

# DE NYA ANTIPSYKOSMEDLEN MOT SCHIZOFRENI LOVANDE

## Men Läkemedelsverkets rekommendationer konservativa

Omkring 40 000 svenskar behandlas idag under diagnosen schizofreni [1]. De flesta av dem har kroniska tillstånd. Risken att insjukna i schizofreni är ca 1 procent i Sverige, liksom i de flesta länder och kulturer man studerat. Det innebär att nära 3 000 svenskar årligen insjuknar i detta tillstånd.

Antipsykotiskt verkande läkemedel är sedan 1950-talets början ett praktiskt taget obligat inslag i schizofrenibehandlingen världen över. På den svenska marknaden finns idag drygt 15 antipsykotiskt verkande läkemedel, s k neuroleptika, registrerade. Preparatval och principer för dosering varierar kraftigt i olika länder och läger. Det är därför angeläget och glädjande att Läkemedelsverket och Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) under det senaste året tagit initiativ till att få fram rationella, på vetenskaplig grund vilande rekommendationer för klinisk behandling med dessa medel.

Behandlingen av psykotiska tillstånd av schizofren och schizofreniform typ har sedan länge varit och är alltjämt föremål för motstridiga uppfattningar såväl inom psykiatri som bland patienter, anhöriga och sjukvårdsadministratörer, och därför även i samhället i stort. Detta förhållande beror naturligtvis på vår ännu bristfälliga kunskap om dessa tillstånds natur och orsaksfaktorer.

### Schizofreniernas patofysiologi

Begreppet schizofreni, som präglades av Eugen Bleuler [2] på grundval av en ingående symtomanalys av ett antal patienter, kan fortfarande betraktas som en fenomenologisk sjukdomshypotes. Den kliniska diagnosen schizofreni kan idag ställas med hög reliabilitet enligt internationellt accepterade symtom-

och förloppskriterier, såsom DSM-IV eller ICD-10. Viktiga symtom är vanföreställningar, hallucinationer, tanke-störningar, känslomässig avflackning och minskad initiativförmåga.

Omfattande internationella studier av schizofreni definierad enligt dessa kriterier stöder hypotesen att ett antal hjärnsjukdomar i klassisk bemärkelse ligger bakom de flesta, om inte alla, svåra schizofrena tillstånd. För detta talar förekomsten av vidgade ventriklar och sulci i hjärnan hos en stor andel av patienterna redan vid tiden för det klassiska insjuknandet i 20–25-årsåldern [3], liksom avvikelser i den neuronala cytoarkitektoniken i hjärnan hos många avlidna schizofrena.

Epidemiologiska familje-, tvilling- och adoptionsstudier visar också entydigt att genetiska orsaksfaktorer är av betydelse för en stor grupp av patienterna [4]. Sannolikt är den genetiska etiologin heterogen. Denna uppfattning stöds av ett ökande antal molekylärgenetiska undersökningar på stora familjematerial, där lokus på kromosomerna 6, 8 och 22 förefaller vara kopplade till en ökad risk för schizofreni.

Studier av enäggstvillingar där den ene tvillingen har schizofreni visar emellertid att förutom de genetiska mekanismerna även omgivningsfaktorer måste spela in, konkordansen är nämligen inte 100 procent, utan varierar i olika studier med ett genomsnitt på ca 40–50 procent [5]. Bland tänkbara omgivningsfaktorer finns visst stöd för att virusinfektioner och nutritionsstörningar under kritiska faser av fosterutvecklingen samt trauma i anslutning till partus kan vara av betydelse. Omfattande studier visar att ett insjuknande i schizofreni i majoriteten av fall trots psykiatriens insatser leder till ett kroniskt förlopp med varierande sjukdomsgrad och ett betydande neuropsykologiskt och socialt handikapp. Även i ett adekvat arbetsmarknadsläge hör det till undantagen att en schizofren patient återgår till den arbetskapacitet som förelåg före insjuknandet.

