

Современная концептуализация негативной симптоматики при шизофрении

Stephen R. Marder¹, Silvana Galderisi²

Desert Pacific Mental Illness Research, Education, and Clinical Center, Semel Institute for Neuroscience at UCLA, Los Angeles, CA, USA; 2 Department of Psychiatry, University of Naples SUN, Naples, Italy

Перевод: Пикирения Л.Ю., Пикирения В.И., Шушенков Д.А. (Иваново)
Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Резюме

На протяжении длительного времени негативная симптоматика рассматривалась как главный аспект шизофрении. Она играет важную роль в функциональном исходе болезни, а возможность влияния на ее проявления до сих пор отсутствует. Для содействия исследованиям, направленным на разработку эффективных мер, необходимо внести корректировки в само определение понятия, его характеристики, инструменты оценки и экспериментальные модели. На данный момент было достигнуто единое мнение относительно следующих аспектов: а) в понятие негативной симптоматики входят пять компонентов - это притупленный аффект, алогия, ангедония, асоциальность и абулия; б) в каждом компоненте следует отделять первичные проявления от проявлений, вызванных такими факторами, как эффект от лекарственного препарата, психотические симптомы или депрессия; в) все пять компонентов делятся на две группы, в первую входят притупленный аффект и алогия, а вторая группа состоит из ангедонии, асоциальности и абулии. В этой статье мы даем ныне действующее определение каждой группе; выделяем отличия среди основных инструментов оценки, показываем количественные показатели, если они есть, а также их взаимосвязь с результатами, полученными с помощью шкалы оценки; а также показываем связь с экспериментальными моделями. Мы пришли к выводам, что: а) оценка понятия негативной симптоматики в последнее время была доработана, но даже существующие экспертные консенсусные инструменты различаются по некоторым аспектам; б) использование объективных измерений может способствовать преодолению неточностей в используемых оценочных шкалах, однако данные измерения нуждаются в дальнейшем рассмотрении и подтверждении; в) границы с другими компонентами расстройства, в частности с нейрокогнитивными и социальными когнитивными, еще до конца не определены, и г) без дальнейшей, более четкой формулировки понятия негативной симптоматики, попытки разработать эффективные мероприятия скорее всего будут требовать приложения массы усилий с минимальной отдачей.

Ключевые слова: негативная симптоматика, шизофрения, притупленный аффект, алогия, ангедония, асоциальность, абулия, выраженный фактор, экспериментальный фактор, инструменты оценки, объективные измерения, лечение.

(World Psychiatry 2017;16(1):14–24)

Первые описания негативной симптоматики при шизофрении относятся к первой половине 19 века, когда J. Haslam описал характерное для молодых людей психическое расстройство, основными признаками которого были сниженная чувствительность и аффективная индифферентность¹. J. Hughlings² рассматривал негативную симптоматику как нарушение в области высшего когнитивного и эмоционального функционирования, в то время как положительная симптоматика рассматривалась как «релизинг-феномен», эпизодические нарушения или избыточное функционирование в пределах нормы. Е. Kraepelin³, описывая негативную симптоматику при раннем слабоумии, назвал это «ослаблением эмоционального возбуждения, что ведет к неизменному формированию предпосылок к появлению волевых нарушений, эмоциональной тупости, неспособности к мыслительной деятельности, отсутствию контроля в волевой сфере, стремлению и способности действовать независимо», а E. Bleuler считал эмоциональную тупость и эмоциональное отчуждение «основными (первичными)» для шизофрении, в то время как галлюцинации, манию и кататонию рассматривал как острые проявления болезни⁴.

Несмотря на значительное внимание, которое сегодня уделяют негативной симптоматике, на протяжении длительного времени при диагностировании и лечении шизофрении она не учитывалась. В 1970-х годах интерес к данному понятию вернулся, его инициаторами стали Strausset al⁵, которые пересмотрели первичную и хроническую суть негативной симптоматики, в то время как позитивные симптомы рассматривались в качестве не специфических и транзиторных реакций на стресс либо других биологических причин.

В 1980-х годах T. Crow⁶ предложил дихотомический подход к классификации шизофрении, согласно этой классификации было описано два ее типа: тип 1, для

которого было характерно наличие позитивных симптомов (галлюцинации и бред), благоприятное реагирование на медикаментозное антипсихотическое лечение, сохранение хорошего когнитивного функционирования и повышение активности дофаминовых рецепторов Д2; и тип 2, где отмечалась негативная симптоматика (притупленный аффект, бедность речи и потеря контроля), для которого характерна слабая реакция на антипсихотики, когнитивные нарушения и нейроанатомические патологии. N. Andreasen⁷ также описал положительный, негативный и смешанный подтипы шизофрении. Однако в дихотомическом подходе есть свои ограничения, включая недостаток диагностической стабильности по времени^{8,9}, ограниченное прогностическое значение^{10,11}, несовместимость с факторным анализом психопатологии шизофрении, который стабильно демонстрирует более чем два фактора^{12,13}.

Carpenter et al¹⁴ ввели понятие дефицитарной шизофрении для определения относительно однородной подгруппы пациентов, для которых было характерно наличие первичных и стойких негативных симптомов с начала первого эпизода болезни, таких как когнитивный дефицит, скрытое начало болезни, низкое преморбидное функционирование и слабый ответ на лечение^{15,16}. Последующие исследования подтверждают гипотезу, что дефицитарная шизофрения является особой формой болезни, а не тяжелым течением шизофрении^{15,17-21}.

Несмотря на роль негативной симптоматики в характере и исходе болезни, шизофрению можно диагностировать даже при отсутствии этих симптомов, ведь с помощью многомерного подхода, предложенного DSM-5, можно будет с таким же успехом распознать ключевые аспекты болезни.

С недавнего времени, благодаря накоплению данных о влиянии негативной симптоматики на повседневную жизнь людей с шизофренией²²⁻³⁰, разработке новых

молекул³¹⁻³³, стимуляционным видам лечения и психологическим программам, направленным на эти симптомы^{34, 35}, описание негативной симптоматики вновь вызывает интерес.

Стало известно, что инструменты, которые используются для оценки негативной симптоматики включают в себя некоторые аспекты, не относящиеся к данному понятию³⁶⁻³⁸. Например, Шкала оценки негативных симптомов (SANS)³⁹ включает такие аспекты, как невнимательность больного, скудность содержания его речи, задержка реакции, застывание, неадекватный аффект, небрежное отношение к своей внешности и гигиене, все это не относится к понятию негативной симптоматики. В негативную субшкалу Шкалы негативного и позитивного синдромов (PANSS)⁴⁰ включает сложности в абстрактном и стереотипно мышлении, что является крайне спорным моментом⁴¹. Фактор 2 Краткой психиатрической оценочной шкалы (BPRS)⁴², часто используемый как косвенный показатель негативных симптомов, включает в себя эмоциональное отчуждение (т.е. отсутствие какого-либо отношения к интервьюеру и к самому опросу), что может быть следствием параноидного бреда или дезорганизации, двигательную заторможенность (снижение уровня двигательной активности), что может быть результатом депрессии или кататонии.

На протяжении последнего десятилетия был достигнут консенсус о включении в понятие негативной симптоматики 5 составляющих: притупленный аффект, алогия, ангедония, асоциальность и абулия⁴³⁻⁴⁶. Далее, для каждого компонента будет дано современное определение; показаны различия между основными инструментами оценки; выявлены доступные количественные показатели и их соотношение с результатами оценки согласно шкале оценок; а также их аналоги и экспериментальные модели. Существует ряд доказательств того, что эти компоненты являются отражением двухфакторной структуры, что показывает их значение для дальнейших исследований.

ПРИТУПЛЕННЫЙ АФФЕКТ

Притупленный аффект – это снижение способности выражения эмоций, в частности лицевой и голосовой экспрессии, а также выражения эмоций с помощью жестикуляции⁴⁷⁻⁴⁹. Этот термин сегодня более предпочтительный и отличается от термина плоский аффект, что представляет собой крайнее выражение притупленного аффекта.

Притупленный аффект входит в разделы оценки негативной симптоматики общепринятых шкал, таких как PANSS, SANS, а также Клинический опросник на наличие негативных симптомов (CAINS)^{45, 46}, Краткую психиатрическую оценочную шкалу (BNSS)⁵⁰. Их анализ основывается на наблюдении за спонтанной реакцией в ходе беседы или выражении эмоций в ответ на вопросы, заданные интервьюером, а не на субъективном опыте сниженного эмоционального диапазона.

В PANSS целью анализа является мимика и коммуникативные жесты. При оценке SANS во внимание берется больше аспектов: мимика, экспрессивные жесты, зрительный контакт, аффективная реакция и словозменение. С другой стороны, некоторые из черт, включенных в анализ притупленного аффекта SANS, отсутствуют в недавно разработанных методах для оценки негативной симптоматики: в частности, неадекватный аффект сегодня рассматривается как аспект неорганизованности, а сниженный уровень спонтанности движений рассматривается как не специфический и в большей степени относящийся к оценке депрессии признак. В CAINS и SANS мимика, выражение голоса, а также экспрессивные жесты рассматриваются как симптомы, присущие притупленному аффекту.

