

Znaczenie psychodynamicznych czynników dla efektu farmakoterapii w schizofrenii

The role of psychodynamic factors for pharmacotherapy efficacy in schizophrenia

SŁAWOMIR MURAWIEC

Z III Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. Praca prezentuje wybrane koncepcje dotyczące psychodynamicznych i psychospołecznych czynników, które mają znaczenie dla efektu leczenia farmakologicznego i rokowania w schizofrenii. Dla skutecznego leczenia zaburzeń schizofrenicznych w dłuższym okresie czasu konieczne jest zbiegnięcie się takich elementów, jak: właściwie dobrany lek neuroleptyczny, pozytywna subiektywna interpretacja działania tego leku przez chorego, adekwatne oddziaływanie terapeutyczne (pozabiologiczne) i właściwe kształtowanie czynników w relacjach psychospołecznych (rodzina, środowisko) chorego. Różne prezentowane koncepcje stawiają sobie za cel określenie znaczenia każdego z tych czynników i rozpatrują ich wzajemny wpływ, koncentrując się na leczeniu farmakologicznym i subiektywnych przeżyciach chorych w jego trakcie.

SUMMARY. Some concepts are presented focusing on psychodynamic and psychosocial factors important for the results of pharmacological treatment and prognosis in schizophrenia. Effective treatment of schizophrenic disorders over a long period of time requires a number of concurrent factors, including: a well-matched neuroleptic drug, a positive subjective interpretation of the medication effects by the patient, adequate (non-biological) therapeutic methods, and appropriate interventions aimed at the patient's psychosocial relations (the family, social environment). The aim of various concepts presented in the paper is to assess the role of each of these factors and to consider their mutual relations, with the focus on pharmacological treatment and subjective experiences of patients in the course of treatment.

Słowa kluczowe: schizofrenia / farmakoterapia / czynniki subiektywne
Key words: schizophrenia / pharmacotherapy / subjective factors

Współczesne badania psychofarmakologiczne koncentrują się na poszukiwaniu nowych leków, działających wybiórczo na systemy neuroprzebieżnikowe w o.u.n. Badania te opierają się na neurofizjologicznych mechanizmach funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego i jego poszczególnych struktur oraz patofizjologii zaburzeń tego funkcjonowania. Zajmują się one czynnością tkanki nerwowej, neuronów, strukturami subkomórkowymi, receptorami, neuroprzebieżnikami. Dysponujemy coraz pełniejszą wiedzą o dynamicznej interakcji pomiędzy lekami psychotropowymi a wymienio-

nymi strukturami. Ta wiedza ma duże znaczenie praktyczne, pozwala nawet na poszukiwanie nowych leków skutecznych w poszczególnych typach zaburzeń, w oparciu o informacje dotyczące neurofizjologicznych mechanizmów ich powstawania (np. depresja i SSRI). Badania te rozwijają się bardzo intensywnie, są niezmiernie interesujące i nadal obiecują nowe perspektywy lecznicze w bliższej bądź dalszej przyszłości.

Jest to jednak tylko jeden z możliwych do wyróżnienia kierunków badań działania leków psychotropowych. Oprócz pytań o działanie leków na poziomie struktur

subkomórkowych, pozostaje jeszcze próba odpowiedzi na liczne pytania o to, jak ma się to działanie do osoby pacjenta, jego przeżyć i do klinicznie obserwowanej reakcji na lek. Z doświadczenia klinicznego wynika bowiem, że działanie neuroreceptorowe nie tłumaczy całości przebiegu procesu terapeutycznego i wszystkiego co dzieje się z pacjentem, który otrzymuje leki. Ważne pozostają zagadnienia związane z integracją wiedzy psychofarmakologicznej z wiedzą o psychologicznych uwarunkowaniach zdrowia, choroby i procesu leczenia. Ten kierunek badań skoncentrowany jest na jednostce somato-psychicznej jaką jest osoba pacjenta, który jest leczony farmakologicznie, w celu integracji różnych kierunków badawczych, a także różnych źródeł i zasobów wiedzy o leczeniu.

W praktyce klinicznej problematyka związana z integracją ma niezwykle duże znaczenie. Wydaje się, że obecnie stosowane leki neuroleptyczne osiągnęły pewien pułap skuteczności, jednakże wciąż u wielu osób możliwości skutecznego leczenia są ograniczone. Szacuje się, że u ok. 10–20% chorych leczenie klasycznymi neuroleptykami nie przynosi poprawy stanu psychicznego, u części z nich nie ma również poprawy po leczeniu neuroleptykami atypowymi, np. kłozapiną [16]. Zdaniem Rzewuskiej [31], przy stosowaniu tradycyjnych neuroleptyków brak pozytywnego wyniku leczenia dotyczy 30–50% prowadzonych terapii. Niepowodzenia kuracji neuroleptykami są związane ze zjawiskiem lekooporności, objawami niepożądanymi stosowanych leków, występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych oraz brakiem współpracy chorych w leczeniu [31]. Nieregularne przyjmowanie leków, albo ich samowolne odstawienie, jest jednym z najważniejszych problemów w prowadzeniu skutecznego leczenia neuroleptykami jakimi napotyka psychiatra. Różne działania terapeutyczne wobec pacjentów są więc ukierunkowywane na polepszenie współpracy w leczeniu. Celem nie jest w tym przypadku poprawa działania leku, które to działanie i tak jest efektywne, lecz jego skuteczności klinicznej w odniesie-

niu do konkretnego pacjenta. Temu celowi służą zarówno intensywne badania nad szeroko rozumianą współpracą (*compliance*), owocujące bogatą literaturą poświęconą temu tematowi, jak i liczne programy psychoedukacyjne, rehabilitacji psychiatrycznej, ukierunkowane na poprawę „skrupulatności” w przyjmowaniu leków. W tym nurcie mieszczą się także badania nad jakością życia osób chorych psychicznie [2, 12, 17].

Także w przypadku leczenia chorób afektywnych, a zwłaszcza depresji, możemy mówić o sytuacji, w której, z jednej strony, psychiatria dysponuje szeregiem leków o sprawdzonej skuteczności, a jednocześnie dużego znaczenia nabiera problem depresji lekoopornych. Ocenia się, że odsetek chorych, u których dwie kolejne prawidłowo przeprowadzone kuracje przeciwdepresyjne nie przynoszą poprawy stanu psychicznego sięga 20–30% [25]. Jak wynika z badań Pużyńskiego i wsp. [25, 26] dwie kolejne kuracje przeciwdepresyjne były nieskuteczne u 7% chorych depresyjnych w trakcie pierwszej hospitalizacji. W przebiegu pierwszych trzech faz depresyjnych zjawisko lekooporności wystąpiło u 28% badanych. Częstość tego zjawiska wzrastała w miarę nawrotów i wynosiła 3% w pierwszej fazie, 12% w drugiej i 16% w trzeciej fazie depresyjnej.