Det ofta dramatiska insjuknandet i schizofreni, ibland förenat med våld

och hot, och symtomens allmänna karaktär innebär i de flesta fall ett oerhört lidande för patienten själv och de anhöriga.

Bortsett från den humanitära aspekten utgör de schizofrena tillstånden ett betydande samhällsekonomiskt problem. Samhällskostnaden för patienter som behandlas för psykos i Sverige har beräknats till 13 miljarder kronor, och denna kostnad domineras av diagnosgruppen schizofreni med ca 7 miljarder kronor [1]. Det är därför uppenbart att ett klarläggande av schizofreniernas orsaksmekanismer och utveckling av därpå grundade kausala behandlingsmetoder är mycket angeläget från både humanitär och samhällsekonomisk synpunkt.

### Läkemedelsbehandling

Upptäckten av specifikt antipsykotiskt verkande läkemedel, som reserpin och klorpromazin, i början av 1950-talet lade grunden för den farmakologiska schizofrenibehandling som i dag är gängse i Sverige. Denna grupp läkemedel, som tidigt fick beteckningen neuroleptika (från grekiska ungefär »nervhämmare») inte bara dämpar psykotiska symtom som vanföreställningar och hallucinationer utan framkallar också psykisk indifferent och – i högre doser – extrapyramidala symtom (EPS) liknade dem vid Parkinsons sjukdom.

Till skillnad från andra grupper av psykofarmaka framkallar klassiska neuroleptika såsom klorpromazin och haloperidol kraftiga effekter på dopamintransmissionen i hjärnan, effekter som sannolikt kommer till stånd genom en uttalad blockad av D2-dopaminreceptorer (D2R), en av flera dopaminreceptorsubtyper som under senare år visats mediera dopaminsignaler i hjärnan. D2R-blockaden anses mediera den antipsykotiska effekten via en serie indirekta effekter [6].

Studier med positronkamerateknik (PET) på neuroleptikabehandlade patienter har på ett genomgripande sätt skapat nya möjligheter att visualisera och mäta antipsykosmedlens effekter på receptorer i hjärnan [7, 8]. PET-studierna

### Författare

GÖRAN C SEDVALL

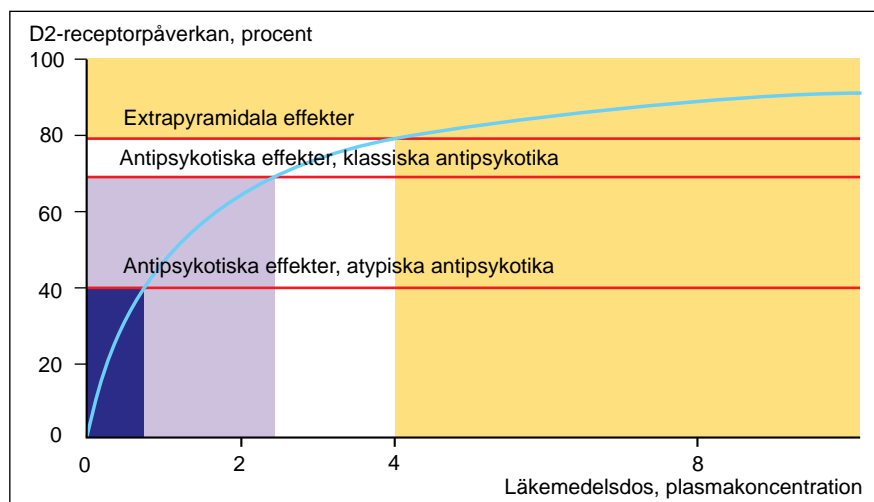
professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för psykiatri, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

visar således att en uttalad neuroleptikapåverkan på D2R föreligger redan vid tillförsel av måttliga doser av neuroleptika som klorpromazin och haloperidol. I flera studier har man även kunnat påvisa samband mellan graden av receptorpåverkan (ockupans) under neuroleptikabehandling och kliniska effekter. Det föreligger således ett klart samband mellan hög ockupans av D2R och extrapyramidala symtom [9]. Även olika komponenter av den antipsykotiska effekten är relaterade till graden av receptorpåverkan [10].

