

Sprawozdanie z VII Szkoły Neuropsychofarmakologii (ECNP), 5–10 lipca 2015, Oksford

Report on the 7th ECNP School of Neuropsychopharmacology, 5–10 July 2015, Oxford

Anna Antosik-Wójcińska¹, Michał Lew-Starowicz²



Received 6.11.2015
Accepted 6.11.2015

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Instytut Psychiatrii i Neurologii, II Klinika Psychiatryczna
- 2 Instytut Psychiatrii i Neurologii, III Klinika Psychiatryczna

KEYWORDS

- European College of Neuropsychopharmacology
- Oxford summer school

SŁOWA KLUCZOWE

- European College of Neuropsychopharmacology
- letnia szkoła w Oksfordzie

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Anna Antosik-Wójcińska
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland
phone: + 48 504 530 526, email: aantosik@ipin.edu.pl

ABSTRACT

The aim of this report is to summarize the training for psychiatrists, which took place in Oxford between 5 and 10 July 2015. It presents briefly the topics of lectures and workshops and the events that accompanied this international meeting of scientists and clinicians. The most important conclusions from the lectures are concisely described. The list of publications is attached to enable broadening the knowledge on the topics discussed by the lecturers.

STRESZCZENIE

Sprawozdanie ma na celu podsumowanie szkolenia dla psychiatrów, które odbyło się w terminie 5–10 lipca 2015 w Oksfordzie. W tekście prezentujemy pokrótce tematykę wykładów i warsztatów oraz wydarzenia, które towarzyszyły temu międzynarodowemu spotkaniu naukowców i praktyków. W artykule zwięźle omówiono najistotniejsze wnioski z wykładów. Dołączona lista publikacji umożliwia poszerzenie wiedzy na tematy omawiane przez wykładowców.

Europejskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP) w lipcu 2015 roku po raz siódmy zorganizowało kurs poświęcony farmakologii w psychiatrii skierowany do młodych naukowców i psychiatrów, którzy zajmują się badaniami nad leczeniem chorób psychicznych oraz są odpowiedzialni za ustalanie terapii u osób z zaburzeniami psychicznymi, zarówno w ramach opieki

szpitalnej, jak i ambulatoryjnej. Podania osób zainteresowanych uczestnictwem w ECNP rozpatrywane są każdego roku przez Sekcję Psychofarmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, a następnie podlegają weryfikacji przez komisję europejską ECNP. Każdego roku delegaci z różnych krajów europejskich, którzy pomyślnie przejdą kwalifikację, otrzymują niepowtarzalną możliwość uczestniczenia w warsztatach i wykładach

prowadzonych przez największe autorytety w zakresie psychofarmakologii oraz poszerzenia swojej wiedzy w tym zakresie. Szkoła ma za zadanie przekazywać uczestnikom wyniki najnowszych badań naukowych oraz wskazywać, jakie mają one przełożenie na praktykę kliniczną oraz jak powinno wyglądać leczenie poszczególnych jednostek chorobowych według najnowszej wiedzy i najwyższych standardów. W edycji, która odbyła się w dniach 5–10 lipca 2015 roku, w St Catherine's College w Oksfordzie wzięło udział 49 słuchaczy z następujących państw: Białoruś, Bośnia i Hercegowina, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Gruzja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Izrael, Litwa, Mołdawia, Niemcy, Polska, Portugalia, Rosja, Rumunia, Serbia, Słowenia, Szwecja, Turcja, Wielka Brytania i Włochy. Polskę reprezentowali Anna Antosik-Wójcińska i Michał Lew-Starowicz, oboje z Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, oraz Wojciech Merk z Katedry i Kliniki Psychiatrii i Psychoterapii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Z uwagi na fakt, że zarówno grono uczestników, jak i wykładowców było międzynarodowe, a realia pracy i standardy opieki psychiatrycznej są nieco odmienne w poszczególnych krajach, czy nawet ośrodkach, spotkanie stało się także miejscem wymiany ciekawych spostrzeżeń, doświadczeń z pracy klinicznej oraz okazją do poszerzenia własnych horyzontów.

