

## Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych

### Glutamatergic conception of mood disorders

Agnieszka Permoda-Osip, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rybakowski

#### Summary

The neurotransmitter theories of the pathogenesis and treatment of mood disorders presented so far focused mainly on serotonergic and catecholaminergic (noradrenergic and dopaminergic) transmission. In recent decades the attention has been also directed towards a role in the pathogenesis of mood disorders of stress axis dysregulation and of neuroplasticity disturbances, which involve the glutamatergic system. In this paper, a role of glutamatergic neurotransmission in the pathogenesis and treatment of unipolar and bipolar affective illness is presented. In the first part, a role of glutamatergic neurotransmission in the central nervous system is presented, with special focus on glutamatergic receptors. The results of molecular-genetic studies pointing to an association between glutamatergic system genes and a predisposition to unipolar and bipolar affective illness are discussed. In the next part, a summary of neurobiological, including neuroimaging findings as to changes in glutamatergic system in mood disorders is done. Following this, a role of glutamatergic system in the mechanism of action of antidepressant and mood-stabilizing drugs as well as therapeutic activity of drugs modifying glutamatergic system is reviewed. Glutamatergic conception of mood disorders allows for a new look on the pathogenesis and treatment of unipolar and bipolar affective illness.

**Słowa kluczowe:** układ glutaminergiczny, depresja, choroba afektywna dwubiegunowa

**Key words:** glutamatergic system, depression, bipolar mood disorder

#### Wstęp

W latach 1960. powstały pierwsze biologiczne koncepcje patogenetyczne chorób afektywnych, takie jak hipoteza katecholaminowa chorób afektywnych [1] oraz hipoteza serotoninowa depresji [2], w myśl których w depresji mamy do czynienia z niedoborem powyższych neuroprzekaźników, tj. katecholamin – noradrenalin (NA) i dopaminy (DA) oraz serotoniny (5HT). Koncepcje te wyznaczyły poglądy na temat głównych mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych na okres co najmniej następujących 30 lat: postulowany mechanizm działania terapeutycznego niemal wszystkich leków przeciwdepresyjnych wprowadzonych do leczenia psychiatrycznego do końca lat 1990. polega na modyfikacji neuroprzekaźnictwa serotoninergicznego i/lub

noradrenergicznego lub dopaminergicznego poprzez działanie na uwalnianie, wychwyt, metabolizm oraz na receptory tych neuroprzekaźników.

Od lat 1980. zwracano uwagę na występujące w chorobach afektywnych zaburzenia regulacji osi układ limbiczny–podwzgórze–przysadka–nadnercza (LPPN), nazywanej również osią „stresu”. W latach 1990. uzyskano dowody, że leki przeciwdepresyjne, zarówno trójpierścieniowe, jak i nowej generacji, wpływają na czynność osi stresowej poprzez różnorodne mechanizmy. W ostatnich latach wykazano również, że w chorobach afektywnych, obok zaburzeń w zakresie neuroprzekaźników i neurohormonów, występują określone zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym. Zmiany te dotyczą w głównej mierze struktur hipokampa i kory przedczołowej i polegają na redukcji liczby komórek oraz osłabieniu procesów neurogenezy i plastyczności neuronalnej. Wykazano, że leki przeciwdepresyjne i normotymiczne wywierają korzystne działanie na procesy neurogenezy i neuroplastyczności mózgu [3].

Układ glutaminergiczny odgrywa istotną rolę zarówno w regulacji osi stresu, jak i w procesach neuroplastyczności mózgu. W ostatnich latach zgromadzono wiele danych dotyczących zmian w zakresie czynności wielu elementów układu glutaminergicznego w chorobach afektywnych oraz znaczenia mechanizmów glutaminergicznych w działaniu leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. Wykazano również możliwość terapeutycznego działania w chorobach afektywnych środków bezpośrednio modyfikujących czynność układu glutaminergicznego. Informacje te zostały zestawione w niniejszej pracy.

### Układ glutaminergiczny mózgu

Kwas glutaminowy jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Około 50% neuronów OUN wykorzystuje glutaminian jako neuroprzekaźnik. Pięć szlaków glutaminergicznych ma prawdopodobnie największe znaczenie w patofizjologii zaburzeń psychicznych. Są to: zstępujący szlak korowo-pniowy, zstępujący szlak korowo-prążkowiowy, zstępujące i wstępujące szlaki korowo-wzgórzowe oraz szlaki korowo-korowe łączące komórki piramidowe.

Kwas glutaminowy syntetyzowany jest w komórkach gleju z glutaminy przy współdziałaniu enzymu mitochondrialnego, glutaminazy. Glutaminian trafia do pęcherzyków synaptycznych za pomocą pęcherzykowego transportera glutaminianu (vGluT). W trakcie depolaryzacji neuronu uwolniony kwas glutaminowy przedostaje się do przestrzeni synaptycznej pobudzając liczne receptory. Po uwolnieniu glutaminian nie ulega rozkładowi enzymatycznemu, lecz zostaje wychwycony do sąsiednich komórek glejowych przez transporter aminokwasów pobudzających (excitatory aminoacid transporter – EAAT). Następnie przy udziale enzymu syntetazy glutaminy zamienia się w glutaminę.

Kwas glutaminowy wywiera wpływ na 2 typy receptorów: jonotropowych i metabotropowych. Do tych pierwszych zalicza się receptor NMDA, AMPA oraz receptor kainianowy. Techniki biologii molekularnej ujawniły dotychczas 8 podtypów receptorów metabotropowych, oznaczonych kolejnymi cyframi arabskimi od 1 do 8.

Pobudzenie postsynaptycznych receptorów jonotropowych powoduje otwarcie kanałów jonowych i napływ jonów wapnia do wnętrza komórki, wyzwalając jej potencjał czynnościowy. Napływ jonów wapnia wiąże się z aktywacją wielu wewnątrzkomórkowych enzymów, np. kinazy białkowej A (PKA), kinaz z rodziny MAPK czy kalmoduliny, które pobudzając czynniki transkrypcyjne mogą się przyczynić do zmiany funkcji i aktywności receptorów glutaminergicznych. Procesy te leżą u podstaw plastyczności neuronalnej.

