



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2013

**Update: Negativsymptome - Psychopathologie, Epidemiologie,
Pathophysiologie und Behandlungsoptionen**

Conradi, J ; Jäger, M ; Kaiser, S

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-91302>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Conradi, J; Jäger, M; Kaiser, S (2013). Update: Negativsymptome - Psychopathologie, Epidemiologie, Pathophysiologie und Behandlungsoptionen. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 164:77-84.

Update: Negativsymptome

Psychopathologie, Epidemiologie, Pathophysiologie und Behandlungsoptionen

Jan Conradi, Matthias Jäger, Stefan Kaiser

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich (PUK), Zürich, Switzerland

Funding / potential competing interests: Stefan Kaiser has received speaker honoraria from Roche. The other authors report no potential conflict of interest.

Summary

Update: Negative symptoms.

Psychopathology, epidemiology, pathophysiology and treatment options

The negative symptoms of schizophrenia include blunted affect, avolition, asociality, and anhedonia. These symptoms are back in the focus of research owing to their strong impact on the functional ability and quality of life of individuals with schizophrenia. Psychopathological research has led to a consensus about the relevant symptoms and their measurement. Neurocognitive research approaches mainly view negative symptoms as a dysfunction of goal-directed behaviour and pathophysiological processes in the underlying brain structures. Treatment with second generation antipsychotics as well as add-on drugs shows only moderate effect. Cognitive behavioural therapy approaches are promising, but there are only a few studies focusing on negative symptoms. This article provides an overview on the current state of research on the psychopathology, epidemiology, pathophysiology and treatment options of negative symptoms.

Key words: negative symptoms; schizophrenia; blunted affect; avolition; anhedonia; alogia; asociality

Einleitung

In den Originalarbeiten von E. Kraepelin über die Schizophrenie bzw. Dementia praecox wurden Negativsymptome als definierende Symptome der Erkrankung verstanden. So betrachtete Kraepelin eine Störung des Willens als spezifisch für die Schizophrenie: *«Die allgemeine Grundlage scheint eine Herabsetzung der Willensantriebe überhaupt zu sein, wie sie sich namentlich in der Willenlosigkeit der Endzustände zeigt, oft aber auch schon von Anfang an deutlich hervortritt. Die Kranken haben jeden eigenen Antrieb zum Handeln und zur Tätigkeit verloren, sitzen müßig herum, vernachlässigen ihre Obliegenheiten, obschon sie vielleicht noch im Stande sind, sich auf äussere Anregung hin in geordneter Weise zu beschäftigen»* [1]. Nach einer aktuellen Konsensusdefinition gehören zu den Negativsymptomen folgende Phänomene: Affektverflachung, Alogie, Asozialität, Avolition und Anhedonie (Abb. 1).

Korrespondenz:

PD Stefan Kaiser, MD
Klinik für Soziale Psychiatrie und Allgemeinpsychiatrie
Zürich West
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Lenggstrasse 31
CH-8032 Zürich
Switzerland
stefan.kaiser[at]puk.zh.ch

Der Fokus der Schizophrenie-Forschung verschob sich im Laufe des 20. Jahrhunderts zu den Positivsymptomen, sicher nicht zuletzt deshalb, da floride psychotische Symptome wie Wahnvorstellungen oder Halluzinationen prominenter in Erscheinung treten und damit leichter zu identifizieren sind. Ausserdem wurden diese Symptome mit Einführung der Antipsychotika (Chlorpromazin) in den 1950ern einer medikamentösen Behandlung zugänglich. Erst zu Beginn der 1980er Jahre erlangten die Negativsymptome wieder vermehrte Aufmerksamkeit [2, 3]. Der Begriff «Negativ-Symptomatik» wurde gewählt, da diese Symptome als Reduktion oder gar Absenz «normaler» Hirnfunktionen betrachtet werden. Dies führte zu der Hypothese, dass den Negativsymptomen grundsätzlich andere Pathomechanismen und Prozesse zugrunde liegen als den Positivsymptomen.

Ein wichtiger Grund für das neue Interesse an Negativsymptomen ist der konsistent belegte Zusammenhang mit fast allen patientenrelevanten Outcome-Parametern. Negativsymptome tragen massgeblich zu einem schlechteren Funktionsniveau in Bezug auf Arbeit und soziale Interaktion sowie allgemein zur Langzeitmorbidität von an Schizophrenie erkrankten Individuen bei [4, 5]. Im Unterschied zu früheren Annahmen führen Negativsymptome häufig auch zu subjektivem Leiden und schlechterer Lebensqualität [6, 7]. Gleichzeitig haben die aktuell verfügbaren medikamentösen und psychosozialen Behandlungsoptionen im besten Fall einen moderaten Einfluss auf die Negativsymptome [3, 8] (Abb. 1).

Psychopathologie

Definition

Mit der zu Beginn der 1980er Jahre eingeführten «Scale for the Assessment of Negative Symptoms» (SANS) [2] stand erstmals ein standardisiertes Erfassungsinstrument zur Verfügung. Die SANS besteht aus fünf Subskalen, die folgende Komponenten erfassen: Affektverflachung, Alogie, Avolition/Apathie, Anhedonie/Asozialität und Aufmerksamkeitsdefizite. Obwohl es eine starke Konvergenz mit aktuellen Konsensusdefinitionen gibt, müssen doch einige Neuerungen in der Definition von Negativsymptomen kurz diskutiert werden.

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass Negativsymptome und kognitive Defizite mittlerweile als voneinander klar zu trennende Symptomdimensionen aufgefasst

Abbildung 1 Überblick über die Negativsymptome und ihre Definitionen. Die einzelnen Dimensionen der Negativsymptome können unter den zwei Faktoren «Verminderte Expression» und «Apathie» subsumiert werden [14].

Affektverflachung	Verminderte Expression	Dysfunktionaler Affekt in Form einer verminderten Bandbreite der Emotionen in der Perzeption, Erfahrung und Expression
Alogie		Dysfunktionale Kommunikation in Form von Spracharmut mit geringerer Sprachproduktion und verminderter Differenziertheit der Sprache
Asozialität	Apathie	Dysfunktionale Sozialisation in Form von sozialem Rückzug, wenigen Freunden, wenig sexuellen Interessen
Avolition		Dysfunktionale Motivation, in Form von Reduktion ein zielgerichtetes Verhalten zu beginnen und/oder beizubehalten (Abulie)
Anhedonie		Verminderte Fähigkeit, Freude zu empfinden

werden, die untereinander einen nur moderaten Zusammenhang aufweisen [9]. Die von der SANS erfassten Aufmerksamkeitsdefizite wurden früher den Negativsymptomen zugeordnet, neuere Faktorenanalysen zeigen jedoch, dass die Störung der Aufmerksamkeit enger mit kognitiven Dysfunktionen als mit den Negativsymptomen assoziiert ist. In Querschnittstudien findet sich bei an Schizophrenie Erkrankten eine moderate negative Korrelation zwischen Negativsymptomen und der erbrachten Leistung bei diversen neuropsychologischen Testverfahren [10]. Auch wenn bezüglich Negativsymptomen und kognitiven Dysfunktionen eine Assoziation besteht, so sind Negativsymptome nur für einen geringen Anteil der Varianz (ca. 10%) kognitiver Beeinträchtigung verantwortlich [10, 11]. Eine Longitudinalstudie konnte keinen Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Negativsymptomatik und Veränderungen neurokognitiver Funktionen feststellen [12].

