

---

# Psychogeriatrya: zagadnienia patogenetyczne

Tomasz Sobów

Do niedawna w psychogeriatryi dominował paradygmat głównie biologicznych uwarunkowań zaburzeń psychicznych. Podkreślano znaczenie uszkodzenia mózgu jako wiodącego czynnika a marginalizowano znaczenie innych. W konsekwencji dominującą strategią terapeutyczną była farmakoterapia, a ewentualne niepowodzenia terapeutyczne dawały się łatwo usprawiedliwiać organicznym podłożem zaburzeń. W ostatnich latach wyniki licznych badań przyczyniły się do istotnej modyfikacji tych poglądów. Rozwijany jest model wieloprzyczynowej etiopatogenezy zaburzeń psychicznych u chorych w podeszłym wieku. W artykule omówiono niektóre z tych nowych zagadnień. Zwrócono uwagę, że nieuchronne zmiany organiczne są często niewielkie i nieistotne klinicznie, a czynnikami wpływającymi na oporność i uporczywość zaburzeń, zwłaszcza depresyjnych, mogą być czynniki natury osobowościowej. Omówiono częste i trudne do leczenia zaburzenia adaptacyjne, a także rolę stresu w patogenezie zaburzeń u osób starszych. Zwrócono wreszcie uwagę na znaczenie stylu życia jako czynnika ryzyka niektórych zaburzeń u tych osób. Zmiany paradygmatu patogenetycznego powinny doprowadzić do zmian oferowanego leczenia. Szczęśliwie, współczesny psychogeriatra nie musi już funkcjonować wyjątkowo w świecie mało skutecznych tabletek. Nowoczesne badania pozwalają szerzej sięgnąć po metody nefarmakologiczne, psychoterapeutyczne (z różnych modalności) i psychospołeczne.

Opieka psychiatryczna nad osobami w podeszłym wieku mało kogo nastraja optymistycznie. Psychiatryzy często postrzegają starszych pacjentów jako opornych na leczenie, nierzadko w nieuprawniony sposób traktują ich jako „organicznych”. Taki sposób myślenia może prowadzić do nieoferowania tym chorym pełnej palety możliwości terapeutycznych współczesnej psychiatrii i traktowania nierzadko niezadowolających efektów leczenia jako optymalnych. Oddziaływania psychoterapeutyczne i psychospołeczne, choć podkreślane jako bardzo ważne przez specjalistów w dziedzinie, często nie są proponowane, a w znacznej mierze wynika to z przekonania o ich nieskuteczności u chorych w podeszłym wieku.

Mamy zatem do czynienia ze szczególnie trudną, złożoną patogenetycznie grupą chorych, u których pełną i długoterminową poprawę rzeczywiście bywa trudno uzyskać, a z drugiej strony stereotyp niemalże z reguły cierpiącego na zaburzenia organiczne (czytaj opornego na leczenie *ex definitione*) pacjenta, który skutecznie powstrzymuje wielu lekarzy przed wielomodalnymi interwencjami.

Problemy zasygnalizowane powyżej w znacznej mierze wynikają z głęboko zakorzenionych poglądów (nierazko mających charakter szkodliwych mitów/stereotypów) na temat patogenezy zaburzeń psychicznych u osób w podeszłym wieku. W tym artykule zostanie podjęta próba odmitologizowania kilku z takich poglądów poprzez przedstawienie współczesnych danych na temat wybranych zagadnień patogenetycznych dotyczących zaburzeń psychicznych u osób w podeszłym wieku.

