

Deficit nomenklature na področju iatrogenega deficita?

Subjektivni neželeni učinki dopaminskih antagonistov, zgodovinski pogled in klinični pomen.

Liam Korošec Hudnik, dr. med., specializant psihiatrije*

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Dopisni avtor:

*e-naslov: liam.hudnik@psih-klinika.si

POVZETEK

Neenotna in razdrobljena nomenklatura subjektivnih neželenih učinkov dopaminskih antagonistov, kot so apatija, čustvena otopelost in izguba motivacije, pogosto otežuje razlikovanje med iatrogenimi in primarnimi simptomi. Zgodovinski pregledi terminologije razkrivajo pojme, kot so "nevroleptična disforija", "z nevroleptiki induciran sindrom deficita" in "akinetična depresija", ki poudarjajo prekrivanje med želenimi in neželenimi učinki ter kompleksnost njihovega kliničnega vrednotenja. Razumevanje teh pojavov zahteva upoštevanje nevrobioloških, fenomenoloških in kliničnih vidikov, saj lahko nejasna terminologija vpliva na presojo simptomov in kakovost obravnave.

ABSTRACT

Fragmented and inconsistent terminology for subjective adverse effects of dopamine antagonists—such as apathy, emotional blunting, and loss of motivation—complicates the distinction between iatrogenic and primary symptoms. Historical terminology, including concepts like "neuroleptic dysphoria," "neuroleptic-induced deficit syndrome," and "akinetic depression," highlights the overlap between desired and adverse effects and the complexity of clinical assessment. Understanding these phenomena requires consideration of neurobiological, phenomenological, and clinical perspectives, as unclear nomenclature can influence symptom evaluation and the quality of care.

UVOD

Poleg pogosto očitnega akutnega vedenjskega učinka dopaminskih antagonistov, je njihov terapevtski potencial tesno povezan s subjektivnim doživljanjem pacienta. Med poročanimi vplivi teh učinkovin na notranjo izkušnjo posameznika so nekateri neposredno povezani s ciljnim simptomi ter delujejo kot nekakšna "antiteza" tistim subjektivnim stanjem, ki jih zunanji opazovalci opredeljujemo kot psihopatološke. Ta stanja pacient pogosto, čeprav ne nujno vedno, zaznava kot neprijetna ali ogrožajoča. Učinek dopaminskih antagonistov se tako ne kaže zgolj na ravni opazovanega vedenja, temveč posega v globlje plasti doživljanja in interpretacije. Že od uvedbe klorpromazina v 50. letih prejšnjega stoletja pa poleg zelenih učinkov v smislu blaženja sklopa simptomov psihotičnih motenj, ki jih danes pojmuje kot pozitivne simptome, avtorji opisujejo tudi subjektivne neželene učinke, kot so splošno nelagodje, izguba motivacije, apatija, upočasnjeno mišljenje, čustvena otopelost. Ta sklop neželenih učinkov, pogosto imenovan "nevroleptična disforija" je klasično pripisan dopaminskemu antagonizmu. Tradicionalno je razumljen kot ločen od drugih neželenih učinkov, domnevno posredovanih prek vpliva na druge receptorske sisteme (1,2). Zanimivo je, da so zgodnji opisi kliničnega delovanja dopaminskih antagonistov - t. i. nevroleptičnega sindroma, poimenovanega po izrazu *neuroleptis* ("zgrabiti nevron"), ki sta ga uvedla Delay in Deniker - vključevali samo psihomotorno upočasnitev, čustveno indifferenco, zmanjšano iniciativnost in upočasnjeno mišljenje (3). Ti učinki po eni strani pomenijo antitezo akutni psihozi, za katero bi lahko rekli, da jo zaznamujejo povečana psihomotorna aktivnost, pospešen in dezorganiziran tok misli, afektivna intenzivnost in labilnost ter aberantna hiperiniciativnost. Po drugi strani pa te iste lastnosti tvorijo jedro pacientovih pritožb, pogosto označenih kot subjektivni neželeni učinki. V tem smislu se zdi, da zaželeni učinki in neželeni učinki dopaminskih antagonistov ne stojijo v opoziciji, temveč obstajajo na kontinuumu, ki ga določa perspektiva - tako klinična kot izkustvena.

