

## جنبه‌های اخلاقی تحقیقات روانپزشکی

دکتر فرزین رضاعی<sup>۱</sup> و دکتر شاهین آخوندزاده<sup>۲\*</sup>

۱. روانپزشک، سازمان بهزیستی استان کردستان، سنندج

۲. استاد گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روانپزشکی، بیمارستان روزبه، تهران

### چکیده

شناسایی و بحث درباره جنبه‌های اخلاقی در طراحی مطالعات و پژوهش‌های روان‌پزشکی در این مقاله مروری مطرح شده است و تلاش کردیم تحلیلی مفهومی از شیوه طراحی مطالعات در پژوهش‌های روانپزشکی (در زمینه مسائل مربوط به دارونما، کاهش تدریجی و قطع دارو (پاکشویی) و شیوه‌های ایجاد علائم (مطالعات چالشی) ارائه دهیم. با این‌که پیشرفت در مراقبت و درمان بیماران دچار اختلالات روانپزشکی، در بهبود رفاه این جمعیت فراموش شده و مورد تبعیض، ضرورتی حیاتی دارد، اما سوء رفتارهای گذشته در این زمینه، اهمیت کاربرد حساب شده اصول اخلاقی در انجام پژوهش‌ها را نشان می‌دهد. برخی مسائل اخلاقی ارتباط خاصی با پژوهش‌های روانپزشکی دارند و عمدتاً ناشی از آسیب‌پذیری‌های ویژه افراد دچار بیماری‌های روانی و خطرات حاصل از برخی روش‌های پژوهشی هستند. به همین دلیل طراحی پژوهش‌های روانپزشکی حساسیت ویژه‌ای را می‌طلبد.

کلید واژه‌ها: پژوهش‌های بهداشت روان، آزمودنی‌های آسیب‌پذیر، دارونما، مطالعات چالشی، مطالعات پاکشویی

### سرآغاز

آزمودنی‌های دچار بیماری روانی، تخریب‌های عصبی و یا ناتوانی‌های رشدی به عمل آورده‌اند (۷، ۳، ۴، ۵، ۶). با این حال پیشرفت‌های حاصله در علم بهداشت روانی نویدبخش فواید بسیار برای افراد دچار بیماری روانی یا در معرض آن و نیز در برخی موارد برای خود آزمودنی‌های پژوهش است. با اینکه افراد دچار بیماری‌های روانی ممکن است در چند زمینه آسیب‌پذیری‌هایی داشته باشند، قوانین پژوهش که عمدتاً معطوف به این آسیب‌پذیری‌ها و نقائص باشد، ممکن است انگ بیماری روانی را در مورد این بیماران تشدید کند (۹، ۸). به علاوه ممکن است منصفانه نباشد که توسط مقررات سختگیرانه، بیماران روانی که ممکن است از شرکت در تحقیقات نفع ببرند از مطالعات کنار بگذاریم. یک چارچوب مناسب اخلاقی برای اخلاق پژوهش‌های روانپزشکی توازن بین محافظت‌های جدی از انسان‌های آزمودنی و منافع عظیم اجتماعی و فردی پژوهش‌های علمی اخلاقی و با طراحی خوب برقرار می‌کند (۱۱، ۱۰ و ۱۲). نحوه برقراری این

دهه ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰ شاهد افزایش پژوهش‌های بالینی در مورد بیماری‌های روانی بود و پیشرفت‌های مهمی در درمان اختلالات روانی حاصل شد. اما امروزه پژوهشگران روانپزشکی با موقعیت خطیری روبرو هستند. طبق برخی برآوردها ۲۰ تا ۳۰ درصد افراد جامعه در طول زندگی خود دچار نوعی بیماری روانی قابل تشخیص خواهند شد. رویهم رفته بار اقتصادی اجتماعی اختلالات روانی در رده دوم بعد از بیماری ایسکمیک قلب قرار دارد و از بار حاصل از سرطان، سکنه‌های مغزی و ایدز بیشتر است (۱ و ۲). بخش اعظم این پژوهش‌های مهم مستلزم مشارکت افرادی است که از بیماری روانی رنج می‌برند. تاریخ پژوهش‌های روانپزشکی آغشته به بهره‌کشی‌هایی است که بخش دولتی و خصوصی از آسیب‌پذیری‌های