Obwohl die einzelnen Negativsymptome häufig gemeinsam auftreten, konnten neuere Untersuchungen eine multidimensionale Struktur aufzeigen [13]. Statistische Analysen

zur Strukturierung der Negativsymptome konnten zeigen, dass die einzelnen Komponenten unter zwei Hauptfaktoren subsumiert werden können [14]. Der erste Faktor kann als «verminderte Expression» mit den Merkmalen «Affektverflachung» und «Alogie» bezeichnet werden. Der zweite Hauptfaktor, «Apathie», umfasst die Merkmale «Avolition» und «Asozialität/Anhedonie» (Abb. 1). «Apathie» kann als Verlust von Motivation oder als quantitative Reduktion zielgerichteten Verhaltens definiert werden. Diese Differenzierung ist wichtig, weil den beiden Dimensionen möglicherweise auch unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen.

Als letzter wichtiger Aspekt ist zu betonen, dass mit der SANS und anderen frühen Skalen vor allem objektive Parameter von Patientenverhalten gemessen wurden. Das subjektive Erleben spielte dagegen nur eine untergeordnete Rolle. In neueren Konzeptualisierungen werden objektive und subjektive Parameter gleichermaßen für bedeutsam gehalten (Tab. 1).

Erfassungsinstrumente

Für die Erfassung von Negativsymptomen im klinischen Alltag und für Forschungszwecke steht mittlerweile eine ganze Reihe von Instrumenten zur Verfügung. Auch breitere Instrumente für die Erfassung von Symptomen der Schizophrenie wie die «Positive and Negative Syndrome Scale» (PANSS) [15] enthalten einen Abschnitt zu Negativsymptomen. Hierbei muss man jedoch kritisch anmerken, dass das Konstrukt nicht in seiner Breite erfasst wird und insbesondere keine Aussage über Subdimensionen (z.B. Avolition) getroffen werden kann. Für die spezifische Erfassung von Negativsymptomen ist die SANS auch weiterhin die am weitesten verbreitete Skala, die trotz der im vorigen Abschnitt genannten Einschränkungen eine umfassende Erhebung erlaubt.

Die beschriebenen Neuerungen in der Definition von Negativsymptomen wurden auf einer von den «National Institutes of Mental Health» organisierten Konsensus-Konferenz intensiv diskutiert. Letztlich wurde angeregt, ein neues Instrument zur Erfassung der Negativsymptome zu entwickeln [16]. Dieses sollte die im Konsensus festgelegten fünf Domänen (und eben nur diese) der Negativsymptomatik sensitiv erfassen und für Verlaufsbeurteilungen eingesetzt werden können. Hieraus entstanden zwei Skalen, die «Brief Negative Symptom Scale» (BNSS) [17] und das «Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms» [18]. Die «Brief Negative Symptom Scale» erfasst in 13 Unterpunkten die fünf festgelegten Domänen und wurde insbesondere im Hinblick auf klinische Studien entwickelt. Die Durchführung dauert etwa 15 Minuten. Eine psychometrische Evaluation konnte sehr gute Testwiederholungs- und Inter-Rater-Verlässlichkeit zeigen [19].

Weiterhin wird bei den neueren Untersuchungsinstrumenten die Anhedonie von Apathie/Avolition getrennt. Hierbei muss bemerkt werden, dass Anhedonie im eigentlichen Sinne als Hauptkomponente der Negativsymptomatik umstritten ist. Das Empfinden von Freude als Reaktion auf ein positives Ereignis war bei an Schizophrenie erkrankten Individuen in mehreren Studien im Vergleich zu den

Tabelle 1 Brief Negative Symptom Scale (Gegenstandspunkte der Bewertung): Selbsteinschätzung und Fremdeinschätzung (modifiziert nach [17]).

Anhedonie	<i>Intensität der Freude bei Aktivitäten</i>
	<i>Frequenz der Freude während Aktivitäten</i>
	<i>Intensität der erwarteten Freude bei kommenden Aktivitäten</i>
Distress	<i>Leid</i>
Asozialität	Verhalten
	<i>Eigene Erfahrung</i>
Avolition	Verhalten
	<i>Eigene Erfahrung</i>
Affektverflachung	Gesichtsausdruck
	Vokaler Ausdruck
	Expressive Gesten
Alogie	Quantität der Rede
	Differenziertheit der Spontansprache

Kontrollgruppen nicht vermindert [20–22]. Im Gegensatz hierzu scheint die Antizipation potentiell freudiger Erfahrungen beeinträchtigt.

Klassische Skalen wie die SANS bewerten eher das Vorhandensein potentiell positiver Erwartungen als die tatsächliche Fähigkeit zur Freude an positiven Ereignissen – sie messen also nicht Anhedonie im engeren Sinne. Dagegen wird dem inneren Erleben der Patienten in den neuen Skalen ein grösseres Gewicht gegeben. Dies betrifft ausser dem verminderten Erleben von Freude bei der Anhedonie insbesondere auch die Veränderung subjektiver Motivation bei der Avolition oder Apathie. Die vorgenannten Veränderungen spiegeln sich sowohl in der «Brief Negative Symptom Scale» als auch im «Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms» wider. Die «Brief Negative Symptom Scale» bietet den Vorteil, dass Selbst- und Fremdeinschätzung getrennt beurteilt werden. Eine deutsche Version wird von den Autoren dieses Artikels aktuell erstellt und validiert (Tab. 1).