Figur 1 illustrerar sambanden mellan receptorpåverkan (ockupans) på D2R och de kliniska effekterna i relation till den dos av antipsykotiskt medel som administrerats. Som synes är sambandet mellan given dos och receptorpåverkan kurvilinear (hyperbel). Risken för EPS ökar markant redan vid doser över 4 mg haloperidol. Det är från både klinisk och teoretisk synpunkt intressant att den antipsykotiska effekten uppträder vid lägre grad av receptorpåverkan än vad som gäller för EPS. Dessa resultat stöder uppfattningen att man vid klinisk underhållsbehandling bör ge låga doser som ej medför ökad risk för EPS. Oberoende stöd för denna uppfattning har presenterats från flera blindstudier, där effekten av låga och höga doser jämförts [11, 12].

Det är intressant att man i en nyligen utförd studie visat att mycket låga doser av den substituerade bensamiden amisulpirid, en substans med hög selektivitet för D2R, ger en signifikant bättre effekt än placebo på negativa symtom vid schizofreni [13]. Denna effekt erhöles vid grader av ockupans av D2R som låg klart under 50 procent, vilket är i samma storleksordning som den effekt kliniska doser av det atypiska antipsykosmedlet klozapin och andra typer av nya antipsykotika framkallar. Klozapinets kliniska effekter skiljer sig påtagligt från dem hos klassiska neuroleptika genom dess avsaknad av extrapyramidala biverkningar och sannolikt också genom att det har effekt hos många patienter som inte svarar bra på de klassiska medlen.

Det faktum att de flesta patienter trots en till synes optimal behandling med klassiska neuroleptika eller klozapin endast uppnår en partiell förbättring där de positiva symtomen (vanföreställningar, hallucinationer, tankestörningar) reagerar bäst medan negativa symtom (affektavflackning, initiativlöshet) och social funktionsnivå reagerar sämre, är den viktigaste anledningen till att



**Figur 1.** Hypotetiska trösklar för effekter av antipsykotika. Samband mellan dopamin D2-receptorpåverkan och läkemedelsdoser i plasma vid behandling med ett konventionellt antipsykotikum. Risken för extrapyramidala biverkningar ökar markant vid koncentrationer som ger effekt på mer än 80 procent av receptorerna. Den antipsykotiska effekten uppträder vid lägre grader av D2-dopaminreceptorpåverkan (från Farde och medarbetare [9]).

ett intensivt forskningsarbete är inriktat på att finna nya, mer effektiva och biverkningsfria antipsykotika.

Flera studier visar att de extrapyramidala biverkningar som klassiska neuroleptika i hög dos framkallar av många patienter upplevs som obehagliga. Detta gäller i hög grad för omgivningen mindre påtagliga symtom som akatisi och inre rastlöshet. En annan viktig biverkning av de klassiska medlen är den psykiska indifferens neuroleptika framkallar. Även denna effekt är sannolikt dosberoende. Dessa två typer av biverkningar är sannolikt de viktigaste anledningarna till att en alltför stor andel av patienterna (20–50 procent) efter en tid avbryter pågående behandling eller medverkar dåligt, vilket i sin tur ökar risken för återfall [14]. Detta leder i sin tur till att många kolleger tenderar att kanske alltför ofta ändra doser eller byta till andra preparat.

Med utgångspunkt i det atypiska medlet klozapin har ett flertal amerikanska och europeiska läkemedelsföretag sedan flera år tillbaka arbetat med utvecklingen av nya klozapinliknande föreningar. Detta är naturligtvis en förnuftig utgångspunkt med hänsyn till klozapinets välkända tendens att framkalla agranulocytos. Agranulocytosrisken, som är av storleksordningen 1 procent, är fortfarande ett dödligt hot för många patienter, och de blodkontroller som denna behandling medför tar sin icke obetydliga sjukvårdsekonomiska tribut [15].

