

Negatieve symptomen: een unidimensioneel construct, samenhangend met frontale functiestoornissen

M.G. Vollema, G.J. Geurtsen en T. Kuipers

Gepubliceerd in 1995, no. 8

Samenvatting

In het hier beschreven onderzoek werden duidelijke aanwijzingen gevonden voor de unidimensionaliteit van de negatieve symptomen van schizofrenie. Van 46 schizofrene patiënten werden de scores bepaald op de negatieve subschaal van de Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), waarna een factoranalyse werd uitgevoerd. Alle items, op één na, bleken hoog te laden op één factor, welke Negatieve Symptomen werd genoemd. Van de patiënten werden ook de scores bepaald op één intelligentie- en enkele neuropsychologische tests. De correlaties van deze intelligentie en neuropsychologische maten met de verschillende negatieve symptomen waren vrijwel gelijk en dit ondersteunde de hypothese van de unidimensionaliteit van de negatieve symptomen. Duidelijk werd ook dat negatieve symptomen vooral samengaan met minder goede visueel-praktische vaardigheden en met frontale functiestoornissen (met name mentale inflexibiliteit). De grote samenhang tussen negatieve symptomen en neuropsychologische stoornissen biedt de uitdagende mogelijkheid om via een neuropsychologische behandeling de negatieve symptomen te reduceren.

Inleiding

In de afgelopen tien jaar is er een aantal factoranalytische onderzoeken uitgevoerd met psychiatrische symptoomschalen, die de schizofrene symptomatologie in kaart brengen. De resultaten van deze studies wijzen consistent in de richting van een driedeling binnen de schizofrene symptomen (Bilder e.a. 1985; Liddle 1987a, 1987b; Liddle en Morris 1991; Arndt e.a. 1991; Kay 1991). Men beschrijft in dit verband de symptoomclusters Reality Distortion (wanen en hallucinaties), Disorganisation (formeel denkstoornissen en bizar gedrag) en Psychomotor Poverty (negatieve symptomen). De validiteit van het drie-factorenmodel wordt verder verhoogd door de bevindingen uit neurofysiologische en neuropsychologische onderzoeken, waaruit blijkt dat de drie clusters met verschillende regionale cerebrale doorbloedingskarakteristieken en neuropsychologische afwijkingen samenhangen (Liddle en Morris 1991; Liddle e.a. 1992; Bilder e.a. 1985). De relevantie hiervan is dat dit suggereert dat aan de drie symptoomclusters verschillende pathofysiologische processen ten grondslag liggen.

De bevindingen uit de genoemde factoranalytische studies zijn het meest consistent, daar waar het de negatieve symptomen betreft. Vrij consistent wordt er een coherent cluster van negatieve symptomen gerapporteerd. Dit betekent dat het zeer aannemelijk is dat de negatieve symptomen nauw aan elkaar verwant zijn en dezelfde etiologie en pathogenese hebben. Liddle (1987b) meende dan ook dat dysfuncties in de dorsolaterale prefrontale hersengebieden, met name van de linker hemisfeer, een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van de negatieve symptomen bij schizofrene patiënten.

Toch zijn er in de literatuur ook andere geluiden te horen, waarmee de unidimensionaliteit van de negatieve symptomen wordt betwijfeld. Kuipers (1992) beschreef een aantal casussen van patiënten met verschillende negatieve symptomen, welke optraden in verschillende stadia van het schizofrene ziekteproces. Hij veronderstelde dat de gevonden unidimensionaliteit het ‘final common pathway’ is van het op verschillende gronden tot stand gekomen negatief syndroom. Wat betreft de verschillende pathogenetische processen denkt Kuipers aan: (1.) een persoonlijkheidsontwikkeling gekenmerkt door sociale en affectieve beperkingen, (2.) reactiepatronen op het ervaren van positieve symptomen, (3.) uitputtingstoestanden na één of meer floride psychotische episodes, en (4.) reactie op bijwerkingen van antipsychotische medicatie. Door dergelijke casuïstische beschrijvingen wordt het moeilijk te geloven dat negatieve symptomen op dezelfde wijze veroorzaakt zijn. Sommige van deze symptomen, zoals affectieve vervlakking, zouden meer een reactie vormen op de psychotische symptomen, en andere, zoals anhedonie, zouden een meer langdurig ‘trait-karakter’ hebben, aldus Keefe e.a. (1991). Ook Van den Bosch (1993) suggereert dat de negatieve symptomen vooral ontstaan als adaptatie en zo een beschermende reactie zijn op de (ontwikkeling van de) psychotische symptomen en de stoornissen in de informatieverwerking. Andere auteurs geven anhedonie een centrale plaats in het negatieve-symptomenconstruct met een nadruk op het ‘trait-karakter’ en op het verband met de biologisch-genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie (Meehl 1990; Siever e.a. 1993; Peralta e.a. 1991). Ook Carpenter e.a. (1988) gaan met hun opdeling van deficit en non-deficit negatieve symptomen uit van een meerdimensioneel model.