دکتر فرزین رضاعی و دکتر شاهین آخوندزاده: جنبه‌های اخلاقی تحقیقات روان‌پزشکی

خاصی هستند انگ بیماری روانی را در این جمعیت انگ خورده (stigmatized) بیش از پیش افزایش می‌دهد (۲۴ و ۲۳). هر چند میزان بروز بیماری روانی بالا برآورد می‌شود. (میزان بروز طول عمر ۲۰ تا ۳۰ درصد) اما تشخیص‌های بیماری‌های روانی اغلب غیر قطعی است و در مورد مفاهیم بهداشت روانی و بیماری روانی اختلاف نظر وجود دارد. اکثر افراد دچار بیماری روانی عملکرد قابل قبولی دارند. تاکید بیش از حد بر وضع مقررات ویژه پژوهش در این افراد ممکن است ضروری نباشد و انگ بیماری آنها را افزایش دهد. با این همه اصول اخلاقی بایستی به روشنی با توجه به آسیب‌پذیری‌های خاص این افراد اعمال شود.

طراحی پژوهش‌های روانپزشکی

در برخی روش‌های مطالعاتی وقتی در پژوهش‌های روانپزشکی به کار می‌روند به دلیل خطرات ذاتی آنها و به دلیل ویژگی‌های بیماران روانپزشکی نیاز به مراقبت اخلاقی ویژه ای دارند (۲۵). سه نوع از روش‌های مطالعاتی مسائلی از نظر اخلاقی به‌وجود می‌آورند.

۱- مطالعات کنترل شده توسط دارونما

کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده را اغلب معیار طلایی طرح‌های تجربی برای ارزیابی اثربخشی و سمیت داروهای جدید می‌شناسند. در مطالعات مربوط به داروهای جدید، شاخه دارونمای مطالعه به پژوهشگر امکان می‌دهد عوامل مخدوش کننده ارزیابی معتبر اثربخشی و سمیت دارو را کنترل کند. با این حال کاربرد طرح کنترل با دارونما در مواردی که درمان موثری برای بیماری وجود دارد مورد انتقاد قرار گرفته است و این انتقادها به شکل آشکاری پژوهش در روانپزشکی را هدف قرار داده اند. (۲۸ و ۲۶ و ۲۷). نگرانی این است که وقتی از دارونما استفاده می‌شود آزمودنی‌های شاخه شاهد مطالعه از درمان مفید محروم می‌شوند (۲۹). این حالت ناقص اصل اخلاقی توازن است که بر طبق آن جامعه پزشکی بایستی واقعا نسبت به منافع درمانی هر شاخه کارآزمایی بالینی ابهام داشته باشد و روش درمانی یکی از شاخه‌ها بر دیگر برتری شناخته شده ای نداشته باشد (۳۱ و ۳۲). بدیهی است که تجویز دارونما را نمی‌توان از نظر منافع درمانی معادل درمانی با اثربخشی اثبات شده دانست. این وضعیت همچنین ناقص قاعده اخلاقی عام است که در اعلامیه هلسینکی انجمن پزشکی جهان ذکر شده است: هیچ آزمودنی پژوهشی از

توازن تلویحات مهمی برای اخلاق پژوهش به صورت عام و پژوهش بر روی افراد آسیب پذیر به صورت خاص دارد. در این مقاله مسائل ویژه طراحی مطالعه ارائه شده و نقش آنها در پژوهش‌های روانپزشکی بررسی شده است.