Kluczowym receptorem układu glutaminergicznego jest receptor NMDA (GRIN – glutamate receptor, ionotropic, NMDA). Nazwa pochodzi od jego wybiórczego agonisty, jakim jest kwas N-metyl-D-asparaginowy. Receptory NMDA w największej ilości występują w hipokampie. Dotychczas sklonowano trzy główne rodziny podjednostek receptora NMDA, tj. NR1, NR2 (NR2A–NR2D) oraz NR3 (NR3A i NR3B). Podjednostkę NR1 reprezentuje jeden gen, a podjednostkę NR2 – 4 geny: NR2A, B, C oraz D [4, 5].

W kompleksie receptorowym, oprócz miejsca wysycającego agonistę (kwas glutaminowy, kwas asparaginowy), znajduje się wiele miejsc warunkujących lub modulujących jego aktywność: miejsce glicynowe (GLY-B) – warunkujące otwieranie się kanału jonowego; miejsce wiążące poliaminy – powodujące wzrost częstości otwierania się kanału jonowego oraz powinowactwa do glicyny; miejsce wiążące fencyklidynę (PCP) – odpowiadające za blokadę kanału jonowego receptora NMDA; miejsce wiążące jony magnezu ( $Mg^{2+}$ ) – warunkujące blokowanie kanału jonowego; miejsce wiążące jony cynku ( $Zn^{2+}$ ) – hamujące aktywację receptora NMDA w sposób pośredni i bezpośredni; miejsce wrażliwe na potencjał oksydoredukcyjny – poprzez witaminę C, glutation oraz wolne rodniki, modulujące reakcje utleniania i redukcji w mózgu; miejsce wrażliwe na zmianę pH – warunkujące zahamowanie funkcji receptora NMDA; miejsca wiążące araksyny (jad pająka) – niekompetycyjne blokery receptora NMDA; miejsce wiążące steroidy – nasilające funkcje receptora NMDA w mózgu. Do aktywacji receptorów NMDA niezbędne jest, obok obecności kwasu glutaminowego, współdziałanie glicyny lub blisko z nią związanej d-seryny. W metabolizmie d-seryny uczestniczą zasadniczo 2 enzymy: oksydaza d-aminokwasów (DAO) katalizująca przemianę d-seryny do hydroksypirogronianu oraz jej aktywator (aktywator oksydazy d-aminokwasowej-DAOA) [4, 5].

W warunkach fizjologicznych pobudzenie receptorów NMDA pełni kluczową rolę w procesach neuroplastyczności i uczenia się. Istotną rolę odgrywa tutaj aktywność czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor – BDNF). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że zjawisko to jest związane z polimorfizmem Val66Met genu BDNF [6]. Aktywność BDNF w tym zakresie jest hamowana przez glikokortykoidy [7].

Pobudzenie receptorów NMDA ma istotne znaczenie w procesie ekscytotoksyczności neuronalnej wynikającej z nadmiernej aktywacji receptora. Proces ten zachodzi bezpośrednio przez wzrost stężenia agonisty, a pośrednio przez jony wapniowe. Zjawisko ekscytotoksyczności wywołać może również wzrost wrażliwości receptorów (np. spadek wrażliwości na jony magnezu), defekt mechanizmów buforujących lub usuwających jony wapnia z komórki, wzrost wrażliwości wewnątrzkomórkowych

enzymów na jony wapnia, deficyt energetyczny wywołujący częściową depolaryzację receptora, jak to ma miejsce w niedokrwieniu mózgu.

Innym jonotropowym receptorem glutaminergicznym jest receptor AMPA (GRIA – glutamate receptor, ionotropic, AMPA). Nazwa pochodzi od agonisty receptora – kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylizoksazolo-4-propionowego (AMPA). Receptory AMPA są homomerycznymi tetrametrami, które mogą być złożone z różnych kombinacji 2 lub więcej podjednostek (GluR1–GluR4). Receptor AMPA odpowiada za przepływ jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ ; w przypadku, gdy brakuje jednostki GluR2, przepuszczane są także jony  $\text{Ca}^{2+}$ . Dodatkowym źródłem modulacji receptora AMPA jest miejsce wiążące jony  $\text{Zn}^{2+}$ . Cynk w stężeniach mniejszych wzmacnia aktywność receptora, natomiast w większych, poprzez bezpośrednią blokadę kanału jonowego, hamuje go. Rola fizjologiczna receptorów AMPA nie jest w pełni poznana.

Działanie jonotropowe wykazują również receptory kainowe, charakteryzujące się dużym powinowactwem do kwasu kainowego, od którego wzięły swoją nazwę (GRIK – glutamate receptor, ionotropic, kainate). Receptor zbudowany jest z 5 podjednostek, które ze względu na stopień powinowactwa podzielono na 2 grupy. Trzy jednostki: GluR5 do R7 tworzą miejsce wiązania o mniejszym, dwie zaś: KA1 i KA2 o większym powinowactwie. Kwas kainowy działając na Glu R5, 6 lub 7 wywołuje aktywację charakteryzującą się szybką desensytyzacją. Podjednostki receptorów kainowych występują przede wszystkim w korze nowej, korze obręczy, jądrze ogoniastym, rejonie CA3 hipokampa, wzgórzu, podwzgórzu i w warstwie komórek ziarnistych mózdzku. Szczegółowe ich funkcje nie są do końca poznane.

Receptory metabotropowe w odróżnieniu od jonotropowych powodują kaskadę uwalniania wtórnych przekaźników. Dodanie glutaminianu do hodowli komórek układu nerwowego wywołuje aktywację fosfolipazy C (PLC) oraz wtórnie  $\text{IP}_3$ . Receptory metabotropowe reagują wolniej niż receptory jonotropowe (kilkadziesiąt sekund) i są związane z białkami G. Agoniści tej grupy receptorów powodują powolną depolaryzację neuronu poprzez hamowanie przezbłonowego przepływu jonów  $\text{K}^+$ .

