMDA związane jest z jednej strony z poziomem podaży aminokwasu, z drugiej z wydajnością systemu transportującego – zmniejszającego stężenie neuroprzekaźnika w szczelinie synaptycznej. Dlatego, aby zwiększyć ilość glicyny i tym samym zmniejszyć obserwowaną w schizofrenii hipofunkcję receptora NMDA można zwiększyć jej podaż (suplementacja dużych dawek), lub zablokować jej doneuronalny wychwyt zwrotny (blokowanie transportera glicynowego GlyT-1).

Coraz więcej danych wskazuje na to, iż kluczowe znaczenie dla kontroli pobudzenia piramidowych komórek kory mózgu (głównie glutaminianergicznych), w tym również kory przedczołowej, mają krótkie hamujące interneurony gabaergiczne. Receptory NMDA, które znajdują się w obrębie błony postsynaptycznej tych interneuronów odpowiadają za ich pobudzenie, i tym samym za hamowanie neuronów piramidowych kory. Słabe hamowanie gabaergiczne wiąże się z nadmierną pobudliwością komórek glu-

taminanergicznych, co klinicznie ma odpowiadać za wystąpienie objawów psychozy (pozytywnych, negatywnych, kognitywnych) (Homayoun & Moghaddam, 2007).

W obrębie mózgowia, prócz modyfikowania funkcji receptora NMDA glicyna odgrywa pierwszoplanową rolę w procesach dojrzewania synaps (Aragon & López-Corcuera, 2003) oraz funkcjonowania hamujących neuronów glicynergicznym w obrębie rdzenia przedłużonego. Zablokowanie tego receptora, np. przez strychninę powoduje zagrażające życiu drgawki.

### **GLICYNA I INNI KOAGONIŚCI RECEPTORA NMDA (D-SERYNA, D-CYKLOSERYNA, D-ALANINA)**

Miejsca modulatorowe receptora NMDA *in vivo* nie są w pełni wysyczone glicyną, a augmentacja zwiększająca to wysycenie powoduje pożądany wzrost przekaźnictwa glutaminianergicznego. Dotyczy to szczególnie sytuacji, kiedy ilość wewnątrzsynaptycznej glicyny jest niska i nie wystarcza do dostatecznego wysycenia miejsca receptorowego. Ilości glicyny zawarte w diecie (ok. 2 g/dobę) nie wpływają na wzrost stężenia aminokwasu w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF). Doustne podawanie wysokich dawek glicyny (nawet kilkadziesiąt g/dobę) powoduje natomiast wzrost jej stężenia w CSF. Z powodu słabej penetracji glicyny przez barierę krew-mózg (Oldendorph, 1978) w badaniach klinicznych stosowano również inne związki, takie jak D-cykloseryna i D-seryna, które będąc częściowymi agonistami miejsca glicynowego, łatwiej przenikają do tkanki mózgowej. Opisywana metoda terapeutyczna uznawana jest za bezpieczną, potwierdziły to badania kliniczne – nawet maksymalne wysycenie receptora glicyną nie prowadzi do cytotoksyczności. Na podstawie opublikowanych badań można określić profil bezpieczeństwa glicyny, D-seryny i D-cykloseryny: objawy niepożądane nie występowały częściej niż w grupie placebo, aminokwasy są dobrze tolerowane w dużych dawkach i długookresowo.

Opublikowano wyniki kilkunastu badań (Diaz i wsp., 2002; Duncan i wsp., 2002; Heresco-Levy i wsp., 2002; Javitt i wsp., 2001; Evins i wsp., 2000; Heresco-Levy i wsp., 1999; Goff i wsp., 1999a; Goff i wsp., 1999b; Potkin i wsp., 1999; Tsai i wsp., 1999; Van Berckel i wsp., 1999; Heresco-Levy i wsp., 1998; Tsai i wsp., 1998; Rosse i wsp., 1996; Javitt i wsp., 1994; Potkin i wsp., 1992), w których obserwowano wpływ glicyny i innych agonistów miejsca glicynowego receptora NMDA na objawy schizofrenii,

