

Objawy negatywne schizofrenii pierwotne i wtórne, zespół deficytowy, uporczywe objawy negatywne

The negative symptoms of schizophrenia primary and secondary, deficit syndrome, persistent negative symptoms

Paweł Wójciak¹, Klaudia Domowicz¹, Janusz Rybakowski^{1,2}

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2017; 12, 3: 108–117

Adres do korespondencji:

dr Paweł Wójciak

Klinika Psychiatrii Dorosłych

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

e-mail: p.wojciak@neostrada.pl

Streszczenie

Objawy negatywne schizofrenii, ich diagnostyka i leczenie należą do najważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii. W ostatnich latach podjęto szereg prób usystematyzowania naszej wiedzy na temat ich struktury, patogenetyki oraz obrazu klinicznego. Aktualnie za objawy negatywne uznaje się błądzenie afektywną, alogię, wycofanie społeczne, anhedonię i awolucję. Objawy negatywne dzieli się na objawy pierwotne i wtórne. Objawy pierwotne stanowią integralną część procesu schizofrenicznego, są stabilne w przebiegu, przewlekłe i odporne na dostępne metody terapeutyczne. Objawy wtórne pojawiają się jako efekt współwystępowania różnych dodatkowych objawów i czynników towarzyszących schizofrenii, do których zalicza się m.in. objawy pozytywne (psychotyczne), depresję, lęk, efekty niepożądane farmakoterapii, uzależnienia oraz deprywację społeczną. Dla chorych na schizofrenię charakteryzujących się obecnością pierwotnych i przewlekłe występujących objawów negatywnych Carpenter i wsp. wprowadzili pojęcie schizofrenii deficytowej (*deficit schizophrenia* – DS), zamiennie stosowane z pojęciem zespołu deficytowego (*deficit syndrome*). W praktyce badawczej do wyodrębnienia zdefiniowanych klinicznie grup pacjentów zaproponowano pojęcie nasilonych objawów negatywnych (*prominent negative symptoms*) oraz dominujących objawów negatywnych (*predominant negative symptoms*). W celu ujednoczenia kryteriów diagnostycznych zaproponowano wprowadzenie pojęcia uporczywych objawów negatywnych (*persistent negative symptoms* – PNS). Zaliczono do nich objawy negatywne odporne na leczenie, ograniczające zdolność do normalnego funkcjonowania oraz obecne w okresach klinicznej stabilizacji. W niniejszym artykule oprócz szerszego omówienia powyższej problematyki przedstawiono również aktualne dane dotyczące neurobiologii zespołu deficytowego oraz uporczywych objawów negatywnych.

Słowa kluczowe: schizofrenia, objawy negatywne, zespół deficytowy.

Abstract

The diagnosis and treatment of the negative symptoms of schizophrenia belong to the most important challenges of modern psychiatry. In recent years, many attempts have been made to systematise our knowledge about their structure, pathogenesis, and clinical picture. Currently, blunted affect, alogia, social withdrawal, anhedonia, and avolition are recognised as the negative symptoms of schizophrenia. The negative symptoms can be divided into primary and secondary ones. Primary negative symptoms form an integral part of the schizophrenic process, have stable clinical course, and are resistant to treatment. Secondary negative symptoms result from additional symptoms and factors connected with schizophrenia, such as positive (psychotic) symptoms, depression, anxiety, side effects of medications, addictions, and social deprivation. Carpenter *et al.* introduced a concept of deficit schizophrenia (DS), used interchangeably with the term deficit syndrome, for patients with schizophrenia with primary and chronic negative symptoms. In research practice, the concepts of prominent negative symptoms and predominant negative symptoms are proposed to identify groups of clinically defined patients. In order to standardise diagnostic criteria, a concept of persistent negative symptoms (PNS) has been proposed. The PNS are negative symptoms resistant to treatment, decreasing the ability of normal functioning, and present in periods of clinical stabilisation. In this article, in addition to a broader discussion of the above issues, current data on neurobiology of the deficit syndrome and persistent negative symptoms are also presented.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, deficit syndrome.

Wstęp

Objawy negatywne, z uwagi na częstość ich występowania, oporność na dostępne metody terapeutyczne, wpływ na rokowanie oraz jakość życia chorych ze schizofrenią, stanowią obecnie niezwykle istotny obszar zainteresowań badawczych. W zależności od tego, jak są definiowane, obserwuje się je u 50–90% pacjentów z pierwszym epizodem choroby (Mäkinen i wsp. 2008) oraz u 20–40% osób przewlekle chorych (Herbener i Harrow 2001). Obecność objawów negatywnych prowadzi do obniżenia standardu życia oraz zaburzeń w funkcjonowaniu społeczno-zawodowym (Chue i Lalonde 2014), w konsekwencji mając wpływ na ekonomiczny wymiar choroby (Chong i wsp. 2016).

Począwszy od 1985 r., kiedy Timothy Crow (1985) zaproponował współczesny podział objawów schizofrenii na pozytywne i negatywne, jednoznaczne zdefiniowanie tych ostatnich stało się znaczącym wyzwaniem dla kolejnych pokoleń psychiatrów. Klasyczna definicja opisująca objawy negatywne jako osłabienie procesów prawidłowego myślenia, emocji oraz zachowania (Mäkinen i wsp. 2008) mogła być jedynie przyczynkiem do dyskusji nad charakterem, obrazem klinicznym, podziałem oraz etiologią tej grupy objawów. W 2005 r., podczas Consensus Development Conference on Negative Symptoms, dokonano uzgodnienia stanowisk ekspertów, na podstawie których za objawy negatywne uznaje się błądność afektywną, alogię, wycofanie społeczne, anhedonię i awolicję (Kirkpatrick i wsp. 2006). Opierając się na wynikach uzyskanych podczas stosowania tzw. skal II generacji do oceny objawów negatywnych (uwzględniających w swej konstrukcji powyższe uzgodnienia) – *Brief Negative Syndrome Scale* (BNSS) i *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms* (CAINS), dodatkowo podzielono objawy negatywne na dwie podgrupy. Są to: podgrupa ze zmniejszoną ekspresyjnością (*diminished expressivity* – ED), obejmująca błądność afektywną i alogię, oraz podgrupa ze zmniejszoną motywacją, określana jako AAA (awolicja, anhedonia, asocjalność) (Kirkpatrick i wsp. 2017).