W ostatnich latach obserwuje się w światowej psychogeriatryi wyraźne odejście od klasycznej dychotomii organiczno-funkcjonalny na rzecz wieloprzyczynowego modelu patogenetycznego zaburzeń psychicznych u chorych w podeszłym wieku. Podkreśla się znaczenie takich czynników, jak cechy (i zaburzenia) osobowości, wpływ niebiologicznych zjawisk zewnętrznych (np. interpersonalnych, reaktywnych, ekonomicznych) oraz stylu życia na rozwój i uporczywość zaburzeń psychicznych u starszych pacjentów. Odrębny obraz kliniczny niektórych zaburzeń psychicznych u osób w podeszłym wieku jest wyjaśniany zaś już nie tylko potencjalnym znaczeniem „organicznego” uszkodzenia mózgu czy współchorobowością

---

Dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. nadzw. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi & Oddział Psychogeriatryi, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Tomasz Sobów, Oddział Psychogeriatryi, CSK UMed Łódź, Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź;

E-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

somatyczną, ale także naturalną ewolucją zaburzeń rozpoczynających się w młodszym wieku oraz odrębnościami związanymi z długotrwałym leczeniem.

### Czy mój pacjent jest „organiczny” i jak bardzo?

Jak wspomniano powyżej, wielu psychiatrów nieskutecznie opiekujących się chorymi w podeszłym wieku dość schematycznie przypisuje im zmiany organiczne na podstawie numeru PESEL. Co więcej, stanowi to swoiste alibi, wytłumaczenie dla niewystarczających wyników leczenia („ten chory jest «organiczny», nie mogę oczekiwać świetnej poprawy”). Ratunkiem przed stereotypem może być standardowe posługiwanie się kryteriami diagnostycznymi ICD-10. W obowiązującej klasyfikacji ICD-10 termin „organiczny” jest stosowany bardzo precyzyjnie i obejmuje względnie dokładnie scharakteryzowaną kategorię zaburzeń (ICD-10, kody F06) wywołanych uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu i choroba somatyczną.

Warto tu przypomnieć, że decyzja o zaklasyfikowaniu zaburzenia jako organicznego wymaga stwierdzenia:

1. dowodu świadczącego o chorobie, o której wiadomo, że może wywołać dane zaburzenie;
2. związku czasowego między rozwojem choroby podstawowej a wystąpieniem zaburzeń psychicznych;
3. ustępowania (lub łagodzenia) objawów w toku leczenia choroby podstawowej oraz
4. braku innego możliwego wyjaśnienia obserwowanego zaburzenia.

Istotne jest także podkreślenie, że żadne wyniki badań dodatkowych, zwłaszcza nieprawidłowy zapis EEG czy ocena psychologiczna, same w sobie nie upoważniają do postawienia takiego rozpoznania. Typowe przykłady zaburzeń z omawianej grupy to zaburzenia psychiczne w przebiegu padaczki, zapalenia mózgu, kolagenoz, chorób metabolicznych oraz w następstwie udaru i urazu głowy.

Opisane powyżej kryteria diagnostyczne prowadzą autorów referencyjnych podręczników psychiatrii „organicznej” czy „biologicznej” do pisania raczej o zaburzeniach psychicznych w przebiegu chorób somatycznych niż o „organicznych zaburzeniach psychicznych”, co ma oczywiście zupełną inną wymowę prognostyczną. Próżno szukać rozdziałów dotyczących rozpowszechnienia, obrazu klinicznego czy też leczenia „organicznych zaburzeń psychicznych” (autor zachęca do zajrzenia do takich podręczników jak „Lishman’s Organic Psychiatry, Textbook of Biological Psychiatry” [pod red. Pankseppa] czy „Biological Psychiatry” [pod red. Trimble’a]).

Innym problemem są często bezprzedmiotowe rozważania dotyczące przyczyn automatycznie rozpoznawanej choroby organicznej czy otępienia. Wielu starszych lekarzy nadal myśli głównie o niedostateczności krążenia mózgowego (i zaleca przyjmowanie tzw. leków naczyniowych), myślenie psychiatrycznej młodzieży jest nierzadko skażone „alzheimer-

ryzacją”, co prowadzi do nieuzasadnionego stosowania inhibitorów cholinesterazy czy memantyny. Tymczasem na podstawie wyników współczesnych badań sugeruje się, że oba procesy w pewnym stopniu wpływają na funkcjonowanie i neuroanatomiczne zmiany mózgu starszych pacjentów, a „czyste” postaci otępień są rzadsze, niż nam się do niedawna wydawało.<sup>1-3</sup> Co więcej, taka neuropatologiczna heterogenność narasta wraz z wiekiem.<sup>1</sup>