Przedstawione uwagi skłaniają do poszukiwania nowych bardziej skutecznych leków lub strategii terapeutycznych. Poszukiwania te dają niekiedy znakomite efekty. Przykładem może być wprowadzenie do leczenia chorób afektywnych nowych grup leków: selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, odwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy A, leku powodującego zwiększenie presynaptycznego wychwyty zwrotnego serotoniny. W schizofrenii nową możliwością terapeutyczną okazało się skuteczne działanie kłozapiny w tych przypadkach choroby, które nie poddają się leczeniu klasycznymi neuroleptykami. Wprowadzane obecnie do leczenia neuroleptyki atypowe rokują znaczny postęp w farmakoterapii psychoz schizofrenicznych [18, 30, 31].

Niekiedy jednak niepowodzenia terapii czy paradoksalne, nieoczekiwane reakcje chorych na leki, stawiają nas w obliczu pytania, jakie jeszcze inne czynniki, oprócz neurofizjologicznych, mają znaczenie dla terapeutycznego działania leków psychotropowych.

PSYCHODYNAMICZNE I SUBIEKTYWNE ASPEKTY LECZENIA NEUROLEPTYCZNEGO

Efekt farmakologicznego leczenia schizofrenii jest uzależniony od wielu czynników [36]. Czynniki te możemy podzielić na:

1. Związane z właściwościami samego leku, takimi jak: farmakokinetyka (dostępność biologiczna, wiązanie z białkami, metabolizm, penetrowanie bariery krew-mózg), wiązanie z receptorem (np. specyficzne powinowactwo do receptora, odwracalność wiązania z receptorem), posiadanie przez lek czynnych metabolitów, wywoływany efekt biologiczny na poziomie tkanek i organizmu i czas tego działania. Istotnym czynnikiem jest stosowanie odpowiedniej dawki leku oraz interakcje z innymi środkami stosowanymi u tej samej osoby.
2. Związane z chorobą, na którą cierpi pacjent. Po pierwsze, możemy tu rozpatrywać obraz kliniczny choroby, a więc obecność objawów pozytywnych i negatywnych, obecność i nasilenie objawów afektywnych, dezorganizacji w zakresie myślenia i zachowania, występowanie deficytów poznawczych, obecność objawów katatonicznych. Uwzględnienia wymaga także fakt, że czynniki, które wchodzą w skład podatności na zachorowanie (*vulnerability*) są różnorodne, tworzy je zarówno komponenta czynników genetycznych, jak i środowiskowych (infekcja wirusowa) oraz urazowych (powikłania okołoporodowe) [30]. Znaczenie mają także schorzenia współistniejące u chorego. Możemy tu rozpatrywać wpływ występującego jednocześnie schorzenia

somatycznego, np. opisywane w piśmiennictwie zjawisko ustępowania objawów psychotycznych u pacjentów chorujących na schizofrenię, wraz z zachorowaniem na schorzenie somatyczne [42]. Uwzględnienia wymagają także interakcje pomiędzy lekami psychotropowymi a stosowanymi w leczeniu innych schorzeń.

3. Związane z czynnikami subiektywnymi i psychodynamicznymi, np. rozpoznawaniem przez pacjenta charakteru własnych zaburzeń i sposobem, w jaki przeżywa on swój stan, jego sytuacją rodzinną i społeczną, motywacją do leczenia lub brakiem takiej motywacji, wcześniejszymi doświadczeniami pacjenta związanymi z przyjmowaniem leków i sytuacją leczenia.

W odniesieniu do farmakologicznego leczenia schizofrenii należy uwzględnić, że zaburzenia klasyfikowane jako schizofrenia obejmują niejednorodną nozologicznie grupę schorzeń [1, 24, 30]. Wiemy, że leki neuroleptyczne są skuteczne w leczeniu zaburzeń schizofrenicznych, jednak w indywidualnych przypadkach skuteczność jednego leku okazuje się większa niż innego, co może mieć związek z różną patofizjologią zaburzeń u poszczególnych osób, które są wspólnie klasyfikowane klinicznie [30].

Rozpatrując zagadnienie efektu stosowanej farmakoterapii należy pamiętać o subiektywnych ocenach tego efektu. Welbel [43] zauważa: „Sprawa oceny zmiany stanu psychicznego pod wpływem leku ma jednak nieco szerszy aspekt, niż tylko ocena ustąpienia lub zmniejszenia nasilenia objawów”. Jego zdaniem wymaga to uwzględnienia także „przystosowania społecznego i subiektywnego samopoczucia pacjenta”.

Zainteresowanie dla zagadnień związanych z całościowym spojrzeniem na osobę pacjenta i jego sytuację w kontekście leczenia pojawiło się wraz z wprowadzaniem do praktyki klinicznej pierwszych leków psychotropowych już pod koniec lat pięćdziesiątych i na początku lat sześćdziesiątych.

Od tego czasu losy tego kierunku badań były zmienne, niekiedy prowadzone były równoległe do postępów psychofarmakologii, niekiedy popadały w zapomnienie.

Bardziej współcześnie odzyskują znaczenie dzięki pracom takich autorów jak Van Putten i Awad, jako badania nad zagadnieniem subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki [3, 4, 5, 36, 37, 38, 39, 40, 41].

Aktualny i szeroki przegląd badań nad subiektywnymi odczuciami pacjentów leczonych neuroleptykami przedstawiono w innej pracy [36]. Celem prezentowanego opracowania jest dalsza próba pogłębienia i usystematyzowania wiedzy dotyczącej tych zagadnień w ujęciu, które mogłoby mieć zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

Spośród licznych prac autorów zajmujących się psychodynamiczną interpretacją działania leków psychotropowych nadal aktualnie pozostają wnioski sformułowane przez Sarwer-Fonera [6, 32, 33]. Autor ten dokonał rozróżnienia pomiędzy farmakologicznym a terapeutycznym działaniem leku. Sposób rozumienia przez Sarwer-Fonera działania leków psychotropowych opiera się na założeniu, że leki modyfikują działanie i możliwość wykorzystania psychologicznych i behawioralnych mechanizmów obronnych jednostki, wpływając przez to na obserwowany obraz chorobowy. Koncentruje się on na ego i jego mechanizmach obronnych, na radzeniu sobie przez pacjenta z nieakceptowanymi impulsami, np. agresywnymi czy seksualnymi. Autor ten podkreśla znaczenie licznych czynników związanych z otoczeniem pacjenta, takich jak rodzina i sytuacja społeczna dla procesu leczenia. Jednym z najważniejszych czynników odgrywającym rolę w procesie terapeutycznym jest, jego zdaniem, relacja chorego z lekarzem, a więc: subiektywny obraz lekarza jaki wytwarza sobie pacjent, to, czy lek jest podawany jako mający leczyć chorą jednostkę, czy też jest przeznaczony do opanowania pewnych symptomów, ukryte motywacje do podawania leku jakie może przypisywać lekarzowi pacjent (np. że lekarz po-

daje lek aby uniknąć osobistego zaangażowania, nie dać pacjentowi „nic z siebie”) oraz to, jak chory spostrzega swoją sytuację w środowisku szpitalnym, np. jego kontakty z personelem. Na poziomie nieświadomym chory przyjmując lek może introjektować „dobro” i „siłę” lekarza, aby opanować własną „słabość” i „zło”. Sarwer-Foner poświęcał także uwagę czynnikowi energetycznemu, zwracając uwagę, że leki poprzez modyfikację dostępnej dla ego i jego mechanizmów obronnych ilości energii mogą zmieniać równowagę mechanizmów obronnych stosowanych przez pacjenta dla utrzymania subiektywnego poczucia równowagi psychicznej, powodując np. poczucie, że nie jest on w stanie panować nad impulsami, których nie akceptuje.