Na podstawie wzajemnego podobieństwa sekwencji aminokwasowych i podobnego profilu farmakologicznego receptory metabotropowe podzielono na trzy podgrupy:

- grupa I (mGlu1 i mGlu5) – związana jest z trifosfoinozytolem ( $\text{IP}_3$ ) i jonami wapnia,
- grupa II (mGlu2 i mGlu 3) – hamuje aktywność cyklazy adenylnowej (AC), zmniejszając wewnątrzkomórkowy poziom cAMP,
- grupa III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 i mGlu8) – hamuje aktywność cyklazy adenylnowej, ma jednak odmienne niż grupa II preferencje w stosunku do agonistów.

Oddziaływanie agonistów na receptory mGluR grupy I powoduje desensytyzację związaną z nasileniem hydrolizy fosfatydyloinozytolu (PI). Wykazano, że aktywacja PKC indukuje fosforylację receptora, co odgrywa znaczącą rolę w procesie rozwoju desensytyzacji. Fosforylacja przez PKC receptorów grupy II i III hamuje ich zdolność do modulacji synaptycznej transmisji glutaminergicznej. Ponadto aktywacja PKC zaburza również zdolność receptorów grupy II do hamowania kanałów wapniowych. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że aktywacja receptorów mGlu2/3 po-

woduje zwiększenie ekspresji BDNF w mózgu [8]. Receptory metabotropowe wraz z receptorami NMDA uczestniczą w procesie powstawania plastyczności synaptycznej (uczenie się, zapamiętywanie) w obszarze CA1 hipokampa [9].

### **Badania genetyczno-molekularne układu glutaminergicznego w chorobach afektywnych**

Początek XXI wieku wiąże się z odkryciem genów związanych z układem glutaminergicznym i uczestniczących w rozwoju mózgu, które początkowo nazwano „genami schizofrenii”. Dotyczy to głównie genu neureguliny 1 [10], substancji aktywującej receptory NMDA, zlokalizowanej na chromosomie 8p12, oraz genów G72 i G30 zlokalizowanych na chromosomie 13q33, z których pierwszy pełni funkcję aktywatora oksydazy aminokwasów (D-serine amino acid oxidase inhibitor – DAOA) [11]. Identyfikacja tych genów przemawiała za neurorozwojową koncepcją schizofrenii i dominującą rolą układu glutaminergicznego w tym procesie. W ostatnich latach wykazano również związek tych genów z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza tej jej postaci, w której występują objawy psychotyczne [12, 13].

Badania genetyczno-molekularne układu glutaminergicznego pozwoliły na zidentyfikowanie wielu genów podatności, które zwiększają ryzyko wystąpienia zaburzeń afektywnych. Związek szeregu genów z predyspozycją do choroby afektywnej dwubiegunowej wykazano uprzednio ze schizofrenią. Najwięcej danych genetyczno-molekularnych dotyczy receptora NMDA. W jednym z pierwszych badań tego typu Mundo i wsp. [14] wykazali korelację pomiędzy polimorfizmem genu GRIN1 a chorobą afektywną dwubiegunową. Martucci i wsp. [15] stwierdzili asocjację polimorfizmu genu GRIN2B ze schizofrenią oraz chorobą afektywną dwubiegunową. Asocjacji powyższego genu z chorobą afektywną dwubiegunową nie potwierdzono jednak w ośrodku poznańskim [16]. Natomiast Szczepankiewicz i wsp. [17] wykazali asocjację z chorobą afektywną dwubiegunową genu kinazy tyrozynowej FYN, którego produkt ma znaczenie w interakcji pomiędzy BDNF a receptorem NMDA.

Pierwszą asocjację polimorfizmu genu podjednostki receptora AMPA (GRIA4) ze schizofrenią stwierdzono w 2003 roku [18]. Pięć lat później, na związek choroby afektywnej dwubiegunowej z polimorfizmem genu GRIA1 wskazały badania asocjacyjne, jakie przeprowadzili Shi i wsp. [19]. Z kolei Pickard i wsp. [20] wykazali, że gen receptora kainianowego GRIK4 ma znaczenie w predyspozycji zarówno do schizofrenii, jak i do choroby afektywnej dwubiegunowej. Dwa lata później wykazano, że jeden z polimorfizmów tego genu ma znaczenie protekcyjne zapobiegające występowaniu choroby afektywnej dwubiegunowej [21]. Natomiast Schiffer i Heine mann [22] stwierdzili asocjację genu GRIK3 z predyspozycją do choroby afektywnej jednobiegunowej (depresji okresowej).

Na uwagę zasługuje badanie genetyczno-molekularne, w którym oznaczano 440 polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (single nucleotide polymorphisms – SNP) dotyczących 64 genów kandydujących, u trójek złożonych z pacjenta i jego rodziców. Do badania włączono 323 tria dotyczące choroby afektywnej dwubiegunowej typu I oraz 274 dotyczące schizofrenii lub choroby schizoafektywnej populacji Żydów

askenazyjskich. Wśród 6 genów, które wykazały asocjację z chorobą afektywną dwubiegunową, znalazły się dwa geny GRM3 i GRM4 dotyczące podjednostek receptorów metabotropowych układu glutaminergicznego. Asocjację taką wykazały również wymienione uprzednio geny G72 oraz GRIN2B [23]. W ostatnim badaniu, jakie wykonali Dalvie i wsp. [24], trzy z powyższych genów (G72, GRIN2B, GRM3) wykazywały związek z chorobą afektywną dwubiegunową o ciężkim przebiegu (częste nawroty i objawy psychiatryczne).