Stworzenie podstaw teoretycznych dla opisu objawów negatywnych pozwoliło myśleć o praktycznym ich wykorzystaniu do celów diagnostycznych i rokowniczych.

Do najważniejszych propozycji klinicznych w tym zakresie zaliczyć należy koncepcję objawów negatywnych pierwotnych i wtórnych oraz koncepcję zespołu deficytowego i przewlekłych objawów negatywnych.

Objawy negatywne pierwotne i wtórne

W 1985 r. William Carpenter zasugerował, iż objawy negatywne są konstruktem heterogennym złożonym z objawów pierwotnych i wtórnych (Carpenter i wsp. 1985). Objawy pierwotne stanowią integralną część procesu schizofrenicznego, mają charakter idiopatyczny. Cechuje je stabilność i przewlekłość, znacząca oporność na dostępne metody terapeutyczne oraz stosunkowo niewielka częstość występowania, szacowana na 10–30% chorych na schizofrenię (Carpenter i wsp. 1985; Mäkinen i wsp. 2008; Malla i wsp. 2004). Z praktycznego punktu widzenia ich wyodrębnienie oraz zróżnicowanie z wtórnymi objawami negatywnymi może być trudne. Najczęściej w tym celu wykorzystywana jest skonstruowana przez Nancy Andreasen *Skala Oceny Objawów Negatywnych* (*Scale for Assessment of Negative Symptoms* – SANS). Skala opisuje pięć obszarów: spłylenie afektu, alogię, awolicję i apatię, zaburzenia uwagi, anhedonię i nieuspołecznienie (Andreasen 1989). Skala ta, należąca do tzw. skal I generacji, nie różnicuje wyjściowo obu rodzajów objawów negatywnych, dlatego w pracach badawczych za kryterium rozpoznania objawów negatywnych pierwotnych uznaje się sytuację, kiedy we wszystkich pięciu domenach występuje objaw – za jego obecność uznaje się punktowanie w zakresie 2–5 (Bambole i wsp. 2013).

W celu bardziej precyzyjnej i praktycznej identyfikacji pierwotnych objawów negatywnych stworzono pojęcia zespołu deficytowego oraz uporczywych objawów negatywnych. Obie te konstrukcje zostaną opisane w niniejszej pracy.

Objawy negatywne wtórne, jak sama nazwa wskazuje, nie wynikają bezpośrednio z procesu chorobowego, ale pojawiają się jako efekt współwystępowania różnych dodatkowych objawów i czynników towarzyszących schizofrenii (Carpenter 1985). Aktualnie za najważniejsze z nich uznaje się objawy pozytywne (psychotyczne), depresję, lęk (psychotyczny i niepsychotyczny), efekty uboczne farmakoterapii, uzależnienia oraz sytuacje deprivacji społecznej (Kirkpatrick 2014). Większość badań prowadzonych w ostatnich latach skonstruowana była tak, aby wyizolować z obrazu chorobowego objawy negatywne pierwotne i maksymalnie ograniczyć wpływ na uzyskiwane wyniki objawów negatywnych wtórnych. Coraz częściej jednak wskazuje się na klinicznie istotne znaczenie objawów wtórnych. Występują one zdecydowanie częściej niż objawy pierwotne, pojawiają się u ponad połowy chorych na schizofrenię, z uwagi na dobrze zdefiniowane

przyczyny są też łatwiejsze do leczenia (Kirschner i wsp. 2017; Lyne i wsp. 2015).

Psychologiczne mechanizmy wyzwalania objawów deficytowych przez objawy wytwórcze sugerował już w swojej najważniejszej pracy Carpenter. Opisywał m.in. wpływ doświadczeń lękowych związanych z odczuciami prześladowczymi oraz doznaniem paranoidalnymi na narastanie izolacji społecznej chorych (Carpenter 1985). Część autorów zwraca uwagę, iż zmniejszona ekspresyjność może mieć charakter strategii obronnej u chorych z deficytami percepcyjnymi i poznawczymi przed nadmiarem bodźców zewnętrznych (Kirschner i wsp. 2017). Za wspólny korelat anatomiczny i funkcjonalny obu typów objawów uznaje się powszechnie zaburzenia w obrębie mezolimbicznego układu dopaminergicznego oraz prążkowie (Radua i wsp. 2015).

Objawy depresyjne występują bardzo często w przebiegu schizofrenii, a ich obraz kliniczny może nakładać się na obraz objawów negatywnych. Prowadzi to do znacznych problemów diagnostycznych – pojawiają się trudności w różnicowaniu między pierwotnymi objawami negatywnymi, objawami negatywnymi w przebiegu depresji a depresją bez objawów negatywnych (Siris i wsp. 2001). Do najważniejszych objawów depresji mogących nasilać objawy deficytowe zalicza się brak energii, obniżenie motywacji, ograniczenie zainteresowań, anhedonię i spowolnienie psychoruchowe (Dollfus i wsp. 1995). Obniżenie nastroju, zaburzenia poznawcze, poczucie winy i beznadziejności są bardziej charakterystyczne dla depresji niż dla objawów negatywnych (Mulholland i Cooper 2000). Za najbardziej odpowiednie narzędzie diagnostyczne do rozpoznawania depresji w przebiegu schizofrenii uznawana jest *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS) (An der Heiden i wsp. 2016). Wspólnym wykładnikiem neuroanatomicznym dla depresji i objawów negatywnych wydają się struktury układu nagrody oraz prążkowie brzuszne (Whitton i wsp. 2015). Kora oczodołowo-czołowa oraz kora przedczołowa grzbietowo-boczna są innymi obszarami mózgu, które wydają się związane z tymi procesami (Groenewold i wsp. 2013).

