

DOI:10.2478/cpp-2018-0023

## GHB receptors - a new trend in psychopharmacology?

Receptory GHB - nowy kierunek psychofarmakologii?

Jakub Siembida<sup>1</sup>ABCDEF, <https://orcid.org/0000-0001-6262-4204>

Kaja Karakuła<sup>1</sup>CDEF, <https://orcid.org/0000-0003-1493-8502>

<sup>1</sup>Student Research Group at the I Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin

---

### Abstract

**Introduction:** Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) is commonly known as a recreation drug or the so-called "date rape drug". It is also used in medicine to treat narcolepsy and alcohol addiction. GHB has an affinity for two types of receptors: GABA<sub>B</sub> and the relatively recently discovered GHB receptors. GHB receptors were first cloned in 2003 in mice and then in 2007 in humans. So far, evidence has been presented for their impact on dopaminergic transmission, which may imply that they play a role in the pathogenesis of diseases such as schizophrenia. At the same time, it has been demonstrated that benzamide antipsychotic drugs have an affinity for GHB receptors, which is why it is postulated that some of the effects of these drugs may result precisely from this affinity.

**Aim:** The study presents the current state of knowledge about GHB receptors and their potential role in the pathogenesis of schizophrenia, and discusses drugs which show an affinity for this receptor.

**Material and method:** The literature review was based on a search of articles indexed between 1965 and 2018 in Medline, Google Scholar, ScienceDirect and Research Gate databases. The following search terms were used: GHB receptor, GHB, sulpiride, and amisulpride.

### Result and discussion:

1. It is possible that GHB receptors are involved in the pathogenesis of schizophrenia, although more research is needed in this area.
2. Part of the effects of some benzamide antipsychotic drugs (such as amisulpride) may be due to their affinity for GHB receptors.

**Keywords:** GHB, GHB receptor, sulpiride, amisulpride, benzamides

---

### Streszczenie

**Wstęp:** Kwas gammahydroksymasłowy (GHB) jest powszechnie kojarzony jako narkotyk imprezowy lub tzw. „pigułka gwałtu”. Znalazł on także zastosowanie w medycynie jako środek do leczenia narkolepsji lub uzależnienia od alkoholu. GHB wykazuje powinowactwo do dwóch receptorów: GABA<sub>B</sub> oraz stosunkowo niedawno odkrytych receptorów GHB. Receptory GHB po raz pierwszy zostały sklonowane w 2003 roku u myszy, a następnie w 2007 roku u człowieka. Do tej pory udowodniono ich wpływ na przekąźnictwo dopaminergiczne, co może implikować ich znaczenie w patogenezie takich chorób jak np. schizofrenia. Jednocześnie udowodniono, że leki przeciwpsychotyczne z grupy benzamidów wykazują powinowactwo do receptorów GHB, przez co postuluje się, że część efektów działania tych leków może wynikać właśnie z tego powinowactwa.

**Cel:** Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat receptorów GHB, ich potencjalnej roli w patogenezie schizofrenii oraz przedstawienie leków wykazujących powinowactwo do tego receptora.

**Materiał i metoda:** Dokonano przeglądu dostępnej literatury korzystając z baz bibliograficznych: Medline, Google Scholar, ScienceDirect oraz Research Gate, wprowadzając słowa klucze: GHB receptor, GHB, sulpiride, amisulpride oraz deskryptory czasowe: 1965-2018.

### Wyniki i wnioski:

1. Istnieje możliwość, że receptory GHB biorą udział w patogenezie schizofrenii, aczkolwiek istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań w tym kierunku.
2. Część efektów działania niektórych leków przeciwpsychotycznych z grupy benzamin (np. amisulpridu) mogą wynikać z powinowactwa do receptorów GHB.

**Słowa kluczowe:** GHB, receptor GHB, sulpiryd, amisulpryd, benzamidy

## Introduction

Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) was first synthesized by the Russian chemist Alexander Zaytsev in 1874. For over 140 years it has been used for various purposes: as an anaesthetic, an antidepressant, a doping agent, a recreation drug, or the so-called "date rape drug". GHB has also contributed to the discovery of the unique receptor in the brain: the GHB receptor (GHBR). The existence of this receptor was already predicted in the 1980s on the basis of effects observed upon administration of GHB which could not be explained by the affinity of the acid for the GABA<sub>B</sub> receptor. GHBR was originally considered to be the only receptor for GHB. Years of research finally led to the cloning of rat GHBR in 2003, and then human GHBR in 2007 [1,2].

The discovery of these receptors seems particularly important for psychiatry. Firstly, studies of GHBR may extend our knowledge of the causes of the development of certain mental disorders, such as schizophrenia. Secondly, GHB receptors may become a potential target for new antipsychotic drugs. Thirdly, from the point of view of clinical practice, it is important to investigate already available drugs which have an affinity for GHBR, and to find what specific properties associated with that affinity they may have.

The goal of this study was to review the current state of knowledge about GHB receptors and their potential role in the pathogenesis of schizophrenia, and to present drugs which show an affinity for this receptor. To this end, Medline, Google Scholar, Science Direct and Research Gate searches were performed for articles published in the years 1965–2018 containing the following search terms: GHB, GHB receptor, sulpride, and amisulpride.

## Characteristics of GHB receptors

GHB receptors, similarly to GABA<sub>B</sub> receptors, are G protein-coupled postsynaptic receptors [1,2]. These two types of receptor, however, share no sequence homology, which supports the observation that they produce different effects upon stimulation [1,3]. Another difference between the two receptors is the time at which they appear in the developing brain. While GABA<sub>B</sub> receptors are already present in the rat brain at around day 3 of postnatal life, GHBR appear only around postnatal day 17 [4]. Research so far suggests that GHBR is involved in the regulation of dopaminergic transmission by increasing its activity [5,6]. Studies in rats have shown that the highest concentrations of GHBR are found in the cerebral cortex, cerebellum, hippocampus, and neurons of the olfactory pathway [1,5]. Smaller numbers of these receptors are also found in the striatum and the thalamus [1,5]. These observations have opened up new vistas for research into the GHB receptor, with focus on showing the effect of its activity on pathways such as the mesocorticolimbic or the nigrostriatal

pathway [5].

## Gamma-hydroxybutyric acid as the main agonist of GHB receptors

Gamma-hydroxybutyric acid is a four-carbon organic acid occurring naturally in some foods and the central nervous system (CNS). Synthetic GHB is used as a recreation drug, a doping agent, and an agent for the treatment of sleep disorders and alcohol addiction.

In the human body, GHB is synthesized from succinic semialdehyde, which is a product of deamination of GABA. The metabolic breakdown of GHB starts with the conversion of GHB to succinic semialdehyde and then to succinic acid, which enters the Krebs cycle and is finally broken down into carbon dioxide and water. The concentration of GHB in the brain is about 1–4 μM, which corresponds to 1% of the concentration of GABA [7]. GHB has a double mechanism of action in the CNS [8]. On the one hand, it is a weak agonist of GABA<sub>B</sub> receptors, the activation of which induces an inhibitory post-synaptic potential (IPSP) [9]. On the other hand, GHB is an agonist of GHB receptors, which induce an excitatory postsynaptic potential (EPSP) [9, 10]. As a result of this dual mechanism of action, GHB initially causes an increase in dopamine secretion from neurons (by activating GHBR), and then inhibits this secretion and promotes the storage of dopamine in neurons (due to the activation of GABA<sub>B</sub> receptors) [11–13]. There are also reports suggesting that GHB exerts a long-term effect on dopaminergic transmission. Prolonged administration of GHB was associated with an increased expression of the genes encoding dopamine receptors D1 and D2 [14]. GHB has a dose-dependent effect on glutamatergic transmission [15–17]. In experiments conducted in rats, administration of small (nanomolar) doses of GHB to the hippocampus increased the release of glutamate to the extracellular environment. By contrast, large (millimolar) doses inhibited glutamate release [17]. Intermediate, micromolar doses did not cause any significant change. This effect was related to the direct impact of GHB on GHBR, as demonstrated in experiments with a selective GHBR antagonist (NCS–382), which inhibited glutamatergic transmission [17]. The selective GABA<sub>B</sub> antagonist CGP-35348 did not have such an effect [17].

Additional data are provided by studies which point to the indirect impact of GHB on serotonergic transmission. GHB increases transport to the extracellular space of the CNS of tryptophan and its derivatives, which are the main substrates for the synthesis of serotonin [18]. Older reports suggest that GHB doses used in anaesthesiology increase the synthesis and storage of serotonin in selected regions of the brain (cerebral aqueduct and diencephalon) [19,20]. In turn, non-anaesthetic doses of the acid increase serotonin turnover [19]. The increase in serotonin at high GHB doses

is most likely associated with the inhibition of glutamatergic activity of the corticobulbar tract, which terminates, among others, in the septum [21, 22]. The decrease in this activity leads to the inhibition of the 5-HT<sub>1A</sub> (serotonin) autoreceptor [22], causing an increase in total brain serotonin concentrations [22]. A limitation of these studies is the fact that both the anaesthetic doses (14.4 mmol/kg and about 7.2 mmol / kg) [19, 20] and the non-anaesthetic doses of GHB (4.8 mmol/kg) used [19] were probably too large and inhibited glutamatergic transmission, which in other studies was already inhibited at doses of 1 mmol (in a rat weighing 280–300 g) [22]. There are also works in which much lower GHB doses (about 0.96 and 0.48 mmol/kg) were used [23]. They show that low doses of GHB have no effect on serotonergic transmission [23]. These reports also confirm, to some extent, the hypothesis about the effect of GHB on the serotonergic system due to the modulation of glutamatergic transmission within the corticobulbar tract. Unfortunately, no research has been carried out to determine the effect of the GHB doses that stimulate glutamatergic transmission on the serotonergic system.