Niedziela

Na wstępie uczestnicy szkolenia przedstawili się i określili swoje zainteresowania naukowe i kliniczne. Wykład inauguracyjny oraz pierwsze słowa powitania wygłosił, podobnie jak w trakcie poprzednich Szkół Neuropsychofarmakologii, prof. Guy Goodwin (University of Oxford, Wielka Brytania), który już od kilku lat pełni funkcję kierownika i gospodarza szkoły. Prof. Goodwin odniósł się do celów, które przyświecają organizatorom szkolenia, oraz doświadczeń z lat ubiegłych. Jego przemówienie powitalne było niezmiernie motywujące do zaangażowania się w zajęcia, współpracy międzynarodowej i prób przełożenia wiedzy uzyskanej w szkole na dalsze projekty naukowe. Tematem pierwszego wykładu była przyszłość neuropsychofarmakologii. W swojej prezentacji prof. Goodwin mówił o trudnościach w opracowywaniu i wprowadzaniu nowych leków, kierunkach rozwoju myśli psychiatrycznej, zmianach w klasyfikacji psychiatrycznej i konsekwencjach kliniczno-terapeutycznych opublikowanej niedawno klasyfikacji DSM-5 oraz wydanej niedawno, a opracowanej przez European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), nowej nomenklaturze i klasyfikacji leków psychotropowych. Celem prowadzonych od 2008 roku prac nad nową klasyfikacją było dostosowanie nazewnictwa leków do aktualnej wiedzy farmakologicznej, dotyczącej zarówno mechanizmów receptorowych odpowiadających za ich kliniczne działanie,

jak i uruchamianych szlaków przewodzenia. Głównym efektem zmiany nomenklatury psychofarmakologicznej było oddzielenie podziału grup leków od nazw jednostek chorobowych i objawów.

Poniedziałek

Poniedziałkowe wykłady rozpoczął prof. Joseph Zohar (Chaim Sheba Medical Center, Izrael), który mówił o projektach organizowanych przez ECNP, konferencjach i możliwościach współpracy. Przedstawił także efekty współpracy pomiędzy: ECNP, American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP) oraz Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) – nową pięcioposiową klasyfikacją leków. Główne osie klasyfikacji stanowią:

- podstawowy punkt uchwytu i mechanizm działania leku,
- docelowa rodzina neurotransmiterów i działanie na nią leku,
- aktywność neurobiologiczna leku,
- wynikające z obserwacji klinicznych główne kierunki skuteczności i efekty uboczne,
- aktualne wskazania.

Na powyższej klasyfikacji opiera się nowa nomenklatura psychofarmakologiczna zawarta w publikacji *The Neuroscience-based Nomenclature (NbN)*, dostępnej także w formie bezpłatnej aplikacji do pobrania na stronie www.ecnp.eu lub bezpośrednio w iOS App Store i Google Play Store. Pierwsze wydanie nowej nomenklatury zostało zaprezentowane na 27. kongresie ECNP w październiku 2014 w Berlinie.

Po wykładzie inauguracyjnym rozpoczęła się seria wykładów dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń lękowych oraz zmian w klasyfikacji zaburzeń lękowych wprowadzonych w nowym wydaniu DSM (*Anxiolytics: mechanisms, Treatment of anxiety disorders: where is the room for improvement?*). Prof. Michel Bourin (Université de Nantes, Francja) odniósł się do serotoninergicznego modelu lęku i roli ciała migdałowatego oraz istoty szarej okołowodociągowej (Graeff i wsp. 1996) w powstawaniu lęku oraz implikacjach klinicznych – omówił budowę receptora GABA A (Korpi i Sinkkonen 2006) i mechanizm działania leków anksjolitycznych. Prof. Bourin omówił zarówno korzystne, jak i ograniczające mechanizmy związane z receptorem 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (kluczowe dla mechanizmu działania SSRI), 5-HT_{2C} (istotne dla mechanizmu działania nowych leków przeciwpsychotycznych) oraz rolę receptorów melatoninowych, glutaminianergicznych oraz receptorów dla polipeptydów. Wspomniał o nowych kierunkach badań nad lekami przeciwlękowymi, o badaniach dotyczących neuropeptydów, takich jak kortykoliberyna (CRF), cholecystokinina, adenozyne, przedsiorkowy czynnik natriuretyczny, substancja P czy galanina (Strohle i wsp. 2001).

