

# Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

## Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii

www.termedia.pl/Czasopismo/Farmakoterapia\_w\_Psychiatrii\_i\_Neurologii  
www.fpn.ipin.edu.pl/en/    www.fpn.ipin.edu.pl

ISSN 1234-8279  
eISSN: 2449-9315

A half-yearly journal published by the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw (Poland), in cooperation with the Psychopharmacology Section of the Polish Psychiatric Association  
*Półrocznik wydawany przez Instytut Psychiatrii i Neurologii we współpracy z Sekcją Psychofarmakologii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego*

**Editor-in-Chief**  
Redaktor Naczelny

**Deputy Editor**  
Zastępca Redaktora Naczelnego

**Editorial Assistant**  
Sekretarz Redakcji

**Language editing /**  
Redakcja językowa (angielski):

**Janusz Rybakowski**  
Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

**Jan Jaracz**  
Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry

**Małgorzata Choszcz**  
Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw

Kamil Lentner (32 Litery), Marta Robson

## Editorial Board / Komitet Redakcyjny

Ewa Bałkowiec-Iskra, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Przemysław Bieńkowski, Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
Wiesław J. Cubała, Department of Adult Psychiatry, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland  
Anna Członkowska, 2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Dominika Dudek, Department of Adult Psychiatry, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Wolfgang Fleischhacker, Department of Psychiatry & Psychotherapy, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

Piotr Gałecki, Department of Adult Psychiatry, Medical University of Lodz, Łódź, Poland  
Janusz Heitzman, Department of Forensic Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Małgorzata Janas-Kozik, Department of Psychiatry and Psychotherapy of Developmental Age, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Marek Jarema, 3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warszawa, Poland

René Kahn, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA

Alicja Kalinowska-Lyszczyk, Department of Neurology Division of Neurochemistry and Neuropathology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Hanna Karakuła-Juchnowicz, 1st Department of Psychiatry, Psychotherapy and Early Intervention, Medical University of Lublin, Lublin, Poland

Marek Krzystanek, Department of Psychiatric Rehabilitation, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

Jolanta Kucharska-Mazur, Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Iwona Kurkowska, 2nd Department of Neurology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Jerzy Landowski, Department of Psychiatry, Medical University of Gdansk, Gdańsk, Poland

Jerzy Leszek, Department of Psychiatry, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland

Jan Libiger, Department of Psychiatry, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic  
Paweł Mierzejewski, Department of Pharmacology, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Piotr Maciejak, Department of Neurochemistry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Przemysław Mikołajczak, Department of Pharmacology, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Dagmara Mirowska-Guzel, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Joanna Pawlak, Department of Genetics in Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Agnieszka Permoda, Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Jos Peuskens, Department of Psychiatry, University of Leuven, Leuven, Belgium

Barbara Remberk, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Zoltán Rihmer, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Semmelweis Medical University, Budapest, Hungary

Filip Rybakowski, Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Jerzy Samochowiec, Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland  
Marcin Siwek, Department of Affective Disorders, Medical College, Jagiellonian University, Kraków, Poland

Agnieszka Słopeń, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Agata Szulc, Department of Psychiatry, Faculty of Health Sciences, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Łukasz Świąciecki, 2nd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Joanna Twarowska-Hauser, Department of Genetics in Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland

Napoleon Waszkiewicz, Department of Psychiatry, Medical University of Białystok, Białystok, Poland  
Adam Wichniak, 3rd Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland

Marcin Wojnar, Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland  
Allan Young, Centre for Affective Disorders, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, United Kingdom

## Editorial Office address / Adres Redakcji

Poznan University of Medical Sciences, Department of Adult Psychiatry  
27/33 Szpitalna Str., 60-572 Poznań, Poland  
phone / tel.: +48618491 531

janusz.rybakowski@gmail.com  
Editor-in-Chief / Redaktor Naczelny

jjaracz@gmail.com  
Deputy Editor / Zastępca Redaktora Naczelnego  
wydawn2@ipin.edu.pl  
Editorial Assistant / Sekretarz Redakcji

*Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology / Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* is a half-yearly journal that carries scientific and educational papers related in broad sense to the clinical and experimental neuropsychopharmacology. The journal is addressed to all those interested in the latest developments and research in this area, i.e. psychiatrists, neurologists, pharmacologists, psychologists, and representatives of other related disciplines.

The journal publishes: original papers, review papers, case studies, letters to the editors, reports from scientific conferences, book reviews.

Articles are published in English or Polish.

Manuscripts should be submitted electronically by Editorial System at address: [www.editorialsystem.com/fpn](http://www.editorialsystem.com/fpn)

The original (reference) version of the journal is its printed version  
*Wersja drukowana czasopisma jest wersją pierwotną (referencyjną)*

MEiN: 20 pkt

Index Copernicus value 2020: 99.42

Punktacja Index Copernicus 2020: 99,42 pkt

Za prenumeratę czasopisma przysługuje 5 punktów edukacyjnych.

Półrocznik „Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology / Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” publikuje prace naukowe i edukacyjne z zakresu szeroko rozumianej neuropsychofarmakologii klinicznej i eksperymentalnej. Czasopismo jest skierowane do wszystkich zainteresowanych informacjami i wynikami badań naukowych w tym zakresie, tj. psychiatrów, neurologów, farmakologów, psychologów i przedstawicieli innych pokrewnych specjalności.

Czasopismo przyjmuje do druku prace oryginalne, prace poglądowe, krótkie doniesienia, prace kazuistyczne (opisy przypadków), listy do redakcji, sprawozdania z konferencji naukowych oraz omówienia książek.

Artykuły są publikowane w języku angielskim lub polskim.

Czasopismo przyjmuje prace jedynie za pośrednictwem panelu redakcyjnego pod adresem: [www.editorialsystem.com/fpn](http://www.editorialsystem.com/fpn)

## Subscription and distribution / Prenumerata i dystrybucja

### SUBSCRIPTION PRICE / CENA PRENUMERATY

- Poland / prenumerata krajowa:
  - for individuals / dla odbiorców indywidualnych: (2022) 135,00 PLN
  - for institutions / dla instytucji: (2022) 154,00 PLN
- all countries except Poland / prenumerata zagraniczna:
  - for individuals / dla odbiorców indywidualnych: (2022) 150,00 EURO
  - for institutions / dla instytucji: (2022) 170,00 EURO

Subscription may be purchased on the website: [www.fpn.ipin.edu.pl/en/](http://www.fpn.ipin.edu.pl/en/) or by submitting a written request (by email, fax or letter). In case of written request, payment for subscription must be made by bank transfer on the basis of an invoice, giving the invoice number. / Prenumeratę można zakupić na stronie internetowej czasopisma: [www.fpn.ipin.edu.pl](http://www.fpn.ipin.edu.pl) lub składając pisemne zamówienie (drogą mailową, faksem lub listownie). W wypadku pisemnego zamówienia płatności za prenumeratę należy dokonywać po złożeniu zamówienia – podając w treści przelewu numer faktury.

IPiN, „Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii”, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa,  
nr konta / bank account №: 07 1140 1010 0000 5280 8400 1017

For subscription order please contact / Kontakt w sprawie prenumeraty: Aleksandra Fedak, [afedak@ipin.edu.pl](mailto:afedak@ipin.edu.pl), phone/tel. +482245 82 704

© Institute of Psychiatry and Neurology. All rights reserved.

The journal is protected by copyright owned by the Institute of Psychiatry and Neurology.

Except for instances allowed by national copyright law, reproduction is prohibited, including multiple or systematic reproduction, reproduction for marketing or promotional purposes, translating to mechanical or electronic language or reselling, without a prior written consent of the Editor. It is furthermore forbidden to replicate the publication or its parts in an electronic form and to store it in any information retrieval system or to pass it in any other form or via any media, including an electronic or mechanical form, a photocopy, a record or any other means without a prior written consent of the Editor. Further details available at: [wydawnictwo@ipin.edu.pl](mailto:wydawnictwo@ipin.edu.pl).

The Editor shall not be liable for the content of any advertisement published in the journal. The publication of any advertisement in a journal does not guarantee or confirm the quality or value of the advertised products nor the pertaining manufacturer's statements.

© Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Wszelkie prawa zastrzeżone.

Czasopismo jest chronione prawem autorskim należącym do Instytutu Psychiatrii i Neurologii.

Poza przypadkami powielania dozwolonymi przez krajowe przepisy dotyczące praw autorskich, zabronione jest powielanie, w tym wielokrotne lub systematyczne powielanie, powielanie do celów reklamowych lub promocyjnych, przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny oraz odsprzedaż, bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawcy. Zabronione jest również powielanie publikacji lub jej części w formie elektronicznej, a także jej przechowywanie w systemie udostępniania informacji lub przekazywanie w jakiegokolwiek formie lub za pomocą jakichkolwiek środków, w tym w formie elektronicznej lub mechanicznej, w formie fotokopii, nagrania bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawcy. Szczegółowe informacje można uzyskać pod adresem [wydawnictwo@ipin.edu.pl](mailto:wydawnictwo@ipin.edu.pl).

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń reklamowych zamieszczonych w czasopiśmie. Opublikowanie ogłoszenia w czasopiśmie nie stanowi gwarancji i potwierdzenia jakości lub wartości reklamowanego produktu ani też dotyczących go twierdzeń producenta.

publisher/wydawca:  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
9 Sobieskiego Str., 02-957 Warszawa, Poland  
[wydawnictwo@ipin.edu.pl](mailto:wydawnictwo@ipin.edu.pl)  
tel. +482245 82 704

cover design and typographic design of the journal /  
projekt okładki i projekt typograficzny czasopisma:  
Prześwit

DTP / skład: DRUKOBA Sp. z o.o.  
76 3 Maja Str., 05-080 Mościska, Poland  
print / druk: Mazowieckie Centrum Poligrafii

## Editorial

Janusz Rybakowski

5

## Review article / Artykuł poglądowy

Janusz Rybakowski

**The effect of psychotropic drugs on the occurrence and course of COVID-19**

*Wpływ leków psychotropowych na występowanie i przebieg COVID-19*

9

## Original research article / Artykuł oryginalny

Krystyna Jaracz, Krystyna Górna, Justyna Kiejda, Katarzyna Gołębowska,  
Jan Jaracz

**Relationships between the pharmacological treatment method and negative symptoms, depression, social functioning and quality of life in schizophrenia patients during 11–15 years after a first psychiatric hospitalization**

*Zależność pomiędzy sposobem leczenia farmakologicznego a objawami negatywnymi, depresją, funkcjonowaniem społecznym i jakością życia chorych na schizofrenię w okresie 11–15 lat po pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej*

23

## Review articles / Artykuły poglądowe

Piotr Podwański, Jerzy Samochowiec

**Neuroscience-based Nomenclature – a paradigm shift in the classification of psychiatric drugs**

*Nomenklatura oparta na Neuronauce – zmiana paradygmatu klasyfikacji leków psychiatrycznych*

35

Anna A. Kaszyńska

**Possibilities of therapeutic action of cannabinoids in neurodegenerative diseases**

*Możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych*

49

Olga Płaza, Agata Szulc

**DNA methylation and schizophrenia – the role in pathogenesis and the diagnosis of the disease**

*Metylacja DNA a schizofrenia – potencjalna rola w patogenezie i diagnostyce choroby*

59

**Reviewers of the Volume 37 (2021)**

*Recenzenci tomu 37 (2021)*

79

**Instructions for Authors**

*Instrukcje dla autorów*

81





From 2022 onwards, *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* will be issued not quarterly but half-yearly.

The issue of *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology* for the first half-year of 2022 contains one experimental paper and four review papers. It begins with an article by the Editor-in-Chief of the journal on the effect of psychotropic drugs on the occurrence and the course of COVID-19. The literature of 2020–2022 on the antidepressant, antipsychotic, mood-stabilising, and other drugs was reviewed. Some drugs exert the antiviral effect on SARS-CoV-2, some can diminish the risk, and some can act therapeutically on the infection. The most data on a favorable effect on infection concern fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI). Other antidepressant drugs can diminish the risk of intubation or death. SSRI drugs act therapeutically in post-covid depression. Antiviral effects of chlorpromazine and haloperidol were not confirmed in clinical observations. The use of long-acting injectable atypical antipsychotic drugs may decrease the risk of infection. Despite the evidence of antiviral action of lithium – against herpes in clinical studies and against coronaviruses in experimental papers – until now, the research data on the effect of lithium on the occurrence and the course of COVID-19 infection has not been sufficient to formulate firm conclusions. Also, the data on the use of valproate is equivocal despite propitious theoretical premises. In the article, the potential of other drugs used in psychiatric therapeutics, such as amantadine, disulfiram, hydroxyzine, cannabidiol, melatonin, and memantine, was discussed.

The experimental paper, with Krystyna Jaracz as the first author, comes from the Department of Psychiatric Nursing, Poznan University of Medical Sciences. The study aimed at analysing the relationships between the kind of pharmacological treatment and negative symptoms, depression, social function, and quality of life in 56 schizophrenia patients hospitalised for the first time from 11 to 15 years ago. Ninety percent of the patients received antipsychotic medications throughout the whole observation period. Among them, 3/4 were treated with antipsychotics only and 1/4 received antipsychotics and antidepressants. The results obtained show that the kind of treatment in terms of monotherapy (antipsychotic only) vs polytherapy (antipsychotics and antidepressants) did not differentiate the frequency of negative symptoms and the levels of other clinical and psychosocial indicators of the course of the disease. The findings also seem to reflect the lack of satisfactory fulfillment of the patients' needs concerning relieving negative symptoms of schizophrenia.

The second review paper, authored by Piotr Podwalski and Jerzy Samochowiec from the Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University in Szczecin, presents the general assumptions of the proposed new system of classification of pharmacological substances used in psychiatry, i.e. Neuroscience-based Nomenclature (NbN). A review of the current literature on NbN and its possibilities in the classification of medicinal substances was made, the structure of NbN was discussed, and its practical use was described. Based on this, it can be concluded that



the NbN classification makes an important step for the categorisation in psychopharmacology. The system is regularly updated and contains a vast amount of information. Due to the available mobile application, the NbN classification has a chance to enter everyday clinical practice.

The next review paper, authored by Anna Kaszyńska from SWPS University of Social Sciences and Humanities in Warsaw, is about the therapeutic potential of cannabinoids, such as tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD), in neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's Disease (HD), and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). The endocannabinoid system can modulate the phenomena connected with neurodegeneration. This is obtained by the effects dependent on cannabinoid receptors, i.e. activation of CB1 receptors, causing the normalisation of glutamatergic transmission and increase of autophagy, activation of CB2 receptors, alleviating the features of inflammation, as well as lowering the level of oxidative stress – independent on cannabinoid receptors. The article presents data on the beneficial effects of cannabinoids on the symptoms of neurodegenerative diseases obtained in experimental studies in animal models (AD, PD, HD, ALS) as well as in clinical studies (AD, PD, HD). These effects make promising findings requiring further exploration.

The last review paper, authored by Olga Płaza and Agata Szulc from the Department of Psychiatry Faculty of Health Sciences, Medical University in Warsaw, discusses the role of epigenetic factors, mainly DNA methylation, in the pathogenesis and diagnosis of schizophrenia. In the multifactorial pathogenesis of the disease,

epigenetic modifications linking the genetic component with the environmental one through mechanisms that cause reversible changes in gene expression in response to specific external factors are important, and the DNA methylation is one of the best-known mechanisms. This article reviews the literature related to the issue of DNA methylation in schizophrenia. As the basis for further analysis, reviews dedicated directly to epigenetic modifications in schizophrenia, published between 2017 and 2022, were selected. The results obtained show that the characteristic changes in the methylation pattern of specific genes appear in tissues collected from patients with schizophrenia or corresponding animal models. The goal of further research should be to create a database of specific DNA methylation patterns, the presence of which could act as a biomarker or an indicator of the effectiveness of a therapeutic process.

It is my pleasure to inform you that on 1 January 2022, the Editor-in-Chief of this journal became a corresponding member of the Polish Academy of Sciences, in Division V: Medical Sciences. Therefore, he followed on together with Prof. Anna Członkowska from the Editorial Board of our journal who became a real member of the Polish Academy of Sciences in this division.

I wish you a pleasant reading of this issue of the journal and strongly encourage Polish psychiatrists, neurologists, and pharmacologists to submit research, review, and casuistic papers on pharmacological therapies in psychiatry and neurology. The papers should be submitted via the editorial system available on the journal website at <http://fpn.ipin.edu.pl>.

Professor Janusz Rybakowski

Począwszy od roku 2022, „Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” wydawana będzie nie jako kwartalnik, a jako półrocznik. Zeszyt „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii” za pierwsze półrocze roku 2022 zawiera jedną pracę oryginalną i cztery prace pogładowe. Rozpoczyna go artykuł redaktora naczelnego pisma na temat wpływu leków psychotropowych na występowanie i przebieg COVID-19. Przedstawiono przegląd piśmiennictwa z lat 2020–2022 dotyczącego leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, normotymicznych i innych. Niektóre z nich wywierają efekt przeciwwirusowy w odniesieniu do SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych, niektóre mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia infekcji, a jeszcze inne mogą działać terapeutycznie na przebieg samej infekcji. Najwięcej danych dotyczących korzystnego wpływu na infekcję dotyczy fluoksaminy, leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Inne leki przeciwdepresyjne mogą powodować zmniejszenie

ryzyka intubacji lub zgonu u chorych. Leki SSRI działają leczniczo w depresji pocovidowej. Przeciwwirusowe działanie chlorpromazyny i haloperidolu w badaniach eksperymentalnych nie zostało potwierdzone w obserwacjach klinicznych. Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu może zmniejszać ryzyko infekcji. Mimo dowodów na działanie przeciwwirusowe litu na wirusy opryszczki w warunkach klinicznych oraz na koronawirusy w pracach eksperymentalnych dotychczasowe dane na temat wpływu litu na występowanie i przebieg infekcji COVID-19 nie pozwalają na wyciągnięcie przekonujących wniosków. Niejednoznaczne są też doniesienia na temat stosowania walproinianu mimo zachęcających przesłanek teoretycznych. W artykule omówiono również potencjalne zastosowanie innych leków stosowanych w lecznictwie psychiatrycznym, takich jak amantadyna, disulfiram, hydroksyzyna, kanabidiol, melatonina i memantyna.

Praca oryginalna, której pierwszą autorką jest Krystyna Jaracz, pochodzi z Zakładu Pielęgniarstwa Psychiatrycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Badano w niej zależność pomiędzy sposobem leczenia farmakologicznego a objawami negatywnymi, depresją, funkcjonowaniem społecznym i jakością życia u 56 chorych na schizofrenię w okresie 11–15 lat po pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej. 90% pacjentów otrzymywało leki przeciwpsychotyczne przez cały okres obserwacji. Wśród nich 3/4 przyjmowało tylko leki przeciwpsychotyczne, a 1/4 leki przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne. Uzyskane wyniki wskazują, że sposób leczenia (monoterapia – czyli tylko leki przeciwpsychotyczne vs politerapia – leki przeciwpsychotyczne i leki przeciwdepresyjne) nie różnicował częstości występowania objawów negatywnych oraz innych klinicznych i psychospołecznych wskaźników przebiegu choroby. Rezultaty te zdają się również odzwierciedlać brak satysfakcjonującego zaspokojenia potrzeb pacjentów w zakresie łagodzenia objawów negatywnych schizofrenii.

Druga praca pogładowa, której autorami są Piotr Podwański i Jerzy Samochowiec z Katedry Psychiatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, przedstawia ogólne założenia nowego systemu klasyfikacji substancji farmakologicznych w psychiatrii, tj. Nomenklatury opartej na Neuronauce (ang. *Neuroscience-based Nomenclature*, NbN). Dokonano przeglądu aktualnych publikacji dotyczących możliwości wykorzystania NbN w klasyfikacji substancji leczniczych, omówiono strukturę NbN oraz opisano jej praktyczne użycie. Na tej podstawie można stwierdzić, że klasyfikacja NbN stanowi istotny postęp w dziedzinie kategoryzacji psychofarmakologii. NbN jest systemem regularnie aktualizowanym i zawiera wielką ilość informacji, a dzięki dostępnej aplikacji mobilnej klasyfikacja NbN ma szansę wejść do codziennej praktyki klinicznej.

Kolejna praca pogładowa, której autorką jest Anna Kaszyńska z Uniwersytetu Humanistyczno-Społecznego SWPS w Warszawie, dotyczy możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów, takich jak tetrahydrokannabinol (THC) i kannabidiol (CBD) w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease* – AD), choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD), choroba Huntingtona (*Huntington's disease*, HD) oraz stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS). Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak poprzez efekty zależne od receptorów kannabinoidowych – aktywację receptorów CB1, powodującą normalizację przekazywania glutaminergicznego oraz zwiększenie autofagii, aktywację receptorów CB2,

powodującą osłabienie cech zapalenia, a także redukcję stresu oksydacyjnego – niezależną od receptorów kannabinoidowych. W artykule przedstawiono dane na temat korzystnego działania kannabinoidów na objawy chorób neurodegeneracyjnych uzyskane w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych (AD, PD, HD, ALS), a także w badaniach klinicznych (AD, PD, HD). Rezultaty te stanowią obiecujące przesłanki wymagające dalszej eksploracji.

Ostatnia praca pogładowa, której autorkami są Olga Płaza i Agata Szulc z Kliniki Psychiatrii Wydziału Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, omawia rolę czynników epigenetycznych, głównie metylacji DNA, w patogenezie i diagnostyce schizofrenii. W wieloczynnikowej patogenezie schizofrenii, łączącej komponentę genetyczną z komponentą środowiskową, istotne znaczenie zdają się mieć modyfikacje epigenetyczne – mechanizmy warunkujące odwracalne zmiany ekspresji genów w odpowiedzi na określone czynniki zewnętrzne, a jednym z najlepiej poznanych mechanizmów epigenetycznych jest metylacja DNA. W artykule dokonano przeglądu literatury związanej z zagadnieniem metylacji DNA w schizofrenii, a jako podstawy do dalszej analizy wybrane zostały prace pogładowe poświęcone bezpośrednio modyfikacjom epigenetycznym w schizofrenii, opublikowane w latach 2017–2022. Przeprowadzona analiza wskazuje, że charakterystyczne zmiany wzorca metylacji określonych genów pojawiają się znamienne często w tkankach pobranych od osób ze schizofrenią bądź w odpowiednich modelach zwierzęcych. Celem dalszych badań powinno być stworzenie bazy specyficznych wzorców metylacji DNA, których obecność mogłaby odgrywać rolę biomarkerów choroby bądź stanowić wyznacznik skuteczności procesu terapeutycznego.

Z przyjemnością informuję, że Redaktor Naczelny pisma od 1 stycznia 2022 roku jest członkiem korespondentem Polskiej Akademii Nauk w Wydziale V Nauk Medycznych. Dołączył tym samym do prof. Anny Członkowskiej z Komitetu Redakcyjnego naszego pisma, która obecnie jest członkiem rzeczywistym PAN w tym wydziale.

Życzę przyjemnej lektury kolejnego numeru naszego pisma i gorąco zachęcam polskich psychiatrów, neurologów i farmakologów do nadsyłania artykułów eksperymentalnych, pogładowych i kazuistycznych dotyczących terapii farmakologicznej w psychiatrii i neurologii. Nadsyłane prace należy umieszczać w panelu redakcyjnym dostępnym na stronie internetowej pisma <http://fpn.ipin.edu.pl>.

Prof. dr hab. med. Janusz Rybakowski





# The effect of psychotropic drugs on the occurrence and course of COVID-19

## Wpływ leków psychotropowych na występowanie i przebieg COVID-19

Janusz Rybakowski

Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

### ABSTRACT

**Objective.** The aim of this paper is the presentation of current experimental and clinical data on psychotropic drugs in patients with COVID-19 infection as well as the review of the literature from 2020–2022 on the effects of antidepressants, antipsychotics, mood stabilisers and other drugs on the occurrence and course of COVID-19 infection. Some of them exert the antiviral effect on SARS-CoV-2, some can diminish the risk, and some can act therapeutically on the infection. The most data on a favourable effect on infection concern

fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), while other antidepressant drugs can diminish the risk of intubation or death. SSRI drugs act therapeutically in post-covid depression. Antiviral effects of chlorpromazine and haloperidol were not confirmed in clinical observations. The use of long-acting injectable atypical antipsychotic drugs may decrease the risk of infection. Despite the evidence of antiviral action of lithium – against herpes in clinical studies and against coronaviruses in experimental papers, the current data on the effect of lithium on the occurrence and course of COVID-19 infection do not allow firm conclusions. Also, the data on the use of valproate is equivocal despite propitious theoretical premises. In the article, the potential of other drugs used in psychiatric therapeutics such as amantadine, disulfiram, hydroxyzine, cannabidiol, melatonin, and memantine was discussed.

**Conclusions.** Drugs acting therapeutically on the course of COVID-19 may include fluvoxamine and other antidepressants. A favourable effect of lithium on the occurrence and course of COVID-19 infection has not been unambiguously demonstrated despite previous numerous data on the drug's antiviral activity.



Received: 29.05.2022  
Accepted: 3.06.2022

### KEY WORDS:

- COVID-19
- antidepressants
- fluvoxamine
- antipsychotics
- lithium

### SŁOWA KLUCZOWE:

- COVID-19
- leki przeciwdepresyjne
- fluwoksamina
- leki przeciwpsychotyczne
- lit

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Professor Janusz Rybakowski  
Poznan University of Medical Sciences  
Department of Adult Psychiatry  
27/33 Szpitalna Str., 60–572 Poznań, Poland  
email: [janusz.rybakowski@gmail.com](mailto:janusz.rybakowski@gmail.com)

### STRESZCZENIE

**Cel.** Przedstawienie aktualnych danych eksperymentalnych i klinicznych dotyczących stosowania leków psychotropowych u chorych z infekcją COVID-19.

**Przegląd piśmiennictwa.** Przegląd obejmuje piśmiennictwo z lat 2020–2022 dotyczące wpływu leków

przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, normotymicznych i innych na występowanie i przebieg infekcji COVID-19. Niektóre wywierają efekt przeciwwirusowy w odniesieniu do SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych, niektóre mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia infekcji, inne jeszcze z kolei mogą mieć wpływ terapeutyczny na przebieg samej infekcji. Najwięcej danych dotyczących korzystnego wpływu na infekcję dotyczy fluwoksaminy, leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Inne leki przeciwdepresyjne mogą powodować zmniejszenie ryzyka intubacji lub zgonu u chorych. Leki SSRI działają leczniczo w depresji pokwadowej. Przeciwwirusowe działanie chlorpromazyny i haloperidolu – stwierdzone w badaniach eksperymentalnych – nie zostało potwierdzone w obserwacjach klinicznych. Stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu może zmniejszać ryzyko infekcji. Mimo dowodów na działanie

przeciwwirusowe litu na wirusy opryszczki w warunkach klinicznych oraz na koronawirusy w pracach eksperymentalnych dotychczasowe dane na temat wpływu litu na występowanie i przebieg infekcji COVID-19 nie pozwalają na wyciągnięcie przekonujących wniosków. Niejednoznaczne są też doniesienia na temat stosowania walproinianu, mimo zachęcających przesłanek teoretycznych. W artykule omówiono również potencjalne zastosowanie innych leków używanych w leczeniu psychiatrycznym, takich jak amantadyna, disulfiram, hydroksyzyna, kanabidiol, melatonina i memantyna.

**Wnioski.** Wśród leków działających terapeutycznie na przebieg infekcji COVID-19 na szczególną uwagę zasługuje fluwoksamina i inne leki przeciwdepresyjne. Jak dotąd nie potwierdzono w sposób jednoznaczny korzystnego wpływu litu na występowanie i przebieg infekcji COVID-19, mimo uprzednich licznych dowodów na jego przeciwwirusowe działanie.

## Introduction

COVID-19 (coronavirus disease 2019) is a disease caused by SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection. It is the third highly pathogenic coronavirus to emerge in humans in the first two decades of the 21st century. In 2002, a similar virus caused an outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS), and in 2012, Middle East respiratory syndrome (MERS). However, only the SARS-CoV-2 infection led to a worldwide pandemic with huge mental health consequences for both infected and uninfected people. This pandemic poses an enormous challenge to psychiatry (Szkaradkiewicz, 2020).

The SARS-CoV-2 virus enters the body by binding to ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2) receptors. Once it enters the body, it causes, among other things, symptoms of inflammation (cytokine storm) and damage to small vessels (blood clots). The virus enters the central nervous system through the blood-brain barrier which is disrupted by inflammation and causes inflammatory activation of microglia and astrocytes. Neuropsychiatric symptoms can occur at any stage of infection. In the early stages, these include anosmia and cognitive impairment, referred to as “brain fog.” Symptoms that occur up to several months after the infection are referred to as long COVID. Among psychiatric symptoms, cognitive impairment is the most common, affecting about 30% of patients, and symptoms of depression and post-traumatic stress disorder are also found in a similar proportion (Butler *et al.*, 2022).

The COVID-19 pandemic causes significant negative consequences for people with mental disorders or predisposed to such disorders. The incidence of depression and anxiety disorders is increasing worldwide (Kessler *et*

*al.*, 2022). Patients with bipolar affective disorder have an increased risk of manic episodes (Koenders *et al.*, 2021). In patients with schizophrenia and psychosis, there is a twofold increase in mortality from the infection (Pardamean *et al.*, 2022). What is particularly spectacular is the occurrence of *de novo* psychosis, mania, depression, post-traumatic stress disorder or delirium syndrome in people who have never had a mental illness before. At our centre, a case of manic syndrome that occurred during COVID-19 treatment in a 44-year-old patient was reported as a first psychiatric episode (Kurzewska *et al.*, 2021).

In the COVID-19 pandemic, efforts are primarily being made to develop a vaccine and antiviral drugs with specific activity against the SARS-CoV-2 virus. At the same time, there have been observations of agents used in psychiatry that may have beneficial effects in COVID-19 infection. These include antidepressants, antipsychotics, mood-stabilising drugs, and others (Mueller *et al.*, 2022). Some exert antiviral effects on SARS-CoV-2 viruses under experimental conditions, some result in reduced risk of infection, while perhaps most significantly, some have therapeutic effects on the course of the infection itself. This paper presents current experimental and clinical data related to the use of these drugs in patients with COVID-19 infection.

## Antidepressants

### Fluvoxamine

Fluvoxamine was introduced into psychiatric treatment in 1983 and is currently the longest-used antidepressant

in the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) group (Jaracz and Rybakowski, 2006). However, over the last two years, there has been evidence that with regard to psychotropic drugs, fluvoxamine may be most useful in patients with COVID-19. The report published by Lenze *et al.* (2020) was ground-breaking in this regard. A group of 152 patients, 80 of whom received active drug and 72 placebo, showed that fluvoxamine 300 mg/day administered to outpatients with COVID-19 prevented clinical deterioration over 15 days. Two papers on large patient populations were published in 2022. The first, analysing three studies involving 2,196 patients, showed that fluvoxamine use significantly (about 90% probability) reduces the risk of hospitalisation in COVID-19 patients (Lee *et al.*, 2022). The second study was done as part of the TOGETHER project. Five centres from Brazil and two each from Canada and the USA participated in the study; 741 patients were treated with fluvoxamine 2 × 100 mg and 756 with placebo. A 10-day treatment with an active drug in high-risk outpatients with COVID-19 significantly prevented their treatment in an inpatient environment (Reis *et al.*, 2022). In April 2021, fluvoxamine was listed as a drug for use in COVID-19 in the US National Institutes of Health (NIH) recommendations (Facente *et al.*, 2021). Lenze *et al.* (2022) believe that the indication for fluvoxamine (repurposing) should be expanded to include COVID-19 treatment. On the other hand, in a recent paper by Chinese researchers, fluvoxamine was practically included as an antiviral drug alongside Molnupiravir and Paxlovid, which is a combination of Nirmatrelvir and Ritonavir, as a drug to reduce mortality and prevent hospitalisation in patients with COVID-19 (Wen *et al.*, 2022).

It is hypothesised that the main therapeutic mechanism of fluvoxamine in COVID-19 is the agonistic action of the drug on the sigma-1 receptor, resulting in a reduction in inflammation and cytokine storm. This receptor is encoded by the SIGMAR gene. The so-called knock-out of this gene under experimental conditions results in the inhibition of SARS-CoV-2 virus replication (Hashimoto *et al.*, 2022). Japanese researchers propose to investigate the usefulness of other drugs acting on this receptor in addition to fluvoxamine, such as donepezil and ifenprodil, in COVID-19 infection (Hashimoto, 2021).

### Other antidepressants

Recent studies highlight the possibility that antidepressants other than fluvoxamine may have beneficial effects on COVID-19 infection (Bonnet and Juckel, 2022). For example, another SSRI drug, fluoxetine, has been shown to inhibit SARS-CoV-2 virus replication under in vitro conditions (Dechaumes *et al.*, 2021). Clelland *et al.* (2021) conducted a retrospective evaluation of 165 Rockland Psychiatric Center patients, 91 of who tested positive for COVID-19. The researchers evaluated the association between the infection and the use of psychotropic

medication. There was a significantly lower rate of infection in those treated with SSRIs, SNRIs (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors), and SARIs (serotonin-2 antagonist reuptake inhibitors). The largest effect in this regard was found for fluoxetine and trazodone.

French researchers evaluated the course of COVID-19 infection in 7,230 adults, 345 of whom received an antidepressant within 48 hours of hospital admission. The use of an antidepressant was associated with a halving of the risk of intubation or death. A significant association was found with the use of fluoxetine, paroxetine, escitalopram, venlafaxine, and mirtazapine. The authors consider as one of the mechanisms of the beneficial effects of antidepressants their inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system, i.e. the so-called FIASMA effect (functional inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system), which may have a role in alleviating the immune response in COVID-19 patients (Hoertel *et al.*, 2021c).

An article by Italian researchers on the use of SSRI drugs in post-covid depression occurring up to 6 months after recovery from COVID-19 is particularly noteworthy. The study included 60 patients, and the most commonly used medications were sertraline (26 patients), citalopram (18 patients), and paroxetine (10 patients). Clinical improvement, assessed as a reduction in depression scores by ≥ 50% on the Hamilton Rating Scale, was observed in 55 patients (92%), and mean depression severity at 4 weeks was reduced from 23.4 to 6.7 points on the Hamilton Rating Scale. Improvement was not related to gender, type of SSRI, or psychiatric history. This indicates that SSRI drugs may be of great use in the treatment of post-covid depression (Mazza *et al.*, 2022).

---

## Antipsychotics

### Typical antipsychotics

The most important representatives of first-generation antipsychotics are chlorpromazine and haloperidol. As for chlorpromazine, it has been shown to have antiviral effects under experimental conditions in a monkey model of VeroE6 cells (Plaze *et al.*, 2021). In contrast, French researchers compared COVID-19 mortality among 55 hospitalised patients receiving chlorpromazine with a population of more than 14,000 other patients. Mortality rates were 23.6% and 9%, respectively, indicating that chlorpromazine has no preventive effect in this matter (Hoertel *et al.*, 2021a).

An attempt to evaluate haloperidol in COVID-19 infection was suggested following the in vitro finding of the drug's ability to activate sigma-1 receptors in astrocytes (Dalwadi *et al.*, 2017). The clinical trial compared COVID-19 mortality among 39 hospitalised patients receiving haloperidol with a population of more than



15,000 other patients. Mortality rates were 23.1% and 13.4%, respectively, and hospital discharge rates were 61.5% and 85.8%. This may indicate that, like chlorpromazine, haloperidol does not exert a positive effect on the course of COVID-19 (Hoertel *et al.*, 2021b).

### Atypical antipsychotics

A report by Spanish researchers (Canal-Rivero *et al.*, 2021a) highlights the possibility of a beneficial effect of atypical antipsychotics on COVID-19 infection. In their retrospective analysis involving more than 23,000 patients, they indicated a lower risk of COVID-19 infection in schizophrenia patients using long-acting injectable (LAI) atypical antipsychotics. In a subsequent report, they specified that drugs such as risperidone, paliperidone and aripiprazole were involved (Canal-Rivero *et al.*, 2021b). Some confirmation of their observations could come from an analysis of 2,087 mental health patients hospitalised in New York City hospitals in 2020. It showed that the use of atypical antipsychotics reduced the risk of COVID-19 infection, and paliperidone stood out in this regard (Nemani *et al.*, 2022). Despite these encouraging insights, it seems that further exploration of the issue is needed.

## Mood-stabilising drugs

### Lithium

The antiviral effect of lithium has been known since 1979, when the American psychiatrist Julian Lieb described two patients who, during the use of lithium, had a complete remission of recurrent herpes, i.e. in one case – labial herpes, in the other – genital herpes (Lieb, 1979). A year later researchers from Birmingham University showed on a hamster kidney model that lithium at a concentration of 5–30 mmol/l inhibits the replication of the HSV1 and HSV2 type of the herpes simplex virus (HSV). They suggested the following explanation for the mechanism of lithium's antiviral action: lithium blocks viral DNA synthesis and competes with magnesium ions, which catalyse enzymatic reactions of the virus (Skinner *et al.*, 1980).

A Polish-American retrospective study showed a cessation or reduction in the frequency of recurrences of labial herpes in patients receiving lithium as prophylaxis. The Polish population included 69 patients receiving lithium for an average of 8 years, 28 of whom had recurrent labial herpes. Half of these patients had complete remission of herpes recurrences, with an overall reduction in the recurrence rate of 64%. The effect of lithium was better in subjects with higher concentrations of lithium in serum and erythrocytes. The U.S. population included two groups of 52 subjects each. The

frequency of recurrence of labial herpes, compared to the 5-year period before the treatment, decreased in the group receiving lithium by 73%, while there was no significant difference in the group receiving antidepressants (Rybakowski and Amsterdam, 1991). Several years later, the results of a retrospective study of the frequency of influenza-like infections in patients receiving prophylactic lithium were published, which found that lithium significantly reduced the frequency of such recurrences. This could indicate that the antiviral effect of lithium also applies to RNA viruses associated with influenza and influenza-like infections (Amsterdam *et al.*, 1998).

Shortly after the outbreak of the COVID-19 pandemic, Nowak and Walkowiak (2020) cited studies, showing that under experimental conditions lithium inhibits replication of coronaviruses associated with swine diseases, such as porcine epidemic diarrhoea virus, porcine reproductive and respiratory syndrome virus and porcine transmissible gastroenteritis virus, as well as replication of avian infectious bronchitis virus. They also speculated that lithium's inhibition of the glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 $\beta$ ) enzyme, which is necessary for the production of the viral genome RNA, is the most relevant mechanism of such action.

There have been suggestions that lithium may modify the course of COVID-19 in humans, in particular, it may have infection-preventing and disease-mitigating effects. Murru *et al.* (2020), describing the antiviral effects of lithium, indicate its potential usefulness in patients with COVID-19. A similar claim was made by Indian researcher Rajkumar (2020). Jordanian authors have suggested a potential beneficial effect of lithium in COVID-19 infection by acting on cell membrane depolarisation and thus reducing the excessive immune response (cytokine storm) (Qaswal *et al.*, 2021). This was reflected in the work of Spanish researchers who used lithium in 6 patients with COVID-19 and saw improvements in reduced inflammatory symptoms and immune response (Spuch *et al.*, 2020). In a commentary on this report, Rudd (2020b) indicates that lithium's inhibition of GSK-3 beta enzyme activity is a major factor in this regard, citing his prior work on this topic (Rudd, 2020a).

The 28th issue of the “Psychiatra” magazine from 2020 listed guidelines for patients using lithium during the COVID-19 pandemic. According to this guideline, all patients treated with lithium should maintain continuous contact with their treating physician, clinic or community health team. It could be contact via ICT means. If a patient on lithium develops a fever, paracetamol is recommended to reduce the fever, while non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen, diclofenac) should not be administered as they may increase lithium concentrations in the blood and cause a risk of toxicity. It is also important to hydrate intensively – it is better to drink too much than too little. If fever is above 39 °C and symptoms such as vomiting, diarrhoea, and weakness

occur, lithium should be discontinued until normal food and fluid intake is possible, usually for one to several days. If possible, the concentration of lithium in the serum should be determined as soon as possible (Rybakowski, 2020).

Long-term use of lithium does not necessarily protect against the onset and severity of the disease. We have reported a case of a patient aged 58, living in Lombardy, suffering from BPAD for more than 20 years, treated prophylactically with lithium and valproate for 10 years, which was started in Poland. In February 2020, he developed a COVID-19 infection with a fever of 40 °C, chest pain, shortness of breath, and a dry cough. SARS-CoV-2 infection was confirmed by PCR testing. Chest imaging showed pneumonia with lesions characteristic of infection. The patient received antibiotics, oxygen, fluids, and antipyretics. Elevated body temperature and breathing difficulties persisted for 40 days, and only after 7 weeks did full recovery occur (Gattner and Rybakowski, 2020).

Data on the incidence and course of COVID-19 infection in 50 patients treated with lithium between March 2020 and March 2021 and not receiving coronavirus vaccination during that time are also presented in this journal. The study group included 23 men and 27 women, aged 23–71 (mean 45) years, receiving lithium for 1–45 (mean 7) years. Forty-six patients had a diagnosis of BPAD and lithium was used to prevent recurrent affective episodes, 6 of whom received lithium monotherapy. In 4 patients with schizophrenia receiving clozapine, lithium was used to treat and prevent neutropenia. In the study group, 13 patients (26%) had COVID-19 infection. The infection was mild in 8 patients, moderately severe in 2, and one patient died of pneumonia. Two patients developed lithium toxicity. Due to the lack of a control group, it is not possible to assess how this prevalence compares to the general population. In contrast, our results suggest that COVID-19 infection and associated circumstances, such as fever, dehydration, or renal failure, among others, may be a risk factors for lithium toxicity (Rybakowski, 2021). Other case reports of lithium toxicity during COVID-19 have also been reported in the psychiatric literature (Suanwongse and Shabarek, 2020).

French researchers evaluated the relationship between the presence of COVID-19 infection and lithium levels in serum in 26,554 patients. They showed that the incidence of infection was significantly lower in those with lithium levels maintained within therapeutic limits (0.5–1.0 mmol/l) compared with those with lithium levels >0.5 mmol/l. It is possible to see a parallel here to the relationship between the concentration of lithium and the intensity of its effect on the herpes virus (Rybakowski and Amsterdam, 1991). In patients with a therapeutic level of lithium, the incidence of infection was significantly lower compared with those using valproate (De Picker *et al.*, 2022).

Recently, in a letter to “*Psychiatria Polska*”, Gorostowicz *et al.* (2022) presented observations indicating that lithium-treated patients, despite difficulties in adhering to sanitary regime, did not contract COVID-19 during the outbreak.

### Valproate

The possibility of using valproic acid (VPA) and its salts (used as antiepileptic and mood-stabilising drugs) in patients with COVID-19 (repurposing) is suggested by Pitt *et al.* (2021). Their rationale is that valproic acid inhibits angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2) and serine protease expression, both necessary for SARS-CoV-2 virus to enter the human body. At the same time, this compound modulates cytokine and cellular response to infection.

Clinical experiences with VPA are inconclusive. Regarding the effect on the incidence of COVID-19 infection, the aforementioned New York study assessed valproate as increasing the risk of COVID-19 infection (Nemani *et al.*, 2022). In contrast, Spanish researchers report a significantly lower percentage of morbidity and hospitalisation due to COVID-19 in patients using VPA (Moreno-Perez *et al.*, 2022). The only clinical trial to date comparing the use of VPA in patients hospitalised for COVID-19 showed that its use led to a milder course of infection with respect to lung lesions and breathing (Collazos *et al.*, 2022). However, it is noted that there is an increased risk of hepatotoxicity and hyperammonemia during treatment with valproate (Sabe *et al.*, 2021).

---

### Other drugs

Other drugs used in psychiatric treatment that have been postulated to have a prophylactic or therapeutic effect on COVID-19 infection include amantadine, disulfiram, hydroxyzine, cannabidiol, melatonin, and memantine.

### Amantadine

Amantadine was introduced some time ago as an antiviral drug to treat A2 influenza. Its pharmacological properties also include NMDA glutamatergic receptor antagonism and anti-inflammatory effects. In a Vero E6 cell model, amantadine has been shown to inhibit SARS-CoV-2 virus replication, albeit at concentrations slightly higher than those obtained in clinical settings (Fink *et al.*, 2021). Cortés-Borra and Aranda-Abreu (2021) reviewed existing clinical trials involving a small number of patients, which suggest that amantadine can prevent COVID-19 infection. In Poland, a large study involving 200 patients is currently being planned under the supervision of Professor Rejdak to assess the effect of amantadine on the incidence and course of COVID-19 (Rejdak *et al.*, 2022).

## Disulfiram

The possibility of a preventive effect of disulfiram on COVID-19 infection is demonstrated by the results of an analysis based on data from the Veterans Administration System in the USA. A comparison was made between 2,233 people taking disulfiram and a group of 912,000 people not taking it, and it was shown that in the case of the former, the risk of infection was reduced by a third. The outcome was not dependent on demographic factors or alcohol use. As a potential mechanism, the authors suggest that disulfiram inhibits a number of enzymes associated with viral replication (Fillmore *et al.*, 2021).

## Hydroxyzine

French researchers compared mortality in COVID-19 patients in relation to hydroxyzine use in 164 patients taking the drug and about 15,000 who were not taking it. It turned out that the mortality rate was halved in the group taking hydroxyzine. Inhibition by hydroxyzine of the acid sphingomyelinase/ceramide system, the so-called FIASMA effect, similar to some antidepressants, has been suggested as a potential mechanism (Sánchez-Ricoet *et al.*, 2021).

