

Czy wszystkie leki przeciwpsychotyczne są jednakowe?

Stefan Leucht, John M. Davis

The British Journal of Psychiatry (2011) 199, 269–271.

Podział leków przeciwpsychotycznych na typowe i atypowe spowodował dużo zamieszania i można by było z niego zrezygnować. Stwierdzenie, że wszystkie leki są jednakowe i dlatego nie ma znaczenia, który z nich się podaje, jest jednak błędne. Typowe i atypowe leki przeciwpsychotyczne różnią się pod względem działań niepożądanych, mechanizmów działania, kosztów i skuteczności. Dostępny arsenał leków przeciwpsychotycznych należy dostosować do indywidualnych potrzeb chorych i uwzględnić przy podejmowaniu decyzji.

Girgis i wsp. prezentują wyjątkowe 9-letnie naturalistyczne badanie prospektywne, w którym od początku zastosowano losowe przyporządkowanie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii do grup leczonych klozapiną lub chlorpromazyną.¹ Opublikowano bardzo niewiele takich długoterminowych prospektywnych badań dotyczących leków przeciwpsychotycznych. Zespół badawczy zasługuje na pochwałę za podjęcie ogromnego wysiłku.

W badaniach dotyczących pierwszego epizodu schizofrenii stwierdzano niewiele różnic między lekami przeciwpsychotycznymi, za co odpowiadał efekt sufitu wynikający z dużego odsetka remisji – 78% w badaniu Girgisa i wsp. W okresie prepsychotycznym u znaczącej liczby pacjentów z pierwszym epizodem dochodziło do remisji bez leczenia farmakologicznego,² a mniej więcej u 20% badanych nie następował drugi epizod.³

Ostatnio przy analizowaniu długoterminowych badań (takich jak badanie Girgisa i wsp.) brano pod uwagę wszystkich chorych, niezależnie od tego, czy pozostawali w grupie leczonej tym lekiem, do którego zostali od początku przyporządkowani, czy zmienili lek na inny albo pozostali bez leczenia. Autorzy porównali to podejście do wyścigu samochodowego między Alaską a Argentyną, w którym kierowcy na zasadzie losowego przyporządkowania otrzymują bardzo drogi model BMW lub najtańszego forda.⁴ Jeżeli samochód zepsuł się pod-

czas wyścigu, kierowca mógł wybrać między BMW (uwaga: firma BMW jest fundatorem Technische Universität München) i fordem jako samochodami zastępczymi. Wiele fordów szybko się zepsuło, a kierowcy zawsze wymieniali je na BMW. W ten sposób tylko 29 osób (18%) z 160 uczestników pozostało w badaniu Girgisa i wsp. w grupie, do której zostali przypisani od początku, co mogło ograniczać skutki działania początkowo wybranego dla nich leku. Rozczarowujące, że nawet najskuteczniejszy lek przeciwpsychotyczny, jakim jest klozapina, nie spowodował długotrwałych korzyści.

Perspektywa historyczna

Spróbujemy osadzić ten artykuł w perspektywie historycznej. Wszystkie wcześniejsze leki „przypominające chlorpromazynę” charakteryzowały się z grubsza podobną skutecznością. Leki przeciwpsychotyczne o niewielkiej sile działania reklamowano jako rzadziej powodujące objawy pozapiramidowe (extrapyramidal symptoms, EPS), a leki o dużej sile – jako powodujące minimalną sedację, co miało umożliwić ich stosowanie w dużych dawkach. Wojnę medialną wygrały leki o dużej sile działania. Stracili na tym chorzy, ponieważ częściej powodowały one EPS. Powrót klozapiny w 1988 roku w przełomowym badaniu Kane’a i wsp.,⁵ w którym stwierdzono, że 30% chorych na schizofrenię lekooporną zareagowało ten lek

Stefan Leucht, MD, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität, München, Klinikum rechts der Isar, Monachium, Niemcy; John M. Davis, MD, Psychiatric Institute, University of Illinois, Chicago, USA.

Adres do korespondencji: Stefan Leucht, Associate Professor, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität, München, Klinikum rechts der Isar, Ismaningerstr. 22, 81675 Muenchen, Niemcy. E-mail: Stefan.leucht@lrz.tum.de

Stefan Leucht, profesor nadzwyczajny, Technische Universität, Monachium. Interesuje się przede wszystkim przeglądami systematycznymi, badaniami klinicznymi, metodologią badawczą i farmakogenetyką w schizofrenii. John Davis jest profesorem psychiatrii na Uniwersytecie w Illinois w Chicago. Interesuje się metaanalizą (publikował już w 1975 roku, gdy ukazała się pierwsza metaanaliza w psychiatrii.), biogeniczną hipotezę depresji oraz biologicznym, molekularnym podłożem schizofrenii.