In tegenstelling tot factoranalytisch onderzoek met alle schizofrene symptomen, is er weinig factoranalytisch onderzoek gedaan dat zich uitsluitend richtte op de negatieve symptomen. Ook de klinische bespiegelingen over de uni- danwel multidimensionaliteit van het negatieve-symptomencomplex overtreffen de empirische onderzoeken in aantal.

Empirisch bleek een twee-factorenmodel in het onderzoek van Beerenbaum e.a. (1987) de negatieve symptomen het best te beschrijven. Met behulp van een factoranalyse vond men een factor ‘Gebrek aan Emotionele Expressie’ en een factor ‘Wilszwakte/Apathie’. Keefe e.a. (1992) vonden zelfs drie factoren binnen de negatieve symptomen, namelijk Verminderde Expressie, Desorganisatie en Sociaal Dysfunctioneren. Echter, deze auteurs vatten de definitie van negatieve symptomen wel heel breed op. Immers waar anderen Desorganisatie opvatten als een autonoom cluster, zien Keefe e.a. dit als onderdeel van het negatieve-symptomenconstruct. Bovendien wordt door Keefe e.a. op twee verschillende niveaus gemeten, ten eerste op het klinische niveau van de symptomen en ten tweede op gedragsniveau, namelijk van het sociaal functioneren.

Dergelijk onderzoek illustreert wel dat de unidimensionaliteit van de negatieve symptomen ook vanuit een empirisch gezichtsveld ter discussie gesteld wordt.

Een groot probleem met deze factoranalytische studies is dat vaak verschillende meetinstrumenten worden gebruikt, wat tot verschillende uitkomsten kan leiden, en dat maakt de onderlinge vergelijkbaarheid van de studies wel erg moeilijk (Keefe e.a. 1991). Zo gebruikten Liddle (1987a) en Keefe e.a. (1991) de Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen 1982), Beerenbaum e.a. (1987) de Emotional Blunting Scale (EBS; Abrams en Taylor 1978) en Kay (1991) de Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS; Kay e.a. 1987).

Schizofrene patiënten met negatieve symptomen presteren over het algemeen slecht op neuropsychologische tests die de prefrontale functies meten (Kolb en Wishaw 1980; Liddle 1987b; Liddle en Morris 1991; Addington e.a. 1991). Dit is niet alleen te wijten aan het feit dat hun mentale tempo laag ligt, ook lijken specifieke ‘frontaal-problemen’, als stoornissen in planning en conceptformatie, een rol te spelen. De samenhang tussen negatieve symptomen enerzijds en frontale dysfuncties anderzijds is veelvuldig aangetoond, maar wordt nog steeds niet goed begrepen. Of het

hier nu gaat om (directe) oorzaak/gevolgrelaties of om covariaten, beide bijvoorbeeld het gevolg van een onbekende variabele, is niet duidelijk. Onderzoek naar de relaties tussen afzonderlijke negatieve symptomen met neuropsychologische maten zou hierin meer duidelijkheid kunnen brengen (Bentall e.a. 1988). Dergelijk onderzoek kan ook licht werpen op de kwestie van de uni- of multidimensionaliteit van de negatieve symptomen.

Ons onderzoek had ten eerste tot doel om de negatieve subschaal van de PANSS te onderzoeken op interne consistentie en factorstructuur om zodoende aanwijzingen te vinden voor de uni- of multidimensionaliteit van de negatieve symptomen. En ten tweede om de negatieve symptoom-scores in hun geheel en afzonderlijk te correleren met enkele neuropsychologische maten om zodoende zicht te krijgen op de onderlinge relaties. Wat dit laatste betreft waren we vooral geïnteresseerd in de samenhang van de afzonderlijke negatieve symptomen met frontale functiestoornissen.

Methode

Patiënten - De onderzoeksgroep bestond uit 46 schizofrene patiënten, die werden aangemeld bij de afdeling Psychologisch Onderzoek van het Psychiatrisch Ziekenhuis Veldwijk te Ermelo. Zij waren in behandeling op Veldwijk of bij het Psychiatrisch Centrum Zon en Schild te Amersfoort en hadden informed consent gegeven. Van hen waren 42 opgenomen en 4 werden poliklinisch behandeld. Patiënten die bekend waren met alcohol- of drugmisbruik en/of met een aangetoonde organisch-cerebrale aandoening, werden uitgesloten. Allen hadden zij de DSM- III-R-diagnose schizofrenie, zoals vastgesteld door de behandelend psychiater en bevestigd met de resultaten op de Present State Examination (afgenomen door G.G.). Er deden 31 mannen en 15 vrouwen mee, de gemiddelde leeftijd was 31 jaar (s.d. 8.21), de modus van het opleidingsniveau was MBO, het gemiddelde Totaal IQ was 99.28 (s.d. 16) en het gemiddelde neurolepticagebruik in chloorpromazine-equivalenten was 264.61 mg per dag (s.d. 263.62). Het gemiddelde van het aantal opnames bedroeg 2.5 (s.d. 2) en de gemiddelde ziekteduur was 28.36 maanden (s.d. 40.32).

