

Souhrn

Psychotomimetické účinky antagonistů NMDA receptoru fencyklidínu a ketaminu a pozitivní výsledky adjuvantní léčby modulátory NMDA receptorů D-cykloserinem, D-serinem a glycinem svědčí pro podíl dysfunkce NMDA receptoru na patofyziologii schizofrenie. Excitační aminokyseliny D-serin a glycin účinkují jako endogenní selektivní koagonisté na glycinovém místě NMDA receptoru a modulují tak glutamatergní neurotransmisi a jejím prostřednictvím také dlouhodobou potenciaci (LTP). U nemocných schizofrenií byly ve srovnání se zdravými subjekty zjištěny snížené koncentrace D-serinu a glycinu v krevním séru a v mozkomíšním moku. D-serin a glycin v klinických studiích u nemocných schizofrenií zlepšovaly při augmentaci léčby antipsychotiky 1. a 2. generace negativní, pozitivní, kognitivní a depresivní příznaky. V metaanalýza 18 krátkodobých studií účinků agonistů NMDA receptoru byl u D-serinu a glycinu zaznamenán jen účinek na negativní příznaky. Na základě těchto výsledků jsme předpokládali souvislost sérových koncentrací D-serinu a glycinu s přítomností specifické schizofrenní symptomatiky. Hlavním cílem naší studie bylo testování hypotézy asociace sérových koncentrací D-serinu a glycinu s intenzitou negativních příznaků. Dalším cílem bylo ověření předpokladu přítomnosti nižších sérových koncentrací D-serinu a glycinu u nemocných schizofrenií ve srovnání se zdravými subjekty.

Do studie jsme zařadili 50 ambulantně léčených nemocných s diagnózou schizofrenie dle MKN-10 a věkově a pohlavím zpárovanou skupinu 50 zdravých dobrovolníků. Sérové koncentrace D-serinu a glycinu byly u všech subjektů studie stanoveny metodou vysokovýkonné kapalinové chromatografie (HPLC). Psychopatologie byla hodnocena pomocí psychiatrických posuzovacích stupnic PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) a SANS (The Scale for the Assessment of Negative Symptoms). U nemocných jsme potvrdili předpoklad negativního vztahu sérové koncentrace glycinu s intenzitou negativních příznaků hodnocených stupnicí SANS a PANSS. Sérová koncentrace glycinu byla u nemocných ve srovnání se zdravými dobrovolníky nižší. Vztah mezi sérovou koncentrací D-serinu a intenzitou negativních příznaků jsme neprokázali. U nemocných nebyla přítomna ani nižší sérová koncentrace D-serinu. Sérová koncentrace serinu byla u nemocných nižší a podíl D-serinu byl vyšší než u zdravých dobrovolníků. Sérová koncentrace serinu negativně asociovala s intenzitou negativních příznaků. Tento nálezný nebyl zatím v klinických studiích popsán a může souviset s účinky agonistů NMDA receptoru na negativní příznaky.

Objasnění rozdílů v nálezech sérových koncentrací D-serinu, serinu a glycinu má u nemocných schizofrenií velký praktický význam vzhledem k perspektivě léčby agonisty NMDA receptorů cílené na úpravu dysfunkce glutamatergního systému. Předpokládáme, že stanovení asociací biochemických a klinických profilů může pomoci při identifikaci specifických subtypů schizofrenního onemocnění. Hodnoty sérové koncentrace D-serinu a glycinu by se tak v budoucnu mohly stát periferními biomarkery funkční úrovně NMDA receptorů v CNS a případně též citlivosti k léčbě excitačními aminokyselinami.