Мимика анализируется с помощью измерительных систем кодирования таких как Система кодирования

лицевых движений и ее аналогов^{51, 52}. Система кодирования выражения лица⁵³. Большинство исследований утверждает, что для пациентов с шизофренией, которые проходят курс лечения, и пациентов, не принимающих лечение, в сравнении со здоровыми контрольными группами, характерно слабое изменение выражения лица в ответ на любые эмоции, это касается как частоты, так и интенсивности проявления, вплоть до полного отсутствия каких-либо изменений на протяжении всей беседы, и даже в ответ на различные стимулы, используемые для вызова эмоциональной реакции⁵⁴. В целом, была отмечена значимая корреляция с притупленным аффектом⁵⁴.

Исследования с помощью электромиелографии основывались на объективных критериях оценки мимики. Многие из них выявили, что в ответ на эмоциональный стимул у людей с шизофренией отмечалось сравнительно небольшая скуловая активность (обычно связанная с позитивными эмоциями) и аналогичная или большая активность мышц, вызывающей сморщивание кожи (обычно связанной с негативными эмоциями)⁵⁵⁻⁵⁸. Повышенная активность мышц, вызывающих сморщивание кожи, не обязательно является показателем большего эмоционального выражения только у субъектов с шизофренией, т.к. движение этих мышц также означает напряжение, концентрацию или замешательство. К тому же, даже если бы у людей с шизофренией не было сложностей с этими микровыражениями мышц, то невозможность проявления эмоций все равно была бы заметной для людей из их окружения, и это по-прежнему имело бы влияние на их социальное взаимодействие. Healey et al⁵⁹ исследовали, как хорошо широкая публика, в которую не входят врачи и исследователи, умеет распознавать выражения лица людей с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми, и пришли к выводу, что мимика пациентов с шизофренией распознавалась как более слабая, и выражения их лица чаще всего характеризовались как нейтральное.

Большинство исследований, в которых сравниваются эмоциональные изменения голоса людей с шизофренией и здоровых людей, отмечают, что у первых речь менее эмоционально правильная и спонтанная. Нарушения затрагивают все параметры речи, отмечая почти полное отсутствие интонации⁶⁰.

В исследованиях, направленных на объективную оценку голоса у субъектов с шизофренией и здоровых людей использовался метод компьютеризированного акустического анализа речи. Эти исследования подтвердили отсутствие эмоционального голосового выражения у субъектов с шизофренией в сравнении со здоровыми людьми; однако, эти изменения были выражены меньше, чем показатели в шкале оценки симптомов. Причины этого несоответствия пока неясны⁶¹. Голосовое выражение является сложным и, скорее всего, многомерным компонентом, и для определения его аспектов, которые присущи шизофрении, необходимо проведение дополнительного исследования.

Выражающие жесты включают в себя движения руками, головой (например, кивание), плечами (пожимание), туловищем (наклон вперед). В обществе они помогают понять кто с кем говорит, кто будет говорить следующий, определить уровень взаимопонимания, поддерживать интерес и внимание в процессе разговора. В некоторых исследованиях, описывающих двухстороннее взаимодействие психиатра с пациентом, ориентированное на анализ поведения последнего, отмечалось общее ухудшение невербального поведения, включая движения головой и телом, зрительный контакт и жестикуляцию⁶²⁻⁶⁴.

Притупленный аффект наблюдается как у пациентов с шизофренией, принимающих лечение, так и тех, кто не лечится, таким образом, исключается возможность того, что данный симптом мог стать результатом приема антипсихотических препаратов⁶⁵⁻⁶⁷.

В настоящее время нет данных, которые подтверждали бы возможность того, что сниженная эмоциональное выражение может быть связано с негативным эмоциональным опытом и негативными эмоциями^{54,60}. Данные о позитивных эмоциях еще более противоречивые, и о них речь пойдет в разделе ангедония.

Основная гипотезы касательно патогенеза притупленного аффекта и его признаков (сниженная лицевая и голосовая выразительность, а также выражающих жестов) связаны с нарушениями в распознавании эмоций, и, с нарушением восприятия невербальных сигналов в социуме в целом (лицевой аффект, интонация, язык тела), или с дефицитом двигательной активности. Что касается первой гипотезы, в некоторых исследованиях был описан дефицит восприятия невербальных сигналов в социуме^{68,69}. Однако связь между дефицитом восприятия социальных невербальных сигналов и слабым выражением эмоций или негативными симптомами не была найдена⁷⁰.

Что касается альтернативной гипотезы, касающейся дефицита двигательной активности, следует отметить, что пациенты с двигательными нарушениями склонны к расстройствам в невербальной коммуникации. Исходные механизмы могут различаться (например, нарушения в базальном ядре или дисфункция лобной доли), и могут также отличаться некоторыми компонентами, отвечающими за притупление аффекта. Совсем недавно была выдвинута гипотеза об атипичном функционировании системы зеркальных нейронов⁷². Гипотеза может соединить дефицит социальной перцепции с нарушениями двигательной активности, предполагая, что дисфункция зеркальных механизмов использования жестов обуславливает возникающие у пациентов сложности с воспроизведением жестов, демонстрируемых экспертом (имитация) или основанных на словесной команде (пантомима). Тем не менее, у нас нет доказательств, что механизмы, лежащие в основе имитации и пантомимы, также относятся к спонтанному экспрессивному поведению.

АЛОГИЯ

Алогия определяется уменьшением количества произносимых слов и их спонтанного характера. Этот показатель рассматривается в общепринятых оценочных шкалах, таких как PANSS, SANS, CAINS, BNSS. Ее анализ основывается на языковой продукции пациента в ходе клинической беседы. На протяжении интервью эксперт оценивает способность пациента отвечать на вопросы коротко, но не односложно. В современном осмыслении к понятию алогии не относится скудность речи.

Согласно PANSS этот симптом описывается как «недостаток спонтанности и плавности разговора» и характеризуется сниженным ритмом ведения беседы, что связано с апатией, нежеланием, оборонительным поведением или когнитивными нарушениями. Существенным в этом смысле является то, что анализу подвергается как объем речи, так и склонность субъекта к избеганию разговора, что касается последнего пункта, то в других шкалах он относится к описываемому явлению (т.к. уменьшение объема речи во избежание коммуникации может быть психотическим признаком, например, бреда преследования).

Согласно шкале оценки SANS, в понятие алогии, вдобавок к уменьшению количества речи (бедность речи) включены также некоторые пункты, которые исключены из недавно разработанных методов анализа негативной симптоматики, такие как скудность речи, внезапная остановка речи и задержка с ответом. Таким образом, бедность содержания речи может быть результатом расстройства формального мышления (например, обстоятельность мышления или соскальзывания), нервозности (тревожное расстройство) или персеверации.

В BNSS разделяют понятия содержательности речи и ее спонтанный характер (т.е. объем информации, необходимый для того, чтобы ответить на вопросы интервьюера дается перед беседой, независимо от ее уместности или важности), в то время как в CAINS принимается во внимание только пункт содержательности речи, а спонтанность не анализируется совсем.

Cohenet al⁷³ в своем исследовании использовали мета-анализ, с помощью которого они сравнили повседневную речь людей с шизофренией и психически здоровых людей. Они выяснили, что уменьшение речевой продукции (что и отражает понятие алогии) показало наиболее значимое уменьшение ($d=-0.80$; $k=513$), что было главным образом обусловлено изменением в продолжительности пауз. Другие аспекты речи, такие как количество слов/предложений, также были снижены, но с умеренной величиной эффекта. Утверждение клиницистов о том, что степень тяжести алогии зависит от количества и длительности пауз требует дальнейшего исследования.

В некоторых исследованиях указывается на взаимосвязь алогии и плохим выполнением заданий на беглость речи⁷⁴⁻⁷⁷. Согласно Fervahaet al⁷⁸ беглость произношения является специфическим признаком алогии, т.е. не является общим для всех негативных симптомов, и предполагается, что эти два явления функционируют по одному и тому же механизму. Этот механизм может быть связан с недостатком способности извлекать информацию из памяти⁷⁹, учитывая, что предыдущее исследование показало, что дефицит контролируемого извлечения особым образом воздействует на задержку между произносимыми словами в ряде заданий на беглость речи^{80,81}.

Контролируемое извлечение, вероятно, включает как минимум два компонента: контролируемая активация информации в памяти и выбор нужной из уже извлеченной⁸². Эти два аспекта связаны с активностью двух отделов головного мозга: левой передней венстролатеральной префронтальной корой и левой средней венстролатеральной префронтальной корой, соответственно. Выделение новых когнитивных компонентов в результате контролируемых экспериментов по извлечению может быть полезным (интересным) для дальнейшего исследования алогии при шизофрении.