ZGODOVINA KONCEPTA

Čeprav so bili v zgodovini v ospredju pozornosti klinične javnosti predvsem motorični neželeni učinki, kot so ekstrapiramidni sindromi (EPS), tardivne diskinezije (TD) in nevroleptični maligni sindrom (NMS), so različni avtorji skozi čas vzporedno, čeprav pogosto obrobno, opozarjali tudi na subjektivne vidike teh neželenih učinkov, pri čemer so uporabljali raznolika poimenovanja in opise. V zgodnjem prispevku iz leta 1957, napisanem kmalu po uvedbi klorpromazina v klinično rabo, je Hollister med neželenimi učinki t. i. "velikih trankvilizatorjev" izpostavil tudi subjektivne spremembe (4). Pod izrazom »neželeni vedenjski učinki« je nespecifično zajel vplive na različne kognitivne, motivacijske in afektivne sposobnosti, ki jih je ločil od motoričnih in avtonomnih manifestacij. Te je obravnaval pod oznakama »toksični učinki na centralno živčevje« - te bi danes opisali predvsem kot ekstrapiramidno simptomatiko (EPS) - ter »toksični učinki na avtonomno živčevje«, ki ustrezajo danes poznanim perifernim in centralnim antimuskarinskim, antihistaminskim in noradrenergično posredovanim učinkom klorpromazina. Pomembno je poudariti, da Hollister v prispevku skupaj z dopaminskimi antagonisti opisuje tudi klinične učinke rezerpina, takrat še široko uporabljanega inhibitorja vezikularnega monoaminskega transporterja (VMAT). Kasneje sta Van Putten in Marder v več prispevkih uvedla pojem "vedenjske toksičnosti antipsihotikov", s katerim sta opisovala motnje čustvovanja, zaznavanja, kognicije in motivacije, ki se lahko pojavijo že pri terapevtskih odmerkih dopaminskih antagonistov - torej tudi pred pojavom očitnih ekstrapiramidnih znakov in grobe akinetizije (5,6). Lewander je v prispevku iz 1994 opozoril na pojav t. i. *neuroleptic-induced deficit syndrome* (NIDS) oz. z "nevroleptiki povzročenega sindroma deficita", ki zajema kombinacijo psihomotorne inhibicije, duševne ravnodušnosti, zmanjšane iniciativnosti, afektivne otopelosti ter motenj v kognitivnih in motivacijskih funkcijah. Opozoril je, da so te spremembe klinično podobne primarnim negativnim simptomom shizofrenije oz. primarnemu sindromu deficita, vendar jih je pomembno ločevati, saj so lahko posledica farmakološkega učinka zdravil, ne bolezni same (7). Več avtorjev je relativno nespecifično in s poudarkom na negativno konotacijo pacientove pritožbe vpe-

ljalo izraz "nevroleptična disforija", s katerim so zajeli mešanico tesnobe, sovražnosti, samomorilnih ideacij, občutkov praznine, brezvoljnosti, utrujenosti ter pomanjkanja zanimanja in ambicij ločeno od opisane akinezije, zaspanosti ali učinkov na kognicijo. Pri tem so izraženostjo "nevroleptične disforije" raziskovali v povezavi s sprejemanjem farmakoterapije in pacienti delili med "sprejemajoče" in "nesprejemajoče" (8,9). V literaturi so se pojavila tudi druga poimenovanja, kot na primer izraz "akinetična depresija", pri katerem so avtorji izpostavljali podobnosti med psihomotorno zavrtostjo, značilno za takratno kategorijo melanholične depresije in neizraznostjo pri bolnikih, ki prejemajo nevroleptično terapijo, bodisi v obliki ekstrapiramidne hipomimije bodisi kot afektivna splitvenost (10). Ta pojem opozarja na klinično prekrivanje med motnjami motorike in spremembami čustvenega izražanja, kar otežuje diferenciacijo med stranskimi učinki zdravljenja in simptomi osnovne motnje. Drugi termini, kot sta "subjektivna ekstrapiramidna simptomatika" in "kognitivni EPS" so izpeljave iz predominantno opisovanih motoričnih neželenih učinkov in skladno s tezo o sorodnosti motoričnih odzivov in eferentnih miselnih procesov v ospredje postavljata bradifrenijo in amotivacijo oz. Avolicijo (11,12). Na podlagi pregleda zgodovinskih virov je razvidno, da je terminologija za opis subjektivnih učinkov antipsihotične terapije izrazito neenotna in razdrobljena, kar odraža tako konceptualno nejasnost kot tudi metodološke izzive pri razlikovanju med iatrogenimi učinki in simptomi osnovne motnje.