Objawy uboczne leczenia farmakologicznego schizofrenii wskazywane są jako kolejny istotny czynnik wyzwalania wtórnych objawów negatywnych. Szczególne znaczenie przypisuje się trzem aspektom związanym z objawami ubocznymi. Sedacja rozumiana głównie jako ospałość, senność i zmęczenie może nakładać się na objawy osłabionej motywacji (Miller 2004). Akinezja

i bradykinezja rozumiane jako spowolnienie psychoruchowe prowadzić mogą do zmniejszonej ekspresyjności (Kirschner i wsp. 2017). Redukcja przekaźnictwa dopaminergicznego wynikająca z działania leków przeciwpsychotycznych powoduje ograniczenie zachowań celowych i motywacji (Ikemoto i wsp. 2015). Obszarem mózgu modulowanym przez leki przeciwpsychotyczne związanym jednocześnie z wyzwalaniem wtórnych objawów negatywnych wydaje się sieć czołowo-prążkowiowa (Juckel i wsp. 2006). Jednocześnie leki antypsychotyczne z niskim powinowactwem do receptorów dopaminergicznych i umiarkowanym lub wysokim do receptorów serotoniner-gicznych, z uwagi na większą aktywację kory przedczołowej, wydają się w mniejszym stopniu wpływać na wyzwalanie objawów wtórnych negatywnych (Liemburg i wsp. 2012).

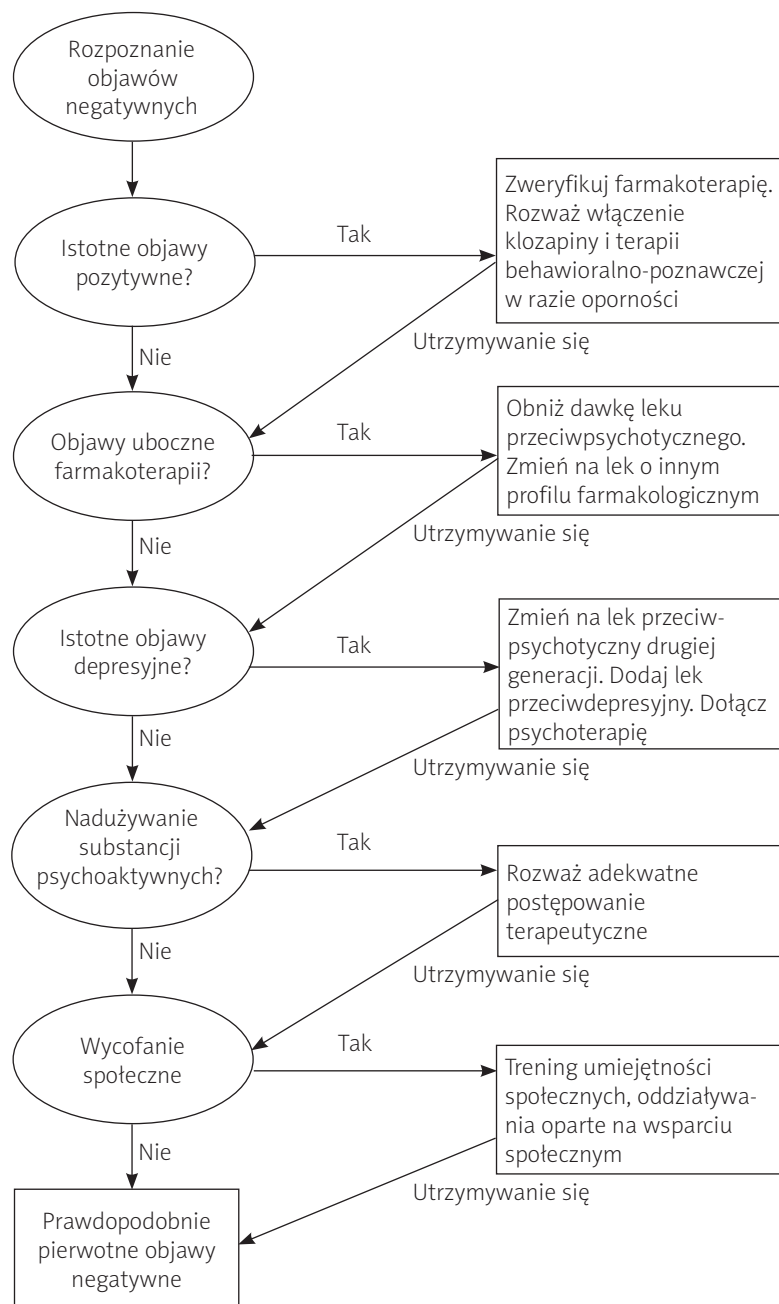
Nadużywanie substancji psychoaktywnych obserwuje się u prawie połowy chorych cierpiących na schizofrenię (Buckley i wsp. 2009). Wpływ tych substancji na wyzwalanie wtórnych objawów negatywnych jest jednak przedmiotem dyskusji. U pacjentów ze schizofrenią używających kanabinoli oraz stymulantów obserwowano nasilenie zespołów amotywacyjnych (Rovai i wsp. 2013), wyniki innych badań są jednak niejednoznaczne i wymagają dalszej pogłębionej analizy (Large i wsp. 2014).

Wpływ deprivacji społecznej (mało stymulującego otoczenia) na wyzwalanie i nasilenie objawów negatywnych pojawiał się zarówno w klasycznych pracach nad pacjentami długotrwale hospitalizowanymi (Wing i Brown 1970), jak i we współczesnych opracowaniach na ten temat (Oshima i wsp. 2005). Logiczną konkluzją tych obserwacji wydaje się wspieranie deinstytucjonalizacji oraz terapii środowiskowej jako głównych czynników ograniczających rozwój wtórnych objawów negatywnych związanych z deprivacją społeczną. Brakuje jednak badań potwierdzających skuteczność takiego podejścia terapeutycznego (Kirschner i wsp. 2017).

Na rycinie 1 przedstawiono schemat postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla wtórnych objawów negatywnych oparty na rekomendacji Carpentera (1985) i modyfikacji Kirschnera i wsp. (2017).