افراد دچار بیماری‌های روانی اغلب به علت عواملی همچون انگ بیماری روانی؛ وابستگی؛ گسستگی روابط؛ ترس و ناراحتی دیگران در برخورد با آنها؛ بیکاری؛ بی‌خانمانی، تنهایی و عوامل دیگر دچار آسیب پذیری هستند و این عوامل عمدتاً از بیماری روانی آنها نشأت می‌گیرند (۱۳، ۱۴ و ۱۵). با اینکه تمامی افراد شرکت کننده در تحقیقات بالینی تا حدودی آسیب پذیر هستند. آزمودنی‌های پژوهش‌های روانپزشکی بخصوص به دلیل نقصان عملکرد شناختی و هیجانی، انگ اجتماعی بیماری روانی و تبعیضات ناشی از آن و اثرات مخرب برخی اختلالات روانپزشکی بر روی آگاهی و بصیرت نسبت به بیماری آسیب پذیری بالاتری دارند (۱۶). به علاوه برخی علایم شایع روانپزشکی مانند دودلی (ambivalence)، آپاتی، پارنویا، تمایلات مخرب نسبت به خود و تکانشگری ممکن است مانع از آن شوند که بیماران روانپزشکی به شکل معناداری در فرآیند اخذ رضایت شرکت جویند و یا به شکلی مطلوب خود را در برابر آسیب محافظت کنند (۱۷). به این ترتیب، افراد دچار بیماری روانی که در پژوهش‌های بالینی شرکت می‌کنند نیاز به اقدامات محافظتی خاصی دارند که متناسب با آسیب پذیری‌های ویژه آنان باشد.

مسائل اخلاقی در پژوهش‌های روانپزشکی مسائل حاد و یا نگران کننده ای و حساسیت و بصیرت بالایی را می‌طلبند (۱۸-۲۰). برخی طرح‌های مطالعات، مانند آنچه در پژوهش‌های روانپزشکی به کار می‌روند ممکن است خطرات منحصر بفردی را متوجه آزمودنی‌های دچار بیماری روانی کرده و نگرانی‌های خاصی ایجاد کنند (۲۲ و ۲۱). از جمله این نوع مطالعات می‌توان به کارگیری دارونما؛ کاهش تدریجی و قطع دارو (طرح‌های پاکشویی) و ایجاد عمدی علایم (طرح‌های چالشی) نام برد.

اما در اینجا بایستی جانب احتیاط را نگاه داریم. هیچ توافق جمعی در مورد تفاوت کیفی مسائل اخلاقی پژوهش‌های بهداشت روان با سایر حیطه‌های پژوهش وجود ندارد. مطالعات مبتنی بر استفاده از دارونما، پاکشویی و ایجاد علایم محدود به تحقیقات بهداشت روان نیستند و برای شرکت کنندگان سایر مطالعات نیز خطراتی در پی دارند (۸). اگر با افراد دچار بیماری روانی طوری رفتار کنیم که گویی آسیب پذیری ویژه ای دارند و یا نیازمند محافظت‌های

فصلنامه‌ی اخلاق در علوم و فناوری، سال دوم، شماره‌های ۱ و ۲، بهار و تابستان ۸۶

بهداشت روان از نظر علمی ضروری یا مطلوب است. برای مثال در مواردی که تصور می‌شود داروی جدید موثرتر از درمان استاندارد نیست اما عوارض سمی کمتری دارد یا در برخی گروه‌های بیماران موثرتر است فقط کارآزمایی با استفاده از دارونما می‌تواند اثربخشی داروی جدید را اثبات نماید (۴۳ و ۴۱، ۲۰). از آنجا که پاسخ دارونما در داروهای روانپزشکی متغیر و اغلب بالا است (به طور متوسط ۳۰ درصد در متآنالیزی که اخیراً منتشر شده است؛ (۴۴). صرفاً با استناد به اینکه داروی آزمایشی پاسخی به اندازه داروی موجود ایجاد کرده نمی‌توان به نحو مطلوبی موثر بودن داروی جدید را اثبات نمود. همچنین از آنجا که حجم نمونه در مطالعات دارونما می‌تواند کوچکتر باشد، خطر تجمعی داروی جدید کاهش می‌یابد. و نکته آخر اینکه در مواردی که رضایتنامه کاملاً آگاهانه و اختیاری اخذ می‌شود، خطرات مطالعه به نحو متناسبی تقلیل داده می‌شود و روش‌های درمانی برای رسیدگی به حوادث ناخواسته در دسترس است، بایستی به بیماران اجازه داد به دلایل انسان دوستانه یا دلایل دیگر در چنین مطالعاتی شرکت جویند (۴۵). این در واقع در راستای احترام به استقلال و تصمیم‌گیری افراد است (۴۶).