Synthetic GHB is a colourless, odourless liquid or white powder (GHB sodium salt) with a slightly salty taste. Until the 1990s, GHB had been used in bodybuilding as a doping agent, because of its ability to stimulate the release of growth hormone (GH) [24]. The putative mechanism is the induction by GHB of slow wave sleep, during which GH is secreted [25, 26]. However, newer reports on the relationship between GHB and GH from the year 2000 showed that GHB had no stimulatory effect in rats and dogs and did not stimulate pituitary cells [27]. An important aspect in the analysis of the relationship between GHB and GH is the activity that GHB exerts on glutamatergic pathways. A number of studies report a positive effect of the increase in glutamatergic transmission activity on GH release [28-30]. Given the reports cited above, it is possible that the increase in GH observed after GHB administration is a consequence of an increase in glutamatergic transmission resulting from the activation of GHBR. A study conducted in 2016 in a group of twelve volunteers also demonstrated that GHB increased the release of GH [31]. The difference in the results may be explained by differences in GHB administration and the related differences in the bioavailability and metabolism of the agent. In the case of experiments involving human volunteers, GHB was administered orally [31], while in the case of animals, the agent was administered subcutaneously [27]. Subcutaneous administration may have resulted in higher blood GHB concentrations compared to oral administration.

Outside medical practice, GHB has gained popularity for inducing effects similar to those produced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), such as mood enhancement, euphoria, disinhibition, increased libido

and enhanced emotional empathy [32, 33]. Also frequently used are the GHB prodrugs  $\gamma$ -butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (DBO). A recreational dose of GHB ranges from 1 to 2 g [34]. Higher doses may cause drowsiness, agitation, motor retardation, loss of consciousness, amnesia, and respiratory problems [32]. The risks of using GHB are mainly related to the simultaneous use of agents which have a similar mechanism of action, such as alcohol or benzodiazepines [35, 36]. Dependence on GHB is often marginalized and physicians have insufficient knowledge of this problem [37]. Withdrawal symptoms associated with the discontinuation of GHB usually include insomnia, tremor and anxiety, with some patients developing delirium [32, 38]. It is assumed that GHB and its derivatives induce tolerance and dependence by stimulating GABA<sub>B</sub> receptors. Case studies show that an effective treatment method for addiction to GHB and its derivatives is the use of baclofen. This drug, which is a selective agonist of GABA<sub>B</sub> receptors, can relieve withdrawal symptoms [39].

In medicine, GHB is sporadically used to treat narcolepsy and hypersomnia. GHB has an impact on sleep architecture: it prolongs slow wave sleep and reduces the phase of paradoxical sleep (REM) [40,41]. Research suggests that this is related to the effect of GHB on dopaminergic neurons [42]. Doses used in the treatment of narcolepsy (4.5 g per night given in two divided doses four hours apart [43]) are argued to inhibit the release of dopamine and promote its intraneuronal storage [42]. As mentioned earlier, this mechanism is presumed to be induced by the activation of GABA<sub>B</sub> receptors.

GHB is also used in the treatment of alcoholism. Abuse of alcohol or other psychoactive substances has been observed to cause downregulation of D2 receptors located in the striatum [44]. This condition may persist for a long time after discontinuation of the psychoactive substance [44]. GHB can induce the disinhibition of dopaminergic neurons by interacting with GABA<sub>B</sub> and GHBR [44]. This leads to an increase in dopaminergic transmission within the mesocorticolimbic pathway, which is part of the so-called reward system [44]. In Italy and Austria, GHB is a registered drug (since the 1990s) used to treat the acute withdrawal syndrome; it also constitutes an alternative to classic medicines (such as disulfiram, acamprosate, and naltrexone) used to help patients maintain sobriety [45,46]. In one study, GHB was at least as effective as diazepam and clompetiazole in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome, while other reports suggest that GHB reduced the symptoms of the acute withdrawal syndrome more effectively than diazepam [47-49]. Research on the use of GHB in maintaining sobriety demonstrated its effectiveness as an abstinence enhancer, with one study suggesting that GHB was more effective than classical drugs such as naltrexone and disulfiram [50-52].

### Potential effect of GHB and GHB receptors on the development of symptoms of schizophrenia

Due to its location and properties, the GHB receptor as well as GHB itself are worth considering in the context of the theory according to which the positive symptoms of schizophrenia develop secondary to a dysfunction of the thalamic sensory filter. The proposition that GHBR may contribute to the development of the positive symptoms is supported by research on a rare metabolic disease caused by a deficiency of the enzyme succinic semialdehyde dehydrogenase (SSADH). SSADH deficiency causes insufficient conversion of succinic semialdehyde to succinate, resulting in succinate semialdehyde being converted via a side metabolic pathway into GHB, which is accumulated in excessive amounts in the brain [53-55]. The disease is characterized mainly by delayed mental, motor and expressive language development, as well as the occurrence of seizures, hypotonia and hyperkinesia [53-55]. Case studies show that some of the patients also develop psychosis and/or hallucinations [53-56].

Additional support for the participation of GHBR and GHB in the pathogenesis of schizophrenia comes from case reports of psychosis and/or hallucinations after consumption of large amounts of GHB [57-63]. The number of these reports is not large, but it has been suggested that the prevalence of cases of psychosis caused by GHB is underestimated. This is mainly due to the fact that most of these descriptions regard a relatively small group of people who use GHB for therapeutic purposes in the treatment of narcolepsy or alcohol addiction. GHB-induced psychoses have a clinical picture similar to schizophrenia: patients present with delusions (usually persecutory and religious) and auditory commenting hallucinations and/or pseudohallucinations [57-63]. Moreover, GHB overdosing is associated with the occurrence of negative symptoms similar to those found in schizophrenia: social withdrawal, reduced psychomotor drive, speech impoverishment, anhedonia, and anxiety [57, 59, 60, 62]. Additionally, some studies report cases of suicide attempts and self-aggressive behavior [57, 63]. One case report also describes catatonia caused by the intake of GHB [64]. Although, as already mentioned, most of the descriptions refer to patients with narcolepsy or alcohol addiction, which implies that GHB was used alongside other drugs (methylphenidate in narcolepsy or disulfiram in alcohol dependence), still the authors associate the occurrence of the psychoses with an increase in GHB dosage or switching medication to GHB.

A possible explanation for the occurrence of positive symptoms is the inhibition of the thalamic sensory filter [21]. The filter is created by the cortico-striatal-thalamo-cortical loop and is responsible for inhibiting the flow of excess sensory information from the thalamus to the cerebral cortex. The loop originates in glutamatergic

neurons descending from the cerebral cortex to the striatum, where they terminate on GABA-ergic neurons. Stimulated GABA-ergic neurons send projections to the thalamus, where, by inhibiting the flow of information, they create the so-called sensory filter. In addition, GABA released in the thalamus inhibits the activity of feedback glutamatergic thalamocortical projection neurons.

GHB and GHBR could inhibit the functioning of the thalamic sensory filter via several mechanisms. A first one would involve changes in GABA-ergic transmission caused by excessive GHB concentrations. Research shows that GHB stimulates the release of GABA or increases the density of GABA<sub>B</sub> receptors on the neuronal surface [65]. It has been suggested, however, that excessive stimulation of GABA<sub>B</sub> receptors by GHB leads to their degradation [66]. It is possible then that, as a result of the degradation of GABA<sub>B</sub> receptors, GABAergic neurons which project to the thalamus fail to sufficiently block both the information transmitted from the thalamus to the cerebral cortex and the activity of the feedback thalamocortical glutamate neurons. Another neurotransmitter that modulates the action of the thalamic sensory filter is dopamine. As mentioned earlier, stimulation of GHBR leads to an increase in the activity of dopaminergic neurons [5,6]. Increased dopaminergic activity within the mesolimbic pathway exerts an inhibitory effect on GABAergic neurons connecting the striatum to the thalamus [21]. This results in inadequate blocking of sensory traffic from the thalamus to the cortex, analogous to that observed in the case of degradation of GABA<sub>B</sub> receptors. The last type of neurons that affect the functioning of the thalamic sensory filter are glutamatergic corticostriatal and thalamocortical projection neurons. It is postulated that large quantities of GHB are metabolized to GABA, which, by acting through GABA<sub>B</sub> receptors, inhibits glutamatergic transmission [17]. Taking these reports into account, it can be assumed that excess amounts of GHB affect the thalamic sensory filter also by inhibiting glutamatergic transmission within the corticostriatal pathway, which leads to inadequate stimulation of GABAergic neurons.

It is also conceivable that the inhibitory effect of excess GHB on the glutamatergic system may mediate the development of negative symptoms [21]. To determine this relationship, it is worth considering the activity of phencyclidine. This substance, which is an NMDA receptor antagonist, produces a psychosis that resembles schizophrenia (in terms of positive, negative and cognitive symptoms) [67]. It is accepted that phencyclidine induces symptoms similar to schizophrenia by non-competitive inhibition of NMDA receptors on GABAergic interneurons within the thalamus, hippocampus and basal forebrain [67]. As already mentioned, it is in these regions of the brain that GHBR is most densely located. Analogously to phencyclidine, high concentrations of GHB also reduce glutamatergic

activity [17]. Worth noting, in the context of the similarity of GHB to phencyclidine, is also the fact that in one classification of psychoactive substances, both phencyclidine and GHB are included in the same group of dissociative psychoactive substances [68].

In the context of negative symptoms, one should consider corticobulbar and cortico-cortical glutamatergic pathways [21]. The former sends glutamatergic projections from the cerebral cortex to the raphe nuclei (clusters of serotonergic cells), locus coeruleus (a cluster of noradrenergic cell), substantia nigra and the ventral tegmental area (a cluster of dopaminergic cells). Under normal conditions, glutamatergic neurons tonically stimulate the cells of these structures. Deficient activity of corticobulbar NMDA receptors disrupts the stimulation of these structures. This may decrease the activity of the mesocortical dopamine pathway which originates in the ventral tegmental area and terminates in the prefrontal cortex. The decrease in the activity of this pathway is held responsible for the occurrence of negative and cognitive symptoms [21]. Dysfunctions within the cortico-cortical pathway may also contribute to the development of negative, affective and cognitive symptoms in schizophrenia [21]. It is believed that these symptoms are an effect of the deficient activity of the glutamatergic neurons projecting from the dorsolateral to the ventromedial prefrontal cortex and the neurons connecting the orbitofrontal cortex with the dorsolateral prefrontal cortex.

