



## Zaburzenia neurotransmisji glutaminianergicznej w schizofrenii

*Dysfunction of glutamatergic neurotransmission in schizophrenia*

DOMINIK STRZELECKI, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE.** *Cel* – omówienie roli zaburzeń transmisji glutaminianergicznej w schizofrenii ze szczególnym uwzględnieniem patologii dotyczącej receptorów układu glutaminianergicznego, jak również wzajemnych powiązań tego układu z układem dopaminergicznym i GABAergicznym. Opisano także budowę i funkcję receptorów kwasu glutaminowego ze szczególnym uwzględnieniem roli receptora NMDA, także w kontekście doświadczeń z fencyklidyną i ketaminą. **Poglądy** – Wiele danych przemawia za istotnym udziałem zaburzeń przekąźnictwa glutaminianergicznego w patogenezie schizofrenii. Działanie fencyklidyny i ketaminy, związków chemicznych o wyraźnym powinowactwie do receptora NMDA układu kwasu glutaminowego, powoduje pojawienie się objawów przypominających obrazem klinicznym schizofrenię. Ma to wynikać z zaburzenia równowagi między pobudzającym działaniem układu glutaminianergicznego i hamującym układu GABAergicznego i w następstwie powodować zmiany w funkcji innych układów neurotransmisyjnych. **Wnioski** – Zaburzenia układu glutaminianergicznego wydają się odgrywać istotną rolę w patogenezie schizofrenii. Zaburzenia czynności tego układu mają m.in. niekorzystny wpływ na funkcję układu dopaminergicznego, co nawiązuje do aktualnie obowiązującej hipotezy dopaminergicznej schizofrenii. Włączenie układu kwasu glutaminowego w obszar zainteresowań grup badawczych zajmujących się schizofrenią może zaowocować nowymi strategiami terapeutycznymi.

**SUMMARY.** *Aims* – to discuss the role of glutamatergic transmission abnormality in schizophrenia, with an emphasis on the pathology of the glutamatergic system receptors and on interrelationships between the glutamatergic, dopaminergic and GABA-ergic systems. Moreover, the paper describes the structure and function of glutamic acid receptors, and especially of NMDA receptor, also in the context of experiments with phencyclidine and ketamine. *Review* – Numerous research findings suggest an important role of glutamatergic transmission impairment in the pathogenesis of schizophrenia. The action of phencyclidine and ketamine (chemical compounds with a marked affinity to NMDA receptor of the glutamatergic system) results in the onset of symptoms resembling schizophrenia in their clinical pattern. This is regarded as due to an imbalance between the excitatory action of the glutamatergic system and inhibitory action of the GABA-ergic system, altering function of other neurotransmission systems. *Conclusions* – The glutamatergic system dysfunction seems to play an important part in the pathogenesis of schizophrenia. Abnormal function of this system adversely affects the dopaminergic system functioning, which relates to the now commonly accepted dopaminergic hypothesis of schizophrenia. New therapeutic strategies may be developed, since in the field of schizophrenia research various groups became interested in the role of the glutamatergic system.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / układ glutaminianergiczny / receptor NMDA / fencyklidyna

**Key words:** schizophrenia / glutamatergic system / NMDA receptor / phencyclidine

Układ glutaminianergiczny jest głównym pobudzającym układem neurotransmisyjnym mózgu, a jego główny przekąźnik – kwas glu-

taminowy należy do klasy I neurotransmiterów (aminokwasy) i występuje w ośrodkowym układzie nerwowym (o.u.n.) w stężeniu

dużo wyższym niż inne przekąźniki, np. dopamina, serotonina czy noradrenalina. Uważa się, że układ ten odpowiada za znaczną większość informacji płynących w o.u.n., zaś inne układy odpowiadają za regulację i modulację pobudzenia.

Większość komórek kory mózgu (60% do 80%) to glutaminianergiczne komórki piramidowe, ich aksony tworzą przeważającą część połączeń zstępujących do niższych pięter mózgu. Liczne badania potwierdzają istotną rolę zaburzeń funkcji omawianego układu neurotransmisyjnego w obrazie klinicznym schizofrenii [17, 18, 40, 46, 47], ale także udaru mózgu [32], padaczki [12], czy chorób Parkinsona [7, 30], Huntingtona [1, 52] i Alzheimerera [48, 52]. Neurony glutaminianergiczne występują m.in. w hipokampach i korze okolicy przedczołowej mózgu, gdzie odgrywają znaczącą rolę w procesie zapamiętywania i uczenia się [9, 38].