Primäre versus sekundäre Negativsymptome

Einige Autoren haben den Unterschied zwischen primären Negativsymptomen der Schizophrenie und sekundären Negativsymptomen durch Depression, Medikamenten-Nebenwirkungen oder Deprivation infolge sozialer Isolation hervorgehoben [22–24]. Hierbei wurden primäre Negativsymptome als länger anhaltend und häufiger therapie-refraktär verstanden. Die Möglichkeit einer reliablen Differenzierung von primären und sekundären Negativsymptomen ist allerdings kritisch diskutiert worden [25, 26]. So gestaltet sich die Abgrenzung von Depression und Negativsymptomatik klinisch häufig als schwierig [27], da insbesondere psychomotorische Verlangsamung und Antriebsarmut bei beiden Syndromen vorliegen können. Hingegen ist über depressiven Affekt und Kognitionen sowie vegetative Störungen eher eine Differenzierung möglich. Die «Calgary Depression Scale» wird am häufigsten bei Patienten mit Schizophrenie eingesetzt und fokussiert entsprechend auf die letztgenannten Komponenten der Depression [28]. Ausgeprägte extrapyramidale Störungen sind zwar seit der Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation und vorsichtigeren Dosierungsrichtlinien seltener geworden. Man darf jedoch nicht unterschätzen, dass auch diskrete extrapyramidale Symptome für Negativsymptome gehalten werden können und daher bei der Diagnostik berücksichtigt werden sollten [29, 30]. Nicht zuletzt müssen auch alternative Ursachen für sozialen Rückzug und reduzierten Antrieb erwogen werden. Dies betrifft zum einen die Positivsymptome, gegen die die Patienten mit Rückzug und Reduktion von Aussenreizen reagieren können. Umgekehrt können die häufig wenig stimulierenden Umweltbedingungen der Patienten sekundär zu Negativsymptomen führen. Insgesamt wird deutlich, dass eine vollständige Differenzierung primärer und sekundärer Negativsymptome in der Regel schwierig sein wird.

Epidemiologie

Prävalenz der Negativsymptome bei Schizophrenie-Spektrum-Patienten

Insgesamt weisen die Befunde auf – zumindest phasenweise – klinisch relevante Negativsymptome bei einem hohen Anteil von Patienten mit schizophrenen Psychosen hin. Die genauen Prävalenzraten für Negativsymptome hängen allerdings stark von den verwendeten Erfassungsinstrumenten und Schwellenwerten ab. Wichtig ist, dass Negativsymptome in allen Stadien des Krankheitsverlaufes auftreten können. Bei einem ambulanten Patientenkollektiel mit durchschnittlich 15-jähriger Dauer einer Schizophrenie-Spektrum-Erkrankung fand sich eine Prävalenz der Negativsymptome von 58% [31]. Die Prävalenzen bei Patienten mit einer ersten psychotischen Episode werden in aktuellen Studien mit ähnlicher Häufigkeit angegeben [32, 33]. 70–87% der Patienten mit psychotischer Episode bei Schizophrenie-Spektrum-Diagnose zeigten zumindest ein moderates Negativsymptom, zumeist in Form von Avolition oder Asozialität [34].

Prävalenz bei Patienten mit hohem Psychose-Risiko

Bereits Personen mit einem erhöhten Psychose-Risiko («high-risk») zeigen eine hohe Prävalenz von Negativsymptomen. In einer Studie von Piskulic und Kollegen fand sich bei Patienten mit einem klinisch erhöhten Risiko für die Entwicklung von Psychosen bei 82% eine zumindest moderate Ausprägung von wenigstens einem Negativsymptom [35]. Bei Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr hatten 54% der Individuen dieser Gruppe Negativsymptome. Hierbei waren die Negativsymptome am stärksten ausgeprägt und persistent bei den Probanden, die im Verlauf eine Psychose entwickelten. Umgekehrt erwies sich die Ausprägung der Negativsymptome innerhalb der Ultra-high-risk-Gruppe als signifikanter Risikofaktor für die sogenannte Konversion, also den Übergang in eine manifeste Psychose.

Affektive Störungen

Negativsymptome wurden lange Zeit als spezifisch für schizophrene Psychosen angesehen [36]. Mittlerweile wurden Negativsymptome auch bei affektiven Störungen beschrieben. So lassen sich mit der SANS erfasste Symptome nicht nur bei Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie, sondern auch bei Patienten mit depressiven, bipolaren oder anderen psychischen Störungen nachweisen [32]. Diese Beobachtungen können nicht allein auf ein sekundäres Entstehen von Negativsymptomen aufgrund depressiver oder anderer Symptome zurückgeführt werden. So ist die Korrelation zwischen depressiven und negativen Symptomen allenfalls moderat [37]. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Negativsymptome bei Patienten mit affektiven Störungen nach ansonsten vollständiger Remission zu beobachten sind, wenn auch seltener als bei Patienten mit Schizophrenie [38, 39]. Diese Befunde sind möglicherweise am besten in einem dimensional Modell zu konzeptualisieren [40]. Demnach treten Negativsymptome am häufigs-

ten und am intensivsten bei Patienten mit Schizophrenie auf, unterscheiden sich letztlich aber nur graduell von solchen bei Personen mit erhöhtem Psychoserisiko oder Patienten mit affektiven Störungen.

Zusammenhang mit der Erwerbsfähigkeit

Der Erhalt einer Arbeitsstelle stellt für an Schizophrenie erkrankte Individuen eine sehr grosse Herausforderung dar. Schätzungen zufolge können 10–20% der Erkrankten ein Beschäftigungsverhältnis längerfristig nach Ersterkrankung weiterführen [41, 42]. Hierfür scheinen sowohl Apathie als auch verminderte Expression im Rahmen der Negativsymptomatik wichtige Faktoren zu sein [43]. Es besteht eine klare Assoziation zwischen dem Ausprägungsgrad an Negativsymptomen und der Arbeitsleistung [4]. Positivsymptome sind für die Arbeitsfähigkeit im Vergleich weniger bedeutsam. So hatten diese zumindest bei Teilnehmern an einem Berufs-Wiedereingliederungsprogramm keinen signifikanten Einfluss auf deren berufliche Entwicklung [4, 44].

Forschungsansätze zur Entstehung von Negativsymptomen

Neurokognitive Ansätze

Neurokognitive Forschungsansätze haben versucht, Negativsymptome durch eine Dysfunktion relevanter Hirnregionen für zielgerichtetes Verhalten zu erklären [45]. Hierzu gehören vor allem der für kognitive Kontrollfunktionen wichtige präfrontale Kortex und subkortikale Areale des Belohnungssystems.

Bereits seit den 1990er Jahren gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Negativsymptomen und einer verminderten Perfusion des präfrontalen Kortex in Ruhe und bei der Bearbeitung kognitiver Aufgaben [46–49]. Diese Befunde finden sich auch bei neueren Untersuchungen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie [50–52]. Funktionell spielt der laterale präfrontale Kortex eine entscheidende Rolle für die Repräsentation von Zielen und der Entwicklung von Plänen, um diese Ziele zu erreichen. Ein Dysfunktion dieser Prozesse wurde in der neurologischen Literatur auch als «kognitive Apathie» bezeichnet [53].