Prof. Christer Allgulander (Karolinska Institutet, Szwecja) omówił sytuację epidemiologiczną i przywołał najbardziej aktualne zalecenia dotyczące leczenia zaburzeń lękowych, wskazania do stosowania benzodiazepin (zgodnie z zaleceniami WHO) oraz zasady, których przestrzeganie może wpłynąć na poprawę bezpieczeństwa stosowania leków z tej grupy (Baldwin i wsp. 2013). Prof. Allgulander pokrótce odniósł się również do widocznych w nowej klasyfikacji DSM-5 kulturowych aspektów postrzegania i klasyfikacji zaburzeń lękowych, podawał przykłady zaburzeń specyficznych dla kultur afrykańskich oraz kultury japońskiej.

Prof. Joseph Zohar w swoim wykładzie *DSM-5- implication on diagnosis and treatment of anxiety disorders* zwrócił uwagę na różnice w klasyfikacji DSM-5 w odniesieniu do poprzednich klasyfikacji. Zdaniem prof. Zohara zmiany w klasyfikacji DSM-5 mają bezpośredni związek z wynikami najnowszych badań naukowych, w tym genetycznych i związanych z neuroobrazowaniem oraz patofizjologią. Zgodnie z założeniami twórców DSM-5, jednostki chorobowe są wyodrębniane raczej na podstawie wspólnego podłoża genetycznego i biomarkerów. Dokładniej omówiono zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne, które w DSM-5 zostało podzielone na trzy podtypy – z dobrym wglądem, słabym wglądem oraz bez wglądu / z urojeniami. Prof. Zohar przywołał wyniki badań, z których wynika, że w każdej z tych trzech postaci najskuteczniejsze jest zastosowanie SSRI. Jeśli chodzi o postać OCD z objawami psychotycznymi, nie ma bezwzględnych wskazań do stosowania leków przeciwpsychotycznych i zdaniem prof. Zohara powinny być one stosowane tylko w szczególnych przypadkach (tzw. podtyp „schizo-obsesive”, nie ujęty w klasyfikacji).

Wieczorny wykład, prowadzony przez prof. Goodwina, był niezwykle przydatny dla osób zajmujących się prowadzeniem szkoleń i przedstawiających swoje prace na konferencjach naukowych. Profesor przekazał liczne wskazówki dotyczące prowadzenia prezentacji, tak aby były one zrozumiałe i wartościowe dla odbiorców. Odniósł się również do roli przemysłu farmaceutycznego w finansowaniu badań i konferencji.

Prowadzone tego dnia przez prof. Allgulandera, prof. Bourina oraz prof. Zohara warsztaty były poświęcone trudnym przypadkom klinicznym pacjentów cierpiących na zaburzenia lękowe. Omówiono także najnowsze wytyczne i strategie postępowania.

