

Hipoteza neuroprotekcjna: czy farmakoterapia zapobiega uszkodzeniu mózgu we wczesnej psychozie lub schizofrenii

Joanna Moncrieff

The British Journal of Psychiatry (2011) 198, 85–87

Koncepcja, zgodnie z którą charakterystyczną dla zaburzeń psychotycznych, postępującą degradacją komórek nerwowych można powstrzymać lekami przeciwpsychotycznymi, stała się uzasadnieniem wczesnego rozpoczynania terapii u coraz większej liczby, przeważnie młodych ludzi. Autorka artykułu stwierdza jednak, że nie ma dowodów na to, że leki przeciwpsychotyczne, zarówno I, jak i II generacji, działały neuroprotekcjnie, a wyniki niektórych badań świadczą wręcz o tym, że leki z tej grupy mogą powodować degradację komórek nerwowych mózgu.

W 2008 roku w Anglii liczba wypisanych podczas prywatnych wizyt poza szpitalem recept na leki przeciwpsychotyczne wyniosła prawie 7 milionów. Ta liczba jest większa o 48% w porównaniu z rokiem 1998.¹ Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach w Stanach Zjednoczonych również wskazują na olbrzymi wzrost liczby recept na leki przeciwpsychotyczne przepisane młodym osobom.² Koncepcja, zgodnie z którą wczesne włączenie leków przeciwpsychotycznych w leczeniu psychozy może przynieść korzyści, oraz inne czynniki takie jak zjawisko, które można by określić jako swego rodzaju marketing choroby afektywnej dwubiegunowej (autorka ma na myśli hipotezę, zgodnie z którą firmy farmaceutyczne miałyby promować pewne grupy rozpoznań w celu zwiększenia popytu na swoje produkty – przyp. tłum.),³ najprawdopodobniej wpłynęły na wzrost liczby przepisywanych recept na leki z tej grupy.

Przekonanie o zaletach wczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych oraz konieczności kontynuowania takiego leczenia u pacjentów, którzy chcieliby je przerwać, wynika z powszechnie panującej opinii jakoby schizofrenii lub (ogólniej) psychozie towarzyszyło ubywanie komórek nerwowych mózgu. Można je powstrzymać albo opóźnić dzięki stosowaniu leków przeciwpsychotycznych.⁴ Dlatego można spotkać się z opinią, że leki te działają neuroprotekcjnie. Dowody na poparcie takiej hipotezy są jednak dyskusyjne, a uzyskane wyniki można interpretować w inny sposób.

Metody obrazowania mózgu

Główną przesłanką potwierdzającą hipotezę neuroprotekcyjnych właściwości leków przeciwpsychotycznych są wyniki badań, które wykorzystują metody obrazowania mózgu. Obrazy mózgu osób chorych na schizofrenię lub psychozę uwiadcniają postępującą redukcję objętości mózgu i rozrastanie się układu komorowego oraz wypełniającego go płynu mózgowo-rdzeniowego. Wszystkie takie badania prowadzone były jednak z udziałem osób, które od dłuższego czasu przyjmowały leki przeciwpsychotyczne. W innych badaniach stwierdzono różnice w stopniu ubywania komórek nerwowych mózgu u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy, leczonych haloperidolem lub olanzapiną. U stosujących haloperidol wykryto większy ubytek komórek nerwowych mózgu, z czego wywnioskowano, że olanzapina cechuje się działaniem neuroprotekcijnym.⁵ Autorzy przyznają jednak, że uzyskane wyniki mogą również świadczyć o różnym wpływie leków na degradację komórek nerwowych. Taką interpretację potwierdzają wyniki badań przeprowadzonych na makakach, którym przez 18 miesięcy podawano leczniczą dawkę olanzapiny i haloperidolu. Średnia masa mózgu małp, którym podawano haloperidol, zmniejszyła się o 8%, a tych, którym podawano olanzapinę, o 11% w porównaniu ze średnią masą mózgu makaków z grupy kontrolnej.⁶

Wyniki większości badań przeprowadzonych z udziałem osób, którym w ogóle nie podawano leków przeciwpsychotycz-

Joanna Moncrieff, MRBS, MSc, MD, MRCPsych, Department of Mental Health Sciences, University College London, 67–73 Riding House Street, London W1W 7EJ, Wielka Brytania. E-mail: j.moncrieff@ucl.ac.uk

