

Znaczenie układu glutaminergicznego w patogenezie i leczeniu zespołu obsesyjno-kompulsyjnego

The role of the glutamatergic system in the pathogenesis and treatment of obsessive-compulsive disorder

Małgorzata Wojtanowska-Bogacka, Janusz Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 6, 2: 71–78

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Wojtanowska-Bogacka
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. +48 61 849 15 31, faks +48 61 848 03 92
e-mail: bogacka@onet.eu

Streszczenie

Dotychczasowe koncepcje neuroprzebieżnikowe zakładały dominujący udział układów serotonergicznego i dopaminergicznego w patogenezie zespołu obsesyjno-kompulsyjnego (*obsessive-compulsive disorder* – OCD). W niniejszej pracy przedstawiono dane dotyczące roli układu glutaminergicznego w etiopatogenezie tej choroby. Omówiono najważniejsze składowe układu glutaminergicznego, m.in. receptory jonotropowe i metabotropowe oraz transportery aminokwasów pobudzających. Badania genetyczno-molekularne wskazują na związek genu transportera glutaminianu z predyspozycją do wystąpienia choroby. Wykazano, że układ glutaminergiczny może działać immunomodulatoryjnie, co koresponduje z immunologicznymi koncepcjami do OCD. W ostatnich latach opisano model neurobiologiczny OCD zakładający udział układu glutaminergicznego w patogenezie choroby w kontekście funkcjonowania sieci neuronalnych zaangażowanych w etiopatogenezę zespołu natręctw i prawdopodobny wpływ cytotoksyczny glutaminianu doprowadzający do zmian funkcji niektórych struktur mózgu. Na zakończenie omówiono możliwości zastosowania leków wpływających na układ glutaminergiczny, takich jak memantyna, D-cykloseryna, N-acetylocysteina, riluzol, topiramid i lamotrygina, w terapii pacjentów z OCD.

Słowa kluczowe: układ glutaminergiczny, zespół obsesyjno-kompulsyjny, czynniki genetyczne, czynniki immunologiczne, model neurobiologiczny, leczenie.

Wstęp

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne (*obsessive-compulsive disorder* – OCD) dotyczy ok. 3% populacji (ryzyko zachorowania w ciągu życia). Obecnie stosowane strategie lecznicze, zarówno psychoterapeutyczne, jak i farmakologiczne,

Abstract

Previous pathogenetic concepts of obsessive-compulsive disorder (OCD) focused mainly on serotonergic and dopaminergic systems. In the present paper, some evidence on the role of the glutamatergic system in the pathogenesis of OCD has been presented. The main elements of the glutamatergic system, among others ionotropic and metabotropic receptors as well as transporters for excitatory neurotransmitters, have been discussed. Molecular-genetic studies suggest an association between the glutamate transporter gene and predisposition to the illness. It has been demonstrated that the glutamatergic system may exert immunomodulatory action what corresponds to immunological concepts of OCD. In recent years, a neurobiological model of OCD has been described postulating a role of the glutamatergic system in the pathogenesis of the illness in the context of relevant neuronal circuits and the cytotoxic effect of glutamate. Finally, possibilities of using drugs influencing the glutamatergic system such as memantine, D-cycloserine, N-acetylcysteine, riluzole, topiramate and lamotrigine in the treatment of patients with OCD have been presented.

Key words: glutamatergic system, obsessive-compulsive disorder, genetic factors, immunological factors, neurobiological model, treatment.

dają pozytywne rezultaty u ok. 70% chorych (Pallanti i Quercioli 2006). Wprowadzone zabiegi neurochirurgiczne, zwłaszcza głęboka stymulacja mózgu (*nucleus accumbens*), prowadzą do poprawy w przypadkach o ekstremalnym nasileniu i opornych na leczenie farmakologiczne, jednak niezwykle rzadko uzyskuje się

pełną remisję (Greenberg i wsp. 2006). Skłania to do dalszych poszukiwań zarówno czynników etiopatogenetycznych, jak i nowych strategii farmakologicznych, których pozytywne rezultaty bywają częstym bodźcem do tworzenia nowych koncepcji. Dzięki prowadzonym badaniom odkryto wiele czynników patogenetycznych OCD, takich jak czynniki genetyczne, infekcyjne, immunologiczne, jak również wykazano odchylenia w badaniach neuroobrazowych i neuropsychologicznych. Dotychczas w patogenezie OCD skupiano się głównie na znaczeniu takich układów neuroprzekaźnikowych, jak układ serotonergiczny oraz dopaminergiczny. Brak efektu terapeutycznego inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) u ok. 30% pacjentów może jednak wskazywać na obecność innego mechanizmu patogenetycznego (Montgomery 1994; Sasson i Zohar 1996). Potwierdzeniem tej tezy mogą być wyniki podawania mCPP (selektywnego agonisty receptora 5-HT_{2C}), okazało się bowiem, że tylko 50–60% pacjentów z OCD zgłaszało nasilenie objawów. Wiele danych wskazuje na udział układu glutaminergicznego w etiopatogenezie OCD, zwłaszcza że znane są jego powiązania z układem serotonergicznym poprzez receptor 5-HT_{2A} (Carlsson 2000). Sądzi się nawet, że zmiany zachodzące w obrębie układu glutaminergicznego mogą być pierwotne i pociągać za sobą zmiany w funkcjonowaniu układów serotonergicznego i dopaminergicznego, dając w efekcie obraz OCD (Carlsson 2000).