Zdaniem Sarwer-Fonera efekt farmakologiczny działania leków jest włączany przez pacjenta w jego całościową sytuację życiową, toteż efekt terapeutyczny, w odróżnieniu od farmakologicznego, zależy od indywidualnego znaczenia dla pacjenta tego farmakologicznego działania w różnych aspektach jego sytuacji życiowej. Dużo miejsca w pracach tego autora zajmuje zagadnienie paradoksalnej reakcji na leki psychotropowe i rozważania na temat sytuacji, w których ich podanie może spowodować nieoczekiwane pogorszenie stanu psychicznego osoby leczonej. Uważa on, że tego rodzaju reakcje są związane z sytuacją, gdy lek poprzez swoje działania fizjologiczne usuwa lub zmienia pewne aktywności (np. intensywną aktywność motoryczną), używane przez pacjenta jako główne mechanizmy obronne przeciwko leżącym poniżej nierozwiązanym konfliktom nieświadomym. Szybkie usunięcie lub zmiana głęboko zakorzenionych sposobów obrony może powodować przybliżenie się wypartych treści bliżej świadomości. Pacjent czuje się zagrożony np. przez subiektywne poczucie niepanowania nad swoimi impulsami destrukcyjnymi i agresywnymi może zareagować silnym lękiem, nastawieniami urojeniowymi czy autystycznym wycofaniem.

Poglądy innych autorów zajmujących się zagadnieniami psychodynamicznego rozumienia działania leków psychotropowych nie zachowały tak aktualnego znaczenia, jak przedstawione przez Sarwer-Fonera. Badania Azima i wsp. [6, 34] oraz Winkelmana [cyt. za 34] postulowały w różnym stopniu zmiany w funkcjonowaniu struktury psychicznej pacjentów pod wpływem leczenia. Mortimer Ostow [22] był pierwszym, który stosował neuroleptyki w trakcie psychoanalizy celem rozwiązania „technicznych impasów w leczeniu”.

Współczesne badania nad subiektywną odpowiedzią na neuroleptyki zostały zapoczątkowane pracami Theodore Van Puttena i są kontynuowane w kilku ośrodkach w świecie. Van Putten [37, 38, 39, 40, 41] wykazał, że subiektywna dysforyczna reakcja w trakcie dwóch pierwszych dni po podaniu neuroleptyku w pewnym stopniu wiązała się z gorszą poprawą, tj. mniejszą redukcją objawów ocenianych skalą BPRS w dalszym okresie leczenia. Pacjenci wykazujący „reakcję dysforyczną” znacznie częściej mieli objawy pozapiramidowe (akatyzię, akinezję, drżenie, dystonię).

Naber i wsp. [cyt. za 5] skonstruowali skalę *Subjective Well-being Under Neuroleptic Treatment* przeznaczoną do oceny samopoczucia pacjentów w remisji w trakcie leczenia neuroleptykami.

Najszerzej stosowaną skalą dotyczącą odczuć i postaw pacjentów odnośnie leczenia neuroleptykami jest skala *Drug Attitude Inventory* (DAI) skonstruowana w 1983 r. przez Hogana, Awada i Eastwooda [3]. Autorzy posługując się tą skalą potwierdzili doniesienia mówiące o tym, że subiektywna negatywna odpowiedź na neuroleptyk na początku leczenia koreluje z wynikiem leczenia [2, 3, 4, 5]. Autorzy sugerują także, że pacjenci, którzy nie współpracują w przyjmowaniu leków – to te same osoby, które nawet biorąc leki, w mniejszym stopniu doświadczają ich efektów leczniczych.

Zdaniem Awada i wsp. [5] wczesna negatywna reakcja na neuroleptyki może być

związana z niektórymi symptomami schizofrenii i cechami leczenia neuroleptycznego. Są to następujące objawy mierzone przy pomocy *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS): objawy wytwórcze, ogólne objawy psychopatologiczne, objawy depresji i całkowity wynik skali. Negatywna reakcja korelowała także z objawami pozapiramidowymi, a zwłaszcza akatyzią (mierzoną Hillsidow Akathisia Scale) oraz stosowaniem wysokich dawek neuroleptyków. Postulują oni, że „dysforia poneuroleptyczna” jest wariantem pozapiramidowych objawów ubocznych, które ujawniają się w kontekście zaburzonego zachowania chorych i stosowania dużych dawek leków. Przypuszczają, że może ona być łączona z depresją w schizofrenii oraz akatyzią. Podkreślają też jej znaczenie dla jakości życia chorych i rokowania [5].

KONCEPCJE

Awad [3] jest autorem koncepcji odpowiedzi na leczenie neuroleptykami, która uwzględnia znaczenie czynników subiektywnych. Model zaproponowany przez tego autora ma, moim zdaniem, ograniczone zastosowanie, ponieważ pozostaje wyłącznie w obrębie myślenia biologicznego i nie uwzględnia tych czynników, na wagę których zwracał uwagę Sarwer-Foner. Sposób rozumienia subiektywnej odpowiedzi na neuroleptyki, zaproponowany przez Awada, można streścić następująco: podany choremu lek wywołuje pewne zmiany fizjologiczne (biologiczne) na różnych poziomach (komórki, tkanki, organizm), te zmiany są subiektywnie odczuwane przez pacjenta, czego wynikiem jest odpowiedź behawioralna i psychologiczna na leczenie. Wydaje się, że koncepcja ta opisuje sytuację, w której osoba reaguje na odczuwany bodziec cielesny, np. na bradykinęzę polekową, i daje wyraz swoim odczuciom (np. odpowiada niepokojem i dysforią). Przykłady takich reakcji podaje Rzewuska [29], opisując objawy niepożądane po neuroleptykach. Reakcją na wystąpienie dystonii może być lęk i stany paniki

u pacjenta, a reakcją na akatyzę – niepokój, rozdrażnienie, napięcie. Reakcją pacjenta, który odczuwa ustąpienie pewnych symptomów choroby, które są dla niego przykre, może być uspokojenie i polepszenie samopoczucia. Tego typu reakcje z pewnością mają znaczenie we wczesnej fazie leczenia, kiedy nasilenie symptomów jest znaczne, a lek podawany jest w pełnej dawce. Odnosi się to, moim zdaniem, do wczesnej, występującej w trakcie pierwszych dni leczenia reakcji pacjenta na podany mu lek, czyli tzw. subiektywnej reakcji na neuroleptyk [36]. Subiektywne odczucia związane z występowaniem objawów niepożądanych trwają tak długo, jak utrzymują się te objawy. Natomiast w dalszym postępowaniu terapeutycznym, a zwłaszcza w trakcie remisji choroby, kiedy nasilenie objawów psychopatologicznych ulega redukcji, znaczenia nabierają czynniki psychosocjalne opisane wyżej.