Od dłuższego czasu uwaga uczonych interesujących się etiopatogenezą schizofrenii ogniskuje się na układzie glutaminianergicznym mózgu. Dzieje się tak z kilku względów. Dotychczas pojawiło się przynajmniej kilka teorii mających wyjaśnić etiopatogenezę tej psychozy, lecz ich weryfikacja w praktyce klinicznej nie dała powodów do całkowitej satysfakcji. W trakcie obserwacji zauważono ponadto, że istnieją substancje farmakologiczne – fencyklidyna i ketamina – prowokujące wystąpienie objawów podobnych, czy wręcz identycznych, do występujących w schizofrenii [4, 21, 22, 31]. Jak się okazało później, substancje te działają, wiążąc się z jednym z receptorów układu glutaminianergicznego – z receptorem NMDA, będąc jego niekompetywnymi antagonistami.

Fencyklidyna (PCP, „anielski pył”) jest halucynogenną substancją psychoaktywną o wysokim potencjale uzależniającego, powodującą w przypadku ostrego zatrucia wystąpienie objawów pozytywnych, a także objawów negatywnych, jak zaburzenia funkcji poznawczych i zaburzenia myślenia [51]. Długotrwałe używanie substancji powoduje obniżenie transmisji dopaminergicznej w ob-

rzebie kory przedczołowej, co klinicznie ma odpowiadać objawom negatywnym [34, 49]. Przyjmowanie PCP przez osoby chore na schizofrenię skutkowało przejściowym nasileniem objawów psychopatologicznych [27, 28]. Co interesujące, przed okresem pokwitania występuje częściowa lub całkowita niewrażliwość na działanie fencyklidyny i ketaminy [25] – z reguły nie powodują one wystąpienia objawów psychotycznych. Wzrost wrażliwości receptora NMDA na działanie wymienionych substancji przypada na okres znacznego wzrostu częstości występowania pierwszego epizodu schizofrenii.

## RECEPTORY UKŁADU GLUTAMINIANERGICZNEGO

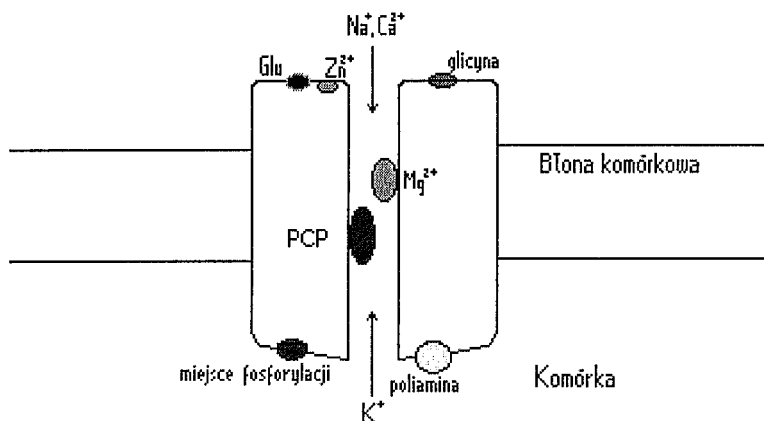
Mechanizm działania receptorów układu glutaminianergicznego pozwala podzielić je na receptory jonotropowe i metabotropowe.

Do receptorów grupy jonotropowej, których funkcja polega na regulacji przepływu jonów przez błonę komórkową, zalicza się receptory NMDA, AMPA i kainowe. Wszystkie one biorą udział w wymianie kationów sodowych i potasowych między wnętrzem komórki a środowiskiem zewnętrznym. Każdy posiada również odrębne właściwości, jak np. zdolność kanału-receptora NMDA (i jednego z wariantów receptora AMPA) do przepuszczania jonów wapniowych.

### Receptor NMDA (rys. 1)

Nazwa pochodzi od N-metylo-D-asparagianu – pierwszego odkrytego agonisty tego receptora.