Deklaracja interesów: S.L. otrzymuje wynagrodzenia od SanofiAventis, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Essex Pharma, AstraZeneca, GlaxoSmithKline i Janssen/Johnson za wystąpienia ustne/konsultacje/udział w komisjach doradczych oraz realizował projekty badawcze finansowane przez SanofiAventis i Eli Lilly. J.M.D. nie zgłasza żadnych konfliktów interesów.

(w porównaniu z 5% leczonych chlorpromazyną), wywołał niezwykle entuzjazm dotyczący opracowywania nowych leków przeciwpsychotycznych.

Dwadzieścia lat później zgromadzone dowody przedstawiają bardziej realistyczny obraz sytuacji: początkowo firmy farmaceutyczne reklamowały swoje leki jako „podobne do klozapiny”, tzn. niepowodujące EPS, skuteczniejsze ogólnie i w schizofrenii lekoopornej oraz szczególnie skuteczne wobec objawów negatywnych. Promowali je jako antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₂ (podobnie jak klozapinę), wykorzystując tę cechę farmakologiczną jako uzasadnienie nazywania tej grupy leków „atypowymi”. Autorzy tego artykułu przeanalizowali stopień blokowania receptorów dopaminowych i serotoninowych w badaniach wykorzystujących pozytonową tomografię emisyjną (PET) i komputerową tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT).⁶ Stwierdzili, że większość atypowych leków przeciwpsychotycznych, będących silnymi antagonistami receptora 5-HT₂, nie przewyższa skutecznością „typowych” leków przeciwpsychotycznych, a amisulpryd, który jest od nich skuteczniejszy,^{4,7} nie wykazuje działania blokującego receptory 5-HT₂. Firmy farmaceutyczne ustaliły bardzo wysokie ceny za wytwarzane przez siebie leki, światowy rynek przewidywał osiągnięcie 20,8 miliarda USD w 2011 roku (www.reportlinker.com/p0236244/Antipsychotic-Drugs-Technologies-and-Global-Markets.html). Te koszty są najważniejszą przyczyną dyskusji.

Leki przeciwpsychotyczne różnią się pod wieloma względami

Niestety, z pierwszych randomizowanych badań kontrolowanych wynikało, że większość tzw. leków atypowych charakteryzuje się mniej więcej taką samą skutecznością jak leki typowe, nawet w odniesieniu do objawów negatywnych. Żaden z tych nowych leków atypowych o skuteczności większej niż leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji nie osiągnął skuteczności klozapiny.^{4,7} Podział leków przeciwpsychotycznych na typowe i atypowe maskuje ponad to różnice między lekami. W metaanalizach setek badań jednoznacznie wykazano, że niektóre nowe leki (np. amisulpryd, olanzapina, rysperydon) są znacząco lepsze niż leki starsze, chociaż różnice te były niewielkie (wyraźnie mniejsze niż większość różnic dotyczących działań niepożądanych). Trwa również dyskusja dotycząca skutków działania haloperidolu stosowanego w dużych dawkach w grupach odniesienia.^{4,7}

Początkowo nie zwracano uwagi na problem przyrostu masy ciała, prawdopodobnie ze względu na zainteresowanie przede wszystkim EPS i późnymi dyskinezami w latach 70. i 80. XX wieku. Wiadomo było jednak, że leki przeciwpsychotyczne o niewielkiej sile działania, jak np. chlorpromazyna, powodują przyrost masy ciała. W wczesnych artykułach dotyczących klozapiny w latach 70. opisywano, że jej stosowanie wiąże się z przyrostem masy ciała, jednak nie przejmowano się

tym zbyt, chociaż, ze względu na poważne powikłania medyczne, należałoby. Na kwestię przyrostu masy ciała zwrócono większą uwagę później, częściowo ze względu na działania konkurujących ze sobą firm (firmy wskazywały na problemy związane ze stosowaniem leku konkurencji), a częściowo z powodu nadmiernego przyrostu masy ciała związanego ze stosowaniem olanzapiny i klozapiny. Niektóre spośród leków atypowych powodują jednak umiarkowany przyrost masy ciała (np. rysperydon, kwetiapina), a stosowanie innych wiąże się z minimalnym zwiększeniem wagi (np. ziprazydon, aripiprazol, amisulpryd).⁷ Znowu, zbyt uogólnienia dotyczące leków atypowych i typowych powodowały błędne interpretacje prowadzące do wniosku, że żaden ze starych leków nie powoduje przyrostu masy ciała, w przeciwieństwie do wszystkich nowych leków przeciwpsychotycznych.