## Cannabidiol

Recently, Nguyen *et al.* (2022) demonstrated that cannabidiol (CBD) in an in vitro study causes inhibition of SARS-CoV-2 virus replication, possibly through a mechanism of inhibition of viral gene expression. Cannabidiol also has strong anti-inflammatory properties. The same article reports that CBD use is associated with a lower rate of viral infection compared to a control group. Several clinical trials related to the use of CBD in patients with COVID-19 have now been registered. Polish researchers from a centre in Białystok highlight the advantages and disadvantages associated with the use of CBD as an adjunctive medication in patients with COVID-19. Advantages include neuroprotective, anticonvulsant, anti-anxiety and analgesic effects that may improve the quality of life in COVID-19 patients and prevent the onset of post-morbid stress. However, when using CBD, it is important to be aware of possible side effects and not to administer the drug in vaporised form. The blocking of

CYP450 isoenzymes by CBD oils and their induction by smoke may be relevant here (Malinowska *et al.*, 2021).

## Melatonin

The use of melatonin as an adjunctive medication in patients with COVID-19 has been proposed on the basis of its anti-inflammatory and immunoregulatory properties. In preclinical studies, it has been shown that melatonin can inhibit SARS-CoV-2 virus entry into cells, attenuate excessive immune response, reduce tissue damage by acting on free radicals, and prevent lung lesions. There are data indicating that SARS-CoV-2 virus causes decreased melatonin synthesis (Wichniak *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020). Ramlall *et al.* (2020) evaluated the effect of melatonin on mortality after intubation in patients with COVID-19 and found that this agent resulted in a significantly better prognosis in these patients. However, there are no other reports on the role of melatonin in the occurrence and course of COVID-19 infection.

## Memantine

Memantine has similar properties to amantadine in terms of NMDA receptor antagonism and anti-inflammatory effects, which prompted an attempt to evaluate its possible effects in patients with COVID-19 (Brenner, 2020). However, a retrospective study by Korean authors, including 5,726 patients with COVID-19, found no association between memantine use and disease-related mortality (Park and Kwon, 2020).

## Summary

This article evaluates the possible beneficial effects of psychotropic drugs in patients with COVID-19 infection. Many of these drugs have been shown to exert antiviral effects on SARS-CoV-2 viruses under experimental conditions. A number of psychotropic drugs reduce the risk of infection, and some have a therapeutic effect on the infection itself. Among the latter, fluvoxamine and other antidepressants merit particular consideration. Despite previous evidence of the antiviral effects of lithium, experience with this drug in COVID-19 infection is inconclusive. ■

## Wstęp

COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) jest chorobą wywołaną przez infekcję koronawirusem SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Jest to

trzeci wysoce patogenny koronawirus, który pojawił się u ludzi w pierwszych dwóch dekadach XXI wieku. W roku 2002 podobny wirus wywołał epidemię ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS), a w roku 2012 – środkowo-wschodni zespół oddechowy (*Middle*



East respiratory syndrome, MERS). Jednak dopiero infekcja SARS-CoV-2 doprowadziła do światowej pandemii z wielkimi konsekwencjami dla zdrowia psychicznego zarówno osób zakażonych, jak i niezakażonych. Pandemia ta stanowi olbrzymie wyzwanie dla psychiatrii (Szkardkiewicz, 2020).

Wirus SARS-CoV-2 wnika do organizmu poprzez łącznie się z receptorami ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). W organizmie powoduje m.in. objawy zapalenia (burza cytokinowa) i uszkodzenie małych naczyń (zakrzepy). Do ośrodkowego układu nerwowego wirus dostaje się przez zaburzoną przez zapalenie barierę krew-mózg i powoduje aktywację zapalną mikrogleju i astrocytów. Objawy neuropsychiatryczne mogą wystąpić na każdym etapie infekcji. W początkowym okresie są to m.in. anosmia i zaburzenia poznawcze, określane jako „mgła mózgowa” (*brain fog*). Objawy, które występują do kilku miesięcy po przebiegu infekcji, otrzymały nazwę *long COVID*. Wśród objawów psychiatrycznych najczęściej są to zaburzenia poznawcze, dotyczące ok. 30% chorych, w podobnym odsetku stwierdza się również objawy depresji i zespołu stresu pourazowego (Butler i wsp., 2022).

Pandemia COVID-19 powoduje istotne negatywne następstwa dla osób z zaburzeniami psychicznymi lub predysponowanych do takich zaburzeń. Na całym świecie obserwuje się wzrost zachorowania na depresję i zaburzenia lękowe (Kessler i wsp., 2022). U pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową występuje podwyższone ryzyko pojawienia się epizodów maniakalnych (Koenders i wsp., 2021). U chorych na schizofrenię i psychozy mamy do czynienia z dwukrotnie zwiększoną śmiertelnością w przebiegu zakażenia (Pardamean i wsp., 2022). Szczególnie spektakularne jest natomiast wystąpienie *de novo* przypadków psychozy, manii, depresji, zespołu stresu pourazowego czy zespołu majaczeniowego u osób, które nigdy dotąd psychicznie nie chorowały. W naszym ośrodku opisano przypadek zespołu maniakalnego, który wystąpił w trakcie leczenia COVID-19 u 44-letniego pacjenta jako pierwszy epizod psychiatryczny (Kurzewska i wsp., 2021).

W pandemii COVID-19 podejmowane są przede wszystkim wysiłki dla opracowania szczepionki oraz leków przeciwwirusowych o specyficznym działaniu na wirus SARS-CoV-2. Jednocześnie pojawiły się obserwacje dotyczące środków używanych w psychiatrii, które mogą mieć korzystne działanie w infekcji COVID-19. Należą tutaj leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne, normotymiczne i inne (Mueller i wsp., 2022). Niektóre z nich wywierają efekt przeciwwirusowy na wirusy SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych, niektóre powodują zmniejszenie ryzyka wystąpienia infekcji, natomiast prawdopodobnie najistotniejsze jest, że niektóre działają terapeutycznie na przebieg samej infekcji. W niniejszym opracowaniu przedstawione zostaną aktualne dane eksperymentalne i kliniczne związane ze stosowaniem tych leków u chorych z infekcją COVID-19.

## Leki przeciwdepresyjne

### Fluwoksamina

Fluwoksamina została wprowadzona do leczenia psychiatrycznego w 1983 roku i jest obecnie najdłużej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), (Jaracz i Rybakowski, 2006). Ostatnie dwa lata przyniosły natomiast dowody, że spośród leków psychotropowych fluwoksamina może być najbardziej przydatna u chorych z COVID-19. Pionierskie w tym względzie było doniesienie, które opublikowali Lenze i wsp. (2020), w którym w grupie 152 pacjentów, z których 80 otrzymywało aktywny lek, a 72 placebo, wykazano, że fluwoksamina w dawce 300 mg/dobę podawana ambulatoryjnym chorym na COVID-19 zapobiega pogorszeniu klinicznemu w okresie 15 dni. W roku 2022 opublikowane zostały natomiast dwie prace dotyczące dużych populacji chorych. W pierwszej z nich, analizującej trzy badania obejmujące 2196 pacjentów, wykazano, że stosowanie fluwoksaminy w istotny sposób (ok. 90% prawdopodobieństwa) zmniejsza ryzyko hospitalizacji u chorych na COVID-19 (Lee i wsp., 2022). Drugie badanie było wykonane w ramach projektu TOGETHER. Uczestniczyło w nim 5 ośrodków z Brazylii i po dwa z Kanady i USA. U 741 pacjentów stosowano fluwoksaminę 2 x 100 mg, a u 756 placebo. 10-dniowe stosowanie aktywnego leku u ambulatoryjnych pacjentów wysokiego ryzyka z COVID-19 w znamienny sposób zapobiegało ich leczeniu w warunkach stacjonarnych (Reis i wsp., 2022). W kwietniu 2021 fluoksamina została wymieniona jako lek do stosowania w COVID-19 w rekomendacjach amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health, NIH), (Facente i wsp., 2021). Lenze i wsp. (2022) uważają, że należy poszerzyć wskazania do stosowania fluwoksaminy (ang. *repurposing*) o leczenie COVID-19. Natomiast w ostatniej pracy badaczy chińskich fluwoksamina została praktycznie zaliczona do leków przeciwwirusowych, obok molnupirawiru i Paxlovidu, stanowiącego połączenie mirmatelwiru i ritonawiru, jako lek zmniejszający śmiertelność i zapobiegający hospitalizacji u chorych z COVID-19 (Wen i wsp., 2022).

Za główny mechanizm terapeutyczny fluwoksaminy w COVID-19 uważa się agonistyczne działanie leku na receptor sigma-1, co powoduje zmniejszenie stanu zapalnego i burzy cytokinowej. Receptor ten jest kodowany przez gen *SIGMAR*. Osłabienie tego genu w warunkach eksperymentalnych (tzw. *knock-out*) powoduje zahamowanie replikacji wirusa SARS-CoV-2 (Hashimoto i wsp., 2022). Badacze japońscy proponują badanie przydatności w infekcji COVID-19 innych, oprócz fluwoksaminy, leków działających na ten receptor, takich jak donepezil i ifenprodil (Hashimoto, 2021).

## Inne leki przeciwdepresyjne

W ostatnich opracowaniach zwraca się uwagę na możliwość korzystnego działania na infekcję COVID-19 innych niż fluoksamina leków przeciwdepresyjnych (Bonnet i Juckel, 2022). Wykazano np., że inny lek z grupy SSRI, fluoksetyna, hamuje replikację wirusa SARS-CoV-2 w warunkach in vitro (Dechaumes i wsp., 2021). Clelland i wsp. (2021) przeprowadzili retrospektywną ocenę 165 pacjentów Rockland Psychiatric Center, z których u 91 wynik testu na COVID-19 był pozytywny – badacze ocenili związek między zakażeniem a stosowanymi lekami psychotropowymi. Stwierdzono istotnie mniejszą częstość infekcji u osób leczonych środkami z grupy SSRI, SNRI (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) oraz SARI (ang. *serotonin-2 antagonist reuptake inhibitor*). Największy efekt w tym zakresie stwierdzono w odniesieniu do fluoksetyny oraz trazodonu.

Badacze francuscy oceniali przebieg infekcji COVID-19 u 7230 osób dorosłych, wśród których 345 otrzymało lek przeciwdepresyjny w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala. Zastosowanie leku przeciwdepresyjnego wiązało się ze zmniejszeniem o połowę ryzyka intubacji lub zgonu. Istotną asocjację stwierdzono ze stosowaniem fluoksetyny, paroksetyny, escitalopramu, wenlafaksyny i mirtazapiny. Za jeden z mechanizmów korzystnego działania leków przeciwdepresyjnych autorzy uważają hamowanie przez te środki układu kwaśnej sfingomielazy/ceramidu, czyli tzw. efekt FIASMA (*functional inhibition of the acid sphingomyelinase/ceramide system*), co może mieć znaczenie w łagodzeniu odpowiedzi immunologicznej u chorych na COVID-19 (Hoertel i wsp., 2021c).

Na uwagę zasługuje artykuł badaczy włoskich dotyczący stosowania leków z grupy SSRI w depresji pocovidowej, występującej w okresie do 6 miesięcy po wyleczeniu z COVID-19. Badaniem objęto 60 chorych, a najczęściej stosowanymi lekami były sertralina (26 pacjentów), citalopram (18 pacjentów) i paroksetyna (10 pacjentów). Poprawę kliniczną ocenianą jako zmniejszenie punktacji depresji o  $\geq 50\%$  w skali Hamiltona stwierdzono u 55 chorych (92%), a średnie nasilenie depresji po 4 tygodniach zmniejszyło się z 23,4 do 6,7 punktów wg tej skali. Poprawa nie była związana z płcią, rodzajem SSRI ani przeszłością psychiatryczną. Wskazuje to, że w leczeniu depresji pocovidowej leki SSRI mogą być wielce przydatne (Mazza i wsp., 2022).

## Leki przeciwpsychotyczne

### Typowe leki przeciwpsychotyczne

Najważniejszymi przedstawicielami leków przeciwpsychotycznych starej generacji są chlorpromazyna i haloperidol. Co do chlorpromazyny, wykazano jej przeciw-wirusowe działanie w warunkach eksperymentalnych,

na modelu małych komórek VeroE6 (Plaze i wsp., 2021). Natomiast badacze francuscy porównywali śmiertelność z powodu COVID-19 wśród 55 hospitalizowanych chorych otrzymujących chlorpromazynę z populacją ponad 14 tys. innych chorych. Wskaźniki śmiertelności wynosiły odpowiednio 23,6% i 9%, co wskazuje, że chlorpromazyna nie wywiera w tym zakresie działania zapobiegawczego (Hoertel i wsp., 2021a).

Próba oceny haloperidolu w zakażeniu COVID-19 została zasugerowana w następstwie stwierdzenia in vitro możliwości aktywacji przez ten lek receptorów sigma-1 w astrocytach (Dalwadi i wsp., 2017). W badaniu klinicznym porównywano śmiertelność z powodu COVID-19 wśród 39 hospitalizowanych chorych otrzymujących haloperidol z populacją ponad 15 tys. innych chorych. Wskaźniki śmiertelności wynosiły odpowiednio 23,1% i 13,4%, natomiast zwolnień ze szpitala 61,5% i 85,8%. Może to wskazywać, że podobnie jak chlorpromazyna haloperidol nie wywiera pozytywnego działania na przebieg COVID-19 (Hoertel i wsp., 2021b).

### Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Na możliwość korzystnego efektu atypowych leków antypsychotycznych w odniesieniu do infekcji COVID-19 zwraca uwagę doniesienie badaczy hiszpańskich (Canal-Rivero i wsp., 2021a). W swej analizie retrospektywnej obejmującej ponad 23 tys. pacjentów wskazali na mniejsze ryzyko infekcji COVID-19 u chorych na schizofrenię stosujących atypowe leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu (*long-acting injectable*, LAI). W kolejnym doniesieniu podali, że chodzi tu o takie leki, jak risperidon, paliperidon i aripiprazol (Canal-Rivero i wsp., 2021b). Pewnym potwierdzeniem ich obserwacji mogłaby być analiza 2087 chorych z zaburzeniami psychicznymi hospitalizowanych w szpitalach Nowego Jorku w roku 2020. Wykazano w niej, że stosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych zmniejszało ryzyko infekcji COVID-19, a wyróżniał się w tym względzie paliperidon (Nemani i wsp., 2022). Mimo tych zachęcających spostrzeżeń wydaje się, że konieczna jest dalsza eksploracja zagadnienia.

## Leki normotymiczne

### Lit

Przeciwwirusowe działanie litu znane jest od roku 1979, kiedy to amerykański psychiatra Julian Lieb opisał dwóch pacjentów, u których w trakcie stosowania litu doszło do całkowitego ustąpienia nawrotów opryszczki, w jednym wypadku wargowej, w drugim narządów płciowych (Lieb, 1979). Rok później badacze z uniwersytetu Birmingham wykazali na modelu nerki chomika, że lit w stężeniu 5–30 mmol/l hamuje replikację wirusa

opryszczki (*herpes simplex virus*, HSV) typu HSV1 i HSV2. Zaproponowali oni następujące wyjaśnienie mechanizmu przeciwwirusowego działania litu: rolę odgrywa tu mianowicie blokowanie przez lit syntezy wirusowego DNA, jak również konkurencja litu z jonami magnezu, katalizującymi reakcje enzymatyczne wirusa (Skinner i wsp., 1980).

W polsko-amerykańskim badaniu retrospektywnym wykazano ustąpienie lub zmniejszenie częstości nawrotów opryszczki wargowej u chorych otrzymujących lit w celach profilaktycznych. Populacja polska obejmowała 69 pacjentów otrzymujących lit przez okres średnio 8 lat, spośród których u 28 występowała nawrotowa opryszczka wargowa. U połowy tych pacjentów nastąpiło całkowite ustąpienie nawrotów opryszczki, a ogólne zmniejszenie częstości nawrotów wynosiło 64%. Efekt litu był lepszy u osób z wyższym stężeniem litu w surowicy i erytrocytach. Populacja amerykańska obejmowała dwie grupy po 52 osoby. Częstość nawrotów opryszczki wargowej, w porównaniu z 5-letnim okresem przed leczeniem, zmniejszyła się w grupie otrzymującej lit o 73%, podczas gdy nie było istotnej różnicy w grupie otrzymującej leki przeciwdepresyjne (Rybakowski i Amsterdam, 1991). Kilka lat później opublikowano wyniki retrospektywnego badania częstości infekcji grypopodobnych u pacjentów otrzymujących profilaktycznie lit, w którym stwierdzono, że lit istotnie zmniejsza częstość takich nawrotów. Mogłoby to wskazywać, że przeciwwirusowe działanie litu dotyczy również wirusów RNA, związanych z infekcjami grypy i grypopodobnymi (Amsterdam i wsp., 1998).

Wkrótce po wybuchu pandemii COVID-19 Nowak i Walkowiak (2020) przytoczyli wyniki badań wskazujących, że w warunkach eksperymentalnych lit hamuje replikację koronawirusów związanych z chorobami świń, takie jak wirus biegunki epidemicznej (*porcine epidemic diarrhea virus*), wirus układu reprodukcyjnego i odpornościowego (*porcine reproductive and respiratory syndrome virus*) oraz wirus zakaźnego zapalenia przewodu pokarmowego (*porcine transmissible gastroenteritis virus*), jak również replikację wirusa związanego z zakaźnym zapaleniem oskrzeli u ptaków (*avian infectious bronchitis virus*). Wyszunęli też przypuszczenie, że w mechanizmie takiego działania najbardziej istotna jest inhibicja przez lit enzymu kinazy syntazy glikogenu-3beta (*glycogen synthase kinase - 3 beta*, GSK-3β) koniecznego dla produkcji RNA genomu wirusa.

Pojawiły się sugestie, że lit może modyfikować przebieg COVID-19 u człowieka, w szczególności może mieć działanie zapobiegające zakażeniu i łagodzące przebieg choroby. Murru i wsp. (2020), opisując działanie przeciwwirusowe litu, wskazują na jego potencjalną przydatność u pacjentów z COVID-19. Podobny postulat wysunął indyjski badacz Rajkumar (2020). Autorzy jordańscy wysunęli propozycję potencjalnego korzystnego działania litu w zakażeniu COVID-19 – poprzez działanie na depolaryzację błony komórkowej zmniejszającą

nadmierną reakcję immunologiczną (*cytokine storm*), (Qaswal i wsp., 2021). Znalazło to odzwierciedlenie w pracy badaczy hiszpańskich, którzy stosowali lit u 6 pacjentów z COVID-19 i obserwowali poprawę w zakresie zmniejszenia objawów zapalenia i odpowiedzi immunologicznej (Spuch i wsp., 2020). W komentarzu do tego doniesienia Rudd (2020b) wskazuje, że głównym czynnikiem w tym zakresie jest hamowanie przez lit aktywności enzymu GSK-3beta, przytaczając swoje uprzednią pracę na ten temat (Rudd, 2020a).

W 28 numerze czasopisma „Psychiatra” z roku 2020 podano wskazówki dla pacjentów stosujących lit w okresie pandemii COVID-19. W myśl tych wytycznych wszystkim chorym leczonym litem należy zapewnić ciągłość kontaktu z lekarzem, poradnią lub zespołem środowiskowym prowadzącym leczenie. Może to być kontakt teleinformatyczny. W wypadku wystąpienia gorączki u pacjenta stosującego lit zaleca się stosować paracetamol dla obniżenia gorączki, natomiast nie należy podawać niesterydowych leków przeciwzapalnych (ibuprofen, diklofenak), ponieważ mogą zwiększać stężenie litu we krwi i powodować ryzyko intoksykacji. Należy również intensywnie się nawadniać – lepiej pić zbyt dużo niż zbyt mało. Jeżeli wystąpi gorączka powyżej 39°C oraz objawy takie jak wymioty, biegunka, osłabienie, należy lit odstawić do czasu możliwości normalnego spożywania posiłków oraz picia płynów, zwykle na okres od jednego do kilku dni. Jeżeli istnieje taka możliwość, należy jak najszybciej oznaczyć stężenie litu w surowicy (Rybakowski, 2020).

Długotrwałe stosowanie litu nie musi chronić przed wystąpieniem i ciężkim przebiegiem choroby. Opisaliśmy przypadek pacjenta lat 58, mieszkającego w Lombardii, chorującego na ChAD od ponad 20 lat, od 10 lat otrzymującego profilaktycznie lit i walproinian, którą to kurację rozpoczął w Polsce. W lutym 2020 roku pojawiła się u niego infekcja COVID-19, z gorączką 40°C, bólem w klatce piersiowej, dusznością, suchym kaszlem. Zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzono badaniem PCR. W badaniu obrazowym klatki piersiowej wykazano zapalenie płuc ze zmianami charakterystycznymi dla zakażenia. Chory otrzymywał antybiotyki, tlen, płyny, leki przeciwgorączkowe. Przez 40 dni utrzymywała się podwyższona ciepłota ciała i trudności w oddychaniu, dopiero po 7 tygodniach doszło do pełnego wyzdrowienia (Gattner i Rybakowski, 2020).

Na łamach niniejszego pisma przedstawiono również dane dotyczące występowania i przebiegu zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów leczonych litem w okresie od marca 2020 do marca 2021 i niedostających w tym czasie szczepienia przeciw koronawirusowi. Badana grupa obejmowała 23 mężczyzn i 27 kobiet w wieku 23–71 lat (średnio 45), otrzymujących lit przez okres 1–45 lat (średnio 7). 46 chorych miało rozpoznanie ChAD i lit stosowano w celu zapobiegania nawrotom epizodów afektywnych, w tym 6 z nich otrzymywało monoterapię



litem. U 4 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii otrzymujących klozapinę stosowano lit w celu leczenia i zapobiegania neutropenii. W badanej grupie u 13 pacjentów (26%) wystąpiło zakażenie COVID-19. U 8 pacjentów zakażenie miało przebieg lekki, u 2 – średnio ciężki, a jedna pacjentka zmarła z powodu zapalenia płuc. U 2 chorych wystąpiło zatrucie litem. Ze względu na brak grupy kontrolnej nie można ocenić, jak częstość ta odnosi się do populacji ogólnej. Uzyskane wyniki wskazują natomiast, że zakażenie COVID-19 i okoliczności z tym związane, takie jak m.in. gorączka, odwodnienie czy niewydolność nerek, mogą stanowić czynnik ryzyka wystąpienia zatrucia litem (Rybakowski, 2021). W piśmiennictwie psychiatrycznym pojawiły się również inne opisy przypadków zatrucia litem w trakcie COVID-19 (Suwanwongse i Shabarek, 2020).

Badacze francuscy oceniali u 26 554 pacjentów zależność pomiędzy występowaniem zakażenia COVID-19 a stężeniem litu w surowicy. Wykazali, że częstość zakażenia była istotnie niższa u osób, u których stężenie litu utrzymywało się w granicach terapeutycznych (0,5–1,0 mmol/l) w porównaniu z osobami mającymi stężenie litu >0,5 mmol/l. Można zobaczyć tu analogię do zależności pomiędzy stężeniem litu a siłą jego działania na wirusa opryszczki (Rybakowski i Amsterdam, 1991). U osób z terapeutycznym stężeniem litu częstość zakażenia była istotnie niższa w porównaniu z pacjentami stosującymi walproinian (De Picker i wsp., 2022).

Ostatnio w liście do „Psychiatrii Polskiej” Gorostowicz i wsp. (2022) przedstawili obserwacje wskazujące, że pacjenci leczeni litem, mimo trudności w stosowaniu się do zasad sanitarnych, nie zachorowali na COVID-19 w tracie ogniska epidemicznego.

### Walproinian

Na możliwość zastosowania kwasu walproinowego (ang. *valproic acid*, VPA) i jego soli (używanych jako leki przeciwpadaczkowe i normotymiczne) u chorych z COVID-19 (*repurposing*) wskazują Pitt i wsp. (2021). W uzasadnieniu podają, że kwas walproinowy hamuje enzym-2 konwertujący angiotensynę (ACE-2) oraz ekspresję proteazy seryny, koniecznych dla wnikania wirusa SARS-CoV-2 do organizmu ludzkiego. Jednocześnie związek ten moduluje odpowiedź cytokinową i komórkową na infekcję.

Kliniczne doświadczenia z VPA są niejednoznaczne. Co do wpływu na występowanie infekcji COVID-19, we wspomnianym już badaniu nowojorskim walproinian oceniono jako środki zwiększające ryzyko infekcji COVID-19 (Nemani i wsp., 2022). Natomiast badacze hiszpańscy podają istotnie mniejszy procent zachorowalności oraz hospitalizacji z powodu COVID-19 u pacjentów stosujących VPA (Moreno-Perez i wsp., 2022). W jedynym, jak dotychczas, badaniu klinicznym porównującym stosowanie VPA u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 wykazano, że jego stosowanie prowadziło

do łagodniejszego przebiegu choroby w odniesieniu do zmian w płucach i procesu oddychania (Collazos i wsp., 2022). Zwraca się jednak uwagę, że w przebiegu leczenia walproinianami istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności i hiperamonemii (Sabe i wsp., 2021).

### Inne leki

Do innych leków używanych w leczeniu psychiatrycznym, których efekt profilaktyczny lub terapeutyczny postulowany jest w odniesieniu do infekcji COVID-19, należą amantadyna, disulfiram, hydroksyzyna, kanna-bidiol, melatonina oraz memantyna.

### Amantadyna

Amantadyna została wprowadzona dawno temu jako lek przeciwwirusowy do leczenia grypy A2. Jej własności farmakologiczne obejmują również antagonizm receptora glutaminergicznego NMDA oraz działanie przeciwzapalne. Na modelu komórek Vero E6 wykazano, że amantadyna hamuje replikację wirusa SARS-CoV-2, aczkolwiek w stężeniu nieco wyższym niż uzyskiwane w warunkach klinicznych (Fink i wsp., 2021). Cortés-Borra i Aranda-Abreu (2021) dokonali przeglądu dotychczasowych badań klinicznych obejmujących niewielką liczbę pacjentów, z których wynika, że stosowanie amantadyny może zapobiegać wystąpieniu infekcji COVID-19. W Polsce planowane jest duże badanie obejmujące 200 pacjentów pod kierunkiem prof. Rejdaka w celu oceny wpływu amantadyny na występowanie i przebieg COVID-19 (Rejdak i wsp., 2022).

### Disulfiram

Na możliwość prewencyjnego działania disulfiramu na zakażenie COVID-19 wskazują wyniki analizy przeprowadzonej na podstawie danych Veterans Administration System w USA. Porównywano 2233 osoby zażywające disulfiram z grupą 912 tys. niezażywających i wykazano, że w wypadku tych pierwszych ryzyko infekcji maleje o 1/3. Rezultat nie był zależny od czynników demograficznych ani od używania alkoholu. Jako potencjalny mechanizm autorzy sugerują hamowanie przez disulfiram szeregu enzymów związanych z replikacją wirusa (Fillmore i wsp., 2021).

### Hydroksyzyna

Badacze francuscy porównywali umieralność chorych na COVID-19 w zależności od zażywania hydroksyzyny u 164 chorych zażywających lek i ok. 15 tys. niezażywających. Okazało się, że umieralność w grupie przyjmującej hydroksyzynę była o połowę mniejsza. Jako potencjalny mechanizm wskazuje się hamowanie przez hydroksyzynę

układu kwaśnej sfingomielazy/ceramidu, czyli tzw. efekt FIASMA, podobnie jak w wypadku niektórych leków przeciwdepresyjnych (Sánchez-Rico i wsp., 2021).

### Kannabidiol

Ostatnio Nguyen i wsp. (2022) wykazali, że kannabidiol (CBD) w badaniu *in vitro* powoduje hamowanie replikacji wirusa SARS-CoV-2, prawdopodobnie poprzez mechanizm inhibicji ekspresji genów wirusa. Kannabidiol posiada również silne własności przeciwzapalne. W tym samym artykule doniesiono, że stosowanie CBD wiąże się z mniejszym stopniem zarażenia wirusem w porównaniu z grupą kontrolną. Obecnie zarejestrowano kilka badań klinicznych związanych z zastosowaniem CBD u pacjentów z COVID-19. Badacze polscy z ośrodka w Białymstoku zwracają uwagę na zalety i wady związane ze stosowaniem CBD jako leku wspomagającego u chorych na COVID-19. Do pierwszych należą działanie neuroprotektoryjne, przeciwdrgawkowe, przeciwłękowe i przeciwbólowe mogące poprawiać jakość życia u chorych na COVID-19 i zapobiegać wystąpieniu stresu pochorobowego. Przy stosowaniu CBD należy natomiast mieć na uwadze możliwe objawy uboczne i nie podawać środka w postaci waporyzowanej. Znaczenie może mieć tutaj blokowanie izoenzymów CYP450 przez olejki CBD oraz ich indukowanie przez dym (Malinowska i wsp., 2021).

### Melatonina

Zastosowanie melatoniny jako leku pomocniczego u pacjentów z COVID-19 zostało zaproponowane na podstawie przeciwzapalnych i immunoregulacyjnych właściwości tej substancji. W badaniach przedklinicznych wykazano, że melatonina może hamować wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek, osłabiać nadmierną reakcję immunologiczną, zmniejszać uszkodzenie tkanek

poprzez działanie na wolne rodniki oraz zapobiegać zmianom w płucach. Istnieją dane wskazujące, że wirus SARS-CoV-2 powoduje zmniejszenie syntezy melatoniny (Wichniak i wsp., 2021; Zhang i wsp., 2020). Ramlall i wsp. (2020) oceniali wpływ melatoniny na umieralność po intubacji u chorych z COVID-19 i stwierdzili, że środek ten powodował istotnie lepsze rokowanie u tych pacjentów. Nie ma natomiast innych doniesień dotyczących roli melatoniny w występowaniu i przebiegu zakażenia COVID-19.

### Memantyna

Memantyna ma podobne własności jak amantadyna w zakresie antagonizmu receptora NMDA i działania przeciwzapalnego, co skłoniło do próby oceny jej możliwego działania u pacjentów z COVID-19 (Brenner, 2020). Jednak w badaniu retrospektywnym autorów koreańskich obejmującym 5726 pacjentów z COVID-19 nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem memantyny a umieralnością z powodu choroby (Park i Kwon, 2020).

### Podsumowanie

W niniejszym artykule oceniono możliwe korzystne działanie leków psychotropowych u chorych z infekcją COVID-19. Wykazano, że wiele z tych leków wywiera efekt przeciwwirusowy na wirusy SARS-CoV-2 w warunkach eksperymentalnych. Szereg leków psychotropowych zmniejsza ryzyko wystąpienia infekcji, a niektóre z nich działają terapeutycznie w przebiegu samej infekcji. Wśród tych ostatnich na szczególną uwagę zasługują fluwoksamina i inne leki przeciwdepresyjne. Mimo uprzednich dowodów na przeciwwirusowe działanie litu doświadczenia z tym lekiem w infekcji COVID-19 są niejednoznaczne. ■

Author declares no conflict of interest and financial support. / Autor deklaruje brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

### References / Piśmiennictwo

1. Amsterdam JD, García-España F, Rybakowski J. Rates of flu-like infection in patients with affective illness. *J Affect Disord* 1998; 177-182.
2. Bonnet U, Juckel G. COVID-19 outcomes: Does the use of psychotropic drugs make a difference? Accumulating evidence of a beneficial effect of antidepressants: a scoping review. *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42: 284-292.
3. Brenner SR. The potential of memantine and related adamantanes such as amantadine, to reduce the neurotoxic effects of COVID-19, including ARDS and to reduce viral replication through lysosomal effects. *J Med Virol* 2020; 92: 2341-2342.
4. Butler M, Cross B, Hafeez D, Lim MF, Morrin H, Rengasamy ER *et al.* Emerging knowledge of the neurobiology of COVID-19. *Psychiatr Clin North Am* 2022; 45: 29-43.
5. Canal-Rivero M, Catalán-Barragán R, Rubio-García A, Garrido-Torres N, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M; IBIS Translational Psychiatry Group. Lower risk of SARS-CoV-2 infection in individuals with severe mental disorders on antipsychotic treatment: A retrospective epidemiological

- study in a representative Spanish population. *Schizophr Res* 2021; 229: 53–54. (a)
6. Canal-Rivero M, Catalán-Barragán R, Rubio-García A, Garrido-Torres N, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M; IBIS Translational Psychiatry Group. The role of antipsychotics against COVID-19: A topic for debate. *Schizophr Res* 2021; 235: 5–6. (b)
  7. Clelland CL, Ramiah K, Steinberg L, Clelland JD. Analysis of the impact of antidepressants and other medications on COVID-19 infection risk in a chronic psychiatric in-patient cohort. *BJPsych Open* 2021; 8: e6.
  8. Collazos J, Domingo P, Fernández-Araujo N, Asensi-Díaz E, Vilchez-Rueda H, Lalueza A *et al.* Exposure to valproic acid is associated with less pulmonary infiltrates and improvements in diverse clinical outcomes and laboratory parameters in patients hospitalized with COVID-19. *PLoS One* 2022; 17: e0262777.
  9. Cortés-Borra A, Aranda-Abreu GE. Amantadine in the prevention of clinical symptoms caused by SARS-CoV-2. *Pharmacol Rep* 2021 Jun; 73(3): 962–965.
  10. Dalwadi DA, Kim S, Schetz JA. Activation of the sigma-1 receptor by haloperidol metabolites facilitates brain-derived neurotrophic factor secretion from human astroglia. *Neurochem Int* 2017; 105: 21–31.
  11. De Picker LJ, Leboyer M, Geddes JR, Morrens M, Harrison PJ, Taquet M. Association between serum lithium level and incidence of COVID-19 infection. *Br J Psychiatry* 2022 Mar 23: 1–3; doi: 10.1192/bjp.2022.42. Online ahead of print.
  12. Dechaumes A, Nekoua MP, Belouzard S, Sane F, Engelmann I, Dubuisson J *et al.* Fluoxetine can inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Microorganisms* 2021; 9: 339.
  13. Facente SN, Reiersen AM, Lenze EJ, Boulware DR, Klausner JD. Fluvoxamine for the early treatment of SARS-CoV-2 infection: A review of current evidence. *Drugs* 2021; 81: 2081–2089.
  14. Fillmore N, Bell S, Shen C, Nguyen V, La J, Dubreuil M *et al.* Disulfiram use is associated with lower risk of COVID-19: A retrospective cohort study. *PLoS One* 2021; 16: e0259061.
  15. Fink K, Nitsche A, Neumann M, Grossegasse M, Eisele KH, Danysz W. Amantadine inhibits SARS-CoV-2 in vitro. *Viruses* 2021; 13: 539.
  16. Gattner K, Rybakowski J. Ciężki przebieg COVID-19 u pacjenta leczonego profilaktycznie litem. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2020; 36: 143–148.
  17. Gorostowicz A, Dudek D, Siwek M. List do redakcji. Terapia litem jako czynnik chroniący przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2? Obserwacje z ogniska epidemicznego *Psychiatr Pol* 2022; 56: 417–422.
  18. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021; 271: 249–258.
  19. Hashimoto Y, Suzuki T, Hashimoto K. Old drug fluvoxamine, new hope for COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022; 272: 161–163.
  20. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C *et al.* Observational study of chlorpromazine in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Drug Investig* 2021; 41: 221–233. (a)
  21. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C *et al.* Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One* 2021; 16: e0247122. (b)
  22. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Beeker N, Jannot AS, Neuraz A *et al.* Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021; 26: 5199–5212. (c)
  23. Jaracz J, Rybakowski J. Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2006; 22: 167–175.
  24. Kessler RC, Chiu WT, Hwang IH, Puac-Polanco V, Sampson NA, Ziobrowski HN *et al.* Changes in prevalence of mental illness among US adults during compared with before the COVID-19 pandemic. *Psychiatr Clin North Am* 2022; 45: 1–28.
  25. Koenders M, Mesbah R, Spijker A, Boere E, de Leeuw M, van Hemert B *et al.* Effects of the COVID-19 pandemic in a preexisting longitudinal study of patients with recently diagnosed bipolar disorder: Indications for increases in manic symptoms. *Brain Behav* 2021; 11: e2326.
  26. Kurczewska E, Nawojczyk M, Ferensztajn-Rochowiak E, Jaracz J, Rybakowski F. Onset of bipolar disorder induced by treated COVID-19 infection in a 44-year-old man with no psychiatric history. *Bipolar Disord* 2022 Mar; 24(2): 214–216.
  27. Lee TC, Vigod S, Bortolussi-Courval É, Hanula R, Boulware DR, Lenze EJ *et al.* Fluvoxamine for outpatient management of COVID-19 to prevent hospitalization: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e226269.
  28. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE *et al.* Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324: 2292–2300.
  29. Lenze EJ, Reiersen AM, Santosh PJ. Repurposing fluvoxamine, and other psychiatric medications, for COVID-19 and other conditions. *World Psychiatry* 2022; 21: 314–315.
  30. Lieb J. Remission of recurrent herpes infection during therapy with lithium. *N Engl J Med* 1979; 301: 942.
  31. Malinowska B, Baranowska-Kuczeko M, Kicman A, Schlicker E. Opportunities, challenges and pitfalls of using cannabidiol as an adjuvant drug in COVID-19. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 1986.
  32. Mazza MG, Zanardi R, Palladini M, Rovere-Querini P, Benedetti F. Rapid response to selective serotonin reuptake inhibitors in post-COVID depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 54: 1–6.
  33. Moreno-Pérez O, Merino E, Ramos JM, Rodríguez JC, Diaz C, Mas P *et al.* Valproic acid could help in the fight against COVID-19: a case-control study. *Neurologia* 2022 Feb 14; doi: 10.1016/j.nrl.2022.01.007. Online ahead of print.
  34. Mueller JK, Riederer P, Müller WE. Neuropsychiatric drugs against COVID-19: what is the clinical evidence? *Pharmacopsychiatry* 2022; 55: 7–15.
  35. Murru A, Manchia M, Hajek T, Nielsen RE, Rybakowski JK, Sani G *et al.* Lithium's antiviral effects: a potential drug for COVID-19 disease? *Int J Bipolar Disord* 2020; 8: 21.
  36. Nemani K, Williams SZ, Olfson M, Leckman-Westin E, Finnerty M, Kammer J *et al.* Association between the use of psychotropic medications and the risk of COVID-19 infection among long-term inpatients with serious mental illness in a New York State-wide psychiatric hospital system. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2210743.
  37. Nguyen LC, Yang D, Nicolaescu V, Best TJ, Gula H, Saxena D *et al.* Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses. *Sci Adv* 2022 Feb 25; 8: eabi6110. doi: 10.1126/sciadv.abi6110. Epub ahead of print.
  38. Nowak JK, Walkowiak J. Lithium and coronavirus infections. A scoping review. *F1000Research* 2020; 9: 93.
  39. Qaswal AB, Guzu H, Suleiman A, Atiyat B. The potential role of lithium as an antiviral agent against SARS-CoV-2



- via membrane depolarization: review and hypothesis. *Sci Pharm* 2021; 89; 11.
40. Pardamean E, Roan W, Iskandar KTA, Prayangga R, Hariyanto TI. Mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2022; 75: 61–67.
  41. Park MH, Kwon DY. A retrospective review of memantine use and COVID-19-associated mortality from a national database. *J Med Virol* 2021; 93: 168–169.
  42. Pitt B, Sutton NR, Wang Z, Goonewardena SN, Holinstat M. Potential repurposing of the HDAC inhibitor valproic acid for patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol* 2021; 898: 173988.
  43. Plaze M, Attali D, Prot M, Petit AC, Blatzer M, Vinckier F *et al.* Inhibition of the replication of SARS-CoV-2 in human cells by the FDA-approved drug chlorpromazine. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 57: 106274.
  44. Rajkumar RP. Lithium as a candidate treatment for COVID-19: Promises and pitfalls. *Drug Dev Res* 2020; 81: 782–785.
  45. Ramlall V, Zucker J, Tatonetti N. Melatonin is significantly associated with survival of intubated COVID-19 patients. *medRxiv* 2020: 2020.10.15.20213546.
  46. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS *et al.* Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e42–e51.
  47. Rejdak K, Fiedor P, Bonek R, Goch A, Gala-Błądzińska A, Chelstowski W *et al.* The use of amantadine in the prevention of progression and treatment of COVID-19 symptoms in patients infected with the SARS-CoV-2 virus (COV-PREVENT): Study rationale and design. *Contemp Clin Trials* 2022; 116: 106755.
  48. Rudd CE. Commentary: Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol* 2020; 11: 613734. (b)
  49. Rudd CE. GSK-3 inhibition as a therapeutic approach against SARs CoV2: Dual benefit of inhibiting viral replication while potentiating the immune response. *Front Immunol* 2020; 11: 1638. (a)
  50. Rybakowski J. Informacja dotycząca stosowania litu w okresie pandemii COVID-19. *Psychiatra* 2020; 28: 48–49.
  51. Rybakowski J. Występowanie zakażenia COVID-19 u 50 pacjentów otrzymujących lit. *Farmakoter Psychiatry Neurol* 2021; 37: 113–121.
  52. Rybakowski JK, Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43–47.
  53. Sabe M, Dorsaz O, Huguelet P, Kaiser S. Toxicity of psychotropic drugs in patients with COVID-19: A systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2021; 70: 1–9.
  54. Sánchez-Rico M, Limosin F, Vernet R, Beeker N, Neuraz A, Blanco C *et al.* Hydroxyzine use and mortality in patients hospitalized for COVID-19: A multicenter observational study. *J Clin Med* 2021; 10: 5891.
  55. Skinner G.R.B., Hartley C., Buchan A., Harper L, Gallimore P. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Med Microbiol Immunol* 1980; 168: 258–265.
  56. Spuch C, López-García M, Rivera-Baltanás T, Rodríguez-Amorín D, Olivares JM. Does lithium deserve a place in the treatment against COVID-19? A preliminary observational study in six patients, case report. *Front Pharmacol* 2020; 11: 557629.
  57. Suwanwongse K, Shabarek N. Lithium toxicity in two coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Cureus* 2020; 12: e8384.
  58. Szkaradkiewicz A. Nowe koronawirusy człowieka – SARS-CoV, MERS-CoV i 2019-nCoV (COVID-19). *Zakażenia XXI Wieku* 2020; 1: 1.
  59. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y *et al.* Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med* 2022; 54: 516–523.
  60. Wichniak A, Kania A, Siemiński M, Cubała WJ. Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19 beyond sleep disorders. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 8623.
  61. Zhang R, Wang X, Ni L, Di X, Ma B, Niu S *et al.* COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250: 117583.



# Relationships between the pharmacological treatment method and negative symptoms, depression, social functioning and quality of life in schizophrenia patients during 11–15 years after a first psychiatric hospitalisation

*Zależność pomiędzy sposobem leczenia farmakologicznego a objawami negatywnymi, depresją, funkcjonowaniem społecznym i jakością życia chorych na schizofrenię w okresie 11–15 lat po pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej*

Krystyna Jaracz<sup>1</sup>, Krystyna Górna<sup>2</sup>, Justyna Kiejda<sup>2</sup>, Katarzyna Gołębiowska<sup>2</sup>, Jan Jaracz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurological Nursing, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;

Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

<sup>2</sup> Department of Psychiatric Nursing, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;

Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

<sup>3</sup> Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland;

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

## ABSTRACT

**Aim.** The present study aims to analyse relationships between the way of pharmacological treatment (antipsychotic vs antipsychotic + antidepressant) and negative symptoms in a group of schizophrenia patients

hospitalised for the first time 11 to 15 years ago. Depressive symptoms, social functioning, and quality of life were also scrutinised.

**Methods.** 56 patients were assessed one month after the hospitalisation (Time 1), and then as follows: 1 year later, 4–6, 7–11 and 11–15 years after Time 1. The following measures were used: Marder's Negative Symptoms Factor Score (NSFS), Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS), Social Functioning (SFS) and WHOQoL – Bref scales.

**Results.** Most patients received antipsychotic medications throughout the whole observation period (85.7–94.6%). Out of them, 69.6–77.6% were treated with antipsychotics only and 22.9–32.4% with antipsychotics + antidepressants. There were no significant relationships between the mode of treatment and the frequency of negative symptoms or significant differences between the compared groups regarding the mean scores of the CDSS, SFS, and WHOQoL at any time point of the observation.

**Conclusions.** The way of treatment in terms of monotherapy (antipsychotics only) vs polytherapy (+ antidepressants) did not differentiate the frequency of



Received: 3.04.2022  
Accepted: 5.05.2022

## KEY WORDS:

- negative symptoms
- schizophrenia
- pharmacotherapy

## SŁOWA KLUCZOWE:

- objawy negatywne
- schizofrenia
- farmakoterapia

## CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Professor Krystyna Jaracz  
Poznan University of Medical Sciences,  
Department of Neurological Nursing  
11 Smoluchowskiego Str., 60-179 Poznań, Poland  
email: [jaracz@ump.edu.pl](mailto:jaracz@ump.edu.pl)

negative symptoms and the levels of other clinical and psychosocial indicators of the course of the disease. The findings seem to reflect lack of satisfactory fulfilment of patients' needs concerning relieving negative symptoms of schizophrenia.

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem niniejszej pracy była analiza zależności pomiędzy sposobem leczenia farmakologicznego (leki przeciwpsychotyczne vs przeciwpsychotyczne + przeciwdepresyjne) a występowaniem objawów negatywnych w grupie pacjentów hospitalizowanych po raz pierwszy 11–15 lat wcześniej. Zanalizowano także inne aspekty funkcjonowania chorych – występowanie objawów depresyjnych, funkcjonowanie społeczne, jakość życia – i dokonano analizy porównawczej.

**Metoda.** Badanie objęło 56 pacjentów, których oceniano miesiąc po wypisie ze szpitala (badanie 1) i następnie: po roku, 4–6, 7–11 i 11–15 latach po badaniu 1. Zastosowano następujące narzędzia badawcze: Skalę Objawów Negatywnych Mardera (NSFS), Skalę Depresji dla Schizofrenii

(CDSS), Skalę Funkcjonowania Społecznego (SFS) i Skalę Jakości Życia WHOQoL.

**Wyniki.** Większość pacjentów otrzymywała leki przeciwpsychotyczne przez cały okres obserwacji (85,7–94,6%). Wśród nich 69,6–77,6% przyjmowało tylko leki przeciwpsychotyczne, a 22,9–32,4% przeciwpsychotyczne wraz z przeciwdepresyjnymi. Nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy sposobem leczenia a częstością występowania objawów negatywnych oraz żadnych istotnych różnic w zakresie średnich punktacji w skalach CDSS, SFS i WHOQoL w żadnym z punktów czasowych badania.