The development of negative symptoms can also be attributed to deficient GHB activity. As in the case of excessive amounts of GHB in the brain, glutamatergic transmission can be presumed to be the main axis determining the development of negative, affective and cognitive symptoms. Insufficient GHB activity in the corticobulbar and cortico-cortical pathways could secondarily attenuate glutamatergic and dopaminergic transmission. For the same reason, it can be hypothesized that the negative, affective and cognitive symptoms of schizophrenia may partly result from deficient GHB activity or excessive GHB concentrations in the CNS.

Currently, the major challenge for researchers is to establish the precise role that GHB and GHB receptors play in the pathogenesis of schizophrenia. This is difficult, because there is no sufficient literature which would allow one to discriminate between the direct effects of GHB receptor stimulation and the effects induced by administration of GHB. Most of the available research focuses on GHB, the effects of which are a resultant of the stimulation of GHB receptors and GABA<sub>B</sub> receptors.

### **Previous attempts to use GHB in the treatment of schizophrenia**

To date, few studies have been conducted to determine the possible therapeutic effect of GHB in the treatment of schizophrenia. The available publications are out of date

and suffer from methodological limitations such as small sample size, heterogeneity of samples, and the use of GHB as monotherapy or in combination with low doses of first generation antipsychotic drugs. Another important issue are differences in the GHB doses used, which, to a certain extent, explain the different results obtained. The latest of these studies (published in 1983) reports that GHB has no antipsychotic effect [69]. In this experiment, the initial GHB dose was 6 g/d, increased to 9 g/d and 12 g/d at week 2 and 3, respectively. Additionally, the subjects received 5 mg of fluphenazine per night. Two years earlier, a different study had shown a mixed effect of GHB in the treatment of schizophrenia [70]. In that experiment, GHB was started at 2 g/d and then increased every four days until the target (maximum) dose of 8–16 g/day. No antipsychotic drugs were used in that study. Clinical improvement was obtained in 2 out of 7 patients. Interestingly, the patients who showed clinical improvement had received the lowest GHB doses among all subjects. The third study reports improvement in patients with schizophrenia [71]. The GHB doses used in that study were the lowest compared to the previous two studies. In the group of patients with at least a ten-year history of schizophrenia, 5 out of 7 patients showed improvement in terms of insomnia, anxiety and uneasiness as well as autistic behavior. In addition, in a second group of patients with catatonic schizophrenia, 60% of the subjects improved at GHB doses of 2–3 g/d. The relationship between GHB dosage and treatment outcomes presented in the three studies mentioned above is consistent with the previously cited effects of GHB on neurotransmission. Low doses of GHB increase glutamatergic and dopaminergic transmission, which manifests as an improvement in the patient's condition. The opposite is true when high GHB doses are used: the inhibited glutamatergic transmission, promotion of dopamine storage in neurons and dysfunction of GABAergic transmission caused by high GHB doses may lead to deterioration of the patient's health.

### **Benzamide neuroleptics as antipsychotic drugs acting through GHB receptors**

Pioneering studies regarding the effect of antipsychotic drugs on GHB receptors were conducted in the 1990s. They demonstrated that antipsychotic drugs from the group of benzamides (amisulpride and sulpiride) exerted agonistic activity on GHB receptors [72]. It was also suggested that part of the effects of these drugs could be attributed precisely to this activity [72]. This suggestion seems to be borne out by another study conducted around the same time. It showed that the administration of NCS-382 (a selective antagonist of GHB receptors) reversed sulpiride-induced catalepsy [73]. Given these data, it seems important to analyze the effect of sulpiride and amisulpride in order to demonstrate their clinical usefulness, which to

some extent may be the result of their affinity for GHBR. Sulpiride was first synthesized in 1964. It is a selective dopamine D2 and D3 receptor antagonist that acts in a dose-dependent manner. At doses of 50–200 mg/d, it shows antidepressant and stimulating effects; at doses of 300–600 mg/d, it exerts anti-autistic activity in schizophrenia; and at doses of 600–1200 mg/d, it has antipsychotic and moderately sedative effects [74, 75].

Amisulpride was synthesized about 10 years after sulpiride. Its mechanism of action is analogous to the mechanism of action of this latter drug [74]. Its effect is also dose-dependent: when administered in small doses (50–300 mg/d), the drug acts mainly on negative symptoms, while at higher doses (400–800 mg / d) it shows antipsychotic effects. Despite the fact that amisulpride and sulpiride have never been compared directly, amisulpride is considered to be more effective in counteracting anxiety and negative symptoms, and to cause fewer side effects [74, 76]. In a 2013 meta-analysis comparing the efficacy of 15 antipsychotics, amisulpride was recognized to be the second most effective drug after clozapine [77]. Many researchers and clinicians report a high efficacy of amisulpride in combatting negative symptoms and improving the cognitive functions in patients with schizophrenia [78].

Although there are no research data to confirm this, low doses of amisulpride and sulpiride are presumed to act as partial D2 agonists (DPA) [79]. This is related to the clinical effects of these doses, which mainly act upon negative, affective and cognitive symptoms. However, higher doses, especially of sulpiride, show activity characteristic of D2 receptor antagonists [79]. It is possible, however, that amisulpride and sulpiride, even at low doses, do not have a DPA profile at all, and their impact on negative, affective and cognitive symptoms results from their affinity for GHBR. This hypothesis is supported by several observations. The first one points to the potential effects of GHBR stimulation on neurotransmission. Negative, affective and cognitive symptoms are associated with a decrease in the activity of the corticobulbar and the cortico-cortical pathways. GHB receptors, as reported in earlier studies, may increase activity in the dopamine and glutamatergic pathways [17]. It is, therefore, likely that low doses of amisulpride and sulpiride exert their effects mainly through the activation of GHBR. A second observation is that there is a certain analogy between the dose-dependent effects of GHB and those caused by amisulpride and sulpiride. At low doses, GHB acts on GHBR [9]. However, at higher GHB doses, the GHBR agonism

is masked by the affinity of GHB for GABA<sub>B</sub> receptors [9]. The same may be true of sulpiride and amisulpride. The effects that are more prominent at low doses are those associated with GHBR activation, such as improvement in negative, affective and cognitive symptoms. What comes to the fore at higher doses, is activity against positive symptoms related to dopamine receptor antagonism. This effect could inhibit the increase in dopaminergic transmission caused by GHBR. It is worth emphasizing here that the DPA aripiprazole does not change its activity profile depending on the dose used [79].

## Discussion and conclusions

GHB receptors open up new possibilities for psychiatry, but still much research is needed to enhance our understanding of this topic.

The first and most important goal is to precisely define the role of GHBR in the CNS. Currently, there are only two known substances (UMB58 and UMB68) which are selective GHBR agonists that are not converted to GABA. However, they are mainly used to determine the structures in which GHBR are found, and to determine their physiology. For this reason, the only conclusions on the effects of GHBR stimulation come from studies showing the effect of non-selective GHBR agonists and the relationships between GHBR and other receptors described so far.

A second important goal is to determine the exact mutual interactions between GHBR and dopaminergic, glutamatergic, GABAergic and serotonergic transmission. What seems particularly interesting is the influence of endogenous GHB on neurotransmission and its possible contribution to the development of schizophrenia.

It is also necessary to determine the exact relationship between the dose of GHB and its effects. As has been mentioned several times in this paper, the effects induced by GHB are strongly dose-dependent. Experiments which do not take this fact into account may yield results that are only halfway accurate.

GHBR should also be viewed from the clinical perspective. Amisulpride and sulpiride seem worth re-examining. New studies should be aimed at determining whether low doses of these drugs have a DPA mechanism of action, or whether their therapeutic effects are associated with their affinity for GHBR. GHB itself is also worth looking into in more detail. It would be interesting to investigate the problem of augmentation of antipsychotic treatment with low doses of GHB in the light of the new knowledge about the pharmacology of GHB gained since the 1980s.

## Wstęp

Kwas  $\gamma$ -hydroksymasłowy (GHB) został po raz pierwszy zsyntezowany przez rosyjskiego chemika Aleksandra Zajcewa w 1874 roku. Przez ponad 140 lat był stosowany w różnych celach: jako anestetyk, lek przeciwdepresyjny,

środek dopingowy, narkotyk imprezowy czy tzw. „pigulka gwałtu”. GHB przyczyniło się także do odkrycia unikalnego receptora w mózgu: receptora GHB (GHBR). Istnienia tego receptora upatrywano już w latach 80. Przyczyniły się do tego zaobserwowane efekty po zastosowaniu GHB, których nie

można było uzasadnić powinowactwem do receptorów GABA<sub>B</sub>, będących początkowo uznawanych za jedyny receptor względem, którego GHB wykazuje aktywność. Lata badań doprowadziły finalnie do sklonowania szczurzego GHBR w roku 2003, a następnie ludzkiego w 2007 [1,2]. Dla psychiatrii udowodnienie istnienia tych receptorów wydaje się szczególnie ważne. Po pierwsze mogą one uzupełnić naszą wiedzę o przyczynach, które leżą u podstaw rozwoju niektórych schorzeń psychicznych takich jak schizofrenia. Po drugie receptory GHB mogą stać się potencjalnym celem dla nowych leków przeciwpyszotycznych. Po trzecie z punktu widzenia praktyki klinicznej istotne jest przeanalizowanie leków, które są już dostępne, a zarazem wykazują powinowactwo do GHBR oraz ukazanie specyficznych właściwości jakie z tego faktu mogą wynikać.

Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat receptorów GHB, próba określenia ich roli w patogenezie schizofrenii oraz prezentacja leków działających na ww. receptor. W tym celu dokonano przeglądu dostępnej literatury korzystając z baz bibliograficznych Medline, Google Scholar, Science Direct oraz Research Gate wprowadzając słowa klucze: GHB, GHB receptor, sulpride, amisulpride oraz deskryptory czasowe 1965-2018.

### Charakterystyka receptorów GHB

Receptory GHB, podobnie jak receptory GABA<sub>B</sub> należą do rodzaju receptorów postsynaptycznych związanych z białkiem G [1,2]. Receptory te jednak nie posiadają homologicznej sekwencji co przemawia za faktem, że ich pobudzenie wywołuje odmienne efekty [1,3]. Kolejną różnicą między oba receptorami jest moment, od którego są one obecne w mózgu. W przypadku receptorów GABA<sub>B</sub> u szczura, receptory te są już obecne około 3 dnia po porodzie, z kolei GHBR pojawiają się dopiero około 17 dnia życia postnatalnego [4]. Dotychczas przeprowadzone badania sugerują, że GHBR biorą udział regulacji przekąźnictwa dopaminergicznego, poprzez zwiększenie jego aktywności [5,6]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach zaobserwowano, że regionami, w których odnotowuje się największa gęstość GHBR jest kora mózgu, mózdzek, hipokamp oraz neurony drogi węchowej [1,5]. W mniejszej ilości receptory te występują także w prądkowiu i wzgórzu [1,5]. Skutkiem tych obserwacji jest skupienie się nowych kierunków badań nad receptorami GHB na ukazaniu wpływu aktywności tych receptorów na szlaki takie jak mezo-kortykolimbiczny, czy nigrostratialny [5].

### Kwas $\gamma$ -hydroksymasłowy jako główny agonista receptorów GHB

Kwas  $\gamma$ -hydroksymasłowy jest czterowęglowym kwasem organicznym występującym naturalnie w niektórych produktach spożywczych oraz ośrodkowym układzie nerwowym (CNS). Syntetyczne GHB jest używane

w celach rekreacyjnych jako narkotyk imprezowy, środek dopingujący oraz lek stosowany do leczenia zaburzeń snu i uzależnienia od alkoholu.

W ludzkim organizmie GHB jest syntezowany z semialdehydu bursztynianu będącego produktem deaminacji GABA. Metabolizm z kolei początkowo polega na przekształceniu GHB do semialdehydu bursztynianu, a następnie do kwasu bursztynowego, który wchodzi do cyklu Krebsa i jest finalnie rozkładany do dwutlenku węgla i wody. Stężenie GHB w mózgu wynosi 1% stężeniu GABA, co odpowiada stężeniu ok. 1-4  $\mu$ M [7]. GHB w CNS działa w podwójnym mechanizmie [8]. Z jednej strony jest słabym agonistą receptorów GABA<sub>B</sub>, których aktywacja wywołuje postsynaptyczny potencjał hamujący (IPSP) [9]. Z drugiej strony GHB jest agonistą receptorów GHB, które wywołują postsynaptyczny potencjał pobudzający (EPSP) [9, 10]. W wyniku tego podwójnego mechanizmu działania GHB początkowo powoduje wzrost wydzielania dopaminy z neuronów (za co odpowiedzialna jest aktywacja GHBR), a następnie hamuje jej wydzielanie i promuje magazynowanie dopaminy w neuronach (za co odpowiedzialna jest aktywacja receptorów GABA<sub>B</sub>) [11-13]. Istnieją także doniesienia sugerujące długotrwały wpływ GHB na przekąźnictwo dopaminergiczne. W przypadku długotrwałej podaży GHB na organizm odnotowywano zwiększoną ekspresję genów odpowiedzialnych za kodowanie receptorów dopaminowych D1 oraz D2 [14]. GHB wykazuje zależny od dawki wpływ na przekąźnictwo glutaminergiczne [15-17]. W badaniach przeprowadzonych na szczurach po podaniu do hipokampa małych (nanomolarnych) dawek zauważono zwiększone uwalnianie glutaminianu do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Duże (milimolarnie) dawki natomiast powodują zahamowanie uwalniania glutaminianu [17]. Pośrednie, mikromolarnie dawki nie wywołały żadnej istotnej zmiany. Efekt wiązany jest z bezpośrednim wpływem GHB na GHBR, co udowodniono poprzez zahamowanie transmisji glutaminianoergicznej stosując wybiórczego antagonistę GHBR (NCS - 382) [17]. Z kolei wybiórczy antagonist GABA<sub>B</sub> (CGP-35348) nie wykazał takiego efektu [17].

Ponadto istnieją badania wskazujące na pośredni wpływ GHB na przekąźnictwo serotoninericzne. GHB zwiększa transport do przestrzeni zewnątrzkomórkowej CSN tryptofanu i jego pochodnych, będących głównymi substratami do syntezy serotoniny [18]. Jednocześnie starsze badania sugerują, że dawki GHB stosowane w anestezjologii zwiększają syntezę oraz magazynowanie serotoniny w wybranych regionach mózgu (wodociągu mózgu oraz międzymózgowiu) [19,20]. Z kolei dawki nieanestetyczne powodują zwiększony obrót serotoniny [19]. Wzrost serotoniny przy dużych dawkach GHB najprawdopodobniej związany jest z zahamowaniem aktywności glutaminianergicznej szlaku korowo-pniowego,

który kończy się m.in. w szwie mózgu [21, 22]. Deficyt tej aktywności powodu w następstwie zahamowanie aktywności receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, będącego autoreceptorem serotoninowym [22]. W wyniku obniżenia pobudzenia tego receptora dochodzi do globalnego wzrostu stężenia serotonininy [22].

Problemem metodologicznym tych prac jest fakt, że zarówno podane dawki anestetyczne (14,4 mmol/kg m.c. i około 7,2 mmol/kg m.c.) [19,20] i nieanestetyczne (4,8 mmol/kg m.c.) [19], najprawdopodobniej były za duże i wywoływały zahamowanie przekąźnictwa glutaminergicznego, które osiągnano już przy dawkach 1 mmol (u szczura ważącego 280-300 g) [22]. Istnieją także badania, w których zastosowano o wiele niższe dawki GHB (ok. 0,96 i 0,48 mmol/kg m.c.) [23]. Wykazano w nich brak wpływu niskich dawek GHB na przekąźnictwo setoninergiczne [23]. Doniesienia te w do pewnego stopnia potwierdzają hipotezę o wpływie GHB na układ setoninergiczny w wyniku modulacji przekąźnictwa glutaminianergicznego w obrębie szlaku kororo-pniowego. Niestety nie zostały przeprowadzone badania określające wpływ dawek GHB pobudzających przekąźnictwo glutaminianergiczne na układ serotoninergiczny.

Syntetyczny GHB jest bezbarwną, bezwoną cieczą bądź białym proszkiem (jako sól GHB) o lekko słonym smaku. Do lat 90. XX wieku GHB był stosowany w kulturystyce jako środek dopingujący, przez swoją zdolność do stymulowania uwalniania hormonu wzrostu (GH) [24]. Przypuszczalnym mechanizmem jest wpływ GHB na indukcję snu wolnofalowego, podczas którego wydzielany jest GH [25, 26]. Jednak nowsze z doniesienia z 2000 roku skupiające się na relacji między GHB, a GH wykazały brak stymulującego efektu GHB u szczurów, psów ani na komórki przysadki [27]. Ważnym aspektem w analizie relacji między GHB, a GH wydaje się aktywność GHB na szlaki glutaminianergiczne. Szereg badań donosi dodatni wpływ wzrostu aktywności przekąźnictwa glutaminianergicznego na uwalnianie GH [28-30]. Biorąc pod uwagę przytoczone wyżej doniesienia, możliwe jest, że obserwowany po podaniu GHB wzrost GH jest wynikiem wzrostu przekąźnictwa glutaminianergicznego wynikającego z aktywacji GHBR. Przeprowadzone w 2016 badania na grupie 12 ochotników także dowiodły, że GHB zwiększa uwalnianie GH [31]. Możliwym wytłumaczeniem różnicy wyników badań są różnice w podaniu GHB i związane z tym różnice w biodostępności i metabolizmie środka. W przypadku doświadczeń przeprowadzonych przy pomocy ochotników GHB było podawane doustnie [31], natomiast w przypadku zwierząt środek podawano podskórnie [27]. W konsekwencji mogło to spowodować wyższe stężenie GHB we krwi niż w przypadku doustnego podania.

Jako narkotyk GHB zyskało popularność dzięki wywoływaniu efektów zbliżonych do

3,4-metylenodioksymetamfetaminy (MDMA) takich jak poprawa nastroju, euforyczność, odhamowanie, zwiększone libido oraz odczuwanie empatii [32,33]. Często przyjmowane są także  $\gamma$ -butyrolakton (GBL) i 1,4-butanodiol (DBO) stanowiące formę proleków GHB. Dawka rekreacyjna GHB waha się w przedziale od 1 do 2 gramów [34]. Wyższe dawki mogą powodować senność, agitację, spowolnienie motoryczne, utratę świadomości, amnestię oraz zaburzenia oddychania [32]. Niebezpieczeństwo związane z zażywaniem GHB łączy się głównie z jednoczesnym zażywaniem środków działających w podobnym mechanizmie takich jak alkohol, czy benzodiazepiny [35,36]. Uzależnienie od GHB jest często marginalizowane, a wiedza na ten temat wśród lekarzy jest niewystarczająca [37]. Zespół abstynencyjny po odstawieniu GHB zazwyczaj objawia się bezsennością, drżeniem oraz lękiem, aczkolwiek zdarza się, że przebiega ono w postaci zespołu majaczeniowego [32, 38]. Za mechanizm w jakim GHB i jego pochodne powoduje tolerancję oraz uzależnienie przyjmuje się pobudzający wpływ tych związków na receptory GABA<sub>B</sub>. Z kazuistycznych przypadków wynika, że skuteczną metodą terapii w przypadku uzależnienia od GHB oraz jego pochodnych jest zastosowanie baklofenu. Lek ten będący selektywnym agonistą receptorów GABA<sub>B</sub> może łagodzić objawy abstynencyjne [39].