Układ glutaminergiczny

Układ glutaminergiczny to główny układ pobudzający mózgu. Neurony tego układu stanowią najliczniejszą grupę w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a glutaminian jest podstawowym neuroprzekaźnikiem pobudzającym, występującym w największych ilościach w mózgu. Projekcje glutaminergiczne łączą wiele struktur mózgowych. Wśród nich wyróżniamy m.in. szlaki eferentne z kory do wzgórza oraz jądra półleżącego przegrody i jądra migdałowatego (regulacja układu nagrody i powstawania uzależnień). Glutaminian jest uwalniany z zakończeń presynaptycznych w odpowiedzi na depolaryzację neuronu, a następnie przy udziale transportera aminokwasów pobudzających (*excitatory amino-acid transporter* – EAAT) dochodzi do jego wychwytu zwrotnego do komórek. W komórkach neurogleju odbywa się konwersja glutaminianu do glutaminy, uwalnianej do

przestrzeni zewnątrzkomórkowej, skąd jest ona wchłaniana zwrotnie do zakończeń presynaptycznych. Pod wpływem enzymu glutaminazy glutamina jest przekształcana ponownie w glutaminian.

Glutaminian łączy się z dwiema grupami receptorów błonowych (Nakanishi 1992). Pierwszą grupę stanowią receptory jonotropowe, które od specyficznych agonistów nazwano NMDA (kwas N-metylo-D-asparaginowy), AMPA (kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy) i receptory kainianowe (*glutamate receptor, ionotropic kainate* – GRIK). Druga grupa to receptory metabotropowe, obejmujące 8 rodzajów.

Receptor NMDA odgrywa istotną rolę w procesie neuroprzekaźnictwa i rozwoju synapsy. Glutaminian bierze udział w szybkiej transmisji synaptycznej oraz w procesach uczenia się i zapamiętywania, a także plastyczności poprzez wpływ na receptory NMDA, które są wysoce przepuszczalne dla jonów wapnia. W tym procesie szczególne znaczenie mają projekcje z kory przedczołowej do jąder podstawy i hipokampa. Glutaminian pełni istotną funkcję w fizjologicznych procesach uczenia się i tworzenia śladu pamięciowego, głównie w mechanizmie tzw. zjawiska długoterminowego wzmacniania (*long-term potentiation* – LTP). Nadmierna stymulacja receptorów NMDA prowadzi natomiast do niekontrolowanego napływu jonów wapnia do komórki, co jest przyczyną uszkodzenia i śmierci neuronów. Zjawisko to określa się mianem ekscytotoksyczności (toksyczności z pobudzenia). Receptory NMDA składają się z co najmniej jednej podjednostki NR1 i jednej lub kilku podjednostek NR2 (A–D) oraz NR3 (A i B). Podjednostki zmieniają m.in. ich reaktywność na neuromodulacyjny wpływ glicyny i D-seryny. Jeśli receptor NMDA zawiera podjednostkę NR3, glicyna działa pobudzająco, natomiast D-seryna hamująco, z kolei w przypadku podjednostki NR2 oba aminokwasy działają pobudzająco (Chatterton i wsp. 2002). Zaobserwowano, że hormony steroidowe regulują skład podjednostek receptorów NMDA. Długotrwała ekspozycja na glikokortykoidy prowadzi do zwiększenia ekspresji mRNA dla podjednostek NR2A i NR2B. Glikokortykosteroidy wpływają także na zewnątrzkomórkową kumulację ekscytotoksycznych stężeń glutaminianu w hipokampie, hamując jego wychwyty zwrotne przez neurony i komórki glikowe (Roy i Sapolsky 2003).

Receptory AMPA, zwane także receptorami jonotropowymi nie-NMDA, zbudowane są

z 4 rodzajów podjednostek: GluR1, GluR2, GluR3 oraz GluR4, które łączą się w formę tetrameru. Większość receptorów AMPA jest heterotetramerem składającym się z symetrycznych dimerów GluR2 i/lub GluR1, GluR3 albo GluR4. Receptory AMPA zapewniają pierwotny poziom depolaryzacji konieczny do odblokowania receptorów NMDA. Napływ jonów wapnia przez receptor NMDA synergistycznie uruchamia postsynaptyczny receptor AMPA i nasila przekazywanie synaptyczne.