**Wnioski.** Sposób leczenia – monoterapia (tylko leki przeciwpsychotyczne) vs politerapia (leki przeciwpsychotyczne i leki przeciwdepresyjne) – nie miał wpływu na częstość występowania objawów negatywnych oraz innych klinicznych i psychospołecznych wskaźników przebiegu choroby. Uzyskane wyniki zdają się odzwierciedlać brak satysfakcjonującego zaspokożenia potrzeb pacjentów w zakresie łagodzenia objawów negatywnych schizofrenii.

#### Introduction

Negative symptoms in schizophrenia are most generally defined as a deterioration or impairment of functioning associated with both reduced motivation (avolition, anhedonia, social withdrawal) and expressive functions (blunted affect, alogia). Negative symptoms are present during all stages of the illness, starting from the prodromal phase, before the first psychotic episode, during exacerbations, up to the remission period. The prevalence of symptoms is estimated to be more than 60%, although data in the literature vary, depending on the population studied and how symptoms are defined (Sauvé *et al.*, 2019; Mosolov and Yaltonskaya, 2022).

The basic division distinguishes primary symptoms – which are an integral part of the schizophrenic process, and secondary symptoms – which are the result of factors not directly related to the disease process, such as positive symptoms, co-occurring depression, anxiety, side effects of antipsychotic drugs, including extrapyramidal symptoms and social deprivation. Although there are criteria developed to distinguish between the different types of negative symptoms, in practice the distinction is not straightforward (Kaiser *et al.*, 2011; Moslov and Yaltonskaya, 2021), especially as both types of symptoms can overlap and occur at the same time.

However, regardless of the type of negative symptoms, it is important to identify their presence and to treat them appropriately if they are severe (Correll and Schooler, 2021). This is all the more important because increased

negative symptoms, especially when they are persistent, have an adverse impact on the patient's daily functioning, social relationships, occupational activities, and quality of life for both themselves and their immediate family (García-Fernández *et al.*, 2022; Siegrist *et al.*, 2015).

Current pharmacological treatment options for negative symptoms are limited. This is partly due to the fact that, despite many efforts, it has not yet been possible to sufficiently explain the underlying cause of these symptoms. It is hypothesised that these mechanisms may be shared to some extent between primary and secondary symptoms. Nevertheless, guidelines and recommendations for the treatment of schizophrenia with negative symptoms have been developed based on available data (Galderisi *et al.*, 2021a; Szulc *et al.*, 2019a,b). They also include pharmacotherapy standards and a review of the practice of polytherapy, understood as the inclusion of other drugs, including antidepressants, alongside antipsychotics.

Having at our disposal data from several years of observation of a group of patients after their first episode of schizophrenia in “real life” conditions, we decided to analyse the negative symptoms and other indicators of the course of the illness, taking into account the relationship between them and the treatment.

This study aims to analyse the relationship between negative symptoms, depressive social functioning and subjective assessment of quality of life and pharmacological treatment (antipsychotics vs antipsychotics + antidepressants) among patients after a first episode of

schizophrenia during a dozen years after the first psychiatric hospitalisation.

## Methods

### Respondents

The present study is part of a larger study designed to evaluate the long-term natural course of schizophrenia in people with newly diagnosed illness between 1998 and 2002. Observation was conducted in stages for 11–15 years from the first psychiatric hospitalisation in the Department of Adult Psychiatry at Poznań University of Medical Sciences (UMP) and in the “Dziekanka” Provincial Hospital for Neurotic and Mentally Ill in Gniezno, during which schizophrenia was diagnosed in accordance with the DSM III criteria.

Patients were evaluated 1 month after hospital discharge (study 1), 1 year later (study 2) and then 4–6 years (study 3), 7–11 years (study 4), and 11–15 years after study 1 (study 5). More details are provided in earlier publications (Gorna *et al.*, 2008; Jaracz *et al.*, 2008; Gorna *et al.*, 2014; Jaracz *et al.*, 2015). Out of the 86 patients, 56 (65.1%) patients (19 females and 37 males), aged 18–47 years; mean 24.8, SD = 6.2) participated at all study time points (study 1). The analyses included only those individuals who received antipsychotics or antipsychotics and antidepressants. The study was conducted with the approval of the UMP bioethics committee, which was obtained at the beginning of the study (No. 783/98) and before further stages of the study (No. 791/09).

### Research tools

The study was conducted using standardised scales and a socio-demographic and clinical data questionnaire. Information about medications taken was obtained from both patients and their caregivers. Negative symptoms were assessed using the Negative Symptoms Factor Score (NSFS) according to Marder *et al.* (1997). The NSFS includes seven symptoms present on the PANSS scale: blunted affect (N1), emotional withdrawal (N2), poor rapport (N3), social withdrawal (N4), lack of spontaneity (N6), motor retardation (G7), and active social avoidance (G16). If at least one of the listed symptoms was of significant severity, i.e. scored 4 or more on a 7-point scale (where 1 = no symptom and 7 = extreme severity), regardless of the severity of the positive symptoms, this indicated the presence of negative symptoms (Marder *et al.*, 2013). Depressive symptoms were examined at the 3rd, 4th and 5th follow-up time points. The Polish version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) was used (Addington *et al.*, 1993; Szafranski, 1997). The CDSS contains 9 items rated on a scale from 0 (= no symptom) to 4 (= significant symptom severity).

The range of the total score is from 0 to 27. A score of 6 or more indicates the presence of a major depressive episode. Social functioning was assessed using the Polish version of the Social Functioning Scale by Birchwood (1990) (Zańska, 1997). The SFS contains 97 items grouped into 7 subscales. The overall score represents an average score ranging from 55 to 145, with higher scores indicating better social functioning. A score above 115 indicates a state of functional remission (Jaracz *et al.*, 2015). The quality of life was measured using the Polish version of the WHOQoL-Bref scale. It includes 24 test items and two separate questions; question 1 regards overall quality of life assessment and question 2 – satisfaction with health status, according to a 5-point scale from 1 (very bad/very dissatisfied) to 5 = very good/very satisfied) (Skevington and Lotfy, 2004; Jaracz *et al.*, 2006). The above two general questions are taken into consideration in this study.

### Statistical analyses

Calculations were performed using Statistica 13 software from TIBCO.  $\alpha = 0.05$  was used as the significance level. The result was considered statistically significant when  $p < \alpha$ . The chi-squared test or Fisher's exact test was used to examine the relationship between the mode of pharmacotherapy and negative and depressive symptoms. The Mann-Whitney test was used to examine differences in social functioning, quality of life, and severity of depressive symptoms between patients taking an antipsychotic drugs and those taking an antipsychotic drugs + an antidepressant.

## Results

The vast majority of patients took antipsychotics throughout the follow-up period. These percentages were, respectively, between studies 1 and 2: 94.6% ( $n = 53$ ); between studies 2 and 3: 92.3% ( $n = 52$ ); between studies 3 and 4: 89.3% ( $n = 50$ ); between studies 4 and 5: 85.7% ( $n = 49$ ). Most patients received second-generation antipsychotics at subsequent time points, respectively, i.e. 74%, 79%, 70%, and 77.5%. First-generation (typical) drugs were taken by 9.4%, 9.6%, 10%, and 8.2%. Others received typical and atypical drugs, i.e. 16.6%, 11.4%, 20%, and 14.3%, respectively. Approximately 30% of patients (Table 1) were taking additional antidepressants (most commonly serotonin reuptake inhibitors, but also serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, lithium salts, and others). It is important to note that the information on medication does not include the duration of hospital stays. The mean number of hospitalisations between study points was, respectively, as follows: study 1–2: 0.43; study 2–3: 1.13; study 3–4: 0.70, and study 4–5: 0.65. Overall, the number of hospitalisations ranged from 0 to 7.



**Table 1.** The way of treatment of the patients at consecutive time – points of the study

Study	Type of drugs	
	antipsychotic <i>n</i> (%)	antipsychotic + antidepressant <i>n</i> (%)
study 1 – study 2	41 (77.6)	12 (32.4)
study 2 – study 3	39 (75.0)	13 (25.0)
study 3 – study 4	39 (69.6)	11 (30.4)
study 4 – study 5	37 (77.1)	11 (22.9)

\* Patients receiving antipsychotics in subsequent stages of the study: study 1–2: *n* = 53; study 2–3: *n* = 52; study 3–4: *n* = 50; study 4–5: *n* = 48.

The presence of at least one aggravated negative symptom ( $\geq 4$  points) in each study was found, respectively, in the following: 52%, 65.4%, 62%, and 60.4%. There was no significant association between the frequency of negative symptoms and the mode of pharmacotherapy, i.e. monotherapy (antipsychotics) vs polytherapy (antipsychotics + antidepressants), at any of the follow-up time points ( $p > 0.05$ ) (Table 2).

**Table 2.** Frequency of negative symptoms in relation to the type of pharmacotherapy

Negative symptoms	Type of drugs		<i>p</i>
	antipsychotic <i>n</i> (%)	antipsychotic + antidepressant <i>n</i> (%)	
study 2	20 (48.8)	8 (66.7)	0.27
study 3	23 (59.0)	11 (84.6)	0.18
study 4	23 (60.5)	8 (72.7)	0.36
study 5	24 (64.9)	5 (45.5)	0.30

Depressive symptoms were reported in 28.8%, 56%, and 56.3% of patients in the last three studies. There was no significant correlation between their frequency and type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ ) (Table 3). There were also no differences in mean CDSS scores between the compared groups ( $p > 0.05$ ).

For the sake of completeness, additional analyses were conducted on the association between negative symptoms and depression and selected socio-demographic factors and number of hospitalisations. There were no significant correlations between the frequency of negative symptoms and gender ( $p > 0.05$ ) or education (primary + basic vocational vs secondary + higher), although symptoms were more frequently (%) present in men and those with lower levels of education. No correlation was found for the number of psychiatric hospitalisations, either; except for study 5, where the recorded mean frequency of hospital stays between studies 4 and 5 was

higher in patients with negative symptoms (mean 0.21 vs 0.93,  $p = 0.04$ ). For depressive symptoms, the results of the analyses were similar, i.e. indicating no significant relationship with socio-demographic factors and number of hospitalisations ( $p > 0.05$ ).

**Table 3.** Frequency of depressive symptoms in relation to the type of pharmacotherapy

Depressive symptoms	Type of drugs		<i>p</i>
	antipsychotic <i>n</i> (%)	antipsychotic + antidepressant <i>n</i> (%)	
study 3	15 (38.0)	9 (69.0)	0.11
study 4	22 (56.0)	6 (55.0)	0.91
study 5	20 (54.0)	7 (64.0)	0.57

The mean level of social functioning was quite low ( $< 115$  points). Overall quality of life and satisfaction with health scores oscillated around 3 (3 = neither good/nor bad). Both social functioning and quality of life (except for self-assessment of health status – question 2 in study 4) did not differ significantly depending on the type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ ), although the mean scores of the analysed variables in the group of patients using monotherapy were generally slightly higher – Figure 1 and Table 4.

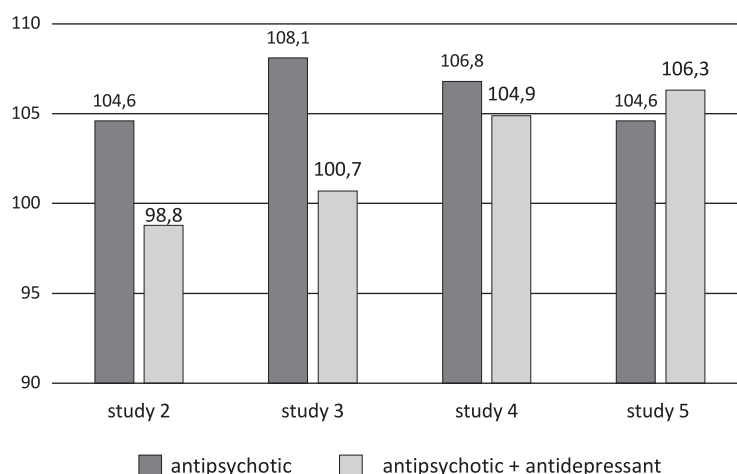
**Table 4.** Quality of life (item 1) and satisfaction with health (item 2) according to WHOQoL-Bref in relation to the type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ ) at subsequent time points of the study

WHOQoL Bref*		Type of drugs		<i>p</i>
		antipsychotic mean: (SD)	antipsychotic + antidepressant mean: (SD)	
study 2	question 1	3.4 (0.9)	2.9 (1.0)	0.12
	question 2	3.0 (1.0)	2.7 (1.0)	0.31
study 3	question 1	3.4 (1.2)	3.2 (0.9)	0.86
	question 2	3.2 (1.2)	3.0 (1.1)	0.87
study 4	question 1	3.2 (1.1)	3.0 (1.1)	0.49
	question 2	3.3 (0.9)	2.5 (0.9)	0.03
study 5	question 1	3.1 (1.1)	2.9 (0.8)	0.52
	question 2	3.4 (1.1)	2.9 (1.0)	0.88

## Discussion

In the study group of patients who were treated with antipsychotics, negative symptoms one year after the end of the first hospitalisation were present in 52% of





**Figure 1.** Social functioning (mean score, SFS) of the patients in relation to the type of pharmacotherapy ( $p > 0.05$ )

patients. In subsequent stages of the disease, negative symptoms were already present in more than 60% of the subjects; and in a significant percentage, they were present throughout the entire follow-up period (detailed results are not shown in this paper). The data obtained are consistent with findings from other studies, including the ABC Schizophrenia Study (an der Heiden *et al.*, 2016), in which the percentage of patients with at least one negative symptom approximately 5 and 11 years after the first hospitalisation was 50%, and the CLAMORS Study, where the percentage of such patients was 60.5% among patients with a mean duration of illness of 15 years and receiving antipsychotics, mostly second-generation (Bobes *et al.*, 2010). Essentially, our own results, as well as those of the studies cited above and others – older and more recent reports (Mäkinen *et al.*, 2008; Sicras-Mainar *et al.*, 2014; Patel *et al.*, 2015; Sauvé *et al.*, 2019) – confirm that negative symptoms in schizophrenia have been a notable, serious clinical and therapeutic problem for several years.

Throughout the follow-up period, most of the subjects were taking antipsychotic medications, mostly new generation. In fact, this group of drugs is the one recommended for the treatment of negative symptoms as their prompt use reduces the risk of these symptoms developing and also increases the extent of clinical improvement that can be achieved (Szulc *et al.*, 2019b). However, a prerequisite is the correct recognition of negative symptoms, including distinguishing them from other symptoms of schizophrenia (Galderisi *et al.*, 2021b) and differentiating at least into primary and secondary symptoms. With respect to the latter, occurring far more frequently than the primary symptoms, it is necessary to accurately identify and, if possible, eliminate their sources. In this context, it is desirable, among other things, to optimise antipsychotic treatment in order to effectively control positive symptoms on the one hand and to avoid side

effects in the form of sedation, reduced motivation, and extrapyramidal symptoms on the other. Furthermore, it is important to use non-pharmacological interventions of a psychosocial support nature, appropriately selected for the individual, and to promote a healthy lifestyle (Szulc *et al.*, 2019b).

The results of some studies suggest that the addition of an antidepressant to antipsychotics may have a beneficial effect on negative symptoms, if only by possibly reducing secondary symptoms resulting from depressed mood (Cerveri *et al.*, 2019). In the study group, polytherapy in the form of an antipsychotic drug combined with an antidepressant was used in 23–32% of patients, confirming the relatively high popularity of this method (Jaracz *et al.*, 2014). In the statistical analysis performed, there was no significant association between the mode of pharmacotherapy and the frequency of negative symptoms. Similarly, there was no association between mode of pharmacotherapy and the incidence of depressive symptoms, which were present in more than half of the patients at the last two follow-up time points. These findings appear to support current reports that indicate a lack of clarity regarding the effects of pharmacotherapy with an antipsychotic drug combined with an antidepressant in schizophrenic patients with negative symptoms (Galderisi *et al.*, 2021b). However, the results may reflect the real indications for antidepressants in individual patients, without which the patients' mental state would be worse.

Achieving functional remission and a state of recovery is not possible without a significant reduction in negative symptoms as they are major predictors of low social and occupational functioning and because social withdrawal and reduced social needs are among the primary indicators of negative symptoms (Bucci *et al.*, 2020; Lahera *et al.*, 2019). No differences in social functioning and quality of life were found in the study group according to type of

treatment, which is consistent with results that indicate no association between type of treatment and the presence of negative symptoms.

## Conclusions

The analysis of a long-term observation of negative symptoms, taking into account the mode of treatment of schizophrenia in real-life settings, does not indicate significant differences in the frequency of negative symptoms between the group of patients treated with antipsychotics and the group of patients treated with antipsychotics in combination with antidepressants. The results seem to reflect the current position in the field of schizophrenia treatment; namely, that the reduction in negative symptoms is a clearly unmet need for patients and their caregivers.

## Limitations

The results obtained should be interpreted taking into account a number of limitations of the study. First, this was a surveillance study and the treatment of patients was not aimed at comparative assessment of effectiveness in the sense of monotherapy vs polytherapy in terms of

negative symptoms. Second, antipsychotics and antidepressants may have had different mechanisms of action and different likelihood of causing side effects, which, regardless of the classification used in this study, may have influenced the results obtained. Third, because of the small sample size, the follow-up period of several years and time intervals of several years between study points, differences including first – and second-generation drugs, as well as their forms and dosages, were not considered. Fourth, we relied on the patients' and caregivers' declarations and did not analyse in detail the degree of patients' "compliance" to treatment recommendations, including pharmacotherapy. Fifth, only the criterion of significant symptom severity was adopted in the evaluation of negative symptoms, regardless of the duration of symptoms and regardless of the severity of positive symptoms. Despite all these concerns, however, it seems that the results obtained present a plausible overview of daily practice in the treatment of patients with schizophrenia.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank mgr Maria Wilkiewicz, dr Anna Smelkowska, and mgr Renata Przybylska from the Department of Neurological Nursing, Poznan University of Medical Sciences, for their valuable assistance in the organisational work for this study. ■

## Wstęp

Objawy negatywne w schizofrenii najogólniej definiuje się jako pogorszenie lub ograniczenie funkcjonowania związane zarówno z osłabieniem motywacji (awolucja, anhedonia, wycofanie społeczne), jak i funkcji ekspresyjnych (błady afekt, alogia). Objawy negatywne towarzyszą wszystkim okresom choroby, począwszy od fazy prodromalnej, przed pierwszym epizodem psychiatrycznym, w okresie zaostrzeń, aż po okres remisji. Częstość występowania objawów szacuje się na ponad 60%, aczkolwiek w literaturze dane na ten temat są zróżnicowane w zależności od badanej populacji i sposobu definiowania objawów (Sauvé i wsp., 2019; Mosolov i Yaltonskaya, 2022).

Podstawowy podział wyróżnia objawy pierwotne, stanowiące integralną część procesu schizofrenicznego, oraz wtórne – będące efektem niezwiązanych bezpośrednio z procesem chorobowym czynników takich jak: objawy pozytywne, współwystępująca depresja, lęk, objawy niepożądane leków antypsychotycznych, w tym objawy pozapiramidowe i deprywacja społeczna. Mimo iż opracowano kryteria rozróżniające poszczególne typy objawów negatywnych, w praktyce rozróżnienie to nie

jest proste (Kaiser i wsp., 2011; Moslov i Yaltonskaya, 2021), zwłaszcza że oba typy objawów mogą się nakładać i występować w tym samym czasie.

Niezależnie jednak od rodzaju objawów negatywnych ważne jest stwierdzenie ich obecności i w przypadku znacznego nasilenia – odpowiednie leczenie (Correll i Schooler, 2021). Jest to tym bardziej istotne, że nasilone objawy negatywne, szczególnie gdy mają charakter przetrwały, wywierają niekorzystny wpływ na codzienne funkcjonowanie pacjenta, jego relacje społeczne, aktywność zawodową, jakość życia zarówno jego samego, jak i najbliższej rodziny (García-Fernández i wsp., 2022; Siegrist i wsp., 2015).

Możliwości leczenia farmakologicznego objawów negatywnych są – jak dotąd – ograniczone. Częściowo wynika to z faktu, że pomimo wielu wysiłków nie udało się do tej pory dostatecznie wyjaśnić podłoża tych objawów. Zakłada się, że mechanizmy te mogą być w pewnym zakresie wspólne dla objawów pierwotnych i wtórnych. Tym niemniej na podstawie dostępnych danych opracowano wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi (Galdner i wsp., 2021a; Szulc i wsp., 2019a,b). Obejmują one także standardy farmakoterapii oraz omówienie

dotyczące praktyki politerapii, w znaczeniu dołączenia do leków przeciwpsychotycznych innych leków, w tym przeciwdepresyjnych.

Dysponując danymi z kilkunastoletniej obserwacji w warunkach „realnego życia” grupy pacjentów po pierwszym epizodzie schizofrenii, postanowiliśmy przeanalizować objawy negatywne i inne wskaźniki przebiegu choroby z uwzględnieniem zależności, jakie zachodzą pomiędzy nimi a sposobem leczenia.

Celem pracy była analiza związku pomiędzy objawami negatywnymi, depresyjnymi, funkcjonowaniem społecznym i subiektywną oceną jakości życia a leczeniem farmakologicznym (leki przeciwpsychotyczne vs leki przeciwpsychotyczne + przeciwdepresyjne) wśród pacjentów po pierwszym epizodzie schizofrenii w okresie kilkunastu lat od pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej.

## Metody

### Osoby badane

Niniejsza praca jest częścią większego badania mającego na celu długoterminową ocenę naturalnego przebiegu schizofrenii u osób z nowo rozpoznaną chorobą w okresie od 1998 do 2002 r. Obserwację prowadzono etapami przez 11–15 lat od pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (UMP) i w Wojewódzkim Szpitalu dla Nerwowo i Psychicznie Chorych „Dziekanka” w Gnieźnie, w trakcie której ustalono diagnozę schizofrenii wg kryteriów DSM III.

Pacjenci byli oceniani miesiąc po wypisie ze szpitala (badanie 1 [bad. 1]), 1 rok później (bad. 2) i następnie: 4–6 lat (bad. 3), 7–11 lat (bad. 4), 11–15 lat po badaniu 1 (bad. 5). Więcej szczegółów zamieszczono we wcześniejszych publikacjach (Górna i wsp., 2008; Jaracz i wsp., 2008; Górna i wsp., 2014; Jaracz i wsp., 2015). Spośród 86 chorych we wszystkich punktach czasowych badania uczestniczyło 56 (65,1%) pacjentów (19 kobiet i 37 mężczyzn), w wieku 18–47 lat; śr. 24,8, SD = 6,2) (bad. 1). W analizach uwzględniono tylko te osoby, które otrzymywały leki przeciwpsychotyczne lub przeciwpsychotyczne i przeciwdepresyjne. Badanie prowadzono za zgodą komisji bioetycznej UMP, którą uzyskano na początku badania (nr 783/98) oraz przed dalszymi etapami badania (nr 791/09).

### Narzędzia badawcze

Badanie prowadzono przy użyciu standaryzowanych skal oraz kwestionariusza danych społeczno-demograficznych i klinicznych. Informacje o przyjmowanych lekach uzyskiwano zarówno od pacjentów, jak i od ich opiekunów. Objawy negatywne oceniano za pomocą czynnika objawów negatywnych Negative Symptoms Factor Score (NSFS) według Mardera i wsp. (1997). NSFS

obejmuje siedem objawów obecnych w skali PANSS: błądź afektywna (N1), wycofanie emocjonalne (N2), utrudniony kontakt z badającym (N3), wycofanie społeczne (N4), brak spontaniczności (N6), spowolnienie ruchowe (G7) i aktywne unikanie kontaktów społecznych (G16). Jeśli co najmniej jeden z wymienionych objawów był o znacznym nasileniu, tzn. uzyskał 4 lub więcej punktów na 7-punktowej skali (gdzie 1 = brak objawu, a 7 = ekstremalne nasilenie), niezależnie od nasilenia objawów pozytywnych oznaczało to obecność objawów negatywnych (Marder i wsp., 2013). Objawy depresyjne badano w 3., 4. i 5. punkcie czasowym obserwacji. Zastosowano polską wersję Skali Calgary do Oceny Depresji w Schizofrenii (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS) (Addington i wsp., 1993; Szafranski, 1997). CDSS zawiera 9 pozycji ocenianych na skali od 0 (= brak objawu) do 4 (= znaczne nasilenie objawu). Rozpiętość wyniku sumarycznego wynosi od 0 do 27. Uzyskanie 6 pkt. lub więcej wskazuje na obecność dużego epizodu depresji. Funkcjonowanie społeczne oceniano przy użyciu polskiej wersji Skali Funkcjonowania Społecznego (Social Functioning Scale) Birchwooda (1990), (Zaluska, 1997). SFS zawiera 97 pozycji pogrupowanych w 7 podskal. Wynik ogólny stanowi średnia punktów w zakresie od 55 do 145, z wyższą punktacją wskazującą na lepsze funkcjonowanie społeczne. Punkcja powyżej 115 wskazuje na stan remisji funkcjonalnej (Jaracz i wsp., 2015). Jakość życia badano przy pomocy polskiej wersji skali WHOQoL-Bref. Obejmuje ona 24 pozycje testowe oraz dwa odrębne pytania: pyt. 1, dotyczące ogólnej oceny jakości życia, i pyt. 2, dotyczące zadowolenia ze stanu zdrowia według 5-stopniowej skali od 1 (bardzo źle/ bardzo niezadowolony) do 5 = bardzo dobrze/ bardzo zadowolony) (Skevington i Lotfy, 2004; Jaracz i wsp., 2006). W niniejszej pracy uwzględniono ww. dwa pytania ogólne.

### Analizy statystyczne

Obliczenia wykonano przy pomocy programu Statistica 13 firmy TIBCO. Jako poziom istotności przyjęto  $\alpha = 0,05$ . Wynik uznano za istotny statystycznie, gdy  $p < \alpha$ . W celu zbadania zależności pomiędzy sposobem farmakoterapii i objawami negatywnymi oraz depresyjnymi zastosowano test chi-kwadrat lub test dokładny Fishera. W celu zbadania różnic funkcjonowania społecznego, jakości życia i nasilenia objawów depresyjnych w grupie chorych przyjmujących lek przeciwpsychotyczny i przyjmujących lek przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny zastosowano test Manna-Whitney’a.

## Wyniki

Zdecydowana większość pacjentów przyjmowała leki przeciwpsychotyczne przez cały okres obserwacji.

Odsetki te wynosiły odpowiednio: pomiędzy bad. 1 i 2: 94,6% ( $n = 53$ ), pomiędzy bad. 2 i 3: 92,3% ( $n = 52$ ), pomiędzy bad. 3 i 4: 89,3% ( $n = 50$ ), pomiędzy bad. 4 i 5: 85,7% ( $n = 49$ ). Większość chorych w kolejnych punktach czasowych otrzymywała leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, odpowiednio: 74%, 79%, 70%, 77,5%. Leki pierwszej generacji (typowe) pobierało odpowiednio: 9,4%, 9,6%, 10% i 8,2%. Pozostali otrzymywali leki typowe i atypowe: odpowiednio 16,6%, 11,4%, 20% i 14,3%. Około 30% chorych (tabela 1) przyjmowało dodatkowo leki przeciwdepresyjne (w tym najczęściej inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, ale również inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny, leki trójpierścieniowe, sole litu i inne). Trzeba nadmienić, że informacja dotycząca leków nie obejmuje czasu pobytów w szpitalu. W okresach pomiędzy poszczególnymi punktami badania średnia liczba hospitalizacji wynosiła odpowiednio: bad. 1 – bad. 2: 0,43; bad. 2 – bad. 3: 1,13; bad. 3 – bad. 4: 0,70 i bad. 4 – bad. 5: 0,65. Ogółem liczba hospitalizacji u chorych wahała się od 0 do 7.

**Tabela 1.** Sposób farmakoterapii pacjentów w poszczególnych punktach czasowych badania

Badania*	Rodzaj leków	
	przeciwpsychotyczny $n$ (%)	przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny $n$ (%)
Bad. 1 – bad. 2	41 (77,6)	12 (32,4)
Bad. 2 – bad. 3	39 (75,0)	13 (25,0)
Bad. 3 – bad. 4	39 (69,6)	11 (30,4)
Bad. 4 – bad. 5	37 (77,1)	11 (22,9)

\* Pacjenci otrzymujący leki przeciwpsychotyczne w kolejnych etapach badania: bad. 1 – bad. 2:  $n = 53$ ; bad. 2 – bad. 3:  $n = 52$ ; bad. 3 – bad. 4:  $n = 50$ ; bad. 4 – bad. 5:  $n = 48$ .

Obecność co najmniej jednego nasilonego objawu negatywnego ( $\geq 4$  pkt.) w poszczególnych badaniach stwierdzono odpowiednio u: 52%, 65,4%, 62% i 60,4%. W żadnym z punktów czasowych obserwacji nie wykazano istotnego związku pomiędzy częstością objawów deficytowych a sposobem farmakoterapii: monoterapia (leki przeciwpsychotyczne) vs politerapia (leki przeciwpsychotyczne + leki przeciwdepresyjne) ( $p > 0,05$ ), (tabela 2).

Objawy depresyjne w trzech ostatnich badaniach odnotowano u 28,8%, 56% i 56,3% pacjentów. Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy częstością ich występowania a sposobem farmakoterapii ( $p > 0,05$ ), (tabela 3). Nie stwierdzono też różnic w zakresie średnich punktacji w skali CDSS pomiędzy porównywanymi grupami ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 2.** Częstość występowania objawów negatywnych w zależności od sposobu farmakoterapii

Objawy negatywne	Rodzaj leków		$p$
	przeciwpsychotyczny $n$ (%)	przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny $n$ (%)	
Bad. 2	20 (48,8)	8 (66,7)	0,27
Bad. 3	23 (59,0)	11 (84,6)	0,18
Bad. 4	23 (60,5)	8 (72,7)	0,36
Bad. 5	24 (64,9)	5 (45,5)	0,30

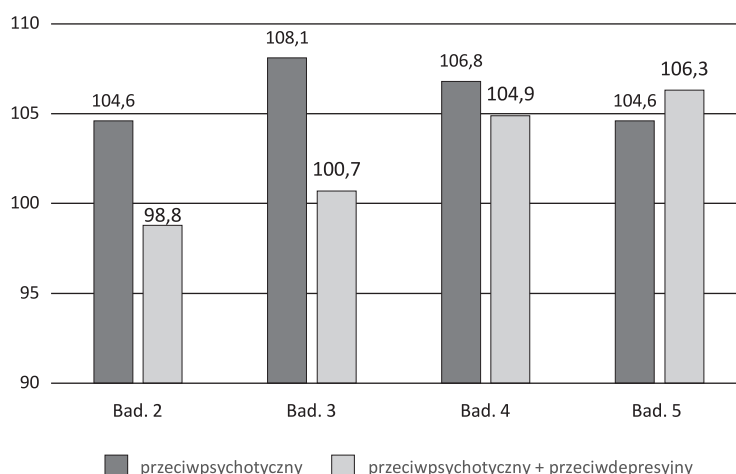
Dla uzupełnienia przeprowadzono dodatkowe analizy dotyczące związku pomiędzy objawami negatywnymi i depresją a wybranymi czynnikami społeczno-demograficznymi i liczbą hospitalizacji. Nie wykazano istotnych zależności pomiędzy częstością występowania objawów negatywnych i płcią ( $p > 0,05$ ) oraz wykształceniem (podstawowe + zasadnicze zawodowe vs średnie + wyższe), chociaż objawy te częściej (%) były obecne u mężczyzn i u osób z niższym poziomem wykształcenia. Zależności nie stwierdzono również w odniesieniu do liczby hospitalizacji psychiatrycznych, poza bad. 5, w którym odnotowana średnia częstość pobytów w szpitalu pomiędzy bad. 4 i 5 była większa u chorych z objawami negatywnymi (śr. 0,21 vs 0,93,  $p = 0,04$ ). W przypadku objawów depresyjnych wyniki analiz były podobne, tzn. wskazujące na brak istotnych zależności z czynnikami społeczno-demograficznymi i liczbą hospitalizacji ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 3.** Częstość występowania objawów depresyjnych w zależności od sposobu farmakoterapii

Objawy depresyjne	Rodzaj leków		$p$
	przeciwpsychotyczny $n$ (%)	przeciwpsychotyczny + lek przeciwdepresyjny $n$ (%)	
Bad. 3	15 (38,0)	9 (69,0)	0,11
Bad. 4	22 (56,0)	6 (55,0)	0,91
Bad. 5	20 (54,0)	7 (64,0)	0,57

Średni poziom funkcjonowania społecznego był dość niski ( $< 115$  pkt.). Ogólna ocena jakości życia oraz zadowolenie ze stanu zdrowia oscylowały wokół 3 pkt. (3 = ani dobrze/ ani źle). Zarówno funkcjonowanie społeczne, jak i jakość życia (poza samooceną stanu zdrowia – pyt. 2 w badaniu 4) nie różniły się istotnie w zależności od rodzaju farmakoterapii ( $p > 0,05$ ), aczkolwiek średnia punktacja analizowanych zmiennych w grupie chorych z monoterapią była na ogół nieco wyższa – rycina 1 i tabela 4.





**Rycina 1.** Funkcjonowanie społeczne (śr. pkt. SFS) chorych w zależności od sposobu farmakoterapii w poszczególnych punktach czasowych badania ( $p > 0,05$ )

**Tabela 4.** Jakość życia (śr. pyt. 1) i zadowolenie stanu zdrowia (śr. pyt. 2) wg WHOQoL-Bref w zależności od sposobu farmakoterapii w poszczególnych punktach czasowych badania

	WHOQoL Bref*	Rodzaj leków		p
		przeciwppsychotyczny śr.: (SD)	przeciwppsychotyczny + lek przeciwddepresyjny śr.: (SD)	
Bad. 2	Pyt. 1	3,4 (0,9)	2,9 (1,0)	0,12
	Pyt. 2	3,0 (1,0)	2,7 (1,0)	0,31
Bad. 3	Pyt. 1	3,4 (1,2)	3,2 (0,9)	0,86
	Pyt. 2	3,2 (1,2)	3,0 (1,1)	0,87
Bad. 4	Pyt. 1	3,2 (1,1)	3,0 (1,1)	0,49
	Pyt. 2	3,3 (0,9)	2,5 (0,9)	0,03
Bad. 5	Pyt. 1	3,1 (1,1)	2,9 (0,8)	0,52
	Pyt. 2	3,4 (1,1)	2,9 (1,0)	0,88

## Dyskusja

W badanej grupie pacjentów, którzy leczeni byli lekami przeciwppsychotycznymi, objawy negatywne po upływie roku od zakończenia pierwszej hospitalizacji występowały u 52% osób. W kolejnych etapach choroby objawy negatywne były obecne już u ponad 60% badanych, a u znacznego odsetka występowały przez cały okres obserwacji (szczegółowe wyniki nie są pokazane w tej pracy). Uzyskane dane są zgodne z wynikami innych badań, m.in. ABC Schizophrenia Study (an der Heiden i wsp., 2016), w którym odsetek pacjentów z co najmniej jednym objawem negatywnym po ok. 5 i 11 latach od pierwszej hospitalizacji wynosił 50%, oraz CLAMORS Study, w którym wśród chorych ze średnim czasem trwania choroby wynoszącym 15 lat i otrzymujących leki przeciwppsychotyczne, w większości drugiej generacji, odsetek takich

pacjentów wynosił 60,5% (Bobes i wsp., 2010). Zasadniczo wyniki własne, a także cytowanych wyżej badań, jak również innych – starszych i najnowszych doniesień (Mäkinen i wsp., 2008; Sicras-Mainar i wsp., 2014; Patel i wsp., 2015; Sauvé i wsp., 2019) – potwierdzają, że objawy negatywne w schizofrenii od kilkunastu lat stanowią widoczny, poważny problem kliniczny i terapeutyczny.

Większość badanych przez cały okres obserwacji przyjmowała leki przeciwppsychotyczne, głównie nowej generacji. To właśnie ta grupa leków jest rekomendowana w leczeniu objawów negatywnych, ponieważ szybkie ich zastosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia tych objawów, a także zwiększa zakres możliwej do uzyskania poprawy klinicznej (Szulc i wsp., 2019b). Warunkiem jest jednak prawidłowe rozpoznanie objawów negatywnych, w tym odróżnienie ich od innych objawów schizofrenii (Galderisi i wsp., 2021b) oraz zróżnicowanie co najmniej na objawy pierwotne i wtórne. W odniesieniu do tych drugich, występujących zdecydowanie częściej niż objawy pierwotne, konieczna jest trafna identyfikacja i w miarę możliwości eliminacja ich źródeł. W tym kontekście pożądana jest m.in. optymalizacja leczenia przeciwppsychotycznego, tak aby z jednej strony skutecznie kontrolować objawy wytwórcze, a z drugiej uniknąć objawów niepożądanych w postaci sedacji, osłabionej motywacji i objawów pozapiramidowych. Ponadto istotne jest zastosowanie odpowiednio dobranych dla danej osoby oddziaływań nefarmakologicznych o charakterze wsparcia psychospołecznego oraz promowanie zdrowego stylu życia (Szulc i wsp., 2019b).

Wyniki niektórych badań sugerują, że dodanie leku przeciwddepresyjnego do leków przeciwppsychotycznych może mieć korzystny wpływ na objawy negatywne, chociażby poprzez ewentualną redukcję objawów wtórnych wynikających z obniżonego nastroju (Cerveri i wsp., 2019). W badanej grupie politerapię w postaci leku przeciwppsychotycznego w połączeniu z lekiem przeciwddepresyjnym stosowano u 23–32% pacjentów,

co potwierdza stosunkowo dużą popularność tej metody (Jarac i wsp., 2014). W przeprowadzonej analizie statystycznej nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy sposobem farmakoterapii a częstością występowania objawów negatywnych. Podobnie nie odnotowano związku pomiędzy sposobem farmakoterapii a częstością występowania objawów depresyjnych, które w dwóch ostatnich punktach czasowych obserwacji były obecne u ponad połowy pacjentów. Wyniki te zdają się potwierdzać aktualne doniesienia, które wskazują na brak jasności co do efektów farmakoterapii z dołączonym do leku przeciwpsychotycznym lekiem przeciwdepresyjnym u chorych na schizofrenię z objawami negatywnymi (Galderisi i wsp., 2021b). Wyniki mogą jednakowoż odzwierciedlać realne wskazania do stosowania leków przeciwdepresyjnych u indywidualnych pacjentów, bez których to leków stan psychiczny pacjentów byłby gorszy.

Uzyskanie remisji funkcjonalnej i stanu wyzdrowienia (ang. *recovery*) nie jest możliwe bez istotnej redukcji objawów negatywnych, gdyż stanowią one główne predyktory niskiego poziomu funkcjonowania społecznego i zawodowego, a także ze względu na fakt, że wycofanie społeczne i zmniejszone potrzeby społeczne należą do podstawowych wskaźników objawów negatywnych (Bucci i wsp., 2020; Lahera i wsp., 2019). W badanej grupie nie stwierdzono różnic w zakresie funkcjonowania społecznego i jakości życia w zależności od sposobu leczenia, co jest spójne z wynikami, które wskazują na brak związku pomiędzy sposobem leczenia a występowaniem objawów negatywnych.

## Wnioski

Analiza długoterminowej obserwacji objawów negatywnych uwzględniającej sposób leczenia schizofrenii w warunkach realnego życia nie wskazuje na istotne różnice w zakresie częstości występowania objawów negatywnych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi a grupą chorych, u których stosowano leki przeciwpsychotyczne w połączeniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Uzyskane wyniki zdają się

odzwierciedlać istniejący stan rzeczy w obszarze leczenia schizofrenii – mianowicie fakt, że zmniejszenie objawów negatywnych stanowi wyraźnie niezaspokojoną potrzebę pacjentów i ich opiekunów.

## Ograniczenia

Uzyskane wyniki powinny być interpretowane z uwzględnieniem szeregu ograniczeń badania. Po pierwsze, było to badanie obserwacyjne i sposób leczenia pacjentów nie był ukierunkowany na ocenę porównawczą efektywności w znaczeniu: monoterapia vs politerapia w odniesieniu do objawów negatywnych. Po drugie, wśród stosowanych leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych mogły znajdować się leki o różnym mechanizmie działania i różnym prawdopodobieństwie powodowania działań ubocznych, co – niezależnie od przyjętego w pracy podziału – mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki. Po trzecie, z uwagi na niewielką liczebność próby, kilkunastoletni okres obserwacji oraz kilkuletnie interwały czasowe pomiędzy poszczególnymi punktami badania nie rozpatrywano różnic uwzględniających leki pierwszej i drugiej generacji, jak również ich postaci i dawkowania. Po czwarte, oparto się na deklaracjach pacjentów i ich opiekunów i nie analizowano szczegółowo stopnia „spolegliwości” pacjentów wobec zaleceń terapeutycznych, w tym farmakoterapii (ang. *compliance*). Po piąte, w ocenie objawów negatywnych przyjęto jedynie kryterium znacznego nasilenia objawów, niezależnie od czasu ich trwania i od nasilenia objawów pozytywnych. Pomimo tych wszystkich zastrzeżeń, wydaje się jednak, że uzyskane wyniki przedstawiają realistyczny obraz codziennej praktyki w zakresie leczenia chorych na schizofrenię.

**Podziękowania:** Autorzy składają serdeczne podziękowania mgr Marii Wilkiewicz, dr Annie Smelkowskiej, mgr Renacie Przybylskiej z Zakładu Pielęgniarstwa Neurologicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu za cenną pomoc w pracach organizacyjnych dotyczących tego badania. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

1. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. Br J Psychiatry. Suppl. 1993; 22: 39–44.
2. Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copestake S. The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. Br J Psychiatry 1990;157: 853–859.
3. Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rojas J. CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in



- outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 280–286.
4. Bucci P, Mucci A, van Rossum IW, Aiello C, Arango C, Baandrup L i wsp. Persistent negative symptoms in recent-onset psychosis: Relationship to treatment response and psychosocial functioning. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020; 34: 76–86.
  5. Cerveri G, Gesi C, Mencacci C. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia: update and proposal of a clinical algorithm. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 1525–1535.
  6. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 519–534.
  7. Galderisi S, Kaiser S, Bitter I, Nordentoft M, Mucci A, Sabé M i wsp. EPA guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2021; 64(1): e21. (a)
  8. Galderisi S, Mucci A, Dollfus S, Nordentoft M, Falkai P, Kaiser S i wsp. EPA guidance on assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2021; 1864(1): e23. (b)
  9. García-Fernández L, Romero-Ferreiro V, Sánchez-Pastor L, Dompablo M, Martínez-Gras I, Espejo-Saavedra JM i wsp. Impact of negative symptoms on functioning and quality of life in first psychotic episodes of schizophrenia. *J Clin Med* 2022; 11(4): 983.
  10. Górna K, Jaracz K, Jaracz J, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Rybakowski J. Funkcjonowanie społeczne i jakość życia u chorych na schizofrenię – zależność z remisją objawową i czasem trwania choroby. *Psychiatr Pol.* 2014; 48(2): 277–88.
  11. Górna K, Jaracz K, Rybakowski F, Rybakowski J. Determinants of objective and subjective quality of life in first-time-admission schizophrenic patients in Poland: a longitudinal study. *Qual Life Res.* 2008; 17(2): 237–247.
  12. an der Heiden W, Leber A, Häfner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266(5): 387–396.
  13. Jaracz J, Tetera-Rudnicka E, Kujath D, Raczynska A, Stoszek S, Czernaś W i wsp. The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland. *Pharmacol Rep* 2014; 66(4): 613–617.
  14. Jaracz K, Górna K, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Jaracz J, Suwalska A, Rybakowski JK. Psychosocial functioning in relation to symptomatic remission: A longitudinal study of first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2015; 30(8): 907–913.
  15. Jaracz K, Górna K, Kiejda J, Rybakowski J. Prospektywna ocena wczesnego przebiegu schizofrenii u kobiet i mężczyzn po pierwszej hospitalizacji psychiatrycznej. *Psychiatr Pol* 2008; 42(1): 33–46.
  16. Jaracz K, Kalfoss M, Górna K, Baczyk G. Quality of life in Polish respondents: psychometric properties of the Polish WHOQOL-Bref. *Scand J Caring Sci* 2006; 20(3): 251–260.
  17. Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The negative symptoms of schizophrenia: category or continuum? *Psychopathology* 2011; 44(6): 345–53.
  18. Lahera G, Gálvez JL, Sánchez P, Martínez-Roig M, Pérez-Fuster JV, García-Portilla P i wsp. Functional recovery in patients with schizophrenia: recommendations from a panel of experts. *BMC Psychiatry* 2018; 18, 176.
  19. Mäkinen J, Miettinen J, Isohanni M, Koponen H. Negative symptoms in schizophrenia: a review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62(5): 334–341.
  20. Marder SR, Alphs L, Anghelescu IG, Arango C, Barnes TR, Caers I i wsp. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;150(2–3): 328–333.
  21. Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(12): 538–546.
  22. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Primary and secondary negative symptoms in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2022; 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>.
  23. Patel R, Jayatilake N, Broadbent M, Chang CK, Fokkett N, Gorrell G i wsp. Negative symptoms in schizophrenia: A study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open* 2015; 5(9): e007619.
  24. Sauvé G, Brodeur MB, Shah JL, Lepage M. The prevalence of negative symptoms across the stages of the psychosis continuum. *Harv Rev Psychiatry* 2019; 27(1): 15–32.
  25. Sicras-Mainar A, Maurino J, Ruiz-Beato E, Navarro-Artieda R. Impact of negative symptoms on healthcare resource utilization and associated costs in adult outpatients with schizophrenia: A population-based study. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 225.
  26. Siegrist K, Millier A, Amri I, Aballéa S, Toumi M. Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2015; 230(3): 860–866.
  27. Skevington S, Lotfy M. World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL. *Qual Life Res* 2004; 13(2): 299–310.
  28. Szafrński T. Skala Calgary do oceny depresji w schizofrenii. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6: 333–343.
  29. Szulc A, Samochowiec J, Gałeczki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi: standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 1. *Psychiatr Pol* 2019; 53(3): 497–524. (a)
  30. Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gałeczki P. Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi: standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2. *Psychiatr Pol* 2019; 53(3): 525–540. (b)
  31. Załuska M. Skala funkcjonowania społecznego (SFS) Birchwooda jako narzędzie oceny funkcjonowania chorych na schizofrenię. *Post Psychiatr Neurol* 1997; 6: 237–251.