Instrumenten - Van de Present State Examination (PSE; Wing e.a. 1974) werd de psychotische sectie afgenomen ter ondersteuning van de DSM- III-R-classificatie. Van de PANSS werd de negatieve subschaal afgenomen aangevuld met enkele items die 'Desorganisatie' meten, gebaseerd op Liddle (1987b). Zo werden zeven negatieve symptomen met de PANSS beoordeeld: Afgestompt Gevoel, Emotionele Teruggetrokkenheid, Contactgestoordheid, Passieve/Apathische Sociale Teruggetrokkenheid, Moeilijkheden bij het Abstract Denken, Gebrek aan Spontaniteit en Conversabiliteit en Stereotiep Denkpatroon. Deze symptomen worden gescoord door de interviewer/beoordelaar op een 7-puntsschaal. Van de scores op de items werd een totaalscore berekend.

De Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS; Stinissen e.a. 1970) werd afgenomen, zodat een Totaal IQ, een Verbaal IQ en een Performaal IQ konden worden berekend.

Er werden drie neuropsychologische tests afgenomen. De Wisconsin Card Sorting Test (WCST) is een test die het conceptvormend en abstraherend vermogen en de mentale flexibiliteit meet (Grant en Berg 1948). De WCST is vooral gevoelig voor stoornissen in de dorsolaterale prefrontale hersengebieden (Milner 1963; Weinberger e.a. 1986). Een subgroep van de schizofrene patiënten presteert slecht op deze taak, met name degenen met veel negatieve symptomen en formele denkstoornissen maken veel persevererende fouten (Liddle en Morris 1991; Litman e.a. 1991). Ook familieleden van schizofrene patiënten en mensen met schizotypische persoonlijkheidstrekken maken veel persevererende fouten (Franke e.a. 1992; Lyons e.a. 1991; Raine e.a. 1992). De WCST is afgenomen op traditionele wijze en heeft als belangrijkste maten het aantal categorieën goed en het aantal persevererende fouten (Grant en Berg 1948; Heaton 1981). Ten tweede werd de 'Verbal

Fluency'-taak gebruikt, die deel uitmaakt van de Groninger Intelligentie Test (GIT; Luteijn en Van der Ploeg 1982). Men moet hierbij in 1 minuut zoveel mogelijk dieren opnoemen, gevolgd door 1 minuut waarin men zoveel mogelijk beroepen moet opnoemen. Deze taak geeft een indruk van het vermogen tot het spontaan genereren van woorden uit bepaalde categorieën, welke opgeslagen liggen in het semantische Lange Termijn Geheugen. Als zodanig is deze taak gevoelig voor gestoorde opslag- en zoekmechanismen en voor retrievalstoornissen. Stoornissen in de Verbal Fluency worden veelvuldig waargenomen bij patiënten met frontale hersenbeschadiging (Milner 1975) en ook bij afatische en bij schizofrene patiënten (Liddle en Morris 1991; Van Voorst, 1994). Tot slot is de 15- Woorden Test afgenomen als maat voor het verbale Korte en Lange Termijn Geheugen (Deelman 1972). Deze verbale geheugentaak is vooral gevoelig voor stoornissen in de parieto-temporale gebieden van de linker hemisfeer (Deelman 1972; Lezak 1983). Bij schizofrene patiënten zijn afwijkingen gevonden op deze geheugentaak, zij het niet zo consistent (Schmand 1991). Sommige onderzoekers rapporteren vooral een verband met negatieve symptomen (Johnstone e.a. 1978), andere met positieve symptomen (Liddle 1987b; Bilder e.a. 1985), en Schmand (1991) vond vooral een verband met energetische defecten.

Resultaten

Interne consistentie - Voor de negatieve subschaal van de PANSS (7 items) vonden wij een Cronbachs alpha van .87. Dit is een hoge waarde en suggereert een zeer consistente item-samenstelling van deze subschaal van de PANSS.

Correlaties met demografische gegevens - De totaalscore van de negatieve subschaal van de PANSS noch de afzonderlijke negatieve symptomen bleken significant te correleren met geslacht, leeftijd, neurolepticagebruik, ziekte duur en aantal opnames (als correlatiemaat werd Pearsons produkt-moment-correlatiecoëfficiënt gebruikt).

