

Anna Frątczak, Katarzyna Kula, Jolanta Rabe-Jabłońska, Dominik Strzelecki

Modulowanie funkcji układu cholinergicznego w leczeniu schizofrenii – dziś i jutro

Modulation of the cholinergic system function in the treatment of schizophrenia – today and tomorrow

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny.

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

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych, I Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny, ul. Pomorska 251, 92-213 Łódź, e-mail: dominik.strzelecki@umed.lodz.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W ostatnim czasie rośnie zainteresowanie rolą układu cholinergicznego w patogenezie schizofrenii. Od wielu lat obserwowano zaburzenia funkcji tego układu, głównie w postaci efektów niepożądanych wywołanych lekami przeciwpsychotycznymi. Postrzeganie układu acetylocholino ewoluuje, co wynika z założenia, że wpływ na przebieg choroby może nie tylko wywoływać albo eliminować wspomniane objawy niepożądane, ale też bezpośrednio modyfikować symptomatologię schizofrenii. Celem niniejszego artykułu jest przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego nowych opcji modulowania funkcji układu cholinergicznego. Obecnie badania koncentrują się na poszukiwaniu selektywnych agonistów i allosterycznych modulatorów receptorów muskarynowych, które mogą redukować ryzyko skutków ubocznych tradycyjnej terapii przeciwpsychotycznej i jednocześnie mieć swój własny terapeutyczny potencjał antypsychotyczny. Zastosowanie substancji mniej selektywnych nie prowadzi do takich korzyści. W kręgu zainteresowań psychofarmakologów pozostają również modulatory receptorów nikotynowych $\alpha 4\beta 2$ i $\alpha 7$, które korzystnie wpływają między innymi na funkcjonowanie poznawcze chorych na schizofrenię, co potwierdzono w wielu niezależnych badaniach. Jak wiadomo, u większości pacjentów mimo leczenia utrzymują się objawy negatywne, deficyty poznawcze, często też resztkowe objawy pozytywne. Z klinicznego punktu widzenia istotne pozostają także objawy niepożądane, które bardzo często komplikują leczenie, ograniczają możliwości terapeutyczne i pogarszają współpracę chorego w farmakoterapii. Badania nowych, bardziej selektywnych substancji cholinergicznnych dają nadzieję na udoskonalenie terapii schizofrenii poprzez zwiększenie skuteczności i wyeliminowanie objawów niepożądanych.

Słowa kluczowe: układ cholinergiczny, modulatory allosteryczne, xanomelina, inhibitory acetylocholinesterazy, schizofrenia

Summary

Recently, the interest in the cholinergic system in the pathogenesis of schizophrenia has increased. For many years the disorders in the function of this system, mainly as adverse effects induced by antipsychotics, have been observed. Perception of acetylcholine system evolves, which results from the assumption that the impact on the transmission through it may not only induce or eliminate the mentioned adverse effects but also directly modify symptomatology of schizophrenia. This article is aimed at a survey of the current literature on new options of the modulation of the cholinergic system functions. Presently the studies are focussed on searching for selective agonists and allosteric modulators of muscarinic receptors which can reduce the risk of side effects of the traditional antipsychotic therapy and simultaneously have their own therapeutic antipsychotic potential. The use of less selective substances does not yield such benefits. Psychopharmacologists' interests cover also the modulators of nicotinic receptors $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$, which favourably affect, among others, the cognitive functioning in patients with schizophrenia, as has been confirmed by many independent studies. Admittedly, in most of the patients, despite the treatment, adverse symptoms, cognitive deficits and often also residual positive symptoms persist. From the clinical point of view, significant are also adverse effects which often complicate the treatment, confine therapeutic abilities, and hamper the patient's cooperation in pharmacotherapy. The studies on new, more selective cholinergic substances give some hope for improvements in schizophrenia therapy through increased efficacy and elimination of adverse symptoms.

Key words: cholinergic system, allosteric modulators, xanomeline, acetyl cholinesterase inhibitors, schizophrenia

WSTĘP

Obecnie uważa się, że termin *schizofrenia* obejmuje grupę psychoz o wieloczynnikowej etiologii z różnymi fenotypami klinicznymi. Złożoność i heterogenność tego zaburzenia wskazuje, że w jego genezie biorą udział różnorodne mechanizmy molekularne⁽¹⁾. W ciągu ostatnich dwudziestu lat rozwój technik elektrofizjologicznych, neuroobrazowania, neuropatologii i genetyki spowodował wyraźny postęp badań mechanizmów leżących u podstaw objawów psychopatologicznych tworzących obraz schizofrenii⁽²⁾. Zasadnicze kwestie dotyczące etiopatogenezy i charakteru symptomów są jednak nadal niejasne, dominuje myślenie o schizofrenii jako zaburzeniu neurorozwojowym. Zgodnie z obowiązującymi poglądami, z perspektywy neurochemicznej w patogenezę schizofrenii w największym stopniu zaangażowane są układy dopaminy i glutamianu⁽³⁾, przy czym obecnie stosowane leki modyfikują bezpośrednio przekazywanie głównie w obrębie układu dopaminergicznego i serotonergicznego. Leki przeciwpsychotyczne są skuteczne wobec objawów wytwórczych, pozostają nieskuteczne w przypadku pierwotnych objawów negatywnych i dysfunkcji poznawczych i czasem, jak wiadomo, mogą wręcz nasilać wtórne objawy negatywne i zaburzenia poznawcze⁽⁴⁾. Nowe kierunki poszukiwań skoncentrowane są na substancjach zdolnych do eliminowania symptomów negatywnych i zaburzeń poznawczych. Oprócz badań układów dopaminowego, glutaminergicznego, serotonowego, GABA-ergicznego oraz znaczenia właściwości błon komórkowych w funkcjonowaniu neuronów przedmiotem studiów jest także układ cholinergiczny.

BUDOWA I FUNKCJA UKŁADU CHOLINERGICZNEGO

Jądra cholinergiczne ośrodkowego układu nerwowego zgrupowane są w przodomózgowiu i pniu mózgu. Jądro podstawne Meynerta w przodomózgowiu jest głównym jądrem cholinergicznym w mózgu, stąd bieżą projekcje korowe. Z jąder przegrody projekcje cholinergiczne bieżą do hipokampa, gdzie spotykają się ze szlakami dopaminergicznymi (z brzusznej części nakrywki), serotonergicznymi (z jądra szwu) i noradrenergicznymi (z miejsca sinawego).