## Neuroscience-based Nomenclature – a paradigm shift in the classification of psychiatric drugs

### *Nomenklatura oparta na Neuronauce – zmiana paradygmatu klasyfikacji leków psychiatrycznych*

Piotr Podwalski, Jerzy Samochowiec

Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland;  
Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

#### ABSTRACT

**Objectives.** The aim of the study was to present the general rules and limitations of the proposed new system of classification of pharmacological substances used in psychiatry, i.e. Neuroscience-based Nomenclature (NbN).

**Review of selected literature.** Current literature on NbN and its possibilities in the classification of medicinal substances was reviewed. The currently used Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification and its limitations are presented. The structure of NbN is discussed and its practical use is described. The limitations of the NbN classification were also analysed.

**Conclusions.** Based on the current literature, we can conclude that the NbN classification of psychopharmaceuticals may turn out to be a breakthrough in this field. Due to its features, it is a system that is regularly updated. Thanks to the vast amount of information and the available mobile application, the NbN classification has a chance to enter everyday clinical practice.

#### STRESZCZENIE

**Cel.** Celem pracy było przedstawienie ogólnych założeń oraz ograniczeń nowego systemu klasyfikacji substancji farmakologicznych wykorzystywanych w psychiatrii, tj. Nomenklatury opartej na Neuronauce (Neuroscience-based Nomenclature, NbN).

**Przegląd wybranego piśmiennictwa.** Dokonano przeglądu aktualnych publikacji dotyczących możliwości wykorzystania NbN w klasyfikacji substancji leczniczych. Zaprezentowano aktualnie obowiązującą klasyfikację oraz jej ograniczenia. Omówiono strukturę NbN oraz opisano jej praktyczne użycie. Przeanalizowano również ograniczenia związane z klasyfikacją NbN.

**Wnioski.** Na podstawie aktualnej literatury możemy stwierdzić, że klasyfikacja psychofarmaceutyków NbN może okazać się przełomem w tej dziedzinie. Zgodnie z założeniami NbN jest systemem regularnie aktualizowanym. Dzięki olbrzymiej ilości informacji oraz dostępnej aplikacji mobilnej klasyfikacja NbN ma szansę wejść do codziennej praktyki klinicznej.



Received: 15.02.2022  
Accepted: 09.04.2022

#### KEY WORDS:

- psychotropic drugs
- nomenclature
- neuroscience

#### SŁOWA KLUCZOWE:

- leki psychotropowe
- neuronauka
- nomenklatura

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Piotr Podwalski  
Katedra i Klinika Psychiatrii  
Pomorski Uniwersytet Medyczny  
26 Broniewskiego Str., 71-460 Szczecin, Poland  
email: [piotr.podwalski@pum.edu.pl](mailto:piotr.podwalski@pum.edu.pl)

## Introduction

In recent years, we have witnessed a great increase in the knowledge of sciences related to psychiatry. Thanks to the intensive development of neuroscience, we increasingly understand the mechanisms behind the symptoms of mental disorders. Research is being conducted to look for biomarkers of mental illness. This development is also taking place in the field of psychopharmacology. With the introduction of long-acting injectables to treat schizophrenia, we are witnessing a revolution that is changing the way we look at pharmacotherapy. New drugs with a broad spectrum of receptor activity are being introduced into clinical practice. Clinical trials of new active molecules are underway. Despite its tremendous value, this development has also caused problems. One of them is the issue of adapting pharmacological qualification systems to the most recent knowledge. At its core, the current nomenclature of pharmacological agents used in psychiatry refers directly to the clinical indications for their use. The use of names for groups of psychotropic medications, such as antidepressants, antipsychotics, or mood-stabilising drugs, directly suggests a diagnosis or clinical condition. Such nomenclature introduces a great deal of ambiguity that can lead to misunderstandings between patients and physicians, which can ultimately affect the efficacy of treatment. As the 21st century began, a consortium of international psychopharmacological organisations proposed the creation of new nomenclature, the Neuroscience-based Nomenclature (NbN). The purpose of this paper is to present the basic assumptions of NbN based on the current literature. The current literature available in the PubMed database in English was reviewed. The search terms “Neuroscience-based Nomenclature” and “NbN” were applied. This paper outlines the basic assumptions and limitations of the current classification system for substances used in psychiatry; it describes the development and structure of the NbN classification, discusses its limitations and future outlook.

## Anatomical Therapeutic Chemical classification system

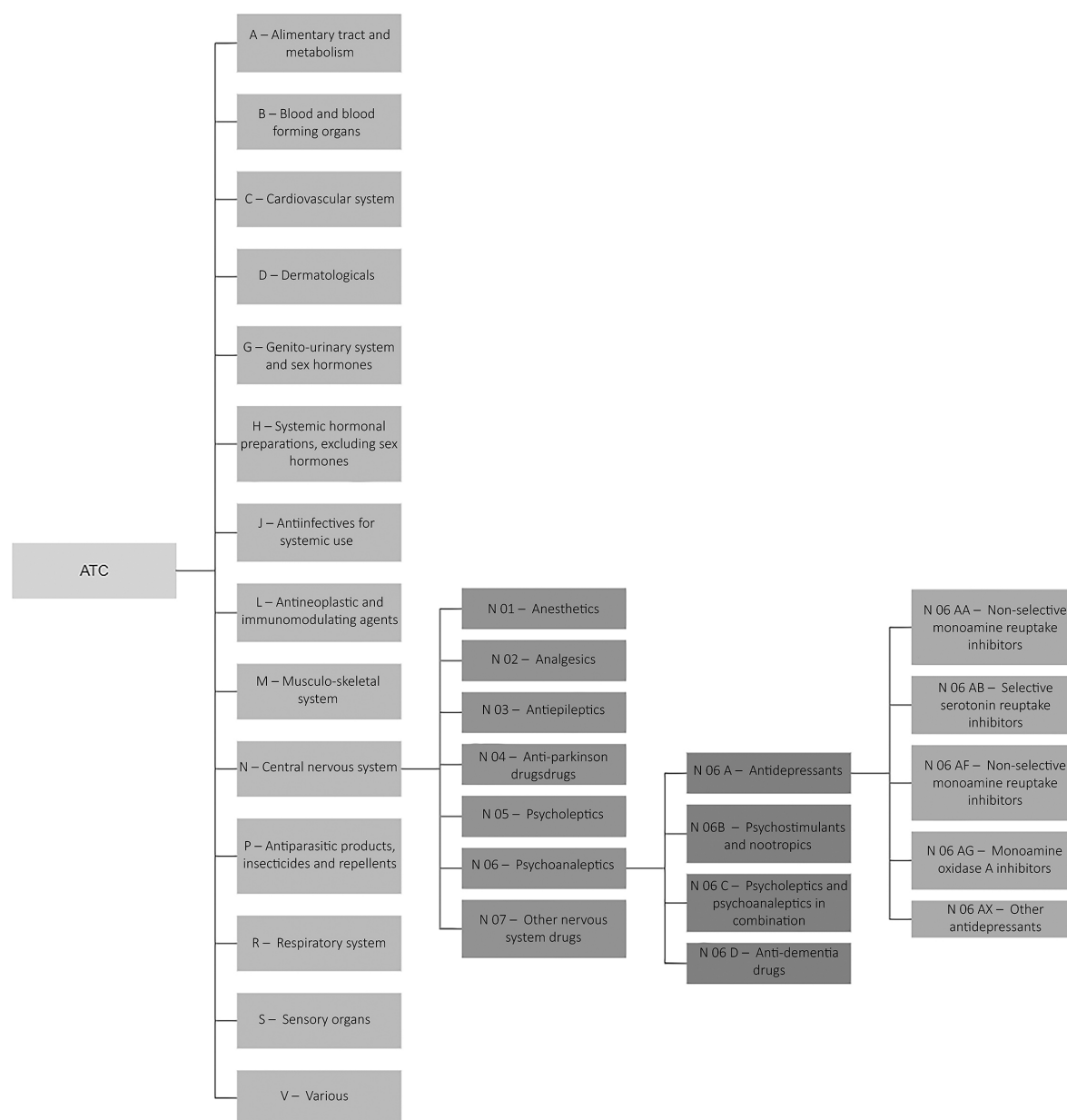
The pharmacological nomenclature currently used is based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the convention established by the Drug Utilization Research Group of the World Health Organization (WHO DURG) (WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, 2000). It was first published in 1976 and is still widely used and accepted by WHO campaigns. The purpose of introducing the ATC classification system was to strive for a unified system that would facilitate the monitoring of drug effects and the conduct of clinical trials (Rønning *et al.*, 2000). The ATC classification system is based on the division of all

pharmaceuticals in a hierarchical manner. Drugs are ranked in five classification levels. Each substance has been assigned an individual code, which is written using a sequence of 7 characters (digits and letters), i.e. LCCLCC, where the letter L corresponds to a letter and the letter C corresponds to a digit (e.g. code for sertraline: N06AB06). Psychotropic drugs used in psychiatry are classified in category N (level one relating to anatomical characteristics), corresponding to the nervous system. Another division is made on the basis of the indications for the use of the medicines. Here we can find categories, such as psycholeptics (substances that have a toning, sedative effect on the central nervous system) and psychoanaleptics (substances that have a stimulating effect on the central nervous system). The first of these categories includes antipsychotics, anxiolytics, and sleep and sedative medications. Psychoanaleptics include antidepressants, psychostimulants, and antidementia drugs. As can be observed, already the second level of the ATC classification imposes a certain way of thinking about medicinal molecules – a way specifically focused on the indication for their use. The next level of classification is related to the combination of the structure of the molecule, the indications for their use, and the mode of action of the drug. Figure 1 shows the application of the ATC classification system to antidepressants. On the one hand, as seen on the diagram, tricyclic antidepressants (TCAs) are listed based on their chemical structure and the indications for their use. On the other hand, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (separated into selective and non-selective inhibitors) are listed based on their modes of action. This category contains only five subcategories, i.e. TCAs, SSRIs, non-selective MAOIs, selective MAOs, and others. As can be seen in Figure 1, a large proportion of contemporary medications have been classified as “other antidepressants.” This makes the ATC classification very imprecise, which can cause problems in conceptualisation and in understanding the rules governing it.

The apparent simplicity of the ATC classification may seem appealing to doctors and patients, and may be seen as an asset. However, it does not provide a basis as to the pharmacological action of the molecule, which may hinder an appropriate choice. This is especially true if there is a change in therapy, polypharmacy or augmentation. Nomenclature based on indications – due to its arbitrary nature – becomes both rigid and inflexible. This also makes it difficult to use in practice.

This type of classification of pharmacological preparations often causes communication problems between the physician and the patient. This can lead to the deterioration of the therapeutic relationship. The therapeutic effects of drugs themselves are not arbitrary, rigid, or exclusive. At some point in their practice, most psychiatrists have encountered the surprise of patients when





**Figure 1.** Antidepressant drugs in the ATC classification

they are prescribed antidepressants for anxiety symptoms (Urban and Raś, 2017). The use of antipsychotic drugs to treat depression may be met with even more surprise or even resistance from the patient (Kennedy *et al.*, 2016). The problem becomes especially apparent with dose-dependent drugs. A good example is quetiapine, where the receptor effect changes with the amount of substance taken. In low doses, it exhibits mainly sedative effects, in moderate doses – antidepressant effects, and in high doses – it exhibits antiproliferative effects. Using the current classification, we are unable to clearly classify quetiapine into one category (Prieto *et al.*, 2010). This increases patients' concerns about their health, but can also cause them to doubt the competence of the doctor

prescribing such substances, despite having been used as prescribed. The discrepancy between clinical conditions and indication-based nomenclature can lead to poorer cooperation and lower patient adherence (Unterecker, 2020). Despite the correct (in line with guidelines) use of medicines in various diseases and mental disorders, by having names that do not correspond to the disorder being treated, medicines can raise a number of doubts in patients.

The current classification system for pharmacological substances has not been updated systematically for about sixty years. This may seem surprising, especially in the context of tremendous advances in understanding pharmacotherapy and a number of changes in clinical

recommendations. The backbone of the entire system is based on concepts and understandings established on the basis of knowledge from the 1960s. This is all the more surprising when one contrasts the ACT classification system with the diagnostic classifications used at the time (DSM III, ICD-6). For this reason, preparations that are no longer used (e.g. zimeldine) are listed, further reducing its readability and clarity (Carlsson, 2001). Most of the drugs in the antidepressant category were included in this category because other effects of these drugs, such as anti-anxiety effects, were unknown at that stage of the development of the ATC classification system. The introduction of new groups of drugs required the creation of creative names, such as “antipsychotics” or “second-generation antipsychotics.” These names only reflect the chronology of the introduction of the molecules into therapeutic use, not their pharmacological properties. They may also serve to increase the marketing success of pharmaceutical companies by creating a sales strategy based on the novelty of the product, but this does not provide any relevant information for the clinician. Commercial institutions also began to create new nomenclatures as new drugs were introduced to the market. These names are often characterised by low specificity, e.g. the abbreviation SNRI may suggest an action in the form of selective reuptake of norepinephrine (analogous to the SSRI abbreviation), while in fact, the name indicates an action of serotonin-norepinephrine reuptake inhibition (Harvey *et al.*, 2000).

### Neuroscience-based Nomenclature – a new approach

Discussions regarding the need to change the structure of the classification of drugs used in psychiatry and the basis on which the classification should be based have been held for many years. At the beginning of the 21st century, a consortium began to form with the main task of exploring the possibilities and ways to improve the currently used nomenclature in psychopharmacology. This group was eventually formed in 2008 as the taskforce for new psychotropic nomenclature. It included five leading pharmacology organisations, i.e. The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), the International College of Neuropsychopharmacology (CINP), and the International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) (Uchida, 2018). They laid the groundwork for a new nomenclature of drugs used in psychiatry. The first assumption was that it would be based on contemporary scientific reports. Given the major advances in neuroscience, it seems crucial to maintain consistent and up-to-date recommendations and to use this knowledge in the development of

psychopharmacological nomenclature. With this comes the utilitarian aspect of entire classification systems. These must be helpful when clinicians are making therapeutic decisions. As indicated earlier, the current rules for the naming of pharmacological preparations can hinder everyday medical practice, so the aim and expectation for NbN is the clarity and ease of use. We are confident that future developments in basic science will enable us to use new molecules to treat our patients. One must therefore assume that the classification of psychotropic drugs will be flexible and will naturally “accept” new substances. No less important purpose of using NbN is its educational aspect. Due to the vast amount of chemicals used in psychiatry, it is important to create a classification method that is understandable to those beginning to work in this field (Zohar *et al.*, 2015).

### Use of the NbN classification

The NbN classification is a living classification, subject to a process of constant updating. The NbN-2r (Neuroscience-based Nomenclature second edition revised) is now available. This nomenclature is based on two pillars, i.e. pharmacology (10 pharmacological properties relating to neurobiology are presented in Table 1. and mode of action (these are presented in Table 2).

**Table 1.** Pharmacological domains according to the NbN classification

Pharmacological domains according to the NbN classification
1. Acetylcholine
2. Dopamine
3. GABA
4. Glutamine
5. Histamine
6. Melatonin
7. Norepinephrine
8. Opioids
9. Orexin
10. Serotonin

**Table 2.** Modes of action of molecules according to the NbN classification

Modes of action of molecules according to the NbN classification
1. Enzyme inhibitor
2. Enzyme modulator
3. Ion channel blocker
4. Neurotransmitters releaser
5. Positive allosteric modulator
6. Receptor agonist
7. Receptor antagonist
8. Receptor partial agonist
9. Reuptake inhibitor

Within this classification system, there are also four additional planes, which contain various valuable information regarding adverse effects (based on evidence-based medicine and clinical trials), indications (which contain official recommendations from internationally recognised institutions, e.g. the Food and Drug Administration for the U.S. and the European Medicines Agency for Europe), neurobiology (which summarises information from current studies in animal and human populations), and additional practical notes (in which the authors provide basic information on drug metabolism, main interactions and particularly important information). This data is updated regularly. In addition, the classification includes information regarding the safety of the selected preparation during pregnancy. Additional classification parameters are shown in Table 3.

This is how 130 molecules used in psychopharmacology were structured. Very characteristic of the NbN classification is that some molecules have been identified as multimodal, meaning that they have more than one mode of action. By design, this classification creates approximately 60 different subgroups of psychotropic substances as opposed to the several categories currently used (according to ATC nomenclature) (Zohar and Kasper, 2016). Figure 2 shows the NbN classification information for quetiapine.

**Table 3.** Additional dimensions of NbN

#### Additional dimensions of NbN

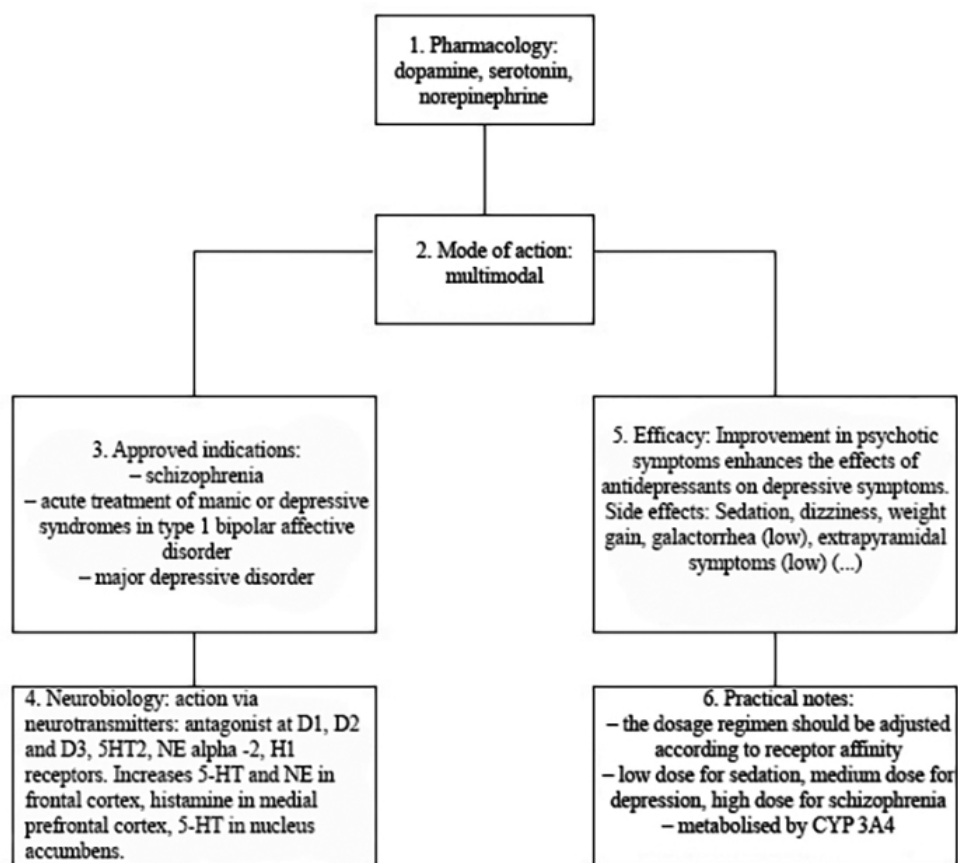
**Approved indications** – these are based on decisions by various international bodies (e.g. Food and Drug Administration)

**Efficacy and side effects** – the known evidence-based effects of treatment with a substance are described here; many of them also have the most common side effects described

**Practical notes** – valuable clinical information based on the vast experience of the NbN development team and data available in the literature

**Neurobiological data** – the current state of neurobiological knowledge about the substance in question

Neuroscience-based Nomenclature caters to the modern age – a mobile app was launched in 2014 and is available free of charge. It is a powerful tool with a huge amount of information available at a glance. Substances can be searched for by using the name of the active substance or the trade name. It is also possible to search by indication of use or mode of action of the substance. An additional advantage of this database is the option to combine search criteria, e.g. searching for indications for the treatment of a specific disorder with a simultaneous search for the mode of action that such a drug would exhibit. Using the new Neuroscience-based Nomenclature gives a much broader picture and adds to the knowledge



**Figure 2.** Informations based in NbN on quetiapine

of the treatment used. This has elemental value in clinical terms, but also in educational terms. When we use NbN in the context of antipsychotic drugs, we receive information about whether we are dealing with a D<sub>2</sub> receptor antagonist, a D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist, a partial dopamine agonist, or another receptor mechanism (Siafis *et al.*, 2021).

## Discussion

The proposed NbN classification of drugs used in psychiatry appears to meet expectations. It addresses the needs that have emerged with the development of neuroscience. It is based on reports of modern science. By justifying its criteria primarily on the basis of pharmacological mechanisms, it increases its universality and up-to-dateness (Wilson, 2018). When ATC-compliant nomenclature was used, ambiguity caused a lot of trouble, leading to misunderstandings when explaining the reasons for prescribing substances. In the case of NbN, this problem seems to be no longer valid. This will make it easier to give information to the patient and to carry out psycho-education. Perhaps, in addition to its educational value, it will also have the effect of improving the therapeutic relationship and thus improving the patient's cooperation. The greater amount of data contained in the NbN will further facilitate sound therapeutic decision-making and increase knowledge of the substance being used. Another huge advantage of the new classification system is that it is upgradeable. NbN is an open structure and provides space for pharmacological substances yet to be discovered and incorporated into clinical practice in the future. It also has room for a new mode of action and elements of psychopharmacology that are not yet understood. The NbN classification is available free of charge, which encourages its use, and apps to help with its use are regularly updated (Zohar and Kasper, 2016).

The presented classification also has its limitations. First, clearly not all modes of drug action are definitively understood. Often pharmacological data are incomplete; yet, the substance is used in clinical management. This is due to the evolutionary nature of shaping knowledge. Rarely does a psychotropic substance gain acceptance by clinicians only after all knowledge and information about it have been finally established. The Neuroscience-based Nomenclature is by design an open system, with one of its goals being to evolve in parallel with the evolution of neuroscience. It is also consistent with current therapeutic strategies. NbN is more a reflection of contemporary knowledge than a creation of new quality. Second, due to the novelty of the proposed system, the knowledge contained therein is not yet complete. It needs further work and expansion. It is important that the authors of the NbN classification encourage

the sharing of information and the co-creation of the system. Moreover, indications for use are based on the criteria from several international or national organisations (e.g. the FDA in the United States). They may be out of date in some countries. Perhaps the participation of supranational organisations, such as WHO, could solve this problem. The current classification does not include plant preparations that can be used for medicinal purposes. Tang *et al.* argue for the inclusion of some remedies used in Chinese medicine in the Neuroscience-based Nomenclature and propose specific nomenclature for them and assigning them to different psychopharmacological mechanisms (Tang *et al.*, 2019). The Neuroscience-based Nomenclature does not include information on dosage and drug administration. However, this is a deliberate move. This information varies widely within the health care systems of different countries. Currently, it is impossible to create one consistent system that contains such information.

The NbN has the potential to replace the currently used nomenclature. It seems that the key to this process will be the acceptance first of the scientific community and in the long run of the practising physicians. This requires the preparation of implementation strategies and educational programmes. This process is already being actively promoted through presentations of news on NbN at international mental health congresses. An important part of this process is the acceptance of the use of NbN by leading professional journals, an example of which is "European Psychiatry" (Gorwood *et al.*, 2017). Psychiatry is becoming a precise, multidisciplinary scientific field in which pharmacology plays an important role. It leads to improved functioning and better control of patients' psychopathology. The use of NbN can significantly improve the suitability of the pharmacotherapy used. Based on continuously updated EBM data, it is possible to treat much more safely (Blier *et al.*, 2017). Neuroscience-based Nomenclature is also open to patients. Work is currently underway to develop an app specifically for them. The information contained therein will be tailored to those without medical training. As we know, psycho-education is one of the pillars of therapy. Without adequate patient preparation, the cooperation and therapeutic relationship can be very weak. This is especially important in psychiatry which places the well-being of the individual at the centre of its concern. The versatility of the phone app meets the needs of the growing trend of e-psychiatry. This makes the Neuroscience-based Nomenclature utilitarian and living. This also shows its great strength and broad perspectives. The coming generations are growing up in a digitised world, inextricably linked to mobile apps (Kickbusch *et al.*, 2021). Such a big change cannot happen overnight. The implementation process, which will be ongoing, will allow the nomenclature to be evaluated on an ongoing basis. ■



## Wstęp

W ostatnich latach jesteśmy świadkami wielkiego wzrostu wiedzy w zakresie nauk związanych z psychiatrią. Dzięki intensywnemu rozwojowi neuronauk coraz lepiej rozumiemy mechanizmy stojące za objawami zaburzeń psychicznych. Prowadzone są badania, których celem jest poszukiwanie biomarkerów chorób psychicznych. Rozwój ten dokonuje się również w dziedzinie psychofarmakologii. Na naszych oczach, poprzez wprowadzenie leków pod postacią iniekcji długodziałających w leczeniu schizofrenii, dokonuje się rewolucja zmieniająca sposób patrzenia na farmakoterapię. Do praktyki klinicznej włączane są nowe leki o szerokim spektrum działania receptorowego. Prowadzone są badania kliniczne nad nowymi aktywnymi cząsteczkami. Mimo swojej olbrzymiej wartości rozwój ten przysporzył również problemy. Jednym z nich jest kwestia adaptacji farmakologicznych systemów kwalifikacyjnych do najświeższej wiedzy. Aktualnie stosowana nomenklatura środków farmakologicznych stosowanych w psychiatrii w swojej podstawie bezpośrednio nawiązuje do klinicznych wskazań ich stosowania. Używanie nazw grup leków psychotropowych, np. leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne czy normotymiczne, w sposób bezpośredni sugeruje rozpoznanie lub stan kliniczny. Nomenklatura taka wprowadza wiele niejednoznaczności, które mogą prowadzić do nieporozumień na linii pacjent-lekarz, co w efekcie może wpływać na efektywność leczenia. Wraz z początkiem XXI wieku konsorcjum składające się z międzynarodowych organizacji psychofarmakologicznych zaproponowało stworzenie nowej nomenklatury – Nomenklatury opartej na Neuronauce (*Neuroscience-based Nomenclature*, NbN). Celem niniejszego opracowania jest zaprezentowanie podstawowych założeń NbN na podstawie aktualnej literatury. Przeprowadzono przegląd aktualnej literatury dostępnej w bazie danych PubMed w języku angielskim. Wyszukiwano hasła „*Neuroscience based Nomenclature*” oraz „NbN”. W niniejszej pracy przedstawiliśmy podstawowe założenia i ograniczenia aktualnie obowiązującego systemu klasyfikacyjnego substancji wykorzystywanych w psychiatrii, opisaliśmy rozwój oraz strukturę klasyfikacji NbN, omówiliśmy również jej ograniczenia oraz perspektywy.

## Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Aktualnie stosowane mianownictwo farmakologiczne opiera się na systemie klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ang. *anatomical therapeutic chemical classification system*, ATC) oraz konwencji ustanowionej przez Grupę Badawczą ds. Utylizacji Leków WHO (ang. Drug Utilization Research Group World Health Organization, DURG WHO), (WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, 2000). Po raz pierwszy

została ona opublikowana w 1976 roku i jest w dalszym ciągu szeroko stosowana i akceptowana przez agendy Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO). Celem wprowadzenia klasyfikacji ATC była unifikacja systemu, która ułatwiłaby monitorowanie działania leków oraz prowadzenie badań klinicznych (Rønning *et al.*, 2000). Klasyfikacja ATC opiera się na podziale wszystkich farmaceutyków w sposób hierarchiczny. Leki uszeregowane są w pięciu poziomach klasyfikacji. Każdej substancji nadany został indywidualny kod, który zapisywany jest przy pomocy ciągu 7 znaków, cyfr i liter w postaci: LCCLCC, gdzie litera L odpowiada literze, natomiast litera C – cyfrze (np. kod sertraliny: N06AB06). Leki psychotropowe stosowane w psychiatrii zostały zaklasyfikowane do kategorii N (poziom pierwszy odnoszący się do charakterystyki anatomicznej) – odpowiadające układowi nerwowemu. Kolejny podział opiera się już na wskazaniach do stosowania leków. Możemy tutaj znaleźć takie kategorie, jak psycholeptyki (czyli substancje, które mają efekt tonizujący, sedatywny na ośrodkowy układ nerwowy) oraz psychoanaleptyki (czyli substancje, które mają efekt pobudzający na ośrodkowy układ nerwowy). Do pierwszej z tych kategorii należą leki przeciwpsychotyczne, anksjolityki oraz leki nasenne i uspokajające. Do psychoanaleptyków należą leki przeciwdepresyjne, psychostymulanty oraz leki przeciwdementyjne. Jak widać, już drugi poziom klasyfikacji ATC narzuca pewien sposób myślenia o cząsteczkach leczniczych – sposób konkretnie skupiony na wskazaniu do ich stosowania. Kolejny poziom klasyfikacji związany jest z kombinacją struktury cząsteczki, wskazań do ich stosowania oraz mechanizmu działania leku. Na rycinie 1 przedstawiono zastosowanie klasyfikacji ATC w przypadku leków przeciwdepresyjnych. Z jednej strony, jak widać na tym diagramie, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) wyszczególnione zostały na podstawie ich budowy chemicznej oraz wskazania do ich stosowania. Z drugiej strony selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) lub inhibitory monoaminooksydazy (iMOA) (rozdzielono je na inhibitory selektywne i nieselektywne) zostały wyszczególnione na podstawie mechanizmów działania. Kategoria ta zawiera tylko pięć podkategorii, tj. TLPD, SSRI, nieselektywne iMAO, selektywne iMAO oraz inne. Jak widać na rycinie 1, duża część współcześnie stosowanych leków została zaklasyfikowana do kategorii „innych leków przeciwdepresyjnych”. Czyni to klasyfikację ATC bardzo nieprecyzyjną. Może to powodować problem w konceptualizacji oraz zrozumieniu zasad nią rządzących.

Pozorna łatwość klasyfikacji ATC może wydawać się atrakcyjna dla lekarzy oraz pacjentów, może być traktowana jako jej atut. Nie daje ona jednak oparcia w podstawie farmakologicznego działania cząsteczki, co może utrudniać odpowiedni wybór. Jest to szczególnie istotne w przypadku zmiany terapii, polipragmazji czy

augmentacji. Nomenklatura oparta na wskazaniach – ze względu na swój arbitralny charakter – staje się sztywna i nieelastyczna. Przez to też jest trudna w praktycznym zastosowaniu.

Taki rodzaj klasyfikacji preparatów farmakologicznych często powoduje problemy komunikacyjne między lekarzem a pacjentem. Może to doprowadzić do pogorszenia się przymierza terapeutycznego. Samo działanie terapeutyczne leków nie jest arbitralne, sztywne i wyłączone. Większość psychiatrów w swojej praktyce napotkała kiedyś zdziwienie pacjentów w sytuacji, kiedy z powodu objawów lękowych zalecili pacjentom leki przeciwdepresyjne (Urban i Raś, 2017). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w celu leczenia depresji może spotkać się z jeszcze większym zdziwieniem lub nawet oporem u pacjenta (Kennedy *et al.*, 2016). Problem staje się szczególnie widoczny w przypadku leków, których działanie zależne jest od dawki. Dobry przykład stanowi kwetiapina, której działanie receptorowe zmienia się wraz ze wzrostem ilości przyjętej substancji. W niskich dawkach wykazuje działanie głównie uspokajające, w dawkach pośrednich przeciwdepresyjne, a w wysokich dawkach działanie przeciwwytórcze. Używając aktualnej klasyfikacji, nie jesteśmy w stanie jednoznacznie dopasować kwetiapiny do jednej kategorii (Prieto *et al.*, 2010). Powoduje to wzrost obaw o swoje zdrowie u pacjentów, ale może też powodować zwątpienie w kompetencje lekarza ordynującego takie substancje, mimo zastosowania zgodnie z zaleceniami. Rozbieżność między stanem klinicznym a nazewnictwem opartym na wskazaniach może doprowadzić do pogorszenia współpracy i obniżyć poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (Unterecker, 2020). Mimo prawidłowego (zgodnego z wytycznymi) stosowania leków w różnych chorobach i zaburzeniach psychicznych, przez to, że nazwy nie odpowiadają leczonemu zaburzeniu, leki mogą budzić szereg wątpliwości u pacjentów.

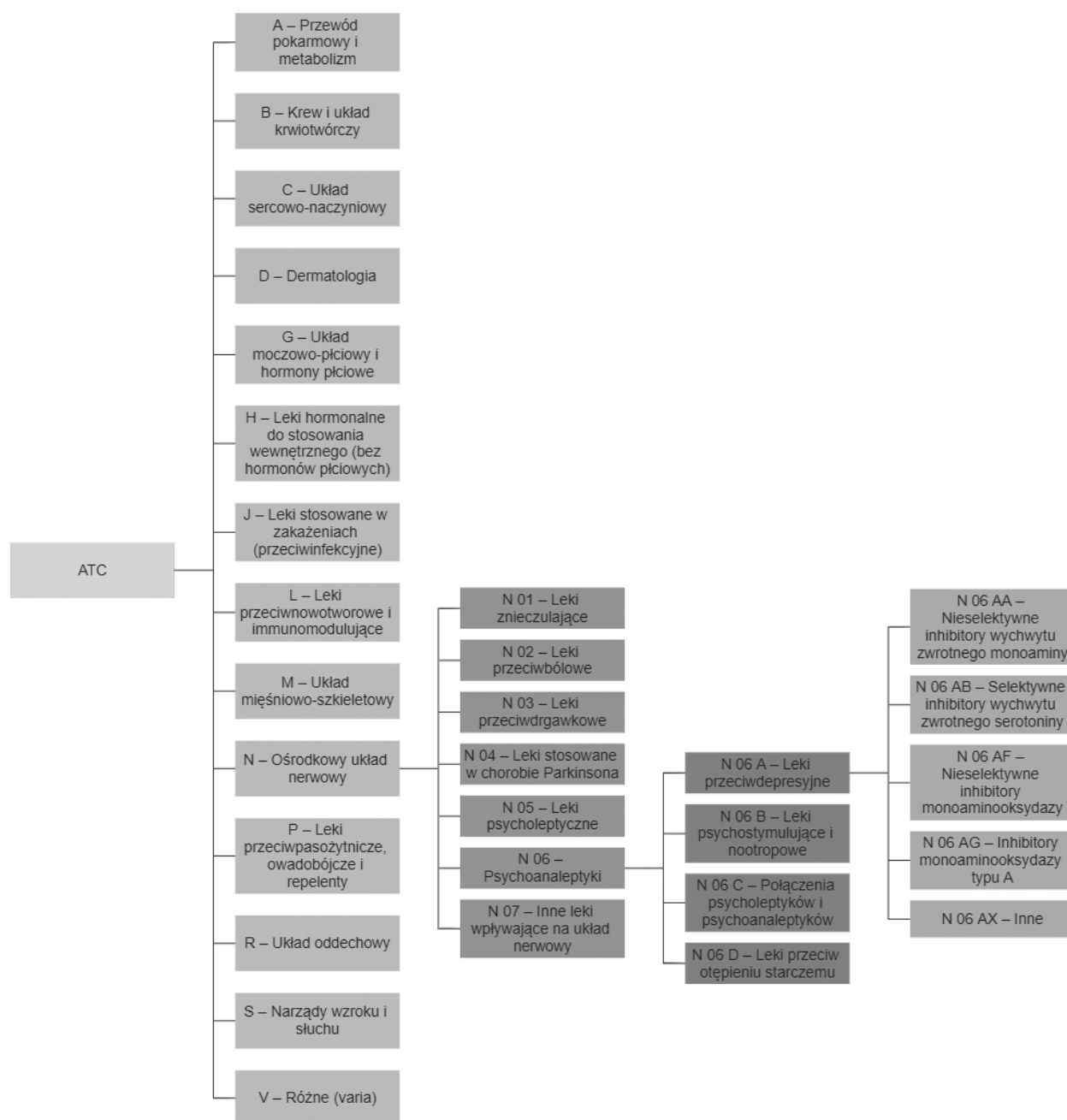
Aktualny system klasyfikacji substancji farmakologicznych nie był aktualizowany w sposób systematyczny od około sześćdziesięciu lat. Może to wydawać się zaskakujące, zwłaszcza w kontekście olbrzymiego postępu w rozumieniu farmakoterapii oraz szeregu zmian rekomendacji klinicznych. Szkielet całego systemu opiera się na koncepcjach i rozumieniu opartych na wiedzy z lat 60. ubiegłego wieku. Tym bardziej jest to zaskakujące, jeśli zestawimy klasyfikację ACT z klasyfikacjami diagnostycznymi stosowanymi w tamtym okresie (DSM III, ICD-6). Z tego też powodu widnieją w niej preparaty już niestosowane (np. zymeldyna), co dodatkowo zmniejsza jej czytelność i przejrzystość (Carlsson, 2001). Większość leków z kategorii leków przeciwdepresyjnych została do niej zakwalifikowana, ponieważ na tym etapie powstawania klasyfikacji ATC nieznane były inne działania tych leków, np. działanie przeciwłękowe. Wprowadzanie na rynek nowych grup leków wymagało tworzenia kreatywnych nazw, jak np. „leki przeciwpsychotyczne” lub „leki

psychotyczne drugiej generacji”. Nazwy te odzwierciedlają tylko chronologię wprowadzania cząsteczek do leczenia, a nie ich właściwości farmakologiczne. Mogą one służyć również zwiększeniu sukcesów marketingowych firm farmaceutycznych poprzez tworzenie strategii sprzedaży opartej na epatowaniu nowością, co nie wnosi jednak żadnej istotnej informacji dla klinicysty. Komercyjne instytucje zaczęły też tworzyć nowe nazewnictwo wraz z wprowadzaniem nowych leków na rynek. Często nazwy te charakteryzują się niską specyficznością, np. skrót SNRI może sugerować działanie pod postacią selektywnego wychwytu noradrenaliny (analogicznie do skrótu SSRI), gdy tymczasem w rzeczywistości pod tą nazwą kryje się działanie polegające na inhibicji wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (Harvey *et al.*, 2000).

---

### Nomenklatura oparta na neuronauce – nowe podejście

Dyskusje dotyczące potrzeby zmiany struktury klasyfikacji leków wykorzystywanych w psychiatrii oraz podstaw, na których klasyfikacja powinna się opierać, toczyły się od wielu lat. Z początkiem XXI wieku zaczęło się formować konsorcjum, którego głównym zadaniem było zbadanie możliwości i sposobów poprawy aktualnie stosowanego nazewnictwa w psychofarmakologii. Grupa ta uformowała się ostatecznie w 2008 roku jako zespół do spraw nomenklatury leków psychotropowych. W jej skład wchodziło pięć wiodących organizacji farmakologicznych: Amerykańskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (American College of Neuropsychopharmacology, ACNP), Europejskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP), Azjatyckie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (Asian College of Neuropsychopharmacology, AsCNP), Międzynarodowe Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (International College of Neuropsychopharmacology, CINP) oraz Międzynarodowa Unia Farmakologii Podstawowej i Klinicznej (International Union of Basic and Clinical Pharmacology, IUPHAR), (Uchida, 2018). Stworzyły one założenia nowej nomenklatury leków stosowanych w psychiatrii. Pierwszym założeniem było to, że będzie opierała się ona na współczesnych doniesieniach naukowych. Ze względu na znaczne przyspieszenie w obrębie rozwoju neuronauk kluczowym wydaje się utrzymanie spójnych i aktualnych zaleceń oraz wykorzystanie tej wiedzy w tworzeniu mianownictwa psychofarmakologicznego. Z tym wiąże się użyteczna płaszczyzna całych systemów klasyfikacyjnych. Muszą one być pomocne podczas podejmowania decyzji terapeutycznych przez klinicystów. Jak wskazywano wcześniej, aktualnie stosowane zasady nazewnictwa preparatów farmakologicznych mogą utrudniać codzienną praktykę medyczną, dlatego też celem i oczekiwaniem w stosunku do NbN jest klarowność oraz łatwość zastosowania.



**Rycina 1.** Miejsce leków przeciwdepresyjnych w klasyfikacji leków ATC

Jesteśmy przekonani, że dzięki rozwojowi w obrębie nauk podstawowych w przyszłości będziemy mieli możliwość stosowania nowych cząsteczek w procesie leczenia naszych pacjentów. Trzeba zatem przyjąć założenie, że klasyfikacja leków psychotropowych będzie elastyczna i w sposób naturalny „przyjmie” nowe substancje. Nie mniej istotnym celem zastosowania NbN jest jej aspekt edukacyjny. Ze względu na olbrzymią ilość substancji chemicznych używanych w psychiatrii istotne jest stworzenie metody klasyfikacji zrozumiałej dla osób rozpoczynających pracę w tej dziedzinie (Zohar *et al.*, 2015).

### Wykorzystanie klasyfikacji NbN

Klasyfikacja NbN jest klasyfikacją żywą, podlegającą procesowi stałej aktualizacji. W chwili obecnej dostępna jest wersja NbN-2r (Neuroscience-based Nomenclature second edition revised). Nomenklatura ta oparta jest na dwóch filarach: farmakologii (10 właściwości farmakologicznych odnoszących się do neurobiologii zostało zaprezentowanych w tabeli 1) oraz mechanizmie działania (zostały one zaprezentowane w tabeli 2).



**Tabela 1.** Właściwości farmakologiczne zgodnie z klasyfikacją NbN

Właściwości farmakologiczne zgodnie z klasyfikacją NbN
1. Acetylcholina
2. Dopamina
3. GABA
4. Glutamina
5. Histamina
6. Melatonina
7. Norepinefryna
8. Opioidy
9. Oreksyna
10. Serotonina

**Tabela 2.** Mechanizmy działania cząsteczek zgodnie z klasyfikacją NbN

Mechanizmy działania cząsteczek zgodnie z klasyfikacją NbN
1. Inhibitor enzymu
2. Modulator enzymu
3. Bloker kanału jonowego
4. Uwalniacz neurotransmiterów
5. Pozytywny modulator allosteryczny
6. Agonista receptorowy
7. Antagonista receptorowy
8. Częściowy agonista receptorowy
9. Inhibitor wychwytu zwrotnego

W obrębie tego systemu klasyfikacji dostępne są również dodatkowe cztery wymiary, w których zawarte są różne wartościowe informacje dotyczące działań niepożądanych (na podstawie danych opartych na dowodach [ang. *evidence based medicine*] oraz z przeprowadzonych prób klinicznych), wskazań do stosowania (zawarte są tutaj oficjalne rekomendacje uznanych międzynarodowych instytucji, np. Food and Drug Administration w przypadku zaleceń amerykańskich czy European Medicines Agency w przypadku Europy), neurobiologii (w której podsumowane są skrótowo informacje z aktualnych badań przeprowadzonych na populacjach zwierząt oraz ludzi) oraz dodatkowe praktyczne wskazówki (w której to części autorzy zamieścili podstawowe informacje na temat metabolizmu leków, głównych interakcji oraz informacji szczególnie ważnych). Dane te są aktualizowane na bieżąco. Dodatkowo w klasyfikacji zawarte są informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wybranego preparatu w ciąży. Dodatkowe wymiary klasyfikacyjne zostały przedstawione w tabeli 3.

W taki sposób usystematyzowano 130 cząsteczek używanych w psychofarmakologii. Bardzo charakterystyczne dla klasyfikacji NbN jest to, że niektóre cząsteczki zostały określone jako multimodalne, co oznacza, że charakteryzują się więcej niż jednym mechanizmem działania. Ze względu na swoje założenia klasyfikacja ta tworzy około 60 różnych podgrup substancji psychotropowych w przeciwieństwie do aktualnie używanych (według

nomenklatury ATC) kilku kategorii (Zohar i Kasper, 2016). Na rycinie 2 przedstawiono informacje zawarte w klasyfikacji NbN dotyczące kwetiapiny.

Nomenklatura oparta na Neuronauce wychodzi na przeciw współczesności – w 2014 roku uruchomiono mobilną aplikację, która jest dostępna nieodpłatnie. Jest to potężne narzędzie zawierające olbrzymią ilość informacji dostępnych natychmiastowo. Wyszukiwanie substancji może odbywać się przy użyciu nazwy substancji czynnej lub handlowej. Możliwe jest również wyszukiwanie na podstawie wskazań do stosowania lub mechanizmu działania substancji. Dodatkowym atutem tej bazy danych jest możliwość łączenia kryteriów wyszukiwania, np. wyszukiwanie wskazań do leczenia konkretnego zaburzenia z jednoczesnym wyszukiwaniem mechanizmu działania, który taki lek miałby wykazywać. Stosowanie nowej nomenklatury NbN daje dużo szerszy obraz oraz powiększa wiedzę o stosowanym leczeniu. Ma to wartość elementarną w zakresie klinicznym, ale również dydaktycznym. Stosując NbN w kontekście leków przeciwpsychotycznych, otrzymujemy informację o tym, czy mamy do czynienia z antagonistą receptora  $D_2$ , antagonistą receptorów  $D_2$  i  $5-HT_{2A}$ , częściowym agonistą dopaminy czy innym mechanizmem receptorowym (Siafis et al., 2021).