حداقل مقتضیات اخلاقی پژوهش‌های با کنترل دارونما به شرح ذیل است: توجیه علمی و روش‌شناختی روشن، خطر پایین آسیب به خود و دیگران، محافظت‌های کافی برای به حداقل رساندن خطرات، ارزیابی دقیق صلاحیت فرد برای ارائه رضایتنامه: روش‌هایی برای اطمینان از ارائه کافی اطلاعات و اختیاری بودن تصمیم بیمار برای شرکت در مطالعه و روش‌های شفاف برای اجتناب از تضاد منافع. مانند تمامی مطالعات، پژوهش باید به یک سوال با ارزش علمی بپردازد و از نظر روش‌شناختی به نحو معقولی بتواند به آن پرسش پاسخ دهد (۴۷). پژوهشگران باید روش‌هایی را به کار گیرند که کمتری خطر را به آزمودنی‌های انسان تحمیل کرده و هماهنگ با دستیابی به اهداف تحقیق باشد (۴۸).

## ۲- مطالعات پاکشویی (Washout Studies)

در مطالعه پاکشویی پژوهشگر داروی فرد را قطع می‌کند تا بیمار را در وضعیتی عادی از دارو مطالعه کند و یا درمان دیگری (اغلب یک درمان آزمایشی) را برای او شروع کند (۴۲). به این ترتیب داروی موجود اغلب به صورت تدریجی قطع می‌شود (۴۹). دوره قطع دارو اصولاً باید آنقدر باشد که

جمله افراد گروه شاهد نباید از روش‌های اثبات شده تشخیصی و درمانی محروم شود (۳۳) اصل اخلاقی عام این است که پژوهشگران می‌توانند از افرادی که قرار است وارد پژوهش شوند نخواهند بر ای شرکت در پژوهش از درمان مؤثر بالینی صرف‌نظر کنند.

به علاوه کاربرد دارونما در این مطالعات ضرورتی ندارد زیرا هدف آزمایش بایستی این باشد که آیا داروی آزمایشی از درمان موجود بهتر است یا خیر و نه اینکه اثرات آن با حالت فقدان دارو مقایسه شود (۳۴ و ۳۵). بخصوص عدم درمان افراد دچار بیماری روانی حتی برای دوره کنترل با دارونما خطرناک است زیرا احتمال اثرات زاینبار درازمدت و کوتاه مدت از جمله افسردگی، اضطراب، هذیان (۳۸ و ۳۹)، خودکشی (۴۰)، قتل و سایر رفتارهای خشن وجود دارد (۳۶ و ۳۷).

