

Die Bedeutung der Negativsymptomatik für kognitive Defizite bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie¹

■ D. Schüpbach^a, M. S. Harris^b, M. S. Keshavan^c, J. A. Sweeney^b

^a Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

^b Center for Cognitive Medicine, The Neuropsychiatric Institute, University of Illinois Hospital, Chicago (USA)

^c Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University School of Medicine, Detroit (USA)

Summary

Schüpbach D, Harris MS, Keshavan MS, Sweeney JA. [The impact of negative symptoms on cognitive performance in treatment-naïve patients with first-episode schizophrenia.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 2007;158:32–8.

Patients with a first episode of schizophrenia may suffer from psychotic and disorganised symptoms, such as delusions, hallucination, bizarre behaviour and formal thought disorder, and from negative symptoms including flattening of affect, alogia, apathy/avolition, anhedonia and deficits in attention. There is solid evidence that neuropsychological abnormalities are also present at this stage of the illness, comprising deficits in domains of attention, executive function, verbal and non-verbal memory, spatial abilities, psychomotor functions, etc. We have recently shown that early, treatment-induced improvement of negative symptoms is significantly associated with cognitive performance during a follow-up period of two years. In this study the impact of early, treatment-induced change of negative symptoms on cognitive performance during a follow-up of 2 years was examined in a larger sample of neuroleptic-naïve patients with first-episode schizophrenia.

Forty-three patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM-IV underwent a comprehensive clinical and neuropsychological test battery at the time of study inclusion and after approximately 5 weeks, 6, 12 and 24 months of follow-up. A healthy comparison group with similar age, gender distribution and parental socio-economic status was also included.

Patients showed marked cognitive deficits at baseline and throughout the follow-up. Early, treatment-induced improvement of negative symptoms predicted better cognitive performance at follow-up. Early, treatment-induced improvement of cognitive performance was significantly associated with less negative and psychotic symptoms.

The results of this study suggest a clinical relevant association between early change in negative symptoms and cognitive outcome, and between early improvement of cognitive performance and symptomatic outcome. Negative symptoms and cognitive deficits should be considered as primary treatment targets in the early course of schizophrenia.

Keywords: first-episode schizophrenia; cognitive deficits; negative symptoms

Einleitung

Patienten mit Schizophrenie weisen bereits zum Zeitpunkt der Erstmanifestation kognitive Defizite auf [1]. Nach Rund und Borg sind diese Defizite auch im Langzeitverlauf stabil [2], sie zeigen Charakteristika eines sogenannten «Trait-Markers», im Gegensatz zu produktiv psychotischen Symptomen, die Eigenschaften eines «State-Markers» haben, d.h., diese Symptome treten im Gegensatz zur kognitiven Symptomatik zustandsabhängig auf. Meist kann man im klinischen Alltag nur indirekt auf kognitive Defizite schliessen, um genauere Angaben zu haben, muss man eine neuropsychologische Untersuchung durchführen lassen. Dennoch ist es wünschenswert, sich ein möglichst genaues Bild der kognitiven Leistung machen zu können. In diesem Zusammenhang ist

Korrespondenz:

Dr. med. Daniel Schüpbach
Psychiatrische Universitätsklinik
Lenggstrasse 31
CH-8032 Zürich
e-mail: daniel.schuepbach@puk.zh.ch

¹ Diese Studie wurde unterstützt durch NIMH Grants MH42969, MH45156, MH62134, MH01433, Beiträge der NIH/NCRR/GCRC, grant #M01RR00056, und durch die National Alliance for Research in Schizophrenia and Affective Disorders (NARSAD).