**Tabela 3.** Dodatkowe wymiary klasyfikacyjne zawarte w NbN

Dodatkowe wymiary klasyfikacyjne zawarte w NbN
<b>Zatwierdzone wskazania</b> – oparte są one na decyzjach różnych międzynarodowych organów (np. Food and Drug Administration).
<b>Skuteczność i działania niepożądane</b> – opisane są tutaj znane, oparte na dowodach efekty leczenia daną substancją. Przy wielu z nich również opisane są najczęstsze działania niepożądane.
<b>Wskazówki praktyczne</b> – cenne informacje kliniczne oparte na olbrzymim doświadczeniu zespołu tworzącego NbN oraz danych dostępnych w literaturze.
<b>Dane neurobiologiczne</b> – aktualny stan wiedzy neurobiologicznej na temat omawianej substancji.

## Dyskusja

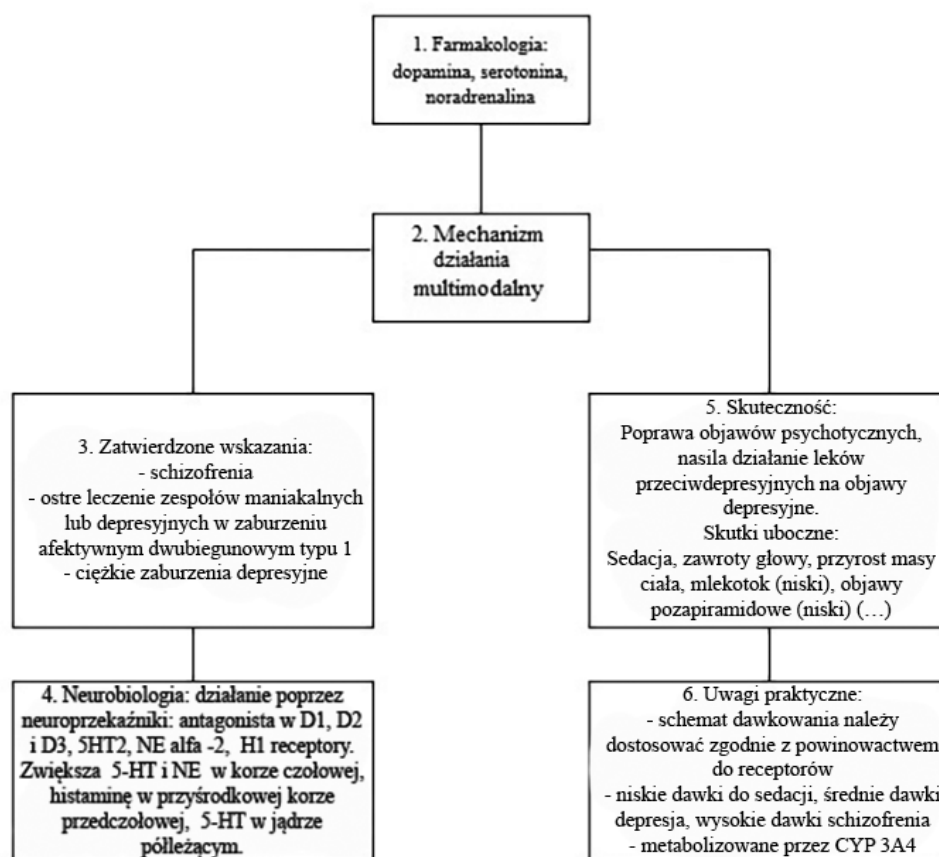
Wydaje się, że zaproponowana klasyfikacja leków stosowanych w psychiatrii NbN spełnia stawiane oczekiwania. Odpowiada ona na potrzeby, które pojawiły się wraz z rozwojem neuronauk. Opiera się na doniesieniach współczesnej nauki. Uzasadniając swoje kryteria głównie na podstawie mechanizmów farmakologicznych, zwiększa swoją uniwersalność i aktualność (Wilson, 2018). W przypadku stosowania nazewnictwa zgodnego z ATC dużo kłopotów powodowała niejednoznaczność, co prowadziło do nieporozumień przy wyjaśnianiu przyczyn ordynowania substancji. W przypadku NbN problem ten wydaje się już nieaktualny. Ułatwi to przekazywanie informacji pacjentowi oraz przeprowadzenie psychoedukacji. Być może, poza wartością edukacyjną, będzie to



miało również wpływ na poprawę relacji terapeutycznej, a przez to na poprawę współpracy z pacjentem. Większa ilość danych zawartych w NbN dodatkowo ułatwi podjęcie słusznej decyzji terapeutycznej oraz zwiększy wiedzę o stosowanej substancji. Kolejną olbrzymią zaletą nowego systemu klasyfikacyjnego jest jego podatność na aktualizację. NbN jest strukturą otwartą i zawiera w sobie przestrzeń na substancje farmakologiczne, które dopiero zostaną odkryte i włączone do praktyki klinicznej w przyszłości. Jest w niej również miejsce na nowe mechanizmy działania oraz elementy psychofarmakologii, które jeszcze nie są poznane. Klasyfikacja NbN udostępniona jest nieodpłatnie, co zachęca do stosowania, a aplikacje pomocne przy jej używaniu są regularnie aktualizowane (Zohar i Kasper, 2016).

Zaprezentowana klasyfikacja ma również swoje ograniczenia. Po pierwsze, jasne jest, że nie wszystkie mechanizmy działania leków są ostatecznie poznane. Często dane farmakologiczne są niepełne, a mimo to substancję wykorzystuje się w postępowaniu klinicznym. Jest to spowodowane ewolucyjnym charakterem kształtowania się wiedzy. Rzadko zdarza się, że substancja psychotropowa zyskuje akceptację klinicystów dopiero po ostatecznym ugruntowaniu wiedzy i zebraniu wszelkich informacji na jej temat. Nomenklatura NbN jest z założenia systemem

otwartym, którego jednym z celów jest ewolucja przebiegająca równolegle do ewolucji neuronauki. Po pierwsze jest to też zgodne z aktualnymi strategiami terapeutycznymi. NbN jest bardziej odzwierciedleniem współczesnej wiedzy niż tworzeniem nowej jakości. Po drugie ze względu na nowość zaproponowanego systemu, wiedza w nim zawarta nie jest jeszcze pełna. Wymaga dalszej pracy oraz poszerzania go. Istotne jest to, że autorzy klasyfikacji NbN zachęcają do dzielenia się informacjami oraz do współtworzenia systemu. Co więcej, wskazania do stosowania opierają się na kryteriach kilku międzynarodowych lub państwowych organizacji (np. w Stanach Zjednoczonych FDA). Mogą one być nieaktualne w niektórych krajach. Być może udział organizacji ponadnarodowych, takich jak WHO, mógłby rozwiązać ten problem. Aktualna klasyfikacja nie uwzględnia preparatów roślinnych, które mogą być wykorzystywane w lecnictwie. Tang i wsp. postulują włączenie niektórych środków stosowanych w medycynie chińskiej do nomenklatury NbN i proponują dla nich szczególne nazewnictwo oraz przyporządkowanie ich do różnych mechanizmów psychofarmakologicznych (Tang *et al.*, 2019). Nomenklatura NbN nie zawiera informacji dotyczących dawkowania oraz sposobu podawania leków. Jest to jednak celowe działanie. Informacje te są bardzo mocno zróżnicowane



**Rycina 2.** Informacje zawarte w NbN dotyczące kwetiapiny

w obrębie systemów ochrony zdrowia różnych krajów. Aktualnie nie sposób stworzyć jednego spójnego systemu, który zawierałby takie informacje.

NbN ma potencjał, aby zastąpić aktualnie stosowaną nomenklaturę. Wydaje się, że kluczowym dla tego procesu będzie akceptacja najpierw środowiska naukowego, a w dalszej perspektywie środowiska lekarzy praktyków. Wymaga to przygotowania strategii wdrożeniowych oraz programów edukacyjnych. Proces ten jest już aktywnie promowany poprzez prezentacje aktualności dotyczących NbN na międzynarodowych kongresach dotyczących zdrowia psychicznego. Ważnym dla tego procesu jest akceptacja używania NbN przez wiodące branżowe periodyki, których przykładem jest „European Psychiatry” (Gorwood *et al.*, 2017). Psychiatria staje się precyzyjną, wielodyscyplinarną dziedziną nauki, w której farmakologia odgrywa istotne znaczenie. Prowadzi ona do poprawy funkcjonowania oraz lepszej kontroli psychopatologii pacjentów. Wykorzystanie NbN może znacznie poprawić adekwatność stosowanej farmakoterapii. W oparciu

o ciągle aktualizowane dane EBM można leczyć dużo bezpieczniej (Blier *et al.*, 2017). Nomenklatura oparta na neuronauce jest także otwarta na pacjentów. Aktualnie trwają prace nad stworzeniem aplikacji przeznaczonej specjalnie dla nich. Zawarte w niej informacje będą dostosowane do osób bez wykształcenia medycznego. Jak wiemy, psychoedukacja jest filarem terapii. Bez odpowiedniego przygotowania pacjenta współpraca oraz terapeutyczne przymierze może być bardzo słabe. Ma to szczególne znaczenie w psychiatrii stawiającej dobro jednostki w centrum swojego zainteresowania. Uniwersalność aplikacji na telefon odpowiada na potrzeby rozwijającego się nurtu e-psychiatrii. Czyni to nomenklaturę NbN utylitarną i żywą. Pokazuje to również jej wielką siłę oraz szerokie perspektywy. Nadchodzące pokolenia rozwijają się w świecie zcyfrowanym, nierozzerwalnie związanym z aplikacjami mobilnymi (Kickbusch *et al.*, 2021). Tak duża zmiana nie może się odbyć nagle. Proces wdrożeniowy, który będzie trwał, pozwoli na ewaluację nomenklatury na bieżąco. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: PP – concept, collecting literature, first draft, correction / koncepcja, zebranie piśmiennictwa, pierwsza wersja artykułu, korekta; JS – concept, critical reviews, approval of the final form of the paper / koncepcja, krytyczne recenzje, zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

## References / Piśmiennictwo

1. Blier P, Oquendo MA, Kupfer DJ. Progress on the Neuroscience-Based Nomenclature (NbN) for Psychotropic Medications. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(10), 1927–1928; <https://doi.org/10.1038/npp.2017.33>.
2. Carlsson A. A Paradigm Shift in Brain Research. *Science* 2001; 294(5544), 1021–1024; <https://doi.org/10.1126/science.1066969>.
3. Gorwood P, Frangou S, Heun R. Editorial: Neuroscience-based Nomenclature (NbN) replaces the current label of psychotropic medications in European Psychiatry. *European Psychiatry* 2017; 40 (July 2016): 123; <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.07.009>.
4. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57(5), 503–509. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.503>.
5. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry* 2016; 61(9), 540–560; <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>.
6. Kickbusch I, Piselli D, Agrawal A, Balicer R, Banner O, Adelhardt M *et al.* The Lancet and Financial Times Commission on governing health futures 2030: growing up in a digital world. *The Lancet* 2021; 398(10312), 1727–1776; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01824-9).
7. Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological basis of quetiapine's antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Espanolas de Psiquiatria* 2010; 38(1), 22–32.
8. Rønning M, Blix HS, Harbø BT, Strøm HS. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose – Are drug utilisation data comparable? *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 56 (9–10), 723–727; <https://doi.org/10.1007/s002280000200>.
9. Sifakis S, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs: from 'major tranquilizers' to Neuroscience-based-Nomenclature. *Psychological Medicine* 2021; 51(3), 522–524; <https://doi.org/10.1017/S0033291719003957>.
10. Tang SW, Tang WH, Leonard BE. Herbal medicine for psychiatric disorders: Psychopharmacology and neuroscience-based nomenclature. *World Journal of Biological Psychiatry* 2019; 20(8), 586–604; <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1346279>.
11. Uchida H. Neuroscience-based Nomenclature: What is it, why is it needed, and what comes next? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018; 72(2), 50–51; <https://doi.org/10.1111/pcn.12615>.
12. Unterecker S. Compliance and Psychoeducation. In: *Neuropsychopharmacotherapy*. Springer International Publishing 2020; pp. 1–9; [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1\\_6-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_6-1).

13. Urban S, Raś P. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2017; 19(2), 93–107; <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>.
14. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment; 2000.
15. Wilson S. Naming the drugs we use: neuroscience-based nomenclature, a helpful innovation. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2018; 8(6), 171–172; <https://doi.org/10.1177/2045125318762065>.
16. Zohar J, Kasper S. Neuroscience-based Nomenclature (NbN): A call for action. *World Journal of Biological Psychiatry* 2016; 17(5), 318–320; <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1193626>.
17. Zohar J, Stahl S, Moller H-J, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S *et al.* A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25(12), 2318–2325; <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>.





## Possibilities of therapeutic action of cannabinoids in neurodegenerative diseases

### *Możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych*

Anna A. Kaszyńska

University of Social Sciences and Humanities;  
Uniwersytet Humanistyczno-społeczny SWPS

#### ABSTRACT

**Objectives.** The aim of this article is to demonstrate the potential of cannabinoids such as tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in neurodegenerative diseases.

**Literature review.** The endocannabinoid system was presented, including the CB1 and CB2 cannabinoid receptors, as well as endogenous cannabinoids, the most

important of which is anandamide and enzymes for the synthesis and biodegradation of endocannabinoids.

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), and Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), which define the progressive activity associated with the further loss of specific subpopulation of neurons and disorders of multiple brain neurotransmitters. These diseases also include pathological protein accumulation (such as tau proteins), impairment of the lysosomal system, excitotoxicity, oxidative stress, and inflammatory features of the nervous system. The endocannabinoid system can modulate phenomena with neurodegeneration. It is caused by the action of cannabinoid receptors – CB1, causing the normalization of glutamatergic transmission and autophagy, activation of CB2 receptors, limiting the weakening of action, and lowering the level of emission reduction – the independence of cannabinoid receptors. The article presents data on the beneficial effects of cannabinoids on the symptoms of neurodegenerative diseases obtained in experimental studies in animal models (AD, PD, HD, ALS), as well as in clinical studies (AD, PD, HD).

**Conclusions.** The results of research, mainly experimental and clinical, may indicate a beneficial effect of cannabinoids, reducing some of the symptoms of neurodegenerative diseases. These results are promising prerequisites for further research.



Received: 13.09.2021  
Accepted: 14.04.2022

#### SŁOWA KLUCZOWE:

- choroba Alzheimera
- układ endokannabinoidowy
- choroby neurodegeneracyjne
- kannabinoidy/medyczna marihuana

#### KEY WORDS:

- Alzheimer's disease
- neurodegenerative diseases
- endocannabinoid system
- cannabinoids/medical marijuana

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr Anna Aleksandra Kaszyńska  
Uniwersytet Humanistyczno-społeczny SWPS  
ul. Chodakowska 19/31, 03-815 Warszawa  
email: [akaszynska@swps.edu.pl](mailto:akaszynska@swps.edu.pl)

## STRESZCZENIE

**Cel.** Celem artykułu jest wykazanie możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów, takich jak tetrahydrokannabinol (THC), i kannabidiol (CBD) w chorobach neurodegeneracyjnych.

**Przegląd piśmiennictwa.** Przedstawiono układ endokannabinoidowy, w skład którego wchodzi receptory kannabinoidowe CB1 i CB2, a także endogenne kannabinoidy, z których najważniejszy jest anandamid, oraz enzymy regulujące syntezę i biodegradację endokannabinoidów.

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD), choroba Huntingtona (*Huntington's disease*, HD) oraz stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) charakteryzują się postępującą utratą określonych subpopulacji neuronów oraz zaburzeniami w zakresie wielu neuroprzekaźników mózgowych. W chorobach tych występuje również patologiczna akumulacja białek (jak np. białka tau), upośledzenie układu lizosomalnego, ekscytotoksyczność,

stres oksydacyjny i cechy stanu zapalnego układu nerwowego. Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak poprzez efekty zależne od receptorów kannabinoidowych – następuje aktywacja receptorów CB1, powodująca normalizację przekazywania glutaminergicznego oraz zwiększenie autofagii, aktywacja receptorów CB2, powodująca osłabienie cech zapalenia, a także redukcja stresu oksydacyjnego – niezależna od receptorów kannabinoidowych. W artykule przedstawiono dane na temat korzystnego działania kannabinoidów na objawy chorób neurodegeneracyjnych uzyskane w badaniach eksperymentalnych na modelach zwierzęcych (AD, PD, HD, ALS), a także w badaniach klinicznych (AD, PD, HD).

**Wnioski.** Wyniki badań, głównie eksperymentalnych, ale także klinicznych, mogą wskazywać na korzystny wpływ kannabinoidów, które powodują redukcję niektórych objawów chorób neurodegeneracyjnych. Rezultaty te stanowią obiecujące przesłanki wymagające dalszych badań.

## The endocannabinoid system

The endocannabinoid system (ECS) is responsible for the body's response to stress signals, immune defense response, regulation of muscle tone, and expansion of blood vessels. The endocannabinoid system includes the cannabinoid CB1 (cannabinoid 1) and CB2 (cannabinoid 2) receptors as well as endogenous cannabinoids and enzymes regulating the synthesis and biodegradation of endocannabinoids. CB1 receptors are found primarily in the central nervous system (CNS). They are strongly expressed in the cerebral cortex, hippocampus, basal ganglia, and cerebellum, and to a lesser extent in the amygdala, hypothalamus, nucleus accumbens, and the spinal cord. Outside the CNS, they are found in the liver, lungs, smooth muscles, pancreatic cells, blood vessel endothelium, genital endothelium, and cells of the immune system. CB2 receptors are found in the cells of the immune system, such as macrophages, neutrophils, monocytes, B and T lymphocytes, and microglial cells, and in the nerve fibres of the skin and keratinocytes, bone cells, such as osteoblasts, osteocytes, osteoclasts, liver cells, and secretory cells somatostatin in the pancreas. The presence of CB2 receptors has also been demonstrated in the CNS in astrocytes and microglia cells.

Endocannabinoids are arachidonic acid derivatives conjugated with ethanolamine or glycerol. The most

important of them include arachidonylethanolamide (arachidonoyl ethanolamide, AEA), also known by the name anandamide, a partial agonist of CB receptors, and 2-arachidonylglycerol (2-arachidonoylglycerol, 2-AG), which has lower affinity for the CB1 receptor, but is its complete agonist.

The most important cannabinoids are tetrahydrocannabinol (delta-9-tetrahydro-cannabinol,  $\Delta^9$ -THC, THC) and cannabidiol (cannabidiol, CBD). THC is a partial agonist of CB1 and CB2. It has psychoactive, analgesic, muscle relaxant, and antispasmodic properties, as well as anti-inflammatory and neuroprotective properties. CBD has a modulating effect on THC-related side effects, such as anxiety and tachycardia, and has analgesic (Costa *et al.*, 2007), neuroprotective (antioxidant), anticonvulsant, and antiemetic effects. In 2005, CBD was shown to exhibit agonist activity at the 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor, which may underlie its anxiolytic activity. Experimental studies have also shown that CBD reduces the risk of stroke, improves cognitive function, and a possible antidepressant effect was found in the forced swimming test. CBD has also been shown to significantly reduce the frequency of seizures.

Some studies have shown that medical marijuana can improve sleep and be beneficial in post-traumatic stress disorder. The THC-CBD combination (Nabiximol/Sativex) has been shown to be effective in cancer pain patients who have not improved with opioids. Short-term

use of oral cannabinoids may alleviate the symptoms of spasticity in patients with multiple sclerosis, and of nausea and vomiting induced by chemotherapy.

### Psychotropic properties of THC – the mechanism of action

THC used for recreational purposes (cannabis use disorder, CUD) has a negative effect on cognition. Marijuana users show disorders of memory coding as well as memory storage and retrieval disorders (Solowij *et al.*, 2011; Sagar and Gruber, 2019), and these deficits are greater if use begins before the age of 16 (Schuster *et al.*, 2016; Zuardi *et al.*, 1982; Morgan *et al.*, 2010; Muetzel *et al.*, 2013; Prescott *et al.*, 2011; Bolla *et al.*, 2005).

Among the neurotransmitters involved in addiction, much attention is paid to the dopaminergic system related to reward, motivation, and target-oriented behaviour. Among healthy people, THC increases the release of dopamine in the striatum, but after long-term use in CUD, the level of this neurotransmitter is reduced. The lower release of dopamine in the striatum, which occurs in people who use cannabinoids intensively, is associated with impaired attention (van de Giessen *et al.*, 2017; Borgan *et al.*, 2019) and reduced emotional responses (greater apathy) (Volkow *et al.*, 2014). Reduced activity of the dopaminergic system in many areas of the brain, including the striatum, has also been demonstrated using the positron emission tomography (PET) method (Leroy *et al.*, 2012). The reduced activity of this system is probably responsible for the symptoms of the amotivational syndrome and negative effect characteristic of CUD.

In the anatomical aspect, people with CUD show a disturbance in the structure and function of the orbitofrontal cortex (OFC) responsible for cognitive flexibility, situation assessment, and decision making (O'Donnell *et al.*, 2021; Guttman *et al.*, 2018). Greater addiction, regularity, and long-term use of cannabinoids are associated with reductions in the volume of the medial OFC (Battistella *et al.*, 2014; Chye *et al.*, 2017), also in adolescents. Reduced volume may also affect the hippocampus, which is important for learning and memory (Battistella *et al.*, 2014; Chye *et al.*, 2017). The severity of CUD is also associated with a reduction in the volume of the amygdala (Cousijn *et al.*, 2012; Koenders *et al.*, 2017) – a structure related to the regulation of emotions, and probably also with drug craving and drug-seeking behaviours (Koob and Volkow, 2016).

There are also observations regarding the effects of THC on long-term potentiation (LTP) in the hippocampus, mainly related to glutamatergic transmission. Chronic exposure to THC has been shown to reduce the reactivity of glutamatergic synapses that determine synaptic plasticity. These mechanisms – at work during addiction – facilitate the transition from initial drug use

to later drug addiction. LTP decline persists even weeks after THC withdrawal (Ferland & Hurd, 2020).

### Therapeutic and protective effect of cannabinoids in neurodegenerative diseases

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), are characterised by the progressive loss of specific subpopulations of neurons and disorders of multiple brain neurotransmitters. These diseases also include pathological protein accumulation (e.g. tau proteins), impairment of the lysosomal system, excitotoxicity, oxidative stress (Huzard *et al.*, 2021), and inflammatory features of the nervous system.

The endocannabinoid system can modulate the phenomena related to neurodegeneration. This is due to the effects dependent on cannabinoid receptors – activation of type 1 (CB1) cannabinoid receptors causing normalisation of glutamatergic transmission and increasing autophagy, activation of type 2 (CB2) cannabinoid receptors, resulting in the weakening of inflammatory characteristics, and the reduction of oxidative stress independent of cannabinoid receptors.

#### Alzheimer's disease (AD)

Many factors play a role in the pathogenesis of AD, including synaptic degeneration, mitochondrial defects, and increased production of reactive oxygen species. The neuropathological changes in AD trigger an inflammatory response in which glial cells (astrocytes and microglia) become a source of increased cytokine production. The inflammatory response affects protein aggregation, altered neurotransmission, and the production of other neuromodulators, and thus also plays a role in the progression of AD.

In the course of AD, the endocannabinoid system undergoes significant changes – in the concentration of anandamide (AEA) and 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), enzymes regulating their synthesis and decomposition, and cannabinoid receptors. In cannabinoid therapy, a significant reduction in the amount of CB1 receptors was observed in tissue sections derived from people with AD. In contrast, an *in vivo* study conducted on 11 AD patients and 7 healthy volunteers – a study using a PET tracer for CB1 receptors – showed no significant differences in the availability of the CB1 receptor in any of the brain regions studied. Other studies have reported that the CB1 receptor is overactive in the early stages of AD, and its activity decreased significantly as the disease progresses, suggesting that CB1 receptors may play a role in the progression of AD. They can modify amyloid processing to protect neurons from the risk of degeneration or the

suppression of inflammation. Changes in AD also involve changes in the expression of CB2 receptors. CB2 receptors have been shown to be present only in microglia surrounding areas of amyloid-containing senile plaques (Ramírez *et al.*, 2005). There was also a significant decrease in AEA, but not 2-AG, in the cortex. This decrease was correlated with poorer results in neuropsychological tests assessing psychomotor speed and language skills, but not with amyloid plaque density or tau protein hyperphosphorylation.

The studies conducted by He *et al.* (2020) and Hill *et al.* (2019) show that in AD, as well as in other types of dementia, e.g. related to HIV, excessive protein storage occurs, which intensifies inflammatory processes (Sharma *et al.*, 2019). Connexins are proteins that build elements of the gap junction called connexons. Connexin 43 is a protein found in astrocytes, which cells may play a role in memory processes (Millington *et al.*, 2014). Abnormalities in these proteins cause cognitive disorders, including in the field of short-term spatial memory related to the function of the hippocampus. The study (He *et al.* 2020) also shows the importance of connexins in the process of proper learning and memory, dependent on the LTP process. Kim *et al.* (2019) indicated also the possible relationship between the concentration of connexin 43 and disturbances in the continuity within glial cells, which may be important in the processes of neurodegeneration. Instead, cannabinoids have been shown to normalise the distribution of connexin 43.

One of the main compounds with antioxidant properties within the CNS is the reduced form of glutathione (GSH) – released by astrocytes. The beta-amyloid protein stimulates GSH secretion and also facilitates the opening of the connexin 43 connection half-channels to release GSH. In the early stages of AD, beta-amyloid may increase the release of GSH from astrocytes, which offers protection against oxidative stress. In AD patients, there is an increase in connexin 43 expression in the cortical area containing amyloid plaques. The role of connexins in astrocytes in terms of cognitive function is twofold. In physiological concentration, they favour memory processes, while pathologically increased expression of connexins with excessive activation of astrocytes may damage neurons and deteriorate cognitive functions.

In a study by Galán-Gang *et al.* (2021), a tau-dependent increase in CB2 receptor expression in hippocampal neurons was observed in a mouse model. It was present at an early stage of pathology, and ablation of this receptor resulted in protection against neurodegeneration. Thus, neurons with an accumulated tau protein induce the expression of the CB2 receptor, thereby promoting neurodegeneration. This phenomenon was confirmed in post-mortem studies of AD patients.

It has been shown in clinical trials that after the use of cannabinoids in AD patients, the improvement in functioning includes, among others, improving sleep

and appetite and reducing emotional dysregulation manifested by irritation, apathy, aggression or agitation (Bartoli *et al.*, 2021; Ashton *et al.*, 2005), as well as disturbance of memory processes (Bińkowska and Brzezicka, 2020). In patients in advanced stage of AD, who received a  $\Delta^9$ -THC analogue (nabilone or dronabinol) for several weeks, a significant reduction in agitation and aggression was shown (previous antipsychotics and anxiolytics were not effective), as well as weight gain in people previously suffering from lack of appetite. No significant side effects were observed during the treatment of  $\Delta^9$ -THC in AD patients, apart from mild euphoria, somnolence or fatigue (van den Elsen *et al.*, 2015; van den Elsen *et al.*, 2017).

### Parkinson's disease (PD)

In an experimental study on the 6-OHDA model of Parkinson's disease (PD), it was shown that THC and CBD may play a neuroprotective role by reducing the depletion of dopaminergic neurons; CBD alone increased the concentration of dopamine in the striatum. There was no effect on the expression of CB1 and CB2 receptors (Patrio *et al.*, 2020).

Cannabinoid therapy in PD patients showed improvements in mood and sleep, as well as motor function and quality of life. The authors also indicated that PD cannabinoid therapy in terms of its impact on non-motor symptoms may be considered the best in the so-called complementary and alternative medicine, CAM. In a randomised, placebo-controlled clinical trial, people treated with CBD at a dose of 300 mg had a symptom severity score as measured by the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) compared to those receiving placebo. Better results in terms of general well-being and functioning assessed by the Activities of Daily Living (ADL) scale were also obtained with the use of both 300 mg and 75 mg of CBD – as compared to placebo.

### Huntington's disease (HD)

Huntington's disease (HD) is an inherited disorder caused by mutations in the gene encoding the regulatory protein huntingtin (Blázquez *et al.*, 2011; Laprairie *et al.*, 2014; Ross *et al.*, 2017; Rüb *et al.*, 2016; Zuccato and Cattaneo, 2014). Pharmacological treatments for HD patients are mainly reduced to the reduction of the frequency of chorea (tetrabenazine), (Sampaio *et al.*, 2014).

Experimental studies have shown positive results from the use of cannabinoids in a broad spectrum of animal HD models (Sagredo *et al.*, 2012). A cannabinoid receptor agonist protected striatal neurons in a quinolinic acid excitotoxic injury model (Pintor *et al.*, 2006). CB1 receptor activation was associated with a reduction in striatal neuron loss, while striatal degeneration was enhanced in mice genetically deficient in CB1 receptors



(Blázquez *et al.*, 2011). Genetic ablation of the CB1 receptor in another HD transgenic model gave similar results (Mievis *et al.*, 2011). Activation of the CB2 receptor also has a beneficial effect in HD; it affects inflammation and supports the activation of microglia in various HD models. Administration of low doses of a nonselective synthetic cannabinoid agonist prevented the development of motor deficits and the loss of project neurons in the veins of the striatum, although the study did not determine whether these effects were mediated by CB1 and/or CB2 receptors (Pietropaolo *et al.*, 2015).

Saft *et al.* (2018) added cannabinoids to their treatment in seven HD patients and found improvement in motor symptoms, mainly dystonia, which translated into improved care compliance, improved gait and motor skills, and weight gain.

### Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that mainly affects the upper and lower motor neurons, leading to muscle atrophy and paralysis (Hardiman *et al.*, 2011; Al-Chalabi and Hardiman, 2013). About 20% of patients have a hereditary form of ALS that is associated with mutations in the genes encoding the antioxidant enzyme superoxide dismutase-1 (SOD-1) (Hardiman *et al.*, 2011; Renton *et al.*, 2011).

In studies in the above animal model, increased levels of AEA and 2-AG endocannabinoids in the spinal cord

were observed (Witting *et al.*, 2004; Bilsland *et al.*, 2006; Stella, 2014). Increased levels of 2-AG in the spinal cord have been interpreted as an endogenous protective response. It has been hypothesised that inhibition of endocannabinoid inactivating enzymes may have neuroprotective effects in ALS (Pasquarelli *et al.*, 2017). This can be achieved by the use of CB1 receptor agonists, but also by increasing the level of endocannabinoids with inhibitors of their degradation, such as fatty acid amide hydrolase (FAAH). CB1 receptor stimulation may also contribute to the attenuation of excitotoxic damage (De Lago *et al.*, 2015). A study on a new transgenic model of ALS in mice showed that activation of CB2 receptors improved motor activity, supported spinal motor neurons, and decreased glial reactivity (Espejo-Porras *et al.*, 2019). CB1 receptor activation also decreased glial reactivity, but to a lesser extent (Espejo-Porras *et al.*, 2019).

Until now, clinical trials with cannabinoids in ALS have not been conducted.

### Summary

This article presents the potential for therapeutic effects of cannabinoids in neurodegenerative diseases. The results of research, mainly experimental and clinical, may indicate their beneficial effect in reducing some of the symptoms of these diseases (Costa, 2007). These results are promising prerequisites for further research. ■

### Układ endokannabinoidowy

Układ endokannabinoidowy (*endocannabinoid system*, ECS) ma znaczenie m.in. w odpowiedzi organizmu na sygnały stresowe, immunologicznej reakcji obronnej, regulacji napięcia mięśni oraz rozszerzaniu naczyń krwionośnych. W skład układu endokannabinoidowego wchodzi receptory kannabinoidowe CB1 (*cannabinoid 1*) i CB2 (*cannabinoid 2*), a także endogenne kannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i biodegradację endokannabinoidów. Receptory CB1 występują przede wszystkim w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Ich silna ekspresja zachodzi w korze mózgowej, hipokampie, jądrach podstawy oraz mózdzku, a w mniejszym stopniu w jądrze migdałowatym, podwzgórzu, jądrze półleżącym oraz rdzeniu kręgowym. Poza OUN występują w wątrobie, płucach, mięśniach gładkich, komórkach trzustki, śródbłonku naczyń krwionośnych, śródbłonku narządów płciowych oraz komórkach układu odpornościowego. Receptory CB2 występują w komórkach układu odpornościowego, takich jak makrofagi, neutrofile, monocyty, limfocyty B i T oraz komórki mikrogleju, a ponadto we włóknach

nerwowych skóry i keratynocytach, komórkach kości, takich jak osteoblasty, osteocyty, osteoklasty, w komórkach wątroby i komórkach wydzielania somatostatyny w trzustce. Obecność receptorów CB2 wykazano również w OUN w astrocytach oraz komórkach mikrogleju.

Endokannabinoidy są pochodnymi kwasu arachidonowego skoniugowanymi z etanoloaminą lub glicerolem. Najważniejsze z nich to: arachidonyloetanoloamid (*arachidonoyl ethanolamide*, AEA), znany też po nazwę anandamid, częściowy agonista receptorów CB oraz 2-arachidonyloglicerol (*2-arachidonoylglycerol*, 2-AG), który wykazuje mniejsze powinowactwo do receptora CB1, ale jest jego całkowitym agonistą.

Najważniejsze kannabinoidy to tetrahydrokannabinol (*delta-9-tetrahydro-cannabinol*,  $\Delta^9$ -THC, THC) i kannabidiol (*cannabidiol*, CBD). THC jest częściowym agonistą CB1 i CB2. Wykazuje działanie psychoaktywne, przeciwbólowe, zwiotczające mięśnie i przeciwskurczowe, jak również przeciwzapalne i neuroprotektoryjne. CBD wywiera modulacyjny wpływ na efekty uboczne związane z THC, takie jak lęk czy tachykardia, ma także działanie przeciwbólowe (Costa i wsp., 2007), neuroprotektoryjne

(przeciwutleniacz), przeciwdrgawkowe i przeciwwymiotne. W 2005 roku wykazano, że CBD wykazuje aktywność agonistyczną w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub>, co może leżeć u podstaw jego działania przeciwłękowego. W badaniach eksperymentalnych wykazano także, że CBD zmniejsza ryzyko udaru mózgu, poprawia funkcje poznawcze, oraz stwierdzono możliwy efekt przeciwdepresyjny w teście wymuszonego pływania. Wykazano również znaczącą redukcję częstotliwości napadów padaczkowych w efekcie stosowania CBD.

W niektórych badaniach wykazano, że marihuana medyczna może poprawiać sen oraz działać korzystnie w zespole stresu pourazowego. Kombinacja THC-CBD (Nabiximol/Sativex) okazała się skuteczna u pacjentów z bólem nowotworowym, u których nie uzyskano poprawy po opioidach. Krótkotrwałe stosowanie doustnych kannabinoidów może łagodzić objawy spastyczności u chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz nudności i wymioty wywołane chemioterapią.

### Psychotropowe właściwości THC – mechanizm działania

THC stosowany w celach rekreacyjnych (*cannabis use disorder*, CUD) wywiera negatywny wpływ na funkcje poznawcze. Osoby zażywające marihuanę wykazują zaburzenia kodowania pamięci, a także przechowywania i wyszukiwania informacji (Solowij i wsp., 2011; Sagar i Gruber, 2019), a deficyty te są większe, jeśli zażywanie rozpoczyna się przed 16. rokiem życia (Schuster i wsp., 2016; Zuardi i wsp., 1982; Morgan i wsp., 2010; Muetzel i wsp., 2013; Prescott i wsp., 2011; Bolla i wsp., 2005).

Pośród neuroprzekaźników związanych z uzależnieniem dużo uwagi poświęca się układowi dopaminergicznemu związanemu z nagradzaniem, motywacją i zachowaniem ukierunkowanym na cel. Wśród osób zdrowych THC zwiększa uwalnianie dopaminy w prążkowiu, ale po długotrwałym stosowaniu w CUD dochodzi do zmniejszenia poziomu tego neuroprzekaźnika. Mniejsze uwalnianie dopaminy w prążkowiu, do którego dochodzi u osób intensywnie używających kannabinoidów, wiąże się z zaburzeniami uwagi (van de Giessen i wsp., 2017; Borgan i wsp., 2019) oraz osłabieniem reakcji emocjonalnych (większą apatią) (Volkow i wsp., 2014). Zmniejszona aktywność układu dopaminergicznego w wielu obszarach mózgu, w tym w prążkowiu, została również wykazana z zastosowaniem metody pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), (Leroy i wsp., 2012). Zmniejszona aktywność tego układu odpowiada prawdopodobnie za objawy zespołu amotywacyjnego i objawy negatywnego afektu, charakterystycznych dla CUD.

W aspekcie anatomicznym u osób z CUD obserwuje się zaburzenie struktury i czynności kory oczodołowo-czołowej (*orbitofrontal cortex*, OFC) odpowiedzialnej za elastyczność poznawczą, ocenę sytuacji i podejmowanie

decyzji (O'Donnell i wsp., 2021; Guttman i wsp., 2018). Większe nasilenie uzależnienia, regularność oraz długotrwałość używania kannabinoidów związane są ze zmniejszoną objętością przyśrodkowej części OFC (Battistella i wsp., 2014; Chye i wsp., 2017), również u adolescentów. Zmniejszona objętość może dotyczyć również hipokampu, istotnego dla uczenia się i pamięci (Battistella i wsp., 2014; Chye i wsp., 2017). Nasilenie CUD wiąże się też ze zmniejszeniem objętości ciała migdałowatego (Cousijn i wsp., 2012; Koenders i wsp., 2017) – struktury związanej z regulacją emocji, a prawdopodobnie również z głodem narkotykowym i zachowaniami związanymi z poszukiwaniem narkotyków (Koob i Volkow, 2016).

Istnieją również obserwacje dotyczące wpływu THC na długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation*, LTP) w hipokampie, związane głównie z przekaznictwem glutaminergicznym. Wykazano, że przewlekła ekspozycja na THC zmniejsza reaktywność synaps glutaminergicznych warunkujących plastyczność synaptyczną. Mechanizmy te – działające w trakcie uzależnienia – ułatwiają przejście od początkowego zażywania do późniejszego uzależnienia od narkotyku. Osłabienie LTP utrzymuje się nawet po tygodniach od odstawienia THC (Ferland i Hurd, 2020).

### Terapeutyczny i protekcyjny wpływ kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych

Choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), choroba Parkinsona (*Parkinson's disease*, PD), choroba Huntingtona (*Huntington's disease*, HD) oraz stwardnienie zanikowe boczne (*amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), charakteryzują się postępującą utratą określonych subpopulacji neuronów oraz zaburzeniami w zakresie wielu neuroprzekaźników mózgowych. W chorobach tych występuje również patologiczna akumulacja białek (np. białka tau), upośledzenie układu lizosomalnego, ekscytotoksyczność, stres oksydacyjny (Huzard i wsp., 2021) i cechy stanu zapalnego układu nerwowego.

Układ endokannabinoidowy może modulować zjawiska związane z neurodegeneracją. Dzieje się tak za sprawą efektów zależnych od receptorów kannabinoidowych – aktywację receptorów kannabinoidowych typu 1 (CB1) powodującą normalizację przekaznictwa glutaminergicznego oraz zwiększenie autofagii, aktywację receptorów kannabinoidowych typu 2 (CB2) powodującą osłabienie cech zapalenia, a także redukcję stresu oksydacyjnego niezależną od receptorów kannabinoidowych.

### Choroba Alzheimera (AD)

W patogenezie AD odgrywa rolę wiele czynników, w tym zwyrodnienie synaptyczne, defekty mitochondrialne i zwiększona produkcja reaktywnych form tlenu. Zmiany

neuropatologiczne w AD wywołują reakcję zapalną, w której komórki glejowe (astrocyty i mikroglej) stają się źródłem zwiększonej produkcji cytokin. Reakcja zapalna ma wpływ na agregację białek, zmienione neuroprzebieżnictwo oraz na produkcję innych neuromodulatorów, a zatem odgrywa rolę również w progresji AD.

W przebiegu AD układ endokannabinoidowy ulega istotnym zmianom – w zakresie stężenia anandamidu (AEA) i 2-arachidonoilglicerolu (2-AG), enzymów regulujących ich syntezę i rozkład oraz receptorów kannabinoidowych. W terapii kannabinoidami obserwowano znaczne zmniejszenie ilości receptorów CB1 w skrawkach tkanek pochodzących od osób z AD. Natomiast badanie *in vivo* przeprowadzone na 11 pacjentach z AD i 7 zdrowych ochotnikach – badanie z zastosowaniem znacznika PET dla receptorów CB1 – nie wykazało znaczących różnic w dostępności receptora CB1 w żadnym z badanych obszarów mózgu. W innych badaniach odnotowano nadczynność receptora CB1 we wczesnych stadiach AD i znaczny spadek jego aktywności w miarę postępu choroby, co sugeruje, że receptory CB1 mogą odgrywać rolę w progresji AD. Mogą one powodować modyfikację przetwarzania amyloidu w celu ochrony neuronów przed ryzykiem degeneracji lub tłumienia stanu zapalnego. Zmiany w AD dotyczą również zmian ekspresji receptorów CB2. Wykazano, że receptory CB2 są obecne jedynie w komórkach mikrogleju otaczających obszary płytek starczych zawierających amyloid (Ramírez i wsp., 2005). Odnotowano też znaczny spadek poziomu AEA, ale nie 2-AG, w korze mózgu. Spadek ten był skorelowany z gorszymi wynikami w testach neuropsychologicznych oceniających szybkość psychomotoryczną i zdolności językowe, ale nie z gęstością płytek amyloidowych lub hiperfosforylacją białka tau.

Z badań, które przeprowadzili He i wsp. (2020) oraz Hill i wsp. (2019), wynika, że w przypadku AD, a także w innych rodzajach otępienia, np. związanych z wirusem HIV, pojawia się nadmierne magazynowanie białek, co potęguje procesy zapalne (Sharman i wsp., 2019). Koneksyny są białkami budującymi elementy połączenia szczelinowego zwane koneksonami. Koneksyna 43 jest białkiem występującym w astrocytach, które to komórki mogą odgrywać rolę w procesach pamięciowych (Millington i wsp., 2014). Nieprawidłowości w zakresie tych białek powodują zaburzenia procesów poznawczych, m.in. w zakresie krótkotrwałej pamięci przestrzennej (*short-term spatial memory*) związanej z funkcją hipokampu. Badanie (He i wsp. 2020) również wykazuje istotne znaczenie koneksyn dla procesu prawidłowego uczenia się i pamięci, zależnych od procesu LTP. Kim i wsp. (2019) wskazali też na możliwy związek między stężeniem koneksyny 43 a zaburzeniami ciągłości w obrębie komórek glejowych, co może mieć znaczenie w procesach neurodegeneracji. Wykazano natomiast, że kannabinoidy normalizują dystrybucję koneksyny 43.

Jednym z głównych związków mających właściwości antyoksydacyjne w obrębie OUN jest zredukowana

forma glutationu (GSH) – uwalniana przez astrocyty. Białko beta-amyloidu stymuluje sekrecję GSH, a także ułatwia otwieranie półkanałów koneksonowych koneksyny 43 w celu uwalniania GSH. W początkowym stadium AD beta-amyloid może powodować wzrost uwalniania GSH z astrocytów, co zapewnia ochronę przed stresem oksydacyjnym. U pacjentów z AD stwierdza się wzrost ekspresji koneksyny 43 w obszarze korowym zawierającym płytki amyloidowe. Rola koneksyn w astrocytach w zakresie czynności poznawczych jest dwójaka. W stężeniu fizjologicznym sprzyjają one procesom pamięciowym, natomiast patologicznie zwiększona ekspresja koneksyn z nadmierną aktywacją astrocytów może powodować uszkodzenie neuronów i pogorszenie funkcji poznawczych.

W badaniu Galán-Ganga i wsp. (2021) w modelu mysim zaobserwowano zależny od białka tau wzrost ekspresji receptora CB2 w neuronach hipokampu. Występował on już we wczesnym stadium patologii, a abłacja tego receptora powodowała ochronę przed neurodegeneracją. Tak więc neurony z nagromadzonym białkiem tau indukują ekspresję receptora CB2, i wspierają tym samym neurodegenerację. Zjawisko to potwierdzono w badaniach pośmiertnych pacjentów z AD.

W badaniach klinicznych wykazano, że po stosowaniu kannabinoidów u pacjentów z AD poprawa funkcjonowania obejmuje m.in. polepszenie snu i łaknienia oraz zmniejszenie dysregulacji emocjonalnej przejawiającej się irytacją, apatią, agresją czy pobudzeniem (Bartoli i wsp., 2021; Ashton i wsp., 2005), jak również zaburzeniem procesów pamięciowych (Bińkowska i Brzezicka, 2020). U pacjentów w zaawansowanym stadium AD, którzy otrzymywali przez kilka tygodni analog  $\Delta^9$ -THC (nabilon lub dronabinol) wykazano istotne zmniejszenie pobudzenia oraz agresji (uprzednio stosowane leki przeciwpowieteczne i przeciwłękowe były mało skuteczne), a także przyrost masy ciała u osób wcześniej cierpiących na brak łaknienia. Podczas leczenia  $\Delta^9$ -THC pacjentów z AD nie obserwowano istotnych objawów ubocznych, poza niewielką euforią, sennością lub zmęczeniem (van den Elsen i wsp., 2015; van den Elsen i wsp., 2017).

### Choroba Parkinsona (PD)

W badaniu eksperymentalnym dotyczącym modelu 6-OHDA choroby Parkinsona (PD) wykazano, że THC i CBD mogą odgrywać rolę neuroprotektoryjną – poprzez zmniejszanie ubytku neuronów dopaminergicznych; sam CBD zwiększał natomiast stężenie dopaminy w prądkowiu. Nie wykazano wpływu na ekspresję receptorów CB1 i CB2 (Patricio i wsp., 2020).

Wykazano, że terapia kannabinoidami u chorych z PD przynosiła poprawę w zakresie nastroju i snu, jak również funkcji motorycznych i jakości życia. Autorzy wskazywali ponadto, że terapia kannabinoidami PD w zakresie wpływu na objawy niemotoryczne może być uznana za



najlepszą w obrębie tzw. medycyny niekonwencjonalnej (*complementary and alternative medicine*, CAM). W randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem placebo stwierdzono, że u osób, u których zastosowano CBD w dawce 300 mg, nasilenie objawów – oceniane przy pomocy kwestionariusza choroby Parkinsona (Parkinson's Disease Questionnaire, PDQ-39) – było korzystniejsze w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Lepsze wyniki w zakresie ogólnego samopoczucia oraz funkcjonowania ocenianego skalą czynności życia codziennego (Activities of Daily Living, ADL) uzyskano również przy stosowaniu zarówno 300 mg, jak i 75 mg CBD – w porównaniu z placebo.