Factoranalyse - De Principale-Componenten Analyse over de zeven items van de negatieve subschaal en het item Conceptuele Desorganisatie van de PANSS leverde twee factoren op met een eigenwaarde groter dan 1 (zie tabel 1). Deze beide factoren verklaren te zamen 71.2% van de totale variantie. Hierna werden de factoren met oblique rotatie verder geanalyseerd. Op de eerste factor laadden de volgende items hoog tot zeer hoog: Afgestompt Gevoel, Emotionele Teruggetrokkenheid, Contactgestoordheid, Passieve/Apathische Sociale Teruggetrokkenheid, Gebrek aan Spontaniteit en Conversabiliteit en tot slot Stereotiep Denkpatroon. Deze factor is duidelijk de factor 'Negatieve Symptomen'.

Tabel 1: Oblique geroteerde factorstructuurmatrix van de negatieve subschaal van de PANSS, aangevuld met het item Conceptuele Desorganisatie (alleen ladingen > .50), en de factorcorrelatiematrix

	Factor 1	Factor 2
N1: Afgestompt Gevoel	.91	
N2: Emotionele Teruggetrokkenheid	.86	
N3: Contactgestoordheid	.75	
N4: Passieve/Apathische Sociale Teruggetrokkenheid	.76	
N5: Moeilijkheden bij het Abstract Denken		.85
N6: Gebrek aan Spontaniteit en Conversabiliteit	.93	
N7: Stereotiep Denkpatroon	.62	
P2: Conceptuele Desorganisatie		.91

Factor	Eigenwaarde	% Variantie	Cumulatieve Variantie
1	4.14	51.8	51.8
2	1.55	19.4	71.2

Factorcorrelatiematrix	Factor 1
Factor 1	
Factor 2	.21

Op de tweede factor laadden zeer hoog de items Moeilijkheden bij het Abstract Denken en Conceptuele Desorganisatie. Dit is de factor 'Desorganisatie', welke dus losstaat van de factor Negatieve Symptomen. Voorts is te zien in tabel 1 dat beide factoren nauwelijks correleren.

Correlaties met neuropsychologische maten - In tabel 2 worden de correlaties gegeven van de nieuwe totaalscore van de negatieve subschaal van de PANSS met de intelligentie- en neuropsychologische maten. De nieuwe totaalscore van de negatieve symptomen werd berekend op geleide van de uitslag van de factoranalyse, dat wil zeggen item 5 (Moeite bij het Abstract Denken) werd verwijderd uit de negatieve subschaal, en de scores werden gewogen al naar gelang de hoogte van hun factorlading. Verwijdering van het item Moeilijkheden bij het Abstract Denken uit de negatieve subschaal leidde tot een toename van Cronbachs alpha tot .90.

Tabel 2: Correlaties van de nieuwe totaalscore en de afzonderlijke negatieve symptomen van de PANSS met de intelligentie- en neuropsychologische maten

	Totaal- score	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7
Totaal IQ	-.40	-.37	-.34	-.11	-.38	-.58**	-.43*	-.35
Verbaal IQ	-.27	-.26	-.28	.07	-.31	-.60**	-.30	-.21
Performaam IQ	-.43*	-.39	-.29	-.29	-.32	-.41	-.45*	-.42*
WCST-apf	.53**	.54**	.43*	.30	.47*	.46*	.51*	.32
WCST-ac	-.30	-.37	-.16	-.10	-.22	-.34	-.31	-.34
15WT-vol	-.10	-.08	-.19	-.04	-.04	-.28	-.05	-.09
15WT-ar	-.10	-.06	-.11	.01	-.14	-.07	-.11	-.09
15WT-pr	-.16	-.22	-.18	-.04	-.13	-.03	-.13	-.02
VF-d	-.28	-.27	-.25	-.24	-.17	-.04	-.27	-.14
VF-b	-.23	-.27	-.13	-.09	-.20	-.09	-.26	-.17

N1: Afgestompt Gevoel; N2: Emotionele Teruggetrokkenheid; N3: Contactgeestoortheid; N4: Passieve/Apathische Sociale Teruggetrokkenheid; N5: Moeilijkheden bij het Abstract Denken; N6: Gebrek aan Spontaniteit en Conversabiliteit; N7: Stereotiep Denkpatroon; WCST-apf: Wisconsin Card Sorting Test-aantal persevererende fouten; WCST-ac: Wisconsin Card Sorting Test - aantal categorieën goed; 15WT-vol: 15-Woorden Test - volume van de inprenting; 15WT-ar: 15-Woorden Test - actieve recall; 15WT-pr: 15-Woorden Test - passieve recall; VF-d: Verbal Fluency - beroepen.

* $p < .01$; ** $p < .001$

De totaalscore van de negatieve symptomen is statistisch significant gecorreleerd met het Performaam IQ (-.43) en met het aantal persevererende fouten op de WCST (.53). De negatieve symptomen bleken niet significant gecorreleerd met het Verbaal IQ, het verbaal geheugen en met 'Verbal Fluency'.

De Desorganisatie-factor was statistisch significant gecorreleerd met het Totaal IQ (-.57), met het Verbaal IQ (-.53, beide $p < .001$) en met het Performaam IQ (-.47 bij $p < .01$). Ook was Desorganisatie gecorreleerd met het aantal persevererende fouten op de WCST (.44 bij $p < .01$).