W medycynie GHB jest sporadycznie wykorzystywany do leczenia narkolepsji oraz hipersomii. GHB ma wpływ na architekturę snu: wydłuża fazę snu wolnofalowego i skraca fazę snu paradoksalnego (REM) [40,41]. Badania sugerują, że związane jest to z wpływem GHB na neurony dopaminergiczne [42]. Stosowane w leczeniu narkolepsji dawki (4,5g wieczorem w dwóch podzielonych dawkach z 4-godzinny odstępem [43]) miałyby hamować wydzielanie dopaminy, a promować jej wewnątrzneuronalne magazynowanie [42]. Jak zostało wcześniej wspomniane, za mechanizm ten odpowiadałaby aktywacja receptory GABA<sub>B</sub>. GHB znajduje także miejsce w leczeniu alkoholizmu. U osób nadużywających alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych zauważono regulację w dół receptorów D2 zlokalizowanych w prążkowie [44]. Stan ten się utrzymywał nawet długi czas po zaprzestaniu przyjmowania substancji psychoaktywnych [44]. GHB poprzez interakcje z GABA<sub>B</sub> oraz GHBR może indukować odhamowanie neuronów dopaminergicznych [44]. W konsekwencji prowadzi to do wzrostu przekąźnictwa dopaminergicznego w obrębie szlaku mezokortykolimbicznego będącego częścią tzw. układu nagrody [44]. We Włoszech oraz Austrii GHB od lat 90. XX wieku jest zarejestrowanym lekiem stosowanym w celu leczenia ostrych zespołów abstynencyjnych oraz stanowi alternatywę dla klasycznych leków (tj. disulfiram, akamprozat, naltrekson) pomagających w utrzymaniu trzeźwości [45,46]. W przeprowadzonych badaniach GHB było co najmniej tak samo skuteczne jak diazepam oraz klompetiazol w leczeniu alkoholowego zespołu

abstynencyjnego, z kolei inne doniesienia sugerują, że GHB silniej redukowało objawy ostrego zespołu abstynenckiego niż diazepam [47-49]. Badania przeprowadzone celem ustalenia skuteczności GHB w utrzymaniu trzeźwości wykazały jego skuteczność, z czego jedno z badań sugerowało wyższą skuteczność GHB niż klasycznych leków takich jak naltrekson oraz disulfiram [50-52].

### **Potencjalny wpływ receptorów GHB i GHB na rozwój objawów schizofrenii**

Ze względu na swoją lokalizację jak i właściwości warto rozpatrzeć receptory GHB jak i samo GHB w kontekście teorii zakładającej powstawanie objawów pozytywnych schizofrenii w wyniku dysfunkcji sensorycznego filtra wzgórzowego. Za celowością stwierdzenia, że GHBR może brać udział w powstawaniu objawów pozytywnych mogą świadczyć badania przeprowadzone nad rzadką chorobą metaboliczną prowadzącą do niedoboru enzymu dehydrogenazy semialdehydu bursztynianu (SSADH). Niedobór SSADH skutkuje niedostatecznym przekształcaniem samialdehydu bursztynianu w bursztynian, w wyniku czego samialdehyd bursztynian jest przekształcany bocznym torem metabolicznym w GHB i akumulowany w nadmiernych ilościach w mózgu [53-55]. Choroba objawia się głównie opóźnionym rozwojem psychicznym, ruchowym i werbalnym, a także występowaniem napadów drgawkowych, hipotonią oraz hiperkinezą [53-55]. Wśród dostępnych opisów przypadków u części pacjentów odnotuje się także występowanie psychoz i/lub halucynacji [53-56].

Dodatkowym źródłem mogącym świadczyć o wpływie GHBR oraz GHB w patogenezie schizofrenii są dostępne opisy przypadków występowania psychoz i/lub halucynacji po zażyciu dużych ilości GHB [57-63]. Liczba tych opisów nie jest duża, aczkolwiek sugeruje się, że liczba psychoz wywołana przez GHB jest niedoszacowana. W głównej mierze spowodowane jest to faktem, że większość opisów dotyczy stosunkowo wąskiej grupy osób stosujących GHB w celach leczniczych narkolepsji lub uzależnienia od alkoholu. Psychozy wywołane przez GHB są w obrazie klinicznym podobne do schizofrenii: występują urojenia (zazwyczaj prześladowcze, a także religijne), halucynacje i/lub pseudohalucynacje o charakterze komentujących głosów [57-63]. Ponadto opisywane jest występowanie objawów negatywnych podobnych do tych występujących w schizofrenii: wycofanie społeczne, zmniejszenie napędu psychoruchowego, zubożenie mowy, anhedonia, lęk [57, 59, 60, 62]. Dodatkowo w opisach przypadków może odnaleźć informacje o próbach samobójczych oraz zachowaniach autoagresywnych [57, 63]. Jeden z dostępnych opisów przedstawia także katatonię wywołaną przez GHB [64]. Chociaż, jak zostało wspomniane, większość opisów dotyczy pacjentów chorych na narkolepsję lub uzależnienie

od alkoholu, co implikuje stosowanie innych leków (metylfenidatu w przypadku narkolepsji, czy disulfiramu w uzależnieniu od alkoholu), autorzy łączą wystąpienie psychoz ze wzrostem dawki lub zamianą leku na GHB.

Możliwym wytłumaczeniem wystąpienia objawów pozytywnych jest inhibicja sensorycznego filtra wzgórzowego [21]. Sensoryczny filtr wzgórzowy jest tworzony przez pętlę korowo-prążkowo-wzgórzowo-korową i odpowiedzialny jest za hamowanie przepływu nadmiaru informacji sensorycznych ze wzgórza do kory mózgu. Pętla rozpoczyna się od neuronów glutaminianergicznych zstępujących z kory mózgowej do prążkowie, gdzie kończą się one na neuronach GABA-ergicznych. Pobudzone neurony GABA-ergiczne wysyłają projekcje do wzgórza, gdzie przez hamowanie przepływu informacji tworzą tzw. filtr sensoryczny. Ponad to uwalniane we wzgórzu GABA hamuje aktywność zwrotnych neuronów glutaminianergicznych w projekcji wzgórzowo-korowych.

GHB i GHBR mogłyby wpływać hamująco na funkcjonowanie sensorycznego filtra wzgórzowego w wyniku paru mechanizmów. Pierwszym mogą być są zmiany w przekazywaniu GABA-ergicznym wynikające z nadmiernego stężenia GHB. Z przeprowadzonych badań wynika, że GHB stymuluje uwalnianie GABA lub zwiększa gęstość receptorów GABA<sub>B</sub> na powierzchni neuronu [65]. Sugeruje się jednak, że nadmierna stymulacja receptorów GABA<sub>B</sub> przez GHB prowadzi do ich degradacji [66]. Możliwe więc, że w wyniku degradacji receptorów GABA<sub>B</sub>, neurony GABA-ergiczne wysyłające projekcje do wzgórza nie blokują dostatecznie ani informacji przesyłanych ze wzgórza do kory mózgu, ani aktywności wstecznych neuronów glutaminianergicznych wzgórzowo-korowych. Kolejnym neuroprzekaznikiem modulującym działanie sensorycznego filtra wzgórzowego jest dopamina. Jak zostało wcześniej wspomniane pobudzenie GHBR powoduje wzrost aktywności neuronów dopaminergicznych [5,6]. Zwiększona aktywności dopaminergiczna w obrębie szlaku mezolimbicznego wywiera hamujące działanie na neurony GABA-ergiczne łączące prążkowie ze wzgórzem [21]. Efektem tego jest niedostateczne blokowanie informacji sensorycznej przesyłanej ze wzgórza do kory, analogiczne do tego jakie następuje w przypadku degradacji receptorów GABA<sub>B</sub>. Ostatnimi neuronami wpływającymi na funkcjonowanie sensorycznego filtra wzgórzowego są neurony glutaminianergiczne w projekcjach korowo-prążkowych oraz wzgórzowo-korowych. Postuluje się, że GHB w dużych ilościach jest metabolizowane do GABA, które działając poprzez receptory GABA<sub>B</sub> hamują przekazywanie glutaminianergiczne [17]. Biorąc te doniesienia pod uwagę można sądzić, że nadmiar GHB wpływa na sensoryczny filtr wzgórzowy także poprzez zahamowanie przekazywania glutaminianergicznego w obrębie szlaku korowo-prążkowego, co skutkuje niedostatecznym pobudzeniem

neuronów GABA-ergicznych.

Niewykluczone także, że hamujące działanie nadmiaru GHB na układ glutaminianergiczny może pośredniczyć w rozwoju objawów negatywnych [21]. Celem określenia tej zależności istotne wydaje się zwrócenie uwagi na fencyklidynę. Substancja ta jest antagonistą receptorów NMDA wywołującą podobną do schizofrenii (zarówno w wymiarze objawów pozytywnych, negatywnych jak i poznawczych) psychozę [67]. Uznaje się, że mechanizm w jakim w jakim fencyklidyna indukuje objawy podobne do schizofrenii jest inhibicja niekompetycyjna receptorów NMDA na interneuronach GABA-ergicznych w obrębie wzgórza, hipokampa oraz podstawnego kresomózgowia [67]. Jak już zostało wspomniane wcześniej w tych samych regionach mózgu w największej gęstości znajdują się GHBR. Analogicznie do fencyklidyny, GHB w dużym stężeniu także obniża działanie aktywność glutaminergiczną [17]. Wartym zaznaczenia w kontekście podobieństwa GHB do fencyklidyny jest także fakt, że jedno z badań skupiających się na opisanu i podziale substancji psychoaktywnych zalicza zarówno fencyklicynę jak i GHB do grupy dysocjantów [68].