Cohenet al^{61,63} разработали модель ограниченных когнитивных ресурсов, утверждая, что речеобразование в социальных условиях возлагает высокие требования для множества когнитивных процессов. Если когнитивные ресурсы ограничены, пациенты снижают свою речевую продукцию. Связь алогии с когнитивным дефицитом, влияющим на контролируемый процесс извлечения информации⁷⁹, семантическую память⁸⁴ и вербальную беглость⁷⁵ не противоречит этой гипотезе. Наличие более тесных негативных корреляций общего когнитивного функционирования с алогией и притупленным аффектом, чем с абулией/апатией и асоциальностью также подтверждает данную модель ограничения когнитивных ресурсов.

АНГЕДОНИЯ

Ангедония, или сниженная способность испытывать положительные эмоции, долгое время рассматривалась в качестве основной черты как депрессии, так и шизофрении⁸⁶. Тем не менее, оказалось, что этот вопрос несколько сложнее предыдущего высказывания. По сути дела, несмотря на то, что в процессе проведения клинического интервью, определяющего способность получать приятные впечатления, было установлено, что у людей с шизофренией она снижена, однако, проведение эмоционально-индукционных процедур в контролируемых лабораторных условиях выявило, что субъективные реакции пациентов с шизофренией на эмоционально нагруженные стимулы ничем не отличаются от реакций психически здоро-

вых людей, находящихся в контрольной группе^{54,87,88}. Эти несоответствия с предыдущими исследованиями о высокой степени ангедонии при шизофрении связывают с ограничениями в методе самоотчета, т.к. он требует больших когнитивных затрат, чем проводимые в лабораторных условиях исследования, которые обычно основываются на сложных когнитивных процессах с учетом систематических ошибок^{89, 90}, или отражающие высокую степень скрытой депрессии⁹¹.

Согласно последнему исследованию, компонент ангедонии можно разделить, как минимум, на две разные составляющие: сниженная способность испытывать наслаждение, получаемое в результате приносящей удовольствие активности, что по другому называется консуматорной ангедонией, и при шизофрении остается относительно незатронутой, а также сниженная способность предвосхищать получение удовольствия в будущем, по другому называется антиципационная ангедония, являющаяся характерной для людей с шизофренией⁹²⁻⁹⁴. Однако в некоторых исследованиях не подтверждается тот факт, что антиципационная ангедония характерна только для больных шизофренией, т.к. она была также диагностирована и у депрессивных пациентов⁹⁵. Более того, дефицит получения гедонистического опыта чаще всего рассматривается как часть комплексного компонента мотивации, при котором предвосхищение удовольствия или вознаграждения важно для мотивирования получения ожидаемого приятного опыта, который на данный момент не доступен⁹⁶.

Оценка ангедонии в различных шкалах отличается. Этот симптом не включен в оценочную шкалу PANSS. В SANS этот симптом рассматривается вместе с асоциальностью, принимая внимание интерес субъекта к развлекательной и сексуальной активности, также, как и ее/его способность чувствовать интимность и близость, в том числе и умение устанавливать и регулировать свои отношения с друзьями и ровесниками; в данном случае не делается различия между консуматорной и антиципационной ангедонией.

В BNSS ангедония рассматривается с точки зрения трех отдельных компонентов, анализируется интенсивность приятных моментов, их частота в прошлом (на прошедшей неделе), а также интенсивность предстоящего удовольствия. В каждом компоненте оценивается удовольствие от развлечений, социальных контактов, от работы/школы, а также получение физического удовлетворения. Оценка частоты приятных моментов не требует подсчетов точного числа приятных моментов на прошлой неделе, скорее она предполагает общий анализ поведения субъекта на основе его демографических показателей.

В CAINS ангедония рассматривается с точки зрения пяти основных составляющих: две из них оценивают частоту отдыха и социальной активности на прошедшей неделе, в то время как с помощью остальных трех анализируется ожидаемая частота получения приятных впечатлений, связанных с работой/школой, а также социальная и рекреационная активность на следующей неделе. Пункт о физическом удовольствии отсутствует.

Strauss and Gold⁹⁷ посчитали категории оценки ангедонии в CAINS и BNSS недостаточно схожими и предложили несколько возможных объяснений своему открытию: а) шкала BNSS оценивает как частоту, так и интенсивность приятных моментов на прошлой неделе, при этом оценивая только интенсивность получения ожидаемого удовольствия в будущем, в то время как CAINS оценивает только частоту; б) BNSS анализирует четыре сферы деятельности, доставляющих удовольствие (работа/школа, рекреационная, социальная, а также физическая активность), в то время как в CAINS рассматривает только две (рекреационная и социальная активность); в) в BNSS поощряется постановка

наводящих вопросов для того, чтобы помочь субъекту проанализировать прошлую и будущую приносящую удовольствие деятельность, а в CAINS считают важным избежать такого рода вопросов об ожидаемом удовольствии, т.к. считается, что основной клинической целью является оценка способности предсказывать предстоящие события и действия.

В дополнение к оценочным шкалам существуют инструменты, базирующиеся на самооценке, которые определяют ангедонию не только при шизофрении, например, доработанная версия Шкалы для определения социальной ангедонии (SAS)⁹⁸, определяющая степень получаемого удовольствия от социальной деятельности, дополненная версия Шкалы для определения физической ангедонии (PAS)⁹⁹, оценивающая степень физического удовольствия; Шкала оценки Темпорального опыта получения удовольствия (TEPS)¹⁰⁰, анализирующая особенности антиципаторного и консуматорного наслаждения; Консуматорная и антиципаторная шкала оценки межличностного удовольствия (ACIPS)¹⁰¹, занимающаяся оценкой консуматорного и антиципаторного уровня наслаждения от социального взаимодействия.

Нарушения в получении гедонического опыта при шизофрении также были определены как сложности при описании своих прошлых и предстоящих впечатлений⁵⁴, было выдвинуто предложение об изменении термина «ангедония» на «сниженное желание получения удовольствий» или так называемые «пуританские убеждения»^{54,104}. Недавние доказательства из области когнитивных наук, по всей видимости, готовы поддерживать эту концепцию, т.к. она показывают, что предвосхищение предстоящих событий (впечатлений) лежит в основе тех же самых нейрональных процессов, которые включены в эпизодическую память^{105, 106}.

Таким образом, сегодня преобладает мнение, что больные шизофренией обладают сохраненной способностью получать консуматорное удовольствие, но характеризуются дефицитом предвосхищать события и неспособностью испытывать стремление к удовольствию. Механизмы, обуславливающие эти виды дефицита, могут быть схожи с некоторыми аспектами мотивации (например, предвосхищение вознаграждения или оценка прилагаемых усилий) или когнитивного функционирования (нарушения эпизодической памяти, мешающие субъекту актуализировать приятные моменты из прошлого).

АСОЦИАЛЬНОСТЬ

Асоциальность часто предшествует манифестации шизофрении¹⁰⁷, а также характерна для шизоидного расстройства личности и аутизма^{108,109}. Общие черты и различия в феноменологии и патофизиологии этих расстройств все еще нуждаются в разъяснении.

У людей с шизофренией асоциальность в настоящее время определяется как сокращение социальной инициативы в результате снижения интереса к формированию близких отношений с другими людьми. Она не должна определяться в чисто поведенческих терминах (т.е. имеются ли у пациента социальные отношения и близкие связи), а, главным образом, следует рассматривать ее как снижение мотивации к социальным контактам (т.е. являются ли социальные отношения и близкие социальные связи ценными и желаемыми для человека)^{46,50}.

Снижение социальной активности и числа контактов может быть вторичным по отношению к таким факторам, как бред и галлюцинации, которые могут негативно сказаться на близких отношениях и других социальных связях; мнительность или подавленное настроение, которые могут способствовать отходу от социальной жизни; или отсутствие возможностей для установления и поддержания социальных отношений. Это различие может играть важную роль в клиническом и

исследовательском аспектах: адекватная информация о поддающихся оценке и лечению причинах вторичных негативных симптомов может способствовать улучшению помощи людям с шизофренией, однако, необходимы более полные исследования в этой области^{38,110}.

В оценке асоциальности и SANS, и PANSS главным образом полагаются на поведение пациента. В SANS асоциальность оценивается двумя пунктами, включенными в ту же субшкалу, что оценивает и ангедонию: способность чувствовать интимность и близость, и отношения с друзьями и сверстниками. В PANSS асоциальность также оценивается по двум пунктам: малоконтактность (оценка основана на наблюдаемых особенностях межличностного взаимодействия в ходе интервью) и пассивность, безразличие и отчужденность в социальной жизни (оценка основана на сведениях о социальном функционировании пациента, полученных от работников первичной медицинской помощи или родственников).

Оценка по CAINS и BNSS основана на измерении и внутренней мотивации (интерес и желание близких отношений и дружбы), и поведенческих аспектов (фактическая вовлеченность в социальное взаимодействие). В BNSS оценка мотивационных и поведенческих аспектов асоциальности производится различными пунктами. В CAINS пункты оценки асоциальности (мотивация к близким отношениям с семьей/супругом(ой)/партнером и мотивация к близкой дружбе и романтическим отношениям) отнесены к мотивации и социальным отношениям. Степень корреляции между пунктами BNSS и CAINS варьирует от умеренной до высокой⁹⁷.