De correlaties van de afzonderlijke negatieve symptomen met de intelligentie en neuropsychologische maten zijn soms kwantitatief, maar zeker niet kwalitatief verschillend. Deze correlaties komen dus in grote lijnen overeen met die van de totaalscore met de intelligentie-/neuropsychologische maten (zie tabel 2).

Discussie

Het hier beschreven onderzoek had de beantwoording van de vraag naar de uni- of multidimensionaliteit van de negatieve symptomen van schizofrenie tot doel. De uitkomst uit het factoranalytisch onderzoek wees duidelijk in de richting van een coherent cluster van negatieve symptomen, gemeten met de PANSS. De verschillende negatieve symptomen bleken onderling sterk samen te hangen, te laden op één factor en derhalve te verwijzen naar één onderliggende dimensie. Hierbij was duidelijk dat het item 'Moeilijkheden bij het Abstract Denken', dat in de PANSS doorgaat voor negatief symptoom, niet tot deze dimensie behoort. Wanneer dit item uit de subschaal werd

verwijderd, steeg ook de interne consistentie van de negatieve subschaal. Merkwaardig genoeg hebben Kay e.a. dit item opgenomen in de negatieve sectie, terwijl op 'face validity'-niveau al te zien is dat dit een andersoortig symptoom betreft. Het blijkt dan ook te laden op de dimensie Desorganisatie, wat vooral aspecten van conceptuele en abstraherende verwarring meet. Bovendien is niet alleen de inhoud anders, ook de vorm van het item verschilt wezenlijk. Het betreft veel meer een cognitieve-performance maat dan een beoordeling van gedrag tijdens interview of in de kliniek. Het is dus raadzaam, als de PANSS gebruikt wordt voor wetenschappelijk onderzoek of in de psychiatrische diagnostiek, het item 'Moeilijkheden bij het Abstract Denken' te verwijderen uit de negatieve subschaal.

De uitkomsten uit dit factoranalytische onderzoek ondersteunen dus de hypothese van de unidimensionaliteit van de negatieve symptomen en zijn consistent met eerdere bevindingen van Liddle (1987a, 1987b), Bilder e.a. (1985), Arndt e.a. (1991) en Kay e.a. (1991). Ons factoranalytische onderzoek had wellicht tot andere uitkomsten kunnen leiden, indien we zouden beschikken over de gegevens van meer dan 46 patiënten. Dit aantal is nogal klein om factoranalytisch onderzoek mee te doen. Wellicht is ook het geringe aantal items van de negatieve subschaal (7) een beperking en uiteindelijk van invloed geweest op het (kleine) aantal gevonden factoren.

De uitkomsten uit het correlatieve onderzoek tussen negatieve symptomen enerzijds en intelligentie- en neuropsychologische maten anderzijds kunnen ook opgevat worden als empirisch bewijs voor de unidimensionaliteit. Zowel de negatieve symptomen als geheel als afzonderlijk hadden overeenkomstige correlaties met deze maten. Zo was de totaalscore van de negatieve symptomen negatief gecorreleerd met het Performaal IQ, evenals alle symptomen afzonderlijk (zij het niet allemaal statistisch significant). Negatieve symptomen gaan blijkbaar samen met problemen in het visueel-praktische functioneren, zoals het ruimtelijk inzicht, de visuo-motoriek en het praktisch-technische handelen. Dit is redelijk consistent met de bevindingen van Liddle en Morris (1991), die stellen dat negatieve symptomen gepaard gaan met een vertraging van het mentale tempo. Juist dit Performaal IQ is nogal afhankelijk van het mentale en psychomotorische tempo. We verwachten juist dat bij schizofrene patiënten met negatieve symptomen dit tempo laag zal liggen of zelfs zal dalen, vanwege de onderliggende energetische defecten (Schmand 1991). Het is vooral consistent met de resultaten van Green en Walker (1985), die vonden dat negatieve symptomen samen hangen met visueel-motorische en visueel-ruimtelijke moeilijkheden. Het verband tussen negatieve symptomen en Performaal IQ suggereert dat deze symptomen samenhangen met stoornissen van de rechter hemisfeer (met name van de posterieure gebieden).