NEVROBIOLOŠKE RAZLAGE IN ŽIVALSKI MODELI

Za opisane učinke dopaminskih antagonistov obstaja tudi predlagana redukcionistična nevrobiološka razlaga. Vloga dopaminske transmisije v »procesih nagrajevanja« (izraz, ki v sodobni kognitivni nevroznanosti velja za konceptualno zastarelega, saj pretirano poudarja pozitivno ojačevanje) je bila obsežno preučevana na živalskih modelih, zlasti v okviru raziskav učenja in odvisnosti (13,14). Tradicionalni modeli so dopamin obravnavali kot osrednjega posrednika "ugodja", medtem ko so sodobnejše teorije poudarile njegovo vlogo pri kodiranju napak napovedi nagrade (*re-*

ward prediction error) (15). Izhajajoč iz teorije hierarhično organiziranega prediktivnega procesiranja Gerrans ponuja celostno razlago temeljnih nevrokognitivnih disfunkcij, ki vodijo v nastanek psihoze, pri čemer osrednjo vlogo pripisuje z dopaminsko signalizacijo povezani motnji v "pripisovanju pomembnosti dražljajem" (*misattribution of salience*) (16). To predstavlja relevantno izhodišče za razumevanje terapevtskega učinka dopaminskih antagonistov na pozitivne simptome psihoze, vendar pa se pri razlagi njihovih akutnih učinkov na vedenje – npr. "*stopping power*" – ter pri osvetljevanju neželenih subjektivnih izkušenj, ki jih bolniki pogosto opisujejo, kot so apatija, notranja otopelost in izguba volje, izkaže za bolj uporabno vztrajati znotraj referenčnega okvira teorij, ki obravnavajo vlogo dopamina v motivacijskih procesih. Berridge in Robinson so tako recimo ločili med konceptoma »všečnosti« (*liking*) in »hotenja« (*wanting*), pri čemer so dopamin opredelili kot ključen za motivacijsko komponento (hotenje), ne pa nujno za subjektivno izkušnjo ugodja (17). Na živalskih modelih so raziskovalci preučevali vpliv dopaminskih antagonistov na motivacijo, opredeljeno kot pripravljenost začeti in vzdrževati ciljno usmerjeno vedenje. Primer so eksperimenti s T-labirintom, kjer so podgane v običajnih pogojih dosledno izbirale krak labirinta z večjo količino ali bolj privlačno hrano, tudi kadar je bilo za dosego nagrade potrebno premagati fizično oviro. Po aplikaciji haloperidola pa so podgane začele preferirati lažje dostopni krak z manj privlačno hrano, čeprav ni bilo znakov, da bi se spremenila njihova sposobnost uživanja ali zaznavanja nagrade. Ključno se je spremenilo razmerje med incentivno vrednostjo nagrade in percipirano težavnostjo dostopa do nje – torej razmerje, ki ga opredeljuje koncept vedenjske ekonomike. Takšni rezultati kažejo, da dopaminski antagonisti ne zavirajo neposredno "želje po nagradi", temveč vplivajo na odločitvene procese, povezane z naporom in vrednotenjem stroškov pri doseganju ciljev.

V tej luči postane razumevanje učinkov dopaminskih antagonistov na iniciativnost, motivacijo in čustveno odzivnost bolj kompleksno ter presega klasične okvire simptomskih domen aktualne nozologije (18,19). S tem se odpirajo nove možnosti za razlago pojavov, kot so apatija, avolicija

in subjektivno doživeta "notranja otopelost", ki jih pacienti pogosto navajajo ob zdravljenju z dopaminskimi antagonisti. Raziskovanje teh fenomenov pri ljudeh pa zahteva preplet psihofarmakoloških, kognitivno znastvenih in fenomenoloških perspektiv.

