

Treatment of negative symptoms of schizophrenia

Leczenie objawów negatywnych schizofrenii

Paweł Wójciak, Klaudia Domowicz, Janusz Rybakowski

ABSTRACT

Negative (deficit) symptoms of schizophrenia are a significant cause of poor social functioning and a low quality of life, and their treatment is difficult. The aim of this paper is to review the literature of the last two decades as well as current recommendations regarding their treatment. The introduction of the second-generation antipsychotic drugs (SGA) in mid-1990s brought hope for higher efficacy in the treatment of negative symptoms

and improvement of cognitive dysfunctions when compared with the typical neuroleptics. Twodecades of treatment experience have proven that all the SGAs are more efficacious than typical neuroleptics, although this difference is moderate. Amisulpride and ziprasidone show a significant efficiency in this respect. Combining other drugs with antipsychotics (add-on strategy) is the most common approach in the treatment of negative symptoms. Antidepressant drugs are the most widely used. Reduction in negative symptoms has been observed after their administration, particularly following mianserin and mitrazapine. Some efficacy has been found for drugs acting as agonists of the glycine site of the NMDA receptor (glycine, D-serine, D-cycloserine) and as glycine transporter's inhibitors (sarcosine), according to a postulate of NMDA glutamate receptor dysfunction in schizophrenia. Good results were observed after the application of drugs affecting the cholinergic system, immunological system, inflammatory processes and hormonal substances – when combined with antipsychotic drugs. Among the non-pharmacological methods, physical activity and brain stimulating methods have shown promising results. Unfortunately, currently available therapeutic methods do not provide a satisfying outcome in the treatment of negative symptoms. Further research in this field is one of the most important challenges of modern psychiatry.



Received 18.11.2016
Accepted 4.01.2017

AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

KEYWORDS

- schizophrenia
- treatment
- negative symptoms

SŁOWA KLUCZOWE

- schizofrenia
- objawy negatywne
- leczenie

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Paweł Wójciak

I Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland

phone: +48 618 491 345, email: p.wojciak@neostrada.pl

STRESZCZENIE

Objawy negatywne (deficytowe) schizofrenii stanowią istotną przyczynę zaburzającą sprawność, funkcjonowanie społeczne i jakość życia pacjentów, a ich leczenie jest bardzo trudne. Celem artykułu jest

przełądpiśmiennictwa ostatnich dwóch dekad w zakresie leczenia objawów negatywnych oraz związanych z tym aktualnych rekomendacji. Wprowadzenie od połowy lat dziewięćdziesiątych XX wieku leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPPIIG) niosło nadzieję większej ich skuteczności od neuroleptyków klasycznych w leczeniu objawów negatywnych oraz poprawy dysfunkcji poznawczych w schizofrenii. Dwudziestoletnie doświadczenia wykazały, że wszystkie LPPIIG są bardziej skuteczne niż neuroleptyki klasyczne w redukowaniu nasilenia objawów negatywnych, choć różnica ta jest umiarkowana. Dużą efektywność w tym zakresie wykazują amisulpryd i ziprasidon. W leczeniu objawów negatywnych schizofrenii najczęstsze jest podejście polegające na dodaniu innych środków do leków przeciwpsychotycznych (tzw. strategia *add-on*). Najczęściej dodawane są leki przeciwdepresyjne. Wykazano redukcję objawów negatywnych po lekach przeciwdepresyjnych, przy czym najbardziej zachęcające rezultaty uzyskano

w odniesieniu do mianseryny i mirtazapiny. Stwierdzono pewną skuteczność środków działających agonistycznie w stosunku do tak zwanego miejsca glicynowego receptora NMDA (glicyna, D-seryna, D-cykloseryna) oraz inhibitorów transportera glicyny (sarkozyna) stosowanych w związku z postulowaną dysfunkcją receptora glutaminianergicznego NMDA w schizofrenii. Wśród innych metod farmakologicznych redukcję objawów negatywnych obserwowano podczas stosowania z lekami przeciwpsychotycznymi środków działających na układ cholinergiczny, odpornościowy, procesy zapalne oraz substancji hormonalnych. Wśród metod nefarmakologicznych zachęcające rezultaty opisano przy stosowaniu wysiłku fizycznego oraz metod stymulacji mózgu. Należy jednak stwierdzić, że obecnie dostępne metody terapeutyczne nie zapewniają satysfakcjonujących rezultatów w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii. Dalsze badania w tym obszarze stanowią jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii.

Introduction

Negative symptoms – also referred to as “deficit” symptoms – of schizophrenia cover a range of symptoms connected with limitations and defect of various mental activities, such as depletion in content and form of thinking, reduction in various forms of activities (from locomotor, though impulsive to intentional) as well as a variously described reduction in emotional reactivity (flattening, bluntness, rigidity, emotional pallor) (Wciórka 2011). Schizophrenia negative symptoms are a significant diagnostic and therapeutic issue in psychiatry. They constitute a significant reason disturbing efficiency, social functioning and the quality of patients’ lives, and their treatment is extremely difficult.

Modern concepts regarding the nature and clinical picture of negative symptoms began to shape in the 1980s. One of the first such concepts was presented by the British psychiatrist Timothy Crow (1980) who suggested that schizophrenia should be divided into two types: type 1 schizophrenia – with the increased number of dopamine receptors and dominating psychotic symptoms, and type 2 schizophrenia – with the loss of nervous cells and structural changes in the brain, which is dominated by negative symptoms and cognitive dysfunctions. An American psychiatrist, Nancy Andreasen, put forward a division of schizophrenia into a type dominated by positive symptoms, a type dominated by negative ones and a mixed subgroup (Andreasen and Olsen 1982). In 1988, William Carpenter observed that negative symptoms in schizophrenia may not only be of the primary and idiopathic nature, but also of the secondary nature: resulting

not from the disease itself, but from additional factors, such as treatment, mood disorders and environmental factors. He suggested a concept of deficit schizophrenia – DS, presenting a dominance of primary negative symptoms, and non-deficit schizophrenia – NDS, where the intensification of negative symptoms is lower, related to the effect of external factors (Carpenter *et al.* 1988).

The neurobiological pathogenesis of negative symptoms has been the subject of intensive research for a few decades. Correlations have been observed between the presence of these symptoms and changes in the central nervous system (Galderisi *et al.* 2015), disturbances of brain metabolism (Kawasaki *et al.* 1993), neurotransmission disorders, mainly dopaminergic (Abi-Dargham *et al.* 2000), but also serotonergic (Pickar *et al.* 1990), glutaminianergic (Javitt 2007) and nicotine (Luckhaus *et al.* 2012). Furthermore, the participation of genetic factors in the pathogenesis of negative symptoms was also stressed (Pełka-Wysiecka *et al.* 2013) together with factors such as sex (Roy *et al.* 2001), the level of folic acid (Goff *et al.* 2004), the time of birth (Kirkpatrick *et al.* 2002) and infection factors (Borna virus, cytomegalovirus) (Waltrip *et al.* 1997; Dickerson *et al.* 2006).