Zbudowany jest z dwóch podjednostek – NR1 (może występować w 8 wariantach) i NR2 (kodowany przez 4 geny – NR2A, -B, -C i -D). Przyjmuje się, iż jednostka NR1 tworzy rdzeń, zaś NR2 większość miejsc modulatorowych receptora. Prócz miejsca (na NR2) wiązania kwasu glutaminowego, którego agonistą jest NMDA, w obrębie receptora znajdują się miejsca przyłączania neuromodulatorów. Do części NR1 przyłącza



Rysunek 1. Receptor NMDA (schemat)

się glicyna lub związku o działaniu podobnym (D-seryna, D-cykloseryna) [50], co niezbędne jest do otwarcia kanału. Część ta nazywana jest miejscem niewrażliwym na strychninę, dla odróżnienia od miejsca na kanale chlorkowym glicynergicznego neuronu pnia mózgu i rdzenia przedłużonego. Inne istotne dla funkcji kanału miejsca modulatorowe to: miejsce wiązania jonów magnezu, cynku, fencyklidyny, poliaminy i miejsce fosforylacji. Jony magnezu w stanie spoczynku neuronu wiążą się wewnątrz kanału blokując przepływ jonów. Po depolaryzacji błony komórkowej, w czym biorą udział inne receptory jonotropowe (AMPA, kainowe), następuje odłączenie się kationu magnezowego i kanał jest podatny na działanie kwasu glutaminowego. Do otwarcia kanału niezbędna jest zatem jednoczesna zmiana napięcia i obecność agonisty. Jest to mechanizm wyróżniający ten receptor spośród innych.

NMDA jest receptorem, któremu przypisuje się obecnie najważniejszą rolę wśród receptorów układu glutaminianergicznego. Bierze on udział zarówno w procesie neurotransmisji, jak i w rozwoju synapsy i jej plastyczności [14, 36]. W przypadku nadmiernej aktywności receptora NMDA, którą spotyka się w udarze i urazie mózgu, padaczkę i chorobach nerwowo-zwyrodnieniowych, dochodzi za jego pośrednictwem do uaktyw-

nienia kaskady procesów komórkowych prowadzących do apoptozy komórkowej [32]. Receptor tego typu ma znaczny udział w zjawiskach określanych mianem długotrwałego wzbudzenia (*long-term potentiation*) i długotrwałego osłabienia (*long-term depression*), leżących u podstaw takich zjawisk jak pamięć i uczenie się [17, 30, 31]. Duże stężenie receptora NMDA znaleziono w hipokampie [16], jego warstwach CA1 i CA2 oraz w korze przedczołowej [2]. Receptor NMDA jako jedyny praktycznie spośród glutaminianergicznych receptorów jonotropowych charakteryzuje się przenikalnością dla jonów wapnia, które pełnią podstawową rolę w funkcjonowaniu komórki, m.in. poprzez aktywację kinaz białkowych, fosfolipaz i syntazy tlenu azotu. Określa to rozległy wpływ receptora NMDA na metabolizm komórkowy i poważne następstwa jego blokady lub nieprawidłowej pracy.

Opisywane zjawiska dotyczą receptora zlokalizowanego w błonie postsynaptycznej. W błonie presynaptycznej ma on współregulować uwalnianie dopaminy z pęcherzyków magazynujących do wnętrza synapsy. W tej lokalizacji budowa receptora jest nieco inna – zbudowany jest on tylko z jednostek NR1, co ma wpływ na jego odmienne właściwości farmakologiczne. Z drugiej zaś strony za uwalnianie kwasu glutaminowego

i w konsekwencji przyłączenie do receptora NMDA odpowiedzialny ma być dopaminergiczny receptor D2. W ten sposób zwolennicy teorii glutaminergicznej próbują tłumaczyć działanie neuroleptyków [39]. Receptor NMDA występuje także na tzw. interneuronach, a nawet na komórkach gleju. Znaczenie tych faktów nie jest jeszcze wystarczająco poznane, choć część naukowców utrzymuje, iż podstawowy patomechanizm mający tłumaczyć rolę układu glutaminianergicznego w schizofrenii nie odnosi się do zmniejszenia przekazywania w obrębie tego układu, lecz właśnie wzrostu transmisji, co ma wynikać ze zmniejszonej aktywności interneuronów GABA-ergicznych, zwrótnie hamujących pobudzenie neuronów glutaminianergicznych. Zjawisko to związane jest z obniżeniem funkcji receptora NMDA (teoria NRH = *NMDA receptor hypofunction*) na komórkach GABA-ergicznych i w konsekwencji powoduje niekontrolowaną, zbyt nasiloną pracę neuronów glutaminowych, pobudzanych poprzez receptory AMPA i kainowe [13].