De negatieve symptomen bleken in ons onderzoek niet samen te hangen met het Verbaal IQ. Ze gaan dus blijkbaar niet gepaard met problemen in het verbaal-logische functioneren, zoals logisch denken, redeneren en verbaal abstraheren. Dit in tegenstelling tot de bevindingen van Addington e.a. (1991), maar in overeenstemming met die van Green en Walker (1985). De afwezigheid van een verband tussen negatieve symptomen en verbaal-logische dysfuncties werd bevestigd door de niet-significante correlaties van negatieve symptomen met verbaal geheugen en 'Verbal Fluency'. Deze bevindingen waren tegenstrijdig met die van Liddle (1987b, 1991). In ons onderzoek bleken symptomen als afgestompt gevoel, emotionele teruggetrokkenheid en gebrek aan spontaniteit niet gecorreleerd aan het verbale geheugen of de verbale intelligentie. Dit suggereert dat er geen rol van betekenis is weggelegd voor de verbaal-logische en conceptualiserende (dys)functies in de ontwikkeling van negatieve symptomen bij schizofrene patiënten. Tevens geeft dit aan dat het hierdoor onwaarschijnlijk wordt dat aan de negatieve symptomen dysfuncties ten grondslag liggen van de linker hemisfeer. Het feit dat in ons onderzoek de negatieve symptomen wel samenhangen met visueel-praktische dysfuncties en niet met verbaal-logische en verbale geheugen-dysfuncties, is consistent met de lateralisatiehypothese van Gruzelier (1991). Hij veronderstelde dat aan het Active Syndrome (met vooral positieve symptomen) een overactivatie van de linker hemisfeer ten grondslag ligt, zodat bij dit syndroom verbale stoornissen

te verwachten zijn. Het Withdrawn Syndrome (met vooral negatieve symptomen) komt voort uit een overactivatie van de rechter hemisfeer, en zodoende zijn hierbij visueel-ruimtelijke stoornissen te verwachten, aldus Gruzelier.

Het aantal persevererende fouten op de WCST, als maat voor mentale (in)flexibiliteit, bleek significant en sterk te correleren met de negatieve symptomen, in totaal en afzonderlijk. Dit verband tussen frontale functiestoornissen en negatieve symptomen is veelvuldig aangetoond (Weinberger e.a. 1986; Litman e.a. 1991; Franke e.a. 1992). Mentale inflexibiliteit en rigiditeit hangen dus samen met de aanwezigheid van negatieve symptomen. Inderdaad is het voorstelbaar dat afgestompt gevoel, passieve/apathische teruggetrokkenheid en gebrek aan spontaniteit aspecten van starheid, rigiditeit en inflexibiliteit in zich bergen. De gezonde exploratie en de flexibele adaptatie zijn bij patiënten met negatieve symptomen verdwenen en de WCST lijkt de cognitieve ondergrond van een dergelijke adaptatie in kaart te brengen. Het is dan ook waarschijnlijker dat de frontale functiestoornissen mede aanleiding zijn tot de ontwikkeling van de negatieve symptomen dan andersom. Deze stelling wordt gesteund door de bevindingen uit de studies, waarin werd vastgesteld dat frontale functiestoornissen al voorkomen bij familieleden van schizofrene patiënten en bij mensen met schizotypische persoonlijkheidstrekken, zonder dat bij hen sprake is van negatieve symptomen (Franke e.a. 1993; Lyons e.a. 1991; Raine e.a. 1992). Echter met zekerheid aangetoond is een dergelijke ontwikkeling van frontale functie- stoornissen naar negatieve symptomen nog niet. Net als dit onderzoek geven de meeste correlatieve en cross-sectionele onderzoeken slechts verbanden tussen beide aan. Longitudinaal onderzoek met deze vraagstelling is zeer zeldzaam.

Het gebruik van intelligentie- en neuropsychologische maten ten behoeve van lokalisatie- en lateralisatie-uitspraken, dus als indicatoren voor de plaats van de haard van de gevonden afwijkingen in de hersenen, is een hachelijke aangelegenheid (Schmand 1991). Dit betekent dat de lateralisatie-uitspraken aan de hand van het Verbaal en Performaal IQ, zoals door ons gedaan, een twijfelachtige validiteit kennen en dus voorzichtig gelezen moeten worden. De uitspraken op basis van de prestaties op de WCST vormen hierop echter een mogelijke uitzondering, gezien het aangetoonde verband tussen slechte prestaties op WCST en een verminderde cerebrale doorbloeding van de dorsolaterale prefrontale hersengebieden bij schizofrene patiënten (Weinberger e.a. 1986).

De zes resterende PANSS-items van de negatieve subschaal bleken uit het factoranalytische onderzoek al een coherent geheel te vormen. In het correlatieve neuropsychologische onderzoek werd de hypothese van de unidimensionaliteit verder ondersteund. De negatieve symptomen correleerden alle met het Performaal IQ en de WCST op gelijksoortige wijze; er werd geen wig gedreven in de eenheid van de negatieve symptomen door ze te correleren met andere maten. Deze unidimensionaliteit van het negatieve-symptoomconstruct en de mogelijke onderliggende dorsolaterale prefrontale neuropsychologische dysfunctie zijn bevindingen die goed aansluiten bij die van Liddle (1987b) en Liddle en Morris (1991).

