



nic

Twee sub-dimensies van negatieve symptomen in schizofrenie: uitgangspunt voor verder onderzoek?

Edith Liemburg

RGOC
Rob Giel Onderzoekcentrum

Subschaal	Aripiprazol		Risperidon		U	Z	p	d
	N	Md	N	Md				
<i>Negative symptoms</i>								
PANSS Negative scale (V/d Gaag)	14	12.5	16	14.5	82	1.25	0.21	0.39
<i>Subjective wellbeing</i>								
SWN total score	15	143	16	129	64.5	2.2	0.027	0.87
<i>Hedonia</i>								
SWN Emotion regulation	16	29.5	17	24	71	2.34	0.019	0.86
SRA Flat effect	15	1.0	17	2	83.5	1.70	0.090	0.62
<i>Initiative</i>								
SWN Functioning of thinking	16	29.0	17	27	110	0.94	0.35	0.43
SRA Sedation	16	4.5	18	3.5	133	0.38	0.72	0.14
<i>Social interaction</i>								
SWN Social integration	16	31.0	16	29	95.5	1.20	0.22	0.52
SRA Social inhibition	12	1.0	18	2	87.5	0.89	0.40	0.38

Negatieve symptomen

- Afwezigheid van normale gedragingen, zoals afgevlakte emotionele respons, spraakarmoede, gebrek aan initiatief, beperkte gevoelsbeleving en sociale terugtrekking

Onderzoeksvragen

- Zijn er aanwijzingen voor meerdere sub-domeinen van negatieve symptomen gemeten met het PANSS interview?
- Vertonen deze sub-domeinen overeenkomst met de DSM-V indeling?
 - Expressieve beperkingen
 - Sociale demotivatie
- Is de gevonden structuur van negatieve symptomen te valideren met behulp van een ander sample?

Negatieve symptomen

- Diverse groep symptomen
- Eerdere bevindingen:
 - Verschillende respons van negatieve symptomen op behandeling met antipsychotica
- DSM-V → dimensionele benadering met symptoomdomeinen
- Twee mogelijke subgroepen van negatieve symptomen:
 - Expressieve beperkingen
 - Sociale demotivatie
- Ook historisch ondersteuning voor indeling:
 - Negatieve symptomen/expressieve beperkingen
 - Sociale beperkingen/demotivatie

Methoden

- Item selectie uit PANSS
 - Literatuur onderzoek factor analyses
 - Correlatie matrix PANSS data
- Exploratieve factor analyse
 - EPOG-database (n = 664)
 - SPSS 18
- Confirmatieve factor analyse
 - GROUP-database aangevuld met andere data (n = 2,172)
 - LISREL 8

Resultaten EFA

	Factor 1		Factor 2		
	Unrotated loading	Rotated loading	Unrotated loading	Rotated loading	
N6 Lack of spontaneity		0.756	0.807	0.357	0.202
N3 Poor rapport		0.744	0.759	0.297	0.257
N1 Flat affect		0.713	0.594	0.080	0.403
G7 Motor retardation		0.645	0.571	0.124	0.325
G5 Mannerisms and posturing		0.443	0.460	0.189	0.144
G13 Avolition		0.435	0.406	0.117	0.194
N4 Passive/apathetic social withdrawal	0.807	0.287	-0.503	0.906	
N2 Emotional withdrawal	0.777	0.386	-0.315	0.744	
G16 Active social avoidance	0.431	0.158	-0.261	0.478	

Resultaten CFA

- Redelijke fit van het model
 - CFI = 0.99 (> 0.9), GFI = 0.99 (> 0.9), RMSEA = 0.063 (< 0.06), RMR = 0.071 (< 0.05)
- Gecorreleerde meetfouten: verbeteren fit van het model
 - CFI = 1.0 (> 0.9), GFI = 1.0 (> 0.9), RMSEA = 0.015 (< 0.06), RMR = 0.015 (< 0.05)
- Alle psychotische diagnoses geïncludeerd → vergelijkbare resultaten met alleen schizofrenie
 - CFI = 1.0, GFI = 1.0, RMSEA = 0.0082, RMR = 0.019
- Veel patiënten relatief weinig symptomen → vergelijkbare resultaten met 50% van sample met meeste symptomen
 - CFI = 0.98, GFI = 0.99, RMSEA = 0.052, RMR = 0.038

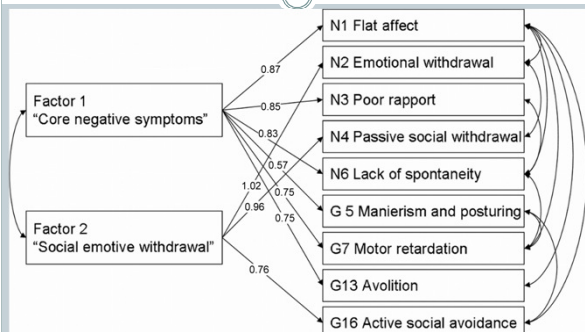
Confirmatieve factor analyse

- Niet normaal verdeeld → asymptotische covariantie matrix
- Maximum Likelihood methode
 - Factors van EFA → latente variabelen
 - PANSS → geobserveerde variabelen
- Comparatieve fit-indices: CFI (> 0.9), GFI (> 0.9), RMSEA (< 0.06), RMR (< 0.05)
- Introductie gecorreleerde meetfouten