Konieczność uwzględnienia różnych czynników w różnych fazach choroby przyczynia się, moim zdaniem, do trudności opracowania całościowej koncepcji znaczenia subiektywnych aspektów farmakoterapii w schizofrenii. Możemy tu zauważyć, że w okresie zaostrenia choroby dominujące znaczenie mają czynniki natury biologicznej, natomiast w okresie remisji stosunek pacjenta do leków jest prawdopodobnie bardziej związany z czynnikami psychosocjalnymi.

Interesującą koncepcję integrującą podejście biologiczne i psychodynamiczne w odniesieniu do objawów lękowych przedstawia Cooper [8]. Autor ten uważa, że wśród osób ujawniających objawy lęku, fobii i ataki paniki można wyróżnić kilka podgrup. Ta lękowa struktura osobowości może być, jego zdaniem, wtórna do biologicznie uwarunkowanej dysregulacji. Uważa on, że próg odpowiedzi lękowej u tych osób jest tak niski, że nie ma podstaw sądzić jakoby uwarunkowania psychologiczne były jedynym czynnikiem etiologicznym, a nawet w ogóle istotnym czynnikiem etiologicznym tych zaburzeń. Jego zdaniem jedna z podgrup tych pacjentów może mieć hiperreak-

tywny system alarmowy, co jest związane z nieprawidłową funkcją neuroprzekaźnika (GABA), czego skutkiem jest nadmierna czynność tego systemu. Osoby te dobrze reagują na leczenie benzodiazepinami. Druga podgrupa może być rozumiana jako cierpiąca z powodu biologicznie uwarunkowanego niskiego progu tolerancji dla separacji (lęku separacyjnego), która wywołuje napady paniki. Uważa on, że lęk paniczny jest ewolucyjnie wypracowaną odpowiedzią na separację, lecz w niektórych przypadkach mechanizm ten może zawodzić, powodując wystąpienie lęku panicznego bez zadziałania adekwatnie do niego silnych czynników środowiskowych. „Zarówno neurony, które pośredniczą w odpowiedzi na separację, jak i w powstawaniu paniki wydają się odpowiadać na trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, co sugeruje, oczywiście, psychologicznie znane połączenie separacji i depresji” [8]. Zdaniem tego autora, obecność lęku u obu tych grup osób nie wynika z konfliktów intrapsychicznych czy patologicznych relacji obiektualnych, lecz jest wtórna do dezintegrującego działania nadmiernego poziomu lęku. Lęk ten nie tylko miał wpływ na rozwój danej osoby, ale jego niekorzystne działanie jest nadal aktualne. Osoby takie nie mogą uzyskać poczucia równowagi psychicznej i uwolnić się od symptomów nawet przebywając w zwyczajnym środowisku. Cooper [8] cytuje pogląd Klein, że osoby z atakami paniki wymagają leczenia imipraminą, a następnie psychoterapii, która pomogłaby im uporać się z lękiem antycypacyjnym i zachowaniami fobicznymi.

Cooper [8] czyni podobne uwagi o tych osobach z zaburzeniami depresyjnymi, których stan psychiczny poprawia się w wyniku leczenia antydepresyjnego. „Wejście tych nowych molekuł w ich metabolizm zmienia, z tendencją do normalizacji, sposób w jaki spostrzegają świat, sposób w jaki zmagają się ze swoim superego, sposób w jaki odpowiadają na separację obiektu”.

Szeroko zajmuje się w tym miejscu poglądami Coopera nie związanymi bezpośrednio

ze schizofrenią, aby zwrócić uwagę na pewien sposób myślenia, który wydaje mi się szczególnie istotny. W sposobie ujmowania problematyki osób z zaburzeniami lękowymi przez tego autora zwraca uwagę połączenie czynników biologicznych, intrapsychicznych i środowiskowych z odpowiedzią na właściwie dobrane leki i zachowanie proporcji pomiędzy pomocą farmakologiczną a psychoterapeutyczną. Czynnikiem środowiskowy, jakim jest separacja, wywołuje odpowiadający mu stan psychiczny (lęk paniczny), który oparty jest na podłożu biologicznym (znajduje swoją podstawę w czynności pewnych neuronów). Ta sekwencja ma duże znaczenie w warunkach fizjologicznych (normalnych). Natomiast w przypadku wystąpienia tego lęku jako przejawu zaburzeń psychicznych możemy mieć do czynienia z różnymi proporcjami wpływu czynnika środowiskowego i biologicznej dysregulacji odpowiedzi na ten czynnik. Ten fakt powinien znaleźć odzwierciedlenie w skojarzonym leczeniu takiej osoby.

Przedstawione wcześniej poglądy Sarwer-Fonera zawarte są w publikacjach z lat pięćdziesiątych i sześćdziesiątych. Ze względów chronologicznych umieszczono je w tej części pracy, która dotyczy początku psychofarmakologii. Ten sam autor opublikował w 1989 r. prace przedstawiające całościową koncepcję dotyczącą psychodynamicznych aspektów leczenia neuroleptykami [34]. Sarwer-Foner omawiając zagadnienia psychofarmakologii na szerszym poziomie wyróżnia dwie szkoły istniejące w jej obrębie [35]. Wg pierwszej z nich leczenie psychotropowe jest ukierunkowane na chorobę jako całość, np. stawia sobie za zadanie wyleczenie schizofrenii. Drugie podejście upatruje celu leczenia lekami w usunięciu pewnych symptomów, które są podatne na wpływ czynników fizjologicznych. Celem jest w tym przypadku dopomożenie pacjentowi w ponownym uzyskaniu kontroli nad swoimi objawami i zachowaniem. Jest on autorem teorii psychodynamicznych efektów w schizofrenii [34], która stawia sobie za cel wyjaśnienie działania leków

neuroleptycznych u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w kategoriach panowania pacjenta nad objawami choroby. Zdaniem Sarwer-Fonera, aby miała miejsce poprawa kliniczna w związku z działaniem leku, muszą zajść następujące okoliczności:

1. Biologiczny efekt działania leku (specyficzny farmakologiczny profil leku) zapewnia kontrolę nad objawem lub objawami).
2. Objawy te są uważane przez pacjenta za ważne, ponieważ reprezentują jego niezdolność do stawienia czoła swoim problemom i panowania nad samym sobą oraz wzbudzającymi lęk impulsami. Te impulsy reprezentują szczególnie ważne wewnętrzne konflikty, których pacjent nie może sam rozwiązać. Poprzednio w obliczu tej niemożności uległy rozbiciu mechanizmy obronne pacjenta i nastąpiła regresja funkcjonowania psychicznego aż do poziomu chorobowego.
3. Kontrola tych objawów jest spostrzegana przez pacjenta jako korzystna dla niego samego.
4. Pacjent ocenia tę kontrolę w kontekście całej swojej sytuacji intrapsychicznej (konflikty wewnętrzne, impulsy) i aktualnej sytuacji w rzeczywistości.
5. Pacjent odczuwa korzyść z działania leku ponieważ spostrzega kontrolę symptomów jako dobrą dla siebie i uważa, że przywraca ona jego panowanie nad sobą samym.
6. Takie odczucie kładzie podwaliny dla poprawy stanu psychicznego oraz wyjścia pacjenta ze stanu regresji i pojawienia się neurotycznych i normalnych mechanizmów obronnych i sposobów funkcjonowania psychicznego.
7. Pacjent konfrontuje własne spostrzeżenia na swój temat z tymi komunikowanymi mu przez znaczące osoby w otoczeniu.
8. Jeżeli te znaczące osoby informują, że dostrzegają poprawę stanu psychicznego pacjenta, kontynuuje on proces normalizacji funkcji psychicznych.

Tego rodzaju szybka i całościowa odpowiedź na neuroleptyk występuje u niewielkiej, ale zdaniem autora, znaczącej grupy pacjentów. Stan kliniczny większości pacjentów nie poprawia się od razu po rozpoczęciu leczenia, mimo że blokada receptorów dopaminergicznych następuje szybko. Jego zdaniem poprawa kliniczna wymaga czasu i zaistnienia innych ważnych czynników terapeutycznych, które nie są w bezpośrednim związku przyczynowym i czasowym z samym lekiem.

W stosunku do tej koncepcji można sformułować cały szereg uwag krytycznych i trudno uznać ją za uniwersalną. To, co zwraca przede wszystkim uwagę, to koncentracja autora na psychodynamicznych mechanizmach poprzedzających wystąpienie psychoz, jak i intrapsychicznych warunkach procesu terapeutycznego. Tego rodzaju rozumienie nie uwzględnia wielu dostępnych aktualnie danych, które wskazują na neurorozwojowe czynniki w patogenezie psychoz schizofrenicznych. Fakty te znajdują odzwierciedlenie w nowszej literaturze psychoanalitycznej [8, 44].

Za wartościowe w koncepcji Sarwer-Fonera należy uznać usystematyzowanie pewnych faktów obserwowanych klinicznie przez osoby leczące pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Czynniki, które wymienia ten autor jako ważne dla procesu terapeutycznego, są intuicyjnie dobrze rozpoznawane przez klinicystów. Takie wypowiedzi, jak np. że pacjent nie ma do czego wrócić po chorobie, nie ma motywacji do zdrowienia, że wszystko mu się w życiu zawaliło, że wychodząc z choroby musiałby stawić czoła jakiejś trudności, z czymś się skonfrontować, są wielokrotnie wypowiedziane przez lekarzy charakteryzujących sytuację swoich pacjentów. Te intuicyjnie rozpoznawane czynniki są brane pod uwagę np. jako wyjaśniające brak wyraźnej poprawy stanu chorego mimo leczenia, czy tendencje chorego do pozostawania w szpitalu. Z jednej strony nie jest to więc koncepcja zwracająca uwagę na fakty pomijane w praktyce psychiatrycznej,

choć wydaje się, że zwraca ona uwagę na fakty często niedoceniane w literaturze.

Podsumowując teorię psychodynamicznych czynników działania neuroleptyków w schizofrenii można odnotować, że Sarwer-Foner zwraca szczególną uwagę na:

-
1. Zagadnienie psychopatologii, to czy chory subiektywnie czuje objawy zaburzeń jako niekorzystne. Na ten sam fakt zwraca uwagę Van Putten [39] i inni autorzy [36]. Van Putten zauważył, że istnieje grupa pacjentów, którzy nie mają nieprzyjemnych objawów lęku czy depresji, przeżywają urojenia wielkościowe oraz pozbawieni są wglądu. Tacy pacjenci odmawiają brania leków.
 2. Zagadnienie intrapsychicznych dynamizmów chorego, bierze pod uwagę jego konflikty wewnętrzne, regresję, mechanizmy obronne, zmiany poczucia kontroli nad sobą i swoimi zachowaniami.
 3. Relacje chorego z ważnymi osobami w otoczeniu i sposób komunikowania się z tymi osobami.
-

Skuteczny proces terapeutyczny w stosunku do osoby chorej na schizofrenię wymaga zbiegnięcia się tych czynników, zarówno odpowiednio dobranego leku jak i pozostałych wyżej wymienionych.

LECZENIE W SCHIZOFRENII

Powracając do krytycznych uwag w stosunku do prezentowanej koncepcji należy odnotować, że sposób rozumienia działania środków, które uważane są za leczące, zależy od rozumienia patogenezy leczonej choroby. Można to ująć w następujący sposób: od tego, co w swoim przekonaniu lekarz leczy, zależy jakie środki uważa za leczące. Koncepcja schizofrenii, która zawarta jest w pracach Sarwer-Fonera, opierająca się na założeniach psychodynamicznych, koncentruje się na psychodynamicznych uwarunkowaniach powrotu do zdrowia.

Przedstawienie współczesnych badań nad etiopatogenezą psychoz schizofrenicznych przekracza założenia tej pracy. Istnieje obfita literatura dotycząca tych zagadnień, oparta na różnych założeniach i rozpatrująca psychozy schizofreniczne poczynając od poziomu neurofizjologicznego aż po wymiar religijny [9]. Chciałbym tu jednak wskazać tylko na pewne wybrane dane, które mogą stanowić podstawę do dalszej eksploracji zagadnienia terapeutycznego działania neuroleptyków w schizofrenii.

Dane neurofizjologiczne wiążą patogenezę schizofrenii z dysfunkcją neuroprzekątnictwa dopaminergicznego, serotonergicznego i adrenergicznego. Uważa się, że działanie przeciwpyschotyczne neuroleptyków, a więc działanie na objawy wytwórcze, wiąże się z blokowaniem przekątnictwa dopaminergicznego w układzie limbicznym [18]. To antydopaminergiczne działanie nie wywiera wpływu na objawy negatywne. Rola układu serotonergicznego w patomechanizmie schizofrenii jest obecnie przedmiotem intensywnych badań. Nowe, atypowe neuroleptyki charakteryzuje przesunięcie proporcji blokady receptorów dla dopaminy i serotoniny w kierunku tych drugich. Tę grupę leków uważa się za skuteczną w leczeniu objawów negatywnych. Także przekątnictwo noradrenergiczne, a przede wszystkim wzajemne interakcje wspomnianych układów neuroprzekątnikowych, ma znaczenie w patomechanizmie schizofrenii [18].