Dwa pozostałe jonotropowe receptory glutaminergiczne (AMPA i kainowe) mogą być pobudzone przez te same związki chemiczne, jednakże w istotny sposób różnią się od siebie. Nazywano je także receptorami nie-NMDA.

### Receptor AMPA

Nazwa receptora pochodzi od agonisty receptora – kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego (AMPA). Materiał kodujący budowę receptora mieści się w czterech miejscach genowych oznaczanych GluR1 do 4 lub GluR-A do -D. Cztery podjednostki są do siebie podobne wielkością i budową sekwencji aminokwasowej. Każda z nich, w zależności od obróbki materiału genetycznego (*splicing*), występuje w dwóch formach, zwanych „flip” (przeważa w tkance embrionalnej) i „flop” (charakterystyczna dla tkanki dojrzałej). W trakcie dojrzewania forma „flip” stopniowo zamieniana jest na formę „flop”. Różnorodność, zarówno podjednostek, jak i ich wariantów, skutkować ma

cechami szczególnymi każdej z hybryd, które nierzadko dalece się od siebie różnią. Receptor AMPA odpowiada za przepływ jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ , ale w jednym przypadku, gdy brakuje jednostki GluR2 (GluR-B), przepuszczane są także jony  $\text{Ca}^{2+}$ . Tę specyficzną, „niekompletną” odmianę napotkano w niewielkiej grupie komórek występującej m.in. w hipokampie. Kompleks AMPA posiada trzy miejsca receptorowe: wiążące kwas glutaminowy, zmniejszające wrażliwość receptora i mieszczące się wewnątrz kanału jonowego.

### Receptor kainowy

Nazwa pochodzi od agonisty receptora – kwasu kainowego (KA). Substancja ta ma zdolność pobudzania, choć z mniejszą swoistością, również receptora AMPA. Receptor kainowy zbudowany jest z pięciu podjednostek, które ze względu na stopień powinowactwa do KA podzielono na dwie grupy. Trzy jednostki: GluR5 do R7 tworzą miejsce wiązania o mniejszym, zaś dwie (KA1 i KA2) o większym powinowactwie. Budowa podjednostek w grupach jest podobna, przy czym KA1 i KA2 mają masę nieco większą. Jak dotąd szczegółowe własności i funkcje fizjologiczne receptora pozostają nieznane.

Kanały jonowe AMPA i kainowe charakteryzują się bardzo szybką kinetyką (kinetyka receptorów NMDA jest relatywnie wolniejsza). Receptorom AMPA i kainowym przypisuje się pewną rolę w powstawaniu napadu padaczkowego, w tym zjawiska *kindling*. Topiramát, nowy lek przeciwdrgawkowy jest wybiórczym antagonistą obu opisywanych receptorów [6]. Obecnie dyskutuje się o roli jonotropowych receptorów glutaminianergicznych w powstawaniu bólu neuropatycznego [41], uzależnienia od alkoholu etylowego [15, 44].

### Receptory metabotropowe

W tej grupie receptorów glutaminianergicznych wyróżniono osiem receptorów, za których budowę odpowiedzialne jest osiem miejsc genowych. Oznaczone są one symbolami mGlu1 do mGlu8. Podzielono je na

trzy grupy. Funkcja receptorów grupy I, do której należą mGlu1 i mGlu5, związana jest z trifosfoinozytolem ( $IP_3$ ) i jonami wapnia. Pobudzenie receptorów grupy II (mGlu2 i mGlu3) i grupy III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 i mGlu8) w konsekwencji powoduje zahamowanie aktywności cykazy adenylowej. Wyodrębniono związki będące specyficznymi agonistami metabotropowych receptorów glutaminianergicznych, jak L-AP4 (L-2-amino-4-fosfomaślan) i ACPD (kwas trans-1-aminocyklopentano-1,3-dikarboksylowy), od ich nazw pochodzi wcześniejsza nomenklatura omawianych receptorów. W przeciwieństwie do bardzo krótkiego czasu aktywacji receptorów jonotropowych, trwającego średnio milisekundy, receptory metabotropowe reagują w czasie sięgającym nawet kilkadziesiąt sekund. Agoniści tej grupy receptorów powodują powolną depolaryzację neuronu. Przypisywane jest to hamowaniu przez błonowego przepływu  $K^+$ . Oprócz tego biorą udział w modulacji pobudzenia presynaptycznego przez autoreceptor, co w konsekwencji osłabia transmisję pobudzającą i hamującą w obrębie synapsy.