Projekcje cholinergiczne rozpoczynające się w pniu mózgu rozchodzą się do wielu obszarów mózgu, w tym do kory przedczołowej, podstawnego przodomózgowia, wzgórze, podwzgórze, ciała migdałowego i hipokampa. Projekcje te mogą regulować między innymi wzbudzenie oraz funkcje poznawcze.

Droga do brzusznej części nakrywki moduluje uwalnianie dopaminy w tym miejscu, uczestnicząc w ten sposób w mechanizmie odpowiadającym za powstawanie uzależnienia, między innymi od nikotyny działającej na układ cholinergiczny⁽⁶⁻⁸⁾.

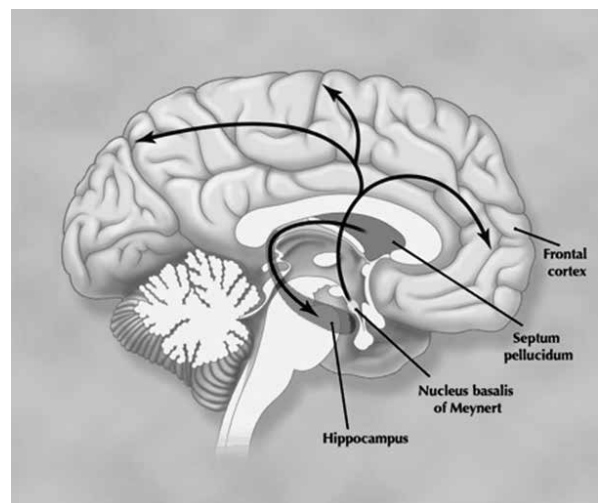
Układ cholinergiczny współodpowiada za wyższe funkcje korowe, takie jak pamięć (m.in. pamięć operacyjna, przestrzenne funkcje pamięci), uczenie się, planowanie i inne procesy poznawcze⁽⁹⁾.

W układzie tym wyróżnia się dwie grupy receptorów – muskarynowe i nikotynowe, które w różny sposób wpływają na symptomatologię schizofrenii, na przykład na funkcje poznawcze.

Receptory muskarynowe (mAChR, aktywowane przez muskarynę) są receptorami metabotropowymi związanymi z białkami G. W ośrodkowym układzie nerwowym, w zależności od budowy i właściwości immunohistochemicznych, wyróżnia się pięć ich typów. Receptory M₁, M₃ i M₅ aktywują typ G_q białka G i fosfolipazę C. Receptory M₁ zlokalizowane są głównie na zakończeniach postsynaptycznych. Receptory M₂ i M₄ aktywują białka typu G_i, co prowadzi do hamowania aktywności cykazy adenylowej. Wiadomo, że receptory M₂ są umiejscowione zarówno na zakończeniach pre-, jak i postsynaptycznych.

Objawy niepożądane związane ze stosowaniem leków o potencjale cholinergicznym wynikają z obwodowego działania na receptory M₂ i M₃, znajdujące się w tkance mięśnia sercowego, komórkach gruczołowych, mięśniówce gładkiej narządów wewnętrznych i naczyń krwionośnych. Grupa receptorów nikotynowych (nAChR) wzięła nazwę od swojego naturalnego agonisty. Opisano 16 różnych podjednostek, z których zbudowane są receptory należące do tej rodziny (α 1-7, α 9-10, β 1-4, δ , ϵ , γ), jednak większość z nich składa się z podjednostek α 4 β 2 i α 7.

Receptory nikotynowe poprzez wpływ na uwalnianie dopaminy regulują procesy poznawcze (pamięć operacyjną, uwagę) oraz wpływają na funkcjonowanie mechanizmu



Frontal cortex – kora czołowa, septum pellucidum – przegroda przeźroczysta, nucleus basalis of Meynert – jądro podstawne Meynerta, hippocampus – hipokamp.

Rys. 1. Układ cholinergiczny (schemat)⁽⁵⁾

nagrody w układzie mezo limbicznym, ponadto są zaangażowane w rozwój tkanki nerwowej, szczególnie w korze sensorycznej. Odgrywają też ważną rolę w modulowaniu przekazywania w obrębie glutaminianergicznym, GABA-ergicznym i dopaminergicznym obwodów neuronalnych⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

GENEZA BADAŃ UKŁADU CHOLINERGICZNEGO W SCHIZOFRENII

Acetylocholina była pierwszym neurotransmiterem zidentyfikowanym w ludzkim organizmie (Otto Loewi, 1926), stąd również pierwszym poddany pogłębionym badaniom⁽¹⁵⁾. W 1957 roku Pfeiffer i Jenney opisać przeciwpyszotyczne właściwości substancji cholino-mimetycznej – arekoliny oraz wykazali, że powoduje ona krótkotrwałą poprawę u chorych na schizofrenię katatoniczną⁽¹⁶⁾. Potwierdzała ten fakt obserwacja, że pacjenci ze schizofrenią żujący orzeszki betelowe zawierające znaczne ilości arekoliny mieli istotnie mniej nasilone objawy wytwórcze w porównaniu z grupą kontrolną⁽¹⁷⁾.

Kolejnym etapem było sformułowanie cholinergicznego hipotezy schizofrenii, wysuniętej na podstawie klinicznych obserwacji działania zarówno antagonistów, jak i nieselektywnych agonistów receptorów muskarynowych⁽¹⁸⁾. Od lat 70. wiadomo, że związki o właściwościach antycholinergicznym przyjmowane w wysokich dawkach mogą powodować objawy psychotyczne, na przykład antagoniści muskarynowi – skopolamina albo atropina – mogą wywoływać stan psychotyczny zwany „zespołem antycholinergicznym” albo „psychozą antymuskarynową”, których obraz kliniczny przypomina schizofrenię⁽¹⁹⁻²¹⁾. Założenia teorii cholinergicznego schizofrenii potwierdzały opisy nasilenia objawów wytwórczych po zastosowaniu związków o właściwościach antycholinergicznym u pacjentów leczonych neuroleptykiem, blokowanie przeciwpyszotycznego działania flupentiksolu przez procyklidynę, jak również obserwacje pogorszenia stanu psychicznego po dodaniu biperidenu u osób chorych bez neuroleptyków^(22,23). Inhibitory acetylocholinesterazy także wykazują właściwości przeciwpyszotyczne. Takryna zmniejsza objawy psychozy wyindukowane przez antagonistów receptorów muskarynowych – ditran i skopolaminę, natomiast fizostygmina redukuje objawy manii, zaburzenia myślenia i objawy psychotyczne wywołane metylofenidatem⁽²⁴⁻²⁶⁾. Donepezil i galantamina, zwiększając stężenie acetylocholino w synapsach, zmniejszają nasilenie zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych u pacjentów z rozpoznaniem otępienia alzheimerowskiego⁽²⁷⁾.