die Frage interessant, ob allfällige klinische Symptome mit diesen kognitiven Einschränkungen assoziiert sind. Die Untersuchung an Neuroleptika-naiven Patienten hat den Vorteil, dass übliche Kovariaten wie lange Krankheitsdauer oder langjährige Exposition von Antipsychotika ausgeschlossen werden können. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten wir bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie nachweisen, dass die frühzeitige Verbesserung der Negativsymptomatik mit verbesserter kognitiver Leistung auch nach 2 Jahren eines Follow-up assoziiert ist [3]. Negativsymptome umfassten Bereiche wie flachen Affekt, Sprachverarmung, Apathie usw. Psychotische Symptome wie Wahn oder Halluzinationen und Symptome der Desorganisation, wie bizarres Verhalten oder formale Denkstörungen, korrelierten in geringerem Ausmass mit Denkleistungen. Diese Assoziationen sind klinisch sehr relevant, weil man nach heutigem Wissensstand auf der einen Seite davon ausgehen muss, dass kognitive Defizite bei Schizophrenie für Einschränkungen im psychosozialen Funktionieren mitverantwortlich sind [4], und weil auf der anderen Seite die Negativsymptomatik für die chronische Invalidisierung der Patienten von Bedeutung ist [5]. Der Aspekt der zeitlichen Veränderung von Variablen und deren Korrelation würde es dem Kliniker erlauben, bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Erkrankung ein prädiktives Modell zum Outcome der Schizophrenie zur Verfügung zu haben. In diesem Kontext gibt es zahlreiche Studien, die signifikante Korrelationen zwischen Symptomatik und kognitiven Defiziten demonstriert haben: z.B. Censits und Mitarbeiter [6] beobachteten viele signifikante Assoziationen zwischen der Negativsymptomatik und kognitiver Leistung bei einer gemischten Stichprobe aus Patienten mit Erstepisoden und chronischer Schizophrenie. Diese Zusammenhänge waren evident für kognitive Bereiche der Aufmerksamkeit, des Sprachflusses, des Abstrahierungsvermögens, des verbalen und räumlichen Gedächtnisses und der sensomotorischen Fähigkeiten. In einer Serie grösserer Studien zur Erstepisoden-Schizophrenie (sog. Hillside group [7,8]) wurden prognostische Parameter untersucht, und diese Autoren fanden, abgesehen von soziodemographischen und prämorbid Faktoren, dass Aufmerksamkeit den Outcome dieser Patienten signifikant prädiziert.

In der folgenden Untersuchung wollten wir die Resultate unserer kürzlich veröffentlichten Follow-up-Studie [3] mit einem grösseren Patientensample replizieren und die Korrelation zwischen Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten untersuchen.

Für diese Studie waren folgende Fragen von Wichtigkeit: (1.) Ist die frühe Verbesserung der Negativsymptomatik mit einer Verbesserung der durchschnittlichen Denkleistung nach einem Follow-up von 2 Jahren signifikant assoziiert? (2.) Korreliert die frühe Verbesserung der durchschnittlichen Denkleistung mit der symptomatischen Komponente der Schizophrenie im Follow-up?

Methoden

Stichprobe

In die Studie wurden 43 Neuroleptika-naive Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie eingeschlossen. Diese Stichprobe stellt eine Erweiterung einer bereits publizierten Studie dar [3], mit einem grösseren Patientensample. Die Studienteilnehmer hatten initial die Diagnosen einer Schizophrenie oder einer schizophreniformen Störung erhalten und wurden im Verlaufe der Untersuchung als Schizophrenie (n = 38) oder schizoaffektive Störung (n = 5) nach DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID) [9] diagnostiziert. Eine Kontrollgruppe mit 20 gesunden Probanden mit übereinstimmenden soziodemographischen Charakteristika wurde ebenfalls in die Studie aufgenommen (Tab. 1). Diese Probanden hatten keine Achse-I-Störung nach dem SCID. Alle Studienteilnehmer wiesen folgende Kriterien auf: (1.) Alter zwischen 18 und 55 Jahren, (2.) keine bekannte systemische oder neurologische Erkrankungen, (3.) keine vorherige Behandlung mit Elektrokrampftherapie, (4.) keine Anamnese mit Schädel-Hirn-Trauma und Verlust des Bewusstseins für länger als 10 Minuten, (5.) keine Anamnese mit der Diagnose einer Substanzabhängigkeit oder mit Substanzmissbrauch in den 3 Monaten vor Studieneinschluss, und (6.) keine Einnahme von Antikonvulsiva oder Benzodiazepinen einen Monat vor Studieneinschluss. Die Studie wurde vom lokalen ethischen Komitee bewilligt, alle Studienteilnehmer gaben ihr freiwilliges und schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Messinstrumente