Wanneer men schizofrene patiënten met negatieve symptomen in behandeling heeft, dan is het zeer waarschijnlijk dat deze patiënten een wat trager mentaal tempo en visueel-ruimtelijke stoornissen hebben. Hun algehele tempo van psychologisch en fysiek functioneren ligt nogal laag en wordt verder vertraagd in situaties waarin een visueel-ruimtelijke waarneming nodig is (bijvoorbeeld bij het herkennen van gezichten; bij kaart lezen; bij het zich oriënteren op een onbekende plaats). Voorts worden deze patiënten bij uitstek getypeerd en geteisterd door frontale functiestoornissen, niet alleen op een kaartsorteertaak, maar vooral in het dagelijks leven. De mentale inflexibiliteit maakt dat ze niet goed corrigeerbaar zijn in hun opvattingen en draagt ertoe bij dat ze niet goed in staat zijn om nieuwe informatie te integreren en om te leren. Gezien de grote samenhang tussen negatieve symptomen en frontale functiestoornissen mogen we veronderstellen dat indien deze laatste verminderen, in dat geval ook de negatieve symptomen zullen afnemen. Vollema, Geurtsen en Van Voorst (1994) hebben

aangetoond dat de frontale functiestoornissen van schizofrene patiënten ten dele reversibel zijn. Hierbij is echter niet gekeken naar het effect op de negatieve symptomen, maar het is denkbaar dat een verbeterd planmatig vermogen en een toegenomen mentale flexibiliteit uiteindelijk leiden tot meer spontaan en sociaal-interactief gedrag. Toekomstig onderzoek kan zich richten op dit mogelijke effect van een frontale functietraining op de ontwikkeling en het beloop van de negatieve symptomen. Dit is de moeite van het proberen zeker waard, omdat voor de negatieve symptomen geen adequate behandeling voorhanden is. Onze onderzoeksresultaten pleiten voor een grotere bemoeienis van de neuropsychologie met het schizofrenie- onderzoek, vooral met de ontwikkeling en toetsing van cognitieve revalidatie-programma's, zoals dat van Van der Gaag (1992).

Wij willen de directies van Veldwijk en Zon en Schild, in de personen van respectievelijk de heer P.A. de Groot en de heer H.J. Dalewijk, bedanken voor hun medewerking en steun. In het bijzonder willen wij de heer A.J.P. van Voorst bedanken voor zijn bijdrage aan de patiëntenselectie en mevrouw B.L. Postma voor haar assistentie.

Literatuur

Abrams, R., en M.A. Taylor (1978), A rating scale for emotional blunting. *American Journal of Psychiatry*

, 135, 226-231.

Addington, J., D. Addington en E. Maticka-Tyndale (1991), Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 5, 123-134.

Andreasen, N.C. (1982), Negative symptoms in schizophrenia: Definitions and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39, 784-788.

Arndt, S., R.J. Alliger en N.C. Andreasen (1991), The distinction of positive and negative symptoms - the failure of a two-dimensional model. *British Journal of Psychiatry*, 158, 317-322.

Beerenbaum, S.A., R. Abrams, S. Rosenberg e.a. (1987), The nature of emotional blunting: A factor-analytic study. *Psychiatry Research*, 20, 57-67.

Bentall, R.P., H.F. Jackson en D. Pilgrim (1988), Abandoning the concept of schizophrenia: Some implications of validity arguments for psychological research into psychotic phenomena. *British Journal of Clinical Psychology*, 27, 303-324.

Bilder, R.M., S. Mukherjee, R.O. Rieder e.a. (1985), Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 409-419.

Bosch, R.J. van den (1993), *De schizofrene belevingswereld: subjectieve ervaringen en cognitief onderzoek*. Bohn Stafleu Van Loghum, Houten.

Carpenter, W.T., D.W. Heinrichs en A. Wagman (1988), Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *American Journal of Psychiatry*, 145, 578- 583.

Deelman, B.G. (1972), *Etudes in de neuropsychologie*. Dissertatie Rijksuniversiteit Groningen.

Franke, P., W. Maier, C. Hain e.a. (1992), Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability of schizophrenia? *Schizophrenia Research*, 6, 243-249.

Franke, P., W. Maier, J. Hardt e.a. (1993), Cognitive functioning and anhedonia in subjects at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 10, 77-84.

Gaag, M. van der (1992), *The results of cognitive training in schizophrenic patients*. Dissertatie. Eburon, Delft.

Grant, D.A., en E.A. Berg (1948), A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 404-411.

Green, M., en E. Walker (1985), Neuropsychological performance and Positive and Negative symptoms in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 94, 4, 460- 469.

Gruzelier, J.H. (1991), Hemispheric imbalance: syndromes of schizophrenia, premorbid personality, and neurodevelopmental influences. In: H.A. Nasrallah (red.), *Handbook of schizophrenia*, Vol. 5, 599-651. Elsevier, Amsterdam.

Heaton, R.K. (1981), *Wisconsin Card Sorting Test manual*. Psychological Assessment Resources, Odessa, Florida.