In den letzten Jahren hat die Untersuchung des Belohnungssystems bei Patienten mit Schizophrenie zunehmend an Bedeutung gewonnen, nicht zuletzt wegen der zentralen Bedeutung des Neurotransmitters Dopamin [54]. Patienten mit Negativsymptomen zeigen eine reduzierte Aktivierung des ventralen Striatums während der Erwartung einer Belohnung [55–57]. Diese wurde als eine Dysfunktion der neuronalen Basis des «wanting» – also des Wollens einer Belohnung – interpretiert. Dies könnte auf der Symptomebene wiederum zu einer reduzierten Motivation und Desinteresse führen.

Zusammenfassend gibt es also konvergente Hinweise auf eine Dysfunktion kritischer Hirnregionen für zielgerichtetes Verhalten bei Patienten mit Negativsymptomen. Eine Stö-

rung zielgerichteten Verhaltens könnte vor allem in Zusammenhang mit der Subdimension «Apathie» stehen. Umfassende Konzepte zur Erklärung der Subdimension «reduzierter Ausdruck» liegen dagegen noch nicht vor.

Einige Studien weisen darauf hin, dass Patienten mit Negativsymptomen bei der Erkennung von Emotionen besonders beeinträchtigt sind [58, 59]. Dies könnte dann durch fehlende Resonanz auch die eigene Ausdrucksfähigkeit der Patienten beeinträchtigen. Bisher ist allerdings unklar, ob es sich um einen spezifischen Zusammenhang handelt, insbesondere da in den genannten Untersuchungen die Dimension «reduzierter Ausdruck» nicht getrennt von anderen Negativsymptomen untersucht wurde. Eine solche spezifische Erfassung der Subdimensionen reduzierter Ausdruck und Apathie erscheint für weitere Forschung zu neurokognitiven Modellen unabdingbar.

In Bezug auf Fortschritte in der medikamentösen Behandlung erscheint die Verknüpfung mit Tiermodellen wichtig. Für diese gibt es trotz den offensichtlichen Schwierigkeiten bezüglich der Übertragbarkeit einige interessante Ansätze [60].

Genetik

Interessanterweise scheint nicht nur das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, genetisch beeinflusst zu sein, vielmehr gibt es Hinweise, dass dies auch für die Ausprägung von Symptomedimensionen zutreffen könnte [61]. Im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien wurden genetische Polymorphismen mit den klinischen Dimensionen der Negativsymptome in Verbindung gebracht [62], polygenetische Signale scheinen mit Faktoren für Desorganisation und Negativsymptome zu korrelieren [62]. Ein Polymorphismus der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) – einem Enzym des zerebralen Dopaminstoffwechsels – wird mit einer stärkeren Ausprägung von Negativsymptomen assoziiert [63, 64].

Psychologische Ansätze

Psychologische Forschungsansätze zu Negativsymptomen sind in jüngerer Zeit vor allem durch die Arbeitsgruppe um Aaron Beck stimuliert worden, die Konzepte kognitiver Verzerrungen nun auch auf Negativsymptome übertragen [65]. Sie nehmen in ihrem kognitiven Modell an, dass dysfunktionale Überzeugungen wie negative Leistungserwartungen (z.B. die Annahme: «Wenn man nichts gut macht, gibt es keinen Sinn, überhaupt etwas zu tun») Hauptfaktoren für die Entwicklung und Aufrechterhaltung von Negativsymptomen sind. Negativsymptome werden als maladaptive Strategien angesehen, um Individuen vor dem Schmerz und der Ablehnung zu schützen, die sie bei der Ausübung von konstruktiven Aktivitäten erwarten [66]. In empirischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass das Ausmass negativer Erwartungen an die eigene Leistungsfähigkeit mit dem Schweregrad der Negativsymptomatik bei Patienten mit chronischer Schizophrenie korreliert ist [65]. Perivoliotis und Kollegen zeigten, dass Individuen der sogenannten Hochrisiko-Gruppe (ultra high risk) in einem grösseren Ausmass negative Leistungserwartungen hatten als eine Kontrollgruppe, und dass diese Überzeugung

mit dem Schweregrad der Negativsymptome assoziiert war, nicht jedoch mit dem Vorhandensein von Positivsymptomen oder depressiven Symptomen [67, 68].

Therapie

Grundsätzliche Überlegungen

Es besteht aktuell kaum ein Konsens über die Behandlung von Negativsymptomen, und die gängigen Leitlinien fassen sich diesbezüglich sehr kurz (DGPPN [69], NICE [70]). Grundsätzlich ergibt sich eine Behandlungsbedürftigkeit bei persistenten Negativsymptomen, die zu einer funktionellen Beeinträchtigung oder einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Obwohl die Abgrenzung von primären und sekundären Negativsymptomen – wie oben beschrieben – schwierig ist, sollten die entsprechenden Faktoren erfasst und in der Behandlung berücksichtigt werden [24]. Depressive und psychotische Symptome sollten entsprechend behandelt werden. Bei extrapyramidalen Symptomen sollte die Pharmakotherapie angepasst werden. Nicht zuletzt sollten ungünstige Umweltbedingungen wo möglich modifiziert werden. Im Folgenden werden biologische und psychosoziale Therapieansätze diskutiert, die in randomisierten kontrollierten Studien in Bezug auf Negativsymptome untersucht worden sind.

Medikamentöse Therapie mit Antipsychotika

Trotz der inzwischen hohen Anzahl verfügbarer Medikamente zur Behandlung der Schizophrenie konnte bislang keine ausreichende medikamentöse Beeinflussung von Negativsymptomen nachgewiesen werden [3, 71]. Die medikamentöse Behandelbarkeit der Negativsymptomatik durch Antipsychotika der zweiten Generation ist nach aktueller Studienlage als bestenfalls moderat anzusehen. In einigen Studien zeigte die Gabe von Clozapin bei therapierefraktären Patienten im Vergleich zu Haloperidol auch einen statistisch signifikanten Effekt bezüglich der Besserung der Negativsymptomatik [72]. Allerdings wurde dieser Effekt von einigen Autoren als sekundär zur Verbesserung von Positivsymptomen oder extrapyramidalen Nebenwirkungen angesehen [73]. Die Ergebnisse von Studien mit für primäre Negativsymptome selektierten Patienten sind dagegen heterogen [74, 75]. Für Olanzapin existieren ebenso Wirkhinweise, aber auch widersprüchliche Befunde [73, 76, 77]. Für Amisulprid wurde in mehreren Studien eine moderate Effektstärke in der Verbesserung der Negativsymptomatik gefunden. Hierbei wurden vergleichsweise niedrige Dosierungen von Amisulprid zwischen 50 und maximal 300 mg/d verwendet. Eine Vergleichsstudie mit Olanzapin konnte jedoch keinen robusten Effekt für Amisulprid auf Negativsymptome finden [78]. Für den partiellen Dopamin-Agonisten Aripiprazol gibt es Hinweise auf einen positiven Effekt in Monotherapie und Kombination mit Clozapin, wobei allerdings die Studienlage nicht konsistent ist [79, 80].

