

Jolanta Rabe-Jabłońska<sup>1</sup>, Dominik Strzelecki<sup>2</sup>

**Zmiana nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych oraz psychopatologii ogólnej (PANSS) u chorych na schizofrenię po 6 tygodniach augmentacji terapii lekami przeciwpsychotycznymi – glicyną lub donepezilem**

Change of severity of positive, negative symptoms and general psychopathology (PANSS) in schizophrenics after 6 weeks augmentation of antipsychotics therapy with glycine or donepezil

<sup>1</sup> Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jolanta Rabe-Jabłońska

<sup>2</sup> Rezydent w Centralnym Szpitalu Klinicznym UM w Łodzi. Kierownik: lek. med. Wojciech Bieńkiewicz

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 675 73 71.

*Praca finansowana z grantu badań statutowych UM w Łodzi – 503-140-2*

*The study was supported by internal grant of the Medical University of Lodz – 503-140-2*

**Streszczenie**

W etiopatogenezie schizofrenii kluczową rolę odgrywa układ dopaminergiczny, ale swój udział mają także układ serotoninerdyczny i glutaminianergiczny oraz neurony cholinergiczne. Donepezil jest mieszanym inhibitorem acetylocholinesterazy selektywnie hamującym raczej acetylocholinesterazę. Przegląd badań, w których do augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego stosowano donepezil, nie dostarcza jasnych informacji na temat efektów takiego postępowania w zakresie zmiany punktacji w podskalach PANSS. Zgodnie z założeniami hipoglutaminianergicznej hipotezy schizofrenii stymulowano transmisję w obrębie tego układu. Do jego pobudzenia poprzez receptor NMDA stosowano m.in. glicynę – aminokwas o najprostszej budowie i szerokim rozpowszechnieniu, podstawowy przekaźnik neuronów glicynergicznych, zaliczany do klasy I neurotransmiterów, pełniący ponadto funkcję koagonisty i modulatora, m.in. w obrębie układu glutaminianergicznego. W 2005 r. ukazała się metaanaliza badań, z której wynika, że glicyna i D-seryna istotnie zmniejszają nasilenie objawów negatywnych. **Celem** badania było ustalenie, czy dołączenie przez okres 6 tygodni glicyny lub donepezilu do dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego w sposób istotny statystycznie wpływa na zmianę nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych, ogólnej psychopatologii u pacjentów w stabilnym okresie choroby. Badaniu poddano grupę 62 osób w wieku 18-55 lat, chorych na schizofrenię paranoidalną (DSM-IV), w stanie psychicznym ustabilizowanym od co najmniej pół roku, bez zmiany w tym czasie rodzaju i dawki leku przeciwpsychotycznego. Zastosowano następujące metody: 1) potwierdzenie stabilizacji stanu psychicznego oraz stałej farmakoterapii przez wymagany okres na podstawie analizy dokumentacji medycznej, wywiadu i oceny aktualnego stanu; 2) augmentacja dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego przez dodanie donepezilu lub glicyny oraz 3) ocena nasilenia objawów negatywnych, pozytywnych i psychopatologii ogólnej (PANSS) przed i po 6 tygodniach augmentacji donepezilem lub glicyną i występowania objawów niepożądanych. **Wyniki:** Istotne statystycznie różnice uzyskano po 6 tygodniach w grupie leczonych lekami przeciw-

psychotycznymi oraz glicyną (przede wszystkim w zakresie objawów negatywnych i psychopatologii ogólnej, mniejsze w zakresie objawów pozytywnych), natomiast w grupie leczonej dodatkowo donepezilem nie stwierdzono takich różnic.

**Słowa kluczowe:** schizofrenia, leczenie przeciwpsychotyczne, augmentacja, glicyna, donepezil

## Summary

In aetiopathogenesis of schizophrenia the key role is played by dopaminergic, but also serotonergic, glutamatergic systems as well as cholinergic neurons. Donepezil is a mixed inhibitor of acetylcholinesterase, selectively inhibiting acetylcholinesterase. A review of the studies, in which donepezil was used for augmentation of antipsychotic treatment does not provide explicit information on the effects of such procedures within a change of scores on PANSS. Pursuant to the assumptions of hypoglutamatergic hypothesis of schizophrenia, the transmission was stimulated within this system. To its stimulation through NMDA receptor among others glycine was used, i.e. prevalent amino acid of the simplest structure, the basic transmitter of glycinergic neurons counted among class I – neurotransmitters, additionally functioning as a coagonist and modulator, also within the glutamatergic system. In 2005 a meta-analysis of studies appeared, from which it results that glycine and D-serine significantly decrease the severity of negative symptoms. The **study was aimed** at establishing whether or not adjunctive glycine or donepezil applied for 6 weeks with antipsychotic treatment statistically significantly affect a change in the severity of positive symptoms, negative symptoms, general psychopathology in patients at a stable period of the disease. Subjected to the study was a group of 62 patients aged 18-55 years, suffering from paranoid schizophrenia (DSM-IV) at the mental condition stabilised for at least half a year, without a change in the type and dose of antipsychotic drug at that time. The following methods were used: 1) confirmation of stabilisation of the mental condition and stable pharmacotherapy for the required period according to analysis of medical documentation, interview and evaluation of the current status; 2) augmentation of the hitherto applied antipsychotic treatment by adding donepezil or glycine and 3) evaluation of the severity of negative symptoms, positive symptoms and general psychopathology (PANSS) before and after 6 week augmentation by donepezil or glycine and occurrence of adverse symptoms. **Results:** Statistically significant differences were obtained after 6 weeks in a group treated with antipsychotic drugs and glycine (primarily within negative symptoms and general psychopathology, less within positive symptoms), whereas in the group additionally treated with donepezil no such differences were found.