The tools used to assess the negative symptoms of schizophrenia may be divided into the first and second generations of scales, based on the chronology of their introduction. The first group includes *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall and Gorham 1962), *Scale for Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen 1989), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay *et al.* 1987), *Schedule for Deficit Syndrome* (Kirkpatrick *et al.* 1989) and *Proxy for Deficit Syndrome* (Kirkpatrick *et al.*

1993). In order to standardise the opinions regarding pathogenesis, structure and clinical picture of negative symptoms, the participants of Consensus Development Conference of Negative Symptoms issued a statement in which – while summarising the results of the multinational discussion – enumerated the negative symptoms: blunted affect, alogia, asociality, anhedonia, avolition (Kirkpatrick *et al.* 2006). This constituted the basis for the development of the second generation scales, such as *Brief Negative Syndrome Scale* (BNSS) (Kirkpatrick *et al.* 2011) and *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms* (CAINS) (Kring *et al.* 2013), and the self-assessment scales: *Motivation and Pleasure Scale – Self Report* (MAP – SR) (Llerena *et al.* 2013) and *Self-assessment of Negative Symptoms* (SNS) (Dollfus *et al.* 2016). The Polish versions of the BNSS scales and the SNS self-assessment scale were developed at the Department of Adult Psychiatry of the Poznań University of Medical Sciences and obtained certificates of their creators.

The aim of this paper is to present a review of the current literature on the treatment possibilities of schizophrenia negative symptoms. The reviewed literature is available in the Pub Med and Google Scholar databases (1996–2016). Both the standard methods recommended by the experts in this field as well as the experimental methods requiring further systematic research are discussed.

Antipsychotics

According to the concept put forward by Crow (1980), one of three negative symptoms of schizophrenia was – contrary to positive (psychotic) symptoms – the lack of efficacy of antipsychotics in their treatment. Due to this fact, the expectations accompanying the introduction of second generation antipsychotics in the second half of 1990s regarded their possibly higher efficacy as compared with classic neuroleptics in the scope of the treatment of negative symptoms and the improvement of cognitive dysfunctions in schizophrenia. From the perspective of the last two decades, it seems that these expectations have been confirmed to a moderate degree only.

Clozapine, known in Europe since the 1970s, was first introduced on the US market at the turn of 1980/90s and according to current criteria, it may be assumed to be the first atypical antipsychotic drug. Within the process of its popularisation in the US, it was also assessed in terms of its efficacy in the treatment of schizophrenia negative symptoms. Although initial studies revealed its higher efficacy as compared with classic neuroleptics (Kane *et al.* 1988), further studies did not confirm these observations (Rosenheck *et al.* 1999). According to current opinions, a positive effect of clozapine refers mainly to “secondary” negative symptoms and is exerted by the reduction in extrapyramidal or/and psychotic symptoms (Arango *et al.* 2013).

The 2009 papers of which Stefan Leucht was the first author presented the outcomes of meta-analyses which compared the clinical efficacy of antipsychotics of the first and second generation (FGA and SGA) in schizophrenia. The first of these meta-analyses (Leucht *et al.* 2009a), which included 150 trials and 21,000 patients, showed that four SGAs: clozapine, amisulpride, olanzapine and risperidone were more effective than FGAs in the treatment of both the positive and negative symptoms of schizophrenia. The second study (Leucht *et al.* 2009b), which included 38 randomised trials and over 7,000 patients, revealed a significant efficacy of SGAs in terms of the primary negative symptoms as compared with placebo (although slightly lower than in terms of positive symptoms).

Studies on the activity of particular SGAs on the schizophrenia negative symptoms showed a significant effect of small doses of amisulpride (Danion *et al.* 1999), olanzapine and risperidone (Tollefson and Sanger 1997), as well as ziprasidone (Arato *et al.* 2002). In the last few years, there have been studies comparing the efficacy of asenapine in reference to risperidone and olanzapine. The outcomes suggested the advantage of asenapine over risperidone (Potkin *et al.* 2007) and a similar efficacy of olanzapine (Buchanan *et al.* 2012) in the treatment of negative symptoms of schizophrenia.

A few years ago Darba *et al.* (2011) carried out a meta-analysis of the results of the available studies assessing the efficacy of antipsychotics in the treatment of negative symptoms in schizophrenia as compared with placebo and haloperidol. It was observed that the most effective drugs included amisulpride and ziprasidone, later olanzapine, risperidone, quetiapine and haloperidol. In conclusions, the authors remarked that the majority of the neuroleptics currently available on the market, SGAs in particular, show some efficacy in the reduction in negative symptoms and among them, amisulpride and ziprasidone seem to be the most effective. A statistically significant tendency leans towards an advantage of SGAs over FGAs (haloperidol).

Current therapeutic strategies on the treatment of schizophrenia negative symptoms exclusively by means of antipsychotics recommend the application of SGAs in the lowest possible doses which enable the control of the positive symptoms, most preferably – if only possible – in a monotherapy (Remington *et al.* 2016). However, a more widespread approach in the treatment of negative symptoms in schizophrenia is to add other substances to the antipsychotics (the so-called *add-on* strategy)

Antidepressants

Antidepressants are probably the most frequently added substances to antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. Rummel *et al.* (2005) carried out an analysis of the register of Cochrane

Schizophrenia Group which included 5 randomised trials and 190 patients. They showed a significantly better activity of combined antipsychotics and antidepressants as compared with the combination with placebo on the negative symptoms, such as blunted affect, avolition. Similarly, the last meta-analysis assessing the effect of antipsychotic treatment supplementation with antidepressants on negative symptoms of schizophrenia showed a statistically significant efficacy of such therapeutic management as compared with the placebo supplementation. Among the assessed antidepressants, the best activity was observed for fluoxetine and trazodone (Singh *et al.* 2010).

In the last few years, a few meta-analyses have been published, which reveal a possibility of therapeutic activity on schizophrenia negative symptoms of such antidepressants as mianserin and mirtazapine. In the first analysis, Hecht and Landy (2012) treated these drugs as antagonists of the α_2 -adrenergic receptor, postulating a favourable effect of adding them to neuroleptics, the antagonists of D2-dopaminergic receptor. On the basis of 8 papers, they conclude that a favourable effect of these drugs on the negative symptoms of schizophrenia is independent of the anti-depressive effect. Kishi and Iwata (2014) confirmed this activity, in particular in terms of mirtazapine, on the basis of the analysis of 12 papers (7 mirtazapine, 5 mianserine), treating them as the noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSA). The last analysis, which was performed by Vidal *et al.* (2015), also confirmed a possibility of a favourable activity of mirtazapine added to neuroleptics on the negative symptoms of schizophrenia.

On the other hand, some negative outcomes in terms of the improvement of negative symptoms after adding to antipsychotics such antidepressants as escitalopram (Iancu *et al.* 2010) and bupropion (Yassini *et al.* 2014).