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass durch die Vergleichsstudien und Metaanalysen der letzten Jahre der klinische Eindruck bestätigt wird, dass atypische Anti-

psychotika einen etwa vergleichbaren, geringen direkten Effekt auf Negativsymptome haben. Es gibt Hinweise auf einen Vorteil gegenüber Antipsychotika der ersten Generation, welcher jedoch nicht mit Sicherheit belegt ist. Hinsichtlich einer differentiellen Wirksamkeit kann man kein Antipsychotikum als Mittel der ersten Wahl bezeichnen. Die gegenwärtige Studienlage weist einen positiven Effekt am ehesten bei den Atypika Amisulprid, Aripiprazol und Olanzapin nach. Eine Rolle für Clozapin ergibt sich aus der Studienlage vor allem bei Verdacht auf sekundäre Negativsymptome, insbesondere bei persistierenden Positivsymptomen. Insgesamt besteht ein dringender Bedarf für Studien, die gezielt Patienten mit prädominanten Negativsymptomen einschliessen.

Ergänzende medikamentöse Strategien

Die wohl am häufigsten verwendete Therapiestrategie ist die zusätzliche Gabe von Antidepressiva. Eine aktuelle Metaanalyse legt einen Nutzen von Antidepressiva als Komedikation zur bestehenden Gabe von Antipsychotika nahe [81]. Hierbei wurde der Effekt unterschiedlicher SSRI anhand der Symptomausprägung (gemessen mit der PANSS, SANS oder einer äquivalenten Skala) bei chronisch schizophrenen Patienten Placebo-kontrolliert untersucht. Aufgrund des Studiendesigns blieb jedoch die Frage offen, ob die gemessenen Verbesserungen nun aus einer Minderung komorbider depressiver Symptome oder von Negativsymptomen im engeren Sinne resultieren. Angemerkt werden muss hier auch, dass das Risiko der Entwicklung von Nebenwirkungen bei dieser Kombinationsgabe grösser ist und neben erhöhten Therapiekosten möglicherweise auch eine Abnahme der Medikamenten-Adherence resultieren kann.

Es wurden eine Reihe anderer Alternativen überprüft, für die allerdings keine ausreichende Evidenz vorliegt. Ein Ansatz ist der Einsatz von Modafinil und seines (R-)Enantiomers Armodafinil, als deren Wirkmechanismus eine Aktivitätszunahme katecholaminerger Signaltransduktion angenommen wird. Der in Fallstudien sowie kleinen Gruppenstudien gefundene Effekt einer Verbesserung der Kognition in einzelnen Domänen konnte in grösseren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien jedoch nicht nachgewiesen werden [82]. Weitere Substanzen mit initial vielversprechenden Befunden sind das tetrazyklische Antibiotikum Monocyclin, der Nikotinrezeptor-Agonist DMXB-A sowie Hemmer des Glycin-Transporters [83, 84]. Diese Befunde konnten allerdings bisher nicht repliziert werden.

Insgesamt kann man hinsichtlich alternativer medikamentöser Strategien festhalten, dass bei einem möglichen depressiven Syndrom ein Therapieversuch mit einem Antidepressivum als sinnvolle Behandlungsoption erscheint. Andere alternative Therapiestrategien sind bisher noch nicht ausreichend untersucht, wobei eine Reihe anderer Behandlungsansätze aktuell Gegenstand klinischer Studien ist.

Transkranielle Magnetstimulation

Repetitive, transkranielle Magnetstimulation (TMS) wurde im Rahmen von Studien in den vergangenen Jahren bei

einer Vielzahl psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. In einer Metaanalyse zeigte sich für die repetitive Stimulation des präfrontalen Kortex (DLPFC), verglichen mit einer Scheinstimulation, ein signifikanter Effekt [85]. Die definierte, hochfrequente Stimulation mit 10 Hertz sowie die Applikation über einen längeren Zeitraum scheinen hierbei wirkungsvoller zu sein. Bei hochfrequenter Stimulation wird eine erhöhte kortikale Erregbarkeit und hierdurch erhöhte Aktivität im DLPFC angenommen. Weiterhin wird die Induktion mesolimbischer und mesostriataler Dopamin-freisetzung diskutiert [86]. Jedoch existiert bislang nur eine geringe Anzahl von Studien mit heterogenen Ergebnissen, und bezüglich der Einsatzmodalitäten herrscht bis anhin kein etablierter Konsens.

Psychotherapie

Seit einiger Zeit hat sich die kognitive Verhaltenstherapie in der Behandlung von Patienten mit Schizophrenien etabliert. Neuere Studien aus England zeigten trotz Fokussierung auf Positivsymptome einen günstigen Effekt auf Negativsymptome sowohl während der Studie als auch im Langzeitverlauf bis zu fünf Jahren nach Studienende [87]. Eine multizentrische prospektive Studie – TONES (Treatment Of Negative Symptoms) – verglich die kognitive Verhaltenstherapie mit kognitiver Remediation bezüglich der Verbesserung der Negativsymptomatik bei an Schizophrenie Erkrankten anhand der PANSS [88]. Hierbei zeigte sich durch beide Therapieformen eine moderate Verbesserung, jedoch kein signifikanter Vorteil der kognitiven Verhaltenstherapie. Kürzlich wurde von der Arbeitsgruppe um Beck eine Studie zur kognitiven Therapie bei Patienten mit niedrigem Funktionsniveau vorgestellt. Hier konnte ein Vorteil gegenüber der Standardbehandlung (Medikation und Supportive Therapie) sowohl für die Apathie als auch für das Funktionsniveau gezeigt werden [89].