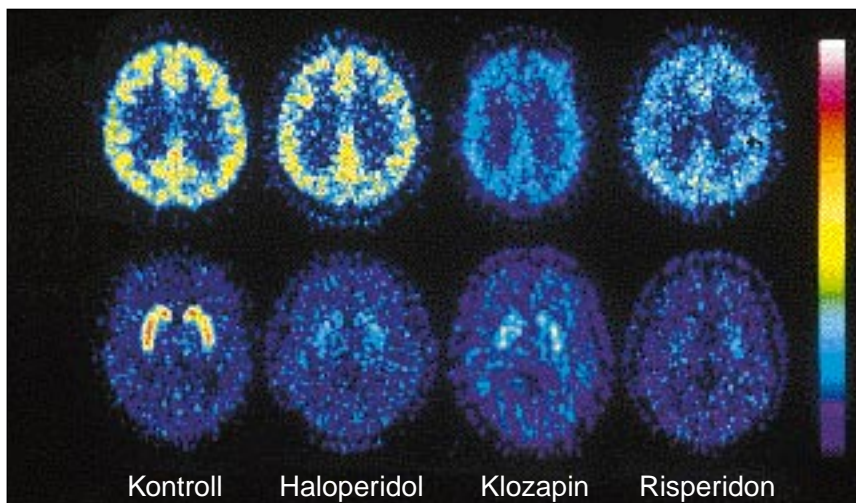
Förutom en relativt svag effekt på D2R har klozapin uttalade effekter på andra dopaminreceptorstyper, såsom D3R och D4R, vilkas distribution i hjärnan skiljer sig från D2R:s genom sin limbiska respektive kortikala lokalisa-

tion. Dessutom har klozapin hög bindningsaffinitet till ett flertal receptorsubtyper för serotonin (5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub>), noradrenalin (α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>), acetylcholin och histamin. Från att ha betecknats som »a dirty drug» har klozapin på senare år i stället upphöjts till »a drug with a rich pharmacology».

Med utgångspunkt i detta synsätt har de i Sverige nyligen registrerade medlen risperidon och olanzapin utvecklats. Flera är under lansering i Europa, t ex sertindol, quetiapin och ziprasidon. Samtliga dessa medel har en uttalad 5HT<sub>2</sub>-receptorantagonistisk effekt, en verkningskomponent som kan visualiseras på ett kraftfullt sätt med hjälp av positronkamera (Figur 2). I omfattande kliniska prövningar har dessa nya medel samtliga visats ha en god effekt på såväl positiva som negativa schizofrena symtom och en påfallande låg tendens att framkalla EPS. Det finns ännu inga hållpunkter för att medlen skulle ha blodskadande effekter. Dessutom finns för flera av preparaten klara dos-responssamband redovisade, vilket är ovanligt när det gäller psykofarmaka. Så långt ser allt lovande ut. En rad frågetecken kvarstår dock!

### Frågetecken kvarstår

1. Samtliga nya medel har jämförts med haloperidol administrerat i doser



**Figur 2.** PET-bilder som illustrerar effekten av ett klassiskt (haloperidol) och två atypiska antipsykotika på serotonin-(5HT2)- (den övre raden) och dopamin(D2)receptorer (nedre raden) i hjärnan på schizofrenipatienter. Notera kraftig reduktion av radioligandbindning till D2R i anslutning till behandling med haloperidol och risperidon, medan klozapin och risperidon till skillnad från haloperidol framkallar en uttalad effekt på serotonin(5HT2)-receptorbindning. Klozapin har dessutom en mindre effekt på dopamin(D2)receptorbindning [19].

som i regel överskrider 6 mg dagligen, dvs över fönstret för terapeutisk effekt, och därmed är risken för EPS stor. Dosvalet kan därför ha medfört nackdelar för haloperidolpatienterna från biverkningssynpunkt.

2. Studierna har som regel utförts på patienter med kronisk schizofreni, dvs majoriteten har behandlats med en rad antipsykotika, och de flesta torde ha haft negativa effekter av tidigare hospitalisering. Resultaten är därför kanske ej relevanta för yngre nyinsjuknade patienter.