Receptory kainianowe to receptory postsynaptyczne, zlokalizowane głównie w korze obręczy, jądrze ogoniastym, wzgórzu, podwzgórzu oraz rejonie CA3 hipokampa (gdzie prawdopodobnie mogą być także receptorami presynaptycznymi). Złożone są z podjednostek GluR5, GluR6, GluR7 oraz KA1 i KA2. Aktywacja postsynaptycznie zlokalizowanych receptorów kainianowych prowadzi do długotrwałej depolaryzacji neuronów i napływu jonów Ca^{2+} do wnętrza komórek.

Receptory metabotropowe (mGluR), w odróżnieniu od jonotropowych, nie są bezpośrednio związane z kanałami jonowymi, lecz z systemem wtórnych przekazywników, i sprzężone z wewnątrzkomórkowymi białkami wychwyty GTP (G). Wywołują reakcje komórkowe poprzez regulację metabolizmu fosfatydyloinozytolu lub syntezę wewnątrzkomórkowych nukleotydów cyklicznych. Są zlokalizowane pre- albo postsynaptycznie na większości synaps glutaminergicznych oraz niektórych synapsach GABA-ergicznych i dzielą się na 3 grupy. Do pierwszej zalicza się receptory mGluR1 i mGluR5, do drugiej – mGluR2 i mGluR3, natomiast do trzeciej – mGluR4, mGluR6, mGluR7 i mGluR8. Receptory z grupy pierwszej pobudzają fosfolipazę C i generują syntezę inozytolu-1,4,5-trifosforanu (IP3) jako drugiego przekazywnika, który odgrywa rolę w uwalnianiu wapnia z magazynów wewnątrzkomórkowych, oraz diacylglicerolu (DAG), aktywującego kinazę białkową C (*protein kinase C* – PKC). Receptory te wiążą się również z cyklazą adenylanową i kaskadami ERK MAP kinazy (*extracellular signal-regulated kinases*; pozakomórkowa kinaza regulująca sygnały), wpływając w ten sposób na różnicowanie i apoptozę komórek. Receptory mGluR z pierwszej grupy ułatwiają rozwój neurocytoksyczności wywołanej glutaminianem oraz biorą udział w odczuwaniu bólu. Receptor mGluR3 z grupy drugiej oraz receptory z grupy trzeciej mogą hamować aktywność cyklazy adenylanowej, działają też modulująco na wiązanie się białka G w mózgu (Conn i Pin 1997). Receptory mGluR z grupy drugiej i trzeciej, znaj-

dujące się głównie na zakończeniach włókien glutaminergicznych, hamują procesy uwalniania kwasu glutaminowego.

Czynniki genetyczne w patogenezie zespołu obsesyjno-kompulsyjnego

Etiopatogeneza zespołu natręctw jest złożona. Istotną rolę odgrywają w niej czynniki genetyczne. Mimo licznych badań nad genami kandydującymi nie wykazano istotnych zależności między predyspozycją do wystąpienia OCD a genami układu serotonergicznego czy dopaminergicznego. Interesujące wyniki przyniosły natomiast badania genetyczno-molekularne genu transportera glutaminianu *SLC1A1* (*solute carrier family 1, member 1*). Uważa się, że zmienność genu *SLC1A1* może prowadzić do zmian w funkcjonalności podtypu transportera glutaminianu EAAC-1 (*excitatory amino acid carrier 1*), określanego także jako EAAT-3 (*excitatory amino acid transporter 3*), co może przyczyniać się do neurotoksyczności glutaminianu, a także ułatwiać reakcje immunopatologiczne w odpowiedzi na czynnik infekcyjny, np. wirus choroby Borna (Ovanesov i wsp. 2007). Transporter glutaminianu EAAC-1 znajduje się w błonie postsynaptycznej i reguluje zewnątrzkomórkowe poziomy glutaminianu, wpływając na aktywację receptorów NMDA i AMPA (Diamond i Jahr 1997). Uważa się, że neurotoksyczność glutaminianu jest konsekwencją nieprawidłowego funkcjonowania transportera glutaminianu EAAC-1. Wyniki ostatnich badań prowadzonych nad genem transportera glutaminianu *SLC1A1* potwierdziły udział tego układu w patogenezie OCD zarówno u dzieci (Dickel i wsp. 2006; Stewart i wsp. 2007), jak i u dorosłych (Arnold i wsp. 2006). Zaobserwowano jednak, że dotyczy to głównie pacjentów, u których objawy choroby pojawiły się w młodym wieku, co może wskazywać na większy udział czynników genetycznych w OCD o wczesnym początku (Arnold i wsp. 2006). Ostatnio Sampaio i wsp. (2011) wykazali również asocjację polimorfizmu genu *GRIK2* (*glutamate receptor, ionotropic kainate 2*) z OCD, wskazując tym samym na konieczność kontynuowania zakrojonych na szerszą skalę badań mogących potwierdzić udział układu glutaminergicznego w rozwoju zespołu natręctw.

