

Czy osoczowe stężenia glicyny mogą być czynnikiem rokowniczym skuteczności jej stosowania u chorych na schizofrenię?

Could we use a serum level of glycine as a prognostic factor of its efficacy in schizophrenic patients?

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Centralnego Szpitala Klinicznego UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

Summary

Glutamatergic system – the main excitatory brain system is involved in the pathophysiology of schizophrenia. The ionotropic glutamatergic NMDA receptor participates in mechanisms of controlling neurotransmitter systems such as the dopaminergic, noradrenergic, serotonergic ones and plays an important role in cognitive functioning. Glycine is a natural coagonist of the NMDA receptor and according to the hypoNMDA hypothesis treatment with its high doses (max. 60g orally per day) can improve symptomatology of schizophrenia e.g. negative symptoms and cognitive functions.

Aim. If there is a correlation between plasma levels (before and after using glycine) and severity of symptoms (at the first and last assessment), then low baseline plasma concentrations could be an indication for choosing glycine in treatment, moreover a useful prognosing tool and finally a support of glutamatergic hypothesis of schizophrenia.

Methods. 28 patients with a diagnosis of schizophrenia according to ICD-10 diagnostic criteria (Table 1) in stable clinical condition and antipsychotic medication (typical and atypical agents) for min. 3 months, had completed a 6 week, prospective and open label study (32 patients enrolled). Between 2 visits patients received glycine in high oral doses (0.8 g/kg/day). Before and afterwards the glycine treatment, psychiatric and cognitive function examination was performed based on PANSS, Trail making test (TMT), Stroop test and Wisconsin card sorting test (WCST). In parallel glycine plasma levels were assessed.

Results. There was a significant reduction in positive, negative, general psychopathology and total PANSS score during the study (Table 2). Also cognitive parameters significantly improved during 6 weeks of glycine use. Serum levels of glycine were markedly higher at the end of our project, but only improvement in part 2 of TMT correlates with changes in aminoacid serum concentrations ($p=0.02$).

Conclusions. Our results suggest that augmentation of antipsychotic treatment (typical and atypical neuroleptics) with glycine can have a positive influence on schizophrenic symptoms there in cognitive dysfunction, but glycine plasma levels were not a useful predictor of recovery in our patients. Correlation between improvement in performance of TMT and serum level increase suggests that glycine and NMDA receptor can be involved in psychopathology of schizophrenia and cognitive functioning e.g. working memory

Słowa klucze: schizofrenia, glicyna, NMDA

Key word: schizophrenia, glycine, NMDA

Wstęp

Układ glutaminianergiczny jest największym pobudzającym układem ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.). Wraz z hamującym układem GABA odpowiada za przekazywanie i modulowanie większości impulsów w mózgu, również przewodnictwa dopaminergicznego. W ostatnich latach mamy coraz więcej danych wspierających hipotezę o istotnej roli zaburzeń funkcji układu kwasu glutaminowego w schizofrenii, szczególnie zaś receptora NMDA [1, 2]. Substancje antagonistycznie działające na ten receptor, takie jak MK-801 i fencyklidyna, u chorych na schizofrenię powodują pogorszenie stanu psychicznego [3], a u osób zdrowych mogą wywołać psychozę o obrazie klinicznym podobnym do schizofrenii [4]. Obecność objawów negatywnych jest swoista dla intoksykacji antagonistami NMDA, nie występuje natomiast podczas używania amfetaminy czy innych substancji psychoaktywnych. Na podstawie tych obserwacji założono, że nasilenie przewodnictwa glutaminianergicznego może spowodować poprawę w zakresie symptomatologii schizofrenii. Dostępne jest dość bogate piśmiennictwo w tym zakresie, dotyczące głównie stosowania koagonistów receptora NMDA (glicyny czy substancji o podobnych właściwościach, takich jak D-seryna, D-cykloseryna i D-alanina) lub inhibitorów transportera glicynowego GlyT-1 (sarkozyna) [5, 6, 7]. Wyniki tych badań, choć niejednoznaczne, w większości wskazują na korzystny efekt działania tych substancji stosowanych jako augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego, szczególnie w zakresie objawów negatywnych i kognitywnych. W metaanalizie obejmującej większość opublikowanych badań poprawę uzyskaną w zakresie objawów negatywnych oceniono na umiarkowaną [8]. Poprawa dotycząca objawów kognitywnych osiągnęła poziom trendu statystycznego. Celem opisanego poniżej badania jest ocena, czy stężenia osoczowe glicyny korelują z nasileniem objawów schizofrenii (ocenianych na podstawie podskali objawów negatywnych, pozytywnych i całkowitej punktacji w PANSS) i czy zmiana stężeń glicyny wskutek stosowania wysokich doustnych dawek tej substancji odpowiada poprawie obserwowanej klinicznie. Wcześniejsze badania nie dają jednoznacznej odpowiedzi na te pytania [9, 10, 11].