**Key words:** schizophrenia, antipsychotics therapy, augmentation, glycine, donepezil

Powszechnie wiadomo, że w etiopatogenezie schizofrenii kluczową rolę odgrywa układ dopaminergiczny, jednak wiele badań wskazuje na udział innych układów neuroprzekaźnikowych: serotonergicznego, glutaminianergicznego, a także neuronów cholinergicznyc<sup>(1,2)</sup>. W badaniach przeprowadzonych *post mortem* zaobserwowano korelację pomiędzy spadkiem stężenia mózgowej acetylocholinesterazy a nasileniem zaburzeń poznawczych w schizofrenii *ante mortem*<sup>(3-5)</sup>. Wydaje się, że subtelne zmiany w zakresie funkcji cholinergicznyc<sup>(6-8)</sup> mogą uczestniczyć w powstaniu zaburzeń poznawczych u chorych na schizofrenię. Stwierdzono, że liczba receptorów muskarynowyc<sup>(6-8)</sup>, niezwykle ważna dla realizacji takich funkcji hipokampa, jak uczenie się i procesy pamięciowe, jest wyraźnie obniżona w mózgach cierpiącyc<sup>(6-8)</sup>. Wiadomo też, że podanie antagonistów muskarynowyc<sup>(6-8)</sup>, np. skopolaminy czy atropiny, powoduje wystąpienie zaburzeń pamię-

Admittedly, in aetiopathogenesis of schizophrenia a key role is played by the dopaminergic system, yet many studies point to the contribution of other neurotransmitting systems: serotonergic, glutamatergic, as well as cholinergic neurons<sup>(1,2)</sup>. A correlation was found in *post mortem* studies between the decrease in the cerebral concentration of acetylcholinesterase and severity of cognitive disorders in schizophrenia *ante mortem*<sup>(3-5)</sup>. It seems that subtle changes within cholinergic functions may contribute to the development of cognitive disorders in schizophrenic patients. The number of muscarinic receptors, extremely important for accomplishment of such hippocampal functions as learning and memory processes, was found to be clearly decreased in the brains of schizophrenic patients<sup>(6-8)</sup>. In addition the administration of muscarinic antagonists, such as scopolamine or atrophin, is known to cause memory disorders in the animal model of stud-

ci w zwierzęcym modelu badań, a także u zdrowych ochotników, które podobne są do tych występujących w przebiegu schizofrenii<sup>(9-11)</sup>. Uszkodzenie pamięci wyżej wymienionymi lekami może zostać zniwelowane poprzez podanie inhibitorów acetylocholinesterazy<sup>(12-14)</sup>. Istnieją również dowody, pochodzące z badań na zwierzętach, świadczące o istotnej roli receptora muskarynowego w procesach uwagi<sup>(15-17)</sup>. Stymulacja receptora nikotynowego może powodować wzrost pobudzenia, poprawiać uwagę i zmniejszać korzystnie niektóre funkcje poznawcze, przejściowo normalizować deficyt sensorycznego bramkowania, a także specyficzne zaburzenia płynnego ruchu gałek ocznych u chorych na schizofrenię<sup>(18,19)</sup>. Wykazano, że w schizofrenii dochodzi do redukcji liczby receptorów nikotynowych, szczególnie w hipokampie<sup>(20,21)</sup>. Leczenie antagonistami receptora nikotynowego blokuje habituację odpowiedzi wywołanych potencjałów słuchowych<sup>(22)</sup>. Dostarczanie nikotyny podczas palenia papierosów wydaje się zmniejszać uszkodzenie poznawcze u chorych na schizofrenię, a być może, jak wynika z niedawno przeprowadzonych badań, opóźnić rozwój choroby, zmniejszając nasilenie objawów I epizodu<sup>(18,23)</sup>. Wyniki te pozwalają założyć, że zwiększenie cholinergicznego aktywności receptorów muskarynowych i nikotynowych może nasilać uszkodzenie funkcji poznawczych skojarzonych ze schizofrenią.

Donepezil jest mieszanym inhibitorem acetylocholinesterazy selektywnie hamującym raczej acetylocholinesterazę niż butylocholinesterazę, co sprawia, że wywołuje mniej objawów niepożądanych niż inny inhibitor – takryna, można go podawać raz dziennie, w związku z czym wydaje się optymalnym wyborem dla wzmocnienia antypsychotycznej farmakoterapii w celu uzyskania większej poprawy w zakresie objawów negatywnych oraz funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię.

Przegląd badań wskazuje, że ciągle nie ma jasności, jakie są rezultaty takiego leczenia schizofrenii. W pierwszych opisach nielicznych badań otwartych dotyczących niewielkich grup, a nawet pojedynczych pacjentów, donoszono, że u części chorych, którym do leków przeciwpsychotycznych II generacji (LPIIG) dołączono donepezil, występowała subiektywna poprawa w zakresie koncentracji, jasności myślenia, zdolności myślenia, bardziej efektywnej pracy, a w obiektywnych badaniach neuropsychologicznych obserwowano poprawę fluencji słownej oraz funkcji wykonawczych<sup>(24)</sup>. W kilku badaniach z podwójnie ślepą próbą z placebo, obejmujących jednak niewielkie grupy chorych, nie potwierdzono poprawy funkcji poznawczych połączeniu LPIIG z donepezilem<sup>(25,26)</sup>. Jeszcze mniej wiadomo na temat wpływu takiej terapii na objawy pozytywne czy negatywne. W pojedynczych badaniach nie odnotowano istotnej zmiany stanu klinicznego ocenianego za pomocą PANSS (wszystkie podskale) po 6-12 tygodniach leczenia

ies and in healthy volunteers, which are similar to those occurring in the course of schizophrenia<sup>(9-11)</sup>. Impairment of memory by the above mentioned drugs may be eliminated by administration of acetylcholinesterase inhibitors<sup>(12-14)</sup>. Furthermore, there is some evidence, coming from experiments on animals, indicating a significant role of muscarinic receptor in attention processes<sup>(15-17)</sup>. Stimulation of nicotinic receptor may cause an increase in activation, improve attention and advantageously change certain cognitive functions, temporarily normalise the deficit of sensory gating and specific disorders of the smooth pursuit eye movements in schizophrenic patients<sup>(18,19)</sup>. It has been indicated, that in schizophrenia the number of nicotinic receptors is reduced, especially in hippocampus<sup>(20,21)</sup>. The nicotinic receptor antagonist treatment inhibits habituation of the response of induced auditory potentials<sup>(22)</sup>. Supplying nicotine during smoking seems to decrease the cognitive impairment in schizophrenic patients and perhaps, as results from recent studies, delay the development of the disease, decreasing the severity of I episode symptoms<sup>(18,23)</sup>. These results allow to assume that an increase in cholinergic activity of muscarinic and nicotinic receptors may intensify impairment of cognitive functions associated with schizophrenia.

Donepezil is a mixed inhibitor of acetylcholinesterase, selectively inhibiting acetylcholinesterase rather than butylocholinesterase, which makes it cause fewer adverse symptoms than another inhibitor – tacrine; it can be administered once a day, therefore it seems to be an optimal choice for strengthening of antipsychotic pharmacotherapy aimed at obtaining a better improvement within negative symptoms and cognitive functions in schizophrenic patients.