Zespół deficytowy

W 1988 r. amerykański psychiatra William Carpenter do opisu chorych na schizofrenię charakteryzujących się obecnością pierwotnych i przewlekłe występujących objawów negatywnych wprowadził pojęcie schizofrenii deficytowej



Ryc. 1. Schemat postępowania diagnostycznego i terapeutycznego dla wtórnych objawów negatywnych oparty na rekomendacji Carpentera (1985) i modyfikacji Kirschnera i wsp. (2017)

(*deficit schizophrenia* – DS), zamiennie stosowane z pojęciem zespołu deficytowego (*deficit syndrome*) (Carpenter i wsp. 1988). Kilkanaście lat później, w 2001 r., opierając się na danych z prowadzonych badań, Brian Kirkpatrick zaproponował hipotezę, w świetle której schizofrenia deficytowa i schizofrenia niedeficytowa to dwa różne, niezależne schorzenia, a nie jedna choroba różniąca się tylko nasileniem objawów (Kirkpatrick i wsp. 2001). Oba schorzenia różnią się między sobą według Kirkpatricka w pięciu wymiarach: przystosowaniem przedchorobowym, przebiegiem

klinicznym, czynnikami ryzyka, korelatami neurobiologicznymi oraz reakcją na leczenie. Powyższe różnice nie wynikają z czasu trwania choroby, stosowania leków przeciwpsychotycznych, nasilenia objawów pozytywnych i depresji (Kirkpatrick i wsp. 2017).

„Złotym standardem” służącym do rozpoznawania zespołu deficytowego jest *Skala Zespołu Deficytowego (Schedule for the Deficit Syndrome – SDS)* zaproponowana przez Kirkpatricka i wsp. Skala bazuje na wywiadzie przeprowadzonym z pacjentem przez lekarza psychiatrę, psychologa

lub pracownika socjalnego z doświadczeniem w pracy z chorymi na schizofrenię, uzupełnionym o informacje pochodzące ze źródeł medycznych, socjalnych oraz od rodziny. Wywiad przeprowadza się w okresie klinicznej stabilizacji stanu psychicznego badanego. Skala obejmuje zestaw sześciu objawów: spłylenie afektu, zubożenie mowy, zmniejszenie poczucia sensu, zmniejszenie napędu społecznego, ograniczenie zainteresowań, zmniejszenie wyrażania emocji. Dla rozpoznania zespołu deficytowego niezbędna jest obecność co najmniej dwóch z wyżej wymienionych objawów u chorego z diagnozą schizofrenii spełniającą kryteria DSM (edycje: 3. lub późniejsze). Objawy muszą mieć charakter pierwotny, badający musi rozpoznać i wykluczyć wtórne objawy deficytowe związane z lękiem, depresją, działaniem leków, objawami psychotycznymi lub upośledzeniem intelektualnym. Oceniane objawy muszą trwać nieprzerwanie w okresie 12 miesięcy przed badaniem (Kirkpatrick i wsp. 1989). W celu poszerzenia możliwości diagnostycznych oraz wykorzystania danych uzyskanych przy zastosowaniu innych skal autorzy skali SDS zaproponowali narzędzie nazwane *Proxy for Deficit Syndrome* (PDS). Początkowo bazowało ono na skali *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) i polegało na odjęciu od wyniku podpunktu „bladość afektywna” sumy podpunktów lęk, poczucie winy, depresja i wrogość. Według podobnej zasady wykorzystać można *Scale for Assessment of Negative Symptoms* (SANS) i *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kirkpatrick i wsp. 1993).

Zespół deficytowy występuje stosunkowo rzadko, obserwuje się go u 15% chorych z pierwszym epizodem psychozy oraz u 25–30% przewlekle chorych (Kirkpatrick i wsp. 2001). Częściej pojawia się u mężczyzn (Carpenter i wsp. 1988), u osób z rodzinnym obciążeniem schizofrenią (Dollfus i wsp. 1998), urodzonych latem – w odróżnieniu od ogółu chorych na schizofrenię, częściej urodzonych w okresie zimowym (Kirkpatrick i Galderisi 2008). Zaobserwowano dodatnią korelację między częstością występowania zespołu deficytowego a podwyższonym poziomem surowiczych przeciwciał przeciwko cytomegalowirusowi (Dickerson i wsp. 2006) oraz niskim poziomem kwasu foliowego (Goff i wsp. 2004). Zespół deficytowy charakteryzuje się pewną heterogennością: do podgrupy ze zmniejszoną motywacją (AAA) należą częściej mężczyźni z rodzinnym obciążeniem psychozą i podstępny początkiem choroby, natomiast do podgrupy ze zmniejszoną ekspresyjnością (ED) – osoby z większym nasileniem zaburzeń myślenia i gorszym przedchorobowym przystosowaniem

społecznym i zawodowym (Strauss i wsp. 2013). U chorych z zespołem deficytowym zaburzenia przystosowania społecznego i szkolnego są bardziej nasilone i pojawiają się już w okresie dzieciństwa i dojrzewania w odróżnieniu od grupy niedeficytowej, gdzie zauważalne nieprawidłowości są obserwowane, począwszy od okresu wczesnej dorosłości (Bucci i wsp. 2016).

Zespół deficytowy wiąże się także z dłuższym czasem trwania nieleczonej psychozy (*duration of untreated psychosis* – DUP) (Peralta i wsp. 2014), większym nasileniem objawów negatywnych i podobnym nasileniem objawów pozytywnych, jego przebieg i rokowanie w porównaniu z zespołem niedeficytowym są zdecydowanie mniej korzystne. U chorych z zespołem deficytowym rzadziej obserwuje się zachowania dysforyczne, wrogość, depresję, myśli samobójcze i nadużywanie substancji psychoaktywnych (Kirkpatrick i Galderisi 2008). W wielu badaniach obserwowano w tej grupie częstsze występowanie miękkich (*soft*) objawów neurologicznych oraz zaburzeń spontanicznych czynności ruchowych (Trotman i wsp. 2011), częściej i z większym nasileniem pojawiały się objawy zespołu parkinsonowskiego, dyskinezy i katatonii (Peralta i wsp. 2014), rzadziej niż w zespole niedeficytowym drżenie i sztywność (Telfer i wsp. 2011). Uwagę badaczy zwrócił fakt, iż cierpiący na zespół deficytowy pacjenci charakteryzowali się mniejszą świadomością swojej niesprawności, głównie w zakresie ruchów dyskinezy i zaburzeń poznawczych (Trotman i wsp. 2011).