همچنین از منظر روش‌شناختی نیز کاربرد دارونما مورد اعتراض واقع شده است (۲۰ و ۳۵). تشکیل گروه دارونما ممکن است سبب نوعی سوگیری سیستماتیک شود که طی آن بیماران با پاسخی کمتر وارد گروه دارونما شوند. پزشکان معالج نوعاً می‌خواهند اطمینان حاصل کنند که شرکت در مطالعه گزینه بالینی نامناسبی برای بیمارانشان نباشد. اگر فرد آزمودنی دچار بیماری حاد می‌باشد و قبلاً به آزمایش دارویی پاسخ خوبی داده است، پزشک ممکن است در پیشنهاد ثبت نام بیمار در مطالعه ای که در آن احتمال دریافت دارونما وجود دارد مردد باشد. دعوت از بیمار برای شرکت در مطالعه ای که شامل گروه شاهد فعال (با تجویز داروی موثر) است کمتر مشکل ساز می‌شود. علاوه بر این پزشکان اغلب معتقدند میزان صلاحیت لازم فرد برای ارائه رضایتنامه در مطالعه با کنترل دارونما بالاتر از میزان لازم برای مطالعاتی است که گروه کنترل داروی فعال دریافت می‌کند. در نتیجه این عوامل انتخاب بیمار برای مطالعات دارونما دچار نوعی سوگیری می‌شود که طبق آن بیماران نسبتاً مقاوم به درمان با درجات بالایی از بیش از گروه دارونما جای می‌گیرند. این بیماران ممکن است معرف اکثر افراد دچار بیماری مورد مطالعه نباشند و تعمیم‌پذیری نتایج مطالعه زیر سوال می‌رود. علاوه بر این میزان ریزش (dropout) در گروه دارونما ممکن است بالا باشد و فقط بیمارانی در گروه دارونما باقی بمانند که به دارونما پاسخ خوبی بدهند. تجربه نشان می‌دهد سایر بیماران احتمالاً ریزش خواهند کرد. و از طرح خارج می‌شوند. در نتیجه اثبات اثربخشی داروی جدید دشوارتر می‌شود. اما در مقابل برخی معتقدند تحت برخی شرایط حتی با وجود درمان موثر کاربرد دارونما در پژوهش‌های

دکتر فرزین رضاعی و دکتر شاهین آخوندزاده: جنبه‌های اخلاقی تحقیقات روان‌پزشکی

شده است که این نوع مطالعات در آزمودن فرضیات و تعیین خصوصیات فرآیندهای مختلف نوروشیمیایی و فیزیوپاتولوژیک بسیار با ارزش هستند (۴۸). پژوهش‌هایی از این دست می‌توانند منجر به بهبود پیش‌بینی پاسخ درمانی و پیدایش درمان‌های جدید موثر شوند. در مطالعات پژوهشی که در کانادا و آمریکا انجام می‌شوند، شرکت‌کنندگانی با تشخیص اسکیزوفرنی و سایر بیماری‌های روانی با مصرف کتامین، آمفتامین‌ها و سایر داروها دچار علائم سایکوتیک شده‌اند که گاهی پیامدهای زیانباری داشته است.

نگرانی اصلی در کاربرد این نوع مطالعات آن است که افراد بیمار یا افراد مستعد پاسخ منفی در برابر یک عامل چالشی، ممکن است دچار بروز یا تشدید علائم زیانبار و یا عود بیماری شوند (۵۲). مدت و شدت علائم حائز اهمیت است. معلوم نیست که آیا توازن خطرات و منافع بالقوه می‌تواند توجیه‌کننده وارد کردن افراد در مطالعاتی باشد که در آنها واکنش‌های بالقوه زیانبار عمداً ایجاد می‌شوند. خطرات کوتاه مدت شامل ناراحتی و رنج هیجانی ناشی از تولید علائم مرتبط با اختلالات روانی است (۵۳ و ۵۴). خطرات بلند مدت عبارتند از: تشدید بیماری، عود، افزایش زمان لازم برای بهبود یا کنترل چشمگیری بیماری مورد مطالعه (۵۰). مطالعات چالشی اغلب شامل دوره پاکشویی هم هستند و همین امر نگرانی‌های اخلاقی موجود را افزایش می‌دهد (۵۰). و نکته آخر اینکه به دلایلی عملی اغلب مطالعات چالشی مستلزم آن است که آزمودنی فریب داده شود یا در بهترین شرایط اطلاعات ناقصی در مورد جزئیات مطالعه به او ارائه شود (۵۵).