Czynniki immunologiczne w patogenezie zespołu obsesyjno-kompulsyjnego

Istnieją dane wskazujące, że glutaminian może pełnić funkcję immunomodulatora,

a zwłaszcza regulatora funkcji limfocytów T (Pacheco i wsp. 2007). Na powierzchni limfocytów T znajdują się receptory glutaminergiczne (Kostanyan i wsp. 1997) mogące pełnić różne funkcje zależne od stanu aktywacji limfocytu T. Uważa się, że jeśli limfocyt T jest aktywowany przez antygen specyficzny np. dla wirusa choroby Borna, wówczas indukowane są receptory metabotropowe mGluR1 (Pacheco i wsp. 2007). Ich aktywacja przez zewnątrzkomórkowy glutaminian nasila produkcję cytokin. W mózgach zwierząt zainfekowanych wirusem choroby Borna (*Borna disease virus* – BDV) wykryto wysokie poziomy cytokin. Podobne zmiany obserwowano w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób z OCD (Mittleman i wsp. 1997). Stało się to podstawą do postawienia hipotezy, że być może reakcja immunologiczna wywołana BDV, poprzez nasilenie zależnej od glutaminianu apoptozy neuronów zainfekowanych BDV, odgrywa rolę w etiopatogenezie OCD. Zauważono, że aktywacja odpowiedzi komórkowej indukowanej przez BDV ma miejsce głównie we wzgórzu (Hornig i wsp. 2002), co może się przyczyniać do zwiększonej jego objętości u pacjentów z OCD (Dietrich i wsp. 2005). Jednocześnie stwierdzano podwyższony poziom glutaminianu w przypadku infekcji BDV może tłumaczyć zmiany funkcjonalne wzgórza obserwowane w OCD (Ovanesov i wsp. 2007) i prowadzić do nadaktywności glutaminergicznej w obwodach korowo-wzgórzowych (Rotge i wsp. 2009a).

Bhattacharyya i wsp. (2009) postawili hipotezę zakładającą, że autoprzeciwiactwa skierowane przeciwko jądom podstawy oraz komórkom wzgórza, które należą do obwodów zaangażowanych w patogenezę OCD, są związane z nadaktywnością neuroprzekazników pobudzających, takich jak glutaminian, i spadkiem poziomów neuroprzekazników hamujących aktywność tych obwodów, takich jak GABA. Badacze wykazali podwyższony poziom autoprzeciwiactw skierowanych przeciwko antygenom wzgórza i jąder podstawy u pacjentów z OCD w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie ujawniło także nieprawidłowości w poziomach glutaminianu i glicyny w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób z zespołem natręctw w porównaniu z grupą kontrolną. Podwyższone poziomy glutaminianu oraz glicyny u chorych mogą potwierdzać udział układu glutaminergicznego w patogenezie OCD. Poziom glicyny korelował z poziomem autoprzeciwiactw, nie stwierdzono natomiast takiej zależności w przypadku glutaminianu. Badacze sugerują, że do nadaktywno-

ści układu glutaminergicznego może dochodzić na drodze krzyżowej reakcji autoprzeciwiactw z antygenami struktur należących do obwodów OCD lub na drodze innych nieimmunologicznych mechanizmów. Sugerują także, że może się to odbywać na drodze pośredniej. Glicyna, której poziom koreluje z poziomem autoprzeciwiactw, będąca ko-agonistą receptorów NMDA, kontroluje neurotransmisję glutaminergiczną i dlatego jej podwyższony poziom w płynie mózgowo-rdzeniowym może stymulować ten proces.