A survey of the studies indicates that the results of such treatment of schizophrenia are not clear as yet. The first descriptions of scarce open studies related to small groups or even single patients indicated, that in some patients to whom donepezil was added to atypical antipsychotics there was a subjective improvement within concentration, clarity of mind, thinking capabilities, work effectiveness, whereas in objective neuropsychological studies the verbal fluency and executive functions were improved<sup>(24)</sup>. In several double-blind placebo-controlled studies, which, however, involved small groups of patients, the cognitive functions were not improved after combined administration of atypical antipsychotics and donepezil<sup>(25,26)</sup>. Even less is known about the impact of such therapy on positive or negative symptoms. In single studies no significant change of the clinical condition was found, as evaluated using PANSS (all subscales) after 6-12 weeks of treatment with atypical antipsychotics (e.g. risperidone) and donepezil at a dose of 5-10 mg/day.

In schizophrenia some evident correlations were documented between the dopaminergic and glutamater-

LPIIG (np. risperidonem) i donepezilem w dawce 5-10 mg/dobę.

W schizofrenii udokumentowano również wyraźne zależności między układem dopaminergicznym a glutaminianergicznym. Dłuższe przyjmowanie fenacyklidyny 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.

Zgodnie z teoretycznymi założeniami hipoglutaminianergicznej hipotezy schizofrenii podjęto próby stymulacji transmisji w obrębie tego układu. Z uwagi na wysokie ryzyko wywołania efektu cytotoksycznego nie stosuje się terapii kwasem glutaminowym. Do spowodowania pobudzenia poprzez receptor NMDA, oprócz obecności kwasu glutaminowego i zmiany napięcia błonowego, niezbędna jest glicyna – aminokwas o najprostszej budowie i szerokim rozpowszechnieniu, podstawowy przekaźnik neuronów glicynergicznych, zaliczany do klasy I neurotransmiterów, pełniący ponadto funkcję koagonisty i modulatora, m.in. w obrębie układu glutaminianergicznego. Glicyna znajduje się stale wewnątrz synapsy, w zależności od stężenia w mniejszym lub większym stopniu wiążąc się ze swoim miejscem modulatorowym<sup>(27,28)</sup>. Za utrzymywanie stabilnego poziomu glicyny w złączach neuronalnych odpowiadają komórki gleju, na których zidentyfikowano glicynowy system transporterowy (GlyT-1)<sup>(29,30)</sup>. Miejsca modulatorowe receptora NMDA *in vivo* nie są w pełni wysyczone glicyną, a augmentacja zwiększająca to wysycenie powoduje wzrost transmisji glutaminianergicznej. Zjawisko to dotyczy szczególnie osób, u których ilość glicyny wewnątrz połączeń jest relatywnie niższa, niewystarczająca do maksymalnego wysycenia miejsca receptorowego. Ilości glicyny zawarte w przeciętnej diecie (ok. 2 g/dobę) nie mają wpływu na zwiększenie stężenia aminokwasu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Doustne podawanie wysokich dawek glicyny (nawet kilkadziesiąt g/dobę) powoduje natomiast wzrost jej stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym<sup>(31)</sup>. Opisywana metoda terapeutyczna uznawana jest za bezpieczną, co potwierdziły badania kliniczne. Nawet maksymalne wysycenie receptora glicyną nie powoduje efektu cytotoksycznego ani wystąpienia objawów niepożądanych istotnie częściej niż po placebo.

Większość przeprowadzonych do tej pory badań, w których podawano leki przeciwpsychotyczne inne niż klozapina łącznie z glicyną lub jej analogami, wykazały poprawę w PANSS-N (objawy negatywne) rzędu kilkunastu procent, a u pacjentów ze schizofrenią lekooporną – nawet ponad 30% (istotną statystycznie). W nie-

gic systems. A chronic use of phencyclidine causes a decrease in dopaminergic transmission within the prefrontal cortex. This is accounted for by a stimulating impact of glutamatergic neurons on inhibiting GABA-ergic and cholinergic neurons, whose terminals form junctions among other with dopaminergic neurons.

Pursuant to theoretical assumptions of hypoglutamatergic hypothesis of schizophrenia, some attempts were made to stimulate transmission within this system. Due to a high risk of inducing cytotoxic effects, the therapy with glutamic acid is not applied. To induce activation by NMDA receptor, apart from glutamic acid and a change in the transmembrane voltage, glycine – prevalent amino acid of the simplest structure is indispensable. Glycine, the basic transmitter of glycinergic neurons, is numbered among class I neurotransmitters, besides it acts as a coagonist and modulator among others within the glutamatergic system. Glycine is permanently inside the synapse, depending on the concentration, to a higher or lower extent binding with its modulatory site<sup>(27,28)</sup>. The stable level of glycine in synapses is due to glia cells on which the glycine transporter system was identified (GlyT-1)<sup>(29,30)</sup>. Modulatory sites of NMDA receptor *in vivo* are not completely saturated with glycine, and augmentation increasing this saturation causes an increase in glutamatergic transmission. This especially refers to those people in whom the amount of glycine inside synapses is relatively lower and does not suffice for the maximum saturation of the receptor site. The amounts of glycine contained in an average diet (approx. 2 g/day) do not contribute to the increase in concentration of the amino acid in the cerebrospinal fluid. Oral administration of high doses of glycine (even as much as a few dozen g per day) usually causes an increase in its concentration in the cerebrospinal fluid<sup>(31)</sup>. The described therapeutic method is considered to be safe, as has been confirmed by clinical examinations. Even the maximum saturation of receptor by glycine does not induce any cytotoxic effect or adverse symptoms significantly more frequently than placebo.

Most of the studies carried out so far, involving administration of antipsychotics other than clozapine with glycine or its analogues, indicated an improvement in PANSS-N (negative symptoms) reaching a dozen per cent, and in patients with drug-resistant schizophrenia – even over 30% (statistically significant). Furthermore in some studies a similar improvement was noted in cognitive functions and depression symptoms evaluated by PANSS<sup>(32,33)</sup>. Some data indicates that an improvement is higher in the group treated by typical neuroleptics (TN), but the difference in relation to atypical antipsychotics (AAP) was not statistically significant.

których badaniach odnotowano również podobną poprawę funkcji poznawczych i objawów depresyjnych ocenianych PANSS<sup>(32,33)</sup>. Istnieją dane, że poprawa jest wyraźniejsza w grupie leczonych klasycznymi neuroleptykami (KN), ale różnica w stosunku do LPIIG nie była istotna statystycznie.

Większość opublikowanych wyników badań donosi o braku korzystnego działania glicyny w połączeniu z klozapiną lub wręcz o nasileniu psychopatologii, co może wynikać z tego, że lek ten wchodzi w bezpośrednią interakcję z receptorem NMDA właśnie w miejscu glicynowym, działając jak agonista<sup>(34)</sup>. W tym przypadku podawanie glicyny może paradoksalnie powodować negatywny efekt kliniczny. Ponadto trudno jest porównywać grupy badane leczone KN i klozapiną, którą stosuje się (zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami) zazwyczaj u pacjentów z lekoopornym przebiegiem psychozy, być może są mniej podatni na stosowane dodatkowo leczenie glicyną i związkami o podobnym działaniu.