Die *klinischen Variablen* wurden definiert analog zu Schüpbach et al. [3]: psychotische (Halluzinationen, Wahn) und dysorganisierte (bizarres Verhalten, formale Denkstörungen) Symptome, entnommen aus der Scale for the Assessment of

Positive Symptoms (SAPS) [10], und die Negativsymptomatik mit globalen Ratings zu Affektverflachung, Alogie, Avolition/Apathie, Aufmerksamkeit und Anhedonie, aus der Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) [11]. Die klinischen Rater waren gegenüber den Resultaten aus der neuropsychologischen Untersuchung blind.

Neuropsychologische Variablen [3, 12]: Diese wurden innerhalb von 72 Stunden der klinischen Untersuchung durchgeführt und umfassten folgende Bereiche: (1.) verbales Lernen mit dem California Verbal Learning Test (CVLT) [13], (2.) exekutive Funktionen mit dem Wisconsin Card Sorting Test [14] und dem Controlled Word Association Test [15], (3.) Aufmerksamkeit mit den Global Scores des Digit Span/Digit Symbol Test aus der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised [16] und dem Trail-Making-Test, Teil A und B [17], (4.) visuelle Perzeption und visuelles Lernen mit dem Benton Judgment of Line Orientation Test [18] und der Wechsler Memory-Scale-R [19], (5.) psychomotorische Fähigkeiten mit dem Finger Tapping Test [17] und dem Grooved Pegboard Test [20]. Rohwerte wurden in standardisierte z-Werte um-

gewandelt, mit der Testperformanz der Kontrollgruppe als 0 gesetzt und der Standardabweichung als 1. Um die Veränderung der neuropsychologischen Leistung zu erfassen, wurden die neuropsychologischen Scores des Follow-up in residualisierte Scores umgewandelt, indem die Werte aus der Baseline herauspartialisiert wurden [3]. Dieses Prozedere hat den Vorteil, dass Follow-up-Werte ein «reineres» Veränderungsmass angeben, ohne Einfluss der Baseline-Werte. Für die Analyse des CVLT wurde analog zu Schüpbach et al. [3] nur eine Untergruppe von Patienten ausgewählt, nämlich diejenigen, die sogenannte alternierende Formulare hatten. Deshalb wurden die statistischen Analysen zwischen verbalem Lernen und den anderen kognitiven Funktionen separat durchgeführt, weil nur 30 der 43 Patienten alternierende Formulare des CVLT erhalten hatten. Die Mittelwerte aller z-Scores oder residualisierten Scores wurden für die durchschnittliche Denkleistung bzw. für die Veränderung der durchschnittlichen Denkleistung berechnet (letztere gemittelt über alle Follow-up-Zeitpunkte). In diesem Zusammenhang wurde darauf geachtet, dass gute Performanz einen positiven Wert erhielt, während ein

Tabelle 1 Soziodemographische and klinische Charakteristika der Stichproben.

	Patienten mit Schizophrenie (n = 43)	gesunde Probanden (n = 20)	χ^2 oder t
<i>soziodemographische Variablen</i>			
Alter	25,7 ± 8,3	23,3 ± 4,8	1,45
Geschlecht (♂/♀)	30/13	15/5	0,18
Ethnizität			
weiss	28	12	–
afro-amerikanisch	10	6	2,31
asiatisch	3	0	–
lateinamerikanisch	2	2	–
elterlicher SES	2,5 ± 1,2	2,2 ± 0,9	1,27
Ausbildung (Jahre)	13,7 ± 3,0	15,1 ± 2,2	1,79
prä-morbider IQ	103,0 ± 12,7	110,5 ± 9,2	2,61*
<i>Anamnese</i>			
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre)	23,8 ± 8,3	–	–
Krankheitsdauer (Jahre)	1,4 ± 1,4	–	–
Anzahl psychiatrische Hospitalisationen	1,0 ± 0,2	–	–
<i>Symptomatik an der Baseline</i>			
psychotische Symptome	6,1 ± 2,2	–	–
dysorganisierte Symptome	3,4 ± 2,1	–	–
Negativsymptomatik	13,5 ± 3,7	–	–