W badaniach *post mortem* u chorych na schizofrenię stwierdzono obniżenie liczby receptorów M_1 i M_2 w mózgu, głównie w grzbietowobocznej części kory przedczołowej, hipokampie, prążkowiu i zakręcie obręczy oraz zmniejszenie liczby receptorów nikotynowych w hipokampie, wzgórzu, zakręcie obręczy i korze przedczołowej^(28,29).

Wykazano, że obniżona gęstość receptorów M_1 w korze czołowej koreluje z występującym u nich wcześniej nasileniem objawów wytwórczych⁽⁹⁾.

Deficyty cholinergiczne obserwowane w przebiegu schizofrenii oraz ich wzajemne oddziaływanie z układem dopaminergicznym dały podstawy do badań substancji modulujących przekazywanie cholinergiczne – agonistów receptorów muskarynowych, nikotynowych, modulatorów allosterycznych tych receptorów oraz inhibitorów acetylocholinesterazy⁽³⁰⁾.

INTERAKCJE POMIĘDZY UKŁADEM CHOLINERGICZNYM A DOPAMINERGICZNYM

Badania ksanomeliny i innych agonistów receptorów muskarynowych wskazują na wzajemne zależności i interakcje między układem cholinergicznym a dopaminergicznym.

Wykazano, że neurotransmisja dopaminergiczna w korze przedczołowej w dużym stopniu zależy od funkcji receptorów muskarynowych M_4 , które są regulatorami nadpobudliwości dopaminergicznej poprzez hamujący wpływ na receptor D_1 ⁽³¹⁾. Aktywacja receptorów M_4 w śródmózgowiu sekwencyjnie redukuje cholinergiczny sygnał pobudzenia neuronów dopaminergicznym, normalizuje transmisję dopaminergiczną i uwalnianie dopaminy w strukturach mezo limbicznych, a także odświeża wzorce zachowań zależnych od dopaminy⁽³²⁾. Prawdopodobnie dzieje się tak na skutek wpływu neuronów cholinergicznym na komórki piramidowe. Acetylocholina, oddziałując poprzez receptory muskarynowe M_1 i M_4 , moduluje pobudliwość komórek piramidowych CA1 i CA3 hipokampa. Receptory nikotynowe, w szczególności $\alpha 4\beta 2$, moduluje uwalnianie dopaminy bezpośrednio w dopaminergicznym projekcjach z istoty czarnej i pośrednio poprzez korowe projekcje glutaminianergiczne. Aktywują również neurony GABA-ergiczne, które presynaptycznie hamują aktywność neuronów dopaminergicznym.

Receptory typu $\alpha 4\beta 2$ są zlokalizowane postsynaptycznie i odgrywają rolę w regulacji uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym, a receptory $\alpha 7$, umiejscowione na neuronach dopaminergicznym i glutaminianergicznym, pobudzone przez acetylocholinę, stymulują uwalnianie tych neuroprekaźników^(5,33).

AGONIŚCI RECEPTORÓW MUSKARYNOWYCH

Początkowe badania substancji wpływających na układ cholinergiczny (w tym agonistów receptorów muskarynowych) objęły pacjentów z chorobą Alzheimera, zgodnie z hipotezą deficytu cholinergicznego u tych chorych. Przykładem substancji będącej agonistą receptorów M_1 i M_4 jest ksanomelina. Dalsze badania wykazały, że jest

ona również agonistą receptorów M_5 , a jej działanie na receptory muskarynowe nie jest tak selektywne, jak tego początkowo oczekiwano. Substancja ta jest także agonistą serotoninowych receptorów $5HT_1$ i antagonistą receptorów $5HT_2$ ⁽³⁴⁾.

Punktem wyjścia do poszukiwania przeciwpyschotycznych właściwości ksanomeliny stały się wyniki randomizowanego, kontrolowanego badania, w którym oceniano jej wpływ na funkcje poznawcze u pacjentów z chorobą Alzheimera ($n = 343$). Po miesięcznym okresie bez leków psychiatrycznych pacjenci przez 6 miesięcy otrzymywali ksanomelinę w trzech różnych dawkach (75 mg, 150 mg lub 225 mg) bądź placebo. U osób przyjmujących ksanomelinę zaobserwowano poprawę w zakresie funkcji poznawczych (z użyciem Skali Oceny Choroby Alzheimera, ADAS), ponadto redukcję pobudzenia i podejrzliwości oraz urojeń i omamów ocenianych za pomocą PANSS (Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych)⁽³⁵⁾. Przeciwpyschotyczne właściwości ksanomeliny, pomimo braku powinowactwa do receptorów dopaminowych, są związane z jej funkcjonalnym antagonizmem wobec dopaminy i selektywnym hamowaniem pobudzenia mezo limbicznych neuronów dopaminowych, bez wpływu na ruchową drogę dopaminową w prążkowie⁽³⁶⁾. Szczególna rola przypisywana jest tu receptorowi M_4 . U myszy go pozbawionych stwierdzono nadmierną odpowiedź na stymulację dopaminą, co sugeruje rolę tego receptora w kontroli uwalniania dopaminy⁽³¹⁾.

Potwierdzono działanie przeciwpyschotyczne innych agonistów muskarynowych, między innymi substancji PTAC, w mechanizmie podobnym do ksanomeliny – wygaszania iskrzenia neuronów dopaminergicznych drogi A10, łączącej pole nakrywki brzusznej z międzymózgowiem i półkulami mózgu, formujących układ mezo limbiczny⁽³⁷⁾. Wzrost aktywności w obrębie tej drogi obserwuje się w zaostreżeniach schizofrenii⁽³⁸⁾.