a w 2005 roku ukazała się metaanaliza (Tuominen i wsp., 2005) obejmująca randomizowane badania z zastosowaniem glicyny, D-seryny i D-cykloseryny jako augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego. Metaanaliza objęła 324 pacjentów uczestniczących w 16 badaniach, spełniających obecne wymogi metodologiczne. Wykazano korzystne, istotne statystycznie działanie glicyny i D-seryny na objawy negatywne, uzyskaną poprawę określono jako umiarkowaną. Poprawa w zakresie zaburzeń poznawczych nie osiągnęła w tej grupie poziomu istotności, choć odnotowano trend statystyczny. Zmiany innych parametrów w grupach glicyny i D-seryny oraz wszystkich parametrów w grupie D-cykloseryny nie były istotne statystycznie. Warto zaznaczyć, że liczebności grup pacjentów były małe, a same badania krótkie, 4-12 tygodniowe. Typowe dawkowanie glicyny wynosi 0,8 g/kg/dobę, maksymalnie 60 g/dobę w 2-3 dawkach podzielonych, D-seryny 30 mg/dobę, D-cykloseryny 50-100 mg/dobę. Zastosowanie D-cykloseryny w części badań nie przynosiło korzyści, co tłumaczy się błędnym dawkowaniem lub samymi właściwościami tego związku – aktywność D-cykloseryny wynosi około 60% aktywności glicyny, w dużych dawkach może ona wypierać glicynę z jej miejsca receptorowego i paradoksalnie przyhamowywać pracę receptora (Emmett i wsp., 1991). Po opublikowaniu wymienionej metaanalizy ukazały się wyniki 2 interesujących badań. Pierwsze z nich – CONSIST (The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial) (Buchanan i wsp., 2007) objęło 157 pacjentów z diagnozą schizofrenii lub zaburzeń schizofrenicznych z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem objawów negatywnych. Chorzy otrzymywali glicynę, D-cykloserynę lub placebo. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między 3 grupami pod względem objawów negatywnych (mierzonych z użyciem SANS) i objawów poznawczych. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione, porównawcze, trwało 16 tygodni.

Drugi ze wspomnianych projektów (Tsai, 2006) koncentrował się na ocenie skuteczności D-alaniny, kolejnego z koagonistów miejsca glicynowego receptora NMDA. 32 pacjentom podawano D-alaninę (100 mg/kg/dobę) lub placebo. W grupie koagonisty NMDA odnotowano istotnie większą poprawę w zakresie wielu parametrów (całkowita punktacja w PANSS, w podskali objawów negatywnych, podskali objawów pozytywnych, również w skali SANS i CGI). Stosowanie D-alaniny było bezpieczne.

Na obecnym etapie badań uważa się, że większą skuteczność leczenia uzyskuje się dołączając glicynę (lub związki o podobnym działaniu) do klasycznych leków przeciwpsychotycznych. W przypadku leków

przeciwpsychotycznych II generacji, takich jak olanzapina i risperidon, wyniki są prawie tak dobre jak przy stosowaniu leków I generacji. Gorzej sytuacja przedstawia się w przypadku klozapiny. Większość z opublikowanych wyników badań mówi o braku korzystnego działania glicyny (D-seryny, D-cykloseryny) w połączeniu z klozapiną, lub wręcz o pogorszeniu objawowym wskutek zastosowania takiej konstelacji leków. Po pierwsze, podejrzewa się, że lek ten wchodzi w bezpośrednią interakcję z receptorem NMDA, działając jak agonista właśnie w miejscu glicynowym (Banerjee i wsp., 1995). W zgodzie z tym założeniem podawanie w takim wypadku glicyny (lub jej analogów) może powodować paradoksalnie zły efekt kliniczny poprzez kompetycyjne współzawodnictwo klozapiny i glicyny o miejsce receptorowe. Ponadto trudno jest porównywać grupy badane leczone lekami klasycznymi i klozapiną, ponieważ lek ten stosuje się, zgodnie z obecnie obowiązującymi wytycznymi, gdy osiągnięcie zadowalającej poprawy przy pomocy innych leków przeciwpsychotycznych jest ograniczone. Brak skuteczności w warunkach lekooporności może dotyczyć również glicyny i związków o podobnym działaniu.