Model neurobiologiczny zespołu obsesyjno-kompulsyjnego a układ glutaminergiczny

W modelu neurobiologicznym OCD rozpatruje się patogenezę objawów o typie obsesji i kompulsji w kontekście dysfunkcji obwodów neuronalnych, związanej m.in. z toksycznym wpływem nadaktywnego układu glutaminergicznego. Model ten zakłada obecność zaburzeń połączeń funkcjonalnych sieci korowo-prążkowiowej (*cortico-striatal*), zwłaszcza pętli korowo-prążkowiowo-wzgórzowo-korowej (*cortico-striatal-thalamic-cortical circuits* – CSTC), odpowiedzialnej za regulowanie emocji, a także zachowań impulsywnych i kompulsyjnych. Wiele neuroprzekazników moduluje aktywność dróg aferentnych i eferentnych tych pętli. Wiadomo, że za pobudzenie odpowiada głównie układ glutaminergiczny, a za hamowanie – układ GABA-ergiczny (Parent i Hazrati 1995). Wyróżnia się dwa istotne dla OCD obwody: bezpośredni – projekcje z kory do prążkowiego, do wewnętrznej części gałki bladej (*internal globus pallidus* – GPi), części siatkowatej istoty czarnej (*substantia nigra pars reticulata* – SNr), następnie do wzgórza i z powrotem do kory; oraz pośredni – projekcje z kory do prążkowiego, potem do zewnętrznego segmentu gałki bladej, poprzez jądro niskowzgórzowe, następnie powrót do GPi/SNr, gdzie impulsy przełączane są do szlaku prowadzącego do wzgórza i wracają do kory (Saxena i Rauch 2000). Neurobiologiczny model OCD zakłada, że do wystąpienia tej choroby może prowadzić nadczynność obwodu bezpośredniego i niedoczynność pośredniego, czego potwierdzeniem może być m.in. duże stężenie kwasu glutaminowego w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzane u pacjentów z OCD (Chakrabarty i wsp. 2005). Kang i wsp. (2008) odkryli, że w rozwój OCD zaangażowane są najprawdopodobniej głównie jądra wzgórza, zwłaszcza brzuszne przednie, mające projekcje glutami-

nergiczne do przedniego zakrętu obręczy i kory orbito-czołowej. Uważa się, że jądra wzgórza odgrywają istotną rolę w przekazywaniu informacji między wzgórzem a korą i są prawdopodobnie elementem regulującym tę komunikację (Zikopoulos i Barbas 2006). Projekcje GABA-ergiczne zapewniają przekazywanie informacji z kory i jąder podstawy do jąder wzgórza. Sądzi się, że stymulacja receptorów GABA-ergicznych odgrywa istotną neuroprotektoryjną rolę w stosunku do glutaminergicznej ekscytotoksyczności (Ouyang i wsp. 2007). Zmiany w funkcjonowaniu transportera glutaminianu (EAAC-1) i reakcje immunologiczne (np. wywołane BDV) mogące prowadzić do podwyższenia poziomu glutaminianu w szlaku korowo-wzgórzowym są odpowiedzialne za obserwowane zmiany strukturalne i funkcjonalne obwodów OCD (Rotge i wsp. 2009b).

Funkcjonalne badania neuroobrazowe pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów leżących u podłoża OCD. Istnieje związek pomiędzy zaburzeniami funkcjonowania pętli limbicznej i oczodołowo-czołowej u pacjentów z OCD. Badanie ¹H-MRS (protonowa spektroskopia rezonansu magnetycznego) wskazuje na obniżony poziom N-acetyloasparginianu (NAA) w lewym prążkowie u osób z OCD w porównaniu z grupą kontrolną, co wskazuje na zmniejszoną gęstość neuronów w tym obszarze, przy jednoczesnym braku zmian w objętości prążkowie (Bartha i wsp. 1998). Być może przyczyną tego jest nadmierna aktywacja układu glutaminergicznego i pojawiająca się w efekcie ekscytotoksyczność prowadząca do degradacji cytoszkieletu komórek nerwowych (Bonfoco i wsp. 1995; Reynolds i Hastings 1995). Badacze tłumaczą to zjawisko także obecnością procesu autoimmunologicznego (Swedo i wsp. 1997), co może potwierdzać krzyżowa reakcja przeciwciał przeciw β -hemolitycznym streptokokom z neuronami prążkowie (Bronze i Dale 1993). Zniszczenia prążkowie mogą się objawiać zmniejszoną gęstością neuronów i tym samym niższym poziomem NAA przy niezmiętej objętości.

Zaobserwowano związek pomiędzy transmisją glutaminergiczną a poziomem metabolizmu neuronów (Sibson i wsp. 1998; Shen i wsp. 1999), co sugeruje, że nadaktywność glutaminergiczna może być mierzona poprzez ocenę metabolizmu glukozy za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) (Baxter i wsp. 1988; Aouizerate i wsp. 2004). Rauch i wsp. (1998) przeprowadzili badanie PET u pacjentów wyselekcjono-