Drugs affecting the glutamatergic system

Since the middle of the 1990s, an important role of the glutamatergic system has been observed in pathogenesis of schizophrenia, stressing a dysfunction of the glutamatergic receptor NMDA in this disease. It was observed that the NMDA receptor antagonists (phencyclidine, ketamine) intensify the presence of positive and negative symptoms. Therefore, it has been postulated to apply the drugs strengthening the activity of the NMDA receptor in schizophrenia treatment, and its negative symptoms in particular (Balu 2016). Among the most widely used are the drugs of the co-agonist activity on the so-called glycine site of the NMDA receptor, such as glycine, D-serine, D-cycloserine and as glycine transporter's inhibitors (sarcosine) (Tsai *et al.* 2004; Hashimoto 2014).

A meta-analysis of 29 trials related to the application of the above-listed modulators of the NMDA receptor

was carried out by Singh and Singh (2011). It revealed the efficacy of these drugs as additions to antipsychotics in the reduction in negative symptoms of schizophrenia; however, a mean coefficient of improvement was not high and equalled 27%. Yet, there were no changes upon adding these drugs to clozapine.

The studies on the application of the NMDA receptor modulators as additions to antipsychotics in the treatment of schizophrenia negative symptoms were also carried out in our country, in Łódź, Poland and showed a favourable activity of glycine (Strzelecki and Raabe-Jabłońska 2010) and sarcosine (Strzelecki *et al.* 2016).

In the last few years, high hopes have been placed on the possible application of bitopertin, the glycine reuptake inhibitor. While the preliminary trials revealed positive activity of the drug on the negative symptoms (Umbricht *et al.* 2012), the recently-ended multicentre phase III clinical trial did not confirm this (Singer 2015).

The equivocal results in terms of reduction in negative symptoms were also obtained in the experiments with memantine – a NMDA receptor antagonist. Both, no efficacy was observed at all (Kishi and Iwata 2013) and a statistically significant reduction in deficit symptoms was revealed after 8 weeks of administration of memantine combined with risperidone (Razaei *et al.* 2013)

Drugs affecting the cholinergic system

The acetylcholinesterase inhibitors, by increasing the concentration of acetylcholine, lead to an increased activation of nicotinic and muscarinic receptors, and as a result, cause an improvement of cognitive functions, which was widely used, for example, in the treatment of diseases such as the Alzheimer's disease. At the same time, there have been attempts to apply these substances in the treatment of negative symptoms in the course of schizophrenia (Arango *et al.* 2013). The last meta-analysis of studies with cholinergic drugs as an odd-on to the antipsychotic therapy, carried out by Choi *et al.* (2013) reveals a slight improvement in terms of negative symptoms while applying donepezil and galantamine, and no effect of rivastigmine. There have also been reports on a potential efficacy of, for example, partial agonists of the α_7 -nicotinic receptor: anabaseine (Freedman *et al.* 2008) and TC-5619 (Lieberman *et al.* 2013).

Drugs affecting immune system and inflammatory processes

The exposure to an inflammatory process at an early stage of brain development constitutes a basic element of the neurodevelopmental theory of schizophrenia. This mechanism may play a role in the pathogenesis of negative symptoms, hence one of the research directions

goes towards the search for factors which could inhibit or reverse these processes (Goff 2013). Therefore, the anti-inflammatory agents bring some hope in the therapy of negative symptoms. Two independent trials (Levkovitz *et al.* 2010; Chaudhry *et al.* 2012) showed a positive effect of minocycline, a semi-synthetic tetracyclic antibiotic, which inhibits the inflammatory processes, apoptosis and oxidation processes and which is applied in the dose of 200 mg/day to improve the negative symptoms in patients at an early stage of schizophrenia. It should be noted, however, that through inhibition of oxidation processes minocycline causes modulation of the NMDA receptor and inhibits the activity of this receptor's antagonists. Promising results were obtained in the attempts to use the cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2), mainly celecoxib (Muller *et al.* 2010) and aspirin (Laan *et al.* 2010). However, it should be noted that a positive reaction in terms of reduction in negative symptoms referred only to the patients in the period of first five years of the disease (Chaudhry *et al.* 2012).

Favourable results were also obtained with the substances which reduce oxidative stress. Among them, special attention should be paid to N-acetylcysteine (NAC), a precursor of glutathione, which in a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month trial revealed a positive effect on the negative symptoms in the group of chronic schizophrenia patients (Berk *et al.* 2008). NAC may also activate the glutamatergic system through the effect on the transport of cysteine and glutamate. Among other factors affecting the inflammatory and oxidative processes, and which are potentially favourable in the treatment of negative symptoms, atorvastatin should be mentioned (Sayyach *et al.* 2015) together with folic acid whose low concentration leads to the increase of the level of homocysteine, which has a neurotoxic effect through the activation of oxidation processes (Roffman *et al.* 2013).

Hormonal substances and other

As far as hormonal substances are concerned, recent studies suggest a positive effect on the reduction in negative symptoms of, e.g. dehydroepiandrosterone (DHEA), an adrenogenous steroid which participates in the synthesis of androgens and estrogens (Strouds 2005), pregnenolone (a neuroactive steroid) which intensifies the activity of GABA receptor (Ritsner *et al.* 2014) and also raloxifene (an oral selective estrogen receptor modulator) in females in the postmenopausal period with dominant negative symptoms (Usall *et al.* 2016). In the past years, the role of oxytocin has been discussed in the activity of the central nervous system which is connected with social cognition, stress, learning process and memory. The studies conducted so far on its effect on negative symptoms of schizophrenia provided ambiguous outcomes – from promising, in which a reduction

in these symptoms was observed (Gibson *et al.* 2014) to those in which no statistically significant improvement was found (Davis *et al.* 2014).

The new research directions also cover selective serotonin 3 receptor antagonist (Kishi *et al.* 2014). In two studies, which assessed ondansetron as the add-on agent to the antipsychotic therapy, a statistically significant improvement was obtained in terms of negative symptoms as compared with placebo (Bennett and Vila 2010). Similarly promising results were obtained with tropisetron (Noroozian *et al.* 2013) and granisetron (Khodaie-Ardakani *et al.* 2013) in combination with risperidone. Zhang *et al.* (2001) describe a reduction in negative symptoms upon adding ginko biloba to haloperidol. There have also been suggestions as to the possible application the catechol-O-methyl transferase inhibitor (COMT) – tolcapon in the treatment of negative symptoms (Apud *et al.* 2007).

Non-pharmacological methods

One of the therapeutic methods, which has been frequently applied in the recent years, is physical exercise. The studies of the centre in Munich revealed that schizophrenia patients subject to a 3-month cycle of physical exercises and cognitive training show a significant reduction in intensification of negative symptoms (Malchow *et al.* 2015). Therapeutic advantages in terms of negative symptoms of schizophrenia may bring procedures of central nervous system stimulation. The results obtained with the use of repeated transcranial magnetic stimulation – rTMS are equivocal, from positive outcomes (Schi *et al.* 2014) to negative ones (Wobrock *et al.* 2015). Therapeutic effects in terms of negative symptoms were obtained with the transcranial direct current stimulation – tDCS (Agarwal *et al.* 2013). There are on-going studies on the application of the repeated vagus nerve stimulation – rVNS in the therapy of negative symptoms (Hasan *et al.* 2015) as well as deep brain stimulation – DBS (Mikell *et al.* 2015). The oldest, non-pharmacological therapeutic method – electroshock therapy has a long-term and controversial history in the treatment of schizophrenia; however, a report has appeared recently about a positive therapeutic effect of electroshocks in schizophrenia patients with dominant negative symptoms who are resistant to pharmacotherapy (Pawelczyk *et al.* 2014).