Johnstone, E.C., T.J. Crow, C.D. Frith e.a. (1978), The dementia of dementia praecox. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 57, 305-324.

Kay, S.R., A. Fiszbein en L.A. Opler (1987), The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261-276.

Kay, S.R. (1991), *Positive and negative syndromes in schizophrenia*. Brunner/Mazel Publishers, New York.

Keefe, R.S.E., P.D. Harvey, M.F. Lenzenweger e.a. (1992), Empirical Assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: negative symptoms. *Psychiatry Research*, 44, 153-165.

Keefe, R.S.E., D.S. Lobel, R.C. Mohs e.a. (1991), Clinical distinctions in schizophrenia: Kraepelinian schizophrenia, undifferentiated schizophrenia and state- independent negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 4, 71-79.

Kolb, B., en I.Q. Wishaw (1980). *Fundamentals of Human Neuropsychology*. Freeman, San Francisco.

Kuipers, T. (1992), *Stille waters... Over de meting en beoordeling van negatieve symptomen*. Dissertatie Rijksuniversiteit, Utrecht.

Lezak, M.D. (1983), *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York/Oxford.

Liddle, P.F. (1987a), The symptoms of chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.

Liddle, P.F. (1987b), Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychological Medicine*, 17, 49-57.

- Liddle, P.F., K.J. Friston, C.D. Frith e.a. (1992), Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 160, 179-186.
- Liddle, P.F., en D.L. Morris (1991), Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, 158, 340-345.
- Litman, R.E., D.W. Hommer, T. Clem e.a. (1991), Correlation of Wisconsin Card Sorting Test performance with eyetracking in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1580-1582.
- Luteijn, F., en F.A.E. van der Ploeg (1982), *Groninger Intelligentie Test Handleiding*. Swets & Zeitlinger BV, Lisse.
- Lyons, M.J., M.E. Merla, L. Young e.a. (1991), Impaired neuropsychological functioning in symptomatic volunteers with schizotypy: preliminary findings. *Biological Psychiatry*, 30, 424-426.
- Meehl, P.E. (1990), Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy and schizophrenia. *Journal of Personality Disorders*, 4, 1, 1-99.
- Milner, B. (1963), Effects of different brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, 9, 100-110.
- Milner, B. (1975), Psychological aspects of focal epilepsy and its neurological management. In: D.P. Pepura, J.K. Penry en R.D. Walter (red.), *Advances in Neurology*, Vol. 8. Raven Press, New York.
- Peralta, V., M.J. Cuesta en J. de Leon (1991), Premorbid personality and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84, 336-339.
- Raine, A., C. Sheard and G.P. Reynolds (1992), Prefrontal structural and functional deficits associated with individual differences in schizotypal personality. *Schizophrenia Research*, 7, 237-247.
- Schmand, B.A. (1991), *The energetics of cognition in Psychosis*. Dissertatie Rijksuniversiteit, Utrecht.
- Siever, L.J., O.F. Kalus en R.S.E. Keefe (1993), The boundaries of schizophrenia. *Psychiatric clinics of North America*, 16, 217-244.
- Stinissen, J., P.J. Willems, P. Coetsier e.a. (1970), *Handleiding bij de Nederlandstalige bewerking van de Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*. Swets & Zeitlinger, Lisse.
- Vollema, M.G., G.J. Geurtsen en A.J.P. van Voorst (1994), Remediation of frontal lobe deficits in schizophrenia (aangeboden ter publikatie).
- Voorst, A.J.P. van (1994), *Ophaalprocessen bij schizofrene patiënten*. Intern onderzoeksverslag Rijksuniversiteit Utrecht.
- Weinberger, D.R., K.F. Berman en R.F. Zec (1986), Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43, 114-125.
- Wing, J.K., J.E. Cooper en N. Sartorius (1974). *The measurement and classification of psychiatric symptoms*. Cambridge University Press, Cambridge.

Summary: Negative symptoms: a unidimensional construct related to frontal lobe deficits

In this study strong evidence was found for the unidimensionality of the negative symptoms of schizophrenia. Forty-six schizophrenic patients were rated on the negative subscale of the Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS), after which a factor analysis was executed. All items, except one, loaded on one factor, viz. Negative Symptoms.

The patients were also examined on intelligence and some neuropsychological measures. The correlations between these measures and the six negative symptoms were all alike. This was further evidence for the unidimensionality of the negative symptoms. It became clear that negative symptoms go together with visual-practical and frontal lobe dysfunctions (in particular mental inflexibility). The strong associations between negative symptoms and neuropsychological dysfunctions offer the challenging possibility to reduce the negative symptoms by a neuropsychological rehabilitation program.

De auteurs zijn respectievelijk als psycholoog/hoofd Psychologisch Onderzoek, psycholoog en psychiater/A-opleider verbonden aan het Psychiatrisch Ziekenhuis Veldwijk, Postbus 1000, 3850 BA te Ermelo.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 13-1-1995.