Na podstawie badań obrazowych ustalono, że ksanomelina hamuje działanie ketaminy w polu asocjacyjnym oraz ruchowym kory mózgowej oraz w korze sensorycznej⁽³⁹⁾. Badania Andersen i wsp. wskazują, że u małp ksanomelina (w przedziale dawek stosowanych w badaniu: 0,5–3 mg/kg masy ciała) hamuje zarówno niepokój ruchowy i stereotypie wyindukowane przez amfetaminę, jak i pobudzenie i stereotypie wywołane działaniem apomorfiny, nie powodując przy tym objawów pozapiramidowych. Zwiększenie dawki do 4 mg/kg spowodowało u niektórych zwierząt dystonie i wymioty. Potwierdziło to antagonistyczne działanie ksanomeliny na przekąźnictwo dopaminowe u małp⁽⁴⁰⁾. W 2008 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania, które objęło 20 chorych na schizofrenię i zaburzenie schizoafektywne, u których dotychczasowa odpowiedź na leczenie była niezadowolająca. Pacjenci nie przyjmowali leków psychotropowych przez co najmniej 3 tygodnie poprzedzające badanie, a po jego rozpoczęciu przez kolejne 3 tygodnie podawano im wzrastające do 225 mg/dobę

dawki ksanomeliny. Do oceny stanu klinicznego wykorzystano skalę CGI (Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego), BPRS (Krótka Skala Oceny Psychiatrycznej) oraz PANSS. Porównując wyniki w grupie otrzymującej ksanomelinę i grupie kontrolnej, zaobserwowano istotną poprawę odnotowaną w skalach BPRS i PANSS w zakresie funkcjonowania pamięci krótkotrwałej oraz uczenia się słów. Objawy niepożądane częściej występowały po zastosowaniu ksanomeliny niż placebo, jednak żaden pacjent nie przerwał z tego powodu terapii. Nie zaobserwowano objawów pozapiramidowych⁽⁴¹⁾.

Wnioski z badań na szczurach dowodzą, że ksanomelina ma podobne działanie do leków przeciwpyschotycznych, między innymi wygasza pobudzenie ruchowe wywołane amfetaminą oraz hamuje warunkowe unikanie odpowiedzi u tych zwierząt. Przypomina działanie niektórych atypowych leków przeciwpyschotycznych (takich jak olanzapina i klozapina), ponieważ nie powoduje katalepsji^(36,42). Co więcej, klozapina jest częściowym agonistą receptorów M_2 i M_4 , łącząc się w miejscach klasycznych (nie allosterycznych). Metabolit klozapiny, N-desmetyloklozapina, jest silnym agonistą receptorów M_1 , co może wiązać się ze szczególnymi właściwościami tego leku oraz jego wyjątkową skutecznością w leczeniu schizofrenii^(43,44). Warto dodać, że doniesienia na temat ewentualnej przeciwpyschotycznej skuteczności metabolitu klozapiny nie są jednoznaczne. Badania modeli zwierzęcych wykazały takie właściwości, jednak przeprowadzone w latach 2007–2008 duże randomizowane i kontrolowane badanie nie potwierdziło skuteczności przeciwpyschotycznej N-desmetyloklozapiny (ACP-104)⁽⁴⁵⁾.

ALLOSTERYCZNE MODULATORY RECEPTORÓW MUSKARYNOWYCH

Konieczność opracowania wysoce selektywnych leków zapoczątkowała poszukiwania modulatorów allosterycznych, wiążących się z receptorem w innym miejscu niż substancje endogenne. Nie powodują one aktywacji receptora, lecz modulują jego odpowiedź, mogąc zarówno potencjalizować, jak i hamować jego funkcję. Wcześniejsze badania eksplorowały głównie modulatory ortosteryczne, to znaczy działające w tym samym miejscu receptora co substancja endogenna. W 2008 roku grupa naukowców pod kierownictwem Christopoulosa i Sextona dowiodła, że LY2033298, allosteryczny modulator receptora muskarynowego, ma działanie antypsychotyczne u różnych gryzoni i bardzo selektywnie działa na ludzki receptor M_4 . Próby farmakologiczne nad tą substancją wykazały najwyższy stopień pozytywnego, allosterycznego wzmocnienia siły działania acetylocholiny⁽⁴⁶⁾. Chociaż powyższe obserwacje są interesujące, nadal niejasne pozostają molekularne i komórkowe mechanizmy działania czynnika LY2033298⁽⁴⁷⁾. W 2010 roku oprócz potwierdzenia powyższych spostrzeżeń udowodniono również, że ów

modulator wzmacnia działanie oksotremoryny, która jest nieselektywnym agonistą muskarynowym. Wyniki te miały wskazywać, że być może istnieje jeszcze składnik niezależny od receptora M_4 , który jest aktywowany przez LY2033298⁽⁴⁸⁾. Działanie antypsychotyczne tych substancji wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach naczelnych i ludzi^(49,50).

Kolejną nową substancję – wysoce selektywnego allosterycznego agonistę receptora M_1 , bez wpływu na pozostałe podtypy mAChR, nazwano TBPB [1-(1'-2-metylobenzyllo)-1,4'-bipiperidin-4-ylo)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on]. Udowodniono, że TBPB aktywuje M_1 w mechanizmie allosterycznym, co tłumaczy wysoką selektywność wobec tego receptora. Aktywacja M_1 przez TBPB wzmacnia aktywność glutaminianergicznego receptora NMDA komórek piramidowych hipokampa, ale nie zmienia pobudzającej lub hamującej transmisji synaptycznej, być może modulowanej za pośrednictwem M_2 i M_4 . W modelach zwierzęcych TBPB był skuteczny jako substancja przeciropsychotyczna. Z powodu działania w mechanizmie allosterycznym i selektywnym dla M_1 nie wywoływał objawów niepożądanych charakterystycznych dla innych agonistów mAChR. Omawiana substancja, zmniejszając produkcję amyloidu beta *in vitro*, wpływa także na przetwarzanie białkowego prekursora amyloidu. Dane te wskazują, że selektywna aktywacja M_1 może stworzyć nowe możliwości leczenia objawów schizofrenii i choroby Alzheimera⁽⁵¹⁾.