Obszerne podsumowanie aktualnej wiedzy na temat etiopatogenezy schizofrenii zawiera praca Rybakowskiego [30]. Rozpatruje on patogenezę tej grupy chorób w oparciu o koncepcję podatności (*vulnerability*), której dwoma głównymi składnikami są: predyspozycja genetyczna i uszkodzenie mózgu we wczesnym okresie życia. Autor ten stwierdza: „Badania etiopatogenezy schizofrenii wykonane w ostatniej dekadzie zdają się wskazywać, że podstawowym zaburzeniem neurofizjologicznym jest tu deficyt i dezorganizacja przekątnictwa w strukturach korowych (głównie płatów czołowych i skroniowych)

i korowo-podkorowych (głównie między płatem czołowym a układem limbicznym), a nadczynność dopaminergiczna układu limbicznego stanowi zjawisko wtórne. Tak więc bardziej specyficzne leczenie winno być ukierunkowane na poprawę „organizacji” połączeń neuronalnych w tych regionach” [30].

Niektóre współczesne badania biologiczne w schizofrenii stawiają sobie za cel powiązanie różnych faktów klinicznych i obrazu wymienionych wyżej, nieprawidłowych morfologicznie i funkcjonalnie, struktur mózgowych. Za cenne należy uznać badania neuroradiologiczne, w których usiłuje się wiązać cechy morfologii mózgu z objawami klinicznymi i odpowiedzią na leczenie, np. badania Jaremy i wsp. [14, 15] wskazują, że wzrost stałej relaksacji T2 w ciele migdałowatym po stronie lewej wiąże się z niezadowolającą poprawą po leczeniu neuroleptykami.

Koncepcje psychodynamiczne, a zwłaszcza psychoanalityczne, są trudne do zwiezłego przedstawienia. W odróżnieniu od badań biologicznych, w przypadku których możliwe jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy (np. najnowszych badań), psychoanalityczne koncepcje zaburzeń schizofrenicznych są wielokierunkowe i nowe ujęcia nie eliminują aktualności prac dawniejszych autorów. Różni autorzy biorą pod uwagę znaczenie różnych struktur (id, ego, superego) i procesów intrapsychicznych. Aktualność zachowuje wiele też Freuda, jak i badania późniejszych autorów, zwłaszcza Klein [19], Fairbairna [10], Biona [7], Rosenfelda [27] i wielu innych. Krytyczny i aktualny przegląd tych koncepcji przedstawia Pao [23].

Współczesna literatura psychoanalityczna podejmuje wysiłek integracji nowych danych neurobiologicznych i powiązania ich z koncepcjami psychodynamicznymi. Willick [44] w pracy poświęconej objawom negatywnym i ubytkowym w schizofrenii kwestionuje wartość niektórych psychoanalitycznych założeń dotyczących etiologii tej choroby. Zwłaszcza uważa on, że nawet poważne zaburzenia wczesnej relacji matka-dziecko nie tłumaczą wystarczająco głębokiego uszkodzenia ego

w schizofrenii. Autor ten uważa, że konflikty intrapsychiczne u osób cierpiących na tę chorobę (wiele z nich jest tego samego rodzaju jak te znajdujące u pacjentów bez psychozy), mają miejsce w ego, którego funkcje są uszkodzone przez biologiczne nieprawidłowości. Te nieprawidłowości mózgowe same z siebie powodują poważne symptomy, które z kolei są przyczyną innych intrapsychicznych konfliktów. Wiele symptomów jest w istocie próbami opanowania i poradzenia sobie z wpływem tych nieprawidłowości [44].

Zdaniem Willicka, objawy schizofrenii są wynikiem interakcji pomiędzy podstawowymi nieprawidłowościami o naturze biologicznej, sposobami używanymi przez pacjenta, aby radzić sobie z tym uszkodzeniem, stopniem integracji ego przed wystąpieniem psychozy, indywidualnymi konfliktami intrapsychicznymi pacjenta oraz czynnikami środowiskowymi działającymi zarówno przed, jak i po klinicznym ujawnieniu choroby.

Obecna w literaturze psychiatrycznej koncepcja podatności albo uwrażliwienia (*vulnerability*) [24, 28, 30], wyjaśniająca współdziałanie wielu czynników etiopatogenetycznych w powstawaniu schizofrenii jest bardzo zbliżona do przytoczonej wyżej koncepcji opartej na teorii psychoanalitycznej. Obie postulują osłabienie pewnych funkcji o.u.n. na poziomie biologicznym. Koncepcja podatności zwraca także uwagę na tendencję do nadmiernej aktywacji uwarunkowaną defektem metabolicznym i wpływ stresowych czynników środowiskowych wynikających z niemożności wypracowania sprawnych mechanizmów radzenia sobie (*coping*) [28].

Wśród badaczy zorientowanych psychodynamicznie zagadnieniom słabości ego w schizofrenii poświęcił uwagę Hartmann [11], który zdaniem Pao [23] uzupełnił wiele niedostatków teorii Freuda. W rozumieniu schizofrenii przez Hartmanna pojawia się „trzeci czynnik”, nie uwzględniony przez Freuda, dla którego w schizofrenii ważny był konflikt z rzeczywistością i zerwanie z nią więzi spowodowane albo cechami tej rzeczywistości, albo zwiększonym naporem popę-

dów. Ten „trzeci czynnik” to rola ego pacjenta w tym procesie. Hartmann uważał, że rola ego jako mediatora pomiędzy popędami (siłami instynktowymi) a warunkami środowiska (rzeczywistością) jest uszkodzona i że zarówno mechanizmy obronne jak i funkcje związane z kontaktem z rzeczywistością nie są w pełni ukształtowane lub są osłabione. Zdaniem Hartmanna, uszkodzenie pewnych funkcji ego znajduje swój wyraz w symptomach. Objawy schizofrenii reprezentują wybiórcze regresje pewnych funkcji jakie ma ego, a różnorodność objawów wynika z różnej konfiguracji, zarówno jakościowych jak i ilościowych cech tych ubytków. Drugi ważny wkład Hartmanna to zwrócenie uwagi na rolę agresji w schizofrenii.

Opisano [21] przypadek chorej na schizofrenię osoby nieustannie domagającej się leków. Pacjentka ta wykazywała cechy osłabienia jednej z funkcji ego jaką jest zdolność do tolerowania uczuć i stanów negatywnych. W sytuacjach gdy występowały te uczucia, subiektywnie czuła się dezintegrowana („rozwalana”). Domagała się ona leków, ponieważ w jej przekonaniu leki mogły kontrolować te stany psychiczne, które dla niej były nieprzyjemne (niepożądane), a których nie była w stanie kontrolować sama.