### **Choroba Huntingtona (HD)**

Choroba Huntingtona (HD) jest dziedzicznym zaburzeniem spowodowanym mutacjami w genie kodującym białko regulatorowe huntingtynę (Blázquez i wsp., 2011; Laprairie i wsp., 2014; Ross i wsp., 2017; Rüb i wsp., 2016; Zuccato i Cattaneo, 2014). Terapie farmakologiczne pacjentów z HD sprowadzają się głównie do redukcji częstotliwości ruchów płasawicznych (tetrabenazyna), (Sampaio i wsp., 2014).

W badaniach eksperymentalnych wykazano pozytywne wyniki stosowania kannabinoidów w szerokim spektrum zwierzęcych modeli HD (Sagredo i wsp., 2012). Agonista receptora kannabinoidowego chronił neurony prążkowania w modelu uszkodzenia ekscytotoksycznego wywołanego kwasem chinolinowym (Pintor i wsp., 2006). Aktywacja receptora CB1 wiązała się ze zmniejszeniem utraty neuronów prążkowania, podczas gdy degeneracja prążkowania była nasiloną u myszy z genetycznym niedoborem receptorów CB1 (Blázquez i wsp., 2011). Ablacja genetyczna receptora CB1 w innym modelu transgenicznym HD dała analogiczne wyniki (Mievis i wsp., 2011). Korzystne działanie w HD wywiera również aktywacja receptora CB2 – oddziałuje ona na stany zapalne i wspiera aktywację mikrogleju w różnych modelach HD. Podawanie niskich dawek nieselektywnego syntetycznego agonisty kannabinoidowego zapobiegało rozwojowi deficytów motorycznych i utracie neuronów projekcyjnych prążkowania, chociaż w badaniu nie określono, czy te efekty były zależne od receptorów CB1 i/lub CB2 (Pietropaolo i wsp., 2015).

Saft i wsp. (2018) dodawali kannabinoidy do stosowanego leczenia siedmiu chorym z HD i stwierdzili poprawę w zakresie objawów ruchowych, głównie dystonii, co przekładało się na polepszenie współpracy w zakresie

opieki, poprawę chodu i umiejętności motorycznych oraz przyrost masy ciała.

### **Stwardnienie boczne zanikowe (ALS)**

Stwardnienie boczne zanikowe (ALS) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną, dotykającą głównie górne i dolne neurony motoryczne, prowadzącą do atrofi i paraliżu mięśni (Hardiman i wsp., 2011; Al-Chalabi i Hardiman, 2013). Około 20% pacjentów ma dziedziczną postać ALS, która jest związana z mutacjami w genach kodujących enzym antyoksydacyjny – dysmutazę ponadtlenkową-1 (SOD-1), (Hardiman i wsp., 2011; Renton i wsp., 2011).

W badaniach na powyższym modelu zwierzęcym zaobserwowano podwyższone poziomy stężenia endokannabinoidów AEA i 2-AG w rdzeniu kręgowym (Witting i wsp., 2004; Bilsland i wsp., 2006; Stella, 2014). Zwiększone poziomy 2-AG w rdzeniu kręgowym zostały zinterpretowane jako endogenna odpowiedź ochronna. Postawiono hipotezę, zgodnie z którą hamowanie enzymów inaktywujących endokannabinoidy może mieć działanie neuroprotekcyjne w ALS (Pasquarelli i wsp., 2017). Może temu służyć zastosowanie agonistów receptora CB1, ale także podniesienie poziomu endokannabinoidów za pomocą inhibitorów ich rozkładu, takich jak hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych (*fatty acid amide hydrolase*, FAAH). Stymulacja receptora CB1 może się również przyczynić do osłabienia uszkodzeń ekscytotoksycznych (De Lago i wsp., 2015). Badanie na nowym transgenicznym modelu ALS u myszy wykazało, że aktywacja receptorów CB2 poprawiała motorykę, wspierała neurony ruchowe kręgosłupa i osłabiała reaktywność glejową (Espejo-Porras i wsp., 2019). Aktywacja receptora CB1 również zmniejszała reaktywność gleju, jednak w mniejszym stopniu (Espejo-Porras i wsp., 2019).

Badania klinicznych z zastosowaniem kannabinoidów w ALS dotychczas nie prowadzono.

### **Podsumowanie**

W niniejszym artykule przedstawiono możliwości terapeutycznego działania kannabinoidów w chorobach neurodegeneracyjnych. Wyniki badań, głównie eksperymentalnych, a także klinicznych mogą wskazywać na ich korzystny wpływ powodujący redukcję niektórych objawów tych chorób (Costa, 2007). Rezultaty te stanowią obiecujące przesłanki wymagające dalszych badań. ■



Author declares no conflict of interest and financial support. / Autorka deklaruje brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

- Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment, and time. *Nat. Rev. Neurol.* 2013; 9: 617–28.
- Ashton CH, Moore PB, Gallagher P, Young AH. Cannabinoids in bipolar affective disorder: A review and discussion of their therapeutic potential. *Journal of Psychopharmacology* 2005; 19(3): 293–300.
- Bartoli F, Riboldi I, Bachi B, Calabrese A, Moretti F, Crocamo C, Carrà G. Efficacy of Cannabidiol for  $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol-Induced Psychotic Symptoms, Schizophrenia, and Cannabis Use Disorders: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(6), 1303.
- Battistella G, Fornari E, Annoni J-M, Chtioui H, Dao K, Fabritius *et al.* Long-Term Effects of Cannabis on Brain Structure. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39(9): 2041–2048.
- Bilsland LG, Dick JRT, Pryce G, Petrosino S, Di Marzo V, Baker D *et al.* Increasing cannabinoid levels by pharmacological and genetic manipulation delay disease progression in SOD1 mice. *FASEB J.* 2006; 20: 1003–5.
- Bińkowska A, Brzezicka A. Wpływ marihuany na aktywność elektryczną mózgu. *Kosmos* 2020; 69(1): 219–232.
- Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E i wsp. Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. *Brain* 2011; 134: 119–36.
- Bolla K, Eldreth D, Matochik J, Cadet J. Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 2005; 26(2): 480–492.
- Borgan F, Beck K, Butler E, McCutcheon R, Veronese M, Vernon A, Howes OD. The effects of cannabinoid 1 receptor compounds on memory: A meta-analysis and systematic review across species. *Psychopharmacology* 2019; 236(11): 3257–3270.
- Chye Y, Solowij N, Suo C, Batalla A, Cousijn J, Goudriaan AE. *et al.* Orbitofrontal and caudate volumes in cannabis users: A multi-site mega-analysis comparing dependent versus non-dependent users. *Psychopharmacology* 2017; 234(13): 1985–1995.
- Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G, Colleoni M. The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology* 2007; 556(1–3): 75–83.
- Cousijn J, Wiers RW, Ridderinkhof KR, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Grey matter alterations associated with cannabis use: Results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *NeuroImage* 2012; 59(4): 3845–3851.
- van den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes R-J, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB *et al.* Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. *Neurology* 2015; 84: 2338–2346.
- van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM *et al.* Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J. Psychopharmacol.* 2017; 31: 184–191.
- Espejo-Porras F, García-Toscano L, Rodríguez-Cueto C, Santos-García I, de Lago E, Fernandez-Ruiz J. Targeting glial cannabinoid CB2 receptors to delay the progression of the pathological phenotype in TDP-43 (A315T) transgenic mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Br. J. Pharmacol* 2019; 176(10): 1585–1600.
- van de Giessen E, Weinstein JJ, Cassidy CM, Haney M, Dong Z, Ghazzaoui R. *et al.* Deficits in striatal dopamine release in cannabis dependence. *Molecular Psychiatry* 2017; 22(1): 68–75.
- Ferland J-MN, Hurd YL. Deconstructing the neurobiology of cannabis use disorder. *Nature Neuroscience* 2020; 23(5), 600–610.
- Galán-Ganga M, Rodríguez-Cueto C, Merchán-Rubira J, Hernández F, Ávila J, Posada-Ayala M, Lanciego JL, Luengo E, Lopez MG, Rábano A, Fernández-Ruiz J, Lastres-Becker I. Cannabinoid receptor CB2 ablation protects against TAU induced neurodegeneration. *Acta Neuropathologica Communications* 2021; 9(1): 90.
- Guttman Z, Moeller SJ, London ED. Neural underpinnings of maladaptive decision-making in addictions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2018; 164: 84–98.
- Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 639–649.
- He J-T, Li X-Y, Yang L, Zhao X. Astroglial connexins and cognition: Memory formation or deterioration? *Bioscience Reports* 2020; 40(1), BSR20193510.
- Hill KP, Palastro MD, George TP. Therapeutic cannabis use in 2018: Where do we stand? *The Lancet Psychiatry* 2019; 6(2): 88–89.
- Huzard D, Rappeneau V, Meijer OC, Touma C, Arango-Lievano, M., Garabedian, MJ., Jeanneteau, F. Experience and activity-dependent control of glucocorticoid receptors during the stress response in large-scale brain networks. *Stress* 2021; 24(2): 130–153.
- Kim SH, Yang JW, Kim KH, Kim JU, Yook TH. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease-Focusing on CBD, THC. *Journal of Pharmacopuncture* 2019; 22(4): 225–230.
- Koenders L, Lorenzetti V, de Haan L, Suo C, Vingerhoets W, van den Brink W. *et al.* Longitudinal study of hippocampal volumes in heavy cannabis users. *Journal of Psychopharmacology* 2017; 31(8): 1027–1034.
- Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3(8), 760–773.
- de Lago E, FR-J, Moreno-Martet M, Espejo-Porras F. Endocannabinoids and amyotrophic lateral sclerosis, in: Fattore L. (Ed.), *Cannabinoids in Neurologic and Mental Disease*, Elsevier 2015: 99–124.
- Laprairie RB, Warford JR, S. Hutchings S, Robertson GS, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. The cytokine and endocannabinoid systems are co-regulated by NF- $\kappa$ B/p65/RelA in cell culture and transgenic mouse models of Huntington's disease and in striatal tissue from Huntington's disease patients. *J. Neuroimmunol.* 2014; 267: 61–72.
- Leroy C, Karila L, Martinot J-L, Lukasiewicz M, Duchesnay E, Comtat C *et al.* Striatal and extrastriatal dopamine transporter in cannabis and tobacco addiction: A high-resolution

- PET study: DAT availability in addictions. *Addiction Biology* 2012; 17(6): 981–990.
30. Mievis S, Blum D, Ledent C. Worsening of Huntington disease phenotype in CB1 receptor knockout mice. *Neurobiol. Dis.* 2011; 42: 524–9.
  31. Millington C, Sonogo S, Karunaweera N, Rangel A, Aldrich-Wright JR, Campbell IL *et al.* Chronic Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: New Perspectives on Animal Models and Promising Candidate Drugs. *BioMed Research International* 2014; 2014: 1–10.
  32. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol Attenuates the Appetitive Effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol in Humans Smoking Their Chosen Cannabis. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(9): 1879–1885.
  33. Muetzel RL, Marjańska M, Collins PF, Becker MP, Valabregue R, Auerbach EJ *et al.* In vivo 1H magnetic resonance spectroscopy in young-adult daily marijuana users. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 581–589.
  34. O'Donnell BF, Skosnik PD, Hetrick WP, Fridberg DJ. Decision Making and Impulsivity in Young Adult Cannabis Users. *Frontiers in Psychology* 2021; 12.
  35. Pasquarelli N, Engelskirchen M, Hanselmann J, Endres S, Porazik C, Bayer H., *et al.* Evaluation of monoacylglycerol lipase as a therapeutic target in a transgenic mouse model of ALS. *Neuropharmacology* 2017; 124: 157–169.
  36. Patricio F, Morales-Andrade AA, Patricio-Martínez A, Limón ID. Cannabidiol as a Therapeutic Target: Evidence of its Neuroprotective and Neuromodulatory Function in Parkinson's Disease. *Frontiers in Pharmacology* 2020; 11.
  37. Pietropaolo S, Bellocchio L, Ruiz-Calvo A, Cabanas M, Du, M, Guzmán M *et al.* Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neuropharmacology* 2015; 89: 368–74.
  38. Pintor A, Tebano MT, Martire A, Grieco R, Galluzzo M, Scattoni ML *et al.* The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212–2 attenuates the effects induced by quinolinic acid in the rat striatum. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1004–12.
  39. Prescott AP, Locatelli AE, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA. Neurochemical alterations in adolescent chronic marijuana smokers: A proton MRS study. *NeuroImage* 2011; 57(1): 69–75.
  40. Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J. Neurosci.* 2005; 25: 1904–13.
  41. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR *et al.* A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS – FTD. *Neuron.* 2011; 72: 257–268.
  42. Ross CA, Kronenbuerger M, Duan W, Margolis RL. Mechanisms underlying neurodegeneration in Huntington disease: applications to novel disease-modifying therapies. *Handb. Clin. Neurol.* 2017; 144: 15–28.
  43. Rüb U, Seidel K, Heinsen H, Vonsattel JP, den Dunnen WF, Korf HW, Huntington's disease (HD): the neuropathology of a multisystem neurodegenerative disorder of the human brain. *Brain Pathol.* 2016; 26: 726–740.
  44. Saft C, Djamshidian A, Heim B, Seppi K. Cannabinoids for Treatment of Dystonia in Huntington's Disease. 7.
  45. Sagar KA, Gruber SA. Interactions between recreational cannabis use and cognitive function: Lessons from functional magnetic resonance imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2019; 1451(1): 42–70.
  46. Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington's disease. *Recent Pat. CNS Drug Discov* 2012; 7 41–8.
  47. Sampaio C, Borowsky B, Reilmann R. Clinical trials in Huntington's disease: Interventions in early clinical development and newer methodological approaches. *Mov. Disord.* 2014; 29: 1419–28.
  48. Schuster RM, Hoepfner SS, Evins AE, Gilman JM. Early onset marijuana use is associated with learning inefficiencies. *Neuropsychology* 2016; 30(4): 405–415.
  49. Sharman MJ, Verdile G, Kirubakaran S, Parenti C, Singh A, Watt G, Karl T, Chang D, Li CG, Münch G. Targeting Inflammatory Pathways in Alzheimer's Disease: A Focus on Natural Products and Phytomedicines. *CNS Drugs* 2019; 33(5): 457–480.
  50. Solowij N, Jones KA, Rozman ME, Davis SM, Ciarrochi J, Heaven PCL, Lubman DI, Yücel M. Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology* 2011; 216(1): 131–144.
  51. Stella N. Genetic rescue of CB1 receptors on medium spiny neurons prevents loss of excitatory striatal synapses but not motor impairment in HD mice. *Neurobiol. Dis.* 2014; 71: 140–50.
  52. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SRB. Adverse Health Effects of Marijuana Use. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(23): 2219–2227.
  53. Witting A, Weydt P, Hong S, Kliot M, Moller T, Stella N. Endocannabinoids accumulate in spinal cord of SOD1 G93A transgenic mice. *J. Neurochem.* 2004; 89: 1555–7.
  54. Zuccato C, Cattaneo E. Huntington's disease. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2014; 220: 357–409.
  55. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. *Psychopharmacology* C Springer-Verlag 1982; 76: 245–250.

# DNA methylation and schizophrenia – the role in pathogenesis and the diagnosis of the disease

## *Metylacja DNA a schizofrenia – potencjalna rola w patogenezie i diagnostyce choroby*

Olga Płaza, Agata Szulc

Department of Psychiatry, Medical University of Warsaw, Poland;  
Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

### ABSTRACT

**Objective.** Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder associated with deficits in cognition, affect, and social functioning. Despite its high heritability, there are known external risk factors, the presence of which substantially increases the likelihood of developing schizophrenia. Epigenetic modifications seem to play a key role in the multifactorial pathogenesis of the disease, linking genetic and environmental components through mechanisms that cause reversible changes in

gene expression in response to specific external factors. DNA methylation is an example of such a mechanism. This work aims to review the current research regarding its potential role in the development, diagnosis, and treatment of schizophrenia.

**Review of the literature.** This article reviews the literature related to the issue of DNA methylation in schizophrenia. Articles in English have been selected from the PubMed database, using the following search terms: “DNA methylation,” “schizophrenia,” and “markers.” As the basis for further analysis, reviews devoted directly to epigenetic modifications, including DNA methylation, in schizophrenia, published between 2017 and 2022, were chosen from the results. A summary of the collected data is presented below.

**Conclusions.** Characteristic changes in the methylation pattern of specific genes appear in tissues collected from patients with schizophrenia or from corresponding animal models. The goal of further research should be to create a database of specific DNA methylation patterns, the presence of which could act as a biomarker or an indicator of the effectiveness of a therapeutic process. It is crucial to standardise the genome methylation analysis system and to validate other tissues to be used as substitutes for the brain tissue.

### STRESZCZENIE

**Cel.** Schizofrenia jest zaburzeniem neurorozwojowym, które wiąże się z deficytami w aspekcie poznawczym



Received: 23.04.2022  
Accepted: 2.06.2022

### KEY WORDS:

- epigenetics
- DNA methylation
- schizophrenia
- biomarker

### SŁOWA KLUCZOWE:

- epigenetyka
- metylacja DNA
- schizofrenia
- biomarker

### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Olga Płaza  
Mazowieckie Specjalistyczne Centrum Zdrowia  
im. prof. Jana Mazurkiewicza  
Oddział 2DE Oddział II DE  
2/4 Partyzantów Str., 05–802 Pruszków, Poland  
email: [olga.w.plaza@gmail.com](mailto:olga.w.plaza@gmail.com)

i afektywnym oraz w funkcjonowaniu społecznym. Zaburzenie to charakteryzuje się wysokim stopniem dziedziczności. Za rozwój choroby w znacznym stopniu odpowiadają jednak zewnętrzne czynniki ryzyka – ich pojawienie się zasadniczo zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania. Kluczową rolę w wieloczynnikowej patogeniezie schizofrenii, łączącej komponentę genetyczną z komponentą środowiskową, zdają się odgrywać modyfikacje epigenetyczne – mechanizmy warunkujące odwracalne zmiany ekspresji genów w odpowiedzi na określone czynniki zewnętrzne. Jednym z najlepiej poznanych mechanizmów epigenetycznych jest metylacja DNA. Celem pracy jest przegląd aktualnych kierunków badań dotyczących potencjalnej roli tego mechanizmu w rozwoju, diagnostyce i terapii schizofrenii.

**Przegląd literatury.** W artykule dokonano przeglądu literatury związanej z zagadnieniem metylacji DNA w schizofrenii. Z bazy naukowej PubMed wyszukane zostały kluczowe hasła: „DNA methylation”, „schizophrenia”, „markers”. Jako podstawa do dalszej analizy spośród

otrzymanych wyników wybrane zostały prace poglądowe poświęcone bezpośrednio modyfikacjom epigenetycznym (z uwzględnieniem metylacji) w schizofrenii, opublikowane w latach 2017–2022. Poniżej przedstawiono podsumowanie zebranych danych.

**Wnioski.** Charakterystyczne zmiany wzorca metylacji określonych genów pojawiają się znamienne często w tkankach pobranych od osób ze schizofrenią bądź w odpowiednich modelach zwierzęcych. Celem dalszych badań powinno być stworzenie bazy specyficznych wzorców metylacji DNA, których obecność mogłaby odgrywać rolę biomarkerów choroby bądź stanowić wyznacznik skuteczności procesu terapeutycznego. Kluczowa jest jednak standaryzacja systemu analizy stopnia metylacji genomu, uwzględniająca dodatkowe modyfikowalne i niemodyfikowalne czynniki wpływające na wzorec metylacji, różne metody analiz i technik oraz walidacja innych tkanek możliwych do wykorzystania w badaniach jako zastępczych dla tkanki mózgowej.

## Introduction

Epigenetics is the study of reversible changes in gene expression associated with DNA methylation, histone modifications, and regulatory mechanisms involving non-coding RNA (Kuehner *et al.*, 2019). These hereditary mechanisms, which are not accompanied by a concomitant change in the sequence of nucleotides in DNA, are influenced, *inter alia*, by the organism's exposure to external factors – not only in the prenatal period but also in early childhood and adolescence (Kundakovic *et al.*, 2013; Cavalli and Heard, 2019; Meaney, 2001). Since epigenetic modifications are crucial for the proper development of the central nervous system, factors that can potentially influence this process are of interest to researchers dealing with the pathogenesis and pathophysiology of neurological and psychiatric diseases with a multifactorial aetiology, in which both genetic and environmental factors are assumed to be of importance (Hauser and Dmitrzak-Węglarz, 2009).

Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder that is associated with deficits in cognition, affect, and social functioning. The estimated prevalence of schizophrenia in the world is about 0.5–1% in the general population (McGrath *et al.*, 2008); however, the risk of its occurrence is much greater in relatives of those diagnosed with schizophrenia. Children with one ill parent have a 17% chance of getting sick in their lifetime, and when both parents are ill, the risk rises to 35% (Lichtermann *et al.*, 2000). Still, in identical and fraternal twins, the risk is 33% and 7%, respectively (Hilker *et al.*, 2017). The overall

heredity of the disease is estimated at 79% (Hilker *et al.*, 2017; Sullivan *et al.*, 2003).

Due to the importance of the genetic component in schizophrenia development, research is being carried out to define its molecular basis. Initial studies examining the role of previously selected single genes – most often associated with neurobiological pathways used in the treatment of schizophrenia or characteristically often present in families with frequent occurrence of the disease (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee *et al.*, 2009) – allowed to identify the first genes with alleles related to the development of schizophrenia (Haraldsson *et al.*, 2011). However, since the candidate gene hypothesis allows for testing of only pre-selected genomic loci, the findings regarding genetic markers have not been extensive enough (Henriksen *et al.*, 2017; Gejman *et al.*, 2011).

Only genome-wide association studies (GWAS) allowed the identification of hundreds of specific loci and alleles associated with the development of schizophrenia, thus demonstrating a polygenic model in the development of the disease (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium *et al.*, 2014). As of now, whole-genome sequencing (WGS) – a comprehensive method for analysing entire genomes and not just polymorphisms related to previously selected microarrays – is becoming a more commonly used technique and is expected to become the basic method of genome research in the coming years (Uffelmann *et al.*, 2021).

Many of the loci associated with the higher chance of schizophrenia development are located in non-coding



parts of the gene, such as introns and promoter regions. This suggests that it is not genes themselves but their regulation that plays a key role in the development of the disease, thus implying epigenetics as a mediator of genetic risk in the pathogenesis of schizophrenia (Mendizabal *et al.*, 2019).

The arguments supporting this thesis include the possibility of lack of concordance in schizophrenia presence in monozygotic twins – the analysis of genomic DNA of monozygotic twins incompatible with schizophrenia showed discrepancies in the methylation patterns of some genes (Tsuji *et al.*, 1998). Additionally, there are known environmental risk factors for schizophrenia, such as childhood experiences of violence (Sahin *et al.*, 2013) or the use of cannabinoids, which are simultaneously analysed as potential factors influencing epigenetic modification (Parade *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2020).

DNA methylation is one of the most thoroughly analysed epigenetic mechanisms. The addition of the methyl group to the C5 position of the cytosine in the DNA chain to form 5-methylcytosine changes the spatial structure of DNA, preventing the attachment of transcription factors, which most often results in silencing or limiting the gene expression (Dmitrzak-Węglarz *et al.*, 2009). Due to the extensive literature on the potential role of methylation in the etiopathogenesis of schizophrenia, this work will be devoted exclusively to this type of epigenetic modification to discuss the current analyses as fully as possible.

## Objective

This article aims to review the literature on genome methylation in patients with schizophrenia. The specific goals are as follows:

- listing genes in which particular patterns of methylation could be considered a potential biomarker of schizophrenia;
- determining factors impacting the effectiveness of testing specific tissues in terms of methylation patterns characteristic of schizophrenia;
- demonstrating the benefits of continuing research on genome methylation changes and other epigenetic modifications in patients with schizophrenia.

## Methods

Articles that meet the following criteria have been selected from PubMed, the largest biomedical scientific database, where the following was searched for:

- the presence of the keywords “DNA methylation,” “schizophrenia,” and “markers” in both the full text of the article and its abstract;
- publication date for the period between 2017 and 2022;
- review works published in English.

Twenty seven articles met the criteria. After listing according to relevance, the works meeting the following criteria were selected as the basis for further analysis:

- a topic directly devoted to epigenetic modifications in schizophrenia or a wider group of neuropsychiatric diseases, including schizophrenia;
- analysed studies carried out exclusively or mainly on tissues of human origin;
- extensive discussion and conclusions, taking into account the above-mentioned objectives.

## Methylation and schizophrenia

In mammals, DNA methylation involves almost exclusively the cytosine located in the CpG dinucleotide sequence (Bird, 1980). The areas of the genome with a large number of such groupings are called CpG islands (CGI) and are often located in the promoter region of genes. As research indicates such islands occur in the promoter regions of 70% of genes (Saxonov *et al.*, 2006), including virtually all housekeeping genes (Zhu *et al.*, 2008).

There is a relationship between the location of the CpG sequence in the genome and its methylation. The aforementioned promoter islands are almost exclusively unmethylated in all tissue types, with a maximum density of unmethylated CpG groups at the transcription start site. The regions of the genome containing single-copy sequences of moderate CpG density, which include most exons, introns and intergenic regions, show different levels of methylation, depending on the cell type, while CpGs present on scattered repeating sequences, such as transposons, tend to be methylated the strongest (Bestor *et al.*, 2015).

In any given cell, the genome methylation pattern consists of a universal methylation model in genes related to the universal cell functions and cell-type-specific methylation developed in coordination with cell line differentiation and organogenesis (Dor and Cedar, 2018). The correct pattern of methylation is crucial for the proper development of the nervous system (Khavari and Cairns, 2020); any disturbance of this process is associated with a higher incidence of neurological and psychiatric diseases. As methylation depends on external factors affecting the body, this mechanism is of interest to researchers dealing with diseases with a recognised multifactorial aetiology, including schizophrenia.

The most important pathogenetic concept of schizophrenia is the neurodevelopmental theory, according to which the disease is a consequence of disturbed brain development in people with a pre-existing genetic predisposition to schizophrenia (Owen *et al.*, 2011). According to this theory, the occurrence of the disease requires the coexistence of specific genetic factors and factors causing abnormal brain development.

The assumption that disturbance of the methylation mechanism of certain genes plays a key role in the aetiology of schizophrenia stays in line with this theory; in people with specific alleles of certain genes, the occurrence of factors disturbing their proper methylation will result in a disturbance of brain development and, consequently, in an increased risk of schizophrenia. Moreover, the dynamic nature of the methylation mechanism and its modifiability, depending on external factors, such as specific pharmacotherapy (Goud *et al.*, 2018), seems to further emphasise its role in the pathogenesis of schizophrenia.

Thus, it seems crucial to distinguish specific methylation patterns that occur significantly frequently in patients with schizophrenia, taking into account the differences in cell methylation depending on the source tissue. Methods allowing multi-level analysis of the methylation profile – used both when comparing methylation patterns in cells of different tissues and in the analysis of differences in the methylation pattern in a given tissue in sick patients and the control group – include, among others, sequencing with bisulfite or with the use of specific restriction enzymes (Kato and Iwamoto, 2014).

Research carried out using these methods allowed to document repetitive changes in the DNA methylation pattern of specific genes in the cells of given tissues, thus making it possible to begin the attempts to catalogue the results in hopes of creating a list of potential biomarkers of schizophrenia.

### Modification of methylation patterns in candidate genes in schizophrenia

Dozens of potential genes have been analysed over the last several decades in search for those most strongly associated with the development of schizophrenia. The following review is devoted to 9 genes which, due to their key role in either proper development of the nervous system or normal nerve conduction, are most often described in the literature.

A summary of the results of methylation analyses of individual genes carried out on tissues of human origin can be found in Table 1.

#### RELN

##### Gene function and potential role in aetiopathology

The RELN gene encodes reelin, a protein that plays a key role in regulating migration processes and the location of neurons in the developing brain (Sharaf *et al.*, 2015). Additionally, this protein stimulates the growth of dendrites (Niu *et al.*, 2008), determines synaptic plasticity by inducing and maintaining long-term synaptic enhancement (Weeber *et al.*, 2002), and regulates the migration of newly formed neuroblasts (Niu *et al.*, 2004).

The role of RELN gene variants in the development of schizophrenia remains the subject of numerous analyses, distinguishing alleles associated with impaired cognitive functioning and more severe symptoms of schizophrenia, and alleles increasing the risk of developing the disease (Wedenoja *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2015). In animal models, where RELN expression was lowered to 50% of the expected value, decreased dendritic spine density was observed, as well as a deficit of long-term synaptic enhancement and a defective synaptic composition with accompanying anxiety, learning disorders, motor impulsivity, including cognitive and executive deficits (Guidotti *et al.*, 2016).

##### Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue

In studies using post-mortem tissue samples taken from the occipital and prefrontal cortex, Grayson *et al.* documented increased methylation in the promoter area of the reelin gene (Grayson *et al.*, 2005). In other another study using the same type of tissue, the result was replicated. Additionally, the mathematical dependence of the RELN gene silencing scale and the consistent reduction of the RELN protein level on the degree of promoter methylation was proved (Abdolmaleky *et al.*, 2005).

At the same time, there are analyses which indicate that there are no clear differences in methylation of RELN promoters in the genetic material obtained from samples of the prefrontal cortex of patients with schizophrenia compared to the healthy control group (Tochigi *et al.*, 2008). However, researchers note that the differences in the study protocols, including the different places in the brain from which the analysed tissues were collected, could have influenced the differences in the obtained results.

##### Observed modifications of the methylation pattern in peripheral tissues

Zhou *et al.* demonstrated increased levels of RELN promoter methylation in DNA obtained from blood samples collected from a group of patients with schizophrenia compared to genetic material obtained from control group samples. However, this study did not demonstrate a correlation between the level of methylation and the clinical manifestation of the disease (Zhou *et al.*, 2022).

In previous studies using genetic material isolated from the blood of four groups, i.e. a healthy control group, a group of patients with schizophrenia, twins non-concordant in regard to the disease presence, and twins both diagnosed with schizophrenia, no differences in both total and corrected levels of methylation of the reelin gene promoter were found. However, a significantly greater difference in the gene methylation pattern was observed in dizygotic twins compared to pairs of monozygotic twins, suggesting a key influence of heritability on the regulation of this particular promoter region (Bönsch *et al.*, 2012).

**Table 1.** A summary of the results of methylation analyses of individual genes carried out on tissues of human origin

Analysed gene [protein coded]	Function of the protein	Source of the analysed tissue	Obtained results	Source
<b>RELN</b> [relin]	Regulation of migration processes and the final location of neurons in the developing brain	frontal cortex, prefrontal cortex (post mortem)	Hypermethylation of the <i>RELN</i> promoter in the group of patients with schizophrenia	Grayson <i>et al.</i> , 2005 Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2005
	Induction and maintenance of long-term synaptic enhancement	prefrontal cortex (post mortem)	No differences in <i>RELN</i> promoter methylation between the test group and the control group	Tochigi <i>et al.</i> , 2008
	Regulation of dendrite development and neuroblast migration	peripheral blood	Hypermethylation of the <i>RELN</i> promoter in the group of patients with schizophrenia	Zhou <i>et al.</i> , 2022
		peripheral blood	No differences in <i>RELN</i> promoter methylation between the test group and the control group	Bönsch <i>et al.</i> , 2012
<b>GAD67 (GAD1)</b> [glutamate decarboxylase 1]	Decarboxylation of glutamate to gamma-aminobutyric acid and carbon dioxide	prefrontal cortex (post mortem)	<i>GAD1</i> promoter hypomethylation in the group of patients with schizophrenia	Huang i Akbarian, 2007
		frontal cortex (post mortem)	Increased <i>DNMT1</i> expression and decreased <i>GAD67</i> expression – presumed increased <i>GAD67</i> promoter methylation in a group of patients with schizophrenia	Veldic <i>et al.</i> , 2005
<b>COMT</b> [catechol-O-methyltransferase]	Catecholamine degradation	prefrontal cortex (post mortem)	Hypomethylation of the MB-COMT promoter in a group of patients with schizophrenia	Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2006
		cerebellum (post mortem)	There were no differences in <i>COMT</i> promoter methylation between the test group and the control group	Dempster <i>et al.</i> , 2006
		saliva	Hypomethylation of the MB-COMT promoter in a group of patients with schizophrenia	Nohesara <i>et al.</i> , 2011
		peripheral blood	No differences in <i>S-COMT</i> methylation between the test group and the control group	Murphy <i>et al.</i> , 2005
<b>SOX10</b> [sex-determining region Y-box transcription factor 10]	Activator of transcription processes crucial for the development of the nervous crest and the CNS	prefrontal cortex (post mortem)	Hypermethylation within the <i>SOX10</i> gene in a group of patients with schizophrenia	Iwamoto <i>et al.</i> , 2005
<b>BDNF</b> [brain-derived neurotrophic factor]	Nerve growth factor determining the functioning and proper differentiation of retinal, cholinergic and dopaminergic neurons	brain tissue (post mortem)	No differences in <i>BDNF</i> gene methylation between the test group and the control group	Mill <i>et al.</i> , 2008
		peripheral blood	Hypermethylation of the <i>BDNF</i> promoter in a group of patients with schizophrenia	Ikegame <i>et al.</i> , 2013
<b>EGR1</b> [early growth response protein 1]	Participation in the processes of memory, learning and regulation of brain plasticity	peripheral blood	No significant differences in promoter methylation between the test group and the control group	Hu <i>et al.</i> , 2019
<b>5HT1A</b> [5-hydroxytryptamine receptor 1A]	Serotonin receptors and serotonin transporters	frontal lobes (post mortem)	<i>HTR2A</i> promoter hypomethylation and hypomethylation of a distal gene region in a group of patients with schizophrenia	Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2011
<b>HTR2A</b> [5-hydroxytryptamine receptor 2A]		frontal lobes (post mortem)	Hypermethylation of the promoter of the <i>5-HTT</i> gene in a group of patients with schizophrenia	Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2014
<b>5-HTT</b> [5-hydroxytryptamine]		leukocytes	Hypermethylation of the <i>5HT1A</i> gene promoter in a group of patients with schizophrenia	Carrard <i>et al.</i> , 2011

**GAD67 (GAD1) – glutamate decarboxylase 1****Gene function and potential role in aetiopathology**

The glutamate decarboxylase 67 (*GAD67*) gene, also known as glutamate decarboxylase 1 (*GAD1*), encodes an enzyme involved in the production of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), the major neurotransmitter of inhibitory

neurons (Nishioka *et al.*, 2012; Asada *et al.*, 1997). The correct synthesis of GABA is crucial for the proper transmission in the prefrontal cortex; its disturbance causes the dysfunction of glutamatergic pyramidal neurons and the loss of synchronous cortical activity, crucial for the proper cognitive functioning (Lewis *et al.*, 2012).

### **Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue**

As in the case of the *RELN* gene, *GAD1* gene expression is reduced in patients with schizophrenia, which, according to researchers, is associated with its excessive methylation in the frontal cortex and other areas of the brain (Guidotti *et al.*, 2002; Fatemi *et al.*, 2005). In studies that involved determining the level of S-adenosylmethionine (SAM), the most important substrate of methylation processes used by DNMT1 in the methylation of CGI-rich promoters, it was shown that in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia, the SAM level is significantly elevated and the level of *GAD67* mRNA – reduced. Previous studies on animal models have shown that with increased methionine supply in mice, there is an increase in the SAM levels with subsequent hypermethylation of the *GAD67* promoter and reelin and, consequently, reduced *GAD67* expression (Tremolizzo *et al.*, 2005), which suggests that an analogous process occurs in human (Guidotti *et al.*, 2007).

In addition, in post-mortem tissues from the area of the frontal cortex, increased expression of the gene encoding DNA methyltransferase 1 (*DNMT1*) was found with simultaneous decreased expression of *GAD67*, which researchers associate with the enzyme catalysing the processes of methylation of the decarboxylase gene promoter, and thus a decrease in its activity (Veldic *et al.*, 2005).

At the same time, there are studies according to which hypomethylation of the *GAD1* gene promoter can be observed in neurons taken from the prefrontal cortex of patients with schizophrenia; invariably, however, the level of *GAD1* mRNA remained reduced in this group of respondents (Huang and Akbarian, 2007).

### **Animal model**

Studies on animal models have shown that the presence of an infection in the mother during pregnancy causes in offspring a disturbed expression of enzymes necessary for GABA synthesis; in the offspring of mice that underwent viral infection during pregnancy, increased levels of 5-methylated cytosines and 5-hydroxymethylated cytosines were observed in the *GAD1* promoter region, which resulted in the decreased expression of *GAD67* mRNA. Moreover, a correlation has been demonstrated between epigenetic modification of the *GAD1* promoter and impairment of working memory and social interactions caused by prenatal infection (Labouesse *et al.*, 2015).

### **COMT (catechol-O-methyltransferase)**

#### **Gene function and potential role in aetiopathology**

The *COMT* gene determines the synthesis of catechol-O-methyltransferase – an enzyme involved in the

metabolism of dopamine. The dopamine theory of the genesis of schizophrenia attributes the symptoms of schizophrenia to impaired dopaminergic signal transmission; excessive dopaminergic activity in the mesolimbic system is associated with the presence of psychotic symptoms, while the presence of negative symptoms is associated with reduced dopaminergic activity in the mesocortical pathway (Gałecki and Szulc, 2018). Fifteen percent of the total dopamine turnover in the striatum and nucleus accumbens depends on the activity of the *COMT* enzyme, while more than 60% – in the prefrontal cortex (Tylec *et al.*, 2007). The microdeletion of the 22q11 region, in which the gene is located, has shown a strong correlation with schizophrenia (Karayiorgou *et al.*, 2010). This deletion is one of the strongest factors in the development of psychosis (Schneider *et al.*, 2014) and up to a third of people with this deletion in late adolescence and early adulthood develop schizophrenia or schizoaffective disorder (Gothelf *et al.*, 2007; Green *et al.*, 2009).

### **Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue**

Studies of *COMT* promoter methylation in post-mortem samples from the frontal lobe of the brain of schizophrenia patients have shown that the promoter of the gene encoding the membrane-associated isoform (MB-COMT) is significantly hypomethylated, which in turn results in the increased expression of this enzyme (Abdolmaleky *et al.*, 2006).

At the same time, in studies of post-mortem samples from the cerebellum of patients with schizophrenia, it was not possible to show a change in *COMT* expression and differences in the promoter methylation of this gene between the group of patients with schizophrenia and the control group (Dempster *et al.*, 2006).

### **Observed modifications of the methylation pattern in peripheral tissues**

In the determination of the methylation level of the MB-COMT promoter in salivary samples from schizophrenia patients, hypomethylation of the MB-COMT promoter was also observed compared to the control group (Nohesara *et al.*, 2011).

It is worth noting that in the studies on methylation of the S-COMT isoform (soluble isoform) using the blood of sick patients and representatives of the control group, no differences in the promoter methylation of this isoform were found. Additionally, the DNA methylation patterns obtained from the blood of the study participants were compared to the DNA methylation patterns from 31 brain tissue samples taken from one healthy patient representing specific regions of the brain; interestingly, they were practically the same (Murphy *et al.*, 2005).



### **SOX10 (Sex-determining region Y-box transcription factor 10)**

#### ***Gene function and potential role in aetiopathology***

The SOX10 gene is responsible for the transcription factor specific for oligodendrocytes and plays a key role in neural crest development and the subsequent differentiation of oligodendrocytes (Stolt *et al.*, 2002). The consequence of the abnormal course of these processes is a disturbance in the development of these cells and myelin, which is associated with the subsequent dysfunction of cognitive functions, such as attention, learning, and memory (Fields, 2008).

#### ***Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue***

In studies with the use of post-mortem tissue fragments from the prefrontal cortex of patients with schizophrenia, increased CGI methylation in the SOX10 gene was shown, which directly correlated not only with reduced SOX10 protein expression, but also with other genes related to the proper functioning of oligodendrocytes, including OLIG2, MAG, or PLP1 (Iwamoto *et al.*, 2005).

### **BDNF (brain-derived neurotrophic factor)**

#### ***Gene function and potential role in aetiopathology***

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) is a nerve growth factor and is a protein that determines the functioning and proper differentiation of retinal, cholinergic, and dopaminergic neurons. It is highly concentrated in the forebrain, hypothalamus, brainstem, cerebellum, and basal forebrain.

The decreased gene expression observed in the cortical regions of the brain influenced the disturbance of neuronal growth and synaptic density, which is associated with the development of schizophrenia (Causing *et al.*, 1997; Katoh-Semba *et al.*, 1997).

#### ***Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue***

In the epigenomic analysis of the whole genome of brain tissues obtained post-mortem from patients with schizophrenia, no significant difference was found in the level of methylation in the BDNF gene compared to the control group; however, a relationship was found between methylation of the BDNF gene and the simultaneous presence of a specific genotype associated with psychosis (Mill *et al.*, 2008).

#### ***Observed modifications of the methylation pattern in peripheral tissues***

Increased methylation of the BDNF promoter was demonstrated in the study of genetic material obtained from blood collected from patients with schizophrenia

and control patients. It should be noted, however, that the CpGs showed relatively low levels of DNA methylation in all of the sites tested; mean values were less than 5%, regardless of diagnosis (Ikegame *et al.*, 2013). In addition, in the same study, the researchers indicated that the results could be influenced, among others, by prior pharmacotherapy, medical history, and lack of gender and leukocyte subpopulation standardisation.

It is worth mentioning that in studies devoted to the relationship between the experience of childhood abuse and BDNF gene methylation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders, a statistically significant relationship was also shown between hypermethylation – both in the area of the gene promoter and in its further areas – and childhood trauma. This relationship was demonstrated in the DNA isolated from blood from research and control groups. Although researchers point to the need to expand the research group to confirm the results, the obtained results are in line with the theory that environmental and genetic factors together influence the development of schizophrenia (Barker *et al.*, 2020).

### **EGR1 (early growth response protein 1)**

#### ***Gene function and potential role in aetiopathology***

EGR1 (early growth response protein) is a protein which plays a crucial role in cell proliferation, immune response, and memory processes (Amoli *et al.*, 2019). In patients with schizophrenia, decreased expression of the EGR1 gene was observed in the prefrontal cortex and peripheral blood (Ramaker *et al.*, 2017; Pérez-Santiago *et al.*, 2012), which, given EGR1 role in processes regulating memory, learning ability and brain plasticity, researchers link to the onset of the disease.

#### ***Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue***

In patients with schizophrenia, decreased expression of the EGR1 gene has been observed in the prefrontal cortex (Ramaker *et al.*, 2017; Pérez-Santiago *et al.*, 2012). However, there are no studies devoted to epigenetic modifications of the EGR1 gene that would be carried out on genetic material obtained from the brain tissues of patients with schizophrenia.

#### ***Observed modifications of the methylation pattern in peripheral tissues***

In studies using DNA obtained from peripheral blood collected from patients and a healthy control group, no statistically significant difference was found in the methylation of the EGR1 gene promoter. Interestingly, however, a clear, although statistically insignificant, the difference was observed when comparing

the levels of EGR1 promoter methylation in the population of men with schizophrenia compared to other groups, which is in line with the previous research on gender differences in brain development, gene expression, and epigenomic profile in schizophrenia (Hu *et al.*, 2019).

**5HT<sub>1A</sub> (5-hydroxytryptamine receptor 1A),  
HTR<sub>2A</sub> (5-hydroxytryptamine receptor 2A),  
5-HTT (5-hydroxytryptamine)**

#### **Gene function and potential role in aetiopathology**

Hypermethylation of genes regulating the expression of the serotonin 1A receptor, serotonin 2A receptor and the serotonin transporter, respectively, has been associated with the presence of schizophrenia (Abdolmaleky *et al.*, 2014; Carrard *et al.*, 2011). Additionally, the presence of both positive and negative symptoms may be associated with an increased density of 5-HT<sub>1A</sub> receptors and a decreased density of HTR<sub>2A</sub> receptors in the prefrontal cortex (Ngan *et al.*, 2000).

#### **Observed modifications of the methylation pattern in the brain tissue**

Post-mortem studies on DNA obtained from the frontal lobes of patients with schizophrenia confirmed hypermethylation of the HTR<sub>2A</sub> promoter with simultaneous hypomethylation of one of the further regions of the gene compared to the control group. As a result, lower gene expression was found, which researchers have linked to earlier onset of the disease (Abdolmaleky *et al.*, 2011).

In another study, also using DNA obtained from post-mortem samples from the frontal lobe of patients with schizophrenia, Abdolmaleky *et al.* demonstrated hypermethylation of the 5-HTT gene promoter, especially evident in previously untreated patients (Abdolmaleky *et al.*, 2014).

#### **Observed modifications of the methylation pattern in peripheral tissues**

In DNA obtained from leukocytes of patients with schizophrenia, hypermethylation of the promoter of the 5HT<sub>1A</sub> gene was confirmed in comparison with the healthy control group. The obtained results were independent of the age or sex of the respondents (Carrard *et al.*, 2011).

## **Conclusions**

An undoubted challenge in analysing the role of gene methylation in the pathogenesis of schizophrenia is the multitude of variables that additionally affect the methylation pattern of the human genome. These include, but are not limited to, gender, age, the use of antipsychotic drugs, duration of illness, smoking, body weight, and age

at onset. The key seems to be to create a system allowing to distinguish primary changes in the methylation of the patient's genome from specific artefacts, both modifiable (e.g. related to pharmacotherapy) and immutable (e.g. origin).