Ostatnio Bernard i wsp. [25] w badaniach post mortem wykazali, że ekspresja genów transportera aminokwasów pobudzających (EAAT) w jądrze sinawym (locus coeruleus) jest zaburzona u pacjentów z chorobą afektywną jednobiegunową, co nie miało miejsca w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

### **Badania neurobiologiczne układu glutaminergicznego w chorobach afektywnych**

Nawiązując do pracy Bernarda i wsp. [25] przeprowadzono badania biochemiczne na zwierzęcym modelu depresji (wyuczonej bezradności) [26]. Wykazano w nich redukcję aktywności zarówno transportera aminokwasów pobudzających (EAAT), jak i pęcherzykowego transportera glutaminianu (VGluT). Uzyskane wyniki mogą wskazywać, że w tym modelu depresji może dochodzić do występowania zwiększonego poziomu glutaminianu.

Wzrost poziomu glutaminianu w płynach ustrojowych i tkankach u pacjentów z chorobami afektywnymi stwierdzono w wielu badaniach. Zwiększone stężenie glutaminianu w osoczu u chorych na depresję wykazali Altamura i wsp. [27], natomiast Mitani i wsp. [28], obok podwyższonego poziomu glutaminianu w surowicy krwi, wykazali u takich chorych dodatnią korelację z nasileniem objawów depresji. Levine i wsp. [29] u chorych na depresję stwierdzili zwiększenie się glutaminianu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Badania pośmiertne wykazały wzrost poziomu kwasu glutaminowego w korze przedczołowej u pacjentów z chorobą afektywną zarówno jedno-, jak i dwubiegunową [30].

Ostatnio Yüksel i Öngür [31] dokonali podsumowania badań układu glutaminergicznego mózgu wykonanych metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego. Szczególną uwagę poświęcili kompleksowi glutaminian/glutamina (glutamate-glutamine complex – Glx). Badania wskazują, że poziom Glx ulega obniżeniu w depresji okresowej, natomiast jest podwyższony w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W okresie depresji poziom Glx jest obniżony, a w okresie manii podwyższony. Może to wskazywać, że dynamika produkcji i metabolizmu glutaminianu jest związana z określonym stanem psychopatologicznym (state-dependent).

Interesujących rezultatów dostarczyły również badania poszczególnych receptorów układu glutaminergicznego w chorobach afektywnych. Zmniejszoną ekspresję podjednostki NR1 receptora NMDA w korze skroniowej stwierdzono u pacjentów z chorobą afektywną zarówno jedno-, jak i dwubiegunową [32]. Boyce-Rustay i Holmes [33] wykazali, że myszy transgeniczne pozbawione genu podjednostki NR2A receptora NMDA wykazują mniej zachowań o charakterze depresyjnym i lękowych, co mogłoby

wskazywać na patogenetyczną rolę w depresji nadmiernej stymulacji podjednostki NR2A tego receptora. Scarr i wsp. [34] u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzili post mortem zmniejszoną w ich hipokampie liczbę receptorów NMDA, natomiast prawidłową liczbę receptorów AMPA i kainowych. Z kolei Shaltiel i wsp. [35] w badaniach eksperymentalnych u myszy wykazali związek pomiędzy aktywnością podjednostki GluR6 receptora kainowego a występowaniem zachowania o charakterze maniakałnym. Ostatnio w badaniu post mortem u chorych na depresję nawracającą stwierdzono zwiększony poziom receptorów metabotropowych mGluR2/3 w korze przedczołowej [36].

Zwiększona aktywność receptorów glutaminergicznych NMDA może również wynikać z występującego w depresji zaburzenia przemiany aminokwasu tryptofanu, będącego m.in. prekursorem neuroprzekaźnika serotoniny. Wiele badań wskazuje, że w depresji dochodzi do zwiększonej przemiany tryptofanu za pomocą toru kinureninowego, co powoduje m.in. zmniejszenie syntezy serotoniny. W wyniku nieprawidłowego metabolizmu tryptofanu za pomocą toru kinureninowego dochodzi również do zwiększonej syntezy neurotoksyn, takich jak kwas chinolinowy, który pobudza receptory glutaminergiczne NMDA, a zmniejszonej produkcji kwasu kinureninowego, będącego antagonistą receptorów NMDA i mającego własności neuroprotekcyjne [37]. W badaniach neurobiologicznych wykonanych u chorych na depresję stwierdzono zmniejszony poziom kwasu kinureninowego [38].

### **Rola układu glutaminergicznego w leczeniu chorób afektywnych**

Wpływ na układ glutaminergiczny odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Badania przeprowadzone w drugiej połowie lat 1990. wykazały, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny oraz inhibitory monoaminoooksydazy wpływają na osłabienie funkcji receptorów NMDA; podobny efekt obserwowano po zastosowaniu elektrowstrząsów [39, 40]. Taki mechanizm działania tłumaczy się spadkiem powinowactwa glicyny do jej miejsca wiążącego w kompleksie receptora NMDA oraz osłabieniem zdolności glicyny do modulacji miejsc glutaminergicznych. W ostatnich latach zgromadzono również dane dotyczące wpływu leków przeciwdepresyjnych na receptor AMPA, prawdopodobnie również na miejsce wiążące glicynę, powodujące wzrost aktywności tego receptora [41].

Działanie na układ glutaminergiczny może być również związane z mechanizmami farmakologicznymi leków normotymicznych. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że długotrwałe stosowanie litu wywiera efekt neuroprotekcyny zapobiegający neurotoksyczności związanej z nadmiarem glutamianu, co wiąże się z osłabieniem aktywności receptorów NMDA [42]. Lit hamuje również indukowane kwasem glutaminowym zmniejszenie się fosforylacji CREB (cAMP response element-binding protein) – związku mającego istotne znaczenie w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego [43]. W badaniach, za pomocą spektroskopii rezonansu magnetycznego, osób zdrowych zażywających lit wykazano obustronne zmniejszenie się poziomu glutaminy i kwasu glutaminowego w zwojach podstawy [44]. Wykazano podobne działanie litu i walpro-

inianu na procesy neuroplastyczności OUN związane z układem glutaminergicznym poprzez ich wpływ na receptor AMPA [45]. W odniesieniu do innego leku normotymicznego – lamotryginy, istnieją dowody, że powoduje ona hamowanie uwalniania glutaminianu [46] i zwiększa ekspresję receptora AMPA [47].