Grupa badana

Do prospektywnego badania typu otwartego zakwalifikowano 32 chorych na schizofrenię (wg ICD-10) z dominującymi objawami negatywnymi (średnio 25,69 punktu w podskali objawów negatywnych PANSS). 29 osób uczestniczyło w projekcie do końca oraz miało wykonane badania stężenia glicyny w surowicy – tej grupy 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 należy uznać za łagodne w zakresie objawów pozytywnych i psychopatologii ogólnej i umiarkowane w zakresie objawów negatywnych (tabela 2).

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

| Parametr | Średnia | Mediana | Zakres | SD |
|------------------------------|---------|---------|----------|------|
| Wiek (lata) | 32,32 | 29,50 | 20–50 | 8,82 |
| Czas trwania psychozy (lata) | 8,39 | 5,00 | 1,0–24,0 | 6,87 |
| Hospitalizacje | 2,28 | 2,00 | 0,0–6,0 | 1,46 |

7 pacjentów przyjmowało klasyczne leki przeciwpsychotyczne (KN) (perazynę 2 osoby, sulpiryd 2, zuklopentiksol 1 osoba, flupentiksol 1, perfenazynę 1), 15 – leki II generacji (LPIIG) (olanzapinę 7 osób, risperidon 6, klozapinę 2 osoby), pozostałych 7 chorych – leki z obu grup jednocześnie (olanzapinę + sulpiryd 3 osoby, olanzapinę + flupentiksol 2 osoby oraz olanzapinę + perfenazynę, risperidon + haloperidol – po jednej osobie).

Najważniejszym kryterium kwalifikacyjnym (prócz odpowiedniej diagnozy psychiatrycznej) był stabilny stan psychiczny chorych oraz nie zmieniane przynajmniej przez 3 miesiące leczenie przeciwpsychotyczne (KN i/lub LPIIG), co ustalano na podstawie dokumentacji medycznej. Przez 6 tygodni pacjenci przyjmowali glicynę doustnie w dawce 0,8 g/kg masy ciała/na dobę/3 dawki. Badania stężenia glicyny w osoczu przeprowadzano dwukrotnie – przed rozpoczęciem stosowania glicyny oraz po 6 tygodniach jej podawania. Równolegle badano pacjentów psychiatrycznie z zastosowaniem skali PANSS, w tym podskali objawów negatywnych. Wśród osób, które nie ukończyły badania (3 kobiety), jedna została wycofana ze względu na spontaniczne pogorszenie się (nasilenie objawów zespołu paranoidalnego) po pierwszym spotkaniu konsultacyjnym, przed rozpoczęciem leczenia glicyną. Druga pacjentka po włączeniu glicyny skarżyła się na silne wymioty, trzecia po kilku dawkach glicyny zaczęła odczuwać nadmierną sedację.