Jednoznaczna przewaga nowych leków pod względem częstości powodowania EPS, z pewnymi ograniczeniami, pozostaje prawdziwa. Lek o dużym ryzyku EPS prawdopodobnie obecnie nie uzyskałby rejestracji. Oczywiście w większości badań jako lek odniesienia wykorzystywano haloperidol, typowy lek przeciwpsychotyczny o dużej sile działania. Jednak częściej powodował on EPS, nawet jeżeli był stosowany w niewielkich dawkach, jak 5 mg/24 h (patrz: omówienie w artykule Leuchta i wsp.^{4,7}). Ryzyko EPS jest inne dla różnych leków atypowych (np. rysperydon powoduje EPS częściej niż większość innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji),⁸ jednak te różnice są stosunkowo niewielkie. Typowe leki przeciwpsychotyczne o niewielkiej sile działania także powodują stosunkowo niewiele EPS, niekoniecznie więcej niż leki atypowe,⁷ natomiast wszystkie powodują działanie sedatywne. Nieliczne stare leki, w tym sulpiryd, oraz niektóre o pośredniej sile działania, jak perfenazyna, jak się zaskakująco okazało w badaniu CATIE (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness)⁹ nie powodowały więcej EPS niż kwetiapina. Niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne (np. amisulpryd, rysperydon) zwiększają stężenie prolaktyny bardziej niż typowe leki przeciwpsychotyczne, jednak prawie wszystkie pozostałe leki atypowe w mniejszym stopniu niż leki typowe wpływają na wzrost stężenia prolaktyny. Niektóre leki atypowe (np. sertindol, ziprazydon) i niektóre typowe (np. tiorydazyna, pimozyd) wydłużają odstęp QTc. Leki różnią się także pod względem działania sedatywnego.

CATIE, CUtLASS i EUFEST

Dyskusję wywołały także kontrowersyjne badania nad skutecznością leków, CATIE,⁹ Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs In Schizophrenia Study (CUtLASS)¹⁰ i European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST),¹¹ ponieważ ich wyniki znowu zinterpretowano jako niewykazujące różnic, chociaż rezultaty dotyczące działań niepożądanych były właściwie takie same jak w przypadku poprzednich metaanaliz, a wyniki dotyczące skuteczności również wyglądały podobnie (omówienie –

patrz: Leucht i wsp.).⁴ Szczególnym przypadkiem jest badanie CUtLASS,¹⁰ ponieważ porównywano grupy leków, zakładając, że wszystkie leki atypowe były podobne. W badaniu EUFEST¹¹ znacznie mniej osób stosujących amisulpryd i olanzapinę zrezygnowało z leczenia. Wyniki ostatniej obserwacji rzutowanej wśród w skali PANSS porównywano z haloperidolem. Wyniki mogły zostać zaciemnione wskutek zniekształceń charakteryzujących badania otwarte.⁷ W badaniu CATIE stwierdzono największą skuteczność olanzapiny, biorąc pod uwagę częstość odstawienia leku (iloraz zagrożeń między 0,41 a 0,59) i czas do uzyskania korzystnej reakcji.⁹ W innych analizach statystycznych nie udowodniono natomiast różnic w skuteczności. Duża częstość przypadków odstawiania leku (np. 74% w CATIE), która różniła się ilościowo i pod względem przyczyn w poszczególnych grupach, stanowi ważny problem w wielu badaniach długoterminowych. Do pewnego stopnia w związku ze zmęczeniem słabą skutecznością, pacjenci nie byli następnie przydzielani losowo do innej grupy i nawet najlepsza metoda statystyczna nie mogłaby tłumaczyć tej niezwykle dużej liczby „wypadnięć”. Choć autorzy wykazali, że firmy farmaceutyczne często tendencyjnie interpretują wyniki swoich badań, przedstawiając je w innym świetle,¹² w dwóch analizach nie wykryto zniekształceń zależnych od sponsora w rzeczywistych danych dotyczących skuteczności.^{7,13}