Badania, w których pacjenci leczeni byli KN i LPIIG, w tym klozapiną, wykazały natomiast poprawę w zakresie objawów negatywnych (trend lub istotną statystycznie, np. zmniejszenie o około 35% wyniku w PANSS-N oraz prawie o 1/4 w podskali psychopatologii ogólnej)<sup>(32,35,36)</sup>, a w jednym także w zakresie objawów depresyjnych oraz nieistotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów wytwórczych i podniecenia<sup>(32)</sup>. Wykazano również, że poprawa utrzymywała się po zaprzestaniu leczenia glicyną.

W 2005 roku ukazała się metaanaliza badań, w których chorym na schizofrenię podawano glicynę, jej analogi oraz ampakinę CX516. Wynika z niej, iż glicyna i D-seryna przejawiają istotną skuteczność w stosunku do objawów negatywnych ( $p=0,0004$ ), natomiast działanie D-cykloseryny nie osiągnęło poziomu istotności statystycznej ( $p=0,6$ )<sup>(37)</sup>.

Wyniki cytowanych badań są w większości zachęcające, jednak badania te mają wiele istotnych braków: zwykle obejmują niewielkie grupy pacjentów, tylko nieliczne są badaniami porównawczymi, zaślepionymi, brak jest również oceny efektów długoterminowego (co najmniej wielomiesięcznego) leczenia.

## CELE BADANIA

Celem przeprowadzonego badania było ustalenie, czy dołączenie przez okres 6 tygodni glicyny lub donepezylu do dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego (KN lub LPIIG) w sposób istotny statystycznie wpływa na zmianę nasilenia objawów schizofrenii (pozytywnych, negatywnych, ogólnej psychopatologii) u pacjentów w stabilnym okresie choroby.

Komisja Etyczna Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wyraziła zgodę na zrealizowanie projektu badania.

Most of the published results of studies point to the lack of advantageous effects of glycine combined with clozapine or even severity of psychopathology, which can result from that this drug directly interacts with NMDA receptor, exactly at glycine site, acting as an agonist<sup>(34)</sup>. In this case administration of glycine may paradoxically cause a negative clinical effect. Furthermore, we can hardly compare the groups treated with TN and clozapine, which is usually used (according to the currently mandatory standards) in patients with a drug-resistant course of psychosis; perhaps they are less susceptible to adjunctive glycine and compounds exhibiting similar effects.

The studies, in which patients were treated with TN and AAP, including clozapine, exhibited an improvement within negative symptoms (trend or statistically significant, e.g. a decrease by approx. 35% of the result on PANSS-N and almost by 1/4 on the subscale of general psychopathology)<sup>(32,35,36)</sup>, and in one also within depressive symptoms and statistically insignificant decrease in the severity of positive symptoms and excitation<sup>(32)</sup>. Furthermore, it was indicated that the improvement persisted after glycine treatment was discontinued.

In 2005 a meta-analysis of studies appeared, in which schizophrenic patients were administered with glycine, its analogues and ampakine CX516. This analysis demonstrated that glycine and D-serine exhibited a significant efficacy in relation to negative symptoms ( $p=0.0004$ ), whereas the effects of D-cycloserine did not reach a level of statistical significance ( $p=0.6$ )<sup>(37)</sup>.

The results of the quoted studies are usually encouraging, however these studies comprise small groups of patients, only few of them are comparative blinded studies, besides evaluation of the effects of chronic (at least many-months) treatment is missing.

## OBJECTIVES

The objective of this study was to establish whether or not glycine or donepezil adjunctive treatment applied for 6 weeks in addition to antipsychotics treatment (TN or AAP) statistically significantly affects a change in the severity of schizophrenia symptoms (positive, negative, general psychopathology) in patients at a stable period of the disease.

The Ethical Commission at the University of Medicine in Łódź expressed a consent for implementation of the project of the study.

## EXAMINED GROUPS

The study involved a group of 62 persons aged 18-55 years (average age = 36.21; SD= 7.42), suf-

## GRUPY BADANE

Badaniu poddano grupę 62 osób w wieku 18-55 lat (średni wiek = 36,21; SD=7,42), chorych na schizofrenię paranoidalną, rozpoznaną zgodnie z kryteriami DSM-IV, trwającą średnio 7,8 roku; SD=2,3, w stanie psychicznym ustabilizowanym od co najmniej pół roku, bez zmiany farmakoterapii przeciwpsychotycznej również od co najmniej pół roku, bez poważnych schorzeń internistycznych, endokrynologicznych lub neurologicznych, uzależnienia od alkoholu lub narkotyków, u kobiet wykluczono także ciążę. Kobiety biorące udział w badaniu zostały poinformowane o konieczności przyjmowania doustnej antykoncepcji lub stosowania podczas współżycia metody tzw. „podwójnej bariery” (np. prezerwatywa i kapłurek). Badani byli w większości z poradni psychiatrycznych z terenu województwa łódzkiego, głównie leczący się w Przyklinicznej Poradni Specjalistycznej CSK UM w Łodzi lub hospitalizowani w oddziałach Centralnego Szpitala Klinicznego. Przed włączeniem pacjentów do badania każdy z nich został szczegółowo i wyczerpująco powiadomiony o eksperymentalnym charakterze projektu i wyraził swoją pisemną zgodę na udział w nim.

## METODY

W badaniu zastosowano następujące metody:

1. Zebranie informacji na temat przebiegu choroby oraz aktualnego stanu psychicznego (wywiad, badanie psychiatryczne i analiza dokumentacji medycznej) w celu potwierdzenia stabilizacji stanu psychicznego i stałej farmakoterapii przez okres co najmniej 6 miesięcy;
2. Augmentacja dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego przez dodanie donepezilu lub glicyny. Donepezil (Aricept – Pfizer) podawano w dawce 5 mg/dobę przez 4 tygodnie, potem, jeśli był dobrze tolerowany, do końca badania w dawce 10 mg/dobę. Glicyna – krystalizat (Merck Germany KgaA) zgodna z Farmakopeą Europejską (5. edycja), brytyjską (2004) i amerykańską. Odważono ją w porcjach odpowiednich dla masy ciała (0,8 g/kg masy ciała/dobę/3 dawki). Badani otrzymywali aminokwas w polietylenowych woreczkach i byli instruowani o porach i sposobie przyjmowania środka (rozpuszczanie w około 1/2 szklanki wody, względnie soku pomarańczowego trzy razy dziennie);
3. Ocena nasilenia objawów negatywnych, pozytywnych i psychopatologii ogólnej za pomocą PANSS przed rozpoczęciem badania i po 6 tygodniach augmentacji donepezilem lub glicyną;
4. Ocena występowania objawów niepożądanych na podstawie spontanicznie zgłaszanych przez pacjenta skarg i oceny stanu somatycznego.