## INHIBITORY TRANSPORTERÓW GLICYNOWYCH (GTI)

Za utrzymywanie odpowiedniego wewnątrzsynaptycznego stężenia glicyny odpowiedzialne są specyficzne systemy transporterowe. W tym przypadku opisano dwie odmiany transporterów, znane jako typ 1 (GlyT-1) i 2 (GlyT-2).

Potencjalnie ważne dla farmakologii transporterów glicynowych są związki o właściwościach hamujących ich funkcję. Wykorzystanie tego zjawiska ma doprowadzać do wzrostu stężenia glicyny w obrębie szczeliny synaptycznej.

W obrębie rdzenia przedłużonego, mózdzku i pnia mózgu (hamujący układ glicynergiczny) znajdują się oba typy transportera. W okolicy receptorów NMDA, związanych z układem glutaminianergicznym, występuje jedynie GlyT-1 i na nim koncentrują się badania związane ze schizofrenią. Obecność transportera udokumentowano w korze przedczołowej, hipokampie, wzgórzu, podwzgórzu, opuszcze węchowej, siatkówce, przy czym występuje on w głównej mierze na komórkach gleju (Zafra i wsp., 1995a; Zafra i wsp., 1995b). Zidentyfikowano miejsca genowe dla transporterów glicynowych, oba znajdują się na krótkim ramieniu chromosomu 1 (Kim i wsp., 1994). Z piśmiennictwa wynika, że GTI u gryzoni niwelują skutki intoksykacji

amfetaminą, przypominając działanie klozapiny (Kinney i wsp., 2003), wpływają również na proces bramkowania sensorycznego (Tsai i wsp., 2004a).

Selektywne blokowanie wychwytu zwrotnego transportera GlyT-1 możliwe jest przy użyciu sarkozyny (*N*-metylglicyny) lub jej analogów, np. NFPS (in. ALX-5407), NPTS, ORG-24598, WO0208216. Inhibitorami GlyT-1 oraz GlyT-2 są szeroko znane leki przeciwdepresyjne – amitryptylina, nortryptylina i doksepina, zaś inny lek z tej grupy – amoksapina wybiórczo hamuje GlyT-2 (Núñez i wsp., 2000). W ostatnim okresie duże zainteresowanie budzą substancje wybiórczo hamujące GlyT-1, nie będące pochodnymi sarkozyny, tzw. druga generacja GTI (np. WO0222581, WO0187855).

Obecnie dostępne są w piśmiennictwie 3 badania kliniczne koncentrujące się na ocenie efektywności GTI (sarkozyny) i bezpieczeństwa jej stosowania u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Pierwsze (Tsai i wsp., 2004b) zostało zaprojektowane jako 6-tygodniowe kontrolowane badanie typu podwójnie ślepej próby. Projekt objął 38 pacjentów, z których 17 otrzymywało sarkozynę w dobowej dawce 2 g/dobę, pozostali placebo. W grupie badanej zaobserwowano istotną statystycznie poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych, kognitywnych i ogólnej psychopatologii mierzonych PANSS. Grupy nie różniły się istotnie pod względem częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych. Sarkozyna jest aminokwasem, który występuje w organizmie i tym tłumaczy się jej niski potencjał działania toksycznego, choć opisywano pojedyncze przypadki występowania ataksji oraz zmniejszenia ogólnej aktywności.

Drugie badanie (Lane i wsp., 2006), o podobnej metodologii, koncentrowało się na obserwacji 20 pacjentów leczonych klozapiną wraz z dołączoną sarkozyną lub placebo. Nie obserwowano korzystnych efektów zastosowania sarkozyny. Jak wspomniano, we wcześniejszych projektach obserwowano brak korzyści z łączenia klozapiny z glicyną lub jej pochodnymi (klozapina bezpośrednio oddziałuje na receptor NMDA). Bezpieczeństwo stosowania sarkozyny i placebo było podobne. Kolejne badanie (Lane i wsp., 2008), o nieco innej konstrukcji – randomizowane, zaślepione, w którym 20 pacjentom w zaostrzeniu psychozy i bez leków przeciwpsychotycznych podawano sarkozynę w dwóch dawkach: 1 lub 2 g/dobę. Nie obserwowano istotnej statystycznie poprawy w obu grupach, nie odnotowano znaczących objawów niepożądanych.