در بررسی مطالعات چالشی بایستی توجه ویژه‌ای به ارزیابی خطرات عامل دارویی تجویزی مبذول شود. پژوهشگر باید اطمینان داشته باشد که علائم ایجاد شده خفیف و گذرا خواهند بود (۵۶). افراد شرکت‌کننده در مطالعه بایستی از نظر آسیب‌پذیری بدقت غربال شوند، زیرا بیماران که وضعیت سلامتی خوبی دارند در معرض خطر کمتری خواهند بود. اگر لازم است از افراد بیمار در مطالعه استفاده شود؛ شدت بیماری، سابقه آسیب به خود یا دیگران و زمان بهبودی موارد عود عوامل مهمی هستند که براساس آنها می‌توان افرادی را با کمترین خطر وارد مطالعه نمود (۴۸). افراد شرکت‌کننده باید به دقت تحت

دارو از سیستم بیمار پاک شود و بقایای اثرات دارویی قطع شده نتایج مطالعه را مخدوش نکند و یا منجر به تداخلات دارویی ناخواسته نشود. بسته به نحوه طراحی مطالعه و داروی مورد استفاده دوره پاکشویی ممکن است نامحدود و یا تا زمان عود علائم حاد باشد (۲۵).

در تحقیقات روانپزشکی پاکشویی به دلایل مختلف انجام می‌شود. دوره اولیه قطع دارو به منظور کاهش خطر تداخلات دارویی با داروی آزمایشی جدید و تقلیل اثرات داروی قبلی در مخدوش کردن اثرات مداخله جدید تجربی انجام می‌شود. در بیماران تحت درمان، پاکشویی امکان مقایسه ترکیبات جدید با دارونما و اثبات اثربخشی و تعیین عوارض جانبی را فراهم می‌کند. قطع داروی موجود اجازه می‌دهد اطلاعات بالینی پایه در مقایسه با حوادث بعدی که سنجیده خواهند شد فراهم شود. و قطع دارو همچنین در افتراق اثرات رفتاری مرتبط با قطع دارو از تظاهرات خود بیماری مفید باشد و به شناسایی بیماری‌هایی که دیگر نیاز به دارو ندارند کمک کند (۴۲).

با این حال در این مطالعات بیمار از دارویی که با هدف درمانی برایش تجویز شده محروم می‌شود. علائم ممکن است تشدید شوند و آسیب‌هایی حاصل شود. با اینکه در انجام پژوهش برخی خطرات قابل اجتناب نیستند، اما مطالعات پاکشویی احتیاط خاصی را می‌طلبند. در طراحی و اجرای این مطالعات باید مراقب بود تا خطرات تحمیل شده به افراد به حداقل برسد. برای این منظور باید فقط افرادی وارد مطالعه شوند که با قطع دارو احتمال صدمه به خود یا دیگران در آنها کم باشد و بیماران تحت نظر باشند تا در صورت بروز علائم اقدام سریعی به عمل آید. پژوهشگران همچنین باید خطرات و منافع بالقوه مشارکت در پژوهش را برای افراد شرکت‌کننده توضیح دهند و اطمینان حاصل کنند که افراد شرکت‌کننده این مطالب را درک کرده‌اند. علاوه بر این بایستی گزینه‌های جایگزین شرکت در پژوهش را بررسی کنند و تضمین کنند که رضایت‌نامه به صورتی اختیاری و بدون اجبار اخذ شده است.

### ۳- مطالعات چالشی (Challenge Studies)

در مطالعه چالشی یک عامل دارویی با چالش روانشناختی تحت شرایط کنترل شده برای افراد شرکت‌کننده در مطالعه تجویز می‌شود تا نتایج حاصله سنجیده شود (۵۰ و ۵۱).

پژوهشگران ممکن است بخواهند پاسخ رفتاری یا پاسخ نورویولوژیک را با استفاده از تصویربرداری مغز و یا هر دو را مشاهده کنند. در روانپزشکی ثابت

مسائل اخلاقی پیچیده‌ای ایجاد می‌کنند. انتخاب نوع مطالعه اثرات مهمی از لحاظ ایمنی فرد آزمودنی دارد و باید این امر به دقت مد نظر قرار گیرد. با این که این مسائل منحصر به تحقیقات روانپزشکی نیست؛ اما به دلیل آسیب‌پذیری‌های خاص مربوط به بیماری‌های روان‌پزشکی، طراحی پژوهش بر روی افراد مبتلا به این بیمار نیازمند توجه دقیق و شایسته‌ای است.