fering from paranoid schizophrenia diagnosed pursuant to DSM-IV criteria, lasting on average = 7.8 years; SD=2.3, in mental condition stabilised for at least half a year, without a change in antipsychotic pharmacotherapy also at least for half a year, without severe internal, endocrinological or neurological diseases, addiction to alcohol or narcotics; besides in women pregnancy was excluded. Women participating in the study were informed about the necessity to take oral contraception or use the so called “double barrier” (i.e. condom and diaphragm) during intercourse. The subjects were mostly patients of psychiatric dispensaries in the region of Łódź, mainly treated at the Clinic Specialist Dispensary at the Central Clinical Hospital, University of Medicine in Łódź or hospitalised on wards of the Central Clinical Hospital. Before the patients were included into the study, each of them was notified in detail about the experimental nature of the project and expressed a written consent for participation in it.

## METHODS

The following methods were used:

1. Collecting information on the course of the disease and current mental condition (interview, psychiatric examination and analysis of medical documentation) with the aim to confirm stabilisation of mental condition and permanent pharmacotherapy for the period of at least 6 months;
2. Augmentation of the hitherto applied antipsychotics treatment with adjunctive donepezil or glycine. Donepezil (Aricept – Pfizer) was administered at a dose of 5 mg/day for 4 weeks, subsequently if well tolerated – till the end of the study at a dose of 10 mg/day. Glycine – crystallisate (Merck Germany KgaA) consistent with the European Pharmacopeia (5<sup>th</sup> edition), British (2004) and American editions. It was weighed in portions relevant to the body weight (0.8 g/kg body weight/day/3 doses). The subjects obtained the amino acid in polyethylene bags and were instructed about the time and method of taking the agent (dissolving in approx. half a glass of water or orange juice three times a day);
3. Evaluation of the severity of negative symptoms, positive symptoms and general psychopathology, using PANSS, before the study and after 6 weeks augmentation by donepezil or glycine;
4. Evaluation of the occurrence of adverse symptoms by virtue of spontaneously reported – by the patient – complaints and evaluation of the somatic condition.

**STATYSTYKA**

Dla wybranych parametrów obliczono różnice w wartościach między tygodniem szóstym a stanem przed rozpoczęciem badania (0).

Dla parametrów wyrażonych w skali przedziałowej (ciągłych) obliczono zakres wartości, średnią i odchylenie standardowe. Normalność rozkładów sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Wyniki przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych  $\pm$  odchylenie standardowe (SD). Porównania między grupami przeprowadzono testem t-Studenta dla prób niezależnych, a w przypadku braku spełnienia założeń o normalności stosowano test U Manna-Whitneya. Stosowano test t-Studenta dla prób zależnych lub nieparametryczny test rangowanych znaków Wilcoxon.

Porównania między grupami oraz badanie zależności przeprowadzono testem  $\chi^2$ . Jeśli warunki stosowania testu  $\chi^2$  nie były spełnione, to w przypadku tablicy czteropolowej porównanie dwóch częstości i badanie zależności wykonano testem dokładnym Fishera.

**CHARAKTERYSTYKA GRUP**

Pierwotnie do badania włączono 62 osoby: 32 chorych do grupy otrzymującej glicynę (grupa G) i 30 chorych do grupy otrzymującej donepezil (grupa D). Badanie ukończyły w sumie 53 osoby i ich wyniki poddano analizie statystycznej.

W grupie G badanie ukończyło 29 osób, 3 osoby zostały wycofane z badania, w tym jedna z powodu spontanicznego pogorszenia (objawy zespołu paranoidalnego) przed rozpoczęciem leczenia glicyną, druga ze względu na silne wymioty, a trzecia z powodu odczuwania nadmiernej sedacji po kilku dawkach glicyny.

W grupie D badanie ukończyły 24 osoby; trzy wycofały się z powodu objawów niepożądanych i trzy z powodu braku poprawy.

**Grupa G**

Zebrane informacje, analiza dokumentacji medycznej oraz średnie wyniki PANSS przed rozpoczęciem badania wykazały, że chorzy z tej grupy byli w stanie ustabilizowanym od co najmniej 6 miesięcy, przyjmowali przez ten czas te same leki przeciwpsychotyczne w tych samych dawkach, z dominującymi, choć umiarkowanie nasilonymi objawami negatywnymi (25,8 pkt) i niezbyt nasilonymi objawami wytwórczymi (12 pkt).

**Grupa D**

Na podstawie podobnej analizy chorych z tej grupy można scharakteryzować jako osoby w stanie ustabilizowanym od co najmniej 6 miesięcy, przyjmujące przez ten czas te same leki przeciwpsychotyczne

**STATISTICS**

For selected parameters the differences were calculated in values between the sixth week and before the onset of the study (0).

For parameters expressed on the interval (continuous) scale the range of values was calculated along with the mean value and standard deviation. The normality of distributions was checked using the Shapiro-Wilk test. The results were presented in form of arithmetic means  $\pm$  standard deviation (SD). Comparisons between the groups were made by Student's t-test for independent samples, whereas when assumptions on normality were not met, the U Mann-Whitney test was applied. Student's t-test was used for dependent samples, along with nonparametric test of ranking Wilcoxon signs.

Comparisons between the groups and investigation of the correlations were made using test  $\chi^2$ . If the conditions of the use of test  $\chi^2$  were not met then in case of the four-fold table the comparison of two frequencies and investigation of the correlations were carried out using the precise Fisher test.

**CHARACTERISTICS OF GROUPS**

Primarily 62 persons were included into the study; 32 patients to the group obtaining glycine (group G) and 30 patients to the group obtaining donepezil (group D). The study was completed altogether by 53 persons and their results were analysed statistically. In group G the study was completed by 29 persons, 3 persons were withdrawn from the study, of this one because of spontaneous worsening (symptoms of paranoid syndrome) before the onset of the treatment with glycine, the other due to acute vomiting, and the third person because of excessive sedation after a few doses of glycine.

In group D 24 persons completed the study; three withdrew because of adverse symptoms and three because there was no improvement.