Jedynym dotychczas znanym efektem działania sarkozyny w obrębie układu nerwowego jest hamowanie GlyT-1 i wychwytu zwrotnego glicyny. Teore-

tycznie zakładano również możliwość demetylacji sarkozyny i zwiększenie tym samym puli glicyny, jednak odpowiedzialny za to enzym – dehydrogenaza sarkozyny występuje głównie w wątrobie, jej stężenie w ośrodkowym układzie nerwowym jest minimalne i tym samym nie wystarcza do doprowadzenia do wzrostu stężenia i zwiększenia ilości glicyny.

## PODSUMOWANIE

Aktualnie stosowana farmakoterapia schizofrenii opiera się na założeniach teorii dopaminergicznej, zaś cechą wspólną stosowanych leków jest antagonistyczne działanie w stosunku do receptora D<sub>2</sub>. Leczenie to, mimo wyraźnych mankamentów, jest najefektywniejsze w niwelowaniu objawów wytwórczych psychozy. Wypadkowa stężenia dopaminy jest wynikiem m.in. pobudzającego działania glutaminianu poprzez receptor NMDA i hamującego wpływu neuronów gabaergicznym, na których również znajdują się wymienione receptory glutaminianergiczne. Stosowanie glicyny i substancji o analogicznym działaniu na receptor NMDA stanowią pierwszy etap klinicznej modyfikacji funkcji układu glutaminianergicznego w schizofrenii. Uzyskane efekty wskazują na możliwość wpływania na przebieg choroby, szczególnie na symptomatologię negatywną i kognitywną, z czym obecnie, stosując jedynie leki przeciwpsychotyczne, radzimy sobie najgorzej. Zgodnie z założeniami teorii dopaminergicznej, aby uzyskać zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych i poznawczych należy spodziewać się poprawy przekaźnictwa dopaminowego w obrębie kory przedczołowej, które podlega kontroli m.in. układu kwasu glutaminowego i GABA. W piśmiennictwie nie przedstawiono jednak mechanizmu, który w sposób jednoznaczny tłumaczyłby te zjawiska i szczegółowo wyjaśniał znaczenie receptorów NMDA, GABA (typ B), dopaminergicznych oraz związanych z nimi systemów transporterowych, choć wiadomo, że są one ściśle ze sobą powiązane (Carlsson i wsp., 1999).

Wyniki etapu drugiego, zapoczątkowanego badaniami z wykorzystaniem inhibitora transportera glicynowego GlyT-1 – sarkozyny, wskazują na lepsze efekty kliniczne w porównaniu do glicyny.

Prawdopodobnie w najbliższych latach dowiemy się więcej na temat efektów leczenia oraz zależności między układem glutaminianergicznym i dopaminergicznym i będziemy mogli precyzyjniej oszacować potencjał omawianych w artykule substancji.

Warto podkreślić, iż mimo umieszczenia glicyny i innych omawianych w artykule związków w wytycznych zalecanego postępowania w lekoopornych

postaciach schizofrenii (Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego) obecnie nie ma realnej możliwości bezpośredniego ich zastosowania w praktyce klinicznej. Na rynku farmaceutycznym nie ma preparatów zawierających wystarczającą ich ilość, można je zakupić w koncernach chemiczno-farmaceutycznych i koncesjonować we własnym zakresie, jak robi się to na potrzeby projektów badawczych.