AGONIŚCI RECEPTORÓW NIKOTYNOWYCH

Prototypem tej grupy substancji jest nikotyna występująca w dymie tytoniowym. Uważa się, że znamienne wyższa częstość używania tytoniu przez chorych na schizofrenię (sięgająca około 70% pacjentów w porównaniu z około 20% w populacji ogólnej) stanowi rodzaj samoleczenia⁽⁵²⁾. Według pacjentów palenie papierosów działa uspokajająco, redukuje nasilenie objawów negatywnych i polekowych objawów niepożądanych⁽⁵³⁾.

Wyniki badań prowadzonych od lat 90. wskazują, że działanie nikotyny korzystnie wpływa na pamięć wzrokowo-przestrzenną i deficyty uwagi oraz wywiera pozytywny wpływ na składowe potencjałów wywołanych P50, które niezależnie od stanu klinicznego i terapii neuroleptykami są zaburzone u około 80% chorych na schizofrenię⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Zaburzenia bramkowania składowej P50 słuchowych potencjałów wywołanych w omawianej grupie chorych wiązane są z obniżoną gęstością receptorów $\alpha 7$ nAChR w mózgu i korelują z deficytami uwagi,

jednymi z najważniejszych obserwowanych w tej chorobie zaburzeń poznawczych. Dowiedziono także, że niektórzy agoniści receptorów $\alpha 7$ nAChR mogą zmniejszać zaburzenia składowej P50 u chorych na schizofrenię⁽⁵⁷⁾. Pierwszą substancją, która obiecująco wypadła na wczesnych etapach badań w zakresie poprawy funkcji poznawczych, jest DMXB-A – częściowy agonista nikotynowego receptora $\alpha 7$ i słaby kompetytywny antagonist nikotynowego receptora $\alpha 4\beta 2$ oraz receptora serotoninowego 5HT₃. Istotnym ograniczeniem z perspektywy klinicznej jest krótki, około 2-godzinny, okres półtrwania tej substancji. DMXB-A podano 12 chorym na schizofrenię (kontrolowane, krzyżowe badanie z randomizacją), przyjmującym leki przeciropsychotyczne, będącym w remisji od co najmniej 3 miesięcy. Podczas jego przyjmowania obserwowano u pacjentów poprawę w zakresie uwagi i czujności oraz normalizację składowych potencjałów wywołanych⁽⁵⁸⁾.

Stwierdzono również, że poprawę słuchowych potencjałów wywołanych P50 można uzyskać pośrednio, oddziałując na receptory nikotynowe. Takie właściwości wykazują środki przeciwwymiotne – ondansetron i tropisetron, które podnoszą poziom acetylocholiny, działając antagonistycznie na receptory 5HT₃, i obniżają potencjały wywołane P50 już po dwóch godzinach od przyjęcia leku. Efekt ten opisywano jedynie u niepalących chorych na schizofrenię. Być może jest on spowodowany przewlekłą desensytyzacją receptorów nikotynowych u palaczy, co powoduje blokadę dodatkowego mechanizmu agonistycznego wobec tych receptorów^(59,60).

W ciągu ostatnich 10 lat badaniu poddano kilkanaście substancji o agonistycznym działaniu na receptor $\alpha 7$ pod kątem użyteczności w leczeniu schizofrenii i choroby Alzheimera⁽⁶¹⁾. Podstawowe informacje dotyczące obecnie badanych substancji działających selektywnie agonistycznie na receptor $\alpha 7$ umieszczono w tabeli 1⁽⁶²⁾.

Wśród stosowanych leków przeciropsychotycznych agonistą receptorów nikotynowych $\alpha 7$ jest klozapina⁽⁶³⁾. Wykorzystuje ona dodatkowo dwa mechanizmy – aktywuje bezpośrednio receptory nikotynowe w wyniku uwolnienia acetylocholiny w hipokampie oraz działa pośrednio poprzez antagonizm wobec receptorów 5HT₃. Może to tłumaczyć obserwowaną u pacjentów leczonych klozapiną redukcję liczby wypalanych papierosów⁽⁶⁴⁾.

MODULATORY ALLOSTERYCZNE RECEPTORA NIKOTYNOWEGO

W ostatnich latach do potencjalnego zastosowania klinicznego w leczeniu schizofrenii brano pod uwagę

AZD0328	TC-5619	SSRI180711	R05313534	MEM3454	EVP-6124	AWQ051	DMXB-A
Astra Zeneca	Targacept	Sanofi-Aventis	Roche	Roche	EnVivo	Novartis	CoMentis
Faza II	Faza II	Faza II	Faza II	Faza II	Faza III	Faza II	Faza II

Tabela 1. Aktualnie badani agoniści receptora $\alpha 7$ (podano nazwę producenta i fazę badań)

wysokie selektywne aktywatory różnych podtypów nAChR i mAChR⁽⁵⁰⁾. Na zmniejszenie efektywności terapeutycznej substancji ortosterycznych, modulujących funkcję receptora $\alpha 7$, wpływ ma szybka desensytyzacja receptora i dlatego duży potencjał terapeutyczny dostrzega się w pozytywnych modulatorach allosterycznych (PAMs).

W 2007 roku opisano dwa typy PAMs – I i II. Oba wykazują potencjał agonistyczny, jednak w nieco inny sposób oddziałują na receptor nikotynowy. Substancje typu I (na przykład NS1738, charakteryzujący się dobrym potencjałem i selektywnością) mają mały wpływ na desensytyzację receptora $\alpha 7$ lub nie mają go wcale^(65,66). Substancje typu II (między innymi PNU-120596, A-867744) powodują znaczne spowolnienie desensytyzacji tego receptora^(67,68). Do tej pory odkryto już wiele (około 20) takich modulatorów o różnych właściwościach farmakologicznych. Wymagają one dalszych badań klinicznych, ponieważ zrozumienie molekularnych mechanizmów wzmacniania aktywacji receptorów poprzez modulatory allosteryczne może być kluczowe dla rozwoju nowych metod leczenia, w tym zaburzeń psychicznych. Na wstępnym etapie są badania agonistów allosterycznych aktywujących receptor bez obecności substancji endogennej (modulatory potrzebują obecności substancji endogennej).