Chorzy z zespołem deficytowym prezentują szeroki zakres zaburzeń poznawczych. Zwraca się uwagę na obserwowane nieprawidłowości w funkcjach związanych ze strukturami czołowo-ciemieniowymi (uwaga, funkcje wykonawcze, zaburzenia widzenia przestrzennego) (Yu i wsp. 2015) oraz funkcjach związanych z korą przedczołową (fluencja słowna, elastyczność poznawcza) (Casella i wsp. 2008). Mimo powyższych obserwacji związek między zaburzeniami poznawczymi a objawami deficytowymi nie jest do końca jasny (Harvey i wsp. 2006). Podobnie niejednoznaczne są wykładniki zaburzeń elektrofizjologicznych obserwowanych w zespole deficytowym. Nieprawidłowości w zakresie czasu reakcji wzrokowej, potencjałów wywołanych P50 oraz tzw. fali niezgodności wykazują zróżnicowany profil w podgrupach deficytowej i niedeficytowej (Mucci i wsp. 2007).

Badania neuroobrazowe w zespole deficytowym są stosunkowo nieliczne i obejmują ograniczoną liczbę pacjentów. Pierwsze, klasyczne obserwacje opierały się na badaniach

pośmiertnych, w których stwierdzono zwiększoną gęstość komórek śródmiaższowych istoty białej mózgu w grzbietowo-bocznej korze przedczołowej i ciemieniowej u osób ze schizofrenią deficytową w porównaniu z chorymi bez zespołu deficytowego i grupą kontrolną (Kirkpatrick i wsp. 2003). Badania z wykorzystaniem technik neuroobrazowych przyniosły niejednoznaczne wyniki. Volpe i wsp. (2012) obserwowali redukcję objętości grzbietowo-bocznej przedczołowej kory u pacjentów bez zespołu deficytowego. Galderisi i wsp. (2008) zwrócili uwagę na zaburzenia w obrębie struktur skroniowych. Chorzy z zespołem deficytowym cechowali się zmniejszoną objętością prawego płata skroniowego w porównaniu z chorymi bez zespołu deficytowego, którzy charakteryzowali się poszerzeniem komór bocznych. Obie podgrupy miały zredukowaną objętość grzbietowo-bocznej kory przedczołowej i płata skroniowego w porównaniu z grupą kontrolną. Obserwowane przez niektórych autorów nieprawidłowości w obrębie szlaków istoty białej, takich jak pęczek podłużny dolny, pęczek łukowaty lub pęczek haczykowaty, tłumaczyć mogą obserwowane w zespole deficytowym zaburzenia procesów emocjonalnych i funkcji społecznych (Kitis i wsp. 2012).

W zakresie istoty szarej obserwowano zmniejszenie objętości mózdzku u chorych z zespołem deficytowym (Lei i wsp. 2015), zmniejszenie objętości istoty szarej w zakręcie przedczołowym oraz górnym i środkowym skroniowym (Fisher i wsp. 2012), ścięczenie przedniej kory obręczy (Takayanagi i wsp. 2013), zmniejszenie objętości regionów związanych z emocjami (wyspa, jądro migdałowe), zachowaniami celowymi (skorupa, pole Brodmanna 6) oraz uwagą (przedklinek, górny zakręt skroniowy) (Casella i wsp. 2010), a także redukcję objętości jądra półleżącego (De Rossi i wsp. 2016).

W badaniach czynnościowych u chorych z zespołem deficytowym obserwowano zmniejszenie metabolizmu glukozy oraz zmniejszenie przepływu krwi w okolicach czołowych i ciemieniowych (Lahti i wsp. 2001), a także obniżoną aktywność grzbietowej części jądra ogoniastego podczas oczekiwania na nagrodę (Mucci i wsp. 2015).

Interesujące wyniki uzyskano, porównując wykładniki procesów zapalnych oraz tolerancję glukozy u pacjentów z zespołem deficytowym i zespołem niedeficytowym. Chorzy z zespołem deficytowym charakteryzowali się wyższym poziomem interleukiny 6 oraz białka C-reaktywnego. W porównaniu z grupą kontrolną chorzy na schizofrenię prezentowali zaburzenia tolerancji

glukozy, bardziej nasilone były one jednak u osób z grupy bez zespołu deficytowego (Garcia-Rizo i wsp. 2012; Kirkpatrick i wsp. 2009).

Wyniki badań nad efektami leczenia przeciwpsychotycznego w zespole deficytowym nie napawają optymizmem. W pracy podsumowującej efekty wcześniejszych badań Murphy i wsp. (2006) zwracają uwagę na nieskuteczność stosowania klozapiny. Nieco lepsze rezultaty uzyskano, stosując niskie dawki amisulprydu (Leuch i wsp. 2002). Dwie prace oceniały wpływ olanzapiny na objawy negatywne. W pierwszej obserwowano poprawę w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i pozapiramidowych w grupie niedeficytowej i pozapiramidowych w deficytowej, co sugerowało potencjalny wpływ olanzapiny głównie na objawy negatywne wtórne (Kopelowicz i wsp. 2000). W drugim badaniu obserwowano przewagę olanzapiny nad haloperidolem w terapii pierwotnych objawów negatywnych, ograniczeniem tej pracy był brak kontrolnej grupy niedeficytowej (Lindenmayer i wsp. 2007). Pojawiają się także pojedyncze doniesienia o skuteczności zotepiny (Möller i wsp. 2004) oraz augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego za pomocą substancji stymulujących receptor NMDA (glicyna, D-seryna, D-cyklo-seryna) (Buchanan i wsp. 2007), uzyskiwane wyniki nie są jednak jednoznacznie pozytywne.