Metoda

Psychologiczne narzędzia zastosowane do oceny funkcji poznawczych

Używano narzędzi powszechnie stosowanych do 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 (kolor, liczba, 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 ze 128 kartą z kolei. Odnotowuje się liczbę wykonanych serii (im lepszy proces planowania i wnioskowania, tym więcej serii), błędów

perseweracyjnych (świadczą o trudnościach w utrzymaniu się prawidłowego kryterium i przy przełączaniu się na nowe, a odzwierciedlają zaburzenia pamięci operacyjnej) i nieperseweracyjnych (pochodna zaburzeń uwagi). W badaniu stosowano wersję komputerową opracowaną przez Heaton.

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 koordynację wzrokowo-przestrzenną. W obu przypadkach mierzy się czas wykonania badania oraz jego prawidłowość (liczba i jakość 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 za błędne. W wersji rozszerzonej wprowadza się zadanie dodatkowe, polegające na nazywaniu kolorów różnobarwnych prostokątów. Do analizy wykorzystuje się czas wykonania badania i liczbę błędów.

Preparat glicyny – metoda oznaczania jego stężenia 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 pół szklanki wody lub soku pomarańczowego trzy razy dziennie).

Stężenie glicyny oznaczano z wykorzystaniem wysokorozdzielczej chromatografii cieczowej. Zestaw do chromatografii składa się z 2 pomp z tłumikiem pulsacji (RF-535) oraz integratora (RF-530). Do rozdzielu 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 odbywał się w temperaturze 35°C. Próbkę nanoszono za pomocą automatycznego dozownika z zainstalowaną pętlą o pojemności 20 µl. Pomiar 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, z zastosowaniem OPA/3MPA (0-ftaldialdehyd/kwas 3-merkaptopropionowy) przesącz nie mający białek poddawany był dwustopniowej derywacji, podobnie jak standard glicyny o stężeniu $10\text{ pM}/20\text{ }\mu\text{l}$. Stężenie badanych próbek wyliczono za pomocą 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, podczas pierwszej i drugiej wizyty, robiono standardowe badania krwi (morfologia, badania biochemiczne, stężenia elektrolitów) oraz elektrokardiogram.

Metody statystyczne: normalność rozkładów sprawdzono za pomocą testu Shapiro–Wilka, do oceny zmian parametrów stosowano test rangowanych znaków Wilcoxon, a do określenia korelacji – test U Manna–Whitneya.

Wyniki

Stężenie glicyny w osoczu podczas badania wzrosło istotnie, średnio o około 156% ($p < 0,001$; tabela 2 na następnej stronie). Nasilenie objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnej psychopatologii, jak również sumaryczne nasilenie objawów wyrażone całkowitą punktacją PANSS zmieniło się podczas stosowania glicyny istotnie. Zmniejszenie się nasilenia objawów dotyczyło najwyraźniej symptomatologii negatywnej, choć efekt był niewielki (zmiana o 16,1%). Podczas drugiej wizyty pacjenci znacznie lepiej radzili sobie z wykonywaniem zadań służących do oceny funkcjonowania poznawczego. W WCST potrzebowali mniej prób do ułożenia większej liczby kategorii ($p < 0,001$), popełniali mniej – co szczególnie istotne w ocenie pamięci operacyjnej – błędów perseweracyjnych ($p < 0,001$), ale też nieperseweracyjnych ($p < 0,01$). W obu częściach TMT ($p < 0,01$) oraz drugiej, zasadniczej części testu Stroopa ($p < 0,05$) potwierdzono istotnie lepsze parametry pamięci operacyjnej po okresie stosowania augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną. Kolejnym etapem analizy było stwierdzenie ewentualnej korelacji między stężeniami początkowymi, końcowymi i zmianą stężenia glicyny w osoczu a danymi dotyczącymi stanu psychicznego (PANSS) i funkcji poznawczych. Wykazano jedynie, że wzrost stężenia glicyny między oboma pomiarami koreluje ze zmniejszeniem się liczby błędów w drugiej części TMT ($p = 0,02$).