INHIBITORY ACETYLOCHOLINESTERAZY (IChE)

Wstępne badania nad metrifonatem, nieodwracalnym IChE, u osób z chorobą Alzheimera wykazały, że lek ten redukuje nie tylko nasilenie objawów depresyjnych, apatię, lecz także halucynacje⁽⁶⁹⁾. Choć występowanie dysfunkcji układu cholinergicznego u chorych na schizofrenię (między innymi deficyty cholinergiczne w obrębie przodomózgowia) jest pewne i potencjalnie stosowanie IChE mogłoby usprawniać funkcjonowanie poznawcze oraz zmniejszać nasilenie objawów negatywnych, do tej pory nie ma jednoznacznych danych potwierdzających skuteczność tych leków⁽³⁰⁾. We wstępnych badaniach i opisach kazuistycznych wykazano, że IChE (donepezil i rywastygmina) mogą wspomagać efekty leczenia przeciwpsychotycznego w schizofrenii, szczególnie w zakresie funkcji poznawczych⁽³⁰⁾. Badania randomizowane nie przyniosły jednak potwierdzenia takich efektów⁽⁷⁰⁾. Twierdzono, że brak zbliżonych rezultatów podawania IChE w schizofrenii może być wynikiem częstego uzależnienia pacjentów od tytoniu⁽⁵⁵⁾, co prowadzi do desensytyzacji receptora nikotynowego i powoduje brak spodziewanego efektu zwiększenia stężeń acetylocholin⁽⁷¹⁾.

Galantamina wypadła nieco lepiej w części badań klinicznych^(72,73). Wyniki jednego z randomizowanych badań z jej użyciem ($n = 16$, z czego połowa przyjmowała IChE) wskazują na poprawę w zakresie pamięci krótkoterminowej oraz uwagi u chorych na schizofrenię i zaburzenia schizofreniczne, leczonych risperidonem⁽⁷⁴⁾.

W 2008 roku przeprowadzono badanie, obejmujące 86 chorych na schizofrenię (42 przyjmowało galantaminę, 44 placebo), w którym stwierdzono częściową poprawę w zakresie pamięci werbalnej oraz prędkości przetwarzania u leczonych galantaminą. Sugerowano, że większa skuteczność tego leku w terapii schizofrenii wynika z faktu, że odgrywa on dodatkowo rolę pozytywnego allosterycznego modulatora receptora nikotynowego $\alpha 7$, przez co nie powoduje jego desensytyzacji. Poprawę w zakresie funkcji poznawczych uzyskano u pacjentów, którzy palili nawet 10 papierosów dziennie^(72,73). Szczególnie interesujące byłyby obserwacje jednoczesnego zastosowania w schizofrenii inhibitorów acetylocholinesterazy i allosterycznych modulatorów receptorów nikotynowych⁽⁷⁴⁾.

Analiza wyników wszystkich randomizowanych badań z użyciem IChE z lekami przeciwpsychotycznymi lub placebo bądź tylko z lekami przeciwpsychotycznymi u chorych na schizofrenię i psychozy schizofrenopodobne, opublikowana przez Cochrane Collaboration, wskazuje na poprawę w zakresie objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii (w PANSS), objawów depresyjnych (w Skali Calgary) oraz uwagi, pamięci wzrokowej, pamięci werbalnej i funkcji wykonawczych w przypadku jednoczesnego stosowania IChE i neuroleptyków. Ze względu na ograniczenia analizowanych badań końcowe wnioski nie są jednak jednoznaczne⁽⁷⁵⁾.

Obecnie prowadzone są dalsze badania mające na celu ocenę wpływu galantaminy i donepezilu na objawy negatywne i funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię.

PODSUMOWANIE

Na podstawie badań przedklinicznych i klinicznych wydaje się, że zastosowanie substancji modulujących funkcję układu cholinergicznego u chorych na schizofrenię stanowi obiecującą opcję terapeutyczną. Udowodniono, że agoniści receptorów muskarynowych wykazują właściwości przeciwpsychotyczne, podczas gdy agoniści receptorów nikotynowych wpływają korzystnie na funkcje poznawcze. Jedną z głównych przeszkód w stosowaniu agonistów ortosterycznych są poważne objawy niepożądane takiej terapii. Z tego powodu psychofarmakolodzy poszukują substancji o bardziej selektywnym działaniu, które mogą być potencjalnie bezpieczniejsze, lepiej tolerowane i skuteczniejsze w leczeniu psychoz.

Badania allosterycznych modulatorów receptorów układu cholinergicznego są szczególnie obiecujące i w założeniu mają doprowadzić do opracowania nowych metod leczenia schizofrenii. Skuteczność inhibitorów acetylocholinesterazy nie jest jeszcze wystarczająco potwierdzona, choć wstępne wnioski badań nie wykluczają ich przydatności, wskazując na możliwość poprawy w zakresie między innymi objawów negatywnych i niektórych funkcji poznawczych. Omawiane w pracy nowe opcje terapeutyczne wymagają jednak nadal dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