Joanna Moncrieff jest wykładowcą na University College London oraz konsultantem do spraw psychiatrii w North East London Foundation Trust

Konflikt interesów: Joanna Moncrieff zasiada w radzie Critical Psychiatry Network

nych lub przyjmowane przez nie dawki były minimalne, nie pokazują ogólnego ubytku masy mózgu. Dotyczy to zwłaszcza jedynych trzech badań, w których uczestniczyły osoby przewlekle chore i równocześnie nieprzyjmujące leków.⁷ Wyniki dwóch innych badań przeprowadzonych z udziałem osób z grupy o wysokim ryzyku zachorowania na psychozę wydają się wskazywać na postępujący ubytek tkanki mózgu przed pojawieniem się psychozy i w jej wczesnej fazie. Wiele osób ze wspomnianej australijskiej grupy chorych otrzymywało jednak leki przeciwpsychotyczne przynajmniej przez pewien czas obserwacji.⁸ Badania przeprowadzone w Edynburgu wskazują na większą redukcję objętości płata skroniowego osób obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na psychozę, u których rozwinęła się choroba, wynik ten nie różni się od uzyskanych w grupie kontrolnej.⁹ Podsumowując, badania prowadzone metodą obrazowania nie dostarczają dowodów na postępujące zanikanie tkanki mózgowej u tych chorych na schizofrenię, którzy nie przyjmowali leków. Ponadto, nie wykluczono wpływu leków na utratę tkanki mózgowej u pacjentów leczonych farmakologicznie.⁷

Badania neuropatologiczne

W badaniach autopsyjnych mózgu chorych na schizofrenię również nie wykryto charakterystycznej dla chorób neurodegeneracyjnych znacznej utraty komórek nerwowych ani glijozji. Są jednak pewne dowody potwierdzające lokalną redukcję niektórych podgrup neuronalnych i utratę rozgałęzień dendrytów oraz skrócenie ich długości.¹⁰ Znow jednak badania dostarczające takich informacji prowadzono z udziałem osób, które od dłuższego czasu leczono farmakologicznie. Niektóre badania z udziałem chorych nieprzyjmujących leków przeciwpsychotycznych wykazały zmniejszenie stężenia neurotrofowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF)¹¹ w surowicy. Takie wyniki uzyskano jednak nie tylko w badaniach chorych na schizofrenię, zmiany stężenia białka BDNF związane są również z zaburzeniami afektywnymi oraz reakcją na stres. Mimo sugestii, że schizofrenia jest związana z zwiększoną lub nieprawidłową apoptozą komórek, wyniki wielu badań wykazały, że stężenie markerów apoptozy dla takich chorób neurodegeneracyjnych jak choroba Alzheimera nie jest zwiększone w przebadanych *post mortem* tkankach pobranych od chorych na schizofrenię, a rozważania dotyczące roli apoptozy we wczesnych etapach psychoz schizofrenicznych nie wychodzą poza etap spekulacji.¹²

Czas trwania nieleczonej psychozy

Innym często przytaczanym dowodem na to, że przyczyną schizofrenii są postępujące, patologiczne zmiany w obrębie mózgu, które mogą być zatrzymane dzięki stosowaniu leków, jest widoczna w wynikach niektórych badań (jednak nie wszystkich) zależność między czasem trwania nieleczonej

psychozy a późniejszymi wynikami leczenia. Z drugiej strony już dawno zauważono, że przebieg choroby i stan tych chorych, u których wczesna faza schizofrenii rozwijała się niepostrzeżenie, przez dłuższy okres, jest zazwyczaj znacznie cięższy niż tych, u których początek choroby był nagły. Czas trwania nieleczonej schizofrenii jest silnie skorelowany z przebiegiem początku¹³ oraz innymi charakterystycznymi dla psychozy objawami,¹⁴ w związku z czym jest to najprawdopodobniej najważniejszy wskaźnik pozwalający określić, jak ciężki będzie przebieg choroby. Badania dotyczące zależności między czasem trwania nieleczonej psychozy a wynikami leczenia nie uwzględniają przebiegu początku choroby oraz innych potencjalnych czynników.¹⁵