Analiza wyników badań hematologicznych, stężeń elektrolitów i parametrów biochemicznych nie wykazała istotnych odchyień od stanu prawidłowego u żadnego z pacjentów. Podobne obserwacje dotyczą wyników EKG.

Podsumowanie

Stosowanie glicyny, która będąc koagonistą receptora NMDA ma wpływ na przewodnictwo glutaminianergiczne, zyskało aprobatę Amerykańskiego oraz Polskiego

Tabela 2. Analiza średnich wartości stężeń glicyny w surowicy oraz parametrów stanu psychicznego pacjentów (PANSS, TMT, Test Stroopa, WCST) badanych podczas obu wizyt

| Parametr | Wizyta 1 | | Wizyta 2 | | Zmiana | | | p (Wilcoxon) |
|----------------------------|----------|-------|----------|-------|---------|-------|-------|-----------------|
| | Średnia | SD | Średnia | SD | Średnia | SD | % | |
| Gly [$\mu\text{mol/ml}$] | 0,125 | 0,032 | 0,321 | 0,154 | 0,196 | 0,140 | 156,5 | $p < 0,001$ |
| PANSS-P | 12,00 | 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 | $p < 0,001$ |
| Pers-Bł | 23,21 | 16,16 | 12,52 | 11,16 | -10,69 | 13,37 | -46,1 | $p < 0,001$ |
| Nonpers-Bł | 21,62 | 12,91 | 12,79 | 10,40 | -8,83 | 13,40 | -40,8 | $p < 0,01$ |
| WCST-kat | 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 | $p < 0,01$ |
| Stroop-1 [s] | 28,7 | 12,6 | 25,6 | 7,2 | -3,1 | 13,1 | -10,8 | n.s. |
| Stroop-2 [s] | 68,4 | 21,3 | 60,0 | 15,6 | -8,3 | 16,3 | -12,2 | $p < 0,05$ |

Gly – osoczowe stężenie glicyny, PANSS-P, PANSS-N, PANSS-G, PANSS-T – punktacja w podskalach objawów pozytywnych, negatywnych i psychopatologii ogólnej PANSS oraz całkowitej punktacji, Pers-Bł – liczba błędów perseweracyjnych WCST, Nonpers-Bł – liczba błędów nieperseweracyjnych w WCST, WCST-kat – liczba ukończonych kategorii w WCST, TMT-1 [s] TMT-2 [s] – czas wykonania testu łączenia punktów (części 1. 2.), TS-1 [s] TS-2 [s] – czas wykonania testu Stroopa (części 1. 2.), * – korelacja między wzrostem osoczowego stężenia glicyny a skróceniem czasu wykonania 2. części TMT ($p = 0,02$; U Manna-Whitneya)

Towarzystwa Psychiatrycznego w leczeniu schizofrenii (leczenie wspomagające skuteczność leków przeciwpsychotycznych). Badanie stężenia tego związku w surowicy byłoby wygodnym klinicznie markerem przydatności zastosowania glicyny w konkretnych sytuacjach klinicznych. Na tej podstawie również pacjent mógłby otrzymać wstępną informację o zasadności stosowania glicyny. Wyniki naszego badania nie dają podstaw do takiego postępowania, choć warto podkreślić, że grupa badana nie była duża i uwzględniać to przy interpretacji wyników. Nasilenie objawów psychopatologicznych, podobnie jak parametry uzyskiwane w testach funkcji poznawczych w początkowym okresie badania, nie wykazują związku ze stężeniami glicyny w osoczu w tym czasie. W niektórych badaniach zaobserwowano niskie stężenia tego aminokwasu u pacjentów z nasilonymi objawami negatywnymi [9, 12].