wanych pod względem dominacji objawów i stwierdzili korelację kompulsji sprawdzających ze zwiększonym przepływem krwi (*regional cerebral blood flow* – rCBF) w prążkowie. Obsesje i kompulsje dotyczące aranżowania układów symetrycznych lub w określonym porządku wiązały się natomiast ze zmniejszonym przepływem w tym obszarze. Nawracające myśli oraz kompulsje mycia i czystości korelowały ze zwiększonym rCBF w korze obręczy obustronnie oraz w lewej korze oczodołowo-czołowej. Porównywano także grupę pacjentów z dominującymi objawami dotyczącymi mycia oraz osób z kompulsjami sprawdzającymi podczas pokazywania obrazków ze scenami wywołującymi obrzydzenie i związanymi z myciem. Badanie metodą funkcjonalnego magnetycznego rezonansu jądrowego (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI) wykazało zmiany tylko po prezentacji obrazków związanych z myciem i wiązały się one ze zwiększoną aktywacją w obszarach odpowiedzialnych za percepcję emocji i uczucia niesmaku (wyspa) u osób z objawami częstego mycia, podczas gdy w drugiej grupie aktywacja dotyczyła przedniej części prążkowie i wzgórza (Phillips i wsp. 2000). Badania PET wykazały istotnie niższy metabolizm glukozy w tylnym zakręcie obręczy i klinu u pacjentów kolekcjonujących przedmioty, natomiast podwyższony we wzgórzu i jądrze ogoniastym u osób niegromadzących przedmiotów w porównaniu z grupą kontrolną. Porównanie obu grup pacjentów wykazało istotnie obniżony metabolizm glukozy w grzbietowej części przedniego zakrętu obręczy przy dominacji kompulsji gromadzenia. Mniejsza aktywność kory obręczy może wg Saxena i wsp. (2004) tłumaczyć słabszą odpowiedź na dotychczas stosowane leczenie w tej grupie.

Układ glutaminergiczny a terapia zespołu obsesyjno-kompulsyjnego

Obecne standardy postępowania w lekoopornych postaciach OCD zalecają m.in. zmianę stosowanego leku na inny lek, dodanie do niego innego leku z grupy SSRI lub dołączenie antagonisty dopaminy (Walsh i McDougle 2004). W ostatnim dziesięcioleciu, po uwzględnieniu danych dotyczących udziału układu glutaminergicznego w patogenezie OCD, dokonano wielu prób zastosowania substancji modulujących jego aktywność w terapii tego schorzenia. Sądzi się, że farmakologiczny wpływ na funkcjonowanie układu glutaminergicznego i jego projekcje z kory przedczołowej do jądra

półleżącego, zaangażowanego m.in. w powstawanie natręctw, może doprowadzić do zmniejszenia liczby objawów.

Po podaniu memantyny, antagonisty receptora NMDA, obserwowano zmniejszenie liczby objawów OCD, jak również związanego z nim niepokoju, przy braku objawów niepożądanych stosowanego leczenia (Stewart i wsp. 2010). Memantyna wiąże się z receptorem NMDA ze średnią siłą, niekompetytywnie. Dzięki wyraźnej zależności od potencjału, szybkiej kinetyce łączenia i dysocjacji od receptora normalizuje jego funkcję – zapobiega wystąpieniu skutków nadmiernego pobudzenia glutaminianem w warunkach patologicznych, nie blokując całkowicie aktywności fizjologicznej. Dobre efekty obserwowano zwłaszcza u pacjentów z towarzyszącymi zaburzeniami schizotypowymi lub schizofrenią, gdzie także stwierdza się dysfunkcję układu glutaminergicznego.

Dokonywano również prób dodania D-cykloseryny, będącej częściowym agonistą receptora NMDA, zaangażowanego, jak wspomniano wyżej, w procesy uczenia się i zapamiętywania. Lek był dodawany przed rozpoczęciem sesji terapii behawioralno-poznawczej w celu wzmocnienia procesów uczenia się. Okazało się, że efekty były najlepsze przy stosunkowo niskiej dawce, tj. 100 mg, podanej godzinę przed terapią (Wilhelm i wsp. 2008).

Kolejną próbą podjętą po ukazaniu się doniesień wskazujących na skuteczność N-acetylocysteiny w terapii innych kompulsji (Odlag i Grant 2007; Grant i wsp. 2007) było zastosowanie tego aminokwasu (modulatora układu glutaminergicznego) w trichotillomanii (Grant i wsp. 2009), uważanej za zaburzenie ze spektrum OCD. N-acetylocysteina wpływa na projekcje z kory przedczołowej do jądra półleżącego, ponadto zwiększa poziom cysteiny i glutationu w komórkach gleju. Uważa się, że może nasilać wychwyt glutaminianu do gleju poprzez transportery aminokwasów pobudzających (Hart i wsp. 2004). Badacze uważają, że wyrównanie stężenia glutaminianu w jądrze półleżącym ma wpływ na redukcję kompulsji. Badanie wykazało istotne statystycznie zmniejszenie liczby objawów trichotillomanii przy braku działań niepożądanych zastosowanej kuracji.