### Osobowość ma znaczenie!

Wiele badań nad znaczeniem cech osobowości w patogenezie zaburzeń psychicznych u osób w podeszłym wieku dotyczyło depresji. Ich wyniki pokazują, że neurotyczność,<sup>4</sup> unikający<sup>5</sup> i ruminatywny<sup>6</sup> styl radzenia sobie w sytuacjach stresowych istotnie zwiększają ryzyko wystąpienia depresji, podczas gdy ekstrawersja je zmniejsza.<sup>7</sup> Znaczenie mają również takie parametry jak percepcja (samoocena) własnego zdrowia, poczucie sprawczości, styl atrybucyjny oraz ocena wsparcia (w znacznie większym stopniu niż rzeczywiście uzyskiwana pomoc).<sup>8,9</sup> Ciekawe są ponadto obserwacje dotyczące poczucia umiejscowienia kontroli, które jest względnie trwałą cechą osobowości mającą swoje korzenie we wczesnych etapach wychowania i w spostrzeganej skuteczności własnych działań. W badaniach obserwacyjnych stwierdzono, że wraz z wiekiem narasta tendencja do zewnętrznego umiejscowienia poczucia kontroli (a więc przekonania, że życiem sterują czynniki niezależne od świadomego, celowego i zamierzonego wpływu chorych) oraz że może być to czynnik ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu epizodu depresji właśnie w podeszłym wieku.<sup>10</sup>

Inne badania sugerują związek między cechami osobowości w dorosłości a ryzykiem wystąpienia otępienia w podeszłym wieku. W takim ujęciu cechami ryzyka miałyby być neurotyczność, rozumiana jako skłonność do nadmiernych reakcji emocjonalnych i cierpienia emocjonalnego,<sup>11</sup> zaś czynnikami ochronnymi sumienność<sup>12</sup> i poczucie sensu życia (także zbliżonego pojęciowo poczucia koherencji).<sup>13</sup>

W ostatnich latach coraz częściej podkreśla się wreszcie kliniczne znaczenie zaburzeń osobowości jako korelatów złego funkcjonowania, depresyjności i zależności od innych, skłonności do nadużywania leków uspokajających i alkoholu oraz wielokrotnych hospitalizacji w powodu objawów depresji. Gloria Davenport w swojej znakomitej książce „Working with Toxic Older Adults”<sup>14</sup> pisze o poszukiwaczach negatywnych sygnałów, fobii dobrego samopoczucia, wchodzeniu w rolę bezradnej, nieszczęśliwej ofiary, emocjonalnym szantażu wobec najbliższych oraz uporczywej potrzebie ich kontrolowania przez cierpiących na przewlekłe zaburzenia (zwykle klinicznie diagnozowane jako depresja) pacjentów w podeszłym wieku i używa na określenie tego fenomenu może nieco nadmiernie dosadnego określenia „emocjonalne zaparacie”. Nie trzeba chyba raczej dodawać, że zarówno Davenport w swojej książce, jak i inni badacze zajmujący się depresyjnością u osób w pode-

szyłm wieku podkreślają znaczenie oddziaływań psychoterapeutycznych (w tym interwencji rodzinnych) i relatywnie małą skuteczność leków.<sup>9</sup>