**Group G**

The collected information, analysis of medical documentation and average results of PANSS before the onset of the study indicated, that the patients of this group were in a stabilised status at least for 6 months, taking throughout that time the same antipsychotic drugs in the same doses, with dominant though mildly severe negative symptoms (25.8 scores) and rather mild positive symptoms (12 scores).

**Group D**

By virtue of a similar analysis the patients of this group may be characterised as people at a status stabilised at

Lek <i>Drug</i>	Grupa G <i>Group G</i> N	Grupa D <i>Group D</i> N
KN <i>TN</i>	7	24
LPIIG <i>AAP</i>	15	
KN + LPIIG <i>TN + AAP</i>	7	
Grupy różniły się istotnie częstością stosowanych KN i LPIIG. <i>The groups differed significantly by the frequency of applied TN and AAP.</i>		

Tabela 1. Leki przeciwpsychotyczne stosowane u badanych  
*Table 1. Antipsychotic drugs used by the patients*

w tych samych dawkach, z umiarkowanie nasilonymi objawami zarówno pozytywnymi (22,1 pkt), jak i negatywnymi (20 pkt). Grupy różniły się istotnie statystycznie nasileniem objawów negatywnych oraz pozytywnych ( $p < 0,05$ ).

**WYNIKI**

W badanych grupach stosowano różne leki przeciwpsychotyczne – patrz tabela 1.

**OBJAWY NIEPOŻĄDANE**

Zarówno donepezil, jak i glicyna były dobrze tolerowane i nie powodowały wystąpienia poważnych objawów niepożądanych. Wśród leczonych donepezilem 3 pacjentów odstąpiło od badania ze względu na pojawienie się objawów niepożądanych o miernym nasileniu, takich jak nudności i wymioty, natomiast

Grupa G <i>Group G</i>		
Parametr <i>Parameter</i>	Średnia <i>Mean value</i>	SD
PANSS – P	12,069	4,250
PANSS – N	25,862	5,215
PANSS – G	36,552	6,434
PANSS – całk. <i>PANSS – total</i>	74,483	12,520

Tabela 2. Średnie wyniki w PANSS przed dołączeniem do leków przeciwpsychotycznych glicyny (grupa G)  
*Table 2. Average results in PANSS before glycine was added to antipsychotic drugs (group G)*

least for 6 months, taking throughout that time the same antipsychotic drugs in the same doses, with mildly severe symptoms – both positive (22.1 scores) and negative symptoms (20 scores).

The groups differed statistically significantly in the severity of both negative and positive symptoms ( $p < 0.05$ ).

**RESULTS**

In the examined groups various antipsychotic drugs were used – see table 1.

**ADVERSE SYMPTOMS**

Both donepezil and glycine were well tolerated and did not cause any severe adverse symptoms. Of those treated with donepezil 3 patients withdrew from the study because of adverse symptoms of mild severity, such as nausea and vomiting, whereas of those treated with glycine one person was severely vomiting, in one excessive sedation was observed, and for these reasons they were withdrawn from the study.

**DISCUSSION OF RESULTS AND CONCLUSIONS**

Advantageous therapeutic effects – statistically significant differences in the group within negative symptoms and general psychopathology, whereas in the group with adjunctive donepezil treatment no such differences were found. The obtained results confirm the data resulting from most of the studies carried out so far<sup>(17,24,26)</sup>. However they could hardly be interpreted explicitly for two reasons. The examined groups were in stable mental condition at least for

Grupa D <i>Group D</i>		
Parametr <i>Parameter</i>	Średnia <i>Mean value</i>	SD
PANSS – P	22,093	8,001
PANSS – N	20,023	6,311
PANSS – G	47,320	6,231
PANSS – całk. <i>PANSS – total</i>	89,483	20,102

Tabela 3. Średnie wyniki w PANSS przed dołączeniem do leków przeciwpsychotycznych donepezilu (grupa D)  
*Table 3. Average results in PANSS before donepezil was added to antipsychotic drugs (group D)*



wśród leczonych glicyną u jednej osoby obserwowano silne wymioty, u jednej nadmierną sedację i z tych powodów wycofano je z badania.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Korzystne efekty terapeutyczne – istotne statystycznie różnice w grupie leczonych lekami przeciwpsychotycznymi oraz glicyną uzyskano po 6 tyg. leczenia przede wszystkim w zakresie objawów negatywnych i psychopatologii ogólnej, mniejsze w zakresie objawów pozytywnych. W grupie lezonej dodatkowo donepezilem nie stwierdzono takich różnic. Uzyskane wyniki potwierdzają dane wynikające z większości przeprowadzonych do tej pory badań<sup>(17,24,26)</sup>. Trudno jednak je jednoznacznie zinterpretować przede wszystkim z dwóch powodów. Grupy badane pozostawały wprawdzie w stabilnym od co najmniej 6 miesięcy stanie psychicznym, lecz różniły się już przed rozpoczęciem badania w zakresie nasilenia psychopatologii: w grupie badanych z grupy G dominowały objawy negatywne, a w grupie D nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych było podobne. Ponadto grupa D przyjmowała wyłącznie LPIIG (po równo

6 months, but they differed already before the onset of the study within the severity of psychopathology: in the group of patients in group G negative symptoms dominated, whereas in group D the severity of positive and negative symptoms was similar. Furthermore, group D used exclusively AAP (risperidone and olanzapine in equal amounts), whereas group G – TN, AAP and both. For this reason the improvement dependent on applied antipsychotic drugs was not analysed. In addition this was an open study, which could be also important for the obtained results. All these detriments of the study resulted from difficulties in finding a proper quantity of schizophrenic patients, with severe negative symptoms, at a stage of stabilisation for at least half a year, obtaining the same antipsychotic drugs at constant doses at that time. Moreover the patients were reluctant to agree to participate in the study, in which experimental therapy was applied. It seems that despite the mentioned detriments to the study, some preliminary conclusions may be formulated. They indicate that in schizophrenia the non specific increase in activity of acetylcholine, nicotinic and muscarinic receptors, caused by acetylcholinesterase inhibitor, does not

PANSS – P						
Grupa Group	Średnia 0 Mean value 0	Średnia 6 Mean value 6	Średnia różnic Average differences	SD różnic SD of differences	% zmian % of changes	p
G	12,069	11,207	- 0,793	2,128	-6,6	p<0,05
D	22,093	21,872	-1,221	4,251	-0,6	ns

Analiza ogólna punktacji uzyskanej przez pacjentów w podskali objawów pozytywnych PANSS  
General analysis of scores obtained by patients on the subscale of positive symptoms PANSS

Tabela 4. Średnie ogólne punktacje w podskali objawów pozytywnych PANSS (PANSS – P) uzyskane przez badanych z grupy G i D przed badaniem (0) i po 6 tygodniach leczenia