Uporczywe objawy negatywne

Definicja zespołu deficytowego pozbawiona jednoznacznych kryteriów diagnostycznych utrudnia wykorzystanie tego konceptu w praktyce badawczej. W celu wyodrębnienia zdefiniowanych klinicznie grup pacjentów wprowadzono pojęcie nasilonych objawów negatywnych (*prominent negative symptoms*) oraz dominujących objawów negatywnych (*predominant negative symptoms*). Kryterium rozpoznania nasilonych objawów negatywnych jest stwierdzenie co najmniej trzech objawów deficytowych o nasileniu nie mniejszym niż umiarkowane lub co najmniej dwóch o nasileniu nie mniejszym niż umiarkowanie ciężkie w podskali objawów negatywnych PANSS (Kinon i wsp. 2006). Kryterium diagnostyczne dominujących objawów negatywnych jest znacznie szersze. Różni autorzy proponują, aby obejmowało ono konieczność stwierdzenia:

- obecności i nasilenia objawów negatywnych w podskali PANSS jak dla nasilonych objawów negatywnych oraz wyniku skali pozytywnej PANSS niższego niż 19 (Stauffer i wsp. 2012),
- wyniku podskali negatywnej PANSS o co najmniej 6 punktów wyższego od wyniku podskali pozytywnej (Olie i wsp. 2006),

- wyniku podskali negatywnej PANSS co najmniej 21 i co najmniej 1 punkt powyżej wyniku w podskali pozytywnej (Riedel i wsp. 2005).

W celu ujednoczenia kryteriów diagnostycznych Kirkpatrick i wsp. (2006) oraz Buchanan i wsp. (2007) zaproponowali wprowadzenie pojęcia uporczywych objawów negatywnych (*persistent negative symptoms* – PNS). Zaliczyli do nich objawy negatywne odporne na leczenie, ograniczające zdolność do normalnego funkcjonowania oraz obecne w okresach klinicznej stabilizacji. W praktyce o uporczywych objawach negatywnych możemy mówić, kiedy spełnione zostaną następujące kryteria:

- obecność objawów negatywnych o nasileniu co najmniej umiarkowanym stwierdzona na podstawie powszechnie uznanych i akceptowanych skal badawczych,
- zdefiniowany progowy poziom nasilenia objawów pozytywnych, depresji i objawów pozapiramidowych stwierdzonych na podstawie powszechnie uznanych i akceptowanych skal badawczych,
- obecność objawów negatywnych przez okres co najmniej 6 miesięcy.

Za skale diagnostyczne spełniające powyższe kryteria autorzy definicji przewlekłych objawów negatywnych uznali PANSS, *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS), *Negative Symptom Assessment Scale* (NSA), *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS) oraz *Clinical Assessment Inventory for Negative Symptoms* (CAINS). W celu potwierdzenia przewlekłości objawów negatywnych proponuje się powtarzanie oceny co 3–6 miesięcy. Istnieją rozbieżności między badaczami co do kryterium wspomnianej powyżej przewlekłości. Proponuje się obecność co najmniej jednego objawu negatywnego o nasileniu powyżej określonego progu w dwóch kolejnych ocenach (Galderisi i wsp. 2013b), obecność co najmniej dwóch objawów o nasileniu podprogowym lub utrzymywanie się tego samego objawu w dwóch kolejnych ocenach (Üçok i Ergül 2014).

Definicja uporczywych objawów negatywnych wymaga także ilościowej oceny najważniejszych czynników kształtujących wtórne objawy deficytowe. Objawy pozytywne oceniać należy za pomocą podskali PANSS, *Scale for Assessment of Positive Symptoms* (SAPS), lub podskali *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), nasilenie objawów pozytywnych nie może przekraczać łagodnego. W ocenie depresji przy zastosowaniu *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* za próg uznaje się wynik 6 (Üçok i Ergül 2014) lub 4 (Hovington i wsp. 2012), przy zastosowaniu podskali depresji BPRS wynik 6 lub mniej (Üçok i Ergül 2014).

Do oceny objawów pozapiramidowych proponuje się stosowanie *Simpson-Angus Extrapyramidal Rating Scale*, *Extrapyramidal Symptom Rating Scale* lub *St Hans Rating Scale*, za akceptowalny próg uznaje się brak lub co najwyżej łagodne nasilenie objawów.

Częstość występowania uporczywych objawów negatywnych wydaje się stosunkowo nieduża. Z uwagi na włączenie w granice zespołu wtórnych objawów negatywnych wydaje się ona przekraczać nieznacznie częstość występowania zespołu deficytowego szacowaną na 15–20% (Buchanan i wsp. 2007). Za czynnik ważny wpływający na nasilenie uporczywych objawów negatywnych uznaje się czas nieleczonej psychozy. Jego skrócenie, według niektórych badaczy, pozwala na znaczącą redukcję nasilenia objawów negatywnych w okresie pierwszych 5 lat choroby oraz podwojenie liczby remisji (z 15% na 31%) w okresie 10 lat (Larsen i wsp. 2011, Ten Velden Hegelstad i wsp. 2013). Istnieje także związek między uporczywymi objawami negatywnymi a złym przystosowaniem przedchorobowym, niższą jakością życia, gorszym funkcjonowaniem zawodowym oraz słabszym przestrzeganiem zaleceń leczniczych (Galderisi i wsp. 2013b; Üçok i Ergül 2014; Hovington i wsp. 2012).

Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych z uporczywymi objawami negatywnymi analizowano w czterech pracach badawczych. W dwóch nie stwierdzono różnic w porównaniu z osobami niespełniającymi kryteriów uporczywych objawów negatywnych (Galderisi i wsp. 2013b; Chang i wsp. 2011), w jednej obserwowano obniżenie sprawności funkcji wykonawczych i testów uwagi (Üçok i Ergül 2014), w kolejnej zaburzenia pamięci słownej najprawdopodobniej skorelowane z nasileniem alogii (Hovington i wsp. 2013).