Discussie

- Twee factoren:
 - Expressieve beperkingen
 - Sociale demotivatie
- In overeenstemming met DSM-V voorstel en eerdere bevindingen
- G5 Manierismen en poses kan uit het model
- G13 Gestoorde wilskracht en N1 Afgestompt gevoel kunnen bij beide factoren passen
- Gecorreleerde meetfouten door “dubbel” beoordelen van symptomen in verschillende items

Uiteindelijke model



Validering

- Correlaties met andere vragenlijsten:
 - SDS (deficit syndroom)
 - CAPE (psychotische ervaringen)
 - SIS-R (schizotypie)
 - WAIS (neuropsychologisch functioneren)
 - WHO-QoL (kwaliteit van leven)

Resultaten validering

- **SDS: $r \approx 0.3 - 0.6$**
 - Expressieve items: Factor 1 > Factor 2
 - Motivatie items: Factor 2 > Factor 1
- **CAPE/SIS-R: $r \approx 0.1 - 0.4$**
 - Factor 2 > Factor 1
- **WAIS: $r \approx -0.1 - -0.4$**
 - Factor 1 > Factor 2
- **WHO-QoL: $-0.2 - -0.3$**
 - Factor 2 > Factor 1

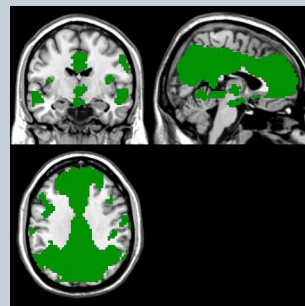
Relatie met Default Mode Network

- Netwerk van hersengebieden die heel actief zijn tijdens rustcondities
- Activiteit neemt af bij cognitieve uitdaging
- Geïntegreerd systeem voor autobiografische, zelf controlerende en sociaal-cognitieve functies
- Dysfunctie van DMN zou kunnen leiden tot negatieve symptomen
- Vraag: hoe is activiteit dit netwerk gerelateerd aan ernst van beide negatieve symptoomfactoren en zijn er verschillen in deze relatie?

Discussie validering

- Structuur van de factoren komt overeen met structuur van SDS
- Factor “Expressieve beperkingen” iets sterkere relatie met neuropsychologisch functioneren
- Factor “Sociale demotivatie” iets sterkere relatie met positieve symptomen en kwaliteit van leven

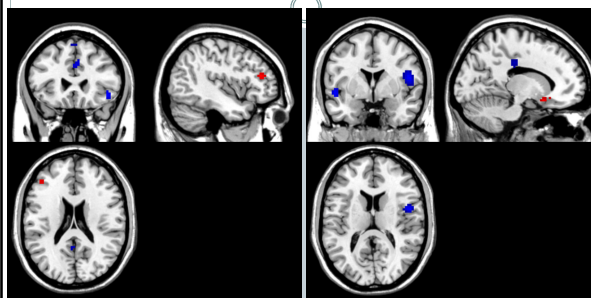
Default mode netwerk



Relatie tot de biologie

- Gedachte: indeling van symptomen in domeinen weerspiegelt waarschijnlijk een gedeelde (binnen domein) dan wel verschillende (tussen domeinen) biologische achtergrond
- Onderzoeksvraag: zijn de domeinen van negatieve symptomen onderscheidend in hersenactiviteit?

DMN en symptoom factoren



Expressieve beperkingen

Sociale demotivatie

Discussie

- Expressieve beperkingen: minder DMN activiteit en meer activiteit in andere gebieden
- Sociale demotivatie: vergelijkbaar beeld maar in andere hersengebieden

Concluderend

- Het opdelen van negatieve symptomen in subgroepen kan een betere uitgangsbasis zijn om naar biologische achtergrond of behandel-effecten te kijken
- Een dimensionele benadering van symptomen in het algemeen zou kunnen bijdragen aan beter onderzoek en betere behandeling
- Een optimale benadering die leidt tot praktische toepasbaarheid blijft een lastige uitdaging voor in de toekomst

Results EFA (Oblimin)

	Factor 1		Factor 2	
	Pattern coefficient	Structure coefficient	Pattern coefficient	Structure coefficient
N6 Lack of spontaneity	0.896	0.833	0.099	-0.472
N3 Poor rapport	0.822	0.801	0.033	-0.491
N1 Flat affect	0.577	0.697	-0.219	-0.575
G7 Motor retardation	0.563	0.649	-0.135	-0.494
G5 Mannerisms and posturing	0.503	0.481	0.034	-0.286
G13 Avolition	0.416	0.449	-0.510	-0.316
N4 Passive/apathetic social withdrawal	-0.033	0.586	-0.971	-0.950
N2 Emotional withdrawal	0.158	0.623	-0.729	-0.830
G16 Active social avoidance	-0.10	0.315	-0.510	-0.504