Próby objęcia opieką medyczną osób we wczesnym stadium choroby przyniosły pewne korzyści. Opracowując wyniki, nie przeanalizowano jednak roli, jaką we wczesnej interwencji odegrało podanie leków, a długoterminowe rezultaty leczenia okazały się rozczarowujące.¹⁵ Wyniki dwóch badań z udziałem młodych osób obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na psychozę pokazują że po zastosowaniu leczenia farmakologicznego odsetek tych badanych, u których rozwinęła się psychoza, był mniejszy.¹⁶ Większość uzyskanych wyników nie osiągnęła jednak istotności statystycznej. Obszerniejsze badania naturalistyczne jak dotąd pokazują, że prewencyjne podawanie leków nie prowadzi do spadku liczby zachorowań na psychozę.¹⁷

Dowody na neuroprotektoryjne właściwości leków

Na poziomie neuropatologicznym koncepcja dotycząca neuroprotektoryjnych właściwości leków wyrosła na bazie wyników badań, w których stwierdzono, że niektóre leki psychotropowe, szczególnie lit, zwiększają aktywność reakcji związanych z neurotrofią i neurogenezą.¹⁸ Praktyczne konsekwencje wyników tych badań nie są jednak jasne. Przykładowo, w jednych z badań stwierdzono, że chociaż lit powoduje zmniejszenie poziomu obumierania neuronów motorycznych indukowanego podaniem kwasu kainowego, to jednak komórki, które przetrwały są uszkodzone.¹⁹ Niezależnie od tego, jak interpretuje się wyniki badań, trzeba powiedzieć, że nie ma spójnych dowodów na takie działanie leków przeciwpsychotycznych.¹⁸ Pogląd, jakoby nowe, atypowe leki przeciwpsychotyczne przynosiły wyraźny wpływ neuroprotektoryjny, może pochodzić z badań na zwierzętach, którym podawano olanzapinę i klopapinę. W badaniach stwierdzono ekspresję białka Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), które hamuje apoptozę komórek nerwowych.²⁰ Do ekspresji białka Bcl-2 dochodzi jednak również w przypadku chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera. Obecność białka Bcl-2 wydaje się mechanizmem kompensacyjnym. W innych badaniach nie potwierdzono takich obserwacji. U zwierząt, którym podawano stare oraz nowe leki przeciwpsychotyczne, stwierdzono natomiast wzrost aktywności proapoptycznej kaspazy-3, enzymu z grupy proteaz.²¹

Często przytaczanym przykładem przemawiającym za neuroprotekcijnymi właściwościami leków przeciwpsychotycznych, szczególnie drugiej generacji, jest ich wpływ na funkcje poznawcze. Nie ma jednak pewności, czy jakieś leki wpływają na poprawę funkcji poznawczych niezależnie od objawów choroby. Przekonanie o przewadze atypowych leków przeciwpsychotycznych zostało zakwestionowane w badaniach przeprowadzonych w ramach projektu Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), w których najsilniejszą długoterminową poprawę funkcji poznawczych zaobserwowano u pacjentów przyjmujących perfenazynę (a więc klasyczny neuroleptyk – przyp. tłum.).²²

Są przekonujące dowody na to, że leki przeciwpsychotyczne powodują degradację komórek nerwowych mózgu,⁷ wiadomo, że występowanie zespołu objawów neurologicznych zwanego dyskinezą późną związane jest z przyjmowaniem leków. Wyniki prowadzonych badań pokazują, że późne dyskinezy związane są nie tylko z mimowolnymi ruchami mięśni, ale także z ogólnym osłabieniem procesów poznawczych u chorych. Można z tego wywnioskować, że leki przeciwpsychotyczne mogą powodować ogólne zaburzenia pracy mózgu.²³

Podsumowanie

Bez wątplenia leki przeciwpsychotyczne skutecznie hamują objawy psychozy. Przedstawione w artykule wyniki badań nie dostarczają jednak wystarczających dowodów na potwierdzenie koncepcji, zgodnie z którą leki przeciwpsychotyczne miałyby odwracać procesy związane z degradacją komórek nerwowych mózgu u chorych na schizofrenię lub psychozę. W badaniach neuropatologicznych nie stwierdzono neuroprotekcyjnych właściwości nowych lub atypowych leków przeciwpsychotycznych. Wyniki części badań sugerują nawet, że stosowanie leków przeciwpsychotycznych u osób z rozpoznaniem schizofrenii lub psychozy może przyczynić się do zaniku komórek nerwowych mózgu. Wiadomo również, że chorzy przyjmujący leki przeciwpsychotyczne przez dłuższy okres narażeni są na wystąpienie zaburzeń neurologicznych w postaci późnych dyskinez. Samo stwierdzenie, że leki przeciwpsychotyczne działają neuroprotekcyjnie, nie może więc stanowić uzasadnienia ich stosowania, jeśli nie ma po temu innych powodów.