- Correll C.U.: Adjunctive therapy for schizophrenia: current and emerging directions faculty and disclosures. *Medscape Education Psychiatry & Mental Health, CME Released*: 03/17/2011.
- Keshavan M.S., Tandon R., Buotros N.N., Nasrallah H.A.: Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr. Res.* 2008; 106: 89–107.
- Dencker D., Wörtwein G., Weikop P. i wsp.: Involvement of a subpopulation of neuronal M4 muscarinic acetylcholine receptors in the antipsychotic-like effects of the M1/M4 preferring muscarinic receptor agonist xanomeline. *J. Neurosci.* 2011; 31: 5905–5908.
- Buchanan R.W., Kreyenbuhl J., Kelly D.L. i wsp.: The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr. Bull.* 2010; 36: 71–93.
- Gauthier S.: Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2002; 166: 616–623.
- Stahl S.M.: Podstawy psychofarmakologii. Tom 4, Via Medica, Gdańsk 2010: 155.
- Stahl S.M.: Podstawy psychofarmakologii. Tom 1, Via Medica, Gdańsk 2010: 212–213.
- Mierzejewski P., Kostowski W.: Rola hipokampa w patogenezie uzależnień i działaniu pozytywnie wzmacniającym substancji psychoaktywnych. *Alkohol. Narkom.* 2002; 15: 207–219.
- Newman E.L., Gupta K., Climer J.R. i wsp.: Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Front. Behav. Neurosci.* 2012; 6: 24.
- Bennouna M., Greene V.B., Defranoux L.: [Cholinergic hypothesis in psychosis following traumatic brain injury and cholinergic hypothesis in schizophrenia: a link?]. *Encephale* 2007; 33: 616–620.
- Stahl S.M.: Podstawy psychofarmakologii. Tom 4, Via Medica, Gdańsk 2010: 152–153.
- Abrams P., Andersson K.E., Buccafusco J.J. i wsp.: Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 148: 565–578.
- Sobkowiak R., Lesicki A.: Komórkowe szlaki sygnalizacyjne aktywowane przez nikotynę. *Postępy Biol. Komórki* 2011; 38: 581–596.
- Forchuk C., Norman R., Malla A. i wsp.: Schizophrenia and the motivation for smoking. *Perspect. Psychiatr. Care* 2002; 38: 41–49.
- Booij L.H.D.J., Drobnik L.: Anatomia i fizjologia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego – część I. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2010; 4: 49–80.
- Pfeiffer C.C., Jenney E.H.: The inhibition of the conditioned response and the counteraction of schizophrenia by muscarinic stimulation of the brain. *Ann. NY Acad. Sci.* 1957; 66: 753–764.
- Sullivan R.J., Allen J.S., Otto C. i wsp.: Effects on chewing betel nut (*Areca catechu*) on the symptoms of people with schizophrenia in Palau, Micronesia. *Br. J. Psychiatry* 2000; 177: 174–178.
- Bridges T.M., LeBois E.P., Hopkins C.R. i wsp.: The antipsychotic potential of muscarinic allosteric modulation. *Drug News Perspect.* 2010; 23: 229–240.
- Wilkinson J.A.: Side effects of transdermal scopolamine. *J. Emerg. Med.* 1987; 5: 389–392.
- Clarke L.A., Cassidy C.W., Catalano G. i wsp.: Psychosis induced by smoking cessation clinic administered anticholinergic overload. *Ann. Clin. Psychiatry* 2004; 16: 171–175.
- Marchlewski M.B.: Anticholinergic syndrome. Avoiding misdiagnosis. *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 1994; 32: 22–24.
- Johnstone E.C., Crow T.J., Ferrier I.N. i wsp.: Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol. Med.* 1983; 13: 513–527.
- Tandon R., Shipley J.E., Greden J.F. i wsp.: Muscarinic cholinergic hyperactivity in schizophrenia. Relationship to positive and negative symptoms. *Schizophr. Res.* 1991; 4: 23–30.
- Neubauer H., Sundland D.M., Gershon S.: Sernyl, ditran, and their antagonists: succinate and THA. *Int. J. Neuropsychiatry* 1966; 2: 216–222.
- Edelstein P., Schultz J.R., Hirschowitz J. i wsp.: Physostigmine and lithium response in the schizophrenias. *Am. J. Psychiatry* 1981; 138: 1078–1081.
- Janowsky D.S., el-Yousef M.K., Davis J.M., Sekerke H.J.: Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am. J. Psychiatry* 1973; 130: 1370–1376.
- Coyle J.T., Balu D., Benneyworth M. i wsp.: Beyond the dopamine receptor: novel therapeutic targets for treating schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010; 12: 359–382.
- Dean B., McLeod M., Keriakous D. i wsp.: Decreased muscarinic receptors in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 2002; 7: 1083–1091.
- Freedman R., Hall M., Adler L.E., Leonard S.: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1995; 38: 22–33.
- Terry A.V. Jr: Role of the central cholinergic system in the therapeutics of schizophrenia. *Curr. Neuropharmacol.* 2008; 6: 286–292.
- Dencker D., Wörtwein G., Weikop P. i wsp.: Involvement of a subpopulation of neuronal M4 muscarinic acetylcholine receptors in the antipsychotic-like effects of the M1/M4 preferring muscarinic receptor agonist xanomeline. *J. Neurosci.* 2011; 31: 5905–5908.
- Tzavara E.T., Bymaster F.P., Davis R.J. i wsp.: M4 muscarinic receptors regulate the dynamics of cholinergic and dopaminergic neurotransmission: relevance to the pathophysiology and treatment of related CNS pathologies. *FASEB J.* 2004; 18: 1410–1412.
- Dasari S., Gullledge A.T.: M1 and M4 receptors modulate hippocampal pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 2011; 105: 779–792.
- Watson J., Brough S., Coldwell M.C. i wsp.: Functional effects of the muscarinic receptor agonist, xanomeline, at 5-HT1 and 5-HT2 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 1998; 125: 1413–1420.
- Bodick N.C., Offen W.W., Levey A.I. i wsp.: Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behaviour symptoms in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1997; 54: 465–473.
- Bymaster F.P., Felder C., Ahmed S., McKinzie D.: Muscarinic receptors as a target for drugs treating schizophrenia. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2002; 1: 163–181.
- Bymaster F.P., Shannon H.E., Rasmussen K. i wsp.: Potential role of muscarinic receptors in schizophrenia. *Life Sci.* 1999; 64: 527–534.
- Walter H., Kammerer H., Frasch K. i wsp.: Altered reward functions in patients on atypical antipsychotic medication in line with the revised dopamine hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)* 2009; 206: 121–132.
- Baker S., Chin C.L., Basso A.M. i wsp.: Xanomeline modulation of the blood oxygenation level-dependent signal in awake rats: development of pharmacological magnetic resonance imaging as a translatable pharmacodynamic biomarker for central activity and dose selection. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012; 341: 263–273.
- Andersen M.B., Fink-Jensen A., Peacock L. i wsp.: The muscarinic M1/M4 receptor agonist xanomeline exhibits antipsychotic-like activity in *Cebus apella* monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1168–1175.
- Shekhar A., Potter W.Z., Lightfoot J. i wsp.: Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2008; 165: 1033–1039.
- Shannon H.E., Rasmussen K., Bymaster F.P. i wsp.: Xanomeline, an M1/M4 preferring muscarinic cholinergic receptor ago-