Werte: Mittelwerte ± Standardabweichung

* p < 0,05

SES = sozioökonomischer Status der Eltern (Hollingshead-Skala)

Defizit einem negativen Wert zugeordnet wurde, d.h., wo notwendig, wurden die Werte der Scores invertiert (z.B. die Geschwindigkeit während des Grooved Pegboard Tests).

Medikation: Alle Patienten waren Neuroleptika-naiv zur Baseline und hatten während des Follow-up verschiedene Antipsychotika, die (inkl. Dosis) gemäss der Entscheidung des behandelnden Arztes ausgewählt wurden. Die initiale Medikation umfasste Haloperidol (n = 14), Risperidon (n = 23), Fluphenazin Decanoate (n = 1), Perphenazin (n = 2) und Loxapine (n = 1). Zwei Patienten erhielten keine antipsychotische Medikation nach Absolvierung der Baseline. Biperiden Hydrochlorid wurde nach Einschätzung des behandelnden Arztes hinzugefügt.

Follow-up-Messungen: Die klinischen und neuropsychologischen Erfassungen wurden zum Zeit-

punkt des Studieneinschlusses (Baseline), nach einem Zeitraum von etwa 5 Wochen, 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt. Die fehlenden Werte bewegten sich im Rahmen des in Schüpbach et al. [3] beschriebenen Umfanges und wurden analog berechnet (Details erhältlich auf Anfrage bei den Autoren).

Statistische Analysen

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde eingesetzt, um die Ablehnung der Normalverteilung zu prüfen ($p < 0,05$).

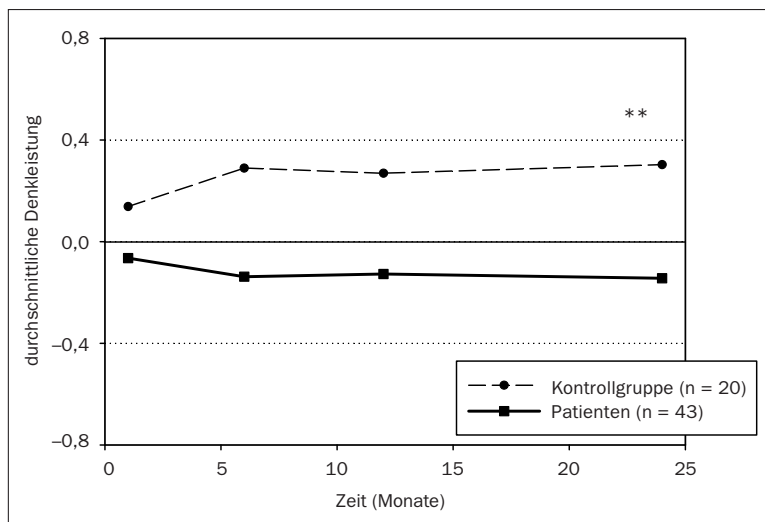
Das Allgemeine Lineare Modell wurde zur Untersuchung der Gruppenunterschiede verwendet. Um den Einfluss der frühen Veränderung von Symptomatik/Denkleistung auf den Follow-up von Denkleistung/Symptomatik zu untersuchen, wurden Regressions- und Korrelationsanalysen durchgeführt.