Insgesamt zeigt sich in diesen Untersuchungen ein Vorteil durch die Hinzunahme von kognitiver Verhaltenstherapie im Vergleich zur reinen Standardtherapie. Durch das Fehlen einer aktiven Kontrollgruppe in den meisten Studien ist davon auszugehen, dass unspezifische Effekte – zum Beispiel durch Therapeutenkontakt – eine Rolle spielen. Angesichts der erheblichen Funktionsbeeinträchtigung durch häufig therapierefraktäre Negativsymptome sind allerdings auch unspezifische Effekte willkommen. Kosten-Nutzen-Analysen liegen bisher noch nicht vor.

Ein anderer Ansatz umfasst Training der Erkennung von Emotionen und Affekten, mit dem Ziel einer Verbesserung sozialer Fähigkeiten und möglicherweise des eigenen Ausdruckvermögens. Neben einer Verbesserung der Affekterkennung gibt es Hinweise auf eine Verbesserung der Negativsymptome im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Standard-Ergotherapie [90]. Das Training sozialer Kompetenzen zur Reduktion von Negativsymptomatik weist moderate Effektstärken auf und wird daher zusätzlich zu kognitiv verhaltenstherapeutischen Interventionen empfohlen [91]. Daneben gibt es interessante Ansätze zur Verbesserung von Negativsymptomen durch Musik- und Kunsttherapie [92–94], wobei hier sicherlich weitere Untersuchungen erforderlich sind.

Für psychodynamisch orientierte Therapien, reine Psychoedukation, supportive Therapie sowie Adherence-Therapie liegen keine ausreichenden oder negative Daten für die Beeinflussung von Negativsymptomatik bzw. allgemeine Symptomreduktion vor, so dass die NICE-Leitlinie keine oder eine negative Empfehlung für diese Interventionen enthält [70].

Rehabilitation und Versorgungsstrukturen

In der klinischen Praxis spielt die psychiatrische Rehabilitation eine zentrale Rolle in Bezug auf Negativsymptome. Die psychiatrische Rehabilitation ist eher auf die Kompensation vorhandener Symptome fokussiert, aber auch auf die Verbesserung der Symptomatik im engeren Sinne [95]. Der Einschluss in breitere Rehabilitationsprogramme wird allgemein als «good clinical practice» gesehen, wobei kontrollierte Studien hier dringend notwendig wären [69]. Ein wichtiges Element der Rehabilitation ist der Einbezug der Familie, der neben einem positiven Effekt für Rückfallprophylaxe und Alltagsfunktion auch zu einer Verbesserung von Negativsymptomen führt [96].

In Bezug auf eine Verbesserung von Negativsymptomen ist die Arbeitsrehabilitation von besonderem Interesse. So gibt es einige Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass Arbeit an sich günstige Auswirkungen auf Negativsymptome hat [97, 98]. Studien zur Arbeitsrehabilitation zeigen häufig auch eine Verbesserung auf der klinischen Ebene, insbesondere bei den Negativsymptomen [99, 100]. Nachdem initiale Studien auch auf der Symptomebene einen Vorteil für den Ansatz des «supported employment» gegenüber geschützter Arbeit zeigten, konnten in späteren Studien keine Unterschiede zwischen unterschiedlichen Ansätzen der Arbeitsrehabilitation gezeigt werden [101]. Auch wenn dies ein Hinweis auf eher unspezifische Effekte sein könnte, sollte Arbeitsrehabilitation – wenn möglich – für Patienten mit Negativsymptomen angeboten werden.

Grundvoraussetzung einer erfolgreichen Behandlung von Negativsymptomen ist in jedem Fall, dass auch Patienten mit reduzierter Motivation überhaupt Zugang zu entsprechenden Angeboten haben. Insofern erscheinen für diese Patienten zum Beispiel Versorgungsansätze mit mobilen multiprofessionellen Teams sinnvoll, allenfalls auch mit einem aufsuchenden bzw. nachgehenden Ansatz («assertive community treatment»). Ein derartig intensives Case-Management hat sich in randomisiert kontrollierten Studien als effektiv für die Aufrechterhaltung der Behandlungskontinuität und Adherence sowie den Krankheitsverlauf erwiesen und kann daher zur Implementierung empfohlen werden [102].

Fazit

Die Negativsymptome stellen auch weiter ein zentrales Problem in der Behandlung von Patienten mit schizophrenen Psychosen dar, für das die bisher verfügbaren Therapiemöglichkeiten unzureichend sind. Dies hat zu einer erheblichen Intensivierung der Forschungsbemühungen in den letzten Jahren geführt. Diese Entwicklung hat zu einer Konsens-

bildung bezüglich der Psychopathologie und deren Erfassung beigetragen. Die Psychopathologie stellt auch die Grundlage für die Entwicklung neurokognitiver Modelle dar. Neurokognitive Forschungsansätze konnten zeigen, dass Negativsymptome durch Dysfunktion des präfrontalen Kortex sowie subkortikaler Areale des Belohnungssystems zu erklären sind. Das wachsende Wissen um die neurobiologischen Grundlagen dieser Dysfunktionen erscheint essentiell für die Entwicklung neuer medikamentöser Strategien. Für die psychologischen Therapieansätze ist eine Weiterentwicklung symptomspezifischer Behandlungsverfahren von Bedeutung. Für eine suffiziente Erreichbarkeit von Patienten mit ausgeprägten Negativsymptomen und Adherence-Problemen sind geeignete Versorgungsmodelle grundlegend. Insgesamt zeigen sich eine Reihe positiver Entwicklungen sowohl in der Grundlagen- als auch in der Therapieforschung, die uns hoffen lassen, dass wir beim nächsten Update zum Thema deutlich mehr über effektive Behandlungsstrategien berichten können.