## UKŁAD GLUTAMINIANERGICZNY A SCHIZOFRENIA

### Zaburzenia psychotyczne o obrazie schizofrenii a fencyklidyna

Pierwszym etapem badań, które doprowadziły do zainteresowania rolą układu glutaminianergicznego w patofizjologii schizofrenii była identyfikacja związków chemicznych, które w wyniku intoksykacji powodowały wystąpienie objawów schizofrenii. Dwie substancje o najważniejszym znaczeniu klinicznym, działające w ten sposób – to fencyklidyna i ketamina. Pierwsza z wymienionych, fencyklidyna (PCP), początkowo stosowana była jako anestetyk, by w połowie lat sześćdziesiątych trafić na czarny rynek i zdobyć dużą popularność wśród przyjmujących nielegalne substancje psychoaktywne. Szczyt popularności PCP przypadł na lata

siedemdziesiąte ubiegłego stulecia, szczególnie w kręgach subkultury hippisowskiej, choć i dziś pozostaje ona środkiem uzależniającym o dużym znaczeniu klinicznym i epidemiologicznym [37].

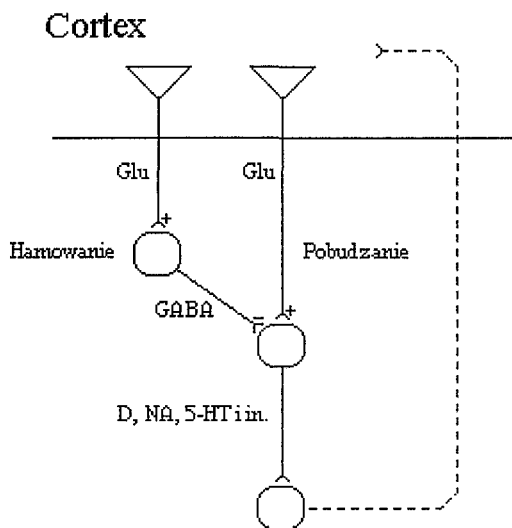
Ketamina, środek znieczulający, następcą fencyklidyny w anestezjologii, działa słabiej psychozotwórczo (główny powód zaniechania stosowania PCP), jednakże mechanizm działania tych dwóch substancji jest ten sam. W ostatnich latach istotnie wzrosło rozpowszechnienie używania i uzależnienia od ketaminy.

Następnym etapem było odnalezienie miejsca ich działania w o.u.n. i wyjaśnienie mechanizmu powstawania symptomów psychotycznych. Miejszem tym jest opisany w poprzednim podrozdziale jonotropowy receptor glutaminianergiczny (NMDA), a PCP jest jego niekompetycyjnym antagonistą [22]. Na poziomie molekularnym działanie fencyklidyny polega na wiązaniu się z receptorem NMDA w jego wnętrzu i następczym blokowaniu przepływu jonów sodowych, potasowych i wapniowych, co w przypadku  $Ca^{2+}$  uniemożliwia m.in. uaktywnienie zależnych od kalmoduliny kinaz białkowych i szlaku drugiego przekaźnika. Dotyczy to stężeń PCP do ok. 0,1 mM. W stężeniach co najmniej 10-krotnie wyższych fencyklidyna powoduje zahamowanie wychwytu zwrotnego monoamin, co w efekcie podwyższa wewnątrzsynaptyczne stężenie noradrenaliny, dopaminy, a także serotoniny. To zjawisko nie dotyczy ketaminy, co może tłumaczyć rzadsze występowanie epizodów silnego pobudzenia psychoruchowego i czynów gwałtownych po intoksykacji tym związkiem, w porównaniu do PCP. W stężeniach subletalnych i wyższych, fencyklidyna oddziałuje także na inne receptory, opisano wpływ m.in. na receptor  $\sigma$ , cholinergiczne receptory nikotynowe i muskarynowe, opiatowe (typu m) i benzodiazepinowe (GABA-ergiczne), a także na kanały jonowe: sodowy i potasowy [21].