Jang i wsp. (2006) badali wpływ citalopramu na poziom NAA u dzieci z rozpoznaniem OCD nigdy niepoddanych farmakoterapii. N-acetyloasparginian znajduje się głównie w neuronach, a jego największe stężenia obserwuje się w piramidowych neuronach glutaminergicznych (również synteza NAA jest zależna m.in. od glu-

taminianu). Uważa się, że stężenie NAA odzwierciedla gęstość neuronów oraz ich aktywność metaboliczną (Bertolino i wsp. 2001). Wyjściowo wykazano obniżenie współczynników NAA w korze przedczołowej, istocie białej okolicy czołowej i przedniej obręczy. Zmiany te nie korelowały ze stanem klinicznym pacjentów, czasem utrzymywania się objawów czy wiekiem ich pojawienia się. Po 12-tygodniowej kuracji citalopramem zaobserwowano istotny wzrost współczynników NAA (NAA/kreatyna, NAA/kreatyna i cholina) w korze przedczołowej i istocie białej u pacjentów z OCD, tym razem także nie wykazano związku ze stanem klinicznym (Jang i wsp. 2006).

U osób z opornym OCD do stosowanej kuracji dodawano riluzol – lek, który hamuje uwalnianie glutaminianu, dezaktywuje zależne od napięcia kanały sodowe i wysokonapięciowe kanały wapniowe oraz wpływa na procesy wewnątrzkomórkowe będące efektem związania neuroprzekaźników z receptorami aminokwasów. Związek ten hamuje presynaptyczne uwalnianie aminokwasów pobudzających i zmniejsza efekty będące następstwem stymulacji receptorów dla aminokwasów pobudzających. W badaniach na doświadczalnych modelach uszkodzenia komórek nerwowych *in vivo* wykazano, że riluzol ma także działanie neuroprotektcyjne. Po podaniu leku w dawce 50 mg dwa razy dziennie zaobserwowano redukcję objawów OCD, lękowych i depresyjnych (Coric i wsp. 2005).

Wpływ topiramatu na funkcjonowanie układu glutaminergicznego poprzez hamowanie aktywności receptorów AMPA i kainianowych oraz pośrednie hamowanie receptorów NMDA skłonił badaczy do zastosowania tego leku u osób z OCD opornym na leczenie. U pacjentów, u których nie uzyskano istotnej poprawy po 12-tygodniowej kuracji lekiem z grupy SSRI, dodawano topiramatu w dawce 100–200 mg na dobę lub placebo. Zmniejszenie nasilenia objawów chorobowych mierzonych za pomocą skali Y-BOCS (*Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale*) o 25% lub więcej zaobserwowano u 32% osób otrzymujących topiramatu w porównaniu z 3,2% pacjentów z dodanym placebo (Mowla i wsp. 2010). Z kolei badanie prowadzone przez Berlin i wsp. (2011) wskazuje na wpływ topiramatu głównie na redukcję kompulsji przy niewielkim wpływie na poziom obsesji.

Lamotrygina blokuje kanał sodowy w błonie presynaptycznej, co powoduje zmniejszenie stężenia glutaminianu. Próba dołączenia lamotryginy do kuracji klomipraminą przyniosła pozy-

tywny skutek w postaci redukcji objawów OCD (Uzun 2010). Pozytywne efekty uzyskano także po dodaniu lamotryginy u osób z objawami obsesyjno-kompulsyjnymi towarzyszącymi schizofrenii czy zaburzeniu schizofektywnemu (redukcja o 35% w skali Y-BOCS) (Poyurovsky 2010).

Podsumowanie

Przytoczone dane na temat udziału dysfunkcji glutaminergicznej w powstawaniu OCD poprzez wpływ na funkcjonowanie obwodów neuronalnych, a także powiązania z reakcjami immunologicznymi i czynnikami genetycznymi wymagają potwierdzenia w badaniach z udziałem większej liczby pacjentów. Istotna jest podkreślana przez wielu badaczy heterogenność badanych grup, która prawdopodobnie implikuje rozbieżność wyników. Ważny wydaje się wpływ modulatorów układu glutaminergicznego na redukcję objawów chorobowych, co potwierdza konieczność prowadzenia dalszych badań genetycznych, immunologicznych i neuroobrazowych dotyczących tego układu oraz jego powiązań z pozostałymi układami neuroprzekątnikowymi zaangażowanymi w patogenezę OCD.