Wtorek

Wtorek był dniem w całości poświęconym zaburzeniom psychotycznym. Wykładowcami byli Alexandra Eva Sulcova, Celso Arango oraz Paul Morrison. Niestety nie odbył się zaplanowany na ten dzień wykład prof. Wiepke Cahn, która miała mówić na temat faz rozwoju schizofrenii. Prof. Sulcova (Central European Institute of Technology,

Masaryk, Brno) omówiła właściwości biochemiczne oraz mechanizm działania i wywoływania objawów psychopatologicznych przez kanabinoile. Kolejny wykładowca – prof. Paul Morrison (King's College, Londyn, Wielka Brytania) – przypomniał, że zażywanie konopi indyjskich może pogorszyć przebieg wcześniej istniejących zaburzeń psychotycznych. Co więcej, w populacji osób używających kanabinoile częstsze są hospitalizacje psychiatryczne, a ich czas trwania jest dłuższy niż w populacji ogólnej (Van Dijk i wsp. 2012). Prof. Morrison w swym wykładzie zaznaczył, iż pomimo wielu badań genetycznych, obecne nie dysponujemy żadnym testem biochemicznym pozwalającym na ocenę ryzyka uzależnienia od marihuany lub psychozy indukowanej marihuaną.

Prof. Celso Arango (Szpital Uniwersytecki w Madrycie) skupił się na aspektach farmakologii klinicznej leków przeciwpsychotycznych. Przypomniał m.in., że leki przeciwpsychotyczne wywołują efekt kliniczny przy 70–75-procentowym wysyceniu receptorów D2, co wyjaśnia fakt, że większe dawki potęgują głównie działania niepożądane, nie zwiększają natomiast skuteczności przeciwpsychotycznej. Prof. Arango odniósł się także do charakterystyki populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych (zwykle mężczyźni w wieku średnio 37 lat, hospitalizowani psychiatrycznie co najmniej 6 razy), która wpływa na wyniki badań i pogłębia rozdzźwięk między danymi z badań naukowych a praktyką kliniczną.

Część warsztatowa w całości była poświęcona trudnym przypadkom klinicznym pacjentów z zaburzeniami psychotycznymi, w tym stosujących kanabinoile.

Środa

W kolejnym dniu uczestnikom wyjaśniono zasady przeprowadzania metaanaliz i omówiono, jakie wnioski można formułować na ich podstawie. Wykładowcami tego dnia byli: znany z opublikowanych wysokiej jakości metaanaliz poświęconych farmakoterapii w psychiatrii prof. Andrea Cipriani (University of Oxford, Wielka Brytania) oraz jego współpracownik, matematyk Orestis Efthimiou (University of Ioannina, Grecja).

Dr Efthimiou omówił aspekty techniczne tworzenia metaanaliz, dając krótki wykład dotyczący statystyki i interpretacji danych statystycznych. Przedstawił także metaanalizy dotyczące leczenia schizofrenii oraz manii (Cipriani i wsp. 2011) i mówił o ograniczeniach metodologicznych, które niosą ze sobą metaanalizy. Za szczególnie ważne uznał fakt, iż badania metaanalizy często pomijają pozornie nieistotne klinicznie wyniki, które nabierają znaczenia po uwzględnieniu w odpowiednio przeprowadzonej analizie (Maier i Möller 2010). Podkreślał poważny problem niepublikowania negatywnych wyników badań naukowych. Zwrócił również uwagę na to, że wyniki metaanaliz zależą w znacznym stopniu od sposobu, w jaki badanie zostało zaplanowane, czy użytego testu statystycznego.

Prof. Cipriani, podsumowawszy główne zasady tworzenia metaanaliz, omówił bardziej szczegółowo metaanalizę swojego autorstwa poświęconą farmakoterapii epizodów manii. W pracy wykazano, że bardziej skuteczne w leczeniu epizodu manii są leki przeciwpsychotyczne (a spośród nich: olanzapina, risperidon oraz haloperidol) niż leki normotymiczne (Cipriani i wsp. 2011).

Niestety prof. Stefan Leucht, który miał tego dnia mówić na temat leczenia schizofrenii, podtypów pacjentów i konieczności indywidualizacji leczenia, nie zdołał dotrzeć do Oksfordu. Uczestnicy szkolenia przyjęli to z dużym żalem, tylko częściowo wynagrodzonym wolnym popołudniem, które wykorzystali na poznawanie zabytków Oksfordu.