W badaniach neuroobrazowych chorzy z uporczywymi objawami negatywnymi charakteryzowali się zmniejszeniem objętości istoty szarej w płacie skroniowym oraz istoty białej w płacie czołowym (Hovington i Lapage 2012). U chorych z pierwszym epizodem psychozy spełniających kryteria rozpoznania przewlekłych objawów negatywnych obserwowano ścieńczenie kory mózgowej w obrębie prawego zakrętu skroniowego górnego, prawego zakrętu przyhipokampowego i lewego zakrętu oczodołowego. Nieprawidłowości te wydają się mieć związek z obserwowanymi zaburzeniami funkcjonowania społecznego (Bodnar i wsp. 2014).

W funkcjonalnych badaniach neuroobrazowych obserwowano obniżenie metabolizmu glukozy w obrębie wzgórza i zakrętu obręczy

– w porównaniu z grupą kontrolną (Lubeiro i wsp. 2016).

Pacjenci z rozpoznaniem uporczywych objawów negatywnych w porównaniu z grupą niespełniającą takiego kryterium charakteryzowali się gorszym poziomem funkcjonowania po roku leczenia, większy deficyt cechował chorych z podgrupy ze zmniejszoną motywacją (anhedonia, awolicja, asocjalność) w porównaniu z podgrupą ze zmniejszoną ekspresyjnością (alogia i błędy afekt) (Galderisi i wsp. 2013b; Hovington i Lapage 2012; Galderisi i wsp. 2013a).

Podsumowanie

Pośród licznych wyzwań stojących przed współczesną psychiatrią objawy negatywne schizofrenii stanowią zapewne jedno z najważniejszych. Aktualne prace badawcze ogniskują się na czterech podstawowych obszarach: narzędziach diagnostycznych, klasyfikacji objawów negatywnych, patogenezie oraz metodach terapeutycznych. Mimo dużego zainteresowania badawczego tą tematyką i pojawiających się stale nowych publikacji, trudno uznać, iż zbliżamy się do rozwiązań, które w istotny sposób wpłyną na nasze możliwości pomocy chorym na schizofrenię.

Piśmiennictwo

- An der Heiden W, Leber A, Häfner H. Negative symptoms and their association with depressive symptoms in the long-term course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2016; 266: 387-396.
- Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry* 1989; 7(Suppl): 49-58.
- Bambole V, Shah N, Sonavane S, et al. Study of negative symptoms in first episode schizophrenia. *O J Psych* 2013; 3: 323-328.
- Bodnar M, Hovington CL, Buchy L, et al. Cortical thinning in temporo-parietal junction (TPJ) in non-affective first-episode of psychosis patients with persistent negative symptoms. *PLoS One* 2014; 9: e101372.
- Bucci P, Mucci A, Piegari G, et al. Characterization of pre-morbid functioning during childhood in patients with deficit vs. non-deficit schizophrenia and in their health siblings. *Schizophr Res* 2016; 174: 172-176.
- Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CON-SIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1593-1602.
- Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, et al. Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009; 35: 383-402.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull* 1985; 11: 440-452.
- Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578-583.
- Cascella NG, Fieldstone SC, Rao VA, et al. Gray-matter abnormalities in deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 120: 63-70.
- Cascella NG, Testa SM, Meyer SM, et al. Neuropsychological impairment in deficit vs. Non-deficit schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2008; 42: 930-937.
- Chang WC, Hui CL, Tang JY, et al. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr Res* 2011; 133: 22-28.
- Chong HY, Teoh SL, Wu D, et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr. Dis Treat* 2016; 12: 357-373.
- Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options. *Neuropsychiatr. Dis Treat* 2014; 10: 777-789.
- Crow TJ. The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophr Bull* 1985; 11: 471-485.
- De Rossi P, Dacquino C, Piras F, et al. Left nucleus accumbens atrophy in deficit schizophrenia: a preliminary study. *Psychiatry Res* 2016; 254: 48-55.
- Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, et al. Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull* 2006; 32: 396-400.
- Dollfus S, Germain-Robin S, Chabot B, et al. Family history and obstetric complications in deficit and non-deficit schizophrenia: preliminary results. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 270-272.
- Dollfus S, Langois S, Assouly-Besse F, et al. Depressive symptoms and negative symptoms during schizophrenia. *L'Encéphale* 1995; 21: 23-27.
- Fisher BA, Keller WR, Arango C, et al. Cortical structural abnormalities in deficit versus nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 136: 51-54.
- Galderisi S, Bucci P, Mucci A, et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: fokus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res* 2013a; 147: 157-162.
- Galderisi S, Mucci A, Bitter I, et al. Persistent Negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013b; 22: 196-204.
- Galderisi S, Quarantelli M, Volpe U, et al. Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008; 34: 393-401.
- Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, et al. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with non-affective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res* 2012; 198: 212-215.
- Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, et al. Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1705-1708.
- Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, et al. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 152-163.
- Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, et al. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006; 32: 250-258.
- Herbener ES, Harrow M. Longitudinal assessment of negative symptoms in schizophrenia/schizoaffective patients, other psychotic patients, and depressed patients. *Schizophr Bull* 2001; 27: 527-537.
- Hovington CL, Bodnar M, Joobar R, et al. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 2012; 12: 224.