Conclusions

As shown in this review, despite numerous studies assessing the efficacy of various methods applied in the treatment of negative symptoms of schizophrenia, it should be observed that the currently-available therapeutic

methods do not provide satisfactory results in the treatment of these symptoms. So far it has been impossible to create treatment standards to address primary negative symptoms in particular (Arango *et al.* 2013). It seems to be of special significance that in many schizophrenia

patients the negative symptoms seem to be a more important prognostic factor than positive symptoms (Rabinowitz *et al.* 2012). Therefore, further research in this scope constitutes one of the most important challenges of modern psychiatry. ■

Wprowadzenie

Do objawów negatywnych (nazywanych też deficytowymi) schizofrenii zalicza się grupę objawów związanych z ograniczeniami i ubytkiem różnych czynności psychicznych, takich jak zubożenie treści i formy myślenia, ograniczenie różnych form aktywności, od ruchowej, przez impulsywną, do intencjonalnej oraz różnorodnie opisywane ograniczenie reaktywności emocjonalnej (spłylenie, stępienie, sztywność, bladość emocji) (Wciórka 2011). Objawy negatywne schizofrenii są ważnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym w psychiatrii. Stanowią istotną przyczynę zaburzającą sprawność, funkcjonowanie społeczne i jakość życia pacjentów, a leczenie tych objawów jest bardzo trudne.

Współczesne koncepcje dotyczące natury oraz obrazu klinicznego objawów negatywnych zaczęły się kształtować w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku. Jedną z pierwszych przedstawił brytyjski psychiatra Timothy Crow (1980), proponując podział schizofrenii na dwa rodzaje: schizofrenię typu 1, ze zwiększoną liczbą receptorów dopaminowych oraz dominującymi objawami psychotycznymi, i schizofrenię typu 2, z utratą komórek nerwowych i zmianami strukturalnymi w mózgu, w której obserwowano dominację objawów negatywnych i dysfunkcji poznawczych. Amerykańska psychiatra Nancy Andreasen zaproponowała podział schizofrenii na rodzaj z dominującymi objawami pozytywnymi, z dominującymi objawami negatywnymi oraz podgrupę mieszaną (Andreasen i Olsen 1982). W 1988 roku Wiliam Carpenter zwrócił uwagę na fakt, iż objawy negatywne schizofrenii mogą mieć nie tylko charakter pierwotny, idiopatyczny, ale także charakter wtórny, wynikający nie z samej choroby, ale z czynników dodatkowych, takich jak leczenie, zaburzenia nastroju, czynniki środowiskowe. Zaproponował koncepcję schizofrenii deficytowej (*deficit schizophrenia – DS.*), przebiegającej z *przewagą pierwotnych objawów negatywnych, oraz schizofrenii niedeficytowej (non-deficit schizophrenia – NDS)*, gdzie nasilenie objawów negatywnych jest mniejsze, związane z wpływem czynników zewnętrznych (Carpenter i wsp. 1988).

Neurobiologiczna patogeneza objawów negatywnych od kilku dekad stanowi przedmiot intensywnych badań. Obserwowano związek występowania tych objawów ze zmianami struktury ośrodkowego układu nerwowego (Galderisi i wsp. 2015), zaburzeniami metabolizmu

mózgu (Kawasaki i wsp. 1993), zaburzeniami neuroprzeżywalności, głównie dopaminergicznego (Abi-Dargham i wsp. 2000), ale także serotonergicznego (Pickar i wsp. 1990), glutaminergicznego (Javitt 2007) oraz nikotynowego (Luckhaus i wsp. 2012). Zwrócono również uwagę na udział czynników genetycznych w patogenezie objawów negatywnych (Pełka-Wysiecka i wsp. 2013), a także uwarunkowań, takich jak płęć (Roy i wsp. 2001), poziom kwasu foliowego (Goff i wsp. 2004), pora narodzin (Kirkpatrick i wsp. 2002) oraz czynniki infekcyjne (wirus Borna, cytomegalowirus) (Waltrip i wsp. 1997; Dickerson i wsp. 2006).

Narzędzia do pomiaru objawów negatywnych schizofrenii ze względu na chronologię ich wprowadzenia można podzielić na skale pierwszej i drugiej generacji. Do pierwszej należą *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)* (Overall i Gorham 1962), *Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS)* (Andreasen 1989), *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* (Kay i wsp. 1987), *Schedule for Deficit Syndrome* (Kirkpatrick i wsp. 1989) i *Proxy for Deficit Syndrome* (Kirkpatrick i wsp. 1993). W celu ujednoczenia poglądów na patogenezę, strukturę oraz obraz kliniczny objawów negatywnych uczestnicy Consensus Development Conference of Negative Symptoms wydali oświadczenie, w którym, podsumowując wyniki międzynarodowej dyskusji, za objawy negatywne uznali bladość afektywną, alogię, wycofanie społeczne, anhedonię i awolicję (Kirkpatrick i wsp. 2006). Stanowiło to podstawę do opracowania skal drugiej generacji, takich jak *Brief Negative Syndrome Scale (BNSS)* (Kirkpatrick i wsp. 2011) i *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS)* (Kring i wsp. 2013), oraz skal samooceny: *Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP – SR)* (Llerena i wsp. 2013) i *Self-assessment of Negative Symptoms (SNS)* (Dollfus i wsp. 2016). Polskie wersje skal BNSS oraz skali samooceny SNS zostały opracowane w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu i uzyskały certyfikat ich twórców.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat możliwości leczenia objawów negatywnych schizofrenii. Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie Pub Med i Google Scholar (1996–2016). Omówiono zarówno metody standardowe, rekomendowane przez ekspertów w tym zakresie, jak i eksperymentalne, wymagające dalszych systematycznych badań.

Leki przeciwpsychotyczne

Według koncepcji, którą zaproponował Crow (1980), jedną z cech objawów negatywnych schizofrenii była, w przeciwieństwie do objawów pozytywnych (psychotycznych), nieskuteczność leków przeciwpsychotycznych w ich leczeniu. Z tego względu oczekiwania, jakie towarzyszyły wprowadzeniu od połowy lat dziewięćdziesiątych XX wieku leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, dotyczyły możliwości większej ich skuteczności od neuroleptyków klasycznych w zakresie leczenia objawów negatywnych oraz poprawy dysfunkcji poznawczych w schizofrenii. Z perspektywy dwóch dekad wydaje się, że oczekiwania te zostały potwierdzone w umiarkowanym stopniu.