Istotnych argumentów wspierających glutaminergiczną koncepcję chorób afektywnych dostarczyły badania wskazujące na terapeutyczne działanie w chorobach afektywnych substancji wpływających na ten układ. Najbardziej interesujące dane dotyczą przeciwdepresyjnego działania ketaminy, leku używanego w anestezjologii. Ketamina jest pochodną fencyklidyny, działającą antagonistycznie na receptory glutaminergiczne NMDA w OUN. Stosowana w anestezjologii wywołuje znieczulenie rozkojarzeniowe (dysocjacyjne), w którym występuje czynnościowe rozkojarzenie między układem limbicznym a korą mózgową. W roku 2006 Zarate i wsp. [48] wykazali, że jednorazowa infuzja ketaminy w dawce 0,5 mg/kg masy ciała powoduje szybki efekt przeciwdepresyjny utrzymujący się niekiedy przez tydzień. Ostatnio Diazgranados i wsp. [49] stosowali taki wlew jako dodatek do leków normotymicznych u pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, również obserwując wyraźny efekt terapeutyczny. Stwierdzono również szybkie działanie takiej infuzji na zmniejszenie nasilenia zachowań samobójczych [50]. W mechanizmie takiego działania ketaminy może odgrywać rolę aktywizacja połączeń przedniego zakrętu obręczy z ciałem migdałowatym [51], a na poziomie komórkowym znaczna aktywacja kinazy mTOR (mammalian target of rapamycin) prowadząca do wzrostu sygnalizacji synaptycznej oraz zwiększenia się liczby i funkcji nowych synaps w korze przedczołowej [52].

Inny lek, riluzol, który ostatnio został wprowadzony do leczenia stwardnienia bocznego zanikowego, oddziałuje na układ glutaminergiczny poprzez zahamowanie uwalniania glutaminianu oraz wpływ na transporter glutaminianu i receptory AMPA. Badano jego kliniczne działanie przeciwdepresyjne w chorobie afektywnej jednobiegunowej [53], jak również w skojarzeniu z litem w chorobie afektywnej dwubiegunowej [54]. W ostatnim badaniu wykazano, że efekt terapeutyczny riluzolu w depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej był związany ze wzrostem N-acetyloasparaginianu w przedniej części zakrętu obręczy [55].

Należy wspomnieć również o doświadczeniach klinicznych dotyczących innych środków farmakologicznych wywierających działanie antagonistyczne w odniesieniu do receptora NMDA, takich jak D-cykloseryna, amantadyna czy memantyna. D-cykloseryna jest antybiotykiem, co do którego stwierdzono działanie przeciwdepresyjne na modelach zwierzęcych [56]. Jedyne, jak dotychczas, badanie dotyczące dodania cykloseryny do leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej nie przyniosło jednak pozytywnych wyników [57]. Amantadyna pobudza receptory dopaminergiczne oraz wywiera działanie przeciwwirusowe. W badaniu wykonanym przez ośrodek krakowski wykazano, że dodanie amantadyny powoduje potencjalizację działania imipraminy u pacjentów z depresją lekooporną [58]. Memantyna, będąca pochodną amantadyny stosowana jest w leczeniu otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. W jednym z badań memantyny wykonanym u pacjentów z lekooporną chorobą afektywną dwubiegunową stwierdzono, obok efektu prokognitywnego, również działanie



normotymiczne [59]. Natomiast badanie kontrolowane memantyny u chorych na depresję nie przyniosło pozytywnych wyników [60].

Jak wspomniano w uprzednim rozdziale, w regulacji aktywności receptorów glutaminergicznych, zwłaszcza NMDA, istotną rolę odgrywają jony cynku i magnezu [61]. Badacze z ośrodka krakowskiego wykazali na modelu zwierzęcym depresję, że receptory glutaminergiczne NMDA odgrywają istotną rolę w mechanizmie przeciwdepresyjnego działania jonów cynku [62]. Ostatnio Siwek i wsp. [63] stwierdzili, że suplementacja cynkiem wywiera działanie potencjalizujące terapeutyczny efekt imipraminy w depresji lekoopornej. Działanie przeciwdepresyjne magnezu wykazano również na modelu zwierzęcym depresji [64], natomiast w ostatnim artykule przeglądowym wskazano, że w działaniu przeciwdepresyjnym magnezu istotne znaczenie ma jego wpływ na receptory glutaminergiczne NMDA [65].

### Podsumowanie

Jak wynika z obecnego przeglądu, znaczenie neuroprzekaznictwa glutaminergicznego w patogenezie i leczeniu choroby afektywnej jednobiegunowej i dwubiegunowej jest coraz lepiej udokumentowane. Wskazują na to zarówno wyniki badań genetyczno-molekularnych, jak i dane neurobiologiczne, uzyskane za pomocą badań biochemicznych i neuroobrazowych. Układ glutaminergiczny odgrywa istotną rolę w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych. Wykazano również, że doświadczenia kliniczne ze środkami modyfikującymi czynność układu glutaminergicznego mogą wyznaczać nowy kierunek poszukiwań dotyczący środków terapeutycznych w chorobach afektywnych. Można więc stwierdzić, że glutaminergiczna koncepcja zaburzeń afektywnych pozwala na nowe spojrzenie na patogenezę i leczenie tych chorób.

### Глутаминэргическая концепция аффективных болезней

#### Содержание

До сих пор известные нейротрансмиттерные теории патогенеза и лечения аффективных болезней обращали главное внимание на серотоническое и катехолаэргическое передачи (норадренэргическое и допаминэргическое). В последних декадах обращено также внимание на роль в патогенезе аффективных болезней нарушений регуляции оси стресса, а также нарушений процессов нейропластики, при которых существенную роль играет глутаминэргическая система.