Несмотря на ключевую роль, которую асоциальность играет в течение и исходе шизофрении, ее патофизиологические механизмы изучались лишь в нескольких исследованиях. В настоящее время асоциальность, в основном, рассматривается как социальная амотивация¹¹¹⁻¹¹³, и факторные анализы показали, что она представляет собой нагрузку на тот же фактор, что и абulia, что позволяет поддержать это мнение^{43,49,112}.

Felice Reddy с соавторами¹¹⁴ исследовали асоциальность у больных шизофренией, используя модель Грея закрепления поведения (т.е. система активации поведения (BAS), основанная на системе вознаграждения, реагирующей на appetentные стимулы и прекращение наказания) и избегания определенного поведения (т.е. система ингибции поведения (BIS), реагирующая на раздражители, вызывающие отрицательную реакцию; активирующаяся тревогой, новизной и страхом раздражителей и ответственной за подавление поведения) и классифицировали пациентов согласно наличию негативных симптомов и различных уровней баллов по BIS и BAS. Среди испытуемых с повышенными показателями негативных симптомов, авторы выделили две подгруппы с различными профилями закрепления/избегания, ведущими к асоциальности: одна характеризуется тенденциями избегания (высокое ингибирование/умеренная активация), а другая характеризуется отсутствием мотивации (низкое ингибирование/низкая активация). Первая подгруппа была заинтересована в отношениях, но избегала их, потому что они рассматривались как источники тревоги и отрицательных эмоций; другая подгруппа не придавала ценности близкой дружбе и показывала снижение интереса к людям и снижение стремления к развитию тесных межличностных связей. Только последняя подгруппа соответствует современному определению асоциальности.

Заслуживает внимания также исследование, посвященное изучению взаимосвязи между асоциальностью и социальным познанием. Социальное познание относится к умственной деятельности, лежащей в основе социальных взаимодействий, включающей восприятие, интерпретацию и формирование реакций касемо намерений, склонностей и поведения других¹¹⁵. Этот

процесс нарушен у людей с шизофренией и способствует ухудшению функционального исхода их болезни¹¹⁶⁻¹¹⁹. Вероятно, что отношения между асоциальностью и социальным познанием являются сложными: сниженный уровень мотивации к участию в социальной жизни может привести к ухудшению развития процесса социального познания¹²⁰, или низкий уровень социального познания может привести к неспособности испытывать положительные обратные сигналы во время социальных взаимодействий и приводит к ангедонии, снижению мотивации и асоциальности.

К сожалению, исследования обычно рассматривают связь между социальным познанием и негативными симптомами в целом (без акцента на асоциальности). Результаты исследований неоднозначны: некоторыми авторами описываются существенные взаимосвязи¹²¹⁻¹²⁴, а другие сообщают об их отсутствии¹²⁵⁻¹²⁷. Причины этих расхождений могут включать в себя отсутствие внимания к асоциальности в контексте ее современного понимания и измерения, а также погрешности в контроле искажающих факторов, таких как интеллектуальный дефицит, продолжительность болезни или использование для оценки негативных симптомов инструментов, включающих измерение когнитивных функций или симптомов дезорганизации. Piskulic и Addington¹²⁸, например, сообщили, что негативным симптомом согласно PANSS, который рассматривался как основной предиктор колебания уровня социального познания, было стереотипное мышление, т.е. элемент, который, согласно настоящей концепции, не относится к числу негативных симптомов. Таким образом, хотя нельзя исключить связь между асоциальностью и социальным познанием, степень и характер этой связи все еще должны быть разъяснены^{129,130}.

Связь между дисфункциональными убеждениями и асоциальностью также была рассмотрена: негативные ожидания касемо будущих положительных стимулов или успеха в социальном взаимодействии приводят к потере мотивации к вовлечению в социальную активность¹³¹.

Недавно несколько исследований предположили наличие роли окситоцина в формировании асоциальности у пациентов с шизофренией также, как и у людей с расстройствами аутистического спектра. У млекопитающих позвоночных окситоцин участвует в центральной нейромодуляции социального поведения, и настоящее исследование пытается уточнить его роль в точном регулировании нейронных цепей, лежащих в основе социального взаимодействия. Была обнаружена связь между более низким уровнем эндогенного окситоцина и большей выраженностью негативных симптомов, в том числе асоциальности¹³²⁻¹³⁴. Значимость этих выводов для настоящего понимания асоциальности и их возможное влияние на лечение требуют дальнейшего исследования.

АБУЛИЯ

В последнее десятилетие наблюдается возрождение интереса к абулии, в том числе благодаря доказательству того, что этот симптом приводит к серьезным нарушениям функционирования в реальной жизни^{29,135} и является предиктором плохого функционального исхода^{136,137} у людей с шизофренией.

В настоящее время абulia понимается как снижение инициирования и поддержания целенаправленной деятельности. Не существует договоренности о степени частичного совпадения между такими терминами, как абulia, снижение внутренних побуждений, амотивация и апатия, и они часто считаются взаимозаменяемыми¹³⁸. Также широко обсуждается вопрос, следует ли в определении и оценке абулии полагаться на наблюдения эксперта или лиц, осуществляющих уход за пациентом, или же на самоотчет пациента о его/ее участии в различных видах активности или на высказываемый

им интерес касает участия в какой-либо деятельности.

Как и асоциальность, абулию не рекомендуется оценивать только на основании наблюдаемого поведения. В самом деле, неспособность начинать и поддерживать целенаправленную деятельность может быть обусловлена некоторыми факторами, которые не относятся к негативным симптомам (например, параноидными убеждениями, депрессией или отсутствием возможностей). Оценка всегда должна включать желание и интерес к целенаправленной деятельности для пациента.

Клинические оценочные шкалы абулии включают ретроспективную оценку, которая часто объединяет более одного источника информации, чье соответствие почти никогда не проверялось¹³⁹. В SANS апатия/абулия оценивается по трем пунктам, основанным на поведении субъекта: уход и личная гигиена, непостоянность на работе/ в школе и физическая анергия. В PANSS только один пункт на самом деле относится к абулии, т.е. эмоциональное отчуждение, оценка которого основана на отчете лиц, осуществляющих уход за пациентом, об интересе и эмоциональной вовлеченности пациента в повседневную жизнь. BNSS включает в себя отдельные пункты для оценки внутреннего переживания абулии и ее проявлений в поведении; оба пункта включают мотивацию к работе / учебе, активному отдыху, самообслуживанию и общее время, проведенное в бездействии. В CAINS абулия оценивается по двум пунктам шкалы «мотивация и удовольствие»: мотивация к работе и школьным мероприятиям и мотивация к активному отдыху. Внутренние ощущения и поведение оцениваются в рамках каждого отдельного пункта, кроме самообслуживания. Степень корреляции между пунктами BNSS и CAINS варьирует от умеренной до высокой, но уступает корреляции по пунктам, оценивающим снижение аффекта и алогию⁹⁷.

Согласно современной концепции, мотивация является многогранным конструктом, включающим положительный опыт, прогнозирование вознаграждения и другие элементы, такие как оценку подкрепления, оценку усилий, кодирование результата действия в случае непредвиденных обстоятельств и процесс принятия решений⁹⁴. Этот многофакторный конструкт очень напоминает концептуальное представление о мотивации в системе позитивной валентности в рамках проекта исследовательских критериев доменов (RDoC)¹⁴⁰, и в последние десятилетия стал объектом нескольких экспериментальных моделей, которые будут кратко рассмотрены далее.

Получила большое внимание гипотеза о том, что нарушения в процессе подкрепления отрицательно сказываются на мотивационных аспектах в рамках негативных симптомов шизофрении. Было выяснено, что многие люди с шизофренией испытывают удовольствие также, как и здоровые, когда участвуют в приятной деятельности во время повседневной жизни или при контакте с приятным стимулом^{92,141}; однако они реже участвуют в поведении, направленном на получение наслаждения и удовольствия¹⁴², из-за их неспособности предвидеть будущее вознаграждение. Исследования предвосхищения вознаграждения при шизофрении фокусировались, главным образом, на нейробиологических основах этого процесса и систематически сообщали о нарушениях механизмов прогнозирование вознаграждения, опосредованных ядрами полосатого тела^{93,143,144}.

Способность предсказывать вознаграждение требует процесса обучения. В связи с этим, несколько исследований сосредоточились на изучении процессов обучения методом вознаграждения при шизофрении и сообщили о трудностях в случаях, когда требуется быстрое обучение сигналам о вознаграждении и происходят изменения в результатах и обратных связях (например, за ранее вознаграждаемый ответ последо-

вало наказание), в то время как различий не наблюдается, когда люди учатся путем многократного повторения (обычного/процедурное обучение)^{94,145,146}.