RAZISKOVANJE NEVROLEPTIČNE DISFORIJE

Raziskovanje nevroleptične disforije oziroma iatrogeno povzročenih deficitov v klinični populaciji predstavlja izrazit konceptualni in metodološki izziv. Klinične značilnosti, kot so apatija, zmanjšana iniciativnost, emocionalna otopelost ter subjektivno doživeta praznina, so lahko posledica primarnega sindroma deficita, ki je intrinzičen nekaterim oblikam shizofrenije lahko pa nastanejo sekundarno zaradi pozitivne simptomatike, socialne deprivacije ali farmakološkega zdravljenja. Diferenciacija med primarnimi in iatrogenimi motnjami pa v praksi ostaja izredno težavna. Klinične raziskave pogosto vključujejo bolnike, ki so dolgotrajno zdravljeni z antipsihotiki, kar retrospektivno razlikovanje izvora simptomov močno oteži. Poleg tega številne lestvice za ocenjevanje negativne simptomatike (npr. SANS, negativni podsklop PANSS) ne ločujejo med izvorom simptomov in pogosto vključujejo postavke, ki se lahko nanašajo tudi na neželene učinke zdravil. Nekaterne sodobne ocenjevalne lestvice, kot sta Subjective Well-being on Neuroleptic medication (SWN) scale (20) in Personal Evaluation of Transitions in Treatment (PETIT) (21), so specifično zasnovane za beleženje domnevnih s terapijo povzročenih učinkov, vendar nobena od teh trenutno še nima standardiziranega prevoda v slovenščino. Nadaljna ovira je, da brez ustreznih kontrolnih skupin - zlasti bolnikov, ki so brez zdravljenja ali zdravih, ki prejemajo dopaminske antagoniste, obstaja resna nevarnost, da bodo iatrogeni učinki sistematično spregledani ali napačno pripisani naravnemu poteku bolezni. Ta metodološka vrzel ima pomembne klinične posledice, saj lahko vodi do napačnih ocen učinkovitosti zdravljenja ter do nadaljnje izpostavljenosti bolnikov režimom, ki potencialno prispevajo k poslabšanju njihovega funkcioniranja in kvalitete življenja.

Za razumevanje pacientovih subjektivnih izkušenj z dopaminskimi antagonisti in razlikovanje

potencialnih neželenih učinkov od simptomov osnovne motnje sta verjetno pomembna fenomenološka perspektiva in vpogled v pacientovo doživljanje. V sistematičnem pregledu iz leta 2020 (22) so avtorji analizirali 35 kvalitativnih študij, ki so raziskovale izkušnje pacientov z jemanjem antipsihotikov. Rezultati so pokazali, da pacienti pogosto doživljajo zaspanost, subjektiven občutek kognitivnega upada, čustveno otopelostjo in zmanjšano motivacijo. Te učinki pogosto opredelijo kot neprijetne in zaviralne, vendar pa jih nekateri pacienti hkrati doživljajo tudi kot zmanjšanje intenzivnosti psihotičnih simptomov, kar jim omogoča večjo funkcionalnost in občutek normalnosti. Poleg učinkov vezanih na jasne domene simptomov so pogosto poročali tudi o vplivu na občutek selfa in psihične avtonomije (*agency*). Nekateri so opisovali, da so zaradi zdravil izgubili del svoje osebnosti ali ustvarjalnosti, medtem ko so drugi poročali, da so jim zdravila omogočila povrnitev občutka "starega jaza". Odnos med želenimi in neželenimi učinki tako tudi z izkustvene perspektive predstavlja kompleksen kontinuum.

NOMEKLATURA IN PSIHIATRIČNI ŽARGON

Psihiatrični žargon in trenutno veljavna nomenklatura nista nevtralna, temveč vplivata na psihiatrovo kategorizacijo simptomov, postavitev diagnoze in pogosto na percepcijo o validnosti in naravi diagnostičnih entitet. Posledično lahko rečemo, da uporabljan jezik oz. terminologija direktno vpliva na klinično odločanje in celo na delovanje zdravstvenih sistemov. (23)