Resultate

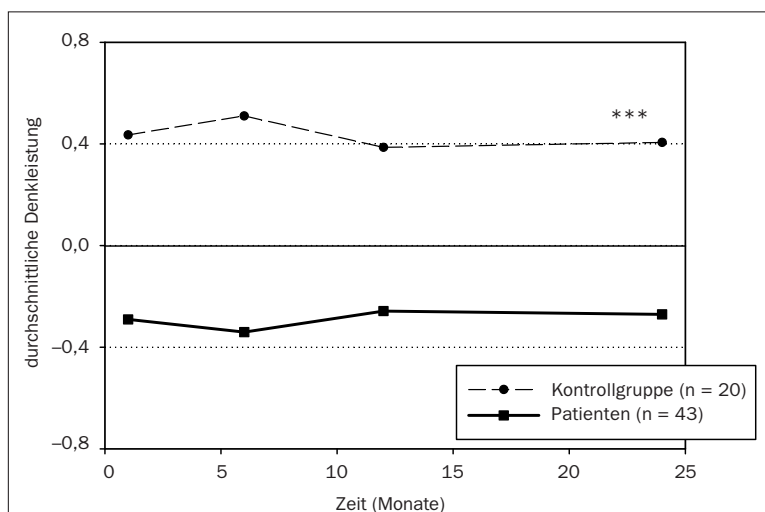
Der Zeitverlauf der klinischen Symptomatik zeigte eine Reduktion vor allem zwischen Baseline und Follow-up von einem Monat, später wurde ein annähernd konstanter Verlauf beobachtet (Daten nicht gezeigt). Zum Zeitpunkt der Baseline wies das Patientensample deutliche kognitive Defizite auf ($F [1,62] = 22,87$; $p < 0,0001$), welche etwa 1,5 Standardabweichungen unter dem Wert der Kontrollgruppe lagen. Im Follow-up-Zeitraum von 2 Jahren zeigten Patienten mit Schizophrenie eine verminderte Denkleistung für Funktionen ohne verbales Lernen ($F [1,61] = 10,89$; $p < 0,005$) und hochsignifikant für verbales Lernen ($F [1,48] = 13,16$; $p < 0,001$) (Abb. 1). Der Verlauf der Denkleistung über die Beobachtungsdauer von 2 Jahren ist bereits von Hill et al. [12] in einem analogen Sample ausführlich beschrieben worden, auf eine detailliertere Darstellung der entsprechenden Resultate wird deshalb verzichtet.

Um die Hauptaspekte dieser Studie zu untersuchen, nämlich den Einfluss früher Verbesserung der Negativsymptomatik auf die kognitive Leistung bei Patienten mit Schizophrenie, wurde eine lineare Regression mit der durchschnittlichen Denkleistung über 2 Jahre als abhängige Variable angewandt. Die frühen Veränderungen der Negativsymptomatik, der psychotischen und desorganisierten Symptomatik als Prädiktoren wurden in einem schrittweisen Verfahren dem Modell hinzugefügt und bei Nichterfüllen des Signifikanzkriteriums ($p < 0,05$) wieder gestrichen. Die Ver-

Abbildung 1 Die durchschnittliche Denkleistung von Patienten und Kontrollen über einen Zeitraum von 2 Jahren, dargestellt als residualisierte Werte aller Follow-up-Messpunkte (5 Wochen, 6, 12 und 24 Monate; **(a)** kognitive Funktionen ohne verbales Lernen, **(b)** verbales Lernen; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).