Czwartek

Czwartkowe wykłady i warsztaty były poświęcone farmakoterapii zaburzeń afektywnych. Wykładowcami byli tego dnia prof. Hamish McAllister-Williams (*Antidepressants: clinical pharmacology*), prof. Eric Ruhe (*Antidepressants: mechanisms*), prof. Philippe Nuss (*Creativity and mood disorder*), prof. Guy Goodwin (*Critical evaluation of clinical trial data*).

Prof. Hamish McAllister-Williams (Institute of Neuroscience, Newcastle, Wielka Brytania) wprowadził nas w zagadnienia psychofarmakologii klinicznej depresji. Na początku wymienił czynniki, które mogą wpływać na brak poprawy w leczeniu depresji. Podzielił je na czynniki zależne od pacjenta i zależne od lekarza. Wśród czynników związanych z pacjentem wymienił: brak współpracy, przewlekły przebieg choroby, częste nawroty, współchorobowość, cechy osobowości, choroby somatyczne, nadużywanie substancji psychoaktywnych, objawy psychotyczne, objawy lękowe oraz przewlekły stres. Wśród czynników zależnych od lekarza wymienił: brak przejrzystego myślenia, brak znajomości wyników badań, brak systematyczności w podejściu do pacjenta oraz nihilizm terapeutyczny. W kolejnej części wykładu, w interakcji z uczestnikami szkolenia usiłował odpowiedzieć na pytanie, co, jako lekarze, możemy zrobić, żeby poprawić skuteczność terapii. Poruszył m.in. kwestię zmiany oraz augmentacji leków przeciwdepresyjnych w wypadku ich nieskuteczności. Zwrócił też uwagę na to, jak wiele czynników należy brać pod uwagę w momencie wyboru leku oraz w trakcie ustalania długości leczenia podtrzymującego.

Prof. Eric Ruhe (University of Amsterdam, Holandia) omówił mechanizmy działania leków przeciwdepresyjnych, odniósł się do wyników najnowszych badań, a podczas swoich warsztatów starał się pokazać, jaki związek ma wiedza naukowa z decyzjami o wyborze leku, jego dawki, augmentacji leczenia i jego długości.

Interesujące było wystąpienie prof. Philippe'a Nussa (Uniwersytet Piotra i Marii Curie, Paryż, Francja) dotyczące związku kreatywności z zaburzeniami

afektywnymi (Carson 2011; Holmes i wsp. 2008). Prof. Nuss omówił różne koncepcje kreatywności oraz trzech wymiarów psychopatologicznych, jakie można wyodrębnić u osób kreatywnych: schizotypowego, afektywnego i autystycznego, ilustrując je przykładami z malarstwa. Odnosił się on również do modelu opartej na idei wspólnej podatności na chorobę psychiczną oraz zwiększonej kreatywności (Carson 2011). Przedstawił kilka przykładów dzieł malarstwa światowego i ich interpretacje, zwracając uwagę na różnicę pomiędzy obserwowanym przez lekarza obrazem klinicznym a doświadczeniami przeżywanymi przez pacjenta.

Ostatni tego dnia był wykład prof. Goodwina, który tłumaczył, jak należy wartościować dowody naukowe i jak interpretować wyniki badań klinicznych.

Kolacja odbyła się w restauracji Chervell Boathouse, położonej malowniczo nad jednym z dopływów Tamizy. Była ona okazją do mniej formalnych dyskusji i dzielenia się spostrzeżeniami z pracy naukowej i klinicznej w poszczególnych krajach.