Stężenia podczas wizyty końcowej, jakkolwiek wyższe, nie korelowały w badanej grupie pacjentów z poprawą w zakresie objawów negatywnych, pozytywnych, ogólnej psychopatologii czy całkowitej punktacji w skali PANSS. Wykazana zależność między wzrostem stężenia glicyny a zmniejszeniem się liczby błędów w drugiej części TMT ($p = 0,02$), jakkolwiek może wspierać hipotezę zakładającą wpływ układu glutamina-

nergicznego na funkcjonowanie pamięci operacyjnej i innych funkcji poznawczych, nie ma istotnej wartości praktycznej – kluczowe dane uzyskano na końcu badania.

Przydatność oznaczania stężenia glicyny w surowicy jako ewentualnego czynnika prognostycznego diskutowana była w piśmiennictwie wcześniej. Uzyskane przez nas wyniki pomiarów stężenia odpowiadają opisywanym w innych pracach [10], choć niektóre opisy sygnalizują występowanie dużo wyższych stężeń glicyny wskutek stosowania wysokich dawek w formie doustnej – nawet do ok. 1,4 $\mu\text{mol/ml}$ w 6. tygodniu augmentacji [11]. Ze względu na słabe właściwości farmakokinetyczne glicyny, która słabo przechodzi przez barierę krew-mózg, wymagane są wysokie dawki aminokwasu w leczeniu drogą doustną. Wydaje się, że bardziej adekwatne z tego powodu byłoby oznaczanie stężenia glicyny w płynie mózgowo-rdzeniowym (co wykonali u kilku pacjentów D'Souza i wsp. [10], lecz w praktyce jest to raczej nie do zaakceptowania) lub w istotnych dla patogenezy schizofrenii obszarach mózgu metodami obrazowymi, jak np. spektroskopia rezonansu magnetycznego. Wykorzystując dokładniejsze metody, oznaczanie stężeń glicyny mogłoby mieć również większą przydatność prognostyczną i kliniczną, np. ułatwiałoby wydzielenie grupy pacjentów, u których stężenia glicyny są niskie, a intensyfikacja transmisji związanej z glutaminianergicznym receptorem NMDA mogłaby skutkować poprawą stanu psychicznego.

Wnioski

Glicyna może korzystnie wpływać na symptomatologię schizofrenii, na co wskazują wyniki w skali PANSS oraz testach funkcji poznawczych, natomiast pomiary jej stężeń w surowicy nie pozwalają na bezpośrednią ocenę nasilenia objawów czy uzyskanej poprawy. Ponadto początkowe stężenia glicyny w surowicy nie sprawdziły się jako czynnik rokowniczy uzyskanej poprawy podczas augmentacji glicyną leków przeciwpsychotycznych.

Являются ли концентрации глицина в плазме возможным фактором прогноза эффективности его применения у больных шизофренией?

Содержание

Глицин является некомпетиционным коагонистом рецептора NMDA ионотропного рецептора глутаминэргической системы. В многочисленных исследованиях показано его положительное влияние на первичные негативные симптомы шизофрении. Основная исследовательская гипотеза предполагает существование связи между негативными симптомами шизофрении и концентрацией глицина в плазме.

Задание. Проведение исследования зависимости между начальным уровнем глицина в плазме и изменением этого уровня с усилением симптомов шизофрении, оцениваемых шкалой позитивных и негативных симптомов (ШПИНС) и избранных мнестических функций, в результате применения глицина в дозе 0,8 г/кг м.п./сутки per os как аргументация проводимого антипсихотического лечения.

Метод. Группа 29 больных шизофренией с доминирующими негативными симптомами закончила 6-недельное проспективное исследование открытого типа, во время которого пациентам вводили внутрь глицин в дозе 60 г/сутки. В начале и в конце исследований проведены измерения концентрации глицина в плазме, а также проведена оценка утяжеления симптомов шизофрении по шкале ШПИНС, а также познавательных функций (Тест сортировки карт Висконсин, Тест соединения пунктов и Тест Штупа).