В настоящей работе представлено значение глутаминэргической передачи в патогенезе и лечении однополюсной аффективной болезни, а также и ее двухполюсного течения. В первой части работы описана роль глутаминэргического передатчика в ц.н.с., с особым учетом рецепторов этой системы. Представлены результаты исследований генетично-молекулярных результатов, указывающих на связь генов глутаминэргической системы с предположением к аффективной одно- и двухполюсной болезни. В последующей части работы суммированы до сих пор известные данные нейробиологического характера, полученные тоже при помощи функциональных исследований. К ним относятся описание рентгеновских исследований относительно изменений в области глутаминэргической системы при аффективных болезнях. Далее описана роль глутаминэргической системы в механизме действия антидепрессивных препаратов и нормотимных лекарств. Проведено обсуждение терапевтического действия

средств, модифицирующих функцию глутаминэргической системы. Глутаминэргическая концепция аффективных нарушений позволяет на новый взгляд на патологию, патогенез и лечение аффективной одно- и двухполюсной болезни.

### **Glutamaterger Konzept der affektiven Krankheiten**

#### **Zusammenfassung**

Bisherige Neurotransmitter – Theorien der Pathogenese und Behandlung der affektiven Krankheiten machten hauptsächlich auf die serotonerge, catecholaminerge (noradrenerge und dopaminerge) Transmission aufmerksam. In den letzten Jahrzehnten wurde auch auf die Rolle der Störungen der Stressachse und Störungen der Neuroplastizitätsprozesse in der Pathogenese der affektiven Erkrankungen, in denen eine signifikante Rolle das glutamaterge System spielt. In dieser Arbeit wurde die Bedeutung der glutamatergen Transmission in der Pathogenese und Behandlung der unipolaren und bipolaren affektiven Krankheit beschrieben. Im ersten Teil wird die Rolle der glutamatergen Transmission im ZNS beschrieben, mit besonderer Berücksichtigung der Rezeptoren dieses Systems. Die Ergebnisse der genetisch – molekularen Studien wurden dargestellt, die auf den Zusammenhang der Gene des glutamatergen Systems mit der Vulnerabilität für die unipolare und bipolare affektive Krankheit hinweisen. Im nächsten Teil fasste man die bisherigen neurobiologischen Angaben zusammen, die aus den funktionellen neurobildgebenden Studien an den Veränderungen im glutamatergen System in den affektiven Erkrankungen erzielt wurden. Dann wurde die Rolle des glutamatergen Systems im Wirkungsmechanismus der Antidepressiva und normothymischen Arzneistoffe beschrieben. Man besprach auch die therapeutische Wirkung der Mittel, die die Tätigkeiten des glutamatergen Systems modifizieren. Dank dem glutamatergen Konzept der affektiven Störungen kann man die Pathogenese und die Behandlung der unipolaren und bipolaren affektiven Krankheit anders betrachten.

### **La conception glutamique des troubles affectifs**

#### **Résumé**

Les récentes théories des neurotransmetteurs expliquant la pathogénèse et la thérapie des maladies affectifs accentuent surtout la transmission sérotoninergique et catecholaminergique (noradrénergique et dopaminergique). Pendant les dix dernières années on attire attention aussi aux troubles de la régulation de l'axe de stress et aux troubles de neuroplasticité dans lesquels le système glutamique joue le rôle important. Ce travail présente l'importance de la neurotransmission glutamique dans la pathogénèse et la thérapie des troubles bipolaires et unipolaires. Sa première partie décrit le rôle de la transmission glutamique dans le système nerveux central y compris particulièrement les récepteurs de ce système. On présente les résultats des recherches génétiques et moléculaires soulignant la corrélation des gènes du système glutamique avec la prédisposition aux troubles unipolaires et bipolaires. La deuxième partie donne la somme des données neurobiologiques venant aussi de la neuroimagerie cérébrale concernant les changements du système glutamique pendant les troubles affectifs. Ensuite les auteurs présentent le rôle du système glutamique dans le mécanisme des antidépresseurs, des médicaments normothymiques et des médicaments modifiant le fonctionnement du système glutamique. Cette conception rend possible une nouvelle approche concernant la pathogénèse et la thérapie des troubles bipolaires.

#### **Piśmiennictwo**

1. Schildkraut JJ. *The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence*. Am. J. Psychiatry 1965; 122: 509–522.
2. Lapin IP, Oxenkrug GF. *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect*. Lancet 1969; 7586: 132–136.