Klozapina, znana w Europie od lat siedemdziesiątych ubiegłego stulecia, została wprowadzona na rynek amerykański na przełomie lat 1980/1990 i według obecnych kryteriów może być uznana jako pierwszy atypowy lek przeciwpsychotyczny. W ramach jej upowszechnienia w USA była również oceniana pod kątem skuteczności w terapii objawów negatywnych schizofrenii. Początkowo prace wskazywały na jej większą skuteczność w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami (Kane i wsp. 1988), natomiast kolejne badania nie potwierdziły tych obserwacji (Rosenheck i wsp. 1999). Według obecnych poglądów pozytywny wpływ klozapiny dotyczy głównie „wtórnych” objawów negatywnych i jest wywierany głównie przez redukcję objawów pozapiramidowych lub/i psychotycznych (Arango i wsp. 2013).

W roku 2009 w artykułach, których pierwszym autorem był Stefan Leucht, opublikowano wyniki metaanaliz porównujących skuteczność kliniczną w schizofrenii leków przeciwpsychotycznych pierwszej i drugiej generacji (LPPIG, LPPIIG). W pierwszej z nich (Leucht i wsp. 2009a), obejmującej 150 badań i ponad 21 tysięcy pacjentów, wykazano, że cztery LPPIIG: klozapina, amisulpryd, olanzapina i risperidon, były bardziej skuteczne niż LPPIG w leczeniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych objawów schizofrenii. W drugim badaniu (Leucht i wsp. 2009b), obejmującym 38 randomizowanych badań i ponad 7 tysięcy pacjentów, wykazano istotną skuteczność LPPIIG w odniesieniu do pierwotnych objawów negatywnych w porównaniu z placebo, aczkolwiek nieco mniejszą niż w odniesieniu do objawów pozytywnych.

Badania działania poszczególnych LPPIIG na objawy negatywne schizofrenii wykazały istotny efekt małych dawek amisulprydu (Danion i wsp. 1999), olanzapiny i risperidonu (Tollefson i Sanger 1997), jak również ziprasidonu (Arato i wsp. 2002). W ostatnich kilku latach pojawiły się badania porównujące skuteczność asenapiny w odniesieniu do risperidonu i olanzapiny. Wyniki wskazywały na przewagę asenapiny nad risperidonem (Potkin i wsp. 2007) oraz podobną skuteczność do olanzapiny (Buchanan i wsp. 2012) w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii.

Kilka lat temu Darba i wsp. (2011) dokonali metaanalizy wyników dostępnych badań oceniających skuteczność leków przeciwpsychotycznych w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii w porównaniu z placebo i haloperidolem. Okazało się, że najbardziej skuteczne były amisulpryd i ziprasidon, w dalszej kolejności olanzapina, risperidon, kwetiapina i haloperidol. W podsumowaniu autorzy zaznaczyli, iż większość dostępnych aktualnie na rynku neuroleptyków, zwłaszcza LPPIIG, wykazuje pewną skuteczność w redukcji objawów negatywnych, wśród nich najbardziej efektywne wydają się amisulpryd i ziprasidon. Statystycznie istotny trend wskazuje na przewagę LPPIIG nad LPPIG (haloperidol).

Obecne strategie terapeutyczne leczenia objawów negatywnych schizofrenii za pomocą samych leków przeciwpsychotycznych zalecają stosowanie LPPIIG w najniższej możliwej dawce, pozwalającej kontrolować objawy wytwórcze, najlepiej – jeżeli jest to możliwe – w monoterapii (Remington i wsp. 2016). Jednak bardziej rozpowszechnione w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii jest podejście polegające na dodaniu w tym celu innych środków do leków przeciwpsychotycznych (tzw. strategia *add-on*).

Leki przeciwdepresyjne

Leki przeciwdepresyjne stanowią prawdopodobnie najczęściej dodawane środki do leków przeciwpsychotycznych w celu poprawy objawów negatywnych schizofrenii. Rummel i wsp. (2005) dokonali analizy rejestru Cochrane Schizophrenia Group obejmującego 5 randomizowanych badań i 190 pacjentów. Wykazali istotnie lepsze działanie kombinacji leków przeciwpsychotycznych z lekami przeciwdepresyjnymi w porównaniu z kombinacją z placebo na objawy negatywne, takie jak stępienie afektywne, alogia i awolucja. Również ostatnia metaanaliza oceniająca wpływ suplementacji leczenia przeciwpsychotycznego za pomocą leków przeciwdepresyjnych na objawy negatywne schizofrenii wykazała statystycznie istotną skuteczność terapeutyczną takiego postępowania w porównaniu z suplementacją za pomocą placebo. Z ocenianych leków przeciwdepresyjnych najlepsze działanie wykazały fluoksetyna i trazodon (Singh i wsp. 2010).

W ostatnich latach opublikowano kilka metaanaliz, z których wynika możliwość terapeutycznego działania na objawy negatywne schizofrenii, takich leków przeciwdepresyjnych jak mianseryna i mirtazapina. W pierwszej analizie Hecht i Landy (2012) traktowali te leki jako antagonistów receptora adrenergicznego α_2 , postulując korzystny efekt ich dodania do leków neuroleptycznych, antagonistów receptora dopaminergicznego D2. Na podstawie 8 prac dochodzą do wniosku, że korzystne działanie tych leków na objawy negatywne schizofrenii jest niezależne od efektu przeciwdepresyjnego. Kishi i Iwata (2014) potwierdzili takie działanie,

szczególnie w odniesieniu do mirtazapiny, na podstawie analizy 12 prac (7 mitrtazapina, 5 mianseryna), rozpatrując je jako leki przeciwdepresyjne noradrenergiczne i specyficznie serotonergiczne (NaSSA). Ostatnia analiza, którą wykonali Vidal i wsp. (2015), również potwierdza możliwość korzystnego działania mirtazapiny dodanej do leków neuroleptycznych na objawy negatywne schizofrenii.

Należy również wspomnieć o negatywnych rezultatach w zakresie poprawy objawów negatywnych po dodaniu do leków przeciwpsychotycznych, takich leków przeciwdepresyjnych jak escitalopram (Iancu i wsp. 2010) oraz bupropion (Yassini i wsp. 2014).

Leki działające na układ glutaminianergiczny

Od połowy lat dziewięćdziesiątych XX wieku wskazuje się na istotną rolę układu glutaminianergicznego w patogenezie schizofrenii, podkreślając dysfunkcję receptora glutaminianergicznego NMDA w tej chorobie. Stwierdzono, że antagoniści receptora NMDA (fencyklidyna, ketamina) nasilają występowanie objawów wytwórczych i negatywnych. Postuluje się zatem stosowanie środków wzmacniających aktywność receptora NMDA w leczeniu schizofrenii, w tym głównie jej objawów negatywnych (Balu 2016). Najczęściej stosowane są środki działające koagonistycznie w stosunku do tak zwanego miejsca glicynowego receptora NMDA, takie jak glicyna, D-seryna, D-cykloseryna oraz inhibitory transportera glicyny (sarkozyna) (Tsai i wsp. 2004; Hashimoto 2014).