Результаты. Полученные данные 2 визитов – перед и после 6 недель приема больными глицина следует, что нет существенной зависимости между результатами, полученными в шкале ШПИНС (в подшкале позитивных, негативных симптомов, общей психопатологии и полной пунктации) и концентрации глицина в плазме. Существенная корреляция отмечена между приростом концентрации глицина и уменьшением числа ошибок во второй части теста соединения пунктов (TMT, $p = 0,02$).

Выводы. Глицин в примененной дозе может положительно влиять на симптомы шизофрении, на что указывают результаты в шкале и подшкале позитивных и негативных симптомов. Измерения концентраций в плазме не позволяют, с другой стороны, на непосредственную оценку утяжеления болезненных симптомов, или полученного улучшения. Начальные концентрации глицина в плазме не могут быть также прогностическим фактором полученного улучшения симптомов болезни во время применения глицина как аргументации антипсихотического лечения.

Können Glyzinkonzentrationen im Plasma prognostischer Faktor der Wirksamkeit ihrer Anwendung bei Schizophrenkranken sein?

Zusammenfassung

Glyzin ist ein Koagonist des NMDA-Rezeptors, eines ionotropen Rezeptors des glutamatergen Systems. In zahlreichen Studien wurde der günstige Einfluss auf die negativen Ursymptome in der Schizophrenie gezeigt. Die wissenschaftliche Haupthypothese spricht von der Annahme, dass es einen Zusammenhang zwischen den negativen Symptomen und der Glyzinkonzentration im Plasma gibt.

Ziel. Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Glyzinkonzentration im Plasma, der Veränderung dieser Konzentration und der Intensität der Schizophreniesymptome, die nach der PANSS-Skala beurteilt wurden, und der ausgewählten kognitiven Funktionen nach der Anwendung von Glyzin in der Dosis 0,8 g/kg Gesamtmasse/Tag *per os* als Begründung der bisherigen psychiatrischen Behandlung.

Methode. 29 Personen mit der Diagnose Schizophrenie mit den herrschenden negativen Symptomen haben eine 6-wöchige prospektive offene Studie abgeschlossen, in der den Patienten oral Glyzin eingereicht wurde (bis 60 g/Tag). Am Anfang und am Ende der Studie wurde die Glyzinkonzentration im Plasma gemessen und die Intensität der Schizophreniesymptome mit der PANSS – Skala beurteilt. Die kognitiven Funktionen wurden mit dem Wisconsin-Card-Sorting-Test, TMT-Test und Stroop Test) beurteilt.

Ergebnisse. Aus den Angaben, die bei 2 Settings erzielt wurden – vor und nach 6 Wochen Anwendung von Glyzin – geht hervor, dass es keine signifikante Abhängigkeit zwischen den Ergebnissen der PANSS-Skala (Unterskala der positiven, negativen Symptomen, allgemeine Psychopathologie und Gesamtscore) und der Glyzinkonzentration im Plasma gibt. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen der Steigerung der Glyzinkonzentration und der Senkung der Fehler im zweiten Teil des TMT-Tests (TMT, $p = 0,02$).

Schlussfolgerungen. Glyzin in der angewandten Dosis kann einen günstigen Einfluss auf die Symptome der Schizophrenie haben, worauf die Ergebnisse der PANSS-Skala und ihrer Unterskalen hinweisen. Die Messungen ihrer Konzentration im Serum erlauben nicht, direkt die Intensität der Symptome oder erzielte Verbesserung zu beurteilen. Die Glyzinkonzentrationen im Serum können auch nicht ein prognostischer Faktor der erzielten symptomatischen Verbesserung während der Anwendung von Glyzin sein als Begründung der Behandlung.

Est-ce que la concentration de glycine dans le sérum peut-être le facteur de pronostic pour son efficacité dans la schizophrénie ?