Jak wspomniano powyżej, fencyklidyna w stężeniach sięgających 0,1 mM oddziałuje tylko na receptor NMDA. Wtedy to, zarówno

przy krótko-, jak i długotrwałym używaniu środka, pojawiają się psychotyczne objawy negatywne (często autyzm, negatywizm, rozkojarzenie, zubożenie i dziwaczność myślenia) i wytwórcze, przy czym omamy i dobrze usystematyzowane urojenia nie są spotykane często. Dodatkowo spotykane są zaburzenia uwagi, percepcji, myślenie symboliczne, a także objawy katatoniczne, jak sztywność i giętkość woskowa. Reakcje na bodźce otoczenia mogą być nieadekwatne, wyolbrzymione pod postacią pobudzenia, nawet w połączeniu z czynami gwałtownymi. Dla intoksykacji PCP dodatkowo, prócz objawów psychopatologicznych, charakterystyczne są objawy neurologiczne (oczośląs, dyzartria, nadwrażliwość słuchowa, stany drgawkowe), związane z układem sercowo-naczyniowym (często skurcz, nadciśnienie tętnicze) i moczowym (uszkodzenie nerek związane z mioglobinurią, pojawiająca się w przypadku nasilonego pobudzenia, urazów) [33].

W patogenezę chorób psychicznych często zaangażowanych jest wiele układów transmisyjnych. Także w przypadku schizofrenii udokumentowano wyraźne zależności między układem dopaminergicznym a glutaminianergicznym [7, 8]. Dłuższe przyjmowanie fencyklidyny powoduje obniżenie transmisji dopaminergicznej w obrębie kory przedczołowej. Zjawisko to tłumaczy się pobudzającym wpływem neuronów glutaminianergicznych na hamujące neurony GABA-ergiczne i cholinergiczne, których zakończenia tworzą połączenia m.in. z neuronami dopaminergicznymi. Neurony dopaminergiczne, podobnie jak inne neurony pnia mózgu, są prawdopodobnie kontrolowane przez opuszczające korę mózgową neurony glutaminianergiczne bezpośrednio, co ma wpływ pobudzający, bądź pośrednio – przez interneurony GABA-ergiczne o działaniu hamującym (rys. 2). Obserwowana w schizofrenii wzmożona aktywność dopaminergiczna w niektórych obszarach mózgu może być wobec tego skutkiem zmniejszonego hamowania (na skutek obniżenia aktywności układu GABA-ergicznego). Fizjologicznie utrzymuje się równowaga między pobu-



Rysunek 2. Hipotetyczny schemat korowej regulacji monoaminergicznych neuronów pnia mózgu. Udział układu glutaminianergicznego i GABA-ergicznego – wg Carlssona [8].

daniem a hamowaniem, z – jak się podejrzewa – subtelną przewagą działania hamującego. Natomiast gdy dochodzi do nasilenia przekąźnictwa dopaminergicznego, na skutek np. działania amfetaminy, mechanizm sprzężenia zwrotnego (z udziałem wzgórza i prądkowia) powoduje wystąpienie wyraźnej przewagi czynników hamujących. Zaobserwowano to zjawisko w badaniu eksperymentalnym jednocześnie podając amfetaminę z ketaminą, która za pośrednictwem receptora NMDA blokuje aktywność interneuronów hamujących. Dochodzi wtedy do dramatycznego wyrzutu dopaminy z zakończeń synaptycznych. Dane te potwierdzają teorię łączącą obniżenie funkcji receptorów NMDA z zaburzeniami w obrębie układu dopaminergicznego. Nie stoi to w sprzeczności z dopaminergiczną hipotezą schizofrenii, stanowiąc jej cenne uzupełnienie.

### Zmiany w układzie glutaminianergicznym u chorych na schizofrenię

Po odkryciach klinicznych związanych z fencyklidyną, jej działaniem na zdrowych ochotników i chorych na schizofrenię (nasi-

lenie objawów), zaczęto poszukiwać dowodów zaburzeń funkcji i morfologii układu glutaminianergicznego u chorych nie mających nigdy kontaktu z PCP.

*Stężenie kwasu glutaminowego w o.u.n.* Znane są sprzeczne doniesienia dotyczące obniżenia stężenia kwasu glutaminowego w tkance mózgowej osób ze schizofrenią [26, 42]. Bardziej szczegółowe badania, poszukujące zmian w szczególnie istotnych dla schizofrenii obszarach, donoszą o zmniejszonej koncentracji aminokwasu w korze przedczołowej i hipokampie [45]. Dodatkowo w hipokampie zauważono wzrost stężenia N-acetyloasparaginoglutaminianu (NAAG), z którego powstaje kwas glutaminowy i N-acetyloasparaginian. NAAG ma właściwości antagonisty receptora NMDA, co ma dodatkowo pogłębiać dysfunkcję układu glutaminianergicznego. Enzymem, który działając na NAAG powoduje powstawanie kwasu glutaminowego jest karboksypeptydaza glutaminianowa II (GCP II). W schizofrenii zaobserwowano zmniejszenie aktywności tego enzymu w okolicy przedczołowej, skroniowej i hipokampie [3]. Przyczyna wymienionych zmian nie jest jasna.