Metaanalizy 29 badań związanych ze stosowaniem powyższych modulatorów receptora NMDA dokonali Singh i Singh (2011). Wykazała ona ich skuteczność tych leków jako dodatek do leków przeciwpsychotycznych w redukcji objawów negatywnych schizofrenii, aczkolwiek średni współczynnik poprawy nie był duży i wynosił 27%. Nie stwierdzono natomiast zmian po dodaniu tych leków do klozapiny.

Badania nad stosowaniem modulatorów receptora NMDA jako dodatku do leków przeciwpsychotycznych w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii przeprowadzono również w naszym kraju w ośrodku łódzkim, wykazując korzystne działanie glicyny (Strzelecki i Rabe-Jabłońska 2010) oraz sarkozyny (Strzelecki i wsp. 2016).

W ostatnich latach duże nadzieje wiązano z możliwością zastosowania bitopertyny, inhibitora transportera glicynowego. Podczas gdy w badaniach wstępnych stwierdzono pozytywne działanie leku na objawy negatywne (Umbricht i wsp. 2012), to zakończone niedawno wieloośrodkowe badanie kliniczne trzeciej fazy tego nie potwierdziło (Singer 2015).

Niejednoznaczne wyniki w zakresie redukcji objawów negatywnych przyniosły eksperymenty z zastosowaniem memantyny – antagonisty receptora NMDA. Obserwowano zarówno brak jej skuteczności (Kishi i Iwata 2013), jak

i statystycznie istotną redukcję objawów deficytowych po 8 tygodniach stosowania memantyny w połączeniu z risperidonem (Razaei i wsp. 2013).

Leki działające na układ cholinergiczny

Inhibitory acetylocholinesterazy, podwyższając stężenie acetylocholino, prowadzą do zwiększonej aktywacji receptorów nikotynowych i muskarynowych, w konsekwencji powodują poprawę funkcji poznawczych, co znalazło szerokie zastosowanie między innymi w terapii schorzeń, takich jak choroba Alzheimera. Równoległe pojawiają się próby zastosowania tych substancji w leczeniu objawów negatywnych w przebiegu schizofrenii (Arango i wsp. 2013). Ostatnia metaanaliza badań z zastosowaniem leków cholinergicznych jako dodatku do terapii przeciwpsychotycznej, dokonana przez Choi i wsp. (2013), wskazuje na niewielką poprawę w zakresie objawów negatywnych przy stosowaniu donepezylu i galantaminy oraz brak skuteczności rywastygminy. Pojawiają się również doniesienia o potencjalnej skuteczności między innymi częściowych agonistów receptora nikotynowego alpha7: anabaseiny (Freedman i wsp. 2008) oraz TC-5619 (Lieberman i wsp. 2013).

Leki działające na układ odpornościowy i procesy zapalne

Ekspozycja na proces zapalny we wczesnej fazie rozwoju mózgu stanowi podstawowy element teorii neurorozwojowej schizofrenii. Mechanizm ten może odgrywać rolę w patogenezie objawów negatywnych, stąd jednym z kierunków badawczych jest poszukiwanie czynników mogących hamować lub odwracać te procesy (Goff 2013). Pewne nadzieje w terapii objawów negatywnych budzą więc substancje o działaniu przeciwzapalnym. Dwa niezależne badania (Levkovitz i wsp. 2010; Chaudhry i wsp. 2012) wykazały pozytywny wpływ minocykliny, półsyntetycznego antybiotyku tetracyklinowego, hamującego procesy zapalne, apoptozę i procesy oksydacyjne, stosowanego w dawce 200 mg/dobę na poprawę objawów negatywnych u chorych we wczesnej fazie schizofrenii. Należy dodać, że minocyklina poprzez hamowanie procesów oksydacyjnym powoduje modulację receptora NMDA i hamuje działanie antagonistów tego receptora. Obiecujące rezultaty przyniosły również próby zastosowania inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2), głównie celekoksybu (Muller i wsp. 2010) oraz aspiryny (Laan i wsp. 2010). Zaznaczyć jednak należy, iż pozytywna reakcja w zakresie redukcji objawów negatywnych dotyczyła tylko osób w okresie pierwszych pięciu lat trwania choroby (Chaudhry i wsp. 2012).

Korzystne wyniki uzyskano również za pomocą substancji redukujących stres oksydacyjny. Wśród nich na specjalną uwagę zasługuje N-acetylocysteina (NAC), prekursor glutationu, która w randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym za pomocą placebo, 6-miesięcznym badaniu wykazała pozytywny wpływ na objawy negatywne w grupie osób przewlekle chorych na schizofrenię (Berk i wsp. 2008). NAC może również aktywować układ glutaminergiczny poprzez wpływ na transport cystyny i glutamianu. Z innych czynników wpływających na procesy zapalne oraz oksydacyjne, potencjalnie korzystnych w leczeniu objawów negatywnych, wymienić należy atorwastatynę (Sayyach i wsp. 2015) oraz kwas foliowy, którego niski poziom prowadzi do wzrostu poziomu homocysteiny działającej neurotoksycznie przez aktywację procesów oksydacji (Roffman i wsp. 2013).

Substancje hormonalne i inne

Wśród substancji hormonalnych ostatnie badania sugerują pozytywny wpływ na redukcję objawów negatywnych, między innymi dehydroepiandrosteronu (DHEA), steroidu nadnerczowego biorącego udział w syntezie androgenów i estrogenów (Strouds 2005), pregnenolonu (neuroaktywnego steroidu) nasilającego działanie receptora GABA (Ritsner i wsp. 2014), a także raloksifenu (selektywnego modulatora receptora estrogenowego) u kobiet w okresie pomenopauzalnym z dominującymi objawami negatywnymi (Usall i wsp. 2016). W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę oksytocyny w czynności ośrodkowego układu nerwowego związanej z poznaniem socjalnym, stresem, nauką i pamięcią. Dotychczas przeprowadzone badania odnośnie do jej wpływu na objawy negatywne schizofrenii dostarczyły niejednoznacznych wyników – od budzących nadzieję, w których obserwowano redukcję tych objawów (Gibson i wsp. 2014) po takie, w których nie stwierdzono statystycznie istotnej poprawy (Davis i wsp. 2014).

Wśród nowych kierunków poszukiwań znaleźli się także selektywni antagoniści receptorów serotoninergicznych 5-HT₃ (Kishi i wsp. 2014). W dwóch badaniach, w których zastosowano ondansetron jako suplementację leczenia przeciwpsychotycznego, uzyskano statystycznie istotną poprawę w zakresie objawów negatywnych w porównaniu z placebo (Bennett i Vila 2010). Podobnie obiecujące rezultaty przyniosło zastosowanie tropisetronu (Noroozian i wsp. 2013) oraz granisetronu (Khodae-Ardakani i wsp. 2013) w połączeniu z risperidonem. Zhang i wsp. (2001) relacjonują redukcję objawów negatywnych po dodaniu do haloperidolu preparatu ginkgo biloba. Pojawiły się także sugestie co do możliwości zastosowania w terapii objawów negatywnych inhibitora

katecholo-O-metylotransferazy (COMT) – tolkaponu (Apud i wsp. 2007).