Также была рассмотрена возможность того, что дефицит мотивации включает возможность «представлять информацию о ценности», т.е. сопоставлять гедонические свойства стимула с индивидуальным внутренним состоянием (например, еда является более ценной для голодного человека), с задержкой между стимулом и вознаграждением, а также с необходимостью изменить ответ при непредвиденных обстоятельствах (ранее вознаграждаемый стимул, который становится ассоциированным с наказанием). Есть свидетельства, что вентромедиальная префронтальная кора участвует в представлении о целевой значимости¹⁴⁷.

Другой подход к пониманию взаимосвязи между предвосхищением вознаграждения и абулией оценивает количество усилий, которое человек готов приложить за определенное вознаграждение. В последнее время внимание было сосредоточено на экспериментальных парадигмах, которые измеряют когнитивные, перцептивные и физические усилия. Первоначальные результаты исследований, посвященных изучению психометрических характеристик различных показателей¹⁴⁸, представляются многообещающими. Задачи требуют постепенно возрастающих усилий, познавательных или физических для того, чтобы получить материальное вознаграждение; уровень усилий увеличивается от попытки к попытке для нахождения «контрольной точки» человека, т.е. точки, в которой испытуемый больше не готов прикладывать усилия для получения предлагаемой награды. Люди с шизофренией, как правило, имеют значения контрольной точки более низкие или равные показателям группы сравнения, а минимальное значение контрольной точки существенно ассоциируется с большей выраженностью дефицита мотивации¹⁴⁹⁻¹⁵⁴. Области мозга, которые могут быть вовлечены в вычисление ожидаемой цены усилий являются дорсомедиальная префронтальная кора и кора островка¹⁵⁵.

Гипотеза, что дефицит исполнительных функций способствует трудностям во включении в целенаправленную деятельность, также была поддержана результатами некоторых исследований¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Однако, были получены противоречивые результаты^{146,85}, а выявить причины расхождений поможет более точная оценка обеих областей.

Несмотря на интерес и прогресс, вызванные описанными экспериментальными моделями, ясно, что взаимодействия нейронных систем, участвующих в мотивации является сложным процессом, и мы, вероятно, только начинаем постигать эту сложность. Помимо нейронного уровня, также уровень психопатологии нуждается в дальнейшем уточнении; в частности, процесс оценки должен включать различные инструменты и источники информации, и должны быть особо выделены возможные расхождения. Кроме того, следует рассмотреть возможность, что персонализированное вознаграждение (например, дая денежное вознаграждение пропорциональным доходу субъекта) может иметь влияние на различия в группах пациент - контроль, также следует тщательно рассмотреть и, по возможности, исключить источники вторичной абулии.

ФАКТОРЫ В РАМКАХ НЕГАТИВНЫХ СИМПТОМОВ

Факторные анализы негативных симптомов продемонстрировали, что структура этих симптомов не является одномерной. В исследованиях, посвященных SANS, число выявленных факторов варьировало от двух до пяти. Однако, наиболее воспроизводимая и стабильная структура (особенно после исключения пунктов, не связанных с негативными симптомами, таких как

невнимательность или неадекватный аффект) включает в себя два фактора, а именно снижение экспрессии и абулию^{37,159,160}. Факторные анализы пунктов опросника для оценки дефицитарного синдрома (Schedule for the Deficit Syndrome (SDS))¹⁶¹, включая шесть негативных симптомов (снижение аффекта, уменьшение спектра эмоционального реагирования, бедность речи, ограничение круга интересов, снижение целеустремленности и социальной активности), подтвердили двухфакторность структуры^{28,162,163}. Та же модель была подтверждена факторными анализами новейших инструментов оценки, CAINS и BNSS^{46,50,164}. В литературе по данной теме эти два фактора часто называют поразному: снижение экспрессии называют фактором экспрессии, а абулию именуют как фактор апатии или мотивации и удовольствия или как опытный фактор¹⁶⁵.

Для BNSS шесть пунктов (мимика, выразительность жестов, выразительность голоса, спонтанная продукция и количество речи, и недостаточность естественных отрицательных эмоций) относятся к фактору экспрессии, а семь (интенсивность ожидаемого удовольствия от будущей деятельности; поведение, обусловленное асоциальностью и ее внутреннее переживание; поведение, обусловленное абулией и ее внутреннее переживание; интенсивность удовольствия, получаемого во время мероприятий и частота получения удовольствия во время мероприятий) относятся к фактору абулии/апатии. Факторная структура, как представляется, является независимой от применения лекарственных средств^{37, 160, 162, 166}, стабильной во времени²⁸ и кросс-культуральной^{28, 162, 163, 167}.

В нескольких исследованиях были предприняты попытки определить внешние предикторы для данных двух подгрупп негативных симптомов. Фактор абулии, по-видимому, ассоциирован с меньшей выраженностью социальной адаптации в детском возрасте до начала болезни, более постепенно развивающимся с началом психоза, дефицитом исполнительных функций и гибкости мышления, и более характерен для лиц мужского пола^{70,157}, в то время как фактор снижения экспрессии связан с внезапным началом психоза, большей продолжительностью госпитализаций и нарушением общего когнитивного функционирования^{70,85}. Однако, также сообщалось и о противоречивых выводах, в частности, относительно взаимосвязи с когнитивным функционированием^{29,158}.

Недавнее исследование показало, что эти два фактора оказывают различное влияние на психосоциальный исход. В самом деле, закономерно была выявлена сильная взаимосвязь между абулией и неблагоприятным социальным исходом^{137, 157,168}, тогда как результаты, относящиеся к фактору снижения экспрессии, являлись довольно разнородными, и, в основном, отрицательными в случаях, когда одновременно измерялась и роль абулии^{29,137,168}. Нельзя исключать возможность того, что сильное влияние абулии на функционирование в реальной жизни обусловлено частичным совпадением двух этих конструктов. Однако, результаты исследований с использованием инструментов, разработанных для оценки негативных симптомов, основанных на внутреннем переживании (например, отсутствие интереса и мотивации к различным видам деятельности, нарушение предвосхищения награждения), вместо основанных на поведенческих аспектах (например, дефицит в иницировании и поддержании различных видов деятельности, которые обычно находятся в центре внимания при оценке функционирования в реальной жизни), возражают против этой возможности^{24, 29, 169}.

Таким образом, представляется, что двухфакторная структура является высоко воспроизводимой независимо от инструментов оценки, статуса лечения и фазы болезни. Желательно, чтобы в будущих исследованиях негативных симптомов избегалось объединение двух

подгрупп факторов для того, чтобы не потерять информацию касательно патофизиологических механизмов и способности каждого фактора к прогнозированию функционального исхода.

ВЫВОДЫ

Представления о негативной симптоматике периодически переосмысливаются. Иногда они рассматриваются в качестве характерных особенностей шизофрении, а иногда игнорируются из-за трудностей, необходимых для их надежной оценки. В настоящее время негативная симптоматика рассматривается в качестве основного аспекта шизофрении, играющего ключевую роль в ее функциональном исходе. Однако, патофизиология первичных и стойких негативных симптомов до сих пор неизвестна, и они остаются серьезной проблемой в лечении лиц, страдающих от данного расстройства.

Несомненно, что улучшились методы оценки признаков, относящихся к негативной симптоматике. В большом количестве исследований было доказано, что некоторые симптомы, ранее включавшиеся в группу негативных – например, невнимательность, бедность содержания речи, пролонгация времени ответа, внезапная остановка речи, неадекватный аффект, недостаточный гигиенический уход за собой – не являются негативными симптомами. Конструкт, который в настоящее время рассматривается в качестве группы негативных симптомов, включает в себя снижение аффекта, алогию, ангедонию, асоциальность и абулию. Среди других, это переосмысление имеет преимущество за счет снижения частичного совпадения симптомов негативного ранга с когнитивными, депрессивными и симптомами дезорганизации, встречающимися при шизофрении.

Трудно предсказать, насколько долго просуществует это представление. В самом деле, в то время как необходимость исключения конструктов, не относящихся к негативным симптомам, является бесспорной, выбор и определение текущих конструктов должны рассматриваться как продолжающийся процесс.

Как указано для каждого конструкта, наиболее широко используемые инструменты оценки различаются с точки зрения определений понятий и условий их измерения. К примеру, оценка алогии и снижения аффекта согласно SANS и PANSS основана на различных параметрах, некоторые из которых уже не рассматриваются как имеющие отношение к группе негативных симптомов (например, бедность содержания речи, неадекватный аффект). Оценка ангедонии, абулии и асоциальности также варьируется: ангедония не оценивается в PANSS; она оценивается совместно с асоциальностью в SANS; подразделяется на оценку прошлого опыта ее переживания и предвосхищения в будущем согласно BNSS и CAINS, но не SANS. Кроме того, некоторые инструменты оценки включают в себя измерение физической ангедонии, ряд шкал делает акцент на поведении, в то время как другие преимущественно оценивают внутренние переживания пациента.