Interpretacja własna

Autorzy są zdania, że podział leków przeciwpsychotycznych na typowe i atypowe doprowadził do wielu niejasności, ponieważ leki te różnią się pod wieloma względami, m.in. skutecznością, działaniami niepożądanymi, kosztami (niektóre są obecnie dostępne w postaci leków generycznych), mechanizmami działania (amisulpryd jest selektywnym antagonistą receptorów dopaminowych, a aripiprazol – częściowym agonistą dopaminy). Dlatego można by było zrezygnować z tego podziału. Autorzy podzielają pogląd że żaden z nowych leków, z wyjątkiem kłozapiny, nie charakteryzuje się przełomową skutecznością. Wielkość efektu (amisulprydu, olanzapiny, rysperydonu) w porównaniu z typowymi lekami przeciwpsychotycznymi była niewielka (między 0,13 a 0,31), natomiast wartości NNT (numbers needed to treat), biorąc pod uwagę jedną dodatkową osobę, która zareaguje na leczenie, właściwie nie były złe (między 6 a 15).⁷ Błędem jest jednak twierdzenie, że wszystkie te leki są jednakowe i dlatego nie ma znaczenia, który z nich podamy choremu, i pamiętając o haloperidolu w dużych dawkach, który wcześniej był w wielu krajach lekiem pierwszego wyboru, nie pomogłoby to pacjentom.

Ponieważ leki rzeczywiście różnią się między sobą pod wieloma względami, lekarz powinien dostosować wybór leku do potrzeb konkretnego pacjenta, który miałby uczestniczyć

w procesie podejmowania decyzji. Preferencje chorych są różne, a w końcu to oni muszą przyjmować leki. Niektórzy chcą uniknąć przyrostu masy ciała, EPS lub negatywnego wpływu na funkcje seksualne, a inni chcą przyjmować lek o największej skuteczności. Nawet najlepszy lek przeciwpsychotyczny nie będzie działał, jeżeli chory nie będzie go przyjmował, wtedy jest miejsce na preparaty depot. Autorzy uważają, że ważne jest wspieranie pacjenta w podejmowaniu świadomych decyzji dotyczących wyboru leku, dawki i sposobu przyjmowania, co może prowadzić do lepszej komunikacji i współpracy, i chociaż dowody nie są doskonałe (czasem tylko sugerujące), autorzy sądzą, że łączny efekt będzie polegał na uzyskaniu lepszych rezultatów u większej liczby chorych.

From the British Journal of Psychiatry (2011) 199, 269–271. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011, 2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Girgis RR, Phillips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, et al. Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive, first-episode schizophrenia: 9-year randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2011;199:281–8.
- Davis JM, Andriukaitis S. The natural course of schizophrenia and effective maintenance treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6(suppl):2S–10.
- Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr Suppl* 1989;15:1–46.
- Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychol Med* 2009;39:1591–602.
- Kane JM, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789–96.
- Stone JM, Davis JM, Leucht S, Pilowsky LS. Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs – an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull* 2009;35:789–97.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31–41.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, et al. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2010; May 31. Epub ahead of print.
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209–23.
- Jones PB, Barnes TRE, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1079–87.
- Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085–97.
- Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:185–94.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. Issues that may determine the outcome of antipsychotic trials: industry sponsorship and extrapyramidal side effect. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:971–5.

KOMENTARZ



Dr hab. n. med. Marek Krzystanek

Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Neuroleptyki nie są grupą jednorodną – wiadomo to od dawna. Nie każdy ma jednak tyle odwagi co Stefan Leucht i John M. Davis, którzy proponują zniesienie nawet tak dobrze utrwalonego w świadomości lekarzy podziału na neuroleptyki klasyczne i atypowe. W istocie, na poziomie farmakodynamiki leków przeciwpsychotycznych okazuje się, że arbitralne podziały nie sprawdzają się i wyjątki stają się regułą.