*Zmiany receptorowe.* Większość badań gęstości receptora NMDA w schizofrenii nie wykazały istotnych różnic w porównaniu do osób zdrowych. Istnieją jednak dowody na znaczne zmniejszenie ilości połączeń w warstwie III kory mózgowej (szczególnie w okolicy czołowej i skroniowej), gdzie fizjologicznie receptor występuje w największej ilości [19]. Również budowa samego receptora może wykazywać u osób chorych pewną odmienność. Opisano względne zmniejszenie ilości podjednostki NR1 w hipokampie pacjentów ze schizofrenią [16, 29] i zwiększenie stężenia podjednostki NR2D w korze przedczołowej [3]. Receptor NMDA bez podjednostki NR1 traci swoje właściwości kanału, funkcja układu glutaminianergicznego w obrębie hipokampa może być upośledzona. Potwierdzają to badania na zwierzętach. Wyhodowano szczep myszy transgenicznych, u których ilość podjednostki NR1

wynosi ok. 5% wartości normalnych. Przejawiały one objawy nadaktywności, izolację społeczną i stereotypie, zmniejszające swe nasilenie po klozapinie (haloperidol nie poprawiał funkcjonowania socjalnego) [35]. Są doniesienia na temat zmniejszonej ekspresji genów dla podjednostek receptorów NMDA, AMPA i kainowego we wzgórzu, także spadku w tej okolicy wysycenia miejsc glicynowego i poliaminowego receptora NMDA [20]. Badania tkanki mózgowej szczurów dowiodły, że stan zmniejszonej transmisji NMDA-zależnej powoduje specyficzne zmiany morfologiczne, przypominające zmiany widywane w zakręcie obręczy [5], hipokampie [24, 43] i zakręcie hipokampa [43] u chorych na schizofrenię.

*Badania genetyczne.* W 2002 r. opisano gen G72 [11], znajdujący się na długim ramieniu chromosomu 13 (13q34), który wraz z genem DAAO (oksydazy D-aminokwasów, 12q24.1) ma bezpośredni związek z przekazywaniem związanym z receptorem NMDA, a pewne odmiany tych genów, szczególnie występujące jednocześnie powodują wzrost ryzyka związanego z zachorowaniem na schizofrenię. Kolejne dwa geny: dysbindyny (6p22.3) i neureguliny I (8p21) również mają wpływ na podatność na tę psychozę i podejrzewa się, że działanie ich związane jest również z receptorem NMDA [12].

## WNIOSKI

Przytoczone informacje potwierdzają udział układu glutaminianergicznego w etiopatogenezie schizofrenii. Szczególnie istotna rola przypada w tej chorobie receptorowi NMDA. Zaburzenia dotyczą funkcji, budowy i ekspresji tego i innych receptorów związanych z kwasem glutaminowym. Nie należy zapominać przy tym, że układ glutaminianergiczny posiada liczne połączenia z neuronami dopaminergicznymi i GABA-ergicznymi. Wszystkie te układy neurotransmisyjne pozostają ze sobą w ścisłym związku, zmiany w obrębie jednego nie pozostają bez wpływu

na funkcję innych. Praktycznym skutkiem prowadzonych w tym zakresie badań mają być nowe strategie i środki terapeutyczne. Dotychczas podjęto badania nad stosowaniem glicyny, D-seryny i D-cykloseryny. Są to substancje modulujące pracę receptora NMDA, niezbędne do jego prawidłowego funkcjonowania. Rezultaty tych projektów badawczych są zachęcające.