## PIŚMIENNICTWO

- Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135:1081-84.
- Aragón C, López-Corcuera B. Structure, function and regulation of glycine neurotransmitters. *Eur J Pharmacol* 2003; 479: 249-62.
- Banerjee SP, Zuck LG, Yablonsky-Alter E, Lidsky TI. Glutamate agonist activity: implications for antipsychotic drug action and schizophrenia. *Neuroreport* 1995; 6: 2500-2504.
- Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP i wsp. Maryland Psychiatric Research 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, Carlsson ML. Neurotransmitter interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1388-1395.
- Diaz P, Bhaskara S, Dursun SM, Deakin JF. Double-blind, placebo-controlled, cross-over trial of clozapine plus glycine in refractory schizophrenia: negative results. Submitted to *J Psychopharmacol* 2002.
- Duncan E, Szilagyi S, Schwartz M, Kunzova A, Negi S, Stephanides M et al. Effects of D-cycloserine on negative symptoms in schizophrenia. Presented at Annual Meeting, American Psychiatric Association, Philadelphia 2002.
- Emmett M, Mick S, Cler J. Actions of D-cycloserine at the N-methyl-D-aspartate-associated glycine receptor site in vivo. *Neuropharmacol* 1991; 30: 1167-1171.
- Evins AE, Amico E, Posever TA, Toker R, Goff DC. D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 56: 19-23.
- 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: 826-828.
- 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; 45: 512-514.
- Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 21-27.
- Heresco-Levy U, Ermilov M, Lichtenberg P, Bar G, Javitt DC. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 165-171.
- Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Silipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 480-482.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 29-36.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Silipo G, Shimoni J. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 131-135.
- Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007; 27: 11496-11500.
- Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M et al. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 385-391.
- Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1234-1236.
- Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301-1308.
- Jentsch J, Roth R. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20: 201-225.
- Kim KM, Kingsmore SF, Han H, Yang-Feng TL, Godinot N, Seldin MF et al. Cloning of the human glycine transporter type 1: molecular and pharmacological characterization of novel isoform variants and chromosomal localization of the gene in the human and mouse genomes. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 608-617.
- Kinney GG, Sur C, Burno M, Mallorga PJ, Williams JB, Figueroa DJ et al. The glycine transporter type 1 inhibitor N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine potentiates NMDA receptor-mediated responses in vivo and produces an antipsychotic profile in rodent behavior. *J Neurosci* 2003; 23: 7586-7591.
- Lane HY, Liu YC, Huang CL, Chang YC, Liau CH, Perng CH et al. Sarcosine (N-methylglycine) treatment for acute schizophrenia: a randomized, double-blind study. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 9-12.
- Lane HY, Huang CL, Wu PL, Liu YC, Chang YC, Lin PY et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 645-649.
- Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13: 9-19.
- McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723-760.
- Núñez E, López-Corcuera B, Vázquez J, Giménez C, Aragón C. Differential effects of the tricyclic antide-

- pressant amoxapine on glycine uptake mediated by the recombinant GLYT1 and GLYT2 glycine transporters. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 200-206.
29. Oldendorph WH. Brain uptake of radio labelled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol* 1971; 221: 1629-1639.
  30. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33 (6): 523-533.
  31. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 145-147.
  32. Potkin SG, Costa J, Roy S, Sramek J, Jin Y, Gulasekaram B. Glycine in the treatment of schizophrenia: theory and preliminary results. W: Melzter HY, ed. *Novel Antipsychotic Drugs*. New York, NY: Raven Press; 1992: 179-188.
  33. Rosse RB, Fay-McCarthy M, Kendrick K, Davis RE, Deutsch SI. D-Cycloserine adjuvant therapy to molidone in the treatment of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 444-450.
  34. Tsai GE, Yang P, Chang YC, Chong MY. D-alanine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 230-234.
  35. Tsai G, Ralph-Williams RJ, Martina M, Bergeron R, Berger-Sweeney J, Dunham KS i wsp. Gene knockout of glycine transporter 1: characterization of the behavioral phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 8485-8490.
  36. Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 452-456.
  37. 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.
  38. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1998; 44: 1081-1089.
  39. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 72 (2-3): 225-234.
  40. Van Berckel BN, Evenblij CN, van Loon BJ, Maas MF, van der Geld MA, Wynne HJ et al. D-cycloserine increases positive symptoms in chronic schizophrenic patients when administered in addition to antipsychotics: a double-blind, parallel, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 203-210.
  41. Zafra F, Aragón C, Olivares L, Danbolt NC, Giménez C, Storm-Mathisen J. Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. *J Neurosci* 1995; 15: 3952-3969.
  42. Zafra F, Gomez J, Olivares L, Aragon C, Gimenez C. Regional distribution and developmental variation of the glycine transporters GLYT1 and GLYT2 in the rat CNS. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1342-1352.

---

*Adres korespondencyjny:*

*Dominik Strzelecki*

*Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych*

*Uniwersytetu Medycznego*

*ul. Czechosłowacka 8/10*

*92-216 Łódź*

*tel. 042 675 72 13, e-mail: strzeleckidomin@poczta.onet.pl*

---