3. Pittenger C, Duman RS. *Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms*. *Neuropsychopharmacol.* 2008; 33: 88–109.
4. Maeng S, Zarate CA. *The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effect*. *Curr. Psychiatry Rep.* 2007; 9: 467–474.
5. Paslakis G, Gass P, Deutschle M. *Die Bedeutung des glutamatergen Systems für Pathophysiologie und Pharmakotherapie der Depression: präklinische und klinische Daten*. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 2010; 79: 1–9.
6. Ninan I, Bath KG, Dagar K, Perez-Castro R, Plummer MR, Lee FS i in. *The BDNF Val66Met polymorphism impairs NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in the hippocampus*. *J. Neurosci.* 2010; 30: 8866–8870.
7. Kawashima H, Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Mizuno H, Ninomiya M i in. *Glucocorticoid attenuated brain-derived neurotrophic factor-dependent upregulation of glutamate receptors via the suppression of microRNA-132 expression*. *Neurosci.* 2010; 165: 1301–1311.
8. Di Liberto V, Bonomo A, Frinchi M, Belluardo N, Mudo G. *Group II metabotropic glutamate receptor activation by agonist LY379268 treatment increases the expression of brain derived neurotrophic factor in the mouse brain*. *Neurosci.* 2010; 165: 863–873.
9. Simonyi A, Christian MR, Sun AY, Sun GY. *Chronic ethanol-induced subtype- and subregionspecific decrease in the mRNA expression of metabotropic glutamate receptors in rat hippocampus*. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2004; 28: 1419–1423.
10. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinhorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S i in. *Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia*. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71: 877–892.
11. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H i in. *Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia*. *Proc. Natl Acad. Sc. USA* 2002; 99: 13675–13680.
12. Zhang Z, Li Y, Zhao Q, Huang K, Wang P, Yang P i in. *First evidence of association between G72 and bipolar disorder in the Chinese Han population*. *Psychiatr. Genet.* 2009; 19: 151–153.
13. Walker RM, Christoforou A, Thomson PA, McGhee KA, Maclean AM, Mühleisen TW. *Association analysis of neuregulin 1 candidate regions in schizophrenia and bipolar disorder*. *Neurosci. Lett.* 2010; 478: 9–13.
14. Mundo E, Tharmalingham S, Neves-Pereira M, Dalton EJ, Macciardi F, Parikh SV i in. *Evidence that the N-methyl-D-aspartate subunit 1 receptor gene (GRIN1) confers susceptibility to bipolar disorder*. *Mol. Psychiatry* 2003; 8: 241–245.
15. Martucci L, Wong AH, De Luca V, Likhodi O, Wong GW, King N i in. *N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels*. *Schizophr. Res.* 2006; 84: 214–221.
16. Szczepankiewicz A, Skibinska M, Rybakowski J, Leszczynska-Rodziewicz A, Tomaszewska M, Twarowska-Hauser J. *Lack of association of three GRIN2B polymorphisms with bipolar disorder*. *World J. Biol. Psychiatry* 2009; 10: 469–473.
17. Szczepankiewicz A, Rybakowski JK, Skibińska M, Dmitrzak-Węglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, Wilkość M i in. *FYN kinase gene: another glutamatergic gene associated with bipolar disorder?* *Neuropsychobiol.* 2009; 59: 178–183.
18. Makino C, Fujii Y, Kikuta R, Hirata N, Tani A, Shibata A i in. *Positive association of the AMPA receptor subunit GluR4 gene (GRIA4) haplotype with schizophrenia: linkage disequilibrium mapping using SNPs evenly distributed across the gene region*. *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr. Genet* 2003; 116 B: 17–22.
19. Shi J, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, McMahon FJ i in. *Neurotransmission and bipolar disorder: a systematic familybased association study*. *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr. Genet* 2008; 147 B: 1270–1277.

20. Pickard BS, Malloy MP, Christoforou A, Thomson PA, Evans KL, Morris SW i in. *Cytogenetic and genetic evidence supports a role for the kainate-type glutamate receptor gene, GRIK4, in schizophrenia and bipolar disorder*. Mol. Psychiatry 2006; 11: 847–857.
21. Pickard BS, Knight HM, Hamilton RS, Soares DC, Walker R, Boyd JK i in. *A common variant in the 3'UTR of the GRIK4 glutamate receptor gene affects transcript abundance and protects against bipolar disorder*. Proc. Natl Acad. Sc. USA 2008; 105: 14940–14945.
22. Schiffer HH, Heinemann SF. *Association of the human kainate receptor GluR7 gene (GRIK3) with recurrent major depressive disorder*. Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr. Genet 2007; 144 B: 20–26.
23. Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D, Nicodemus KK, Wolyniec PS, McGrath JA i in. *Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios*. Am. J. Hum. Genet. 2005; 77: 918–936.
24. Dalvie S, Horn N, Nossek C, van der Merwe L, Stein DJ, Ramesar R. *Psychosis and relapse in bipolar disorder are related to GRM3, DAOA, and GRIN2B genotype*. Afr. J. Psychiatry 2010; 13: 297–301.
25. Bernard R, Kerman IA, Thompson RC, Jones EG, Bunney WE, Barchas JD i in. *Altered expression of glutamate signalling, growth factor, and glia genes in the locus coeruleus of patients with major depression*. Mol. Psychiatry 2010, April 13 [e-pub ahead of print].
26. Zink M, Vollmayr B, Gebicke-Haerter PJ, Henn FA. *Reduced expression of glutamate transporters vGluT1, EAAT2 and EAAT4 in learned helpless rats, an animal model of depression*. Neuropharmacol. 2010; 58: 465–473.
27. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. *Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders*. Am. J. Psychiatry 1993; 150: 1731–1733.
28. Mitani H, Shirayama Y, Yamada T, Maeda K, Ashby CR Jr, Kawahara R. *Correlation between plasma levels of glutamate, alanine and serine with severity of depression*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2006; 30: 1155–1158.
29. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. *Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients*. Biol. Psychiatry 2000; 47: 586–593.
30. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. *Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders*. Biol. Psychiatry 2007; 62: 1310–1316.
31. Yüksel C, Öngür D. *Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders*. Biol. Psychiatry 2010; 68: 785–794.
32. Nudmamud-Thanoi S, Reynolds GP. *The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders*. Neurosc. Lett. 2004; 372: 173–177.
33. Boyce-Rustay JM, Holmes A. *Genetic inactivation of the NMDA receptor NR2A subunit has anxiolytic and antidepressant-like effects in mice*. Neuropsychopharmacol. 2006; 31: 2405–2414.
34. Scarr E, Pavey G, Sundram S, MacKinnon A, Dean B. *Decreased hippocampal NMDA, but not kainate or AMPA receptors in bipolar disorder*. Bipolar Disord. 2003; 5: 257–264.
35. Shaltiel G, Maeng S, Malkesman O, Pearson B, Schloesser RJ, Tragon T i in. *Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania*. Mol. Psychiatry 2008; 13: 858–872.
36. Feyissa AM, Woolverton WL, Miguel-Hidalgo JJ, Wang Z, Kyle PR, Hasler G i in. *Elevated level of metabotropic glutamate receptor s/3 in the prefrontal cortex in major depression*. Progr. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry 2010; 34: 279–283.
37. Müller N, Schwarz MJ. *A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelins dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc. 2008; 258 (supl. 2): 977–106.