3. Tiden efter utsättning av tidigare terapi har varit alltför kort för att kunna utesluta s k »carry over»-effekter.

4. Inga studier har ännu redovisats där de nya medlen jämförts med klozapin under dubbelblindbetingelser.

Eftersom de nya medlen dessutom är dyrare än den konventionella behandlingen är det i dagens läge svårt att prioritera dem framför klassiska neuroleptika tillförda i doser som ej framkallar EPS. Systematiska studier av de nya medlens effekter på nyinsjuknade patienter är ännu sällsynta.

Läkemedelsföretagen går dock som vanligt ut med intensiv marknadsföring till läkarkåren, vilket leder till osystematiska prövningar av de nya medlen på en mängd enstaka patienter.

Föga incitament föreligger för företagen att systematiskt jämföra de nya medlen med adekvata konventionella behandlingsprinciper eller att jämföra de nya preparaten sinsemellan. Detta är olyckligt i ett läge där sjukvårdsresurserna krymper och där den enskilde läkaren har små möjligheter att göra en korrekt bedömning med hänsyn till alla faktorer som bestämmer reaktionen på ett läkemedel vid ett så komplicerat sjukdomstillstånd som schizofreni. Här behövs ett nytänkande avseende kvalitetsprinciper för utvärdering av långtidseffekter av nya behandlingsmetoder vid schizofreni.

Problemet är ingalunda unikt vad gäller antipsykotika. Vi har under flera decennier i Sverige haft en betydande samhällssatsning på psykoterapeutiska behandlingsmetoder vid schizofreni, en satsning som fortfarande görs med stor intensitet, men tyvärr ofta på ett sätt som omöjliggör såväl en korrekt utvärdering som tillkomsten av riktlinjer för hur icke-farmakologiska metoder bör antingen prioriteras eller utmönstras i den svenska sjukvården.

### Konservatism

Läkemedelsverket publicerade nyligen rekommendationer avseende användningen av neuroleptika vid schizofreni och schizofreniliknande tillstånd (Information 5/96).

Rekommendationerna är allmänt hållna, och de principer som formuleras i sammanfattningen torde vara väl kända för de flesta psykiatrer och studerande. Man kan ifrågasätta om de riktlinjer som anges kommer att leda till någon märkbar förändring av rehabiliteringen av de schizofrena i Sverige. Man undrar både om de ansvariga haft en helhetssyn

på problemen med den farmakologiska schizofrenibehandlingen och om de haft en tillräcklig medvetenhet om patienternas upplevelser av neuroleptikabehandling. Man saknar den optimism som för närvarande präglar den internationella forskningen om antipsykotika. Likaså saknas synpunkter på vad som bör göras för att förbättra livskvaliteten för och optimismen hos de eftersatta schizofrena patienterna och deras anhöriga [16]. Enligt min uppfattning har man inte tagit tillvara tillfället att förändra den äldre psykiatris patriarkaliska syn på läkemedelsbehandlingen vid schizofreni genom att utnyttja de senare årens landvinningar. Viss konservatism präglar dokumentet!

Varför har man t ex inte:

1. *Utmönstrat begreppet neuroleptika?* Som ovan nämnts betyder detta uttryck nervhämmare. En sådan effekt eftersträvas ingalunda i dagens schizofrenivård. Neuroleptikasyndromet innefattar tre komponenter: den antipsykotiska effekten, den psykiska indifferensen och de extrapyramidala symtomen. Av dessa eftersträvas endast den antipsykotiska effekten; de två övriga måste ses som biverkningar.

Som ovan anges visar modern forskning att antipsykotisk effekt inte behöver följas av EPS, utan sålunda kan separeras från denna. Det förefaller inte osannolikt att detta förhållande även gäller indifferensen. Konventionella antipsykotika bör nämligen doseras så att inga extrapyramidala symtom, helst inte heller indifferens, uppstår. Om EPS uppstår tycks även risken för utveckling av tardiv dyskinesi öka [17]. Kvar står den antipsykotiska effekten, varför den allmänna termen antipsykotika – i analogi med antidepressiva – är den enda adekvata benämningen. Att klassificera läkemedel efter deras biverkningar synes minst sagt märkligt.