Metody niefarmakologiczne

Jedną z metod terapeutycznych często stosowanych w ostatnich latach jest wysiłek fizyczny. Badania ośrodka w Monachium wykazały, że chorzy na schizofrenię poddani 3-miesięcznemu cyklowi ćwiczeń fizycznych oraz treningowi kognitywnemu wykazują istotne zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych (Malchow i wsp. 2015). Korzyści terapeutyczne w zakresie objawów negatywnych schizofrenii mogą przynieść procedury stymulacji ośrodkowego układu nerwowego. Rezultaty uzyskane przy użyciu metody przezczaszkowej stymulacji elektromagnetycznej (*repeated transcranial magnetic stimulation – rTMS*) są niejednoznaczne, od wyników pozytywnych (Schi i wsp. 2014) do negatywnych (Wobrock i wsp. 2015). Efekty lecznicze w zakresie objawów negatywnych uzyskano przy zastosowaniu przezczaszkowej stymulacji prądem stałym (*transcranial direct current stimulation – tDCS*) (Agarwal i wsp. 2013). Trwają również badania nad zastosowaniem w leczeniu objawów negatywnych stymulacji nerwu błędnego (*repeated vagus nerve stimulation – rVNS*) (Hasan i wsp. 2015) oraz głębokiej stymulacji mózgu (*deep brain stimulation – DBS*) (Mikell i wsp. 2015). Najstarsza z niefarmakologicznych metod terapeutycznych – leczenie elektrowstrząsami ma długą i kontrowersyjną historię stosowania w leczeniu schizofrenii, w ostatnim czasie pojawiło się jednak doniesienie o korzystnym efekcie terapeutycznym stosowania elektrowstrząsów u chorych ze schizofrenią z dominującymi objawami negatywnymi opornych na leczenie farmakologiczne (Pawełczyk i wsp. 2014).

Podsumowanie

Jak wynika z dotychczasowego przeglądu, mimo przeprowadzonych licznych badań oceniających skuteczność wielu metod stosowanych w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii, należy jednak stwierdzić, że obecnie dostępne metody terapeutyczne nie zapewniają satysfakcjonujących rezultatów w leczeniu objawów negatywnych schizofrenii. Dotychczas nie udało się stworzyć standardów leczenia zwłaszcza pierwotnych objawów negatywnych (Arango i wsp. 2013). Jest to tym bardziej istotne, że u wielu chorych na schizofrenię objawy negatywne wydają się ważniejszym wskaźnikiem rokowniczym niż objawy pozytywne (Rabinowitz i wsp. 2012). Dlatego też dalsze badania w tym zakresie stanowią jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej psychiatrii. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: Authors have equal contributions to the article / Wkład autorów w powstanie artykułu jest równy.

References / Piśmiennictwo

1. Abi-Dargham A, Rodenhiser J, Printz D, Zea-Ponce Y, Gil R, Kegeles LS *et al.* Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8104–8109.
2. Agarwal SM, Shivakumar V, Bose A, Subramaniam A, Nawani H, Chhabra H *et al.* Transcranial direct current stimulation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2013; 11: 118–125.
3. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry* 1989; 7 (Suppl): 49–58.
4. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1982; 39: 789–794.
5. Apud JA, Mattay V, Chen J, Kolachana BS, Callicott JH, Rasetti R. Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacol* 2007; 32: 1011–1020.
6. Arango C, Garibaldi G, Marder SR. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophr Res* 2013; 150: 346–352.
7. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY; ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 207–215.
8. Balu DT. The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment. *Adv Pharmacol* 2016; 76: 351–382.
9. Bennett AC, Vila TM. The role of ondansetron in the treatment of schizophrenia. *Ann. Pharmacother* 2010; 44: 1301–1306.
10. Berk M, Copolov D, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaitz I *et al.* N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 361–368.
11. Buchanan RW, Panagides J, Zhao J, Phiri P, den Hollander W, Ha X *et al.* Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 36–45.
12. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: The concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 578–583.
13. Chaudhry IB, Hallak J, Husain N, Minhas F, Stirling J, Richardson P *et al.* Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1185–1193.
14. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry* 2013; 203: 172–178.
15. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980; 280: 66–69.
16. Danion JM, Rein W, Fleurot O. Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. Amisulpride Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 610–616.
17. Darba J, Minoves A, Rojo E, Jimenez F, Rejas J. Efficacy of second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011; 4: 126–143.
18. Davis MC, Green MF, Lee J, Horan WP, Senturk D, Clarke AD *et al.* Oxytocin-augmented social cognitive skills training in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2014; 39: 2010–2077.
19. Dickerson F, Kirkpatrick B, Boronow J, Stallings C, Origoni A, Yolken R. Deficit schizophrenia: association with serum antibodies to cytomegalovirus. *Schizophr Bull* 2006; 32: 396–400.
20. Dollfus S, Mach C, Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: a novel tool to assess negative symptoms. *Schizophr Bull* 2016; 42: 571–578.
21. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM *et al.* Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1040–1047.
22. Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 543–558.
23. Gibson CM, Penn DL, Smedley KL, Leserman J, Elliot T, Pedersen CA. A pilot six-week randomized, controlled trial of oxytocin on social cognition and social skills in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014; 156: 261–265.
24. Goff DC. Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* 2013; 12:99–107.
25. Goff DC, Bottiglieri T, Arning E, Shih V, Freudenreich O, Evans AE *et al.* Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1705–1708.
26. Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A *et al.* Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: A bicentric randomized controlled pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 589–600.
27. Hashimoto K. Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18:1049–1063.
28. Hecht EM, Landy DC. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012; 134: 202–206.
29. Iancu I, Tschernihovsky E, Bodner E, Piconne AS, Lowengrub K. Escitalopram in the treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2010; 179: 19–23.
30. Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiology* 2007; 78: 69–108.
31. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–796.
32. Kawasaki Y, Maeda Y, Suzuki M, Urata K, Higashima M, Kiba K *et al.* SPECT analysis of regional cerebral blood flow