- nist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice. *Schizophr. Res.* 2000; 42: 249–259.
43. Michal P., Lysíková M., El-Fakahany E.E., Tucek S.: Clozapine interaction with the M₂ and M₄ subtypes of muscarinic receptors. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 376: 119–125.
 44. Maehara S., Hikichi H., Ohta H.: Behavioral effects of *N*-desmethylclozapine on locomotor activity and sensorimotor gating function in mice – possible involvement of muscarinic receptors. *Brain Res.* 2011; 1418: 111–119.
 45. ACADIA Pharmaceuticals Inc. announces results from ACP-104 Phase IIb schizophrenia trial. Adres: <http://news.acadia-pharm.com/phoenix.zhtml?c=125180&p=irol-newsArticle&ID=1166151&highlight=>.
 46. Chan W.Y., McKinzie D.L., Bose S. i wsp.: Allosteric modulation of the muscarinic M₄ receptor as an approach to treating schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2008; 105: 10978–10983.
 47. Farrell M., Roth B.L.: Allosteric antipsychotics: M₄ muscarinic potentiators as novel treatments for schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 851–852.
 48. Gannon R.L., Millan M.J.: LY2033298, a positive allosteric modulator at muscarinic M₄ receptors, enhances inhibition by oxotremorine of light-induced phase shifts in hamster circadian activity rhythms. *Psychopharmacology (Berl.)* 2012; 224: 231–240.
 49. Leach K., Loiacono R.E., Felder C.C. i wsp.: Molecular mechanisms of action and *in vivo* validation of an M₄ muscarinic acetylcholine receptor allosteric modulator with potential antipsychotic properties. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 855–869.
 50. Suratman S., Leach K., Sexton P. i wsp.: Impact of species variability and 'probe-dependence' on the detection and *in vivo* validation of allosteric modulation at the M₄ muscarinic acetylcholine receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 162: 1659–1670.
 51. Jones C.K., Brady A.E., Davis A.A. i wsp.: Novel selective allosteric activator of the M₁ muscarinic acetylcholine receptor regulates amyloid processing and produces antipsychotic-like activity in rats. *J. Neurosci.* 2008; 28: 10422–10433.
 52. Ratschen E., Britton J., McNeill A.: Implementation of smoke-free policies in mental health in-patient settings in England. *Br. J. Psychiatry* 2009; 194: 547–551.
 53. Mukherjee S., Mahadik S.P., Korenovsky A. i wsp.: Serum antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 1994; 12: 131–136.
 54. Sacco K.A., Termine A., Selay A. i wsp.: Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 649–659.
 55. Adler L.E., Hoffer L.D., Wisner A., Freedman R.: Normalization of auditory psychology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1993; 150: 1856–1861.
 56. Węgrzyn J.: Disordered sensory gating of the P50 component of the auditory evoked potentials (AEP). *Psychiatr. Pol.* 2004; 38: 833–845.
 57. Ishikawa M., Hashimoto K.: $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor as a potential therapeutic target for schizophrenia. *Curr. Pharm. Des.* 2011; 17: 121–129.
 58. Olincy A., Stevens K.E.: Treating schizophrenia symptoms with an $\alpha 7$ nicotinic agonist, from mice to men. *Biochem. Pharmacol.* 2007; 74: 1192–1201.
 59. Wildeboer K.M., Zheng L., Choo K.S., Stevens K.E.: Ondansetron results in improved auditory gating in DBA/2 mice through a cholinergic mechanism. *Brain Res.* 2009; 1300: 41–50.
 60. Shiina A., Shirayama Y., Niitsu T. i wsp.: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia. *Ann. Gen. Psychiatry* 2010; 9: 27.
 61. Toyohara J., Hashimoto K.: $\alpha 7$ nicotinic receptor agonists: potential therapeutic drugs for treatment of cognitive impairments in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Open Med. Chem. J.* 2010; 4: 37–56.
 62. Na podstawie danych opublikowanych na stronie ClinicalTrials.gov.
 63. Pohanka M.: Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13: 2219–2238.
 64. McEvoy J.P., Freudenreich O., Wilson W.: Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 1999; 46: 125–129.
 65. Williams D.K., Wang J., Papke R.L.: Positive allosteric modulators as an approach to nicotinic acetylcholine receptor-targeted therapeutics: advantages and limitations. *Biochem. Pharmacol.* 2011; 82: 915–930.
 66. Gill J.K., Dhankher P., Sheppard T.D. i wsp.: A series of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor allosteric modulators with close chemical similarity but diverse pharmacological properties. *Mol. Pharmacol.* 2012; 81: 710–718.
 67. Barron S.C., McLaughlin J.T., See J.A. i wsp.: An allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic receptors, *N*-(5-chloro-2,4-dimethoxyphenyl)-*N'*-(5-methyl-3-isoxazolyl)-urea (PNU-120596), causes conformational changes in the extracellular ligand binding domain similar to those caused by acetylcholine. *Mol. Pharmacol.* 2009; 76: 253–263.
 68. Malysz J., Grønlien J.H., Anderson D.J. i wsp.: In vitro pharmacological characterization of a novel allosteric modulator of alpha 7 neuronal acetylcholine receptor, 4-(5-(4-chlorophenyl)-2-methyl-3-propionyl-1H-pyrrol-1-yl)benzenesulfonamide (A-867744), exhibiting unique pharmacological profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 257–267.
 69. Kaufer D.: Beyond the cholinergic hypothesis: the effect of metrifonate and other cholinesterase inhibitors on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1998; 9 suppl. 2: 8–14.
 70. Sharma T., Reed C., Aasen I., Kumari V.: Cognitive effects of adjunctive 24-weeks rivastigmine treatment to antipsychotics in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, double-blind investigation. *Schizophr. Res.* 2006; 85: 73–83.
 71. Gray J.A., Roth B.L.: Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2007; 33: 1100–1119.
 72. Bora E., Veznedaroglu B., Kayahan B.: The effect of galantamine added to clozapine on cognition of five patients with schizophrenia. *Clin. Neuropharmacol.* 2005; 28: 139–141.
 73. Lee S.W.: A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of galantamine adjunctive treatment to conventional antipsychotics for the cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22: 63–68.
 74. Schubert M.H., Young K.A., Hicks P.B.: Galantamine improves cognition in schizophrenic patients stabilized on risperidone. *Biol. Psychiatry* 2006; 60: 530–533.
 75. Singh J., Kour K., Jayaram M.B.: Acetylcholinesterase inhibitors for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 1: CD007967.