a



b

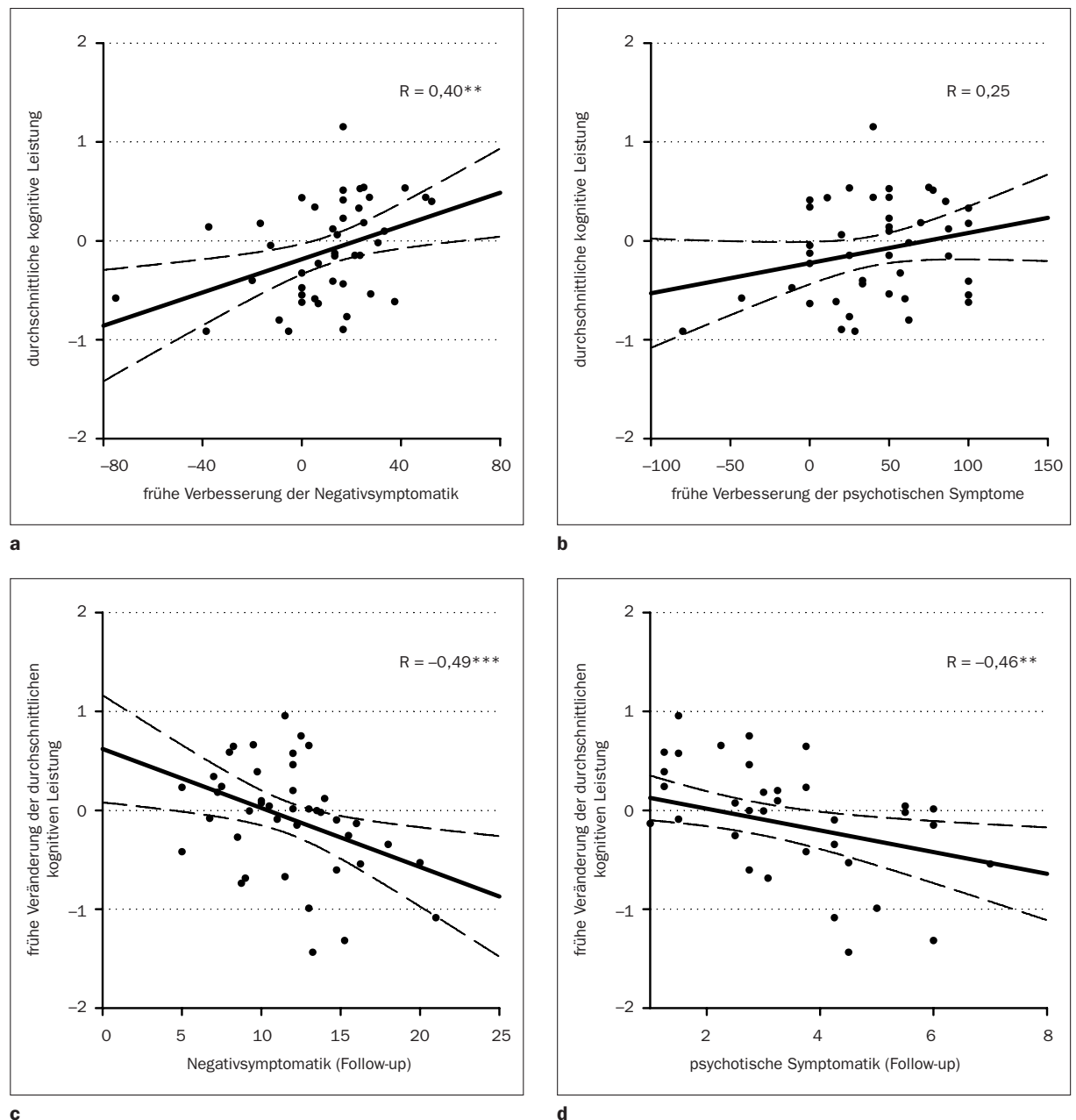
besserung der Negativsymptomatik war signifikant mit der durchschnittlichen Performanz (ohne verbales Lernen) über die gesamte Follow-up-Zeit assoziiert ($R^2 = 0,16$, $t = 2,77$; $p < 0,01$) (Abb. 2a). Die frühe Veränderung der psychotischen (Abb. 2b) und desorganisierten Symptome zeigte keinen signifikanten Befund. Symptome zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit neuropsychologischer Leistung auf ($p > 0,05$), und alle Analysen waren negativ bezüglich verbalen Lernens.