Det är lika märkligt att läkemedelsgruppen neuroleptika, N05B enligt ATC-klassifikationen, innefattar såväl litium som klozapin, då båda dessa substanser saknar egenskapen att framkalla extrapyramidala symtom men väl har antipsykotiska effekter. Därför är rubriken antipsykotika också för dessa substanser den enda adekvata.

Ovanstående argument vilar på vetenskaplig grund. Det är dock inte oväsentligt att patientföreningarna i sin kritik av schizofrenivården skjuter in sig på begreppet neuroleptika som de, med visst fog, förknippar med en gammaldags psykiatri med tvång, biverkningar och dämpning av psykiska funktioner.

2. *Varför har man inte kraftigare betonat värdet av läkemedelsanalyser och genotypning för läkemedelsmetabolism?* De flesta schizofrenier utgör idag långvariga handikapptillstånd, där de flesta patienter prövat en rad läkemedel, ofta med otillfredsställande effekt. Hur många sådana misslyckade terapier eller mindre optimala behandlingar beror på genetisk varians i läkemedelsmetabolismen? De flesta nyinsjuknade schizofrena patienter har framför sig en kanske livslång läkemedelskonsumtion för att motverka sjukdomssymtomen. En mängd studier visar att ju tidigare man påbörjar en adekvat antipsykotikabehandling vid schizofreni och ju färre biverkningar patienten upplever, desto bättre samverkar patienten i läkemedelsbehandlingen.

Att tidigt identifiera de nära 10 procent av schizofrena patienter som, liksom befolkningen i övrigt, utgör extremfall vad gäller läkemedelsmetabolism skulle minska risken för att fördröja den för rehabiliteringen så viktiga tidiga optimeringen av behandlingen [18]. Priset för en läkemedelsanalys eller genotypning är mindre än kostnaden för en vård dag.

3. *Varför har man inte redovisat och dragit konsekvenserna av väldokumenterade PET-resultat?* Ett flertal internationella studier har bekräftat tidiga svenska PET-resultat som visar att doser av neuroleptika som ger mer än 80–90 procent ockupans av D2R i de basala ganglierna flerfaldigt ökar risken för EPS. Vid normal läkemedelsmetabolism inträffar detta vid haloperidoldoser som överskrider 6 mg/dag. Vid underhållsbehandling med klassiska neuroleptika av typ haloperidol bör därför doser över denna nivå undvikas. Det finns heller inga vetenskapliga belägg för uppfattningen att doser av haloperidol över 10 mg/dag har bättre effekt än lägre doser.

4. *Varför har man inte mer utförligt diskuterat möjligheterna och problemen med de nya atypiska antipsykotiska medlen?* Rekommendationerna nämner mycket kortfattat de nya atypiska antipsykotiska preparaten. Det råder inget tvivel om att dessa medel utvecklats enligt rationella principer. Även om de kliniska prövningarna kan kritiseras, utgör atypiska antipsykotika en vällovligen strävan att komma ifrån nackdelarna med konventionella neuroleptika. Det förefaller i hög grad sannolikt att dessa medel för många enskilda patienter kan utgöra ett betydligt bättre alternativ än konventionella neuroleptika.

Det hade varit värdefullt om man i rekommendationerna hade diskuterat potentialen för dessa medel, även om de representerar dyrare alternativ. För psykiatri och läkemedelsindustrin hade det även varit av värde om man hade försökt formulera riktlinjer för hur adekvata jämförelser med den konventionella behandling som nu rekommenderas bör komma till stånd.