Table 4. Average general scores on positive symptoms subscale PANSS (PANSS – P) obtained by patients of groups G and D before the study (0) and after 6 weeks of treatment

PANSS – N						
Grupa Group	Średnia 0 Mean value 0	Średnia 6 Mean value 6	Średnia różnic Average differences	SD różnic SD of differences	% zmian % of changes	p
G	25,86	21,72	- 3,97	1,82	-15,4	p<0,001
D	20,023	19,023	-1,001	2,72	-0,5	ns

Analiza punktacji uzyskanej przez pacjentów w podskali objawów negatywnych PANSS  
Analysis of scores obtained by patients on negative symptoms subscale PANSS

Tabela 5. Średnie ogólne punktacje w podskali objawów negatywnych PANSS (PANSS – N) uzyskane przez badanych z grupy G i D przed badaniem (0) i po 6 tygodniach leczenia

Table 5. Average general scores on negative symptoms subscale PANSS (PANSS – N) obtained by patients of groups G and D before the study (0) and after 6 weeks of treatment

PANSS – G						
Grupa Group	Średnia 0 Mean value 0	Średnia 6 Mean value 6	Średnia różnic Average differences	SD różnic SD of differences	% zmian % of changes	p
G	36,55	31,76	- 4,38	2,98	-12,1	p<0,001
D	47,32	46,46	-0,86	1,37	-1,8	ns

Analiza punktacji uzyskanej przez pacjentów w podskali psychopatologii ogólnej PANSS  
*Analysis of scores obtained by patients on general psychopathology subscale PANSS*

Tabela 6. Średnie ogólne punktacje w podskali psychopatologii ogólnej PANSS (PANSS – G) uzyskanej przez badanych z grupy G i D przed badaniem (0) i po 6 tygodniach leczenia

Table 6. Average general scores on general psychopathology subscale PANSS (PANSS – G) obtained by patients of groups G and D before the study (0) and after 6 weeks of treatment

risperidon i olanzapinę), natomiast grupa G – KN, LPIIG oraz jedne i drugie. Z tego też powodu nie analizowano poprawy uzależnionej od stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Dodatkowo badanie miało charakter otwarty, co również mogło mieć znaczenie dla uzyskanych wyników. Wszystkie te słabe strony badania wynikły z trudności w znalezieniu odpowiedniej liczby chorych na schizofrenię, z nasilonymi objawami negatywnymi, w stanie stabilizacji od co najmniej pół roku, otrzymujących te same leki przeciwpsychotyczne w stałych dawkach przez ten okres. Co więcej, pacjenci niechętnie godzili się na badanie, w którym stosowano terapię eksperymentalną. Wydaje się, że mimo wspomnianych braków badania można jednak podjąć próbę sformułowania wstępnych wniosków. Wskazują one, że w schizofrenii niespecyficzny wzrost aktywności acetylocholino, receptorów nikotynowych i muskarynowych spowodowany przez inhibitor acetolocholinesterazy nie wpływa na specyficzne zaburzenia cholinergiczne w tej chorobie. Co prawda, na uzyskane wyniki mógł mieć wpływ fakt chronicznego palenia papierosów dotyczący większości badanych. Wiadomo, że u wieloletnich palaczy następuje stan poważnej desensytyzacji receptorów nikotynowych, co mogło zmienić odpowiedź na leczenie inhibitorem cholinesterazy – donepezilem.

Zachęcające efekty uzyskane po dołączeniu do leków przeciwpsychotycznych glicyny wynikają najprawdopodobniej z faktu, że stymulacja tym aminokwasem układu glutaminergicznego może korzystnie zmieniać zaburzenia w zakresie układu dopaminergicznego stwierdzane w schizofrenii i wpływać pozytywnie na zmianę nasilenia objawów choroby, szczególnie objawów negatywnych. Wiadomo, że układ glutaminianergiczny jest odpowiedzialny za większość pobudzającej transmisji w OUN, która nie ogranicza się do układu dopaminergicznego. Hipofunkcja receptora NMDA, powodująca obniżenie wydolności neuronów kwasu glutaminowego, może wywoływać zabu-

affect the specific cholinergic disorders in this disease. It is true that the obtained results could be affected by chronic smoking by most of the subjects. Longtime smokers experience severe desensitization of nicotinic receptors, which could change the response to the treatment with cholinesterase inhibitor – donepezil.

Encouraging effects obtained after adding glycine to antipsychotic drugs probably result from the fact that stimulation of glutamatergic system by this amino acid may advantageously change disorders within dopaminergic system, found in schizophrenia, and affect positively the change in the severity of the disease symptoms, especially negative symptoms. Glutamatergic system is known to be responsible for most of the stimulating transmission in the central nervous system, which – as has been known – is not limited to dopaminergic system. Hypofunction of NMDA receptor, causing a decrease in the efficiency of glutaminic acid neurons, may induce disorders within other, functionally related neurotransmission systems. Glycine may probably lead to normalisation of neurotransmission within serotonergic, noradrenergic and cholinergic systems. In theory, glycine could play a role of a substance, which normalizes the brain's action in general, not only with reference to negative symptomatology, dopaminergic system, or prefrontal cortex, as suggested in literature. This may be proved by results indicating an improvement after glycine therapy not only within negative symptoms, but also positive symptoms and, as results from the studies carried out by other authors, depressive symptoms.

The results of the study encourage to profound observation of the issue. Presently attention is focussed on the efficacy of modulation of the function of glutamatergic system in schizophrenia by substances inhibiting the activity of glycine transporter GlyT-1, as for example sarcosine (*N*-methylglycine)<sup>(38)</sup>.

zenia w obrębie innych, związanych funkcjonalnie układów neurotransmisyjnych. Stosowanie glicyny prawdopodobnie może doprowadzać do normalizacji neuroprzebieżności w zakresie układu serotonergicznego, noradrenergicznego i cholinergicznego. Teoretycznie glicyna mogłaby zatem odgrywać rolę substancji normalizującej działanie mózgu w ogóle, nie tylko w odniesieniu do symptomatologii negatywnej, układu dopaminergicznego czy kory przedczołowej, jak sugeruje się w piśmiennictwie. Dowodem na to mogą być wyniki wskazujące na poprawę po terapii glicyną nie tylko w zakresie objawów negatywnych, ale także pozytywnych i, jak wynika z badań innych autorów – depresyjnych.

Wyniki badania zachęcają do prowadzenia pogłębiionych obserwacji zagadnienia. Obecnie duże zainteresowanie wzbudza efektywność modulacji funkcji układu glutaminianergicznego w schizofrenii poprzez substancje hamujące aktywność transportera glicynowego GlyT-1, jak np. sarkozyna (*N*-metylglicyna)<sup>(38)</sup>.