### Stresory a zaburzenia psychiczne u osób w podeszłym wieku

Większość badań nad niekorzystnymi zdarzeniami życiowymi i zaburzeniami psychicznymi u osób w podeszłym wieku dotyczy depresji (reaktywnej). Ich wyniki pokazują, że u tych osób bezpośredni wpływ ciężkich przeżyć (po śmierci kogoś bliskiego) jest zwykle mniej wyraźny niż u młodszych pacjentów. Znaczenie ma raczej kumulacja wielu niekorzystnych zdarzeń niż jedno intensywne przeżycie; nie znaczy to oczywiście, że nie widuje się w praktyce klinicznej klasycznych, przedłużonych czy patologicznych reakcji żałoby. Jako czynniki ryzyka depresji wymienia się zatem postrzegane problemy finansowe, choroby somatyczne upośledzające samodzielność, przejście na emeryturę (zwłaszcza u osób z wyższym wykształceniem), utratę bliskiej osoby (ostrzejszy przebieg bywa obserwowany u mężczyzn), a także uporczywe konflikty międzyludzkie.<sup>15</sup> Nerozwiazane konflikty, a zwłaszcza postrzeganie problemów życiowych jako nierozwiązywalnych, jest także predyktorem uporczywości i nawrotowości w depresji osób w podeszłym wieku.<sup>9</sup> Wszystkie te obserwacje wiodą w oczywisty sposób ku poszukiwaniom niefarmakologicznych metod terapeutycznych i, w istocie, opisywano skuteczność takich metod terapeutycznych jak terapia zorientowana na rozwiązanie problemu i terapia poznawczo-behawioralna

Temat zaburzeń reaktywnych u starszych osób jest jednak szerszy niż tylko wpływ stresorów na występowanie i przebieg depresji. Warto wspomnieć o swoistych dla wieku podeszłego prostych fobiach, których mechanizm jest podobny do opisanych u młodszych chorych.<sup>16</sup> Najczęstszym zaburzeniem tego typu jest lęk przed upadkiem. Formalnie można go zaliczyć do zaburzeń fobicznych i zwykle ma typowy dla nich przebieg. Często udaje się zidentyfikować jasny klinicznie czynnik spustowy (upadek i jego konsekwencje, np. złamanie, ale też bycie świadkiem takiego zdarzenia, nawet jeśli dotyczyło ono zupełnie obcej osoby oraz usłyszenie relacji z takiego zdarzenia, wówczas zwykle dotyczy to osoby znanej pacjentowi). Kluczowym zjawiskiem rozwijającym się u osób odczuwających z lęk przed upadkiem jest postępujące unikanie sytuacji postrzeganych jako zagrażające. Łatwo wyobrazić sobie, że musi to prowadzić do znacznego ograniczenia samodzielności i pogorszenia codziennego funkcjonowania, a w przypadkach skrajnych skutkuje niewychodzeniem z domu (nawet w towarzystwie innych osób) lub wręcz niemal stałym leżeniem w łóżku. Spokrewnione z lękiem przed upadkiem pod względem mechanizmu powstawania i, zwłaszcza, skutków funkcjonalnych (niedopuszczanie domu) są takie zaburzenia fobiczne, jak lęk przed napaścią, lęk przed okradzeniem czy lęk przed doznaniem udaru lub zawału. Od strony psychopatologicznej nie różnią się one niczym szczególnym od

innych postaci fobii, u starszych osób są jednak częste i cechują się poważnymi następstwami funkcjonalnymi. Wszystkie one mogą objawiać się napadami paniki, agorafobią i nieopuszczeniem domu.<sup>16</sup> Zapomnianym zaburzeniem reaktywnym u osób w podeszłym wieku są krótkotrwałe reakcje paranoiczne, które, co warto podkreślić, nie zawsze wymagają interwencji farmakologicznej.<sup>17</sup> Oddzielny i znacznie wykraczający poza zakres artykułu temat stanowi zaburzenie stresowe pourazowe.

Naturalny przebieg i zmiana obrazu klinicznego zaburzeń psychicznych w podeszłym wieku to relatywnie nowy dział psychogeriatry. Więcej tu na razie obserwacji klinicznych niż udokumentowanych korelatów etiopatogenetycznych. Warto jednak wskazać na kilka ciekawych zagadnień interpretowanych według współczesnych badań inaczej niż miało to miejsce jeszcze niedawno.