### Sammanfattning

Det råder en relativt samstämmig uppfattning i internationell forskning om att de schizofrena tillstånden beror på funktionsförändringar i hjärnan orsakade av dels genetiska, dels omgivningsmässiga faktorer. Det faktum att diagnostiken vid schizofreni ännu begränsas till kriterier baserade på psykiska symtom och förlopp är ett av skälen till att riktlinjerna för läkemedelsbehandling ej kan formuleras på ett mer distinkt sätt än de rekommendationer Läkemedelsverket nu gett ut. Kunskap om signaleringen i de neuronala nätverk som betingar högre psykiska funktioner måste närmare karakteriseras för att en mer kausal farmakoterapi skall kunna etableras. De nya atypiska antipsykotiska medlen representerar en av flera rationella vägar att komma vidare.

I praktiskt taget samtliga läkemedelsstudier vid schizofreni har man bortsett ifrån den sannolika heterogeniteten vad gäller etiologi. Således har man som regel ej utfört vare sig EEG eller morfologiska hjärnundersökningar med datortomografi eller magnetkamera för att utesluta andra hjärnsjukdomar med schizofreniliknande symtombild. Man har heller inte på ett systematiskt sätt differentierat behandlingsresultaten för nyinsjuknade patienter och kroniker, eller familjära och icke-familjära former.

De schizofrena sjukdomstillståndens kronicitet, med de humanitära och ekonomiska problem detta medför, motiverar att riktlinjer definieras för en adekvat diagnostisk utredning, där såväl symtom som neuropsykologiska och neurobiologiska aspekter tidigt kan klarläggas för den enskilde patienten. Denna utredning bör läggas till grund för en tidig formulering av en behandlingsplan, där en strikt, av patienten och de anhöriga accepterad läkemedelsbehandling baserad på läkemedelsmetaboliska data snabbt kan komma igång. Denna kan i sin tur ligga till grund för andra viktiga terapeutiska interventioner av psykosocial och psykoterapeutisk typ.

### Referenser

1. Jonsson D. Samhällsekonomiska aspekter på användning av neuroleptika. Stockholm: SBU. Under publ.
2. Bleuler E. Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke, 1911.
3. Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T, Sedvall G, Wiesel FA. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid. Monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. Psychiatry Res 1983; 9: 301-8.
4. Jönsson E. Genetic aspects on schizophrenia and cerebrospinal fluid monoamine metabolites. Focus on association studies with candidate genes [dissertation]. Stockholm: Karolinska institutet, 1997.
5. Gottesman II, Shields J, Hanson DR. Schizophrenia: the epigenetic puzzle. Cambridge: Cambridge University Press, 1982.
6. Sedvall G. Neuroleptikas verkningsmekanismer. Stockholm: SBU. Under publ.
7. Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G. Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. Science 1986; 231: 258-61.
8. Sedvall G, Farde L, Persson A, Wiesel FA. Imaging of neurotransmitter receptors in the living human brain. Arch Gen Psychiatry 1986; 43: 995-1005.
9. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 71-6.
10. Nordström AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects. A double-blind PET study of schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1993; 33(4): 227-35.
11. Van Putten T, Marder SR, Mintz J. A controlled dose comparison of haloperidol in newly admitted schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 1990; 47: 754-8.
12. Rifkin A, Doddi S, Karaji B, Borenstein M, Wachspress M. Dosage of haloperidol for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 166-70.
13. Martinot JL, Paillère-Martinot ML, Poirier MF, Daocastellana MH, Loch C, Maziere B. In vivo characteristics of dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. Psychopharmacology 1966; 124 (1-2): 154-8.
14. Bebbington PE. The content and context of compliance. Int Clin Psychopharmacol 1995; 9 suppl 5: 41-50.
15. Wagstaff AJ, Bryson HM. Clozapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in patients with schizophrenia who are unresponsive to or intolerant of classical antipsychotic agents. CNS Drugs 1995; 4: 370-400.
16. Pickar D. Prospects for pharmacotherapy of schizophrenia. Lancet 1995; 345: 557-62.
17. Stacy M, Jankovic J. Tardive dyskinesia. Curr Opin Neurol 1991; 4: 343-9.
18. Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geister SM, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 1992; 149(9): 1183-8.
19. Sedvall G, Farde L. Chemical brain anatomy in schizophrenia. Lancet 1995; 346: 743-9.