Kljub široki uporabi dopaminskih antagonistov tudi zunaj njihove osnovne indikacije za zdravljenje psihotičnih motenj, je v obstoječih psihiatričnih klasifikacijskih sistemih z dopaminskimi antagonisti povzročen deficit obravnavan zgolj kot podskupina sekundarnih negativnih simptomov v okviru shizofrenije. Takšna opredelitev zožuje klinično in konceptualno razumevanje teh pojavov ter zanemara možnost, da bi podobni neželeni učinki lahko nastopili tudi pri drugih diagnostičnih kategorijah oziroma kot samostojen iatrogeni sindrom, ne nujno vezan na prisotnost psihotične motnje. Hkrati pa sodobno pojmovanje negativne simptomatike shizofrenije (24) implicira relativno velik prispevek njenega stopnjevanja v okviru naravnega poteka bolezni. Vendar je pri tem nujno

ohraniti kritično distanco in upoštevati možnost, da lahko morebitni primarni deficit, ki je intrinzičen bolezni, predstavlja časovno relativno stabilno motnjo funkcije, na katero se zaradi dolgotrajnega bremena bolezni ter zunanjih vplivov, vključno z iatrogenimi, sčasoma naložijo sekundarni negativni simptomi. V tej luči bi lahko problematizirali predpisovanje novejših antipsihotikov, ki delujejo kot delni agonisti dopaminskih receptorjev ali za katere se domneva, da facilitirajo dopaminsko transmisijo v mezokortikalnih projekcijah, posebej kadar so takšna zdravila indicirana za zdravljenje domnevno primarne negativne simptomatike. To še posebej velja ob dejstvu, da so klinične študije, ki poročajo o superiornosti določenih novejših učinkovin pri blaženju negativne simptomatike, te pogosto primerjale s potentnimi dopaminskimi antagonisti, kot je risperidon (25) – s čimer ostaja odprto vprašanje, v kolikšni meri rezultati odražajo dejanski učinek na primarni deficit ali zgolj razliko v profilu neželenih učinkov, oz. drugače: ali ta zdravila res vplivajo na primarni deficit ali povzročajo manj z nevroleptiki povzročenega sindroma deficita?

Ob pacientovih navedbah, kot so apatija, čustvena otopelost, upad motivacije ali občutek notranje praznine, klinični opis pogosto sledi logiki opazovalčeve perspektive, ki temelji na uveljavljenem psihiatričnem žargonu. Simptome, ki bi lahko predstavljali iatrogene učinke antipsihotičnega zdravljenja, psihiatri pogosto kategorizirajo pod oznake, kot so "negativna simptomatika", "spli-tvenost afekta", "zbledelost afekta", "kognitivni upad", "psihomotorna retardacija" ali celo "depresivna simptomatika". Tovrstna poimenovanja olajšajo komunikacijo v kliničnem okolju, istočasno pa lahko zamegljujejo možnost razločevanja med primarnimi simptomi osnovne bolezni in sekundarnimi, z zdravljenjem povzročenimi stanji. Iatrogeni simptomi se v klinični praksi pogosto samoumevno pripišejo osnovni diagnozi, pri čemer pomembno vlogo odigra tudi nediferencirana terminologija. Ob tem pa so izrazi, ki eksplicitno poudarjajo iatrogeno etiologijo opaženih sprememb, zlasti na področju psihomotorne aktivnosti, kot sta recimo »vezan od terapije« ali »kemično oviran«, v klinični rabi danes redkejši, potencialno pogojeno s težjo po diagnostični nevtralnosti ali z družbeno pogojenim nelagodjem ob priznanju

možnih negativnih učinkov zdravljenja. Starejša terminologija, aktualno v slovenskem prostoru redko v rabi, kot je na primer razlikovanje med specifično in nespecifično sedacijo (7) bolj jasno usmerja pozornost na vzročno zvezo s terapijo hkrati pa ostaja relativno nevtralna. Pri tem nespecifična sedacija označuje splošno upočasnitev centralnega živčnega sistema z zaspanostjo, somnolenco, fizično utrujenostjo in zmanjšano budnostjo, medtem ko specifična sedacija nanaša na psihomotorno upočasnitev, zmanjšano iniciativnost, afektivno otopelost.