Obserwacje wskazujące na zmianę obrazu klinicznego wraz z wiekiem chorujących są znane od dawna. W przypadku psychoz odrębność ta jest tak duża, że doprowadziła do trwającej od co najmniej pół wieku dyskusji na temat schizofrenii u osób w podeszłym wieku (czy ona w ogóle istnieje?) oraz późnej parafrenii (za sir Martinem Rothem) i jej pozycji nozologicznej.<sup>17</sup> Opublikowany w 2000 roku konsensus sugeruje, że obserwowane odrębności kliniczne nie uzasadniają utrzymania terminu parafrenia i proponuje posługiwanie się terminami schizofrenia o późnym początku i psychoza schizofrenopodobna o bardzo późnym początku.<sup>18</sup>

Innym ciekawym wątkiem jest dwubiegunowa zmiana przebiegu zaburzeń afektywnych, wcześniej przebiegających jako nawracające zaburzenie depresyjne. Badacze sugerują zarówno możliwe podłoże biologiczne (zwłaszcza uszkodzenia układu limbicznego i kory przedczołowej), jak i wpływ długoletniej farmakoterapii lekami przeciwdepresyjnymi.<sup>19</sup>

Wieloletnie badania wskazują też na swoisty przebieg i zejście rozpoczynającego się zwykle w okresie dojrzewania uogólnionego zaburzenia lękowego. Jego objawy są często u osób starszych atenuowane i mogą oni nie spełniać już kryteriów diagnostycznych, choć na poziomie funkcjonalnym zaburzenie nadal upośledza istotnie funkcjonowanie.<sup>20</sup> Z drugiej strony badacze zwracają uwagę na swoisty ciąg zdarzeń u chorych z zespołem lęku uogólnionego, który przez stadia zaburzeń somatyzacyjnych, depresyjnych i nadużywania substancji może w podeszłym wieku prowadzić do ośpienia.<sup>21</sup> Rozważania patogenetyczne obejmują tu działanie długotrwałej hiperkortyzolemii, niekorzystne działanie substancji, uszkodzenie naczyń mózgu oraz indukowanie procesów neurozwyrodnieniowych.<sup>22,23</sup>

### Styl życia a zaburzenia psychiczne u osób w podeszłym wieku

Wiele badań zdaje się wskazywać na związek między niektórymi aspektami stylu życia a ryzykiem niektórych zaburzeń psychicznych u osób w podeszłym wieku. Czynniki ochronnymi w kontekście depresji mają być nie tylko aktywne dba-

nie o zdrowie fizyczne,<sup>24</sup> ale też ogólny poziom aktywności<sup>25,26</sup> i zaangażowanie w działalność w grupach społecznych.<sup>27</sup> Wiele modyfikowalnych czynników ryzyka związanych ze stylem życia zidentyfikowano także w przypadku otępień. Należą do nich między innymi, dieta, aktywność fizyczna, aktywność poznawcza i uczenie się nowych umiejętności, czy aktywność społeczna (sieć interakcji społecznych).<sup>28</sup> Jak zwykle bywa w przypadku czynników związanych ze stylem życia, od udokumentowania związków w badaniach epidemiologicznych do udowodnienia sprawczości jest jednak daleka droga. Zwłaszcza w przypadku otępień wskazuje się na możliwość, że spadek aktywności na różnych polach może być raczej bardzo wczesnym markerem behawioralnym otępienia niż sprawczym, potencjalnie modyfikowalnym czynnikiem ryzyka.

## Podsumowanie

W ostatnich latach sposób myślenia o zaburzeniach psychicznych u osób w podeszłym wieku istotnie ewoluje. Od pesymistycznych konstatacji organicznych, nieodwracalnych przyczyn w kierunku bardziej dynamicznego, obejmującego wiele sfer pozabiologicznych, wieloprzyczynowego modelu etiopatogenetycznego. Taka zmiana jest korzystna nie tylko dla pacjentów, którzy otrzymują szansę na bardziej złożone formy oddziaływań terapeutycznych i ich większą skuteczność. Jest ona korzystna także dla lekarzy, którzy mogą dostrzegać w psychogeriatrii szansę na swój profesjonalny rozwój, a także obszar do intensywniejszych niż dotąd badań naukowych.