#### PIŚMIENNICTWO:

##### BIBLIOGRAPHY:

1. Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S. i wsp.: Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 237-260.
2. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M.: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148: 1474-1486.
3. Haroutunian V., Davidson M., Kanof P.D. i wsp.: Cortical cholinergic markers in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1994; 12: 137-144.
4. Powchik P., Davidson M., Haroutunian V. i wsp.: Post mortem studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 325-341.
5. Sarter M., Bruno J.P.: Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1997; 23: 28-46.
6. Crook J.M., Tomaskovic-Crook E., Copolov D.L., Dean B.: Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. *Biol. Psychiatry* 2000; 48: 381-388.
7. Levey A.I., Edmunds S.M., Koliatsos V. i wsp.: Expression of m1-m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in rat hippocampus and regulation by cholinergic innervation. *J. Neurosci.* 1995; 15: 4077-4092.
8. McAlonan G.M., Dawson G.R., Wilkinson L.O. i wsp.: The effects of AMPA-induced lesions of the medial septum and vertical limb nucleus of the diagonal band of Broca on spatial delayed non-matching to sample and spatial learning in the water maze. *Eur. J. Neurosci.* 1995; 7: 1034-1049.
9. Aigner T.G., Mishkin M.: The effects of physostigmine and scopolamine on recognition memory in monkeys. *Behav. Neural Biol.* 1986; 45: 81-87.
10. Blozovski D., Cudennec A., Garrigou D.: Deficits in passive-avoidance learning following atropine in the

developing rat. *Psychopharmacology* 1977; 54: 139-1343.

11. Drachman D.A.: Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977; 27: 783-790.
12. Nielsen J.A., Mena E.E., Williams I.H. i wsp.: Correlation of brain levels of 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine (THA) with neurochemical and behavioral changes. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 173: 53-64.
13. Rupniak N.M., Tye S.J., Field M.J.: Enhanced performance of spatial and visual recognition memory tasks by the selective acetylcholinesterase inhibitor E2020 in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1997; 131: 406-410.
14. Wanibuchi F., Nishida T., Yamashita H. i wsp.: Characterization of a novel muscarinic receptor agonist, YM796: comparison with cholinesterase inhibitors in in vivo pharmacological studies. *Eur. J. Pharmacol.* 1994; 265: 151-158.
15. Callahan M.J., Kinsora J.J., Harbaugh R.E. i wsp.: Continuous ICV infusion of scopolamine impairs sustained attention of rhesus monkeys. *Neurobiol. Aging* 1993; 14: 147-151.
16. Muir J.L., Dunnett S.B., Robbins T.W., Everitt B.J.: Attentional functions of the forebrain cholinergic systems: effects of intraventricular hemicholinium, physostigmine, basal forebrain lesions and intracortical grafts on a multiple-choice serial reaction time task. *Exp. Brain Res.* 1992; 89: 611-622.
17. Risch S.C., McGurk S., Horner M.D. i wsp.: A double-blind placebo-controlled case study of the use of donepezil to improve cognition in a schizoaffective disorder patient: functional MRI correlates. *Neurocase* 2001; 7: 105-110.
18. Adler L.E., Olincy A., Waldo M. i wsp.: Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr. Bull.* 1998; 24: 189-202.
19. Klein C., Andresen B.: On the influence of smoking upon smooth pursuit eye movements of schizophrenics and normal controls. *J. Psychophysiol.* 1991; 5: 361-369.
20. Freedman R., Hall M., Adler L.E., Leonard S.: Evidence in post mortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 22-33.
21. Leonard S., Adams C., Breese C.R. i wsp.: Nicotinic receptor function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1996; 22: 431-445.
22. Luntz-Leybman V., Bickford P.C., Freedman R.: Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res.* 1992; 587: 130-136.
23. Adler L.E., Hoffer L.D., Wisner A., Freedman R.: Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 1856-1861.
24. MacEwan G.W., Ehmann T.S., Khanbhai I., Wrixon C.: Donepezil in schizophrenia – is it helpful? An experimental design case study. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 104: 469-472.
25. Friedman J.I., Temporini H., Davis K.L.: Pharmacologic strategies for augmenting cognitive performance in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1999; 45: 1-16.
26. Friedman J.I., Adler D.N., Howanitz E. i wsp.: A double-blind placebo controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone for the cognitive impairment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2002; 51: 349-357.
27. Mayer M.L., Westbrook G.L.: The physiology of excitatory aminoacids in the vertebrate central nervous system. *Prog. Neurobiol.* 1987; 28: 197-276.

28. McBain C.J., Mayer M.L.: N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol. Rev.* 1994; 74: 723-760.
29. Gadea A., Lopez-Colome A.M.: Glial transporters for glutamate, glycine, and GABA III. Glycine transporters. *J. Neurosci. Res.* 2001; 64: 218-222.
30. Supplisson S., Bergman C.: Control of NMDA receptor activation by a glycine transporter co-expressed in *Xenopus oocytes*. *J. Neurosci.* 1997; 17: 4580-4590.
31. D'Souza D.C., Gil R., Cassello K. i wsp.: IV glycine and oral D-cycloserine effects on plasma and CSF amino acids in healthy humans. *Biol. Psychiatry* 2000; 47: 450-462.
32. Heresco-Levy U., Javitt D.C., Ermilov M. i wsp.: Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 1998; 1: 131-135.
33. Heresco-Levy U., Ermilov M., Shimoni J. i wsp.: Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 480-482.
34. Banerjee S.P., Zuck L.G., Yablonsky-Alter E., Lidsky T.I.: Glutamate agonist activity: implications for antipsychotic drug action and schizophrenia. *Neuroreport.* 1995; 6: 2500-2504.
35. Javitt D.C., Silipo G., Cienfuegos A. i wsp.: Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2001; 4: 385-391.
36. Leiderman E., Zylberman I., Zukin S.R. i wsp.: 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.
37. Tuominen H.J., Tiihonen J., Wahlbeck K.: Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and metaanalysis. *Schizophr. Res.* 2005; 72: 225-234.
38. Tsai G., Lane H.Y., Yang P. i wsp.: Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 452-456.

## **Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna”**

1. Prenumeratę można rozpocząć od każdego numeru pisma.  
Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.  
Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 25 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu).  
Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Prenumeraty można dokonać za pomocą załączonego blankietu.  
Zamówienie proszę przesłać pocztą lub faksem.
5. Istnieje również możliwość zamówienia prenumeraty przez Internet.  
Druk zamówienia znajduje się na stronie [www.psychiatria.com.pl](http://www.psychiatria.com.pl)