Psychiatrzy powinni zachować szczególną ostrożność i rozważę, przepisując leki przeciwpsychotyczne osobom, które są w początkowym stadium psychozy albo z widocznymi objawami prodromalnymi, ponieważ, jak zostało to już stwierdzone, mogą w ten sposób wyrządzić pacjentom dużą krzywdę.¹⁵

From the British Journal of Psychiatry (2011) 198, 85–87. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Information Centre for Health and Social Care. *Prescription Cost Analysis 2008*. NHS Information Centre, 2009.
2. Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:679–85.
3. Healy D. The latest mania: selling bipolar disorder. *PLoS Med* 2006;3:e185.
4. Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999;46:729–39.
5. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:361–70.
6. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1649–61.
7. Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychol Med* 2010;40:1409–22.
8. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 366–76.
9. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Miller P, Best JJK, et al. Temporal lobe volume changes in people at high risk of schizophrenia with psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 2002;181:138–43.
10. Jarskog LF, Miyamoto S, Lieberman JA. Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annu Rev Med* 2007;58:49–61.
11. Chen DC, Wang J, Wang B, Yang SC, Zhang CX, Zheng YL, et al. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;207:375–80.
12. Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:846–58.
13. Morgan C, Abdul-Al R, Lappin JM, Jones P, Fearon P, Leese M, et al. Clinical and social determinants of duration of untreated psychosis in the AESOP first-episode psychosis study. *Br J Psychiatry* 2006;189: 446–52.
14. Owens DC, Johnstone EC, Miller P, Macmillan JF, Crow TJ. Duration of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk. *Br J Psychiatry* 2010;196:296–301.
15. Bosanac P, Patton GC, Castle DJ. Early intervention in psychotic disorders: faith before facts? *Psychol Med* 2010;40:353–8.
16. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790–9.
17. Walker EF, Cornblatt BA, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, et al. The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression: a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 2009;115:50–7.
18. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, Chen G. The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11:333–48.
19. Caldero J, Brunet N, Tarabal O, Piedrafita L, Hereu M, Ayala V, et al. Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord. *Neuroscience* 2010;165:1353–69.
20. Bai O, Zhang H, Li XM. Antipsychotic drugs clozapine and olanzapine upregulate bcl-2 mRNA and protein in rat frontal cortex and hippocampus. *Brain Res* 2004;1010:81–6.
21. Jarskog LF, Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA. Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:846–58.
22. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:633–47.
23. Waddington JL, O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A. Cognitive dysfunction in schizophrenia: organic vulnerability factor or state marker for tardive dyskinesia? *Brain Cogn* 1993;23:56–70.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med. Agata Szulc

Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

Pytanie, czy leki przeciwpsychotyczne działają neuroprotekcynie, jest bardzo aktualne, a odpowiedź na nie jest złożona. Jeśli dokona się przeglądu piśmiennictwa na ten temat, można znaleźć dane sprzeczne i przemawiające zarówno za tą teorią, jak i przeciw niej.

Leki przeciwpsychotyczne wpływają na funkcjonowanie mózgu w różny sposób, nie tylko działając na znane receptory, powodują także zmiany morfologiczne mózgu, widoczne wyraźnie w badaniach neuroobrazowych i neuropatologicznych. Od dawna obserwowano zjawisko zwiększenia objętości jąder podstawy po klasycznych lekach przeciwpsychotycznych. Niejasne jest natomiast, czy podobnie działają leki II generacji. Zmiany objętości jąder podstawy, głównie prążkowiec, mogą być związane ze zwiększeniem przepływu krwi, zmianą liczby lub gęstości receptorów dopaminergicznych, zmianami w zakresie synaps bądź samych neuronów i dendrytów. Znaczenie tego zjawiska dla praktyki klinicznej w schizofrenii nie jest do końca znane, zmiany objętości jąder podstawy mogą być powiązane między innymi z odpowiedzią na leczenie i symptomatologią choroby.