W kontekście objawów negatywnych należy rozpatrzyć glutaminianergiczne szlaki korowo-pniowe oraz korowo-korowe [21]. Pierwszy z wymienionych szlaków wysyła projekcje glutaminianergiczne z kory mózgu do szwu mózgu (zawierające zgrupowania komórek serotoninergicznych), miejsca sinawego (zgrupowanie komórek noradrenergiczne) oraz istoty czarnej oraz brzuszego pola nakrywki (zgrupowanie komórek dopaminergicznych). W prawidłowych warunkach neurony glutaminianergiczne wywołują toniczne pobudzenie komórek tych struktur. W przypadku deficytu aktywności receptorów NMDA szlaku korowo-pniowego dochodzi do zakłócenia pobudzania wymienionych struktur. Skutkiem tego może być spadek aktywności mezo-kortykalnego szlaku dopaminowego, rozpoczynającego się w polu brzusznej nakrywki, a kończącym się w korze przedczołowej. W spadku aktywności tego szlaku upatruje się podłoże występowania objawów negatywnych i poznawczych [21]. Dysfunkcje w obrębie drugiego z wymienionych szlaków, korowo-korowego mogą także brać udział w powstawaniu objawów negatywnych, afektywnych i poznawczych w schizofrenii [21]. Za mechanizm odpowiedzialny za powstanie wymienionych objawów uważa się, że niedostateczną aktywność neuronów glutaminianergicznych wysyłających projekcje z grzbietowo-bocznej do brzuszno-przyśrodkowej kory przedczołowej oraz neuronów łączących korę orbitofrontalną z grzbietowo-boczną korą przedczołową.

Powstawanie objawów negatywnych można także rozpatrywać w kontekście niedostatecznej aktywności GHBR. Tak jak w przypadku nadmiernych ilości GHB w mózgu, główną osią stanowiącą o rozwoju objawów negatywnych, afektywnych i poznawczych stanowiłoby przekąźnictwo

glutaminianergiczne. Niedostateczna aktywność GHBR w obrębie szlaków korowo-pniowego i korowo-korowych mogłyby wtórnie osłabić przekąźnictwo glutaminianergiczne i dopaminergiczne. Z tego też powodu można także postawić hipotezę, że objawy negatywne, afektywne i poznawcze występujące w schizofrenii mogą po części wynikać z niedostatecznej aktywności GHBR lub nadmiaru GHB w CSN. Obecnie dużym problemem jest dokładne określenie roli jaką odrywa GHB i GHBR w patogenezie schizofrenii. Główna trudność leży w braku dostatecznej ilości literatury poświęconej temu zagadnieniu, która koncentrowałaby się na rozróżnieniu efektów między bezpośrednim wpływem pobudzenia GHBR, a efektami występującymi po podaniu GHB. Większość dostępnych badań koncentruje się w głównej mierze na samym GHB, którego efekty są wypadkową pobudzenia GHBR jak i GABA<sub>B</sub>R.

### **Dotychczasowe próby użycia GHB w leczeniu schizofrenii**

Do tej pory przeprowadzono niewiele badań mających na celu określenie ewentualnego terapeutycznego wpływu GHB w leczeniu schizofrenii. Dostępne publikacje są stare i cierpią na ograniczenia metodologiczne takie jak np. mała, heterogenna grupa badanych, stosowanie GHB w monoterapii lub w połączeniu z niskimi dawkami leków przeciwpsychotycznych I-generacji. Ważnym aspektem tych prac są także stosowane dawki, które poniekąd tłumaczą odmienne wyniki badań. Najnowsze z dostępnych badań (opublikowane w 1983) donoszą o braku efektu przeciwpsychotycznego GHB [69]. W doświadczeniu tym stosowana dawka GHB początkowo wynosiła 6 g/dzień, a następnie zostawała podwyższona do 9 g/dzień oraz 12 g/dzień odpowiednio w 2 i 3 tygodniu. Ponadto badani dodatkowo otrzymywali 5 mg flufenazyny w godzinach wieczornych. Dwa lata wcześniejsze badania wykazały mieszany efekt GHB w leczeniu schizofrenii [70]. Dawki stosowane w tym doświadczeniu wynosiły początkowo 2 g/dzień i były zwiększane co 4 dni, aż do osiągnięcia maksymalnego progu 8-16g/dzień. W doświadczeniu nie używano dodatkowo leków przeciwpsychotycznych. Poprawę kliniczną uzyskano u 2 z 7 badanych pacjentów. Co ciekawe pacjenci, u których uzyskano poprawę kliniczną otrzymywali najniższe dawki GHB z pośród badanych. Trzecie z dostępnych badań ukazują poprawę u pacjentów chorych na schizofrenię [71]. Dawki GHB stosowane w tym badaniu były najniższe w porównaniu z dwoma poprzednimi. W grupie chorych na schizofrenię, z co najmniej 10 letnim stażem choroby u 5 z 7 pacjentów uzyskano poprawę w zakresie insomni, lęku i niepokoju oraz zachowania autystycznego. Dodatkowo w drugiej grupie chorych ze schizofrenią katatoniczną uzyskano poprawę wśród 60% pacjentów przy stosowaniu dawek GHB 2-3 g/dzień.

Zależności między dawką GHB, a efektami leczenia

przedstawione w trzech wymienionych badaniach są spójne z wcześniej przytoczonym wpływem GHB na neuroprzeżytnictwo. Niskie dawki GHB zwiększają przeżytnictwo glutaminianergiczne oraz dopaminergiczne, co można powiązać z polepszeniem się stanu pacjenta. Odwrotna sytuacja ma miejsce przy stosowaniu wysokich dawek. Zahamowana transmisja glutaminianergiczna, promowanie magazynowania dopaminy w neuronach oraz dysfunkcja przeżytnictwa GABA-ergicznego może się wiązać z pogorszeniem się stanu chorych przy wysokich dawkach GHB.

### **Neuroleptyki benzamidowe jako leki przeciwpyszchotyczne działające poprzez receptory GHB**

Pierwsze badania mające określić wpływ leków przeciwpyszchotycznych na receptory GHB przeprowadzono w latach 90. XX wieku. Dowiodły one, że leki przeciwpyszchotyczne z grupy benzamidów (amisulpryd oraz sulpiryd) wykazują działanie agonistyczne względem receptorów GHB [72]. Zasugerowano także, że część efektów działania tych leków można przypisać właśnie temu oddziaływaniu [72]. Sugestię tę potwierdzały by także badania przeprowadzone w podobnym okresie. Wykazały one, że podanie NCS-382 (substancji będącej wybiórczym antagonistą receptorów GHB) cofa wywołaną przez sulpiryd katalapsję [73]. Z tego powodu istotna wydaje się analiza działania sulpirydu oraz amisulprydu celem ukazania ich przydatności klinicznej, która w pewnym zakresie może być wynikiem powinowactwa do GHBR.

Sulpiryd został zsyntezowany w 1964 roku. Jest wybiórczym antagonistą receptorów dopaminowych D2 oraz D3, a jego efekty jego działania zależą od dawki. Przy dawkach 50-200 mg/d wykazuje działanie przeciwdepresyjne oraz stymulujące, przy dawkach 300-600 mg/d antyautystyczne w schizofrenii, z kolei przy dawkach 600-1200 mg/d działanie przeciwpyszchotyczne oraz umiarkowanie sedatywne [74, 75].

Amisulpryd jest o 10 lat nowszym lekiem niż sulpiryd. Mechanizm jego działania jest analogiczny z mechanizmem działania sulpirydu [74]. Jego działanie jest także zależne od dawki: w przypadku małych dawek (50-300 mg/d) lek działa głównie na objawy negatywne, z kolei przy wyższych dawkach (400-800 mg /d) widoczne jest jego działanie przeciwpyszchotyczne. Pomimo faktu, że nie porównywano nigdy bezpośrednio amisulprydu i sulpirydu, uważa się jednak amisulpryd za bardziej skuteczny w przeciwdziałaniu lękowi i objawom negatywnych, jednocześnie wywołując mniej objawów niepożądanych [74, 76]. W opublikowanej 2013 roku metaanalizie porównującej skuteczność 15 leków przeciwpyszchotycznych uznano amisulpryd jako jeden z bardziej skutecznych leków zaraz po kłozapinie [77]. W wielu badaniach oraz opiniach klinicystów przejawia się opinia o dużej skuteczności

przeciwko objawom negatywnym oraz poprawie funkcji poznawczych u pacjentów chorych na schizofrenie [78].