38. Myint AM, Kim YK, Verkerk R, Scharpe S, Steibusch H, Leonard B. *Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection*. J. Affect. Disord. 2007; 98: 143–151.
39. Skolnick P, Layer RT, Popik P, Nowak G, Paul IA, Trullas R. *Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression*. Pharmacopsychiatry 1996; 29: 23–26.
40. Nowak G, Legutko B, Solnick P, Popik P. *Adaptation of cortical NMDA receptors by chronic treatment with specific serotonin reuptake inhibitors*. Eur. J. Pharmacol. 1998; 342: 367–370.
41. Martinez-Turrillas R, DelRio J, Frechilla D. *Neuronal proteins involved in synaptic targeting of AMPA receptors in rat hippocampus by antidepressant drugs*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007; 353: 750–755.
42. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. *Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against neurotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx*. Proc. Natl Acad. Sc. USA 1998; 95: 229–244.
43. Kopnisky KL, Chalecka-Franaszek E, Gonzalez-Zulueta M, Chuang DM. *Chronic lithium treatment antagonizes glutamate-induced decrease of phosphorylated CREB in neurons via reducing protein phosphatase 1 and increasing MEK activities*. Neurosci. 2003; 116: 425–435.
44. Shibuya-Tayoshi S, Tayoshi S, Sumitani S, Ueno S, Harada M, Ohmori T. *Lithium effects on brain glutamatergic and GABAergic systems of healthy volunteers as measured by proton magnetic resonance spectroscopy*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2008; 32: 249–256.
45. Du J, Gray NA, Falke C, Yuan P, Szabo S, Manji HK. *Structurally dissimilar antimanic agents modulate synaptic plasticity by regulating AMPA glutamate receptor subunit GluR1 synaptic expression*. Ann NY Acad. Sc. 2003; 1003: 378–380.
46. Ahmad S, Fowler LJ, Whitton PS. *Effects of combined lamotrigine and valproate on basal and stimulated extracellular amino acids and monoamines in the hippocampus of freely moving rats*. Naunyn-Schmiederbergs Arch. Pharmacol. 2005; 371: 1–8.
47. Du J, Suzuki K, Wei Y, Wang Y, Blumenthal R, Chen Z i in. *The anticonvulsants lamotrigine, riluzole, and valproate differentially regulate AMPA receptor membrane localization: relationship to clinical effects in mood disorders*. Neuropsychopharmacol. 2007; 32: 793–802.
48. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh MA i in. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 856–864.
49. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S i in. *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67: 793–802.
50. Diazgranados N, Ibrahim L, Ameli R, Henter ID, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R i in. *Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71: 1605–1611.
51. Salvatore G, Cornwell BR, Sambataro F, Latov D, Colon-Rosario V, Carver F i in. *Anterior cingulate desynchronization and functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine*. Neuropsychopharmacol. 2010; 35: 1415–1422.
52. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M i in. *mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists*. Science 2010; 329: 959–964.
53. Zarate CA, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denikoff KK, Luckenbaugh D i in. *An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 171–174.

54. Zarate CA, Quiroz JA, Singh JB, Denikoff KD, de Jesus G, Luckenbauch D i in. *An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression*. Biol. Psychiatry 2005; 57: 430–432.
55. Brennan BP, Hudson JI, Jensen JE, McCarthy J, Roberts JL, Prescott AP i in. *Rapid enhancement of glutamatergic neurotransmission in bipolar depression following treatment with riluzole*. Neuropsychopharmacol. 2010; 35: 835–846.
56. Papp M, Moryl E. *Antidepressant-like effects of 1-aminocyclopropanecarboxylic acid and D-cycloserine in an animal model of depression*. Eur. J. Pharmacol. 1996; 316: 145–151.
57. Heresco-Levy U, Javitt DC, Gelfin Y, Gorelik E, Bar M, Blanaru M i in. *Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder*. J. Affect. Disord. 2006; 93: 239–243.
58. Rogóż Z, Skuza G, Daniel WA, Wójcikowski J, Dudek D, Wróbel A. *Amantadine as an additive treatment in patients suffering from drug-resistant unipolar depression*. Pharmacol. Rep. 2007; 59: 778–784.
59. Teng CT, Demetrio FN. *Memantine may acutely improve cognition and have a mood-stabilizing effect in treatment-resistant bipolar disorder*. Rev. Bras. Psiquiatr. 2006; 28: 252–254.
60. Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, de Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA i in. *A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression*. Am. J. Psychiatry 2006; 163: 153–155.
61. Mony L, Kew JN, Gunthorpe MJ, Paoletti P. *Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential*. Brit. J. Pharmacol. 2009; 157: 1301–1317.
62. Szewczyk B, Poleszak E, Sowa-Kućma M, Wróbel A, Słotwiński S, Listos J i in. *The involvement of NMDA and AMPA receptors in the mechanism of antidepressant-like action of zinc in the forced swim test*. Amino Acids 2010; 39: 205–217.
63. Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućma M, Zięba A, Popik P i in. *Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment-resistant patients: a double-blind, placebo-controlled study*. J. Affect. Disord. 2009; 118: 187–195.
64. Poleszak E, Właż P, Kędzierska E, Radziwoń-Zaleska M, Pilc A, Fidecka S i in. *Effect of acute and chronic treatment with magnesium in the forced swim test in rats*. Pharmacol. Rep. 2005; 57: 654–658.
65. Eby GA, Eby KL. *Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis*. Med. Hypoth. 2010; 74: 649–660.

Adres: Agnieszka Permoda-Osip  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytetu Medycznego  
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 25.01.2011  
Zrecenzowano: 23.02.2011  
Otrzymano po poprawie: 14.04.2011  
Przyjęto do druku: 27.06.2011