Obserwowano również wpływ leczenia przeciwpsychotycznego na istotę szarą mózgu. W jednym z kluczowych badań cytowanych w omawianym artykule Liebermann i wsp. zaobserwowali u chorych leczonych haloperidolem zmniejszenie objętości istoty szarej, podczas gdy wśród pacjentów leczonych olanzapiną takich zmian nie stwierdzono. Była to dwuletnia obserwacja pacjentów z pierwszym epizodem choroby. W kilku innych badaniach potwierdzono zwiększenie objętości istoty szarej po leczeniu rysperydonem, klozapiną i zyprazydonem, obserwowano też zjawisko mniejszej utraty istoty szarej w porównaniu do leków typowych. Z drugiej strony istnieją również podejrzenia, że leki przeciwpsychotyczne mogą działać neurotoksycznie, dotyczy to zwłaszcza leków klasycznych. Podkreśla się jednak, że nie ma bezpośrednich dowodów na to, że neuroleptyki powodują śmierć neuronów i są wyraźnie neurotoksyczne.¹

W naszym ośrodku prowadziliśmy badania nad wpływem leków przeciwpsychotycznych na funkcjonowanie mózgu oceniane za pomocą spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego. Nasze badania potwierdziły, że działanie leków przeciwpsychotycznych, w tym przede wszystkim aty-

powych, może wiązać się ze wzrostem stężenia N-acetyloasparaginianu (NAA) we wzgórzu i, w mniejszym zakresie, w płacie czołowym. NAA jest to związek chemiczny uważany za wskaźnik żywotności i zdrowia neuronów i ich zdolności do regeneracji. W tym samym badaniu obserwowaliśmy także zmniejszenie tzw. sygnału Glx w płacie skroniowym po leczeniu neuroleptycznym, co w pewnym uproszczeniu można interpretować jako wynik działania zmniejszającego ekscytotoksyczny wpływ glutaminianów w schizofrenii. Dane te wydają się potwierdzać hipotezę o neuroprotekcynym działaniu leków przeciwpsychotycznych. Należy jednak pamiętać, że prowadzona przez nas obserwacja była krótkotrwała (średnio ok. 6 tygodni), natomiast dane na temat dłuższych okresów są jak dotąd nieliczne i niejednoznaczne.²

W piśmiennictwie można znaleźć wyniki badania potwierdzającego, że np. haloperidol może powodować zmniejszenie ekspresję BDNF (brain-derived neurotrophic factor) w mózgu, a z drugiej strony leki atypowe mogą nawet zwiększać ekspresję BDNF w mózgu i działać poprzez różne mechanizmy zaangażowane w procesy neuroprotekcjne poprzez ścieżki związane z ekspresją BDNF i innymi czynnikami neurotroficznymi, jak Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), kinaza Akt (serine-threonine kinase) czy MAPK/ERK (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-related kinase).³

Moncrieff sceptycznie odnosi się do opisywanych wyników badań, stwierdzając, że nie ma przekonujących danych potwierdzających neuroprotekcjne działanie leków przeciwpsychotycznych, a wręcz przeciwnie, wyniki niektórych opracowań sugerują, że leki przeciwpsychotyczne mogą powodować nawet degradację komórek nerwowych.

Wydaje się, że wnioski z większej bazy artykułów na ten temat niż ta, na którą powołuje się autorka, mogą być nieco ostrożniejsze. Można znaleźć dowody na neuroprotekcjne działanie leków przeciwpsychotycznych, zwłaszcza II generacji (choć nie tylko), szczególnie w badaniach neuroobrazowych i badaniach laboratoryjnych z udziałem zwierząt. Można także przedstawić dane potwierdzające zjawisko neurodegeneracji powodowanej przez leczenie.⁴

Co więcej, niejasne i niejednoznaczne są następstwa długoterminowego przyjmowania leków przeciwpsychotycznych, w tym szczególnie II generacji. Badania tego rodzaju są praktycznie niemożliwe, długoterminowa obserwacja pacjentów jest bardzo trudna, na zmiany np. w badaniach neuroobrazowych może wpływać m.in. sam proces chorobowy i inne czynniki z nim związane, nie tylko samo leczenie. Trudno jest także utrzymać jednolity schemat leczenia, np. monoterapię jednym lekiem przeciwpsychotycznym bez leków dodatko-

wych w wieloletniej obserwacji. Dlatego na odpowiedź na pytanie postawione na początku tego tekstu będziemy prawdopodobnie czekać jeszcze dość długo. Natomiast praktyczne konsekwencje tych rozważań mogą być już teraz widoczne w przypadku tzw. wczesnej interwencji w stanach prepsycho-tycznych. Zgodziłabym się tu z autorką omawianego artykułu, że niepotwierdzone dane co do neuroprotektynowego działania leków przeciwpsychotycznych nie powinny być „usprawiedliwieniem” stosowania farmakoterapii w opisywanych stanach prepsycho-tycznych lub prodromalnych.