Należy jednak zauważyć, że wśród mechanizmów radzenia sobie przez pacjentów schizofrenicznych z pierwotnym deficytem i późniejszymi trudnościami można wyróżnić także i takie, które wydają się szczególnie niepodatne na leczenie farmakologiczne. Mam tu w szczególności na myśli opisane przez Mahler [20] mechanizmy podtrzymujące (*maintenance mechanisms*). Te obronne sposoby wycofania z kontaktu z rzeczywistością odróżniała ona od zwykłych mechanizmów obronnych. Mechanizmy obronne możemy rozpatrywać jako sposoby regulacji rozładowania sił popędowych w odpowiedzi na wymagania rzeczywistości (konflikt pomiędzy id a ego). Natomiast mechanizmy podtrzymujące są środkami, jakie chory używa do utrzymania pierwotnej formy kontaktu z prymitywnym, całościowym „środo-

wiskiem” [23]. Są to takie mechanizmy, kiedy chory w subiektywnym przeżyciu pozbawia osoby w swoim otoczeniu cech życia, nie różnicuje osób, zatracą poczucie granicy pomiędzy sobą a otoczeniem. Przykładowo, dla jednej z chorych przebywających w oddziale, u której klinicznie dominowały objawy negatywne, wszyscy ludzie stanowili jedną, bezkształtną, ale przyjazną i życzliwą masę. Dla innej chorej o podobnym obrazie klinicznym, świat wypełniony był poruszającymi się ubraniami, wewnątrz których nie znajdowało się nic ożywionego.

Rozpatrując zagadnienie terapeutycznego działania leków neuroleptycznych na poziomie koncepcji psychodynamicznych wydaje się, że w przypadku chorych schizofrenicznych możemy mówić o kilku mechanizmach, w jaki leki te wywierają swój efekt. Mechanizmy te chciałbym podsumować w oparciu o przedstawiony wyżej złożony model, w jakim rozpatruje objawy schizofrenii Willick.

W odniesieniu do konfliktów intrapsychicznych mają miejsce te procesy, które dokładnie opisał Sarwer-Foner [34] w teorii psychodynamicznych efektów w schizofrenii cytowanej wyżej.

Wpływ podawania leków na pewne deficyty funkcji ego także jest prawdopodobnie ważny dla efektów ich działania. Leki mogą zmniejszać natężenie emocji sprawiając, że stają się one możliwe do tolerowania i „opanowania” przez chorego. Nie bez znaczenia są także wyobrażenia chorego o ich działaniu. Przyjmując leki chory może czuć się przez nie wzmocniany, silniejszy. Ten efekt jest najczęściej trudny do odróżnienia od wpływu samego pobytu chorego w szpitalu, który sam z siebie powoduje często subiektywną poprawę samopoczucia. Sarwer-Foner [6] zwraca uwagę na fantazyjną introjekcję „siły” lekarza za pośrednictwem przyjmowania leku.

Ciągle ważnym zagadnieniem klinicznym pozostają tzw. objawy negatywne, czyli odnoszące się do deficytów pewnych funkcji psychicznych. Zniekształcone postrzeganie rzeczywistości (zniekształcenie percepcji)

i przetwarzanie informacji oraz zaburzenia życia afektywnego są obecne także w okresie remisji psychozy, co ma duże znaczenie dla rozumienia przez chorych rzeczywistości i sposobów radzenia sobie. W ujęciu analitycznym [44] można mówić o zmniejszonym odczuwaniu afektów, które prowadzi do utraty intrapsychicznych związków oraz uszkodzeniu funkcji poznawczych interferującym z powstawaniem reprezentacji obiektów. Willick [44] uważa je za spowodowane pierwotnym defektem neurobiologicznym. Wydaje się, że objawy te związane są z pierwotnym uszkodzeniem rozwojowym, korą przedczołową i serotonergicznym systemem neuroprzebieżnikowym. Neuroleptyki klasyczne, silnie blokujące transmisję dopaminergiczną są skuteczne jeśli chodzi o działanie na objawy wytwórcze, powodują ustąpienie symptomów. Możemy przypuszczać, że w efekcie umożliwiają przywrócenie funkcji integrującej ego. Ale po ustąpieniu rzutu psychozy pozostają wymienione wyżej zaburzenia, które są obecne stale i nie pozwalają choremu na wypracowanie skutecznych sposobów radzenia sobie w rzeczywistości. Pamiętając, że wszystkie funkcje psychiczne, poznawcze i afektywne, znajdując swoje oparcie w czynności pewnych neuronów, można wyrazić przypuszczenie, że działanie leku, np. neuroleptyków atypowych, ukierunkowane bardziej specyficznie na rodzaj i miejsca dysfunkcji (np. przekaznictwo serotonergiczne lub wybiórczo na transmisję dopaminową w układzie limbicznym, funkcje kory przedczołowej), może mieć znaczenie usprawniające lub umożliwiający działanie pewnych funkcji ego. Rybakowski [30] pisze o poprawie połączeń organizacji neuronalnych w tych obszarach. Skutkiem tego mogłaby być możliwość powstawania w umyśle chorego mniej zniekształconych i bardziej całościowych (mniej pofragmentowanych) reprezentacji obiektów. Bez wątpienia takie działanie leków rodziłoby kolejne problemy dla pacjentów, jak i dla leczących ich lekarzy. Byłoby to z jednej strony pomocą dla chorych w radzeniu