ZAKLJUČEK

Klinične in subjektivne izkušnje z dopaminskimi antagonisti kažejo, da njihovi učinki pogosto niso jasno ločeni na želene in neželene, temveč predstavljajo kontinuum delovanja, ki se lahko razteza od jasnega simptomatskega učinka ob akutnem obvladovanju agitacije do funkcionalne obremenitve. Ta preplet učinkov poudarja kompleksnost farmakološkega posega, ki obenem ureja in spreminja tako vedenje kot subjektivne dimenzije funkcioniranja. Nomenklatura na tem področju pogosto ni nevtralna – izrazi, ki zajemajo iatrogene učinke, so redko standardizirani in le redko vključeni v rutinske klinične opise.

LITERATURA

1. Voruganti L, Awad AG. Neuroleptic dysphoria: towards a new synthesis. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171:121-32. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1648-y>.
2. Fervaha G, Takeuchi H, Lee J, Foussias G, Fletcher PJ, Agid O, et al. Antipsychotics and Amotivation. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1539-48. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.3>.
3. Deniker P. Psychophysiologic aspects of the new chemotherapeutic drugs in psychiatry; some practical features of neuroleptics in order to screen new drugs. *J Nerv Ment Dis* 1956;124:371-6. <https://doi.org/10.1097/00005053-195610000-00005>.
4. Hollister LE. Complications from the Use of Tranquilizing Drugs. *N Engl J Med* 1957;257:170-7. <https://doi.org/10.1056/NEJM195707252570405>.
5. Van Putten T, Marder SR. Behavioral toxicity of antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1987;48 Suppl:13-9.
6. Van Putten T. Subjective Response to Antipsychotic Drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:187. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780270073010>.
7. Lewander T. Neuroleptics and the neuroleptic-induced deficit syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:8-13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1994.tb05825.x>.
8. Singh MM, Kay SR. Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia: its relationship to autonomic arousal and prognosis. *Biol Psychiatry* 1979;14:277-94.
9. Van Putten T. Subjective Response as a Predictor of Outcome in Pharmacotherapy: The Consumer Has a Point. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:477. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1978.01770280087009>.
10. Ayd FJ. Drug-induced depression; fact of fallacy. *N Y State J Med* 1958;58:354-6.
11. King DJ. The Effect of Neuroleptics on Cognitive and Psychomotor Function. *Br J Psychiatry* 1990;157:799-811. <https://doi.org/10.1192/bjp.157.6.799>.
12. Cunningham Owens DG. Adverse Effects of Antipsychotic Agents: Do Newer Agents Offer Advantages? *Drugs* 1996;51:895-930. <https://doi.org/10.2165/00003495-199651060-00001>.
13. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:483-94. <https://doi.org/10.1038/nrn1406>.
14. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481-9. <https://doi.org/10.1038/nn1579>.
15. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A Neural Substrate of Prediction and Reward. *Science* 1997;275:1593-9. <https://doi.org/10.1126/science.275.5306.1593>.
16. Gerrans P. The measure of madness: philosophy of mind, cognitive neuroscience, and delusional thought. Cambridge (Mass.): the MIT press; 2014.
17. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 1998;28:309-69. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00019-8).
18. Pardo M, Lopez-Cruz L, Valverde O, Ledent C, Baqi Y, Müller CE, et al. Adenosine A2A receptor antagonism and genetic deletion attenuate the effects of dopamine D2 antagonism on effort-based decision making in mice. *Neuropharmacology* 2012;62:2068-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.12.033>.
19. Salamone JD, Correa M. The Mysterious Motivational Functions of Mesolimbic Dopamine. *Neuron* 2012;76:470-85. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021>.
20. Naber D, Moritz S, Lambert M, Rajonk F, Holzbach R, Mass R, et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2001;50:79-88. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00166-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00166-3).
21. Voruganti LNP, Awad AG. Personal evaluation of transitions in treatment (PETiT): a scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;56:37-46. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00161-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00161-X).
22. Thompson J, Stansfeld JL, Cooper RE, Morant N, Crellin NE, Moncrieff J. Experiences of taking neuroleptic medication and impacts on symptoms, sense of self and agency: a systematic review and thematic synthesis of qualitative data. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2020;55:151-64. <https://doi.org/10.1007/s00127-019-01819-2>.
23. Rössler W. What is Normal? The Impact of Psychiatric Classification on Mental Health Practice and Research. *Front Public Health* 2013;1. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2013.00068>.
24. Correll CU, Schooler NR. Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020;Volume 16:519-34. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>.
25. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2017;389:1103-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0).