Piątek

W ostatnim dniu Szkoły dwa kończące wykłady wygłosił profesor Guy Goodwin. Pierwszy dotyczył krótkoterminowej terapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Prof. Goodwin mówił o trudnościach w stworzeniu dobrej definicji hipomanii i zmianach w rozumieniu epizodu mieszanego, które idą za wprowadzeniem klasyfikacji DSM-5. Drugi wykład profesora Goodwina poświęcony był długoterminowej terapii zaburzenia dwubiegunowego. Wykładowca wielokrotnie podkreślał znaczenie psychoedukacji, która wydaje się bardziej skuteczna niż psychoterapia behawioralno-poznawcza w terapii tego zaburzenia. Prof. Goodwin po raz kolejny stwierdził, że istnieje ogromna potrzeba dalszych badań oceniających ryzyko nawrotów. Dostępne badania prowadzone w ostrym epizodzie nie uwzględniają przewlekłego charakteru choroby, utrzymywania się przewlekłych objawów depresyjnych, lękowych czy zaburzeń snu (Hales i wsp. 2011). Szczególną uwagę wykładowca poświęcił objawom lękowym towarzyszącym zaburzeniom afektywnym dwubiegunowym.

Podsumowanie i podziękowania

Zorganizowane przez ECNP szkolenie jest znakomitą okazją dla młodych naukowców i klinicystów do zapoznania się z wynikami najnowszych badań z dziedziny psychiatrii i psychofarmakologii, wymiany doświadczeń i nawiązania międzynarodowych kontaktów. Pozwala nauczyć się, jak stosować standardy terapeutyczne i interpretować wyniki badań naukowych oraz w jaki sposób wykorzystywać wiedzę z dziedziny psychofarmakologii w codziennej praktyce klinicznej.



Fotografia 1 Uczestnicy VII Szkoły Neuropsychofarmakologii w Oksfordzie 2015. Na przodzie – prof. Guy Goodwin. Polscy uczestnicy stoją w środku grupy

W tym miejscu chcielibyśmy gorąco podziękować wszystkim organizatorom oraz polskiej komisji kwalifikującej do uczestnictwa, na czele z Polskim Ambasadorem ECNP – profesorem Januszem Rybakowskim, za możliwość uczestnictwa w tym znakomitym szkoleniu.

Conflict of interest non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

Travel and accommodation costs were covered by the ECNP. / Koszty podróży i zakwaterowania pokryło ECNP.

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: Both authors have equal contribution to the article.

References / Piśmiennictwo

- Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B i wsp. Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *J Psychopharmacol Oxf Engl* 2013; 27: 967–971.
- Carson SH. Creativity and psychopathology: a shared vulnerability model. *Can J Psychiatry* 2011; 56: 144–153.
- Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S i wsp. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011; 378: 1306–1315.
- Eisen JL, Rasmussen SA, Phillips KA, Price LH, Davidson J, Lydiard RB i wsp. Insight and treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. *Compreh Psychiatry* 2001; 42: 494–497.
- Graeff FC, Guimaraes FS, De Andrade TG, Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54: 129–141.
- Hales SA, Deeprose C, Goodwin GM, Holmes EA. Cognitions in bipolar affective disorder and unipolar depression: imaging suicide. *Bipolar Disord* 2011; 13: 651–661.
- Holmes EA, Geddes JR, Colom F, Goodwin GM. Mental imagery as an emotional amplifier: application to bipolar disorder. *Behav Res Ther* 2008; 46: 1251–1258.
- Korpi ER, Sinkkonen ST. GABA(A) receptor subtypes as targets for neuropsychiatric drug development. *Pharmacol Ther* 2006; 109: 12–32.
- Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G i wsp. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063–2071.
- Maier W, Möller HJ. Meta-analyses: a method to maximize the evidence from clinical studies? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 17–23.
- Strohle A, Kellner M, Holsboer F, Wiedemann K. Anxiolytic activity of atrial natriuretic peptide in patients with panic disorder. *Am J psychiatry* 2001; 158: 1514–1516.
- Van Dijk D, Koeter MW, Hijman R, Kahn RS, van den Brink W. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: a prospective cohort study. *Schizophr Res* 2012; 137: 50–57.