sobie z rzeczywistością i utrzymaniu z nią kontaktu. Z drugiej jednakże nie można nie uwzględnić faktu, że dotychczasowe doświadczenia chorego powstawały w oparciu o struktury neurofizjologiczne, których działanie było zaburzone. Stąd reprezentacje obiektów i relacji jakie powstały w ich wewnętrznym świecie są zniekształcone i czasem jawnie dziwaczne. Nawet jeśli chorzy tacy uzyskają dzięki nowemu lekowi możliwość bardziej adekwatnych doświadczeń i budowania na ich podstawie pełniejszych, mniej zniekształconych reprezentacji obiektów, to będą je budowali w oparciu o dotychczasową wiedzę i wyobrażenia o tym, jaki jest świat i jak wyglądają relacje między ludźmi. Dlatego może się okazać, że – paradoksalnie – wraz ze zwiększeniem skuteczności nowych leków neuroleptycznych nabiorą większego znaczenia oddziaływania pozabiologiczne (np. psychoedukacja), ponieważ chorzy ci będą wymagali dużo troskliwszej opieki psychologicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Andreasen N.C.: Schizofrenia: aktualne koncepcje i ich perspektywy rozwojowe. W: Bomba J., de Barbaro B. (red.): *Psychiatria amerykańska lat dziewięćdziesiątych*. Collegium Medicum UJ, Kraków 1995.
2. Awad A.G.: Quality of life of schizophrenic patients on medications and implications for new drug trials. *Hosp. Community Psychiatry* 1992, 43, 262–265.
3. Awad A.G.: Subjective response to neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1993, 19, 3, 609–620.
4. Awad A.G., Hogan T.P.: Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatr. Scand.* 1994, 89, suppl. 380, 27–32.
5. Awad A.G., Voruganti L.N.P., Heslegrave R.J., Hogan T.P.: Assessment of the patients subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11, suppl. 2, 55–59.
6. Azima H., Sarwer-Foner G.J.: Psychoanalytic formulations of the effects of drugs in pharmacotherapy. *Revue Canadien Biologie* 1961, 20, 603–615.
7. Bion W.R.: Differentiation of the psychotic from the non-psychotic personalities. *Int. J. Psycho-Anal.* 1957, 38, 266–275.
8. Cooper A.M.: Will neurobiology influence psychoanalysis. *Am. J. Psychiatry* 1985, 142, 12, 1395–1402.
9. Czuma K., Pierozek-Lawniczek M.: Religia a chory na schizofrenię. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1993, 2, 375–379.
10. Fairbairn W.R.D.: *An Object-Relations Theory of the Personality*. Basic Books, New York 1952.
11. Hartmann H.: Contribution to the metapsychology of schizophrenia. W: Hartmann H.: *Essays of Ego Psychology*. Int. Univ. Press, New York 1964, 182–206.
12. Jarema M., Koniecznyńska Z., Głowczak M., Szaniawska A., Meder J., Jakubiak A.: Próba analizy subiektywnej oceny jakości życia pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii lub depresji. *Psychiatr. Pol.* 1995, 29, 631–641.
13. Jarema M., Choma M.: Badania rezonansu magnetycznego w schizofrenii. *Post. Psychiatr. Neurol.* 1995, 4, 367–379.
14. Jarema M., Choma M., Poniatowska R., Krawczyk R., Kozłowski P.: Kryteria poprawy po leczeniu neuroleptykami a niektóre parametry kliniczne i neuroradiologiczne w psychozach schizofrenicznych. *Psychiatr. Pol.* 1997, 31, 1, 21–32.
15. Jarema M., Choma M., Krawczyk R., Poniatowska E., Kozłowski P.: Wybrane parametry w badaniu rezonansu magnetycznego mózgu a stan kliniczny i poprawa po leczeniu w schizofrenii. *Psychiatr. Pol.* 1997, 31, 1, 33–46.
16. Kane J.M.: The current status of neuroleptic therapy. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 322–328.
17. Koniecznyńska Z., Jarema M., Cikowska G.: Badanie jakości życia zależnej od stanu zdrowia chorych leczonych z powodu schizofrenii na oddziale dziennym. *Psychiatr. Pol.* 1997, 31, 3, 333–344.
18. Kostowski W.: Leki neuroleptyczne. W: Kostowski W., Pużyński S.: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1996.
19. Klein M.: Notes on some schizoid mechanisms. W: Money-Kyrle R. (red.): *The Writings of Melanie Klein*. Vol. III. *Envy and gratitude and other works*. The Hogarth Press, London 1980, 1–24.

20. Mahler M.S.: On child psychosis and schizofrenia. The psychoanalytic study of the child. Int. Univ. Press, New York 1968, 7, 286–305.
21. Murawiec S.: Próba psychodynamicznej interpretacji trudności terapeutycznych u chorej na przewlekłą schizofrenię. Post. Psychiatr. Neurol. 1996, 5, 285–291.
22. Ostow M.: The use of drugs to overcome technical difficulties in psychoanalysis. W: Sarwer-Foner G.J. (red.): The Dynamics of Psychiatric Drug Therapy. C.C. Thomas, Springfield, Illinois 1960.
23. Pao P.N.: Schizophrenic disorders. Int. Univ. Press, New York 1979.
24. Pużyński S. (red.): Leksykon psychiatrii. PZWL, Warszawa 1993.
25. Pużyński S., Koszewska I., Kalinowski A., Bogdanowicz E., Świącicki Ł.: Lekooporność w depresjach endogennych. Cz. I. Występowanie lekooporności u osób hospitalizowanych po raz pierwszy z powodu endogennego zespołu depresyjnego. Psychiatr. Pol. 1993, 27, 6, 673–682.
26. Pużyński S., Koszewska I., Kalinowski A., Bogdanowicz E., Świącicki Ł.: Lekooporność w depresjach endogennych. Cz. II. Występowanie lekooporności w kolejnych nawrotach depresji. Psychiatr. Pol. 1994, 28, 1, 5–16.
27. Rosenfeld H.A.: Considerations regarding the psychoanalytic approach to acute and chronic schizofrenia. Int. J. Psycho-Anal. 1954, 35, 135–140.
28. Rybakowski J.: Leki psychotropowe w profilaktyce chorób afektywnych i schizofrenii. IPiN, Warszawa 1995.
29. Rybakowski J.: Rozpoczynanie i kontynuowanie leczenia neuroleptycznego w schizofrenii. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 1996, 3, 12–19.
30. Rybakowski J.: Postępy w badaniach nad etiopatogenezą schizofrenii w latach dziewięćdziesiątych. Psychiatr. Pol. 1997, 31, 5, 513–526.
31. Rzewuska M.: Ograniczenia w stosowaniu neuroleptyków w schizofrenii. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 1996, 4, 3–20.
32. Sarwer-Foner G.J.: The dynamics of psychiatric drug therapy. C.C. Thomas, Springfield, Illinois 1960.
33. Sarwer-Foner G.J., Koranyi E.K.: Transference effects, the attitude of the treating physician and countertransference in the use of neuroleptic drugs in psychiatry. W: Sarwer-Foner G.J. (red.): The Dynamics of Psychiatric Drug Therapy. C.C. Thomas, Springfield, Illinois 1960.
34. Sarwer-Foner G.J.: The psychodynamic action of psychopharmacologic drugs and the target symptom versus the anti-psychotic approach to psychopharmacologic therapy: thirty years later. Psychiatric J. Univ. of Ottawa 1989, 14, 1, 268–278.
35. Sarwer-Foner G.J.: The relationship between psychotherapy and pharmacotherapy: An Introduction. Am. J. Psychother. 1993, 47, 3, 387–392.
36. Szafranski T., Murawiec S.: Badania subiektywnych odczuć pacjentów leczonych neuroleptykami. Post. Psychiatr. Neurol. 1996, 5, 265–283.
37. Van Putten T.: Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? Arch. Gen. Psychiatry 1974, 31, 67–72.
38. Van Putten T., May P.R.A.: Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy. Arch. Gen. Psychiatry 1978, 35, 477–480.
39. Van Putten T., Crumpton E., Coralee Y.: Drug refusal in schizofrenia and the wish to be crazy. Arch. Gen. Psychiatry 1976, 33, 1443–1446.
40. Van Putten T., May P.R.A., Marder S.R.: Plasma and saliva levels of chlorpromazine and subjective response. Am. J. Psychiatry 1980, 137, 1241–1242.
41. Van Putten T., May P.R.A., Marder S.R., Wittman L.A.: Subjective response to anti-psychotic drugs. Arch. Gen. Psychiatry 1981, 38, 187–190.
42. Vender S., Civitarese G., Loconte M.: Pseudo-recovery in schizophrenic patients with intercurrent physical disorders. New Trends in Experimental and Clinical Psychiatry 1996, 12, 1, 31–37.
43. Welbel L.: Trudności oceny wyników farmakologicznego leczenia schizofrenii. Psychiatr. Pol. 1980, 14, 1, 51–57.
44. Willick M.S.: The deficit syndrome in schizofrenia: Psychoanalytic and neurobiological perspectives. J. Am. Psychoanalytic Assoc. 1993, 41, 4, 1135–1158.