نظر باشند تا ایمنی آنها به خطر نیفتد و در صورت بروز اثرات ناگوار اقدام عاجلی به عمل آید (۵۷).

### نتیجه‌گیری

در تحقیقات روانپزشکی سوابقی از سوء استفاده‌های جدی وجود دارد، اما پژوهش در روان‌پزشکی بخصوص برای بیماران روانپزشکی حائز اهمیت است. پژوهش‌های بالینی روانپزشکی

### منابع

1. Stephens T, Joubert N. The economic burden of mental health problems in Canada. *Chronic Dis Can* 2001; 22:18 – 23.
2. Surgeon General UPHS. Mental Health: a report of the Surgeon General. Washington (DC) Office of the Surgeon General; 1999.
3. Advisory Committee on Human Radiation Experiments. Final report of the Advisory Committee on Human Radiation Experiments. New York: United States Advisory Committee on human radiation experiments; 1996. Report No:0195107926.
4. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966; 274: 1354 –60.
5. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (NCPHSBBR). The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Bethesda (MD): NCPHSBBR; 1978.
6. Payne D. The dirty legacy of brainwashing. *New Sci* 1986; 112: 28 –9.
7. Thomas G. Journey into madness: medical torture and the mind controllers. London: Bantam; 1988.
8. Hirschfeld RM, Winslade W, Krause TL. Protecting subjects and fostering research. Striking the proper balance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 121–3.
9. Oldham JM, Haimowitz S, Delano SJ. Protection of persons with mental disorders from research risk: a response to the report of the National Bioethics Advisory Commission. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 688–93.
10. Bonnie RJ. Research with cognitively impaired subjects. Unfinished business in the regulation of human research. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 105–11.
11. Childress JF, Shapiro HT. Almost persuaded: reactions to Oldham and others. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 697–8.
12. Miller FG, Fins JJ. Protecting vulnerable research subjects without unduly constraining neuropsychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 701–2. Discussion 703–4.
13. Weijer C. Research involving the vulnerable sick. *Account Res* 1999; 7: 21–36.
14. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. 2nd ed. New Haven (CN) London: Yale University Press; 1988.
15. Delor F, Hubert M. Revisiting the concept of ‘vulnerability.’ *Soc Sci Med* 2000; 50: 1557–70.
16. Eichelman B, Wikler D, Hartwig A. Ethics and psychiatric research: problems and justification. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 400–5.
17. Roberts LW. The ethical basis of psychiatric research: conceptual issues and empirical findings. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 99–110.
18. Appelbaum PS. Rethinking the conduct of psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 117–20.
19. Dresser R. Mentally disabled research subjects. The enduring policy issues. *JAMA* 1996; 276: 67–72.
20. Zipursky RB, Darby P. Placebo-controlled studies in schizophrenia—ethical and scientific perspectives: an overview of conference proceedings. *Schizophr Res* 1999; 35: 189–200.
21. Wolpe PR, Moreno J, Caplan AL. Ethical principles and history. In: Pincus HA, Lieberman JA, Ferris S, editors. Ethics in psychiatric research: a resource manual for human subjects protection. 1st ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1999. p 1.
22. National Bioethics Advisory Commission. Research involving persons with mental disorders that may affect decision-making capacity. Rockville (MD): National Bioethics Advisory Commission; December 1998.
23. Michels R. Are research ethics bad for our mental health? *N Engl J Med* 1999; 340:1427–30.
24. Carpenter WT Jr. The challenge to psychiatry as society’s agent for mental illness treatment and research. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1307–10.
25. Pincus HA, Lieberman JA, Ferris S, editors. Ethics in psychiatric research: a resource manual for human subjects protection. 1st ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 1999.
26. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331: 394–8.