Chociaż nie zostały przeprowadzone badania uznaje się, że niskie dawki amisulprydu jak i sulpirydu działają jak częściowi agoniści D2 (DPA) [79]. Związane to jest z efektami klinicznymi tych dawek, które w głównej mierze działają na objawy negatywne, afektywne oraz poznawcze. Jednakże wyższe dawki, zwłaszcza sulpirydu wykazują działanie charakterystyczne dla antagonistów receptora D2 [79]. Możliwe jest jednak, że amisulpryd jak i sulpiryd nawet w niskich dawkach nie mają profilu działania DPA, a ich wpływ na objawy negatywne, afektywne i poznawcze wynika z powinowactwa do GHBR. O słuszności tej hipotezy mogłoby świadczyć parę obserwacji. Pierwsza z nich wskazuje na potencjalne efekty w neuroprzeżytnictwie jakie może wywołać pobudzenie GHBR. Objawy negatywne, afektywne oraz poznawcze łączone są z obniżeniem aktywności szlaków korowo-pniowego oraz korowo-korowych. Receptory GHB jak donoszą przytoczone wcześniej badania mogą zwiększyć aktywność w obrębie szlaków dopaminowych oraz glutaminianergicznych [17]. Prawdopodobne więc jest, że niskie dawki amisulprydu oraz sulpirydu wywołują głównie efekty przez aktywację GHBR. Drugą obserwacją jest pewną analogia działania różnych dawek GHB oraz amisulprydu i sulpirydu. W przypadku GHB niskie dawki działają na GHBR [9]. Jednakże w przypadku wyższych dawek GHB efekt agonizmu względem GHBR jest maskowany przez powinowactwo do receptorów GABA<sub>B</sub> [9]. Analogiczna sytuacja może mieć miejsce z sulpirydem oraz amisulprydem. Przy niskich dawkach bardziej widoczne są efekty związane z aktywacją GHBR takie jak poprawa w zakresie objawów negatywnych, afektywnych oraz poznawczych. Przy wyższych dawkach na pierwszy plan wysuwa się działanie przeciw objawowym pozytywnym związane z antagonizmem względem receptorów dopaminowych. Działanie to mogłoby znosić wywołany przez GHBR wzrost przeżytnictwa dopaminergicznego. Warty podkreślenia elementem jest fakt, że aripiprazol będący DPA nie wykazuje zmiany profilu działania w zależności od dawki [79].

### **Dyskusja i wnioski**

Receptory GHB stanowią nowe pole możliwości dla psychiatrii, aczkolwiek muszą zostać jeszcze przeprowadzone liczne badania na ten temat. Pierwszym i najważniejszym celem jest dokładne określenie roli GHBR w CNS. Obecnie istnieją wyłącznie dwie substancje (UMB58 i UMB68) będące wybiórczymi agonistami GHBR i jednocześnie nie ulegają przemianie do GABA. Jednakże są one w głównej mierze stosowane w celu ustalania struktur, w których znajdują się GHBR, oraz określaniu ich fizjologii. Z tego też powodu jedyne wnioski jakie możemy wyciągać na temat efektów

pobudzenia GHBR wynikają z badań obrazujących działanie niewybiórczych agonistów GHBR oraz opisanych do tej pory zależności między GHBR, a innymi receptorami. Drugim istotnym aspektem jest dokładne określenie wzajemnych relacji między GHBR, a przekazywaniem dopaminergicznym, glutaminianergicznym, GABA-ergicznym i serotonergicznym. Szczególnie interesujący wydaje się także wpływ endogenego GHB na neuroprzekazywanie i możliwy jego wpływ na rozwój schizofrenii. Istnieje także potrzeba określenia dokładnych zależności między dawką GHB, a efektami przez nią wywołwaną. Jak zostało kilkakrotnie przytoczone w niniejszej pracy efekty wywołane przez GHB są silnie skorelowane z dawką. Efektem nieuwzględniania tej zależności w badaniach może skutkować otrzymaniem połowicznie prawdziwych wyników badań. Z GHBR wiążą się także aspekty kliniczne. Wartym ponownego zbadania wydają się amisulpryd oraz sulpiryd. Celem takich badań byłoby dokładne określenie, czy niskie dawki wymienionych leków działają w mechanizmie DPA, czy jednak efekty terapeutyczne związane są z powinowactwem do GHBR. Samo GHB wydaje się także ciekawym obiektem badań. Mając już większą wiedzę na temat farmakologii GHB niż w latach 80. można byłoby rozważyć augmentację niskimi dawkami GHB leczenia przeciwpsychotycznego.

### Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

### References

- Andriamampandry C, Taleb O, Kemmel V, Humbert JP, Aunis D, Maitre M. Cloning and functional characterization of a gamma-hydroxybutyrate receptor identified in the human brain. *FASEB J*. 2007; 21(3): 885-895.
- Snead OC 3rd. Evidence for a G protein-coupled gamma-hydroxybutyric acid receptor. *J Neurochem* 2000; 75(5): 1986-1996.
- Andriamampandry C, Taleb O, Viry S, Muller C, Humbert JP, Gobaille S, et al. Cloning and characterization of a rat brain receptor that binds the endogenous neuromodulator gamma-hydroxybutyrate (GHB). *FASEB J*. 2003; 17(12): 1691-1693.
- Snead OC 3rd. The ontogeny of [3H]gamma-hydroxybutyrate and [3H]GABA<sub>B</sub> binding sites: relation to the development of experimental absence seizures. *Brain Res*. 1994; 659(1-2): 147-156.
- Kemmel V, Miehle M, Roussel G, Taleb O, Nail-Boucherie K, Marchand C, et al. Immunohistochemical Localization of a GHB Receptor-Like Protein Isolated from Rat Brain. *The Journal of Comparative Neurology* 2006; 498: 508-524.
- Maitre M, Klein C, Mensah-Nyagan AG. Mechanisms for the Specific Properties of  $\gamma$ -Hydroxybutyrate in Brain. *Medicinal Research Reviews* 2016; 36(3): 363-388.
- Wong CGT, Gibson KM, Snead OC 3rd. From the street to the brain: neurobiology of the recreational drug  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004; 25(1): 29-34.
- Wu Y, Ali S, Ahmadian G, Liu CC, Wang YT, Gibson KM, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-aminobutyric acidB receptor (GABA<sub>B</sub>R) binding sites are distinctive from one another: molecular evidence. *Neuropharmacology* 2004; 47(8): 1146-1156.
- Maitre M, Humbert JP, Kemmel V, Aunis D, Andriamampandry C. A mechanism for gamma-hydroxybutyrate (GHB) as a drug and a substance of abuse. *Med Sci (Paris)* 2005; 21(3): 284-289.
- Cash CD, Gobaille S, Kemmel V, Andriamampandry C, Maitre M. Gamma-hydroxybutyrate receptor function studied by the modulation of nitric oxide synthase activity in rat frontal cortex punches. *Biochem Pharmacol*. 1999; 58(11): 1815-1819.
- Hechler V, Gobaille S, Bourguignon JJ, Maitre M. Extracellular events induced by gamma-hydroxybutyrate in striatum: a microdialysis study. *J Neurochem*. 1991; 56(3): 938-944.
- Maitre M, Hechler V, Vayer P, Gobaille S, Cash CD, Schmitt M, et al. A specific gamma-hydroxybutyrate receptor ligand possesses both antagonistic and anticonvulsant properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 255(2): 657-663.
- Smolders I, De Klippel N, Sarre S, Ebinger G, Michotte Y. Tonic GABA-ergic modulation of striatal dopamine release studied by in vivo microdialysis in the freely moving rat. *Eur J Pharmacol*. 1995; 284(1-2): 83-91.
- Schmidt-Mutter C, Muller C, Zwiller J, Gobaille S, Maitre M. Gamma-Hydroxybutyrate and Cocaine Administration Increases mRNA Expression of Dopamine D1 and D2 Receptors in Rat Brain. *Neuropharmacology* 1999; 21(5): 662-669.
- Castelli MP, Ferraro L, Mocci I, Carta F, Carai MAM, Antonelli T, et al. Selective  $\gamma$ -hydroxybutyric acid receptor ligands increase extracellular glutamate in the hippocampus, but fail to activate G protein and to produce the sedative/hypnotic effect of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Journal of Neurochemistry* 2003; 87(3): 722-723.
- Sircara R, Basaka A. Adolescent  $\gamma$ -hydroxybutyric acid exposure decreases cortical N-methyl-D-aspartate receptor and impairs spatial learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2004; 79(4): 701-708.
- Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Francesconi W, Loche A, Gessa GL, et al.  $\gamma$ -Hydroxybutyrate modulation of glutamate levels in the hippocampus: an in vivo and in vitro study. *Journal of Neurochemistry* 2001; 78(5): 929-939.
- Gobaille S, Schlee C, Hechler V, Viry S, Aunis D, Maitre M. Gamma-hydroxybutyrate increases tryptophan availability and potentiates serotonin turnover in rat brain. *Life Sciences* 2002; 70(18): 2101-2112.
- Spano PF, Przegalinski E. Stimulation of serotonin synthesis by anesthetic and non-anesthetic doses of gamma-hydroxybutyrate. *Pharmacological Research Communications* 1973; 5(1): 55-69.
- Hedner Th, Lundborg P. Effect of gamma-hydroxybutyric acid on serotonin synthesis, concentration and metabolism in the developing rat brain. *Journal of Neural Transmission* 1983; 57(1-2): 39-48.
- Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. T. 2. Gdańsk: Via Medica, 2009, s. 20-55. ISBN 978-83-7599-070-6.
- Bantick RA, Deakin JFW, Grasby PM. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics?. *Journal of Psychopharmacology* 2001; 15(1): 37-46.
- Miguez I, Aldegunde M, Duran R, Veira JAR. Effect of Low Doses of Gamma-Hydroxybutyric Acid on Serotonin, Noradrenaline, and Dopamine Concentrations in Rat Brain Areas. *Neurochemical Research* 1988; 13(6): 531-533.
- Cauter E, Latta F, Nedeltcheva A, Spiegel K, Leproult R, Vandenbril C, et al. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. *Growth Hormone & IGF Research* 2004; 14: 10-17.
- Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi J, Yamane Y, Ofuji T. Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1977; 44: 1014-1017.