Współczesna wiedza na temat schizofrenii pokazuje jej złożoność etiopatogenetyczną, dotyczącą nie tylko prostych dysfunkcji monoaminergiczných, ale zaburzonego skomplikowanego współgrania aktywności obszarów korowych i podkorowych, szczególnie zaburzeń w obwodach korowo-prążkowiowo-wzgorzowo-korowym, implikujących gorsze działanie tzw. filtra wzgorzowego oraz w obwodzie korowo-pniowo-korowym (objawy negatywne, dysfunkcje poznawcze) i korowo-pniowo-prążkowiowym (objawy negatywne i dalsze odhamowanie wzgorza).^{1,2} W tym skomplikowanym modelu dochodzi do zaburzeń przekąźnictwa glutaminergicznego, dopaminergicznego, serotonergicznego, histaminergicznego i cholinergicznego. I w tę właśnie wielopiętrową konstrukcję zaburzeń wkraczamy, dysponując lekami przeciwpsychotycznymi. Ich działanie różni się wpływem na różne receptory i powinowactwem do określonych obszarów mózgu. Wynikają z tego różnice w ich działaniu, zarówno te pożądane, jak również dotyczące tolerancji.

Leucht podsumowuje w artykule swoje wcześniejsze metaanalizy, jak również dokonuje przeglądu dużych badań porównawczych neuroleptyków w perspektywie historycznej. Autorzy przypominają, że atypowość w istocie wiązana była pierwotnie nie z blokowaniem receptorów serotoninowych typu 2A tylko z mniejszą częstością objawów pozapiramidowych, a blokowanie tych receptorów nie jest związane z większą skutecznością kliniczną tzw. leków atypowych. Doskonałym tego przykładem jest wspomniany w artykule amisulpryd. Z kolei lewomepromazyna oraz tiorydazyna wykazują powinowactwo do receptorów 5-HT_{2A} porównywalne z lekami atypowymi. W istocie wywoływanie objawów pozapiramidowych pozostaje nadal najważniejszą cechą różnicującą te dwie grupy neuroleptyków, choć różnica dotyczy jedynie neuroleptyków klasycznych o silnym powinowactwie do receptorów D₂. Miejmy nadzieję, że w przyszłości doczekamy

się neuroleptyków, dla których atypowość będzie oznaczać również przewagę w skuteczności leczenia objawów negatywnych, zaburzeń poznawczych a być może również wytwórczych.

Taką grupą leków przeciwpsychotycznych mogą stać się inhibitory wychwytu zwrotnego glicyny, modulujące aktywność receptorów NMDA. Daniel Javitt na ostatnim ECNP w Paryżu wyrażał ciekawy pogląd, że leki te mogą działać nie tylko objawowo w stosunku do zaburzeń poznawczych i objawów negatywnych schizofrenii, ale że stosując je w fazie objawów prodromalnych, możemy zapobiec rozwinięciu się ostrego epizodu schizofrenii.³

Autorzy artykułu dezawuuują również tendencje do uproszczeń i tworzenia fałszywych przekonań typu: wszystkie neuroleptyki atypowe są do siebie podobne klinicznie, klasyczne neuroleptyki nie powodują przyrostu masy ciała, a wywołują go neuroleptyki atypowe oraz że neuroleptyki atypowe nie powodują wzrostu stężenia prolaktyny. W istocie każdy z leków neuroleptycznych cechuje się swoją własną specyfiką receptorową i zgodnie z wnioskami autorów stosowanie leków powinno być indywidualizowane w aspekcie wyboru leku i profilu objawów klinicznych i preferencji pacjenta. Na dziennym oddziale rehabilitacyjnym w czasie cotygodniowych spotkań indywidualnych z pacjentami omawiamy kwestie wyboru leku i jego dawkowania – jest to zgodne z poglądami wyrażonymi w artykule, że takie podejście poprawia stosowanie się chorych do zaleceń.

Autorzy poddają dyskusji rezygnację z podziału na neuroleptyki klasyczne i atypowe. Być może należałoby je grupować według:

- mechanizmów działania, np. antagoniści receptora D₂, antagoniści receptorów D₂/5-HT_{2A}, agoantagoniści receptora D₂ i inhibitory wychwytu zwrotnego glicyny,
- miejscowej swoistości działania (mezokortykanej, mezolimbicznej),
- tolerancji w zakresie wywoływania objawów niepożądanych (pozapiramidowych, sedacji, objawów wegetatywnych, przyrostu masy ciała i zaburzeń przewodnictwa w mięśniu sercowym).

Czas pokaże, czy takie podejście może się przyjąć w naszej świadomości.

Piśmiennictwo

1. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, et al. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001;41:237-260.
2. Carlsson A. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2006;39 (Suppl. 1):S10-14.
3. Javitt DC. Glutamatergic theories of schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2010; 47: 4-16.