Piśmiennictwo:

1. Szulc A. Leki antypsychotyczne pierwszej i drugiej generacji a zmiany morfologiczne i neurochemiczne w mózgu w schizofrenii. Przegląd wyników badań rezonansu magnetycznego i spektroskopii protonowej. *Psychiatr Pol* 2007; 41: 329-338.
2. Szulc A, Galinska B, Tarasow E, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolite changes after antipsychotic treatment. *Pharmacopsychiatri* 2011; 44:148-157.
3. Hunsberger J, Austin DR, Henter ID, et al. The Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Psychotropic Agents. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11: 333-348.
4. Moncrieff J, Leo J. A systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psycho Med* 2010; 40: 1409-1422.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 39

22. Schmidt FL, Oh IS, Hayes TL. Fixed- versus random-effects models in meta-analysis: model properties and an empirical comparison of differences in results. *Br J Math Stat Psychol* 2009;62:97-128.
23. Kuipers E, Holloway F, Rabe-Hesketh S, Tennakoon L. An RCT of early intervention in psychosis: Croydon Outreach and Assertive Support Team (COAST). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2004;39:358-63.
24. Petersen L, Jeppesen P, Thorup A, Abel MB, Ohlenschlaeger J, Christensen TO, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ* 2005;331:602-8.
25. Jackson H, McGorry P, Edwards J, Hulbert C, Henry L, Harrigan S, et al. A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med* 2005;35: 1295-306.
26. Lewis S, Tarrier N, Haddock G, Bentall R, Kinderman P, Kingdon D, et al. Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia: acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry* 2002;181 (suppl 43):s91-7.
27. Wang C, Li Y, Zhao Z, Pan M, Feng Y, Sun F, et al. Controlled study on longterm effect of cognitive behavior intervention on first episode schizophrenia. *Chinese Ment Health J* 2003;17:200-2.
28. Lecomte T, Leclerc C, Corbière M, Wykes T, Wallace CJ, Spidel A. Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2009;196:866-75.
29. Goldstein MJ, Rodnick EH, Evans JR, May PRA, Steinberg MR. Drug and family therapy in the aftercare of acute schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:1169-77.
30. Leavey G, Gulamhussein S, Papadopoulos C, Johnson-Sabine E, Blizard B, King MA. A randomized controlled trial of a brief intervention for families of patients with a first episode of psychosis. *Psychol Med* 2004;34:423-31.
31. Zhang M, Wang M, Li J, Phillips MR. Randomised-control trial of family intervention for 78 first-episode male schizophrenic patients. An 18-month study in Suzhou, Jiangsu. *Br J Psychiatry Suppl* 1994;165(suppl 24): 96-102.
32. Gleeson JFM, Cotton SM, Alvarez-Jimenez D, Wade D, Gee D, Crisp K, et al. A randomized controlled trial of relapse prevention for first-episode psychosis patients. *J Clin Psychiatry* 2009;70:477-86.
33. Morrison AP. Cognitive behaviour therapy for first episode psychosis: good for nothing or fit for purpose? *Psychosis* 2009;1:103-12.
34. Álvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Cotton S, Wade D, Gee D, Pearce T, et al. Predictors of adherence to cognitive-behavioural therapy in first episode psychosis. *Can J Psychiatry* 2009;54:710-8.
35. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-804.
36. Barnes TRE, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2008; 193:203-9.
37. Farooq S, Large M, Niessen O, Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophr Res* 2009;109:15-23.
38. Joa I, Johannessen JO, Auestad B, Friis S, McGlashan T, Melle I, et al. The key to reducing duration of untreated psychosis: information campaigns. *Schizophr Bull* 2008;34:466-72.
39. McGorry PD. Evaluating the importance of reducing the duration of untreated psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:S145-9.
40. Birchwood M, Iqbal Z, Chadwick P, Trower P. Cognitive approach to depression and suicidal thinking in psychosis. I. Ontogeny of post-psychotic depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:516-28.
41. Thornicroft G. Tackling discrimination. *Ment Health Today* 2006; Jun: 26-9.
42. Kuipers E. The case for early, middle and late intervention in psychosis. *World Psychiatry* 2008;7:158-9.
43. van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 374:633-45.