26. van Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Balériaux M, et al. Simultaneous Stimulation of Slow-wave Sleep and Growth Hormone Secretion by Gamma-hydroxybutyrate in Normal Young Men. *The Journal of clinical investigation*, 1997; 100(3): 745-753.
27. Rigamonti AE, Müller EE. Gamma-hydroxybutyric acid and growth hormone secretion Studies in rats and dogs. *Alcohol* 2000; 20(3): 293-304.
28. Cocilovo L, de Gennaro Colonna V, Zoli M, Biagini G, Settembrini BP, Müller EE, et al. Central Mechanisms Subservicing the Impaired Growth Hormone Secretion Induced by Persistent Blockade of NM DA Receptors in Immature Male Rats. *Neuroendocrinology* 1992; 55(4): 416-421.
29. Tena-Sempere M, Pinilla L, González LC, Aguilar E. Tena-Sempere, M., Pinilla, L., et al. Regulation of Growth Hormone (GH) secretion by different glutamate receptor subtypes in the rat. *Amino Acids* 2000; 18(1): 1-16.
30. Aguilar E, Tena-Sempere M, Pinilla L. Role of Excitatory Amino Acids in the Control of Growth Hormone Secretion. *Endocrine* 2005; 28(3): 295-302.
31. Brailsford AD, Bartlett C, Kicman AT, Cowan DA. Increases in Serum Growth Hormone Concentrations Associated with GHB Administration. *Journal of Analytical Toxicology* 2016; 41(1): 54-59.
32. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, Vale JA, Mégarbane B. The clinical toxicology of  $\gamma$ -hydroxybutyrate,  $\gamma$ -butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 60(6): 458-470.
33. Galloway GP, Frederick-Osborne SL, Seymour R, Contini SE, Smith DE. Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*. 2000; 20(3): 263-269.
34. Busardò FP, Jones AW. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropharmacol*. 2015; 13(1): 47-70.
35. Zvosec DL, Smith SW, Porrata T, Strobl AQ, Dyer JE. Case series of 226  $\gamma$ -hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(3): 319-332.
36. Jones C. Suspicious death related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) toxicity. *Forensic and Legal Medicine* 2001; 8(2): 74-76.
37. Noorden MS, Dongen LC, Zitman FG, Vergouwen TA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *Gen Hosp Psychiatry*. 2009; 31(4): 384-396.
38. Galloway GP, Frederick SL, Staggers FE Jr, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*. 1997; 92(1): 89-96.
39. LeTourneau JL, Hagg DS, Smith SM. Baclofen and gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Neurocrit Care*. 2008; 8(3): 430-433.
40. Scrima L, Hartman PG, Johnson FH Jr, Thomas EE, Hiller FC. The effects of gamma-hydroxybutyrate on the sleep of narcolepsy patients: a double-blind study. *Sleep*. 1990; 13(6): 479-490.
41. Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Balériaux M, et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *J Clin Invest*. 1997; 100(3): 745-753.
42. Burgess CR, Tse G, Gillis L, Peever JH. Dopaminergic Regulation of Sleep and Cataplexy in a Murine Model of Narcolepsy. *Sleep* 2010; 33(10): 1295-1304.
43. European Medicines Agency. Xyrem: EPAR – Product Information. 2018.
44. Caputo F, Francini S, Stoppo M, Lorenzini F, Vignoli T, Del Re A, et al. Incidence of craving for and abuse of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in different populations of treated alcoholics: an open comparative study. *Journal of Psychopharmacology* 2008; 23(8): 883-890.
45. Laboratorio Farmaceutico C.T. S.r.l. Alcover (sodium oxybate; 4-hydroxybutyric acid sodium salt): Italian summary of product characteristics. 2007.
46. G.L. Pharma GmbH. Alcover (sodium gamma hydroxybutyric acid): Austrian summary of product characteristics. 2012.
47. Nimmerrichter AA, Walter H, Gutierrez-Lobos KE, Lesch OM. Doubleblind controlled trial of c-hydroxybutyrate and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol*. 2002; 37(1):67-73.
48. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, Attilia ML, Taggi F, Gasbarrini G, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(10):1596-1604
49. Nava F, Premi S, Manzato E, Campagnola W, Lucchini A, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyrate reduces both withdrawal syndrome and hypercortisolism in Sodium Oxybate: A Review 79 severe abstinent alcoholics: an open study vs. diazepam. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007; 33(3):379-392.
50. Chick J, Nutt DJ. Substitution therapy for alcoholism: time for a reappraisal? *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2012 ;26(2):205-212.
51. Beghe` F, Carpanini MT. Safety and tolerability of gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol-dependent patients. *Alcohol*. 2000; 20(3):223-225.
52. Stella L, Addolorato G, Rinaldi B, Capuano A, Berrino L, Rossi F, et al. An open randomized study of the treatment of escitalopram alone and combined with  $\gamma$ -hydroxybutyric acid and naltrexone in alcoholic patients. *Pharmacol Res*. 2008; 57(4):312-317.
53. Gibson KM, Christensen E, Jakobs C, Fowler B, Clarke MA, Hammersen G, et al. The Clinical Phenotype of Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency (4-Hydroxybutyric Aciduria): Case Reports of 23 New Patients. *Pediatrics* 1997; 99(4): 567-574.
54. Pearl PL, Novotny EJ, Acosta MT, Jakobs C, Gibson KM. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency in Children and Adults. *Annals of Neurology* 2003; 54(6): 73-80.
55. Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, Vezina LG, Theodore WH, Rogawski MA, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2003; 60(9): 1413-1417.
56. Philippe A, Deron J, Geneviève D, de Lonlay P, Gibson KM, Rabier D, et al. Neurodevelopmental pattern of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency ( $\gamma$ -hydroxybutyric aciduria). *Developmental Medicine & Child Neurology* 2004; 46: 564-568.
57. Chien J, Ostermann G, Beckwith Turkel S. Sodium Oxybate-Induced Psychosis and Suicide Attempt in an 18-Year-Old Girl. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2013; 23(4): 300-301.
58. Cagnin A, Pompanin S, Manfioli V, Briani C, Zambon A, Saladini M, et al.  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid-induced psychosis and seizures. *Epilepsy & Behavior* 2011; 21(2): 203-205.
59. Sanguinetti VR, Angelo A, Frank MR. GHB: A Home Brew. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 1997; 23(4): 637-642.
60. Buckley PJ, Wolf CT. Psychosis in a 22-Year-Old Woman with Narcolepsy after Restarting Sodium Oxybate. *Psychosomatics* 2018; 59(3): 298-301.
61. Sarkanen T, Niemelä V, Landtblom A-M, Partinen M. Psychosis in Patients with Narcolepsy as an Adverse Effect of Sodium. *Frontiers in Neurology* 2014; 5(136): 1-5.
62. Constantinides P, Vincent P. Chronic gamma-hydroxybutyric-acid use followed by gamma-hydroxybutyric-acid withdrawal mimic schizophrenia: a case report. *Cases Journal* 2009; 2(1): 7520.
63. Pretty IA, Hall RC. Self-extraction of teeth involving gammahydroxybutyric acid. *J Forensic Sci* 2004; 49:1069-1072.
64. Claussen MC, Hassanpour K, Jenewein J, Boettger S. Catatonic stupor secondary to gamma-hydroxy-acid (GHB) dependence and

- withdrawal syndrome. *Psychiatria Danubina*, 2014; 26(4): 358-359.
65. Wong CG, Bottiglieri T, Snead OC 3rd. GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Ann Neurol*. 2003; 54 (suppl 6): 3-12.
  66. Buzzi A, Wu Y, Frantseva MV, Perez Velazquez JL, Cortez MA, Liu CC, et al. Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: GABA<sub>B</sub> receptor-mediated function. *Brain Res*. 2006; 1090: 15-22.
  67. Javitt, DC. Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-D-Aspartate Receptors, and Dopamine-Glutamate Interactions. *Integrating the Neurobiology of Schizophrenia* 2007; 69-108.
  68. Testa A, Giannuzzi R, Sollazzo F, Petrongolo L, Bernardini L, Daini S. Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17(1): 65-85.
  69. Levy MI, Davis BM, Mohs RC, Mathé AA, Davis KL, Triglos GC. Gamma-Hydroxybutyrate in the Treatment of Schizophrenia. *Psychiatry Research* 1983; 1: 1-8.
  70. Schutz SCh, van Kammen DP, Buchsbaum MS, Roth RH, Alexander P, Bunney jr. WE. Gamma-Hydroxybutyrate Treatment of Schizophrenia: A Pilot Study. *Pharmacopsychiat*. 1981; 14: 129-134.
  71. Tanaka Z, Mukai A, Takayanagi Y, Muto A, Mikami Y, Miyakoshi T, et al. Clinical application of 4-hydroxybutyrate sodium and 4-butyrolactone in neuropsychiatric patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1966; 20(1): 9-17.
  72. Maitre M, Ratomponirina C, Gobaille S, Hodé Y, Hechler V. Displacement of [3H] gamma-hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. *Eur J Pharmacol*. 1994; 256(2): 211-214.
  73. Schmidt C, Gobaille S, Hechler V, Schmitt M, Bourguignon JJ, Maitre M. Anti-sedative and anti-cataleptic properties of NCS-382, a  $\gamma$ -hydroxybutyrate receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol*. 1991; 203(3): 393-397.
  74. Rzewuska M. Amisulprid w leczeniu chorych na schizofrenię – podsumowanie danych, 2008. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2008; 4: 227-242.
  75. Sulpirid Teva. Charakterystyka produktu leczniczego. [leki.urpl.gov.pl](http://leki.urpl.gov.pl) 2012. [dostęp 2018-08-29].
  76. Rzewuska M. Amisulpryd - atypowy lek przeciwpsychotyczny drugiej generacji. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2001; 3: 257-284.
  77. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet* 2013; 382(9896): 951-962.
  78. Jarema M, Meder J, Araszkiewicz A, Tyszkowska M. Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. *Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii*. *Psychiatria Polska* 2008;
  79. Stahl SM. Podstawy psychofarmakologii. Teoria i praktyka. T. 2. Gdańsk: Via Medica, 2009, s. 179-183. ISBN 978-83-7599-070-6.

#### Corresponding author:

Jakub Siembida,  
I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej  
Interwencji, ul. Głuska 1, 20-439 Lublin,  
e-mail: [jakub.siembida@gmail.com](mailto:jakub.siembida@gmail.com)

Otrzymano: 11.10.2018

Zrecenzowano: 05.11.2018, 04.01.2019

Przyjęto do druku: 13.02.2019