Meta-analyses devoted to research on epigenetic modifications in schizophrenia also indicate a multitude of types and techniques used in tissue analyses, which additionally make it difficult to reproduce the research and re-verify its results (Smigielski *et al.*, 2020). Due to the ease of sampling, most of the tests are carried out using post-mortem samples of the brain or peripheral blood. There are considerations regarding the stability and biological implications of epigenetic measurements in post-mortem tissues (Sjöholm *et al.*, 2018). It should, however, be remembered that the results of analyses of post-mortem tissues are influenced by many additional factors, such as the time elapsed since sampling or related to death by metabolic processes (Tomita *et al.*, 2004).

In addition, it has been shown that different cell types have different epigenetic patterns; hence the use of mixed tissue and cell samples may limit the identification of epigenetic changes in schizophrenia as these changes may be masked by epigenetic modifications specific to the tissue. The solution may be the final validation of blood and saliva as replacement tissues. The mirror image model, according to which factors influencing brain processes leave biomarker signatures in the blood and the methylation status of many places in the blood reflects that in the brain, has been confirmed by research (Aberg *et al.*, 2013).

Researchers also point to the need to extend the research method used as gene-specific approaches are by definition limited, but even GWAS analyses use specific probes to detect methylation, which results in certain subjectivity of the results obtained. An objective picture of DNA methylation in patients with schizophrenia will be possible only after conducting tests using techniques that take into account other sites of attachment of methyl groups, which will allow a complete analysis of the patient's genome (Mendizabal *et al.*, 2019).

One of the main goals of epigenetic research on genome modification in patients with schizophrenia is the discovery of specific biomarkers that would facilitate an earlier diagnosis of schizophrenia and the initiation of a personalised therapeutic process. It seems that conducting comprehensive genome studies with a clearly defined protocol offers an opportunity to identify specific DNA methylation patterns that are early biomarkers of the disease and to create treatment standards tailored to the presence of alleles and modifications in a given patient (Hu *et al.*, 2019). So far, it has been shown that some of the antipsychotic drugs affect the methylation status of selected genes (Guidotti and Grayson, 2014; Tang *et al.*, 2014; Dong *et al.*, 2016). Therefore, it can be suspected that the knowledge of a patient's genomic profile could allow the introduction of targeted antipsychotic

therapy, and in a wider perspective, the introduction of new therapeutic methods.

It should also be remembered that methylation is one of many epigenetic mechanisms and it is not possible to compile a complete list of potential schizophrenia

biomarkers without considering the role played by histone modifications or non-coding RNAs. Only a collective analysis of all these factors will enable further understanding of the mechanisms of the formation of schizophrenia. ■

## Wstęp

Epigenetyka jest nauką poświęconą badaniu odwracalnych zmian ekspresji genów, związanych z metylacją DNA, modyfikacjami histonów oraz mechanizmami regulacyjnymi z udziałem niekodującego RNA (Kuehner *et al.*, 2019). Na te dziedziczne mechanizmy, którym nie towarzyszy współistniejąca zmiana w sekwencji nukleotydów w DNA, wpływa między innymi ekspozycja organizmu na czynniki zewnętrzne nie tylko w okresie prenatalnym, ale także we wczesnym dzieciństwie oraz w młodości (Kundakovic *et al.*, 2013; Cavalli and Heard, 2019; Meaney, 2001). Ponieważ modyfikacje epigenetyczne są kluczowe dla prawidłowego rozwoju ośrodkowego układu nerwowego, czynniki, które mogą potencjalnie wpłynąć na ten proces, stanowią przedmiot zainteresowania badaczy zajmujących się patogenezą oraz patofizjologią chorób neurologicznych i psychiatrycznych o wieloczynnikowej etiologii, zakładającej współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych (Hauser i Dmítrzak-Węglarz, 2009).

Schizofrenia jest zaburzeniem neurorozwojowym, które wiąże się z deficytami w zakresie poznania, afektu i funkcjonowania społecznego. Szacunkowa częstość występowania schizofrenii na świecie wynosi około 0,5–1% w populacji ogólnej (McGrath *et al.*, 2008) – ryzyko jej wystąpienia jest znacznie większe u krewnych osób dotkniętych chorobą. Dzieci z jednym chorym rodzicem mają 17-proc. szansę na zachorowanie w ciągu swojego życia, a gdy choruje oboje rodziców, ryzyko to wzrasta do 35% (Lichterermann *et al.*, 2000); u bliźniąt jednojajowych i dwujajowych ryzyko to wynosi odpowiednio 33% i 7% (Hilker *et al.*, 2017). Ogólna dziedziczność choroby szacowana jest na sięgającą 79% (Hilker *et al.*, 2017; Sullivan *et al.*, 2003).

W związku z istotnością dla rozwoju choroby komponenty genetycznej prowadzone są badania mające na celu zdefiniowanie jej molekularnych podstaw. Początkowe prace badawcze, sprawdzające rolę wcześniej wyselekcjonowanych pojedynczych genów – najczęściej związanych ze szlakami neurobiologicznymi wykorzystywanymi w leczeniu schizofrenii bądź wyróżnionych podczas badań rodzin o częstym występowaniu choroby (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee *et al.*, 2009) – pozwoliły na zidentyfikowanie pierwszych genów, których allele związane są z jej rozwojem (Haraldsson *et al.*,

2011). Ponieważ jednak hipoteza genów kandydujących zakłada testowanie wcześniej zdefiniowanych loci genomowych, poczynione odkrycia dotyczące markerów genetycznych okazały się niedostatecznie wyczerpujące (Henriksen *et al.*, 2017; Gejman *et al.*, 2011). Dopiero badania asocjacyjne całego genomu (*genome-wide association studies*, GWAS) umożliwiły zidentyfikowanie setek konkretnych loci i powiązanych alleli mających związek z rozwojem schizofrenii oraz wykazały poligeniczny model w rozwoju choroby (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium *et al.*, 2014). Obecnie popularność zdobywają także badania sekwencjonowania całego genomu (*whole genome sequencing*, WGS), które pozwalają natychmiastowo poznać cały genom pacjenta, a nie tylko polimorfizmy powiązane z wcześniej wybranymi mikromacierzami. Dostępność tej metody rośnie i przypuszcza się, że to WGS stanie się w najbliższych latach podstawową metodą badań genomu (Uffelmann *et al.*, 2021).

Wiele loci genetycznego ryzyka schizofrenii zlokalizowanych jest w regionach niekodujących, takich jak introny i regiony promotorowe. Pozwala to sądzić, że nie tyle geny, ile ich regulacja odgrywa kluczową rolę dla rozwoju choroby, co implikuje epigenetykę jako mediatora ryzyka genetycznego w patogenezie schizofrenii (Mendizabal *et al.*, 2019).

Do argumentów popierających tę tezę zaliczyć można fakt występowania schizofrenii u jednego z bliźniąt monozygotycznych – analiza genomowego DNA bliźniąt jednojajowych niezgodnych pod względem zachorowania na schizofrenię wykazała rozbieżności we wzorcach metylacji niektórych genów (Tsujita *et al.*, 1998). Co więcej, znane są środowiskowe czynniki ryzyka schizofrenii – takie jak dziecięce doświadczenia przemocy (Sahin *et al.*, 2013) czy stosowanie kannabinoidów – które są równocześnie analizowane pod kątem bycia potencjalnymi czynnikami wpływającymi na modyfikacje epigenetyczne (Parade *et al.*, 2021; Osborne *et al.*, 2020).

Metylacja DNA jest jednym z najdokładniej opisanych mechanizmów epigenetycznych. Dodanie grupy metylowej do węgla 5 cytozyny w łańcuchu DNA zmienia strukturę przestrzenną DNA, uniemożliwiając przyłączenie się czynników transkrypcyjnych, co najczęściej skutkuje wyciszeniem bądź ograniczeniem ekspresji genu (Dmítrzak-Węglarz and Hauser, 2009). Z uwagi na obszerność literatury dotyczącej potencjalnej roli metylacji



w etiopatogenezie schizofrenii poniższa praca poświęcona będzie wyłącznie temu rodzajowi modyfikacji epigenetycznej – by możliwie najbardziej wyczerpująco omówić dotychczasowe analizy.

## Cel

Celem artykułu jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego badań nad metylacją genomu u pacjentów ze schizofrenią. Szczegółowe cele są następujące:

- omówienie przykładów genów, których metylacja uważana jest za potencjalny biomarker schizofrenii;
- określenie czynników wpływających na efektywność badań określonych tkanek pod kątem wzorów metylacji charakterystycznych dla schizofrenii;
- wskazanie korzyści wynikających z kontynuacji badań poświęconych zmianom metylacji genomu oraz innym modyfikacjom epigenetycznym u pacjentów ze schizofrenią.

## Metodyka

Z największej biomedycznej bazy naukowej PubMed wyselekcjonowane zostały artykuły spełniające następujące kryteria:

- obecność słów kluczowych „DNA methylation”, „schizophrenia”, „markers”, z zastrzeżeniem, że występują w abstrakcie;
- data publikacji w przedziale lat 2017–2022;
- praca przeglądowa opublikowana w języku angielskim.

Otrzymano 27 abstraktów. Po uporządkowaniu zgodnie z trafnością jako podstawy do dalszej analizy wybrane zostały prace spełniające następujące kryteria:

- temat bezpośrednio poświęcony modyfikacjom epigenetycznym w schizofrenii bądź w szerszej grupie chorób neuropsychiatrycznych, z uwzględnieniem schizofrenii;
- analizowane badania przeprowadzane wyłącznie lub w większości na tkankach pochodzenia ludzkiego;
- obszerna i wyczerpująca dyskusja i wnioskowanie, uwzględniająca wyżej wymienione cele.

## Metylacja a schizofrenia

U ssaków metylacja DNA dotyczy niemal wyłącznie cytozyny zlokalizowanej w dinukleotydowej sekwencji CpG. (Bird, 1980). Obszary genomu o dużej liczbie takich ugrupowań nazywane są wyspami CpG (*CpG islands*, CGI) i często umiejscowione są w regionie promotorowym genów – badania wskazują, że takie wyspy występują w regionach promotorowych 70% genów (Saxonov *et al.*; 2006), w tym praktycznie we wszystkich genach

metabolizmu podstawowego (tzw. *housekeeping genes*), (Zhu *et al.*, 2008).

Istnieje zależność między lokalizacją sekwencji CpG w genomie a jej metylacją. Wspomniane wyspy promotorowe są prawie wyłącznie niemetylowane we wszystkich typach tkanek, z maksimum gęstości niemetylowanych grup CpG w miejscu startu transkrypcji. Obszary genomu zawierające jednokopijowe sekwencje o umiarkowanej gęstości CpG, do których zalicza się większość eksonów, intronów i regionów międzygenowych, prezentują różne poziomy metylacji w zależności od typu komórki, natomiast CpG obecne na rozproszonych powtarzających się sekwencjach, jak na przykład transpozony, mają tendencję do najsilniejszego metylowania (Bestor *et al.*, 2015).

Na wzór metylacji genomu w danej komórce składa się uniwersalny dla wszystkich tkanek wzór metylacji dotyczący genów związanych z podstawowymi procesami zachodzącymi we wszystkich komórkach oraz specyficzny dla danego typu komórki wzór metylacji powstający w korelacji z różnicowaniem linii komórkowych i organogenezą (Dor i Cedar, 2018). Prawidłowy wzór metylacji jest kluczowy dla prawidłowego rozwoju układu nerwowego (Khavari i Cairns, 2020) – zaburzenie tego procesu powiązane jest z częstszym występowaniem chorób neurologicznych i psychiatrycznych. Ponieważ metylacja zależna jest od czynników zewnętrznych wpływających na organizm, mechanizm ten stanowi obiekt zainteresowania badaczy zajmujących się chorobami o uznanej wieloczynnikowej etiologii, do których zaliczana jest schizofrenia.

Najważniejszą koncepcją patogenetyczną schizofrenii pozostaje teoria neurorozwojowa, według której zachorowanie jest następstwem zaburzenia rozwoju mózgu u osób z istniejącą wcześniej predyspozycją genetyczną do wystąpienia schizofrenii (Owen *et al.*, 2011). Według tej teorii dla wystąpienia choroby niezbędne jest współistnienie swoistych czynników genetycznych i czynników powodujących nieprawidłowy rozwój mózgu.

W teorię tę wpisuje się założenie, które wskazuje na kluczową rolę zaburzenia mechanizmu metylacji w etiologii schizofrenii – u osób o określonych allelach danych genów wystąpienie czynników zaburzających prawidłową ich metylację skutkować będzie zaburzeniem rozwoju mózgu i co za tym idzie – zwiększonym ryzykiem wystąpienia schizofrenii. Co więcej, dynamiczny charakter mechanizmu metylacji i jego modyfikowalność, zależna od czynników zewnętrznych, w tym określonej farmakoterapii (Goud *et al.*, 2018), zdaje się dodatkowo podkreślać jego rolę w patogenezie schizofrenii.

Kluczowe tym samym zdaje się wyodrębnienie określonych wzorców metylacji występujących znamienne często u pacjentów ze schizofrenią, z uwzględnieniem różnic w metylacji komórek w zależności od źródłowej tkanki. Do metod pozwalających na wielopoziomową analizę profilu metylacji – stosowanych zarówno przy porównywaniu wzorów metylacji w komórkach różnych tkanek, jak i w analizie różnic wzorca metylacji w danej



tkance u chorych pacjentów i grupy kontrolnej, zalicza się między innymi sekwencjonowanie wodorosiarczynem bądź z wykorzystaniem specyficznych enzymów restrykcyjnych (Kato i Iwamoto, 2014).

Badania prowadzone z wykorzystaniem tych metod pozwoliły odnotować powtarzalne zmiany we wzorze metylacji DNA określonych genów w komórkach danych tkanek, i tym samym umożliwiły rozpoczęcie prób katalogowania wyników pod kątem stworzenia listy potencjalnych biomarkerów schizofrenii.

### **Modyfikacje metylacji genów kandydujących w schizofrenii**

Chociaż na przestrzeni ostatnich kilkudziesięciu lat poświęconych poszukiwaniom genów najsilniej związanych z rozwojem schizofrenii analizowane były dziesiątki potencjalnych genów, poniższy przegląd poświęcony jest 9 genom, które ze względu na kluczową rolę w prawidłowym rozwoju układu nerwowego bądź w prawidłowym przewodnictwie nerwowym są najczęściej opisywane w literaturze.

Zestawienie wyników analiz metylacji poszczególnych genów przeprowadzonych na tkankach pochodzenia ludzkiego znaleźć można w tabeli 1.

#### **RELN**

##### **Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii**

Gen *RELN* odpowiada za kodowanie reliny, białka pełniącego kluczową rolę dla regulacji procesów migracji i umiejscowienia neuronów w rozwijającym się mózgu (Sharaf *et al.*, 2015). Dodatkowo białko to stymuluje rozwój dendrytów (Niu *et al.*, 2008), warunkuje plastyczność synaps poprzez indukcję i utrzymanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (Weeber *et al.*, 2002) oraz reguluje migrację nowopowstałych neuroblastów (Niu *et al.*, 2004).

Rola wariantów genu *RELN* w rozwoju schizofrenii pozostaje tematem licznych analiz, w których wyróżniono allele mające związek z upośledzonym funkcjonowaniem poznawczym oraz z cięższymi objawami schizofrenii oraz allele zwiększające ryzyko rozwoju choroby (Wedenoja *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2015). W modelach zwierzęcych, w których ekspresja *RELN* została obniżona do 50% oczekiwanej wartości, obserwowano zmniejszoną gęstość kolców dendrytycznych, deficyt długotrwałego wzmocnienia synaptycznego i wadliwy skład struktury synaptycznej z towarzyszącym lękiem, zaburzeniami uczenia, impulsywnością ruchową i deficytami funkcji poznawczych i wykonawczych (Guidotti *et al.*, 2016).

##### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu**

W badaniach z wykorzystaniem próbek tkanki pobranej pośmiertnie z kory potylicznej i kory przedczołowej

Grayson wraz ze współpracownikami wykazał zwiększoną metylację na obszarze promotora genu reliny (Grayson *et al.*, 2005). Wynik ten znalazł potwierdzenie w innych badaniach z wykorzystaniem tej samej tkanki, w których dodatkowo wykazana została matematyczna zależność skali wyciszenia genu *RELN* i konsekwentnego obniżenia poziomu białka *RELN* od stopnia metylacji promotora (Abdolmaleky *et al.*, 2005).

Jednocześnie istnieją analizy, które wskazują na to, że nie istnieją wyraźne różnice w metylacji promotorów *RELN* w materiale genetycznym uzyskanym z próbek kory przedczołowej pacjentów ze schizofrenią w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną (Tochigi *et al.*, 2008). Badacze zwracają jednak uwagę na różnice w protokołach badań, w tym na różne miejsca w mózgu, z których pobierane były analizowane tkanki, co mogło wpłynąć na różnice w otrzymanych wynikach.

##### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkankach obwodowych**

Zhou wraz ze współpracownikami wykazał zwiększony poziom metylacji promotora *RELN* w DNA pozyskanym z krwi pobranej od grupy pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z materiałem genetycznym uzyskanym od grupy kontrolnej. W tym badaniu nie została jednak wykazana korelacja między poziomem metylacji a obrazem choroby (Zhou *et al.*, 2022).

We wcześniejszych badaniach z wykorzystaniem materiału genetycznego wyizolowanego z krwi czterech grup: zdrowej grupy kontrolnej, grupy pacjentów ze schizofrenią, bliźniąt różniących się obecnością choroby oraz bliźniąt, u których występuje choroba, nie zostały wykazane różnice w całkowitej i korygowanej metylacji promotora genu reliny. Zaobserwowana została jednak znacząco większa różnica we wzorcu metylacji genu u bliźniąt dwuzygotycznych w porównaniu z parami bliźniaków jednozajowych, co sugeruje kluczowy wpływ dziedziczalności na regulację tego konkretnego regionu promotora (Bönsch *et al.*, 2012).

#### **GAD67 (GAD1) – glutamate decarboxylase 1**

##### **Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii**

Gen dekarboksylazy glutaminianowej 67 (*GAD67*), znany również jako dekarboksylaza glutaminianowa 1 (*GAD1*), koduje enzym zaangażowany w produkcję kwasu γ-aminomasłowego (GABA), głównego neuroprzekaźnika neuronów hamujących (Nishioka *et al.*, 2012; Asada *et al.*, 1997). Prawidłowa synteza GABA jest kluczowa dla prawidłowego przekazywania w korze przedczołowej – jej zaburzenie powoduje zaburzenie funkcjonowania neuronów piramidowych glutaminergicznych i utratę synchronicznej aktywności korowej, kluczowej dla prawidłowego funkcjonowania poznawczego (Lewis *et al.*, 2012).

**Tabela 1.** Zestawienie wyników analiz metylacji poszczególnych genów przeprowadzonych na tkankach pochodzenia ludzkiego

Badany gen [kodowane białko]	Funkcja kodowanego białka	Źródło badanej tkanki	Uzyskane wyniki	Źródło
<b>RELN</b> [relina]	Regulacja procesów migracji i umiejscowienia neuronów w rozwijającym się mózgu Indukcja i utrzymanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego Regulacja rozwoju dendrytów i migracji neuroblastów	Kora potyliczna, kora przedczołowa (post mortem) Kora przedczołowa (post mortem) Krew obwodowa Krew obwodowa	Hipermetylacja promotora <i>RELN</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią Brak różnic w metylacji promotora <i>RELN</i> między grupą badaną a grupą kontrolną Hipermetylacja promotora <i>RELN</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią Brak różnic w metylacji promotora <i>RELN</i> między grupą badaną a grupą kontrolną	Grayson <i>et al.</i> , 2005 Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2005 Tochigi <i>et al.</i> , 2008 Zhou <i>et al.</i> , 2022 Bönsch <i>et al.</i> , 2012
<b>GAD67 (GAD1)</b> [dekarboksylaza kwasu glutaminowego]	Dekarboksylacja glutaminy do kwasu gamma-aminomasłowego i dwutlenku węgla	Kora przedczołowa (post mortem) Kora czołowa (post mortem)	Hipometylacja promotora <i>GAD1</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią Zwiększona ekspresja <i>DNMT1</i> i zmniejszona ekspresji <i>GAD67</i> – przypuszczalna zwiększona metylacja promotora <i>GAD67</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią	Huang i Akbarian, 2007 Veldic <i>et al.</i> , 2005
<b>COMT</b> [katecholo-O-metylotransferaza]	Degradacja katecholamin	Kora przedczołowa (post mortem) Mózdzek (post mortem) Ślina Krew obwodowa	Hipometylacja promotora <i>MB-COMT</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią Brak różnic metylacji promotora <i>COMT</i> między grupą badaną a grupą kontrolną Hipometylacja promotora <i>MB-COMT</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią Brak różnic w metylacji <i>S-COMT</i> między grupą badaną a grupą kontrolną	Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2006 Dempster <i>et al.</i> , 2006 Nohesara <i>et al.</i> , 2011 Murphy <i>et al.</i> , 2005
<b>SOX10</b> [czynn timeranskrypcji specyficzny dla oligodendrocytów]	Aktywator procesów transkrypcji kluczowych dla rozwoju grzebienia nerwowego i OUN	Kora przedczołowa (post mortem)	Hipermetylacja w obrębie genu <i>SOX10</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią	Iwamoto <i>et al.</i> , 2005
<b>BDNF</b> [neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego]	Czynnik wzrostu nerwów warunkujący funkcjonowanie i prawidłowe różnicowanie neuronów siatkówki, cholinergicznym i dopaminergicznym	Tkanka mózgowia (post mortem) Krew	Brak różnic metylacji genu <i>BDNF</i> między grupą badaną a grupą kontrolną Hipermetylacja promotora <i>BDNF</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią	Mill <i>et al.</i> , 2008 Ikegame <i>et al.</i> , 2013
<b>EGR1</b> [białko odpowiedzi wczesnego wzrostu]	Uczestnictwo w procesach zapamiętywania, nauki i regulacji plastyczności mózgu	Krew obwodowa	Brak istotnych różnic w metylacji promotora między grupą badaną a grupą kontrolną	Hu <i>et al.</i> , 2019
<b>5HT1A</b> [receptor serotoninowy 1A] <b>HTR2A</b> [receptor serotoninowy 2A] <b>5-HTT</b> [transporter serotoninowy]	Receptory dla serotoniny oraz transportery serotoniny	Płaty czołowe (post mortem) Płaty czołowe (post mortem) Leukocyty	Hipermetylacja promotora <i>HTR2A</i> , hipometylacja dalszego obszaru genu w grupie pacjentów ze schizofrenią Hipermetylacja promotora genu <i>5-HTT</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią Hipermetylacja promotora genu <i>5HT1A</i> w grupie pacjentów ze schizofrenią	Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2011 Abdolmaleky <i>et al.</i> , 2014 Carrard <i>et al.</i> , 2011

### Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu

Podobnie jak w przypadku genu *RELN* ekspresja genu *GAD1* jest obniżona u pacjentów ze schizofrenią, co według badaczy powiązane jest z nadmierną jego metylacją w korze czołowej oraz innych obszarach mózgu (Guidotti

*et al.*, 2002; Fatemi *et al.*, 2005). W badaniach, które polegały na oznaczeniu poziomu S-adenozylometioniny (SAM) – najważniejszego substratu procesów metylacji, wykorzystywanego przez *DNMT1* w procesie metylacji promotorów bogatych w CGI – wykazano, że w korze przedczołowej pacjentów ze schizofrenią poziom SAM

jest znacznie podwyższony, a poziom mRNA *GAD67* obniżony. We wcześniej przeprowadzanych badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że przy zwiększonej podaży metioniny u myszy następuje wzrost poziomu SAM z następczą hipermetylacją promotora *GAD67* oraz reliny i w konsekwencji zmniejszoną ekspresją *GAD67* (Tremolizzo *et al.*, 2005), co pozwala przypuszczać, że analogiczny proces następuje u człowieka (Guidotti *et al.*, 2007).

Dodatkowo, w pobranych pośmiertnie tkankach z obszaru kory czołowej stwierdzona została zwiększona ekspresja genu kodującego metylotransferazę DNA 1 (*DNMT1*) przy równoczesnej zmniejszonej ekspresji *GAD67*, co badacze wiążą z katalizowaniem przez enzym procesów metylacji promotora genu dekarboksylazy, a tym samym zmniejszeniem jego aktywności (Veldic *et al.*, 2005).

Jednocześnie istnieją badania, według których w pobranych z kory przedczołowej pacjentów ze schizofrenią neuronach obserwować można hipometylację promotora genu *GAD1*; niezmiennie jednak poziom mRNA *GAD1* pozostawał obniżony i w tej grupie badanych (Huang i Akbarian, 2007).

### **Model zwierzęcy**

Badania na modelach zwierzęcych pozwoliły wykazać, że obecność u matki zakażenia w trakcie ciąży powoduje u potomstwa zaburzoną ekspresję enzymów niezbędnych do syntezy GABA – u potomstwa myszy, które w okresie ciąży przeszły infekcję wirusową obserwowany był zwiększony poziom 5-metylowanych cytozyn i 5-hydroksymetylowanych cytozyn w regionie promotora *GAD1*, co skutkowało zmniejszoną ekspresją mRNA *GAD67*. Co więcej, wykazana została korelacja między epigenetyczną modyfikacją promotora *GAD1* i zaburzeniami pamięci roboczej i interakcji społecznych wywołanymi infekcją prenatalną (Labouesse *et al.*, 2015).

### **COMT (catechol-O-methyltransferase)**

#### **Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii**

Gen *COMT* warunkuje syntezę katechole-O-metylotransferazy – enzymu biorącego udział w metabolizmie dopaminy. Teoria dopaminowa genezy schizofrenii przypisuje objawy schizofrenii zaburzonemu przekazywaniu sygnału dopaminergicznego – nadmierna aktywność dopaminergiczna w układzie mezo limbicznym wiąże się z obecnością objawów psychotycznych, natomiast ze zmniejszoną aktywnością dopaminergiczną w szlaku mezo kortykalnym związana jest obecność objawów negatywnych (Gałęcki, Szulc, 2018). Od aktywności enzymu *COMT* zależy 15% całkowitego obrotu metabolicznego dopaminy w prążkowiu i jądrze półkuli, podczas gdy w korze przedczołowej ponad 60% (Tylec *et al.*, 2007).

Mikrodelecja regionu 22q11, w którym znajduje się gen, wykazała silną korelację ze schizofrenią (Karayiorgou

*et al.*, 2010). Delecja ta jest jednym z najsilniejszych czynników rozwoju psychozy (Schneider *et al.*, 2014), i nawet u jednej trzeciej osób z tą delecją w późnym okresie dojrzewania i wczesnej dorosłości rozwija się schizofrenia lub zaburzenie schizoafektywne (Gothelf *et al.*, 2007; Green *et al.*, 2009).

#### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu**

Badania metylacji promotora *COMT* w pośmiertnych próbkach z płata czołowego mózgu pacjentów ze schizofrenią wykazały, że promotor genu kodującego izoformę związaną z błoną (*MB-COMT*) jest znamienne często hipometylowany, co w konsekwencji powoduje zwiększoną ekspresję tego enzymu (Abdolmaleky *et al.*, 2006).

Równocześnie w badaniach próbek pobranych post mortem z mózdków pacjentów ze schizofrenią nie udało się wykazać zmiany w ekspresji *COMT* i różnic w metylacji promotora tego genu między grupą chorych na schizofrenię a grupą kontrolną (Dempster *et al.*, 2006).

#### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkankach obwodowych**

W oznaczeniach poziomu metylacji promotora *MB-COMT* w próbkach śliny pobranych od pacjentów ze schizofrenią również zaobserwowano hipometylację promotora *MB-COMT* w porównaniu z grupą kontrolną (Nohesara *et al.*, 2011).

Warto zaznaczyć, że w badaniach poświęconych metylacji izoformy *S-COMT* (izoforma rozpuszczalna) z wykorzystaniem krwi chorych pacjentów i przedstawicieli grupy kontrolnej nie wykazano różnic w metylacji promotora tej izoformy. Dodatkowo, wzorce metylacji DNA uzyskanego z krwi uczestników badania porównane zostały do wzorców metylacji DNA z uzyskanych od jednego zdrowego pacjenta 31 próbek tkanki mózgowej reprezentujących określone regiony mózgu – co ciekawe, były one praktycznie takie same (Murphy *et al.*, 2005).

### **SOX10 (Sex-determining region Y-box transcription factor 10)**

#### **Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii**

Gen *SOX10* odpowiedzialny jest za czynnik transkrypcji specyficzny dla oligodendrocytów i odgrywa kluczową rolę w rozwoju grzebienia nerwowego oraz w późniejszym różnicowaniu oligodendrocytów (Stolt *et al.*, 2002). Konsekwencją nieprawidłowego przebiegu tych procesów jest zaburzenie rozwoju tych komórek i mieliny, co wiąże się z późniejszą dysfunkcją funkcji poznawczych, takich jak uwaga, uczenie się i pamięć (Fields, 2008).

#### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu**

W badaniach z wykorzystaniem pośmiertnie pobranych fragmentów tkanki z kory przedczołowej pacjentów ze



schizofrenią wykazana została zwiększona metylacja CGI na obszarze genu *SOX10*, co bezpośrednio korelowało nie tylko ze zmniejszoną ekspresją białka *SOX10*, ale też innych genów powiązanych z prawidłowym funkcjonowaniem oligodendrocytów, w tym m.in. *OLIG2*, *MAG* czy *PLP1* (Iwamoto *et al.*, 2005).

### ***BDNF (brain-derived neurotrophic factor)***

#### ***Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii***

BDNF (neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego) należy do czynników wzrostu nerwów i jest białkiem warunkującym funkcjonowanie i prawidłowe różnicowanie neuronów siatkówki, cholinergicznym i dopaminergicznym. Wykazuje wysokie stężenie w przodomózgowiu, podwzgórzu, pniu mózgu, mózdzku i części podstawnej kresomózgowia.

Zaobserwowana w obszarach korowych mózgu zmniejszona ekspresja genu miała wpływ na zaburzenia wzrostu neuronów i gęstości synaptycznej, co związane jest z rozwojem schizofrenii (Causing *et al.*, 1997; Katoh-Semba *et al.*, 1997).

#### ***Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu***

W analizie epigenomicznej całego genomu tkanek mózgu pobranych pośmiertnie od pacjentów ze schizofrenią nie stwierdzono istotnej różnicy poziomu metylacji w genie *BDNF* w porównaniu z grupą kontrolną – wykazano jednak zależność między metylacją genu *BDNF* a równoczesnym występowaniem określonego genotypu powiązanego z psychozą (Mill *et al.*, 2008).

#### ***Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkankach obwodowych***

W badaniach materiału genetycznego uzyskanego z krwi pobranej od pacjentów ze schizofrenią oraz pacjentów z grupy kontrolnej wykazano zwiększoną metylację promotora *BDNF*. Należy jednak zaznaczyć, że we wszystkich zbadanych miejscach CpG wykazały stosunkowo niski poziom metylacji DNA; wartości średnie były mniejsze niż 5%, niezależnie od diagnozy (Ikegame *et al.*, 2013). Dodatkowo w tym samym badaniu badacze wskazali, że na wyniki wpływ mogły mieć m.in. wcześniejsza farmakoterapia, historia medyczna oraz brak standaryzacji pod kątem płci i subpopulacji leukocytów.

Warto wspomnieć, że w badaniach poświęconych zależności między doświadczeniem przemocy w dzieciństwie a metylacją genu *BDNF* u pacjentów ze schizofrenią bądź zaburzeniami schizofrennymi również wykazana została istotna statystycznie zależność między hipermetylacją – zarówno w obszarze promotora genu, jak i na jego dalszych obszarach – a traumą w dzieciństwie; zależność tę wykazano w DNA wyizolowanym z krwi

z grup badawczej i kontrolnej. Chociaż badacze wskazują na potrzebę zwiększenia grupy badawczej celem potwierdzenia wyników, otrzymane rezultaty wpisują się w teorię, wedle której czynniki środowiskowe i genetyczne łącznie wpływają na rozwój schizofrenii (Barker *et al.*, 2020).

### ***EGR1 (early growth response protein 1)***

#### ***Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii***

EGR1 (białko odpowiedzi wczesnego wzrostu) – jest białkiem ważnym dla proliferacji komórek, odpowiedzi immunologicznej i procesów zapamiętywania (Amoli *et al.*, 2019). U pacjentów ze schizofrenią obserwowana była zmniejszona ekspresja genu *EGR1* w korze przedczołowej oraz krwi obwodowej (Ramaker *et al.*, 2017; Pérez-Santiago *et al.*, 2012), co ze względu na funkcję pełnioną przez EGR1 w procesach regulujących pamięć, zdolność nauki i plastyczność mózgu łączone jest przez badaczy z występowaniem schizofrenii.

#### ***Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu***

U pacjentów ze schizofrenią zaobserwowano zmniejszoną ekspresję genu *EGR1* w korze przedczołowej (Ramaker *et al.*, 2017; Pérez-Santiago *et al.*, 2012). Brakuje jednak badań poświęconych modyfikacjom epigenetycznym genu *EGR1*, które byłyby przeprowadzane na materiale genetycznym uzyskanym z tkanek mózgów pacjentów ze schizofrenią.

#### ***Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkankach obwodowych***

W badaniach z wykorzystaniem DNA pozyskanego z krwi obwodowej pobranej od pacjentów i zdrowej grupy kontrolnej nie została wykazana istotna statystycznie różnica w metylacji promotora genu *EGR1*. Co ciekawe jednak, wyraźna, chociaż nieistotna statystycznie, różnica zaobserwowana została przy porównywaniu poziomów metylacji promotora *EGR1* w populacji mężczyzn ze schizofrenią w porównaniu z pozostałymi grupami, co wpisuje się w dotychczasowe badania poświęcone różnicom między płciami w zakresie rozwoju mózgu, ekspresji genów i profilu epigenomicznego schizofrenii (Hu *et al.*, 2019).

### ***5HT1A (5-hydroxytryptamine receptor 1A), HTR2A (5-hydroxytryptamine receptor 2A), 5-HTT (5-hydroxytryptamine)***

#### ***Funkcja genu i znaczenie w etiopatologii***

Hipermetylacja genów regulujących ekspresję odpowiednio receptora serotoninowego 1A, receptora serotoninowego 2A oraz transportera serotonininy powiązana została z obecnością schizofrenii (Abdolmaleky *et al.*, 2014; Carrard *et al.*, 2011). Dodatkowo obecność zarówno



pozytywnych, jak i negatywnych objawów może łączyć się ze zwiększoną gęstością receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i zmniejszoną gęstością receptorów HTR2A w korze przedczołowej (Ngan *et al.*, 2000).

#### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkance mózgu**

W badaniach przeprowadzonych na DNA uzyskanym post mortem z płatów czołowych pacjentów ze schizofrenią potwierdzono hipermetylację promotora HTR2A przy jednoczesnej hipometylacji jednego z dalszych obszarów genu w porównaniu z grupą kontrolną. W następstwie stwierdzona została mniejsza ekspresja genu, co badacze powiązali z wcześniejszym wystąpieniem choroby (Abdolmaleky *et al.*, 2011).

W innym badaniu, również z wykorzystaniem DNA uzyskanego z próbek pobranych post mortem z płata czołowego pacjentów ze schizofrenią, Abdolmaleky wraz ze współpracownikami wykazał hipermetylację promotora genu 5-HTT, szczególnie widoczną u pacjentów wcześniej nieleczonych (Abdolmaleky *et al.*, 2014).

#### **Obserwowane modyfikacje wzorca metylacji w tkankach obwodowych**

W DNA pozyskanym z leukocytów pacjentów ze schizofrenią potwierdzona została hipermetylacja promotora genu 5HTT1A w porównaniu ze zdrową grupą kontrolną. Uzyskane wyniki były niezależne od wieku czy płci badanych (Carrard *et al.*, 2011).

### **Wnioski**

Niewątpliwym wyzwaniem w analizowaniu roli metylacji genów w patogenezie schizofrenii jest wielość zmiennych, które dodatkowo wpływają na wzór metylacji genomu człowieka. Zaliczają się do nich między innymi płeć, wiek, stosowanie leków przeciwpsychotycznych, czas trwania choroby, nikotynizm, masa ciała czy wiek w chwili początku choroby. Kluczowym wydaje się stworzenie systemu pozwalającego na rozróżnienie pierwotnych zmian w metylacji genomu pacjenta od swoistych artefaktów, zarówno tych modyfikowalnych (np. związanych z farmakoterapią), jak i niezmiennych (jak np. pochodzenie).

Metaanalizy poświęcone badaniom modyfikacji epigenetycznych w schizofrenii wskazują także na mnogość rodzajów wykorzystywanych w analizach tkanek oraz technik, co dodatkowo utrudnia odtworzenie badań i powtórność weryfikację ich wyników (Smigielski *et al.*, 2020). Większość badań przeprowadzana jest przy użyciu pośmiertnych próbek mózgu bądź krwi obwodowej – ze względu na łatwość pobrania próbek. Istnieją rozważania dotyczące stabilności i biologicznych implikacji pomiarów epigenetycznych w tkankach pośmiertnych

(Sjöholm *et al.*, 2018) – należy bowiem pamiętać, że na wyniki analiz tkanek pobranych pośmiertnie wpływa wiele dodatkowych czynników, jak choćby czas, który minął od pobrania próbki, czy związane ze śmiercią procesy metaboliczne (Tomita *et al.*, 2004).

Dodatkowo wykazane zostało, że różne typy komórek mają różne wzorce epigenetyczne – a co za tym idzie, stosowanie próbek mieszanych tkanek i komórek może ograniczać identyfikację zmian epigenetycznych w schizofrenii, ponieważ zmiany te mogą być maskowane przez epigenetyczne modyfikacje charakterystyczne dla danej tkanki. Rozwiązaniem może być ostateczna walidacja krwi i śliny jako tkanek zastępczych; model lustrzanego odbicia – według którego czynniki wpływające na procesy mózgowe pozostawiają sygnatury biomarkerów we krwi i stan metylacji wielu miejsc we krwi odzwierciedla stan w mózgu – znalazł potwierdzenie w badaniach (Aberg *et al.*, 2013).

Badacze wskazują także na potrzebę poszerzenia wykorzystywanej metody badawczej – podejścia ukierunkowane na określony gen są z definicji ograniczone, ale nawet analizy GWAS wykorzystują określone sondy do wykrywania metylacji, co skutkuje pewną subiektywnością uzyskanych wyników. Obiektywny obraz metylacji DNA u pacjentów ze schizofrenią możliwy będzie do uzyskania jedynie po przeprowadzeniu badań z wykorzystaniem technik uwzględniających inne miejsca przyłączania grup metylowych, co pozwoli na stworzenie pełnej analizy genomu pacjenta (Mendizabal *et al.*, 2019).

Jednym z głównych celów badań epigenetycznych modyfikacji genomu u pacjentów ze schizofrenią jest odkrycie swoistych biomarkerów, które pozwoliłyby na wcześniejsze diagnozowanie schizofrenii i rozpoczęcie personalizowanego procesu terapeutycznego. Wydaje się, że prowadzenie całościowych badań genomu o jasno zdefiniowanym protokole, daje szansę na określenie specyficznych wzorców metylacji DNA będących wczesnymi biomarkerami choroby oraz na stworzenie standardów leczenia dopasowanych do obecności alleli i modyfikacji u danego pacjenta (Hu *et al.*, 2019). Dotychczas udało się wykazać, że niektóre z leków antypsychotycznych wpływają na status metylacji wybranych genów (Guidotti i Grayson, 2014; Tang *et al.*, 2014; Dong *et al.*, 2016) – można zatem podejrzewać, że znajomość profilu genomowego pacjenta mogłaby pozwolić na wprowadzenie celowanej terapii antypsychotycznej, a w szerszej perspektywie, na wprowadzenie nowych metod terapeutycznych.

Należy także pamiętać, że metylacja jest jednym z wielu mechanizmów epigenetycznych – i nie jest możliwe stworzenie pełnej listy potencjalnych biomarkerów schizofrenii bez uwzględnienia roli odgrywanej przez modyfikacje histonów czy przez niekodujące RNA. Dopiero zbiorcza analiza wszystkich tych czynników pozwoli na dalsze poznawanie mechanizmów powstawania schizofrenii. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorki deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

OP – writing the first version of the article, literature search, making critical corrections, acceptance of the final article version / napisanie pierwszej wersji artykułu, zebranie piśmiennictwa, wniesienie krytycznych poprawek, akceptacja ostatecznej wersji pracy; AS – writing the first version of the article, literature search, making critical corrections, acceptance of the final article version / napisanie pierwszej wersji artykułu, zebranie piśmiennictwa, wniesienie krytycznych poprawek, akceptacja ostatecznej wersji pracy

## References / Piśmiennictwo

- Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F *et al.* Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2006; 15(21): 3132–3145; doi: 10.1093/hmg/ddl253.
- Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, Smith CL, Faraone SV, Wilcox M *et al.* Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134B(1): 60–6; doi: 10.1002/ajmg.b.30140. PMID: 15717292.
- Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, Lambert AW, Ozturk S, Sivaraman V, Thiagalingam S. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2011; 129(2–3): 183–90; doi: 10.1016/j.schres.2011.04.007.
- Abdolmaleky HM, Nohesara S, Ghadirivasfi M, Lambert AW, Ahmadkhaniha H, Ozturk S *et al.* DNA hypermethylation of serotonin transporter gene promoter in drug naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014; 152(2–3): 373–380; doi: 10.1016/j.schres.2013.12.007.
- Aberg KA, Xie LY, McClay JL, Nerella S, Vunck S, Snider S *et al.* Testing two models describing how methylome-wide studies in blood are informative for psychiatric conditions. *Epigenomics* 2013; 5(4): 367–377; doi: 10.2217/epi.13.36.
- Amoli MM, Khatami F, Arzaghi SM, Enayati S, Nejatisafa AA. Over-expression of TGF- $\beta$ 1 gene in medication free Schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2019; 99: 265–270; doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.009.
- Asada H, Kawamura Y, Maruyama K, Kume H, Ding RG, Kanbara N *et al.* Cleft palate and decreased brain gamma-aminobutyric acid in mice lacking the 67-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(12): 6496–6499; doi: 10.1073/pnas.94.12.6496.
- Barker V, Walker RM, Evans KL, Lawrie SM. Methylation of glucocorticoid receptor (NR3C1), BDNF and oxytocin receptor genes in association with childhood maltreatment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2020; 216: 529–531; doi: 10.1016/j.schres.2019.11.050.
- Bestor TH, Edwards JR, Boulard M. Notes on the role of dynamic DNA methylation in mammalian development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; Jun 2; 112(22): 6796–9; doi: 10.1073/pnas.1415301111.
- Bird AP. DNA methylation and the frequency of CpG in animal DNA. *Nucleic Acids Res* 1980; 8(7): 1499–1504; doi: 10.1093/nar/8.7.1499.
- Bönsch D, Wunschel M, Lenz B, Janssen G, Weisbrod M, Sauer H. Methylation matters? Decreased methylation status of genomic DNA in the blood of schizophrenic twins. *Psychiatry Res* 2012; 198(3): 533–7; doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.004.
- Carrard A, Salzmann A, Malafosse A, Karege F. Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HT1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 132(3): 450–3; doi: 10.1016/j.jad.2011.03.018.
- Causing CG, Gloster A, Aloyz R, Bamji SX, Chang E, Fawcett J *et al.* Synaptic innervation density is regulated by neuron-derived BDNF. *Neuron* 1997; 18(2): 257–67; doi: 10.1016/S0896-6273(00)80266-4.
- Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 2019; 571, 489–499; doi: 10.1038/s41586-019-1411-0.
- Dempster EL, Mill J, Craig IW, Collier DA. The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression. *BMC Med Genet* 2006; 7: 10; doi: 10.1186/1471-2350-7-10.
- Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. Epigenetic mechanisms in psychiatric disorders and cognitive functions. *Psychiatria* 2009; 6: 51–60.
- Dong E, Tueting P, Matrisciano F, Grayson DR, Guidotti A. Behavioral and molecular neuroepigenetic alterations in prenatally stressed mice: relevance for the study of chromatin remodeling properties of antipsychotic drugs. *Transl Psychiatry* 2016; 6(1): e711; doi: 10.1038/tp.2015.191.
- Dor Y, Cedar H. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *Lancet* 2018; Sep 1; 392(10149): 777–786; doi: 10.1016/S0140-6736(18)31268-6.
- Fatemi SH, Stary JM, Earle JA, Araghi-Niknam M, Eagan E. GABAergic dysfunction in schizophrenia and mood disorders as reflected by decreased levels of glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa and Reelin proteins in cerebellum. *Schizophr Res.* 2005 Jan 1; 72(2–3): 109–22; doi: 10.1016/j.schres.2004.02.017. Erratum in: *Schizophr Res.* 2005 May 1; 74(2–3): 287. Hossein Fatemi, S [corrected to Fatemi, S Hossein].
- Fields RD. White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 2008; 31(7): 361–370; doi: 10.1016/j.tins.2008.04.001.
- Gałecki P, Szulc A. Psychiatria. In: Lis-Olszewska D, Szulc A. ed. *Schizofrenia, zaburzenia typu schizofrenii i urojeniowe (F20-F29)*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018: 160.
- Gejman PV, Sanders AR, Kendler KS. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12: 121–44; doi: 10.1146/annurev-genom-082410-101459.
- Gothelf D, Feinstein C, Thompson T, Gu E, Penniman L, Van Stone E *et al.* Risk factors for the emergence of psychotic disorders in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2007 Apr; 164(4): 663–9; doi: 10.1176/aip.2007.164.4.663.
- Goud Alladi C, Etain B, Bellivier F, Marie-Claire C. DNA Methylation as a Biomarker of Treatment Response Variability in Serious Mental Illnesses: A Systematic Review Focused on Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci* 2018; Oct 4; 19(10): 3026; doi: 10.3390/ijms19103026.