Помимо различий в инструментах оценки, методологические различия в пределах конкретного инструмента также могут иметь важные последствия с точки зрения надежности наблюдаемых результатов. В самом деле, в то время как оценка некоторых конструктов (алогии и снижения аффекта) основана, главным образом, на наблюдении исследователя во время беседы, для других групп симптомов (ангедонии, абулии и асоциальности) характерна оценка, основанная на данных о недавнем прошлом, полученных от пациента или других людей.

Большинством экспертов BNSS и CAINS рассматриваются в качестве наиболее современных средств для оценки негативной симптоматики. Они были переведены на несколько языков и используются в ряде клинических испытаний. Проведение многонациональ-

ных, многоцентровых испытаний, направленных на адаптацию этих инструментов в различных культурных контекстах и их валидизацию применительно к различным стадиям болезни и методам лечения, представляет собой возможный шаг вперед в деле стандартизации оценки негативных симптомов. Хотелось бы надеяться, что это приведет к более сопоставимым и клинически значимым результатам исследований.

В научном сообществе возрастает интерес к методам самооценки, которые не требуют значительных затрат времени и усилий со стороны клиницистов и, вероятно, отражают внутренние переживания пациента. Однако надежность этих способов и согласованность с оценкой при помощи инструментов, требующих участия исследователя, еще остаются неопределенными.

Будущие исследования, направленные на уточнение нейробиологических основ негативной симптоматики или изобретение новых соединений, которые можно использовать в качестве потенциальных средств лечения, могут привести к более точным результатам, используя дизайн исследования, принимающий во внимание: а) необходимость отличать от первичных негативных симптомов те, что вызваны известными причинами (например, экстрапирамидными симптомами, симптомами депрессии или продуктивными симптомами) и б) необходимость оценки отдельных негативных симптомов. Следует подчеркнуть, что, в настоящее время, нет никаких доказательств положения о том, что в основе всех негативных симптомов лежит единый патофизиологический механизм; поэтому использование общей оценки для группы негативных симптомов, хотя и является привлекательными со статистической точки зрения (наличие более одного показателя требует соответствующих статистик и размеров выборки), может помешать обнаружению важных выводов касательно отдельных подгрупп симптомов.

Поиск объективных мер оценки представляется весьма важным. Их использование может преодолеть пренебрежительное отношение к негативным симптомам, оправданное неопределенностью в отношении надежности рейтинговых шкал. Вместе с тем, заслуживает внимания расхождение данных, полученных с помощью данных шкал, так как оно породило новые гипотезы и понимание сложности конструктов, но в некоторых случаях оно может также привести к потенциально неверным выводам. Например, количественные показатели активности лицевых мышц, участвующих в эмоциональном выражении, могут не различаться у пациентов с шизофренией и здоровых испытуемых, но неспособность этих больных к адекватной экспрессии, явно обнаруживаемая людьми, с которыми они взаимодействуют, по-прежнему будет оказывать влияние на их социальные взаимодействия.

Исключение некоторых признаков, которые ранее являлись частью оценки негативных симптомов, способствовало уменьшению частичного совпадения их с другими группами симптомов болезни. Однако, границы и взаимоотношения с нейрокогнитивными процессами и социальным познанием все еще нечетко определены. Алогия, например, как и снижение беглости речи, в настоящее время понимается как дефицит в способности извлекать информацию из памяти; подобный дефицит может лежать в основе нарушений жестикюляции и мимики; ангедония как трудность в сообщении прошлого и будущего опыта может иметь в основе те же нервные процессы, которые являются причиной нарушений эпизодической памяти; асоциальность также может являться как причиной, так и результатом расстройств социального познания. Дальнейшие исследования, имеющие продольный характер или основанные на сетевой модели, могут способствовать прояснению этих вопросов.

Гетерогенность среди и даже в рамках различных конструктов групп негативных симптомов не всегда

может быть решена путем рассмотрения всех из них в качестве итоговых показателей исследований. Двухфакторная структура, высоко воспроизводимая независимо от инструментов оценки, статуса лечения и стадии болезни, была предложена в качестве альтернативы использованию как общего балла оценки, так и пяти различных оценок. Однако, предположение, что группы симптомов в пределах одного фактора имеют одинаковые нейробиологические механизмы, и что эти механизмы отличаются между двумя факторами, все еще нуждается в доказательстве данными эмпирических исследований. До сих пор мы не можем исключить возможность, что различные конструкты базируются на одном и том же факторе по причинам, отличающимся от общего нейробиологического субстрата, таким как сосредоточение внимания на поведенческих аспектах во время интервью, направленного на выявление снижения аффекта и алогии, против более интроспективного и ретроспективного подхода, используемого для оценки ангедонии/абулии и асоциальности.

В настоящее время должны осуществляться как группировочий, так и разделяющие подходы, особенно в исследованиях, изучающих патофизиологические механизмы негативных симптомов. Выявление различных нервных процессов, лежащих в основе различных симптомов/конструктов может указывать на необходимость терапевтических вмешательств с различными механизмами действия. Вероятно, что без сокращения разнородности в измерении негативных симптомов попытки выявления успешных средств терапии будут требовать значительных усилий, оборачиваясь лишь небольшими успехами.

Библиография

1. Haslam J. Observations on madness and melancholy. London: Callow, 1809.
2. Jackson JH. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms. West Riding Lunatic Asylum Med Rep 1885;5:105-29.
3. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. New York: Huntington, 1919.
4. Bleuler E. Dementia praecox, or the group of schizophrenias. New York: International Universities Press, 1950.
5. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. Schizophr Bull 1974;11:61-9.
6. Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? BMJ 1980;280:66-8.
7. Andreasen NC, Olsen S. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. Arch Gen Psychiatry 1982;39:789-94.
8. Johnstone EC, Owen DG, Frith CD et al. The relative stability of positive and negative features in chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1987;150:60-4.
9. McGlashan TH, Fenton WS. The positive-negative distinction in schizophrenia: review of natural history validators. Arch Gen Psychiatry 1992;49:63-72.
10. Arndt S, Andreasen NC, Flaum M et al. A longitudinal study of symptoms dimensions in schizophrenia: prediction and patterns of changes. Arch Gen Psychiatry 1995;52:352-60.
11. Pogue-Geile MF, Harrow M. Negative symptoms in schizophrenia: their longitudinal course and prognostic importance. Schizophr Bull 1985;11:427-39.
12. Liddle PF, Barnes TRE. Syndromes of chronic schizophrenia. Br J Psychiatry 1990;157:558-61.
13. Peralta V, de Leon J, Cuesta MJ. Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry 1992;161:335-43.
14. Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. Am J Psychiatry 1988;145:578-83.
15. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update. World Psychiatry 2008;7:143-7.
16. Fenton WS, McGlashan TH. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia. Am J Psychiatry 1994;151:351-6.

17. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:165-71.
18. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. Historical, psychopathological, neurological, and neuropsychological aspects of deficit schizophrenia: a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2002;159:983-90.
19. Galderisi S, Mucci A, Bitter I et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:196-204.
20. Mucci A, Galderisi S, Kirkpatrick B et al. Double dissociation of N1 and P3 abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;92:252-61.
21. Galderisi S, Maj M. Deficit schizophrenia: an overview of clinical, biological and treatment aspects. *Eur Psychiatry* 2009;24:493-500.
22. Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A et al. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry* 2008;63:505-11.
23. Couture SM, Granholm EL, Fish SC. A path model investigation of neurocognition, theory of mind, social competence, negative symptoms and real-world functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;125:152-60.
24. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Amotivation and functional outcomes in early schizophrenia. *Psychiatry Res* 2013;210:665-8.
25. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2014;29:449-55.
26. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Motivational deficits in early schizophrenia: prevalent, persistent, and key determinants of functional outcome. *Schizophr Res* 2015;166:9-16.
27. Foussias G, Agid O, Fervaha G et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:693-709.
28. Galderisi S, Bucci P, Mucci A et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome. *Schizophr Res* 2013;147:157-62.
29. Galderisi S, Rossi A, Rocca P et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 2014;13:275-87.
30. Harvey PD, Strassnig M. Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* 2012;11:73-9.
31. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:788-99.
32. Goff DC. D-cycloserine in schizophrenia: new strategies for improving clinical outcomes by enhancing plasticity. *Curr Neuropharmacol* (in press).
33. Garay RP, Citrome L, Samalin L et al. Therapeutic improvements expected in the near future for schizophrenia and schizoaffective disorder: an appraisal of phase III clinical trials of schizophrenia-targeted therapies as found in US and EU clinical trial registries. *Expert Opin Pharmacother* 2016;19:1-16.
34. Grant PM, Huh GA, Perivoliotis D et al. Randomized trial to evaluate the efficacy of cognitive therapy for low-functioning patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:121-7.
35. Javitt DC. Current and emergent treatments for symptoms and neurocognitive impairment in schizophrenia. *Curr Treat Options Psychiatry* 2015;1:107-20.
36. Buchanan RW, Carpenter WT. Domains of psychopathology: an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1994;182:193-204.
37. Kelley ME, van Kammen DP, Allen DN. Empirical validation of primary negative symptoms: independence from effects of medication and psychosis. *Am J Psychiatry* 1999;156:406-11.
38. Horan WP, Kring AM, Blanchard JJ. Anhedonia in schizophrenia: a review of assessment strategies. *Schizophr Bull* 2006;32:259-73.
39. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa, 1984.
40. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-76.
41. Kay SR, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990;16:537-45.
42. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962;10:799-812.
43. Blanchard JJ, Cohen AS. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophr Bull* 2006;32:238-45.
44. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull* 2006;32:214-9.
45. Horan WP, Kring AM, Gur RE et al. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res* 2011;132:140-5.
46. Kring AM, Gur RE, Blanchard JJ et al. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *Am J Psychiatry* 2013;170:165-72.
47. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000;3:1049-56.
48. Henry JD, Green MJ, De Lucia A et al. Emotion dysregulation in schizophrenia: reduced amplification of emotional expression is associated with emotional blunting. *Schizophr Res* 2007;95:197-204.
49. Kirkpatrick B. Progress in the study of negative symptoms. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2):S101-6.
50. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L et al. The Brief Negative Symptom Scale: psychometric properties. *Schizophr Bull* 2011;37:300-5.
51. Ekman P, Friesen WV. Measuring facial movement. *Environ Psychol Nonverbal Behav* 1976;1:56-75.
52. Ekman P, Friesen WV. *Facial Action Coding System: investigator's guide*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1978.
53. Kring AM, Sloan DM. The Facial Expression Coding System (FACES): development, validation, and utility. *Psychol Assess* 2007;19:210-24.
54. Kring AM, Moran EK. Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophr Bull* 2008;34:819-34.
55. Kring AM, Earnst KS. Nonverbal behavior in schizophrenia. In: Philippon P, Coats E, Feldman RS (eds). *Nonverbal behavior in clinical settings*. New York: Oxford University Press, 2003:263-85.
56. Kring AM, Kerr SL, Earnst KS. Schizophrenic patients show facial reactions to emotional facial expressions. *Psychophysiology* 1999;36:186-92.
57. Wolf K, Mass R, Kiefer F et al. The influences of olanzapine on facial expression of emotions in schizophrenia – an improved facial EMG study. *German J Psychiatry* 2004;7:14-9.
58. Wolf K, Mass R, Kiefer F et al. Characterization of the facial expression of emotions in schizophrenia patients: preliminary findings with a new electromyography method. *Can J Psychiatry* 2006;51:335-41.
59. Healey KM, Pinkham AE, Richard JA et al. Do we recognize facial expressions of emotions from persons with schizophrenia? *Schizophr Res* 2010;122:144-50.
60. Treméau F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8:59-70.
61. Cohen AS, McGovern JE, Dinzeo TJ et al. Speech deficits in serious mental illness: a cognitive resource issue? *Schizophr Res* 2014;160:173-9.
62. Brüne M, Sonntag C, Abdel-Hamid M et al. Nonverbal behavior during standardized interviews in patients with schizophrenia spectrum disorders. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:282-8.
63. Kupper Z, Ramseyer F, Hoffmann H et al. Video-based quantification of body movement during social interaction indicates the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;121:90-100.
64. Lavelle M, Healey PG, McCabe R. Is nonverbal communication disrupted in interactions involving patients with schizophrenia? *Schizophr Bull* 2013;39:1150-8.
65. Aghevli MA, Blanchard JJ, Horan WP. The expression and experience of emotion in schizophrenia: a study of social interactions. *Psychiatry Res* 2003;119:261-70.
66. Kring AM, Earnst KS. Stability of emotional responding in schizophrenia. *Behav Ther* 1999;30:373-88.
67. Kring AM, Neale JM. Do schizophrenic patients show a disjunctive relationship among expressive, experiential, and psychophysiological components of emotion? *J Abnorm Psychol* 1996;105:249-57.

68. Gur RE, Kohler CG, Ragland JD et al. Flat affect in schizophrenia: relation to emotion processing and neurocognitive measures. *Schizophr Bull* 2006;32:279-87.
69. Lepage M, Sergerie K, Benoit A et al. Emotional face processing and flat affect in schizophrenia: functional and structural neural correlates. *Psychol Med* 2011;41:1833-44.
70. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apaty and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res* 2013;47:783-90.
71. Alpert M, Rosenberg SD, Pouget ER et al. Prosody and lexical accuracy in flat affect schizophrenia. *Psychiatry Res* 2000;97:107-18.
72. Walther S, Stegmayer K, Sulzbacher J et al. Nonverbal social communication and gesture control in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:338-45.
73. Cohen AS, Mitchell KR, Elveva °g B. What do we really know about blunted vocal affect and alolia? A meta-analysis of objective assessments. *Schizophr Res* 2014;159:533-8.
74. Stolar N, Berenbaum H, Banich MT et al. Neuropsychological correlates of alolia and affective flattening in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1994;35:164-72.
75. Joyce EM, Collinson SL, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alolia. *Psychol Med* 1996;26:39-49.
76. Bowie CR, Harvey PD, Moriarty PJ et al. A comprehensive analysis of verbal fluency deficit in geriatric schizophrenia. *Arch ClinNeuropsychol* 2004;19:289-303.
77. Berenbaum H, Kerns JG, Vernon LL et al. Cognitive correlates of schizophrenia signs and symptoms: I. Verbal communication disturbances. *Psychiatry Res* 2008;159:147-56.
78. Fervaha G, Takeuchi H, Foussias G et al. Using poverty of speech as a case study to explore the overlap between negative symptoms and cognitive dysfunction. *Schizophr Res* 2016;176:411-6.
79. Docherty AR, Berenbaum H, Kerns JG. Alolia and formal thought disorder: differential patterns of verbal fluency task performance. *J Psychiatr Res* 2011;45:1352-7.
80. Rohrer D, Wixted JT, Salmon DP et al. Retrieval from semantic memory and its implications for Alzheimer's disease. *J ExpPsychol Learn MemCogn* 1995;21:1127-39.
81. Unsworth N, Engle RW. The nature of individual differences in working memory capacity: active maintenance in primary memory and controlled search from secondary memory. *Psychol Rev* 2007;114:104-32.
82. Badre D, Wagner AD. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia* 2007;45:2883-901.
83. Cohen AS, Morrison SC, Brown LA et al. Towards a cognitive resource limitations model of diminished expression in schizotypy. *J AbnormPsychol* 2012;121:109-18.
84. Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Nohara S et al. Disorganization of semantic memory underlies alolia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr Res* 2005;74:91-100.
85. Hartmann-Riemer MN, Hager OM, Kirschner M et al. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;169:427-32.
86. Meehl PE. Hedonic capacity: some conjectures. *Bull Menninger Clin* 1975;39:295-307.
87. Cohen AS, Minor KS. Emotional experience in patients with schizophrenia revisited: meta-analysis of laboratory studies. *Schizophr Bull* 2010;36:143-50.
88. Llerena K, Strauss GP, Cohen AS. Looking at the other side of the coin: a meta-analysis of self-reported emotional arousal in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:65-70.
89. Barrett KC, Nelson-Goens GC. Emotion communication and the development of the social emotions. *New Dir Child Dev* 1997;77:69-88.
90. Robinson MD, Clore GL. Episodic and semantic knowledge in emotional self-report: evidence for two judgment processes. *J PersSocPsychol* 2002;83:198-215.
91. Kollias CT, Kontaxakis VP, Havaki-Kontaxaki BJ et al. Association of physical and social anhedonia with depression in the acute phase of schizophrenia. *Psychopathology* 2008;41:365-70.
92. Gard DE, Kring AM, Gard MG et al. Anhedonia in schizophrenia: distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophr Res* 2007;93:253-60.
93. Mucci A, Dima D, Soricelli A et al. Is avolition in schizophrenia associated with a deficit of dorsal caudate activity? A functional magnetic resonance imaging study during reward anticipation and feedback. *Psychol Med* 2015;45:1765-78.
94. Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions. *Schizophr Bull* 2010;36:919-34.
95. Barch DM, Pagliaccio D, Luking K. Mechanisms underlying motivational deficits in psychopathology: similarities and differences in depression and schizophrenia. *Curr Top BehavNeurosci* 2016;27:411-49.
96. Strauss GP, Waltz JA, Gold JM. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2014;40(Suppl. 2):S107-16.
97. Strauss GP, Gold JM. A psychometric comparison of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms and the Brief Negative Symptom Scale. *Schizophr Bull* 2016;42:1384-94.
98. Eckblad ML, Chapman LJ, Chapman JP et al. The Revised Social Anhedonia Scale. Madison: University of Wisconsin, 1982.
99. Chapman LJ, Chapman JP, Raulin ML. Scales for Physical and Social Anhedonia. *J AbnormPsychol* 1976;85:374-82.
100. Gard DE, Gard MG, Kring AM et al. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: a scale development study. *J Res Pers* 2006;40:1086-102.
101. Gooding DC, Johnson Pflum M. The assessment of interpersonal pleasure: introduction of the Anticipatory and Consummatory Interpersonal Pleasure Scale (ACIPS) and preliminary findings. *Psychiatry Res* 2014;215:237-43.
102. Engel M, Fritzsche A, Lincoln TM. Validation of the German version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Psychiatry Res* 2014;220:659-63.
103. Chan RC, Shi C, Lui SS et al. Validation of the Chinese version of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): a preliminary report. *Front Psychol* 2015;6:7.
104. Strauss GP, Gold JM. A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:364-73.
105. Buckner RL, Carroll DC. Self-projection and the brain. *Trends Cogn-Sci* 2007;11:49-57.
106. Schacter DL, Addis DR, Buckner R. Remembering the past to imagine the future: the prospective brain. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:657-61.
107. Cannon M, Jones P, Gilvarry C et al. Premorbid social functioning in schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Am J Psychiatry* 1997;154:1544-50.
108. Couture SM, Penn DL, Losh M et al. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol Med* 2010;40:569-79.
109. K€astner A, Begemann M, Michel TM et al. Autism beyond diagnostic categories: characterization of autistic phenotypes in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2015;15:115.
110. Horan WP, Blanchard JJ. Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophr Res* 2003;60:271-83.
111. Liemburg E, Castelein S, Stewart R et al. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *J Psychiatr Res* 2013;47:718-25.
112. Messinger JW, Tr? emeau F, Antonius D et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research. *ClinPsychol Rev* 2011;31:161-8.
113. Kaiser S, Lyne J, Agartz I et al. Individual negative symptoms and domains – Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment. *Schizophr Res* (in press).
114. Felice Reddy L, Green MF, Rizzo S et al. Behavioral approach and avoidance in schizophrenia: an evaluation of motivational profiles. *Schizophr Res* 2014;159:164-70.
115. Gallagher S, Varga S. Social cognition and psychopathology: a critical overview. *World Psychiatry* 2015;14:5-14.
116. Archer J, Hay DC, Young AW. Movement, face processing and schizophrenia: evidence of a differential deficit in expression analysis. *Br J ClinPsychol* 1994;33:517-28.
117. Corrigan PW, Addis IB. The effects of cognitive complexity on a social sequencing task in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995;16:137-44.
118. Corrigan PW, Green MF. Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Am J Psychiatry* 1993;150:589-94.