Résumé

La glycine est un coagoniste du récepteur NMDA, récepteur ionotropique du système glutamérgique. Plusieurs recherches soulignent son effet très favorable sur les symptômes négatifs

de la schizophrénie. Notre hypothèse admet la corrélation des symptômes négatifs de la schizophrénie et de la concentration de glycine dans le sérum.

Objectif. Étudier la corrélation de la concentration initiale de glycine dans le sérum, du changement de cette concentration et de l'intensité des symptômes de la schizophrénie estimés par l'échelle PANSS ainsi que de certaines fonctions cognitives après la dose de 0,8 g/kg par jour.

Méthode. On examine 29 schizophrènes avec les symptômes négatifs, traités de la glycine (dose du jour montant jusqu'à 60 g). Au début et à la fin de cette thérapie on mesure la concentration de la glycine dans le sérum et on analyse l'intensité des symptômes avec l'échelle PANSS ainsi que les fonctions cognitives avec TMT (Trail making test), Stroop test, WCST (Wisconsin card sorting test).

Résultats. Les données obtenues avant cette thérapie de la glycine et après 6 semaines de son application on ne trouve pas de corrélation de l'échelle PANSS (sous-échelles des symptômes positifs, négatifs, psychopathologie générale et la somme totale des points) et de la concentration de la glycine dans le sérum. On note seulement la corrélation de l'accroissement de la concentration de la glycine et de la diminution du nombre des erreurs dans la partie deuxième du TMT ($p=0,02$).

Conclusions. La glycine peut influencer favorablement sur les symptômes de la schizophrénie ; on voit cela dans les résultats de l'échelle PANSS et de ses sous-échelles mais sa concentration dans le sérum ne permet pas d'estimer directement l'intensité des symptômes ou son effet pronostic.

Piśmiennictwo

1. Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. *Network interactions in schizophrenia – therapeutic implications*. Brain Res. Brain Res. Rev. 2000; 31: 342–349.
2. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. *NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 1999; 33: 523–533.
3. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. *Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia*. Neuropsychopharmacol. 1995; 13: 9–19.
4. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. *Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers*. Neuropsychopharmacol. 2001; 25: 455–467.
5. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Rola zaburzeń funkcji układu glutaminianergicznego w patogenezie schizofrenii*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2004; 1: 4–11.
6. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Glicyna i jej znaczenie w terapii schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2003; 12: 193–200.
7. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Transportery glicyny – potencjalny cel interwencji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2006; 15: 117–120.
8. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. *Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. Schizophr. Res. 2005; 72: 225–234.
9. Neeman G, Blanaru M, Bloch B, Kremer I, Ermilov M, Javitt DC, Heresco-Levy U. *Relation of plasma glycine, serine, and homocysteine levels to schizophrenia symptoms and medication type*. Am. J. Psychiatry 2005; 162: 1738–1740.
10. D'Souza DC, Gil R, Cassello K, Morrissey K, Abi-Saab D, White J i in. *IV glycine and oral D-cycloserine effects on plasma and CSF amino acids in healthy humans*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 450–462.
11. Leiderman E, Zylberman I, Zuckin SR, Cooper TB, Javitt DC. *Preliminary investigation of high-dose oral glycine on serum levels and negative symptoms in schizophrenia: an open-label trial*. Biol. Psychiatry 1996; 39: 213–215.
12. Sumiyoshi T, Anil Elif A, Yin D, Jayathialke K, Lee M, Meltzer HY. *Plasma glycine and serine levels in schizophrenia compared to normal controls and major depression: relation to negative symptoms*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2004; 7: 1–7.

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: Dominik Strzelecki
Klinika Zaburzeń Afektywnych
i Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego
Centralny Szpital Kliniczny
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 27.10.2009
Zrecenzowano: 26.11.2009
Otrzymano po poprawie: 21.01.2010
Przyjęto do druku: 5.02.2010