Literatur

- Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte. 6. Auflage ed. Leipzig: J.A. Barth-Verlag; 1899.
- Andreasen NC. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(7):784–8.
- Stahl SM, Buckley PF. Negative symptoms of schizophrenia: a problem that will not go away. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(1):4–11.
- Erickson M, Jaafari N, Lysaker P. Insight and negative symptoms as predictors of functioning in a work setting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2011;189(2):161–5.
- Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirolda D, Berardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res*. 2012;137(1–3):147–50.
- Rocca P, Montemagni C, Castagna F, Giugiaro M, Scalese M, Bogetto F. Relative contribution of antipsychotics, negative symptoms and executive functions to social functioning in stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33(2):373–9.
- Hunter R, Barry S. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *Eur Psychiatry*. 2012;27(6):432–6.
- Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res*. 2006;88(1–3):5–25.
- Dominguez Mde G, Viechtbauer W, Simons CJ, van Os J, Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull*. 2009;135(1):157–71.
- Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull*. 2006;32(2):250–8.
- Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res*. 2000;44(1):47–56.
- Bell MD, Mishara AL. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophr Res*. 2006;81(1):17–27.
- Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):238–45.
- Messinger JW, Treméau F, Antonius D, Mendelsohn E, Prudent V, Stanford AD, et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(1):161–8.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–76.
- Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Jr., Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214–9.
- Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fischer BA, Daniel DG, Cienfuegos A, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300–5.
- Forbes C, Blanchard JJ, Bennett M, Horan WP, Kring A, Gur R. Initial development and preliminary validation of a new negative symptom measure: the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res*. 2010;124(1–3):36–42.
- Horan WP, Green MF, Kring AM, Nuechterlein KH. Does anhedonia in schizophrenia reflect faulty memory for subjectively experienced emotions? *J Abnorm Psychol*. 2006;115(3):496–508.
- Kring AM, Kerr SL, Smith DA, Neale JM. Flat affect in schizophrenia does not reflect diminished subjective experience of emotion. *J Abnorm Psychol*. 1993;102(4):507–17.
- Mathews JR, Barch DM. Episodic memory for emotional and non-emotional words in individuals with anhedonia. *Psychiatry Res*. 2006;143(2–3):121–33.
- Carpenter WT, Jr., Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):440–52.
- Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry*. 1999;156(3):406–11.
- Moller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007;22(6):380–6.
- Flaum M, Andreasen N. The reliability of distinguishing primary versus secondary negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 1995;36(6):421–7.
- Peralta V, Cuesta MJ. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders. *Schizophr Res*. 1999;38(1):13–26.
- Kulhara P, Avasthi A, Chadda R, Chandiramani K, Mattoo SK, Kota SK, et al. Negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:207–11.
- Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*. 1990;3(4):247–51.
- Schooler NR. Deficit symptoms in schizophrenia: negative symptoms versus neuroleptic-induced deficits. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1994;380:21–6.
- Artaloytia JF, Arango C, Lahti A, Sanz J, Pascual A, Cubero P, et al. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. 2006;163(3):488–93.
- Bobes J, Arango C, Garcia-Garcia M, Rejas J. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(3):280–6.
- Lyne J, O'Donoghue B, Owens E, Renwick L, Madigan K, Kinsella A, et al. Prevalence of item level negative symptoms in first episode psychosis diagnoses. *Schizophr Res*. 2012;135(1–3):128–33.
- Galderisi S, Mucci A, Bitter I, Libiger J, Bucci P, Wolfgang Fleischhacker W, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012.
- Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Lam MM, Chan SK, et al. Persistent negative symptoms in first-episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2011;133(1–3):22–8.
- Piskulic D, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Res*. 2012;196(2–3):220–4.
- Tandon R, Greden JF. Negative symptoms of schizophrenia: the need for conceptual clarity. *Biol Psychiatry*. 1991;30(4):321–5.
- Galyner II, Cohen LJ, Cai J. Negative symptoms in patients with major depressive disorder: a preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000;13(3):171–6.
- Gerbaldo H, Georgi K, Pieschl D. The deficit syndrome in first-admission patients with psychotic and non-psychotic disorders. *Eur Psychiatry*. 1997;12(2):53–7.
- Bottlender R, Sato T, Groll C, Jager M, Kunze I, Moller HJ. Negative symptoms in depressed and schizophrenic patients: how do they differ? *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):954–8.
- Kaiser S, Heekeren K, Simon JJ. The negative symptoms of schizophrenia: category or continuum? *Psychopathology*. 2011;44(6):345–53.
- Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment – a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(5):337–49.
- Thornicroft G, Tansella M, Becker T, Knapp M, Leese M, Schene A, et al. The personal impact of schizophrenia in Europe. *Schizophr Res*. 2004;69(2–3):125–32.
- Leifker FR, Bowie CR, Harvey PD. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophr Res*. 2009;115(1):82–7.
- McGurk SR, Mueser KT. Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophr Res*. 2004;70(2–3):147–73.
- Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull*. 2010;36(5):919–34.
- Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Weiler MA, Tamminga CA, Carpenter WT, Jr. Abnormal patterns of regional cerebral blood flow in schizophrenia with primary negative symptoms during an effortful auditory recognition task. *Am J Psychiatry*. 2001;158(11):1797–808.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. *J R Soc Med*. 1992;85(4):224–7.
- Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry*. 2002;159(2):227–37.
- Tamminga CA, Thaker GK, Buchanan R, Kirkpatrick B, Alphas LD, Chase TN, et al. Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(7):522–30.