119. Greig TC, Bryson GJ, Bell MD. Theory of mind performance in schizophrenia: diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *J NervMent Dis* 2004;192:12-8.
120. Lin CH, Huang CL, Chang YC et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;146:231-7.
121. Bora E, Gökçe S, Kayahan B et al. Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: effect of residual symptoms. *J NervMent Dis* 2008;196:95-9.
122. Shean G, Meyer J. Symptoms of schizophrenia and social cognition. *Psychiatry Res* 2009;170:157-60.
123. Johnston PJ, Enticott PG, Mayes AK et al. Symptom correlates of static and dynamic facial affect processing in schizophrenia: evidence of a double dissociation? *Schizophr Bull* 2010;36:680-7.
124. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM et al. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res* 2013;151:78-84.
125. Bertrand MC, Sutton H, Achim AM et al. Social cognitive impairments in first episode psychosis. *Schizophr Res* 2007;95:124-33.
126. Mancuso F, Horan WP, Kern RS et al. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophr Res* 2011;125:143-51.
127. Rassovsky Y, Horan WP, Lee J et al. Pathways between early visual processing and functional outcome in schizophrenia. *Psychol Med* 2011;41:487-97.
128. Piskulic D, Addington J. Social cognition and negative symptoms in psychosis. *Psychiatry Res* 2011;188:283-5.
129. Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C et al. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr Res* 2007;90:316-24.
130. Millan MJ, Fone K, Steckler T et al. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *EurNeuropsychopharmacol* 2014; 24:645-92.
131. Beck AT, Grant PM, Huh GA et al. Dysfunctional attitudes and expectancies in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:43-51.
132. Keri S, Kiss I, Kelemen O et al. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *SocNeurosci* 2009;4:287-93.
133. Rubin LH, Carter CS, Drogos L et al. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 124:13-21.
134. Strauss GP, Keller WR, Koenig JI et al. Plasma oxytocin levels predict olfactory identification and negative symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;162:57-61.
135. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A et al. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006; 32:250-8.
136. Nakagami E, Xie B, Hoe M et al. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res* 2008;105:95-104.
137. Foussias G, Mann S, Zakzanis KK et al. Motivational deficits as the central link to functioning in schizophrenia: a pilot study. *Schizophr Res* 2009;115:333-7.
138. Foussias G, Remington G. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr Bull* 2010;36:359-69.
139. Treméau F, Antonius D. Review: emotion identification deficits are associated with functional impairments in people with schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2012;15:106.
140. Insel T, Cuthbert B, Garvey M et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
141. Oorschot M, Lataster T, Thewissen V et al. Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia – no evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophr Bull* 2013;39:217-25.
142. Myin-Germeyns I, DeleSPAUL PA, deVries MW. Schizophrenia patients are more emotionally active than is assumed based on their behavior. *Schizophr Bull* 2000;26:847-54.
143. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M et al. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006;29:409-16.
144. Dowd EC, Barch DM. Anhedonia and emotional experience in schizophrenia: neural and behavioural indicators. *Biol Psychiatry* 2010;67:902-11.
145. Gold JM, Waltz JA, Prentice KJ et al. Reward processing in schizophrenia: a deficit in the representation of value. *Schizophr Bull* 2008;34: 835-47.
146. Waltz JA, Frank MJ, Robinson BM et al. Selective reinforcement learning deficits in schizophrenia support predictions from computational models of striatal-cortical dysfunction. *Biol Psychiatry* 2007;62:756-64.
147. O'Doherty J. Multiple systems for the motivational control of behavior and associated neural substrates in humans. *Curr Top BehavNeurosci* 2016:291-312.
148. Reddy LF, Horan WP, Barch DM et al. Effort-based decision-making paradigms for clinical trials in schizophrenia: Part 1 – Psychometric characteristics of 5 paradigms. *Schizophr Bull* 2015;41:1045-54.
149. Strauss GP, Morra LF, Sullivan SK et al. The role of low cognitive effort and negative symptoms in neuropsychological impairment in schizophrenia. *Neuropsychology* 2015;29:282-91.
150. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts amotivation and functional impairment. *J AbnormPsychol* 2014;123:387-97.
151. Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK et al. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res* 2013;47:1590-6.
152. Gold JM, Strauss GP, Waltz et al. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations. *Biol Psychiatry* 2013; 74:130-6.
153. Hartmann MN, Hager OM, Reimann AV et al. Apathy but not diminished expression in schizophrenia is associated with discounting of monetary rewards by physical effort. *Schizophr Bull* 2015;41:503-12.
154. Wolf K, Maß R, Lambert M et al. Expression, identification and experience of emotions in mental diseases. An overview. *Nervenarzt* 2014;85:326-8.
155. Prévost C, Pessiglione M, Méteureau E et al. Separate valuation subsystems for delay and effort decision costs. *J Neurosci* 2010;30:14080-90.
156. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006;16:916-28.
157. Faerden A, Friis S, Agartz I et al. Apathy and functioning in first-episode psychosis. *PsychiatrServ* 2009;60:1495-503.
158. Fervaha G, Foussias G, Agid O et al. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *ActaPsychiatrScand* 2014;130:290-9.
159. Peralta V, Cuesta MJ. Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *Am J Psychiatry* 1995;152:1450-7.
160. Sayers SL, Curran PJ, Mueser KT. Factor structure and construct validity of the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. *Psychol Assess* 1996;8:269-89.
161. Kirkpatrick B, Buchanan RW, McKenney PD et al. The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989;30:119-23.
162. Kimhy D, Yale S, Goetz RR et al. The factorial structure of the Schedule for the Deficit Syndrome in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32: 274-8.
163. Nakaya M, Ohmori K. A two-factor structure for the Schedule for the Deficit Syndrome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2008;158:256-9.
164. Mucci A, Galderisi S, Merlotti E et al. The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2015;30:641-7.
165. Strauss GP, Whearty KM, Morra LF et al. Avolition in schizophrenia is associated with reduced willingness to expend effort for reward on a Progressive Ratio task. *Schizophr Res* 2016;170:198-204.
166. Trémeau F, Goggin M, Antonius D et al. A new rating scale for negative symptoms: the Motor-Affective-Social Scale. *Psychiatry Res* 2008;160:346-55.
167. Emsley RA, Niehaus DJ, Mbanga NI et al. The factor structure for positive and negative symptoms in South African Xhosa patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:149-57.
168. Green MF, Hellemann G, Horan WP et al. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:1216-24.
169. Konstantakopoulos G, Ploumpidis D, Oulis P et al. Apathy, cognitive deficits and functional impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;133:193-8.

DOI:10.1002/wps.20385