## PIŚMIENNICTWO

1. Akbarian S, Smith MA, Jones EG. Editing for an AMPA receptor subunit RNA in prefrontal cortex and striatum in Alzheimer's disease, Huntington's disease and schizophrenia. *Brain Res* 1995; 20; 699: 297–304.
2. Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, Tafazzoli A, Trinh D, Hetrick WP, Potkin SG, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jones EG. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258–66.
3. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr, Jones EG. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258–66.
4. Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 1081–4.
5. Benes FM, Davidson J, Bird ED. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 31–5.
6. Ben-Menachem E. Topiramate: current status and therapeutic potential. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1085–92.
7. 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: 272–6.
8. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 237–60.
9. Castellano C, Cestari V, Ciamei A. NMDA receptors and learning and memory processes. *Curr Drug Targets* 2001; 2: 273–83.
10. Chapman AG. Glutamate and epilepsy. *J Nutr* 2000; 130 (Supl 4S): 1043–5.
11. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, i wsp. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 15 (99): 13675–80.
12. Cloninger CR. The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 15 (99): 13365–7.
13. Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Rev Psychiatry* 1996; 3: 241–53.
14. Danysz W, Zajączkowski W, Parsons CG. Modulation of learning processes of ionotropic glutamate receptor ligands. *Behav Pharmacol* 1992; 6: 455–74.
15. Davis KM, Wu JY. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *J Biomed Sci* 2001; 8: 7–19.
16. Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1141–9.
17. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997; 27: 157–68.
18. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367–77.
19. 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.
20. Ibrahim HM, Hogg AJ Jr, Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1811–23.
21. Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301–8.
22. Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987; 9: 12–35.



23. Jentsch J, Roth R. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1999; 20: 201–25.
24. Jeste D, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1019–24.
25. Karp HN, Kaufman ND, Anand SK. Phencyclidine poisoning in young children. *J Pediatr* 1980; 97: 1006–9.
26. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmuller B. Low cerebrospinal fluid and brain glutamate in schizophrenia patients and a new hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20: 379–82.
27. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacol* 2001; 25: 455–67.
28. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1995; 13: 9–19.
29. Law AJ, Deakin JF. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 2001; 12: 2971–4.
30. Loopuijt LD, Schmidt WJ. The role of NMDA receptors in the slow neuronal degeneration of Parkinson's disease. *Amino Acids* 1998; 14: 17–23.
31. Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenomimetic drug – Sernyl. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 363–9.
32. Martin LJ, Al-Abdulla NA, Brambrink AM, Kirsch JR, Sieber FE, Portera-Cailliau C. Neurodegeneration in excitotoxicity, global cerebral ischemia, and target deprivation: A perspective on the contributions of apoptosis and necrosis. *Brain Res Bull* 1998; 46: 281–309.
33. McCarron MM, Schulze BW, Thompson GA, Conder MC, Goetz WA. Acute phencyclidine intoxication: incidence of clinical findings in 1000 cases. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 237–48.
34. Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci* 1997; 17: 2921–7.
35. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH. Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 1999; 98: 427–36.
36. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baundry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, AP-5. *Nature* 1986; 319: 774–6.
37. Newmeyer JA. The epidemiology of PCP use in the late 1970s. *J Psychedel Drugs* 1980; 12: 211–7.
38. Nowicka D, Skangiel-Kramska J. Molekularne podstawy uczenia się i pamięci – udział receptora NMDA w utrwalaniu połączeń synaptycznych. *Psychologia-Etiologia-Genetyka* 2000; 1: 61–74.
39. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 523–33.
40. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 578–80.
41. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 71–8.
42. Perry TL. Normal cerebrospinal and brain glutamate levels in schizophrenia do not support the hypothesis of glutamatergic neuronal dysfunction. *Neurosci Lett* 1982; 28: 81–5.
43. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz RFA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604–12.
44. Tsai G, Gastfriend DR, Coyle JT. The glutamatergic basis of human alcoholism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 332–40.
45. Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, Coyle JT. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brain. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 829–36.
46. Tsai G, van Kammen DP, Chen S, Kelley ME, Grier A, Coyle JT. Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 667–74.
47. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 165–79.

48. Vajda FJ. Neuroprotection and neurodegenerative disease. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 4–8.
49. Verma, Moghaddam B. NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 1996; 16: 373–9.
50. Wafford KA, Kathoria M, Bain CJ, Marshall G, Le Bourdelles B, Kemp JA, Whiting PJ. Identification of amino acids in the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit that contribute to the glycine binding site. *Mol Pharmacol* 1995; 47: 374–80.
51. Yesavage JA, Freeman AM III. Acute phencyclidine intoxication: psychopathology and prognosis. *J Clin Psychiatry* 1978; 44: 664–72.
52. Zeron MM, Hansson O, Chen N, Wellington CL, Leavitt BR, Brundin P, Hayden MR, Raymond LA. Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease. *Neuron* 2002; 33: 849–60.

*Adres: Dr Dominik Strzelecki, II Klinika Psychiatryczna Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. (42) 6783608*