- 50 Goghari VM. Executive functioning-related brain abnormalities associated with the genetic liability for schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Psychol Med.* 2010;1–14.
- 51 Sanz JH, Karlsogdt KH, Bearden CE, van Erp TG, Nandy RR, Ventura J, et al. Symptomatic and functional correlates of regional brain physiology during working memory processing in patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2009;173(3):177–82.
- 52 Wolf DH, Turetsky BI, Loughhead J, Elliott MA, Pratiwadi R, Gur RE, et al. Auditory Oddball fMRI in Schizophrenia: Association of Negative Symptoms with Regional Hypoactivation to Novel Distractors. *Brain Imaging Behav.* 2008;2(2):132–45.
- 53 Dubois B, Levy R. Cognition, behavior and the frontal lobes. *Int Psychogeriatr.* 2004;16(4):379–87.
- 54 Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull.* 2010;36(3):472–85.
- 55 Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, Wustenberg T, Villringer A, Knutson B, et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage.* 2006;29(2):409–16.
- 56 Simon JJ, Biller A, Walthers S, Roesch-Ely D, Stippich C, Weisbrod M, et al. Neural correlates of reward processing in schizophrenia—relationship to apathy and depression. *Schizophr Res.* 2010;118(1–3):154–61.
- 57 Waltz JA, Schweitzer JB, Ross TJ, Kurup PK, Salmeron BJ, Rose EJ, et al. Abnormal responses to monetary outcomes in cortex, but not in the basal ganglia, in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(12):2427–39.
- 58 Martin F, Baudouin JY, Tiberghien G, Franck N. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2005;134(1):43–53.
- 59 Gur RE, Kohler CG, Ragland JD, Siegel SJ, Lesko K, Bilker WB, et al. Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neuro-cognitive measures. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):279–87.
- 60 Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci.* 2012;35(1):68–77.
- 61 DeRosse P, Lencz T, Burdick KE, Siris SG, Kane JM, Malhotra AK. The genetics of symptom-based phenotypes: toward a molecular classification of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1047–53.
- 62 Fanous AH, Zhou B, Aggen SH, Bergen SE, Amdur RL, Duan J, et al. Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: polygenic effect on disorganized symptoms. *Am J Psychiatry.* 2012;169(12):1309–17.
- 63 Pelayo-Teran JM, Perez-Iglesias R, Vazquez-Bourgon J, Mata I, Carrasco-Marin E, Vazquez-Barquero JL, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and negative symptoms after acute antipsychotic treatment in first-episode non-affective psychosis. *Psychiatry Res.* 2011;185(1–2):286–9.
- 64 Schneider M, Van der Linden M, Glaser B, Rizzi E, Dahoun SP, Hinard C, et al. Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res.* 2012;196(2–3):277–84.
- 65 Grant PM, Beck AT. Defeatist beliefs as a mediator of cognitive impairment, negative symptoms, and functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009;35(4):798–806.
- 66 Rector NA, Beck AT, Stolar N. The negative symptoms of schizophrenia: a cognitive perspective. *Can J Psychiatry.* 2005;50(5):247–57.
- 67 Perivoliotis D, Morrison AP, Grant PM, French P, Beck AT. Negative performance beliefs and negative symptoms in individuals at ultra-high risk of psychosis: a preliminary study. *Psychopathology.* 2009;42(6):375–9.
- 68 Rector NA. Dysfunctional Attitudes and Symptom Expression in Schizophrenia: Differential Associations With Paranoid Delusions and Negative Symptoms. *J Cogn Psychother.* 2004;18(2):11.
- 69 DGPPN. S3-Behandlungsleitlinien Schizophrenie der DGPPN. DGPPN (ed.). Darmstadt: Steinkopff; 2005.
- 70 National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence (ed.). Leicester, UK: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2009.
- 71 Erhart SM, Marder SR, Carpenter WT. Treatment of schizophrenia negative symptoms: future prospects. *Schizophr Bull.* 2006;32(2):234–7.
- 72 Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, et al. Olanzapine in refractory schizophrenia after failure of typical or atypical antipsychotic treatment: an open-label switch study. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):931–5.
- 73 Rosenheck R, Dunn L, Peszke M, Cramer J, Xu W, Thomas J, et al. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(1):88–93.
- 74 Breier A, Buchanan RW, Kirkpatrick B, Davis OR, Irish D, Summerfelt A, et al. Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1994;151(1):20–6.
- 75 Buchanan RW, Breier A, Kirkpatrick B, Ball P, Carpenter WT, Jr. Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry.* 1998;155(6):751–60.
- 76 Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry.* 1997;154(4):466–74.
- 77 Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(2):93–100.
- 78 Lecrubier Y, Quintin P, Bouhassira M, Perrin E, Lancrenon S. The treatment of negative symptoms and deficit states of chronic schizophrenia: olanzapine compared to amisulpride and placebo in a 6-month double-blind controlled clinical trial. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;114(5):319–27.
- 79 de Oliveira IR, Elkis H, Gattaz WF, Chaves AC, de Sena EP, de Matos ESFG, et al. Aripiprazole for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an open-label, randomized, study versus haloperidol. *CNS spectrums.* 2009;14(2):93–102.
- 80 Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008;69(5):720–31.
- 81 Singh SP, Singh V, Kar N, Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2010;197(3):174–9.
- 82 Kane JM, Yang R, Youakim JM. Adjunctive armodafinil for negative symptoms in adults with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res.* 2012;135(1–3):116–22.
- 83 Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P, et al. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol.* 2012;26(9):1185–93.
- 84 Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2008;165(8):1040–7.
- 85 Dlabac-de Lange JJ, Knegeting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(4):411–8.
- 86 Peinemann A, Reimer B, Loer C, Quartarone A, Munchau A, Conrad B, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(7):1519–26.
- 87 Turkington D, Sensky T, Scott J, Barnes TR, Nur U, Siddle R, et al. A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for persistent symptoms in schizophrenia: a five-year follow-up. *Schizophr Res.* 2008;98(1–3):1–7.
- 88 Klingberg S, Wolwer W, Engel C, Wittorf A, Herrlich J, Meisner C, et al. Negative symptoms of schizophrenia as primary target of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study. *Schizophr Bull.* 2011;37(Suppl 2):S98–110.
- 89 Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D, Stolar NM, Beck AT. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(2):121–7.
- 90 Sachs G, Winklbaur B, Jagsch R, Lasser I, Kryspin-Exner I, Frommann N, et al. Training of affect recognition (TAR) in schizophrenia – impact on functional outcome. *Schizophr Res.* 2012;138(2–3):262–7.
- 91 Kurtz MM, Mueser KT. A meta-analysis of controlled research on social skills training for schizophrenia. *J Consult Clin Psychol.* 2008;76(3):491–504.
- 92 Mossler K, Chen X, Haldal TO, Gold C. Music therapy for people with schizophrenia and schizophrenia-like disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(12):CD004025.
- 93 Crawford MJ, Patterson S. Arts therapies for people with schizophrenia: an emerging evidence base. *Evid Based Ment Health.* 2007;10(3):69–70.
- 94 Crawford MJ, Killaspy H, Barnes TR, Barrett B, Byford S, Clayton K, et al. Group art therapy as an adjunctive treatment for people with schizophrenia: multicentre pragmatic randomised trial. *BMJ.* 2012;344:e846.
- 95 Farkas M, Anthony WA. Psychiatric rehabilitation interventions: a review. *Int Rev Psychiatry.* 2010;22(2):114–29.
- 96 Giron M, Fernandez-Yanez A, Mana-Alvarenga S, Molina-Habas A, Nolasco A, Gomez-Beneyto M. Efficacy and effectiveness of individual family intervention on social and clinical functioning and family burden in severe schizophrenia: a 2-year randomized controlled study. *Psychol Med.* 2010;40(1):73–84.
- 97 Kukla M, Bond GR, Xie H. A prospective investigation of work and non-vocational outcomes in adults with severe mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2012;200(3):214–22.
- 98 Burns T, Catty J, White S, Becker T, Koletsi M, Fioritti A, et al. The impact of supported employment and working on clinical and social functioning: results of an international study of individual placement and support. *Schizophr Bull.* 2009;35(5):949–58.
- 99 Bio DS, Gattaz WF. Vocational rehabilitation improves cognition and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;126(1–3):265–9.
- 100 Evans JD, Bond GR, Meyer PS, Kim HW, Lysaker PH, Gibson PJ, et al. Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004;70(2–3):331–42.
- 101 Bond GR, Resnick SG, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Bebout RR. Does competitive employment improve nonvocational outcomes for people with severe mental illness? *J Consult Clin Psychol.* 2001;69(3):489–501.
- 102 Gaebel W, Becker T, Janssen B, Munk-Jorgensen P, Musalek M, Rossler W, et al. EPA guidance on the quality of mental health services. *Eur Psychiatry.* 2012;27(2):87–113.