Piśmiennictwo

1. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 195-221.
2. Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, et al. Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 769-776.
3. Bartha R, Stein MB, Williamson PC, et al. A short echo 1H spectroscopy and volumetric MRI study of the corpus striatum in patients with obsessive-compulsive disorder and comparison subjects. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1584-1591.
4. Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, et al. Anti-brain autoantibodies and altered excitatory neurotransmitters in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2489-2496.
5. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazzotta JC, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1560-1563.
6. Berlin HA, Koran LM, Jenike MA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 716-721.
7. Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, et al. The effect of treatment with antipsychotic drugs on brain N-acetylaspartate measures in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 39-46.
8. Bonfoco E, Krainc D, Ankarcrona M, et al. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced, respectively by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7162-7166.
9. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993; 151: 2820-2828.
10. Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 401-413.
11. Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1735-1740.
12. Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS, et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature* 2002; 415: 793-798.
13. Conn PJ, Pin JP. Pharmacology and functions of metabotropic glutamate receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 205-237.
14. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 424-428.
15. Diamond JS, Jahr CE. Transporters buffer synaptically released glutamate on submillisecond time scale. *J Neurosci* 1997; 17: 4672-4687.
16. Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, et al. Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 778-785.
17. Dietrich DE, Zhang Y, Bode L, et al. Brain potential amplitude varies as a function of Borna disease virus-specific immune complexes in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 515, 519-520.
18. Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate modulating agent in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 652-657.
19. Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 756-763.
20. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcome in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2384-2393.
21. Hart AM, Terenghi G, Kellerth JO, Wiberg M. Sensory neuroprotection, mitochondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetyl-cysteine after nerve injury. *Neuroscience* 2004; 125: 91-101.
22. Hornig M, Mervis R, Hoffman K, Lipkin WI. Infectious and immune factors in neurodevelopmental damage. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Suppl: S34-35.
23. Jang JH, Kwon JS, Jang DP, et al. A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1202-1207.
24. Kang DH, Kim SH, Kim CW, et al. Thalamus surface shape deformity in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Neuroreport* 2008; 19: 609-613.
25. Kostanyan IA, Merkulova MI, Navolotskaya EV, Nurieva RI. Study of interaction between L-glutamate and human blood lymphocytes. *Immunol Lett* 1997; 58: 177-180.
26. Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, et al. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 1997; 159: 2994-2999.
27. Montgomery SA. Pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder. W: Current insight in obsessive-compulsive disorder. Hollander E, Zohar J, Marazziti D, Oliver B (red.). Wiley, Chichester 1994; 215-226.

28. Mowla A, Khajeian AM, Sahraian A, et al. Topiramate augmentation in resistant OCD: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *CNS Spectr* 2010; 15.
29. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992; 258: 597-603.
30. Odlaug BL, Grant JE. N-acetyl cysteine treatment of grooming disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 227-229.
31. Ouyang C, Guo L, Lu Q, et al. Enhanced activity of GABA receptors inhibits glutamate release induced by focal cerebral ischemia in rat striatum. *Neurosci Lett* 2007; 420: 174-178.
32. Ovanesov MV, Vogel MW, Moran TH, Pletnikov MV. Neonatal Borna disease virus infection in rats is associated with increased extracellular levels of glutamate and neurodegeneration in the striatum. *J Neurovirol* 2007; 13: 185-194.
33. Pacheco R, Gallart T, Llus C, Franco R. Role of glutamate on T-cell mediated immunity. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 9-19.
34. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational and definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 400-412.
35. Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91-127.
36. Phillips ML, Marks IM, Senior C, et al. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 2000; 30: 1037-1050.
37. Poyurovsky M, Glick I, Koran LM. Lamotrigine augmentation in schizophrenia and schizoaffective patients with obsessive-compulsive symptoms. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 861-866.
38. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, et al. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr* 1998; 3: 37-43.
39. Reynolds IJ, Hastings TG. Glutamate induces the production of the reactive oxygen species in culture forebrain neurons following NMDA receptor applications. *J Neurosci* 1995; 15: 3318-3327.
40. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2009a; 65: 75-83.
41. Rotge JY, Dilharreguy B, Aouizerate B, et al. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009b; 33: 682-687.
42. Roy M, Sapolsky RM. The exacerbation of hippocampal excitotoxicity by glucocorticoids is not mediated by apoptosis. *Neuroendocrinology* 2003; 77: 24-31.
43. Sampaio AS, Fagerness J, Crane J, et al. Association between polymorphisms in GRIK2 gene and obsessive-compulsive disorder: a family-based study. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 141-147.
44. Sasson Y, Zohar J. New developments in obsessive-compulsive disorder research: implications for clinical management. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl 5: 3-12.
45. Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 563-586.
46. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1038-1048.
47. Shen J, Petersen KF, Behar KL, et al. Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in human brain by in vivo ¹³C NMR. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8235-8240.
48. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF, et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 316-321.
49. Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, et al. Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 1027-1033.
50. Stewart SE, Jenike EA, Hezel DM, et al. A single-blinded case-control study of memantine in severe obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 34-39.
51. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 110-112.
52. Uzun O. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 425-427.
53. Walsh KH, McDougle CJ. Pharmacological augmentation strategies for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 2059-2067.
54. Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF, et al. Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 335-341.
55. Zikopoulos B, Barbas H. Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *J Neurosci* 2006; 26: 7348-7361.