30. Hovington CL, Bodnar M, Joober R, et al. Impairment in verbal memory observed in first episode psychosis patients with persistent negative symptoms. *Schizophr Res* 2013; 147: 223-229.
31. Hovington CL, Lapage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 53-69.
32. Ikemoto S, Yang C, Tan A. Basal Anglia circuit Loos, dopamine and motivation: a review and enquiry. *Behav Brain Res* 2015; 290: 17-31.
33. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics. *Psychopharmacology* 2006; 187: 222-228.
34. Kinon BJ, Noordsy DL, Liu-Seifert H, et al. Randomized, double-blind 6-month comparison of olanzapine and quetiapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with prominent negative symptoms and poor functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 453-461.
35. Kirkpatrick B. Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 3-7.
36. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, et al. Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993; 47: 47-56.
37. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD, et al. The Schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119-123.
38. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 165-171.
39. Kirkpatrick B, Fenton BS, Carpenter Jr WT, et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006; 32: 214-219.
40. Kirkpatrick B, Fernandez-Egea E, Garcia-Rizo C, et al. Differences in glucose tolerance between deficit and non-deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 107: 122-127.
41. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. *World Psychiatry* 2008; 7: 143-147.
42. Kirkpatrick B, Messias NC, Conley R, et al. Interstitial cells of the white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in deficit and nondeficit schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2003; 191: 563-567.
43. Kirkpatrick B, Mucci A, Galderisi S. Primary, Enduring Negative Symptoms: an update on research. *Schizophr Bull* 2017; 43: 730-736.
44. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms – A review of mechanism, assessment and treatment. *Schizophr Res* 2017; 186: 29-38.
45. Kitis O, Ozalay O, Zengig EB, et al. Reduced left uncinate fasciculus fractional anisotropy in deficit schizophrenia but not in non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 66: 34-43.
46. Kopelowicz A, Zarate R, Tripodis K, et al. Differential efficacy of olanzapine for deficit and nondeficit negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 987-993.
47. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, et al. Abnormal patterns of regional cerebral blood flow in schizophrenia with primary negative symptoms during an effortful auditory recognition task. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1798-1808.
48. Large M, Mullin K, Gupta P, et al. Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48: 418-432.
49. Larsen TK, Melle I, Auestad B, et al. Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychol Med* 2011; 41: 1461-1469.
50. Lei W, Deng W, Li M, et al. Gray matter volume alterations in first-episode drug-naïve patients with deficit and non-deficit schizophrenia. *Psychiatry Res* 2015; 234: 219-226.
51. Liemburg EJ, Kneegterin H, Klein HC, et al. Antipsychotic medication and prefrontal cortex activation: a review of neuroimaging findings. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 387-400.
52. Lindenmayer JP, Khan A, Iskander A, et al. A randomized controlled trial of olanzapine versus haloperidol in the treatment of primary negative symptoms and neurocognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 368-379.
53. Leuch S, Pitschel-Walz G, Engel RR, et al. Amisulpiride, an unusual „atypical” antipsychotics: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 180-190.
54. Lubeiro A, Rueda C, Hernández JA, et al. Identification of two clusters within schizophrenia with different structural, functional and clinical characteristics. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 64: 79-86.
55. Lyne J, Renwick L, O'Donoghue B, et al. Negative symptoms domain prevalence across diagnostics boundaries: the relevance of diagnostic Shift. *Psychiatry Res* 2015; 228: 347-354.
56. Malla AK, Norman RGM, Takhar J, et al. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192: 455-463.
57. Mäkinen J, Miettunen J, Isohani M, et al. Negative symptoms in schizophrenia – a review. *Nord J Psychiatry* 2008; 62: 334-341.
58. Miller DD. Atypical antipsychotics: Steep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6: 3-7.
59. Möller HI, Riedel M, Fischer W, et al. Zotepine versus placebo in the treatment of schizophrenic patients with stable primary negative symptoms: a randomized double-blind multicenter trial. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 270-278.
60. Mucci A, Dima D, Soricelli A, et al. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychol Med* 2015; 45: 1765-1778.
61. Mucci A, Galderisi S, Kirkpatrick B, et al. Double dissociation on N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 92: 252-261.
62. Mulholland C, Cooper S. The symptom of depression in schizophrenia and its management. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6: 169-177.
63. Murphy BP, Chung YC, Park TW, et al. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2006; 88: 5-25.
64. Olie JP, Spina E, Murray S, et al. Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 143-151.
65. Oshima I, Mino Y, Inomata Y. Effects of environmental deprivation on negative symptoms of schizophrenia: a Nationwide survey in Japan's psychiatric hospitals. *Psychiatry Res* 2005; 136: 163-171.
66. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, et al. Characterization of the deficit syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr Bull* 2014; 40: 214-224.

67. Radua J, Schmidt A, Borgwardt S, et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015; 1243-1251.
68. Riedel M, Muller N, Strassnig M, et al. Quetiapine Has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 432-437.
69. Rovai L, Maremmanni AGI, Pacini M, et al. Negative dimension in psychiatry. Amotivational syndrome as a paradigm of negative symptoms in substance abuse. *Riv Psychiatr* 2013; 48: 1-9.
70. Siris SG, Addington D, Azorin JM, et al. Depression in schizophrenia: recognition and management in the USA. *Schizophr Res* 2001; 47: 185-197.
71. Stauffer VL, Song G, Kinon BJ, Ascher-Svanum H, et al. Responses to antipsychotic therapy among patients with schizophrenia Or schizoaffective disorders and either predominant or prominent negative symptoms. *Schizophr Res* 2012; 134: 195-201.
72. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatry Res* 2013; 47: 783-790.
73. Takayanagi M, Wentz J, Takanayagi Y, et al. Reduced anterior cingulate Gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2013; 150: 484-490.
74. Telfer S, Shivashankar S, Krishnadas R, et al. Tardive dyskinesia and deficit schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 49: 357-362.
75. Ten Velden Hegelstad W, Haahr U, Larsen TK, et al. Early detection, early symptom progression and symptomatic remission after ten years in a first episode of psychosis study. *Schizophr Res* 2013; 143: 337-343.
76. Trotman HD, Kirkpatrick B, Compton MT. Impaired insight in patients with newly diagnosed nonaffective psychotic disorders with and without deficit features. *Schizophr Res* 2011; 126: 252-256.
77. Üçok A, Ergül C. Persistent negative symptoms after first episode schizophrenia: a 2-year follow-up study. *Schizophr Res* 2014; 158: 241-246.
78. Volpe U, Mucci A, Quarantelli M, et al. Dorsolateral prefrontal cortex volume in patients with deficit or nondeficit schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 37: 264-269.
79. Whitton AE, Treadway MT, Pizzagalli DA. Reward processing dysfunction in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28: 7-12.
80. Wing J, Brown G. Institutionalism and Schizophrenia. A Comparative Study of Three mental Hospitals 1960-1968. Cambridge U. Press, Oxford 1970.
81. Yu M, Tang X, Wang X, et al. Neurocognitive impairments in deficit and non-deficit schizophrenia and their relationship with symptom dimensions and Rother clinical variables. *PLoS One* 2015; 10: e0138357.