- changes in patients with schizophrenia during the Wisconsin Card Sorting Test. *Schizophr Bull* 1993; 10: 109–116.
33. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261–276.
 34. Khodaie-Ardakani MR, Seddighi S, Modabbernia A, Rezaei F, Salehi B, Ashrafi M *et al*. Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 472–478.
 35. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Breier A, Carpenter WT. Case identification and stability of the deficit syndrome of schizophrenia. *Psychiatry Res* 1993; 47: 47–56.
 36. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Mckennedy PD, Alphas LD, Carpenter Jr WT. The Schedule for the deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989; 30: 119–123.
 37. Kirkpatrick B, Fenton BS, Carpenter Jr WT, Marder SR. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bulletin* 2006; 32: 214–219.
 38. Kirkpatrick B, Herrera Castaneda S, Vazquez-Barquero JL. Summer birth and deficit schizophrenia: Cantabria, Spain. *J Nerv Ment Dis* 2002; 190: 526–532.
 39. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, Fisher BA, Daniel DG, Cienfuegos A *et al*. The Brief Negative Symptom Scale: Psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011; 37: 300–305.
 40. Kishi T, Iwata N. NMDA receptor antagonists interventions in schizophrenia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2013; 47: 1143–1149.
 41. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 343–354.
 42. Kishi T, Mukai T, Matsuda Y, Iwata N. Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review. *Neuromol Med*. 2014; 16: 61–69.
 43. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ, Horan WP, Reise SP. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 165–172.
 44. Laan W, Grobbee DE, Selten JP, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71: 520–527.
 45. Leucht S, Corves C, Arbtter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009a; 373: 31–41.
 46. Leucht S, Arbtter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry* 2009b; 14: 429–447.
 47. Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, Braw S, Levkovitch-Verbin H, Gal G *et al*. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 138–149.
 48. Lieberman JA, Dunbar G, Segreti AC, Girgis RR, Seoane F, Beaver JS *et al*. Randomized exploratory trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2013; 38: 968–975.
 49. Llerena K, Park SG, McCarthy JM, Couture SM, Bennett ME, Blanchard JJ. The Motivation and Pleasure Scale – Self Report (MAP – SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry* 2013; 54: 568–574.
 50. Luckhaus C, Henning U, Ferrea S, Musso F, Mobascher A, Winter G. Nicotinic acetylcholine receptor expression on B-lymphoblasts of healthy versus schizophrenic subjects stratified for smoking: [3H]-nicotine binding is decreased in schizophrenia and correlates with negative symptoms. *J Neural Transm* 2012; 119: 587–595.
 51. Malchow B, Keller K, Hasan A, Dörfler S, Schneider-Axmann T, Hillmer-Vogel U *et al*. Effects of endurance training combined with cognitive remediation on everyday functioning, symptoms, and cognition in multipisode schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 2015; 41: 847–858.
 52. Mikell CB, Sinha S, Sheth SA. Neurosurgery for schizophrenia: an update on pathophysiology and a novel therapeutic target. *J Neurosurg* 2015; 30: 1–12.
 53. Muller N, Krause D, Dehning S, Musil R, Schennach-Wolff R, Obermeier M. Celecoxib treatment in an early stage of schizophrenia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of celecoxib augmentation of amisulpride treatment. *Schizophr Res* 2010; 121: 118–124.
 54. Noroozian M, Ghasemi S, Hosseini SM, Modabbernia A, Khodaie-Ardakani MR, Mirshafiee O *et al*. A placebo-controlled study of tropisetron added to risperidone for the treatment of negative symptoms in chronic and stable schizophrenia. *Psychopharmacol* 2013; 228: 595–602.
 55. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799–812.
 56. Pawelczyk T, Kolodziej-Kowalska E, Pawelczyk A, Raab-Jablonska J. Augmentation of antipsychotics with electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia patients with dominant negative symptoms: a pilot study of effectiveness. *Neuropsychobiology* 2014; 70: 158–164.
 57. Pełka-Wysiecka J, Wroński M, Jasiewicz A, Grzywacz A, Tybura P, Kucharska-Mazur J *et al*. BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 480 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1185–1193.
 58. Pickar D, Breier A, Hsiao JK, Doran AR, Wolkowitz OM, Pato CN *et al*. Cerebrospinal fluid and plasma monoamine metabolites and their relation to psychosis. Implications for regional brain dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 641–648.
 59. Potkin SG, Cohen M, Panagides J. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:145–147.
 60. Rabinowitz J, Levine SZ, Garibaldi G, Bugarski-Kirola D, Bernardo CG, Kapur S. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophr Res* 2012; 137: 147–150.
 61. Rzaei F, Mohamad-Karimi M, Seddighi S, Modabbernia A, Ashrafi M, Salehi B *et al*. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patient with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 336–342.
 62. Remington G, Foussias G, Fervacha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J *et al*. Treating negative symptoms in schizophrenia: an update. *Curr. Treat Options Psychiatry* 2016; 3: 133–150.
 63. Ritsner MS, Bawakny H, Kreinin A. Pregnenolone treatment reduces severity of negative symptoms in recent-onset schizophrenia: an 8-week, double-blind, randomized add-on two center trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 68: 432–440.
 64. Roffman JL, Lambertini JS, Achtyes E, Macklin AE, Galendez GC, Raeke LH *et al*. Randomized multicenter investigation of folate plus vitamin B12 supplementation in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 481–489.

65. 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: 88–93.
66. Roy MA, Maziade M, Labbé A, Mérette C. Male gender is associated with deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2001; 47: 141–147.
67. Rummel C, Kissling W, Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2005; 80: 85–97.
68. Sayyach M, Boostani H, Ashrafpoori M, Pakseresht S. Effects of atorvastatin on negative sign in chronic schizophrenia: a double blind clinical trial. *Iran J Pharm Res* 2015; 14: 1269–1274.
69. Schi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2014; 251: 505–513.
70. Singer P, Dubroqua S, Yee BK. Inhibition of glycine transporter 1: the yellow brick road to new schizophrenia therapy? *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3771–3787.
71. 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: 174–179.
72. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859–885.
73. Strouds RD. Dehydroepiandrosterone (DHEA) augmentation in the management of schizophrenia symptomatology. *Essent. Psychopharmacol.* 2005; 6: 141–147.
74. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. Wpływ augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2010; 16: 15–21.
75. Strzelecki D, Kałużńska O, Szyburska J, Wysokiński A. MMP-9 Serum levels in schizophrenic patients during treatment augmentation with sarcosine (Results of the PULSAR Study). *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1075.
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: 466–474.
77. Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), addend to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 452–456.
78. Umbricht D, Lentz E, Lalonde J, Santarelli LA. Post-hoc analysis of the negative symptom factor score In a proof-of-concept study with the glycine reuptake inhibitor (GRI), bitopertin, in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2012; 311.
79. Usall J, Huerta-Ramos E, Labad J, Cobo J, Nunez C, Creus M *et al.* Raloxifene as an adjunctive treatment for postmenopausal women with schizophrenia: a 24-week, double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Schizophr Bull* 2016; 42: 309–317.
80. Vidal C, Reese C, Fischer BA, Chiapelli J, Himelhoch S. Meta-analysis of efficacy of mirtazapine as an adjunctive treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2015; 9: 88–95.
81. Waltrip RW, Buchanan RW, Carpenter Jr WT, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Breier A *et al.* Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 1997; 23: 253–258.
82. Wciórka J. Psychozy schizofreniczne. In: *Psychiatria*. Tom I. Wyd.2. Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J. (eds), Elsevier Urban & Partner; Wrocław 2011, 195–269.
83. Wobrock T, Guse B, Cordes J, Wolwer W, Winterer G, Gaebel W *et al.* Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial. *Biol Psychiatry* 2015; 77: 979–988.
84. Yassini M, Shariat N, Nadi M, Amini F, Vafae M. The effects of bupropion on negative symptoms in schizophrenia. *Iran J Pharm Res* 2014; 13: 1227–1233.
85. Zhang XY, Zhou DF, Zhang PY, Wu GY, Su JM, Cao LY. A double-blind, placebo-controlled trial of extract of *Ginkgo biloba* added to haloperidol in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001, 62: 878–883.