Mit Hilfe von partiellen Korrelationsanalysen zwischen der frühen Verbesserung der neuropsychologischen

Leistung (ohne verbales Lernen) und der Symptomatik des Follow-up als abhängiger Variable (kontrolliert für Symptomatik zur Baseline) zeigte sich eine signifikante und inverse Assoziation mit der Negativsymptomatik während des gesamten Follow-up (partiell $R = -0,49$; $p = 0,001$) (Abb. 2c). Zudem fand sich eine signifikante und inverse Assoziation mit psychotischen Symptomen (partiell $R = -0,46$; $p < 0,005$) (Abb. 2d). Die neuropsychologische Leistung zur Baseline war für verbales Lernen signifikant und invers mit psychotischer Symptomatik des Follow-up assoziiert (partiell $R = -0,34$; $p < 0,05$).

Abbildung 2

Assoziation zwischen: **(a)** früher Verbesserung der Negativsymptomatik und durchschnittlicher kognitiver Leistung, **(b)** früher Verbesserung der psychotischen Symptomatik (Wahn, Halluzinationen) und durchschnittlicher kognitiver Leistung, **(c)** Negativsymptomatik während des Follow-up und früher kognitiver Verbesserung, und **(d)** psychotischer Symptomatik während des Follow-up und früher kognitiver Verbesserung. Ausgezogene Linien repräsentieren die jeweilige lineare Regression, unterbrochene Linien zeigen die 95%-Konfidenzintervalle. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.



Diskussion

Diese Studie zeigte folgende relevanten Resultate: (1.) Die frühe Verbesserung der Negativsymptomatik ist mit einer verbesserten Denkleistung über einen Zeitraum von 2 Jahren signifikant assoziiert. (2.) Umgekehrt führt aber die frühe Verbesserung der kognitiven Leistung nicht nur zu einer Verminderung der Negativsymptomatik, sondern auch der psychotischen Symptomatik im Follow-up.

Die Ergebnisse zum Einfluss der Negativsymptomatik auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie stimmen in dieser Form mit den Resultaten aus Schüpbach et al. [3] überein. Sie betonen die Wichtigkeit, bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt, nämlich beim Ausbruch einer schizophrenen Störung, die Negativsymptomatik zu reduzieren, damit sich die kognitive Leistungsfähigkeit in den folgenden zwei Jahren verbessern kann. Die Beeinflussung von Negativsymptomen wie flachem Affekt, apathischem Verhalten, Sprachverarmung und fehlendem Interesse an sozialen Kontakten/Aktivitäten stellt eine grosse therapeutische Herausforderung dar, weil gerade in der frühen Phase der Erkrankung die medikamentöse Therapie zwar zu einer Reduktion dieser Symptome führt, aber deren *Ausmass* im Vergleich zur Wirkung bei psychotischer Symptomatik bescheiden ist [3, 12].

Die frühzeitige Optimierung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist deshalb klinisch relevant, weil bessere kognitive Leistung mit besserem psychosozialen Funktionsniveau assoziiert ist [4, 21]. Patienten mit erhöhter kognitiver Denkleistung zeigten in dieser Studie nicht nur signifikant weniger Negativsymptomatik, sondern auch eine reduzierte psychotische Ausprägung während des Follow-up. Diese Befunde demonstrieren die Wichtigkeit früher kognitiver Leistungsverbesserung für einen günstigeren klinischen Verlauf, der sich nicht nur auf die Negativsymptomatik beschränkt, sondern auch die produktiv psychotischen Symptome wie Halluzinationen und Wahn umfasst. In der Literatur gibt es vereinzelt Hinweise, dass ein Zusammenhang zwischen kognitiven Defiziten und psychotischen Symptomen bei Schizophrenie besteht [22].