## Piśmiennictwo

- Wharton SB, Brayne C, Sava GM, et al.; Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Epidemiological neuropathology: the MRC Cognitive Function and Aging Study experience. *J Alzheimers Dis.* 2011;25(2):359-72.
- Negash S, Bennett DA, Wilson RS, et al. Cognition and neuropathology in aging: multidimensional perspectives from the Rush Religious Orders Study and Rush Memory And Aging Project. *Curr Alzheimer Res.* 2011 Jun;8(4):336-40.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2197-204.
- Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, et al. Personality and major depression: a Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Oct;63(10):1113-20.
- Andrew DH, Dulin PL. The relationship between self-reported health and mental health problems among older adults in New Zealand: experiential avoidance as a moderator. *Aging Ment Health.* 2007 Sep;11(5):596-603.
- Kraaij V, Pruyboom E, Garnefski N. Cognitive coping and depressive symptoms in the elderly: a longitudinal study. *Aging Ment Health.* 2002 Aug;6(3):275-81.
- Pakkala I, Read S, Kaprio J et al. Genetic contribution to the relationship between personality and depressive symptoms among older women. *Psychol Med* 2010;40: 1357-66
- Yang Y. How does functional disability affect depressive symptoms in late life? The role of perceived social support and psychological resources. *J Health Soc Behav* 2006;47: 355-72
- Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2009; 5: 363-89
- Schultz DP, Schultz SE. Theories of Personality (Eight Edition). Wadsworth: Thomson. I.S.B.N.: 0-534-62403-2
- Wilson RS, Fleischman DA, Myers RA, et al. Premorbid proneness to distress and episodic memory impairment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Feb;75(2):191-5.
- Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Oct;64(10):1204-12.
- Boyle PA, Buchman AS, Barnes LL, et al. Effect of a purpose in life on risk of incident Alzheimer disease and mild cognitive impairment in community-dwelling older persons. *Arch Gen Psychiatry.* 2010 Mar;67(3):304-10.
- Davenport G. Working with Toxic Older Adults. Springer Publishing 1999
- Nolen-Hoeksema S, Davis CG. Age differences and similarities in the correlates of depressive symptoms. *Psychol Aging* 2002;17: 116-24
- Krasucki C, Howard R, Mann A. The relationship between anxiety disorders and age. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998 Feb;13(2):79-99.
- Webster J, Grossberg G. Late-life onset psychotic disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6: 196-202
- Howard R, Rabins PV, Seeman MV, et al. Late-Onset Schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: An International Consensus. *Am J psychiatry* 2000;157: 172-178
- Sajatovic M, Chen P. Geriatric Bipolar Disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2011;34: 319-333.
- Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging* 2005;22: 101-14
- Rubio G, Lopez-Ibor JJ. Generalized anxiety disorder: a 40 year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2007;5: 372-9
- O'Brien JT, Lloyd A, McKeith, et al. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry* 2004;161: 2081-90
- Peavy GM, Salmon DP, Jacobson MW, et al. Effects of chronic stress on memory decline in cognitively normal and mildly impaired older adults. *Am J Psychiatry* 2009;166: 1384-91
- Wrosch C, Schulz R, Miller GE, et al. Physical health problems, depressive mood, and cortisol secretion in old age: buffer effects of health engagement control strategies. *Health Psychol* 2007;26: 341-9
- Benyamini Y, Lomranz J. The relationship of activity restriction and replacement with depressive symptoms among older adults. *Psychol Aging* 2004;19: 362-6
- Williamson GM, Shaffer DR. The activity restriction model of depressed affect. W: Physical Illness and Depression in Older Adults. Ed. Williamson GM, Shaffer DR, Parmelee PA. Kluwer Acad/Plenum, Nowy Jork; pp 314-320
- George LK, Ellison CG, Larson DB. Explaining the relationship between religious involvement and health. *Psychol Inq* 2002;13: 190-200
- Polidori MC, Nelles G, Pientka L. Prevention of dementia: focus on lifestyle. *Int J Alzheimers Dis* 2010;pii: 39357.