27. Roberts LW, Lauriello J, Geppert C, Keith SJ. Placebos and paradoxes in psychiatric research: an ethics perspective. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 887-93.
28. Appelbaum PS. Drug-free research in schizophrenia: an overview of the controversy. *IRB: review of human subjects research* 1996; 18: 1-6.
29. Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 707-16.
30. Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med* 1987; 317: 141-5.
31. Freedman B. Placebo-controlled trials and the logic of clinical purpose. *IRB: review of human subjects research* 1990; 12:1-6.
32. Tri-Council Policy Statement: ethical conduct for research involving human subjects. Ottawa: Medical Research Council of Canada; 1998.
33. World Medical Association: declaration of Helsinki. *JAMA* 1997; 277: 925-6.
34. Weijer C. Placebo-controlled trials in schizophrenia: are they ethical? Are they necessary? *Schizophr Res* 1999;35:211-8. Discussion 227-36.
35. Freedman B, Weijer C, Glass KC. Placebo orthodoxy in clinical research: Empirical and methodological myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 243-51.
36. Khan A, Cohen S, Dager S, Avery DH, Dunner DL. Onset of response in relation to outcome in depressed outpatients with placebo and imipramine. *J Affect Disord* 1989;17: 33-8.
37. Freedman B, Glass KC, Weijer C. Placebo orthodoxy in clinical research: Ethical, legal, and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24: 252-9.
38. Kumra S, Briguglio C, Lenane M, Goldhar L, Bedwell J, Venuchekov J, and others. Including children and adolescents with schizophrenia in medication-free research. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1065-8.
39. Wyatt RJ, Henter ID, Bartko JJ. The long-term effects of placebo in patients with chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1092-105.
40. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database [see comments]. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 311-7.
41. Addington D, Williams R, Lapierre Y, El-Guebaly N. Placebos in clinical trials of psychotropic medication. *Can J Psychiatry* 1997;42: 6.
42. Carpenter WT Jr, Schooler NR, Kane JM. The rationale and ethics of medication free research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 401-7.
43. Quitkin FM. Placebos, drug effects, and study design: a clinician's guide. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 829-36.
44. Walsh BT, Seidman SN, Sysko R, Gould M. Placebo response in studies of major depression: variable, substantial, and growing. *JAMA* 2002; 287: 1840-7.
45. Akhondzadeh S, Shasavand E, Jamilian H, Shabestari O, Kamalipour A. Dipyridamole in the treatment of schizophrenia: adenosine-dopamine receptor interactions. *J Clin Pharm Therapeutics* 2000; 25: 131-137.
46. Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Schizophrenia: Etiology and pharmacotherapy. *IDrugs* 2001; 4: 1167-1172.
47. Akhondzadeh S, Safarcherati A, Amini H. Beneficial antipsychotic effects of allopurinol as adjunctive therapy for schizophrenia: A double blind, randomized and placebo controlled trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 253-259.
48. Akhondzadeh S. Pharmacotherapy of schizophrenia: The past, present and future. *Curr Drug Therapy* 2006; 1: 1-7.
49. Volavka J, Cooper TB, Laska EM, Meisner M. Placebo washout in trials of antipsychotic drugs. *Schizophr Bull* 1996; 22: 567-76.
50. Miller FG, Rosenstein DL. Psychiatric symptom-provoking studies: an ethical appraisal. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 403-9.
51. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, and others. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 595-606.
52. Carpenter WT Jr. The schizophrenia ketamine challenge study debate. *Biol Psychiatry* 1999; 46:1081-91.
53. Berman RM, Narasimhan M, Miller HL, Anand A, Cappiello A, Oren DA, and others. Transient depressive relapse induced by catecholamine depletion: potential phenotypic vulnerability marker? *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 395-403.
54. Jody D, Lieberman JA, Geisler S, Szymanski S, Alvir JM. Behavioral response to methylphenidate and treatment outcome in first episode schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 224-30.
55. Smith ML, Stagno SJ, Dolske M, Kosalko J, McConnell C, Kaspar L, and others. Induction procedures for psychogenic seizures: ethical and clinical considerations. *J Clin Ethics* 1997; 8: 217-29.
56. Shore D, Hyman SE. NIMH symptom challenge and medication discontinuation workshop. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1009-10.
57. Vogel-Scibilia SE. The controversy over challenge and discontinuation studies: perspective from a consumer-psychiatrist. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1021-4.