25. Grayson DR, Jia X, Chen Y, Sharma RP, Mitchell CP, Guidotti A *et al.* Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(26): 9341–9346; doi:10.1073/pnas.0503736102.
26. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbané M, Frisch A, Kotler M *et al.* Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(11): 1060–1068; doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b76683.
27. Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR *et al.* Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(11): 1061–9; doi: 10.1001/archpsyc.57.11.1061. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(1): 12. DiGiorgi Gerevini V [corrected to Di-Giorgi-Gerevini V].
28. Guidotti A, Grayson DR, Caruncho HJ. Epigenetic RELN Dysfunction in Schizophrenia and Related Neuropsychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci* 2016; 10: 89; doi:10.3389/fncel.2016.00089.
29. Guidotti A, Grayson DR. DNA methylation and demethylation as targets for antipsychotic therapy. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16(3): 419–429; doi:10.31887/DCNS.2014.16.3/aguidotti.
30. Guidotti A, Ruzicka W, Grayson DR, Veldic M, Pinna G, Davis JM, Costa E. S-adenosyl methionine and DNA methyltransferase-1 mRNA overexpression in psychosis. *Neuroreport* 2007; 18(1): 57–60; doi: 10.1097/WNR.0b013e32800fefd7.
31. Haraldsson HM, Ettinger U, Sigurdsson E. Developments in schizophrenia genetics: from linkage to microchips, deletions and duplications. *Nord J Psychiatry* 2011 Apr; 65(2): 82–8; doi: 10.3109/08039488.2011.552734.
32. Hauser J, Dmitrzak-Węglarz M. Review article In search of schizophrenia genes. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia/ Neuropsychiatry and Neuropsychology* 2009; 4(1): 1–9.
33. Henriksen MG, Nordgaard J, Jansson LB. Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Front. Hum. Neurosci* 2017; 11: 322; doi: 10.3389/fnhum.2017.00322.
34. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytté A, Christensen K, Werge TM, Nordentoft M, Glenthøj B. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry* 2018; Mar 15; 83(6): 492–498; doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.017.
35. Hu TM, Chen SJ, Hsu SH, Cheng MC. Functional analyses and effect of DNA methylation on the EGR1 gene in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2019 May; 275: 276–282; doi: 10.1016/j.psychres.2019.03.044.
36. Huang HS, Akbarian S. GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS One* 2007; 2(8): e809; doi:10.1371/journal.pone.0000809.
37. Ikegami T, Bundo M, Sunaga F, Asai T, Nishimura F, Yoshikawa A *et al.* DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. *Neurosci Res* 2013; 77(4): 208–14; doi: 10.1016/j.neures.2013.08.004.
38. Iwamoto K, Bundo M, Yamada K, Takao H, Iwayama-Shigeno Y, Yoshikawa T, Kato T. DNA methylation status of SOX10 correlates with its downregulation and oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia. *J Neurosci* 2005; 25(22): 5376–5381; doi: 10.1523/JNEUROSCI.0766–05.2005.
39. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature reviews. Neuroscience* 2010; 11(6): 402–16; doi: 10.1038/nrn2841.
40. Kato T, Iwamoto K. Comprehensive DNA methylation and hydroxymethylation analysis in the human brain and its implication in mental disorders. *Neuropharmacology* 2014 May; 80: 133–9; doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.12.019.
41. Katoh-Semba R, Takeuchi IK, Semba R, Kato K. Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *J Neurochem* 1997; 69(1): 34–42; doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010034.x.
42. Khavari B, Cairns MJ. Epigenomic Dysregulation in Schizophrenia: In Search of Disease Etiology and Biomarkers. *Cells* 2020; 9(8): 1837; doi:10.3390/cells9081837.
43. Kuehner JN, Bruggeman EC, Wen Z, Yao B. Epigenetic Regulations in Neuropsychiatric Disorders 2019; *Front. Genet.* 10:268; doi: 10.3389/fgene.2019.00268.
44. Kundakovic M, Lim S, Gudsnuk K, Champagne FA. Sex-specific and strain-dependent effects of early life adversity on behavioral and epigenetic outcomes. *Front Psychiatry* 2013; Aug 14; 4:78; doi: 10.3389/fpsyt.2013.00078.
45. Labouesse MA, Dong E, Grayson DR, Guidotti A, Meyer U. Maternal immune activation induces GAD1 and GAD2 promoter remodeling in the offspring prefrontal cortex. *Epigenetics* 2015; 10(12): 1143–1155; doi:10.1080/15592294.2015.1114202.
46. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 2012; 35(1), 57–67; doi: 10.1016/j.tins.2011.10.004.
47. Li W, Guo X, Xiao S. Evaluating the relationship between reelin gene variants (rs7341475 and rs262355) and schizophrenia: A meta-analysis. *Neurosci Lett* 2015; 609: 42–7; doi: 10.1016/j.neulet.2015.10.014.
48. Lichtermann D, Karbe E, Maier W. The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(6): 304–10; doi: 10.1007/s004060070005.
49. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67–76; doi: 10.1093/epirev/mxn001.
50. Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:1161–92; doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.1161.
51. Mendizabal I, Berto S, Usui N *et al.* Cell type-specific epigenetic links to schizophrenia risk in the brain. *Genome Biol* 2019; 20(1): 135; doi: 10.1186/s13059-019-1747-7.
52. Mill J, Tang T, Kaminsky Z, Khare T, Yazdanpanah S, Bouchard L *et al.* Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82(3): 696–711; doi:10.1016/j.ajhg.2008.01.008.
53. Murphy BC, O'Reilly RL, Singh SM. Site-specific cytosine methylation in S-COMT promoter in 31 brain regions with implications for studies involving schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 133B(1): 37–42; doi: 10.1002/ajmg.b.30134.
54. Ngan ET, Yatham LN, Ruth TJ, Liddle PF. Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: A PET study using [(18F)]setoperone. *Am J Psychiatry* 2000; 157(6): 1016–8; doi: 10.1176/appi.ajp.157.6.1016.
55. Nishioka M, Bundo M, Kasai K, Iwamoto K. DNA methylation in schizophrenia: progress and challenges of epigenetic studies. *Genome Med* 2012; 4(12): 96; doi:10.1186/gm397.



56. Niu S, Renfro A, Quattrocchi CC, Sheldon M, D'Arcangelo G. Reelin promotes hippocampal dendrite development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 pathway. *Neuron* 2004; 41(1): 71–84; doi: 10.1016/s0896-6273(03)00819-5.
57. Niu S, Yabut O, D'Arcangelo G. The Reelin signaling pathway promotes dendritic spine development in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2008; 28(41): 10339–10348; doi:10.1523/JNEUROSCI.1917-08.2008.
58. Nohesara S, Ghadirivasfi M, Mostafavi S, Eskandari MR, Ahmadkhaniha H, Thiagalingam S, Abdolmaleky HM. DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2011; 45(11): 1432–8; doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.06.013.
59. Osborne AJ, Pearson JF, Noble AJ, Gemmell NJ, Horwood LJ, Boden JM, Benton MC, Macartney-Coxson DP, Kennedy MA. Genome-wide DNA methylation analysis of heavy cannabis exposure in a New Zealand longitudinal cohort. *Transl Psychiatry* 2020; Apr 22; 10(1): 114; doi: 10.1038/s41398-020-0800-3.
60. Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A, Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011 Mar; 198(3): 173–5; doi: 10.1192/bjp.bp.110.084384.
61. Parade SH, Huffhines L, Daniels TE, Stroud LR, Nugent NR, Tyrka AR. A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches. *Transl Psychiatry* 2021 Feb 19; 11(1): 134; doi: 10.1038/s41398-021-01207-y.
62. Pérez-Santiago J, Díez-Alarcia R, Callado LF, Zhang JX, Chana G, White CH *et al.* A combined analysis of microarray gene expression studies of the human prefrontal cortex identifies genes implicated in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2012; 46(11): 1464–74; doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.005.
63. Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, Cichon S, Craddock N, Daly M, Faraone SV, Gejman PV, Kelsoe J, Lehner T, Levinson DF, Moran A, Sklar P, Sullivan PF. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2009 May; 166(5): 540–56; doi: 10.1176/appi.ajp.2008.08091354.
64. Ramaker RC, Bowling KM, Lasseigne BN, Hagenauer MH, Hardigan AA, Davis NS *et al.* Post-mortem molecular profiling of three psychiatric disorders. *Genome Med* 2017; 9(1): 72; doi: 10.1186/s13073-017-0458-5.
65. Sahin S, Yüksel Ç, Güler J, Karadayı G, Akturan E, Göde E, Özhan AA, Üçok A. The history of childhood trauma among individuals with ultra high risk for psychosis is as common as among patients with first-episode schizophrenia. *Early Interv Psychiatry* 2013 Nov; 7(4): 414–20; doi: 10.1111/eip.12022.
66. Saxonov S, Berg P, Brutlag DL. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; Jan 31; 103(5): 1412–7; doi: 10.1073/pnas.0510310103.
67. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511, 421–427; doi: 10.1038/nature13595.
68. Schneider M, Debbané M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree M *et al.* Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014; 171(6): 627–639; doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864.
69. Sharaf A, Rahhal B, Spittau B, Roussa E. Localization of reelin signaling pathway components in murine midbrain and striatum. *Cell Tissue Res* 2015; 359, 393–407; doi: 10.1007/s00441-014-2022-6.
70. Sjöholm LK, Ransome Y, Ekström TJ, Karlsson O. Evaluation of Post-Mortem Effects on Global Brain DNA Methylation and Hydroxymethylation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122(2): 208–213; doi: 10.1111/bcpt.12875.
71. Smigielski L, Jagannath V, Rössler W, Walitz S, Grünblatt E. Epigenetic mechanisms in schizophrenia and other psychotic disorders: a systematic review of empirical human findings. *Mol Psychiatry* 2020; 25(8): 1718–1748; doi: 10.1038/s41380-019-0601-3.
72. Stolt CC, Rehberg S, Ader M, Lommes P, Riethmacher D, Schachner M *et al.* Terminal differentiation of myelin-forming oligodendrocytes depends on the transcription factor Sox10. *Genes Dev* 2002; 16(2): 165–170; doi: 10.1101/gad.215802.
73. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; Dec; 60(12): 1187–92; doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.
74. Tang H, Dalton CF, Srisawat U, Zhang ZJ, Reynolds GP. Methylation at a transcription factor-binding site on the 5-HT1A receptor gene correlates with negative symptom treatment response in first episode schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014 Apr; 17(4): 645–9; doi: 10.1017/S1461145713001442.
75. Tochigi M, Iwamoto K, Bundo M, Komori A, Sasaki T, Kato N, Kato T. Methylation status of the reelin promoter region in the brain of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2008; 63(5): 530–3; doi: 10.1016/j.biopsych.2007.07.003.
76. Tomita H, Vawter MP, Walsh DM, Evans SJ, Choudary PV, Li J *et al.* Effect of agonal and postmortem factors on gene expression profile: quality control in microarray analyses of postmortem human brain. *Biol Psychiatry* 2004; 55(4): 346–352; doi: 10.1016/j.biopsych.2003.10.013.
77. Tremolizzo L, Doueiri MS, Dong E, Grayson DR, Davis JM, Pinna G *et al.* Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 500–509.
78. Tsujita T, Niikawa N, Yamashita H, Imamura A, Hamada A, Nakane Y, Okazaki Y. Genomic discordance between monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998 Mar; 155(3): 422–4; doi: 10.1176/ajp.155.3.422. PMID: 9501757.
79. Tylec A, Stryjecka-Zimmer M, Kucharska-Pietura K. Polimorfizm genu COMT w zaburzeniach psychicznych / Genetic polymorphism of COMT in mental disorders. *Psychiatria Polska* 2007; tom XLI, 4: 473–483.
80. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS *et al.* Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers* 2021; 1, 59; doi: 10.1038/s43586-021-00056-9.
81. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis JM, Costa E. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(6): 2152–2157; doi: 10.1073/pnas.0409665102.
82. Wedenoja J, Tuulio-Henriksson A, Suvisaari J, Loukola A, Paunio T, Partonen T *et al.* Replication of association between working memory and Reelin, a potential modifier gene in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010; 67(10): 983–991; doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.026.
83. Weeber EJ, Beffert U, Jones C, Christian JM, Forster E, Sweatt JD, Herz J. Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance



- hippocampal synaptic plasticity and learning. *J Biol Chem* 2002; 277(42): 39944–52; doi: 10.1074/jbc.M205147200.
84. Zhou J, Zhou D, Yan T, Chen W, Xie H, Xiong Y. Association between CpG island DNA methylation in the promoter region of *RELN* and positive and negative types of schizophrenia. *J Int Med Res* 2022; 50(5): 3000605221100345; doi: 10.1177/03000605221100345.
85. Zhu J, He F, Hu S, Yu J. On the nature of human housekeeping genes. *Trends Genet* 2008; Oct; 24(10): 481–4; doi: 10.1016/j.tig.2008.08.004.



## Reviewers of the Volume 37, 2021

### *Lista recenzentów tomu 37, 2021*

Leszek Bidzan

Medical University of Gdańsk, Department of Psychiatry,  
Division of Developmental Psychiatry, Psychotic and  
Geriatric Disorders, Gdańsk, Poland

Adrian Chrobak

Jagiellonian University Medical College, Department  
of Psychiatry, Kraków, Poland

Dominika Dudek

Jagiellonian University, Medical College, Department  
of Adult Psychiatry, Kraków, Poland

Piotr Gałęcki

Medical University of Lodz, Department of Adult  
Psychiatry, Łódź, Poland

Jan Jaracz

Poznan University of Medical Sciences, Department  
of Adult Psychiatry, Poznań, Poland

Marek Jarema

Institute of Psychiatry and Neurology, 3rd Department  
of Psychiatry, Warszawa, Poland

Hanna Karakuła-Juchnowicz

Medical University of Lublin, 1st Department of Psychiatry,  
Psychotherapy and Early Intervention, Lublin, Poland

Andrzej Kiejna

Wroclaw Medical University, Department and Clinic  
of Psychiatry, Wrocław, Poland

Marek Krzystanek

Medical University of Silesia, Department of Psychiatric  
Rehabilitation, Katowice, Poland

Jolanta Kucharska-Mazur

Pomeranian Medical University, Department of Psychiatry,  
Szczecin, Poland

Krzysztof Kucia

Medical University of Silesia, Department of Psychiatry  
and Psychotherapy, Katowice, Poland

Jerzy Landowski

Medical University of Gdansk, Department of Psychiatry,  
Gdańsk, Poland

Jacek Losy

Poznan University of Medical Sciences, Department  
of Neurology, Poznań, Poland

Dorota Łojko

Poznan University of Medical Sciences, Department  
of Mental Health, Chair of Psychiatry, Poznań, Poland

Piotr Maciejak

Institute of Psychiatry and Neurology, Department  
of Neurochemistry, Warsaw, Poland

Jolanta Masiak

Medical University of Lublin, Psychiatry Department,  
Lublin, Poland

Tadeusz Parnowski

Institute of Psychiatry and Neurology, 2nd Department  
of Psychiatry, Warsaw, Poland

Beata Pucher

Poznan University of Medical Sciences, Pediatric  
Otolaryngology Department, Poznań, Poland

Jerzy Samochowiec

Pomeranian Medical University, Department of Psychiatry,  
Szczecin, Poland

Halina Sienkiewicz-Jarosz

Institute of Psychiatry and Neurology, 1st Department  
of Neurology, Warsaw, Poland

Marcin Siwek

Medical College, Jagiellonian University, Department  
of Affective Disorders, Kraków, Poland

Marta Stelmach-Mardas

Poznan University of Medical Sciences, Department  
of Obesity Treatment, Metabolic Disorders and Clinical  
Dietetics, Poznań, Poland

Aleksandra Suwalska

Poznan University of Medical Sciences, Department  
of Adult Psychiatry, Poznań, Poland

Tomasz Szafrąński

Specialist Medical Practice, Warsaw, Poland

Łukasz Święcicki

Institute of Psychiatry and Neurology, 2nd Department  
of Psychiatry, Warsaw, Poland

Agata Szulc

Medical University of Warsaw, Department of Psychiatry,  
Warsaw, Poland

Beata Tarnacka

Medical University of Warsaw, Department  
of Rehabilitation, Warsaw, Poland

Napoleon Waszkiewicz

Medical University of Białystok, Department of Psychiatry,  
Białystok, Poland

Adam Wichniak

Institute of Psychiatry and Neurology, 3rd Department  
of Psychiatry, Warsaw, Poland

Jarosław Woroń

Jagiellonian University Medical College in Krakow,  
Department of Clinical Pharmacology, Kraków, Poland

I would like to thank all reviewers for accepting the invitation and for the time devoted to reviewing the articles. Your competences, knowledge, and commitment contribute significantly to the improvement of the quality of our journal.

Wszystkim Recenzentom serdecznie dziękuję za przyjęcie zaproszenia i czas poświęcony na recenzowanie prac. Państwa kompetencje, wiedza i zaangażowanie w istotny sposób przyczyniają się do podnoszenia poziomu naszego pisma.

Prof. dr hab. Janusz Rybakowski



## Instructions for Authors

Papers should be submitted to the editorial office electronically, i.e. by the Editorial System, at the address: [www.editorialsystem.com/fpn](http://www.editorialsystem.com/fpn).

### Aims and scope of the journal

*Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology / Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* is a half-yearly journal that carries scientific and educational papers related in broad sense to the clinical and experimental neuropsychopharmacology. The journal is addressed to all those interested in the latest developments and research in this area, i.e. psychiatrists, neurologists, pharmacologists, psychologists, and representatives of other related disciplines.

The papers in Polish or English language may be submitted to the journal.

The journal is particularly focused on the following topics:

- Pharmacological treatment of psychiatric disorders
- Pharmacological treatment of neurologic disorders
- Studies on efficacy and tolerability of new psychotropic drugs and drugs used in neurological disorders
- Preclinical pharmacology of psychotropic drugs and drugs used in neurological disorders
- Child and adolescent neuropsychopharmacology
- Neuropsychopharmacology of the elderly
- Mechanism of action of psychotropic drugs
- The effect of pharmacological treatment on brain bioelectrical activity (pharmacology-EEG)
- The effect of pharmacological treatment on cognitive functions and psychosocial functioning
- Psychometric assessment of drug activity
- Adverse reactions of psychotropic drugs and drugs used in neurological disorders
- Pharmacogenetic aspects of neuropsychiatric disorders and their treatment
- Neuroimaging of drugs used in psychiatry and neurology
- Ethics of using drugs in psychiatry and neurology
- Standards of pharmacological treatment in psychiatry and neurology

### Types of articles accepted

The journal publishes:

- original papers,
- review papers,
- case studies,
- letters to the editors,
- reports from scientific conferences,
- book reviews.

### Publication ethics

The journal is committed to upholding standards of ethical behaviour at all stages of the publication process.

The contents of the published work should comply with the guidelines of the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>), EU Directives, consolidated requirements for biomedical periodicals (International Committee of Medical Journal Editors, [www.icmje.org](http://www.icmje.org)), Committee on Publication Ethics and World Association of Medical Editors (WAME), that set standards and provide guidelines for best practices in order to meet these requirements.

Any data referring to patients and photographs that enable the patients' identification shall be removed from the paper, unless the patient provides a written consent to their publication.

### Conflict of interest and funding

All of the main author's and the co-authors' potential conflicts of interest, financial or otherwise, related directly or indirectly to the addressed submission as well as all the grants or other forms of financial support or support in kind shall be acknowledged in a declaration enclosed to the paper.

### Authors' declarations with respect to the paper

When submitting the paper, enclose a signed declaration with respect to the publication (the declaration template is available at the editorial system in the "Authors' Declaration" tab.) The declaration can be signed and provided by the corresponding author and on behalf of all the authors.

By the fact of submitting the paper, the authors declare as follows:

- The paper has neither been previously published (other than in the abstract form) nor submitted to another journal.
- The paper shall not be published in any other journal (including a translated version) without a written consent of the copyright holder for the title.
- The paper has been approved by all the authors and the authorities of the research unit.
- The paper has been prepared in compliance with all the recognised ethical codes and valid legal regulations, with due respect to the subjectivity of the tested individuals.

### Authors' contribution to the paper

A statement is made that all the authors have significantly contributed to the research and all the data in the article are true and authentic, and there is no plagiarism. The contribution of the specific authors shall be indicated, e.g. significant contribution in the concept and work design, collecting data and the interpretation, statistical analysis and preparation of test results for the analysis, critical reviews as for the significant intellectual content, collecting literature, approval of the final form of the paper.

### Peer review and reviewers' responsibilities

All the original, review and casuistic papers are subject to review by two anonymous reviewers from institutions other than that of the authors of publication. The paper shall be sent to the reviewers devoid of the cover page and authors' statements. The authors are under obligation to participate in the peer review process and to introduce the due corrections of mistakes or, if they do not agree to the above requirement, to withdraw the paper from publication.

The reviewed articles should be treated by the reviewers with due confidentiality. The reviewer's judgements should be objective; reviewers should have no conflict of interest with respect to the authors and the research funders. Furthermore, reviewers should point out any potential relevant published work which should be cited in the paper.

The list of reviewers for the articles in a given year is published in the last issue of the journal published in this year.

### Editorial responsibilities

Editors shall preserve the anonymity of reviewers. Editors should have no conflict of interest with respect to the authors of articles they reject or accept. Editors shall bear full responsibility and authority to reject or accept an article.

Editors shall make every effort to the effect that all the articles published in the journal presented reliable and true information. However, the editors are not liable for the contents presented in the papers as they express the knowledge and opinions of the authors.

### Legal liability

Editors shall make every effort to the effect that all the articles published in the journal presented reliable and true information. However, the editors are not liable for the contents presented in the papers as they express the knowledge and opinions of the authors.

## Results of clinical trials

According to the International Committee of Medical Journal Editors, the journal will not consider trial result registration to be previous publication if the results are posted in the form of a brief (less than 500 words) abstract or table.

However disclosure of results in other circumstances (e.g. investor meetings) is not recommended and may undermine the credibility of the manuscript. Authors should disclose all results of the same or related work as contained in the registries.

## Reporting results of clinical trials

All randomised (blind) trials presented in the article should contain a completed checklist for Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). For more information, visit <http://www.consort-statement.org>.

The journal has accepted the standpoint of the International Committee of Medical Journal Editors, which requires registration of clinical trials in a public trials registry at or before the time of first patient enrolment as a condition of consideration for publication. The trial registration number should be published at the end of the abstract. The clinical trial is defined as any research project that prospectively assigns people or a group of people to an intervention related to health protection to study the cause-and-effect relationship between a health-related intervention and a health outcome. Health-related interventions are those used to modify a biomedical or health-related outcome; examples include drugs, surgical procedures, devices, behavioural treatments, dietary interventions, and process-of-care changes. Health outcomes are any biomedical or health-related measures obtained in patients or participants, including pharmacokinetic measures and adverse events. Purely observational studies (in which medical interventions are not dictated by the researcher) are not required to be registered. For more information visit <http://www.icmje.org>.

## Copyright and legal aspects

At the time of the acceptance of the work for publication, the copyright is transferred to the journal owner. The published work remains the property of the Institute of Psychiatry and Neurology.

All published papers are accessible in the Open Access system and on terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The papers that have already been published shall be accompanied by a written consent for the publication from the previous publisher.

Any potential conflict of interest shall be settled by the district court competent for the Editorial Office. Legal relations between the Editor and the author(s) are compliant with the Polish law and international conventions ratified by Poland.

## Rights to the article retained by the Author

The author (or employer or institution) retains the right to the article in accordance with the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License.

## Manuscript preparation

The journal accepts papers in the Polish and English languages. The papers shall be submitted via the Editorial System, at the address: [www.editorialsystem.com/fpn](http://www.editorialsystem.com/fpn). The editorial office preserves a right to refuse a text before the review if it is not in line with the journal subject area or if it is not satisfactory as for the content or form.

## Text-related requirements

Original and review papers should not exceed 5,000 words (including tables, figures, references and appendices). Case studies should not

exceed 2,500 words. Text files submitted via the Editorial System shall be written using a 12 pt font, with 1.5 lines spaces and margins of 2.5 cm. The columns should not be adjusted nor the words hyphenated. Remove double spaces and do not use spaces as tabs. Try to avoid footnotes.

Each part of the paper should start from a new page.

**The title page** should contain the title of the paper in both the Polish and English languages, full names of the authors, their affiliations and the full name of the corresponding author, including the address, telephone number and email address.

**Page 2** should contain an abstract in Polish, 200–250 words for original and review papers, and 150 words for case studies. **Abstracts of original papers should be structured as follows: objectives, material and methods, results and conclusions. Abstracts of review papers should be structured as follows: objectives, literature review and conclusions. Abstracts of case studies should be structured as follows: introduction, case study and comments.** Below the abstract, 3–6 keywords should be given as per Index Medicus.

**Page 3** should contain an abstract in English, following the same structure as the Polish abstract – for the original paper: objectives, material and methods, results, conclusions; for the review paper: objectives, literature review and conclusions; and for the case study: objectives, case report and conclusions. Below the abstract, 3–6 English keywords should be given.

Authors of papers written in English do not have to provide abstracts in Polish.

**Page 4 and all the subsequent pages** should contain the body text of the paper.

**The original paper should be structured as follows: objectives, material and methods, results, discussion and conclusions.**

**The review paper should be structured as follows: objectives, literature review and conclusions.**

**The case study should be structured as follows: objectives, case report and conclusions.**

The methods section should include a statement of the approval by the relevant bioethics commission to undertake the study and of the subjects' conscious consent as well as information on the statistical methods used.

Only international drug names should be used in the body text of the paper.

Abbreviations used in the text should also be explained at their first mention (this also applies to the abstract); a glossary of abbreviations is also acceptable.

All the information on the financing sources (e.g. grant numbers) should be given. All the authors should disclose any financial dependencies and any other information that, if omitted, might raise suspicion of a conflict of interest.

At the end of the paper, above the literature, acknowledgements are acceptable.

## References

References should be arranged alphabetically, numbered in Arabic numerals and cited using the Harvard system (author's name and the year of publication), e.g. Kowalski *et al.*, 2004. For papers with two authors, both names are required, while for papers with three or more authors – the name of the first author should be given, followed by “*et al.*” and the year of publication. The references section should cite the names of the first six authors. For papers with more than six authors, “*et al.*” should be used after the sixth name. For books, the names of all the editors should be given. Abbreviations of journal names should be used as per Index Medicus. Each reference item should be cited in the article body – and otherwise, each item cited in the paper body should be listed in the references section.

References should use the following structure:

#### **Journal articles**

Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X *et al.* Neurocognitive correlates of the COMT Val (158) Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 701-707.

#### **Conference proceedings papers**

Groening L, Olivier B. Translation of animal models to human psychopathology. 8<sup>th</sup> ECNP Regional Meeting, Moscow, Russia, April 14-16 2005. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (suppl 2): S93-S94.

#### **Books**

Maruszewski T. Pamięć autobiograficzna. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2005.

#### **Book chapters**

Nasierowski T. Dzieje psychiatrii. In: *Psychiatria*. Tom I. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 1-46.

#### **Websites**

Provide the URL address and the date of the last access and, if available, the digital object identifier (DOI).

Murawiec S. Farmakoterapia jako efekt relacji lekarz-pacjent; <http://www.psychiatria.pl/arttykul/farmakoterapia-jako-efekt-relacji-lekarz-pacjent/8852.html> (last accessed on 8.04.2015).

#### **Tables**

Tables in articles in Polish should also have titles in English. Tables of articles in English do not need Polish titles. Tables should be numbered using Arabic numerals, placed on separate pages and submitted as separate files. The locations of tables in the body text should be marked. Comments for tables should be provided in the notes below the tables.

#### **Figures**

Figures, like tables, should have titles also in English. Figures in articles in English do not need additional Polish titles. Figures should be numbered using Arabic numerals, placed on separate pages and submitted as separate files. The locations of figures in the body text should be marked. It is advisable that the figures have approximately the target size, using uniform fonts, preferably Calibri. Figures can be sent in one of the following formats: TIFF, JPG, Adobe Photoshop, Adobe Illustrator, Corel Draw and EPS. Photographs should have the minimum resolution of 300 dpi and should be submitted as TIFF or JPG files. Comments for figures should be provided in the notes below the figures.

Captions for figures and tables should be submitted in a separate file.

Figures are basically printed in black and white. However, there is an option of colour printing, at the author's cost.

If figures or photographs have been previously published or the copyright is not held by the authors, the source should be given, and a written permission to use the materials should be obtained from the copyright holder.

#### **Author's proofreading**

The corresponding author shall receive the paper in a PDF format prior to publishing.

Adobe Reader, free software downloadable from the address: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readermain.html> is required to open the file. The remarks should be made as comments in the PDF file. If the paper is not sent back at the indicated time-limit, it can be published without the authors' approval.

## Instrukcje dla autorów

Prace należy przesyłać do redakcji drogą elektroniczną – za pośrednictwem panelu redakcyjnego: [www.editorialsystem.com/fpn](http://www.editorialsystem.com/fpn).

### Tematyka czasopisma

„Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology / Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii” jest półrocznikiem publikującym prace naukowe i edukacyjne z zakresu szeroko rozumianej neuropsychofarmakologii klinicznej i eksperymentalnej. Czasopismo jest skierowane do wszystkich zainteresowanych informacjami i wynikami badań naukowych w tym zakresie, tj. psychiatrów, neurologów, farmakologów, psychologów i przedstawicieli innych pokrewnych specjalności.

Czasopismo publikuje prace w języku angielskim i polskim.

Przedmiotem szczególnego zainteresowania pisma są następujące zagadnienia:

- farmakologiczne leczenie chorób i zaburzeń psychicznych,
- farmakologiczne leczenie chorób neurologicznych,
- badanie skuteczności i tolerancji nowych leków psychotropowych i leków stosowanych w chorobach neurologicznych,
- farmakologia przedkliniczna leków psychotropowych i leków stosowanych w chorobach neurologicznych,
- neuropsychofarmakologia dzieci i młodzieży,
- neuropsychofarmakologia wieku podeszłego,
- mechanizm działania leków psychotropowych,
- wpływ leczenia farmakologicznego na czynność bioelektryczną mózgu (farmako-EEG),
- wpływ leczenia farmakologicznego na czynności poznawcze i funkcjonowanie psychospołeczne,
- metody psychometrycznej oceny działania leków,
- objawy niepożądane działania leków psychotropowych i leków stosowanych w chorobach neurologicznych,
- aspekty farmakogenetyczne chorób neuropsychiatrycznych i ich leczenie,
- neuroobrazowanie stosowania leków w psychiatrii i neurologii,
- problemy etyczne związane ze stosowaniem leków w psychiatrii i neurologii,
- standardy leczenia farmakologicznego w psychiatrii i neurologii.

### Rodzaje artykułów

Czasopismo przyjmuje do druku:

- artykuły oryginalne,
- artykuły pogładowe,
- prace kazuistyczne (opisy przypadków),
- listy do redakcji,
- sprawozdania z konferencji naukowych,
- recenzje książek.

### Zasady etyki publikacyjnej

Czasopismo zobowiązuje się do przestrzegania standardów etycznego postępowania na wszystkich etapach procesu publikacji.

Treści przedstawione w artykułach powinny być zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej (<https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>); dyrektywami EU, ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), zasadami Komitetu Etyki Publikacji (COPE), Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych (ICJME) i Światowego Stowarzyszenia Redaktorów Medycznych (WAME), które wyznaczają standardy i dostarczają wskazówek umożliwiających spełnienie wymagań etycznego publikowania.

Dane dotyczące pacjenta, a także fotografie umożliwiające jego identyfikację, muszą zostać usunięte z artykułu, chyba że pacjent wyrazi pisemną zgodę na ich wykorzystanie.

### Konflikt interesów i finansowanie

Możliwe konflikty interesów, zarówno pierwszego autora, jak i wszystkich współautorów, finansowe lub inne, związane bezpośrednio lub pośrednio z obecną pracą, jak również wszelkie granty lub inny rodzaj wsparcia finansowego bądź materialnego muszą zostać wyszczególnione w oświadczeniu dołączonym do pracy.

### Deklaracja autorów w odniesieniu do artykułu

Składając artykuł, należy dołączyć podpisane oświadczenie dotyczące artykułu (wzór oświadczenia dostępny jest w panelu redakcyjnym w zakładce „Oświadczenie autorów”). Oświadczenie może w imieniu wszystkich autorów podpisać i złożyć autor korespondujący.

Składając pracę, autorzy deklarują tym samym, że artykuł:

- nie był wcześniej publikowany (z wyjątkiem krótkiego streszczenia) oraz nie został zgłoszony i skierowany do druku w innym czasopiśmie,
- nie zostanie opublikowany w innym czasopiśmie (także w tłumaczeniu) bez pisemnej zgody właściciela praw autorskich do tytułu,
- został zaakceptowany przez wszystkich autorów oraz władze jednostki, w której odbyło się badanie,
- został przygotowany zgodnie z uznanymi zasadami etycznymi i obowiązującym prawem, z poszanowaniem podmiotowości badanych osób.

### Wkład autorów w przygotowanie pracy

Autorzy, składając pracę, oświadczają, że wszyscy wymienieni autorzy wnieśli istotny wkład w przygotowanie pracy, wszystkie dane w artykule są prawdziwe oraz że artykuł nie jest plagiatem. Należy wskazać wkład pracy poszczególnych autorów, np. zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zebranie danych i ich interpretacja, analiza statystyczna i przygotowanie wyników badań do analizy, krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, zebranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji artykułu.

### Proces recenzji i obowiązki recenzentów

Wszystkie prace oryginalne, pogładowe i kazuistyczne są poddawane recenzji przez dwóch anonimowych recenzentów niepo pochodzących z ośrodka autorów pracy. Prace są wysyłane do recenzentów bez strony tytułowej oraz bez oświadczenia autorów. Autorzy są zobowiązani do poddania się procesowi recenzji i zgodnie z nią dokonania odpowiednich poprawek lub – jeśli nie zgadzają się na nie – wycofania artykułu.

Artykuły winny być traktowane przez recenzentów z poufnością, ocena recenzenta powinna być obiektywna, a recenzenci nie powinni mieć konfliktu interesów w odniesieniu do autorów oraz finansowania pracy. Zadaniem recenzentów jest także wskazanie ewentualnych istotnych publikacji, które należałoby zacytować w pracy.

Lista recenzentów artykułów opublikowanych w danym roku jest publikowana w ostatnim numerze pisma z danego roku.

### Obowiązki redaktorów

Redaktorzy dbają o zachowanie anonimowości recenzji. Nie powinni oni mieć konfliktu interesów w odniesieniu do autorów artykułów odrzuconych lub zaakceptowanych. Redaktorzy ponoszą całkowitą odpowiedzialność za odrzucenie lub akceptację artykułu i są do tego upoważnieni.

Redakcja dokłada wszelkich starań, by publikowane w czasopiśmie artykuły przedstawiały rzetelne i prawdziwe informacje. Jednakże redakcja nie odpowiada za treści przedstawione w artykułach, gdyż stanowią one wyraz wiedzy i poglądów autorów.

### Odpowiedzialność prawna

Redakcja dokłada wszelkich starań, by publikowane w czasopiśmie artykuły przedstawiały rzetelne i prawdziwe informacje. Jednakże redakcja nie odpowiada za treści przedstawione w artykułach, gdyż stanowią one wyraz wiedzy i poglądów autorów.



## Wyniki badań klinicznych

Zgodnie ze stanowiskiem Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, czasopismo nie uznaje wyników opublikowanych w rejestrze badań klinicznych jako publikacji wcześniejszej, jeśli wyniki te zostały przedstawione w krótkiej formie (mniej niż 500 słów), streszczeniu lub tabeli.

Jednakże ujawnienie wyników w innych okolicznościach (np. spotkań inwestorów) nie jest zalecane i może podważyć wiarygodność rękopisu. Autorzy powinni ujawnić wszystkie zamieszczane w rejestrach wyniki tej samej bądź powiązanej pracy.

## Raportowanie wyników badań klinicznych

Wszystkie badania randomizowane (zaślepiane) prezentowane w artykule powinny zawierać wypełniony schemat Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Więcej informacji dostępnych jest na <http://www.consort-statement.org>.

Czasopismo przyjęło stanowisko Międzynarodowego Komitetu Redaktorów Czasopism Medycznych, który wymaga, jako warunku niezbędnego do rozpoczęcia procesu redakcyjnego, rejestracji badania w rejestrach publicznych. Badania kliniczne muszą być zarejestrowane wcześniej lub w trakcie włączania pacjenta. Numer badania powinien być wpisany na końcu streszczenia artykułu. Badanie kliniczne jest definiowane jako każde badanie, które prospektywnie przypisuje pojedynczego człowieka lub grupę ludzi do jednej lub więcej interwencji związanej z ochroną zdrowia w celu oceny jej wyników i wpływu na zdrowie. Do interwencji takich zaliczają się wszelkie modyfikacje biomedyczne lub inne związane z przyczynami chorób (np. leki, procedury chirurgiczne, urządzenia, kuracje behawioralne, diety, zmiany procesu opieki), rezultaty zdrowotne zawierające jakiegokolwiek miary biomedyczne lub inne związane ze zdrowiem uzyskane na pacjentach lub uczestnikach badania, łącznie z miarami farmakokinetycznymi i zdarzeniami/działaniami niepożądanymi. Badania czysto obserwacyjne (w których interwencje medyczne nie leżą w gestii badacza) nie wymagają rejestracji. Więcej informacji dostępnych jest na <http://www.icmje.org>.

## Prawo autorskie i aspekty prawne

W momencie przyjęcia pracy do publikacji wszelkie prawa do jej wykorzystania przechodzą na właściciela czasopisma. Po opublikowaniu praca pozostaje własnością Instytutu Psychiatrii i Neurologii. Wszystkie prace po opublikowaniu są dostępne w systemie Open Access i na zasadach użytkowania określonych licencją Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Do materiałów poprzednio opublikowanych autorzy winni dołączyć pisemną zgodę na ponowne wydanie od poprzedniego wydawcy.

Każdy potencjalny konflikt interesów będzie rozpatrywany przez sąd rejonowy właściwy dla siedziby Wydawcy. Stosunki prawne łączące Wydawcę i autora(ów) są zgodne z polskim prawem oraz z konwencjami międzynarodowymi wiążącymi Polskę.

## Prawa do artykułu zatrzymane przez Autora

Autor (lub pracodawca, lub instytucja) zatrzymuje prawa do artykułu zgodnie z licencją Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).

## Składanie artykułów

Czasopismo przyjmuje artykuły w języku angielskim i polskim. Prace należy składać poprzez panel redakcyjny [www.editorialsystem.com/fpn](http://www.editorialsystem.com/fpn). Redakcja zastrzega sobie prawo rezygnacji z tekstu przed recenzją, jeśli nie jest on zgodny z tematyką czasopisma lub jeśli nie jest zadowalający pod względem treściowym lub formalnym.

## Wymagania dotyczące tekstu

Całkowita objętość pracy oryginalnej i poglądowej (włączając tabele, ryciny, piśmiennictwo i materiały uzupełniające) nie może

przekroczyć 5000 słów. Objętość pracy kazuistycznej nie może przekroczyć 2500 słów. Pliki tekstowe przesłane za pośrednictwem panelu redakcyjnego powinny być przygotowane czcionką 12 pkt, z odstępami 1,5 i marginesami 2,5 cm. Nie należy justować kolumny tekstu i przenosić wyrazów. Prosimy także o usuwanie podwójnych spacji i nieużywanie spacji w funkcji tabulatorów. Należy unikać przypisów.

Każda część pracy powinna zaczynać się od nowej strony.

**Strona tytułowa** powinna zawierać tytuł w języku polskim i angielskim, imiona i nazwiska wszystkich autorów, nazwy instytucji, w których pracują autorzy, imię i nazwisko autora korespondującego, jego adres, numer telefonu oraz e-mail.

**Strona druga** powinna zawierać streszczenie w języku polskim, o objętości 200–250 słów w przypadku prac oryginalnych i poglądowych, a w przypadku prac kazuistycznych do 150 słów. **Streszczenie pracy oryginalnej** powinno składać się z następujących części: cel, metoda, wyniki oraz wnioski. **Streszczenie pracy poglądowej** powinno składać się z części: cel, przegląd piśmiennictwa, wnioski. **Streszczenie pracy kazuistycznej** powinno składać się z części: wstęp, opis przypadku, komentarz. Pod streszczeniem należy umieścić 3–6 słów kluczowych zgodnych z Index Medicus.

**Strona trzecia** powinna zawierać streszczenie w języku angielskim, zorganizowane podobnie jak streszczenie polskie – dla pracy oryginalnej: objectives, material and methods, results, conclusions; dla pracy poglądowej: objectives, literature review, conclusions; dla pracy kazuistycznej: objectives, case report, conclusions. Pod streszczeniem należy umieścić 3–6 słów kluczowych w języku angielskim.

Autorzy prac w języku angielskim nie zamieszczają streszczeń polskich.

**Strona czwarta i kolejne** powinny zawierać tekst pracy.

W pracy oryginalnej należy wyróżnić następujące części: cel, metoda, wyniki, omówienie, wnioski (objectives, material and methods, results, discussion, conclusions).

W pracy poglądowej należy wyróżnić części: cel, przegląd piśmiennictwa, wnioski (objectives, literature review, conclusions).

W pracy kazuistycznej natomiast: wstęp, opis przypadku, komentarz (objectives, case report, conclusions).

W części metodycznej należy podać informacje o zgodzie właściwej komisji bioetycznej na przeprowadzone badania i świadomej zgodzie osób badanych, jak również dane na temat stosowanych testów statystycznych.

Należy używać wyłącznie międzynarodowych nazw leków.

Skróty używane w tekście należy wyjaśnić przy pierwszym ich zastosowaniu (również w streszczeniu), można także sporządzić słowniczek skrótów używanych w pracy.

Należy podać wszelkie informacje na temat źródeł finansowania (np. numery grantów). Autorzy powinni ujawnić wszelkie zależności finansowe i inne informacje, których nieumieszczenie mogłoby budzić podejrzenie konfliktu interesów.

Na końcu artykułu, przed piśmiennictwem, można zamieścić ewentualne podziękowania autorskie.

## Piśmiennictwo

Piśmiennictwo powinno być ułożone alfabetycznie, ponumerowane cyframi arabskimi i cytowane w systemie harwardzkim (nazwisko i rok), np. Kowalski i wsp., 2004. W wypadku dwóch autorów trzeba podać oba nazwiska, zaś w wypadku trzech lub więcej autorów – nazwisko pierwszego autora, a następnie „i wsp.” oraz rok. W spisie piśmiennictwa należy cytować nazwiska pierwszych sześciu autorów. W wypadku więcej niż sześciu autorów należy po szóstym nazwisku dodać „i wsp.”. W wypadku książek należy podać nazwiska wszystkich redaktorów. Skróty tytułów czasopism powinny być zgodne z listą skrótów Index Medicus. Każda pozycja piśmiennictwa powinna być przywołana w tekście – i odwrotnie każda przywołana w tekście pozycja musi znaleźć się w spisie piśmiennictwa.

Pozycje piśmiennictwa powinny mieć następujący układ:

#### **Artykuły w czasopismach**

Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X i wsp. Neurocognitive correlates of the COMT Val (158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:701-707.

#### **Streszczenia z konferencji**

Groening L, Olivier B. Translation of animal models to human psychopathology. 8th ECNP Regional Meeting, Moscow, Russia, April 14-16 2005. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (suppl 2): S93-S94.

#### **Książki**

Maruszewski T. Pamięć autobiograficzna. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2005.

#### **Rozdziały w książkach**

Nasierowski T. Dzieje psychiatrii. W: Psychiatria. Tom I. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.), Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 1-46.

#### **Strony internetowe**

Należy podać adres URL i datę ostatniego dostępu, a jeśli tekst jest nim opatrzony – także DOI.

Murawiec S. Farmakoterapia jako efekt relacji lekarz-pacjent; <http://www.psychiatria.pl/arttykul/farmakoterapia-jako-efekt-relacji-lekarz-pacjent/8852.html> (dostęp 8 czerwca 2015).

#### **Tabele**

Tabele artykułów w języku polskim powinny być opatrzone także tytułami w języku angielskim. Tabele artykułów napisanych w języku angielskim nie wymagają zamieszczania dodatkowo polskich tytułów. Tabele powinny być numerowane cyframi arabskimi, umieszczone na osobnych stronach i przesłane jako odrębne pliki. Należy zaznaczyć lokalizację tabel w tekście głównym. Objasnienia do tabel należy podać w przypisach pod tabelami.

#### **Materiały ilustracyjne**

Ryciny, podobnie jak tabele, powinny zawierać także tytuły w języku angielskim. Ryciny artykułów napisanych w języku angielskim nie wymagają zamieszczania dodatkowo tytułów polskich. Ryciny powinny być numerowane cyframi arabskimi, umieszczone na osobnych stronach i przesłane jako odrębne pliki. Należy zaznaczyć lokalizację rycin w tekście głównym. Dobrze, by materiały ilustracyjne miały wielkość mniej więcej docelową, by użyto w nich czcionki w jednolitym rozmiarze, najlepiej kroju Calibri. Ryciny można przesłać w następujących formatach: TIFF, JPG, Adobe Photoshop, Adobe Illustrator, Corel Draw i EPS. Fotografie winny mieć minimalną rozdzielczość 300 dpi i winny być przesłane w formacie TIFF lub JPG. Objasnienia do rycin należy podać w przypisach pod rycinami.

Podpisy do rycin i tabel należy dołączyć w odrębnym pliku.

Ryciny zasadniczo są drukowane w czerni i bieli. Jednak na życzenie autora mogą zostać wydrukowane w kolorze na koszt autora.

Jeżeli materiały ilustracyjne dołączone do pracy były uprzednio opublikowane lub prawa do nich nie należą do autorów, trzeba podać źródło i pisemną zgodę na jej publikację od właściciela praw autorskich.

#### **Korekta autorska**

Przed opublikowaniem artykułu autor korespondujący otrzymuje artykuł w formacie PDF. Do otwarcia pliku potrzebny jest darmowy program Adobe Reader, który można pobrać ze strony: <http://www.adobe.com/products/acrobat/readmain.html>. Poprawki najlepiej nanosić w postaci komentarzy w PDF-ie. Jeżeli artykuł nie zostanie odesłany we wskazanym czasie, może on zostać opublikowany bez zatwierdzenia ze strony autorów.