Die Erfassung von frühen Respondern bezüglich Negativsymptomatik und der kognitiven Leistung stellt ein neuartiges, dynamisches klinisches Instrumentarium dar, das erlaubt, die symptomatische und kognitive Prognose der ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie genauer vorherzusagen. Der Zusammenhang zwischen Negativsymptomatik und kognitiven Defiziten ist nicht von vornherein klinisch leicht einsehbar, so

könnte man z.B. annehmen, dass zwischen flachem Affekt und kognitiver Leistung geringe Gemeinsamkeiten bestehen. Aus dieser Studie gibt es indes Hinweise, dass dennoch auf Trendniveau Wechselbeziehungen vorhanden sind (Daten nicht gezeigt).

Eine Einschränkung der Studie betrifft das naturalistische Design, das es nicht ermöglichte, die Medikamenteneffekte systematisch zu untersuchen. Allerdings darf angenommen werden, dass zumindest die frühen Veränderungen der Negativsymptomatik und der kognitiven Defizite, nicht zuletzt auch wegen des Neuroleptika-naiven Zustandes der Patienten zur Baseline, zu einem erheblichen Teil durch die antipsychotische Therapie verursacht waren. Dies kann letztendlich nicht hundertprozentig bewiesen werden, weil eine Kontrollgruppe von Patienten mit Neuroleptika-naiver Schizophrenie fehlt, bei denen ein Follow-up ohne antipsychotische Medikation durchgeführt wurde.

Zusammenfassend implizieren die Resultate dieser Studie die klinische Relevanz der frühen Behandlung der Negativsymptomatik und der kognitiven Defizite bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie. Weitere Studien sind notwendig, um die Rolle der frühen Veränderung von Symptomatik und Kognition für den klinischen und funktionellen Verlauf bei Erstmanifestation einer Schizophrenie zu klären.

Literatur

- 1 Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000;157:549–59.
- 2 Rund BR, Borg NE. Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psych Scand*. 1999;100:85–95.
- 3 Schüpbach D, Hill SK, Sanders RD, Hell D, Keshavan MS, Sweeney JA. Early, treatment-induced improvement of negative symptoms predicts cognitive functioning in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schiz Bull*. 2004;30:837–48.
- 4 Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schiz Bull*. 2000;26:119–36.
- 5 Javitt DC. Management of negative symptoms of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*. 2001;3:413–7.
- 6 Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schiz Res*. 1997;24:289–98.
- 7 Lieberman JA, Alvir MJM, Woerner MG, Degreiff G, Bilder RM, Ashtari M, et al. Prospective study of psychobiology in first-episode schizophrenia at Hillside Hospital. *Schiz Bull*. 1992;18:351–71.

- 8 Robinson DG, Woerner MG, Alvir MJ, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:544–9.
- 9 Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M. Structured Clinical Interview for DSM-IV: Patient Version (SCID-P). New York, NY: New York State Psychiatric Institute; 1994.
- 10 Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1990;24:73–88.
- 11 Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry*. 1989;155(Suppl):49–58.
- 12 Hill SK, Schüpbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schiz Res*. 2004;68:49–63.
- 13 Delis DC, Krarner JH, Kaplan E, Ober BA. California Verbal Learning Test, Research Edition. Cleveland, OH: The Psychological Corporation; 1983.
- 14 Grant AD, Berg A. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychology*. 1948;38:404–11.
- 15 Benton AL, Hamsher K. Multilingual Aphasia Examination. Iowa City: AJA Associates; 1983.
- 16 Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R), Manual. Cleveland, OH: The Psychological Corporation; 1981.
- 17 Reitan RM, Wolfson D. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery, Theory and Clinical Interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychological Press; 1985.
- 18 Benton AL. Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*. 1975;25:907–10.
- 19 Wechsler D. Wechsler Memory Scale – Revised. New York, NY: Psychological Corporation; 1987.
- 20 Klove H. Clinical neuropsychology. In: Foster FM, editor. *The Medical Clinics of North America*. New York: Saunders; 1963. p. 1647–58.
- 21 Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry*. 2005;162:495–506.
- 22 Caligiuri MP, Hellige JB, Cherry BJ, Kwok W, Lulow LL, Lohr JB. Lateralized cognitive dysfunction and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schiz Res*. 2005;80:151–61.