

# Schizofrenia: il problema delle dimensioni psicopatologiche

## Schizophrenia: the issue of psychopathological dimensions

R. BRUGNOLI\*  
L. TARSITANI  
G. MANDARELLI  
C. FINI  
P. PANCHERI\*

Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Sapienza Università di Roma; \* Fondazione Italiana per lo Studio della Schizofrenia (FIS), Roma

### Key words

Schizophrenia • Psychopathological dimensions • Factorial analysis

Correspondence: Prof. Roberto Brugnoli, via Tacito 90, 00193 Roma, Italy  
Tel. +39 06 3210494  
rbrugnoli@tin.it

### Summary

#### Objective

The factor-structure of schizophrenic symptoms has long been investigated by many investigators. Schizophrenia dimensions have been proposed as possible specific pharmacological targets. Some authors also advanced the hypothesis that dimensions, or specific dimensional profiles, could help to discriminate the heterogeneous schizophrenic-spectrum symptomatology as well as to identify homogeneous subgroups. Despite the advances in the knowledge of schizophrenia dimensions, only few dimensional models have been proposed, with few of them gaining awareness in clinical practice. Apart from the classical dichotomous positive-negative and a tridimensional positive-negative-disorganization models, further 4-factor and 5-factor models have been proposed. Despite these efforts there is still lack of consensus on the "real" schizophrenia dimensional structure. Moreover the degree to which a symptom could be considered dimension-specific is still debated. Aim of the study was to investigate the proposed dimensional structure of schizophrenia and the specificity of symptoms in a given dimension.

#### Methods

PubMed, Medline, and PsychInfo were searched online and key journals were searched manually for factor-analytic studies investigating the dimensional structure of schizophrenia. Papers were systematically reviewed. Studies conducted on patients who had schizophrenia, schizophreniform or schizoaffective disorder according to the DSM-IV, DSM-III or ICD-9 criteria were included. Multiple analyses in the same study were all included. A further analysis was conducted on factor-analytic studies using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and with a 5-factor solution.

#### Results

Fifty-four factor analytic studies were found, the number of patients included was 13024 (55% outpatients). The studies identified 3 to 6 factors with a median of 5 factors. The mean total explained variance was  $59.1 \pm 9.5$  (95% IC = 56.3-61.9). Ninety-nine studies using PANSS with a 5-factor solution were identified, including 4115 patients (Table II). Data are discussed herein.

These findings suggest heterogeneity among factorial solutions in schizophrenia spectrum disorders. The structure and type of items of the rating scales might explain this heterogeneity. A 5-factor solution with "positive", "negative", "disorganization", "excitement/hostility" and "anxiety-depression" seemed to adequately describe schizophrenic symptomatology in a heterogeneous group of patients (Figs. 1-5). However, few items (symptoms) seemed to be dimension-specific in this model.

#### Conclusions

Further studies with broad and valid psychometric instruments are needed to better clarify the dimensional structure of schizophrenia.

## Introduzione

L'idea che un numero circoscritto di dimensioni psicopatologiche, intese come funzioni psichiche alterate espresse fenomenologicamente da segni e sintomi, sottenda l'eterogeneità clinica della schi-

zofrenia, si è andata progressivamente consolidando negli ultimi 40 anni. La categoria nosografica "schizofrenia" del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR)<sup>1</sup> è considerata, attualmente, il contenitore di un gruppo di disturbi eterogenei derivanti dall'interazione di diversi geni

di suscettibilità con fattori ambientali e alterazioni del neurosviluppo.

La teoria e la ricerca sulle dimensioni psicopatologiche è nata con lo scopo di tentare di individuare profili sintomatologici dimensionali omogenei, anche per poter meglio correlare i disturbi osservati clinicamente a specifiche alterazioni fisiopatologiche. Si ritiene infatti che esista un legame specifico tra alterazioni neurobiologiche e dimensione sintomatologica osservata. Le vie patogenetiche sottese alle dimensioni potrebbero costituire potenziali bersagli di interventi terapeutici mirati, non più alla categoria diagnostica, ma a un gruppo di sintomi prevalenti <sup>2-5</sup>.

Nel 1974 Strauss <sup>6</sup> tentò per primo di raggruppare in clusters specifici le manifestazioni fenotipiche del disturbo schizofrenico. L'autore individuò tre classi di sintomi che distinse in: positivi (che comprendevano: allucinazioni, deliri, disturbi formali del pensiero, bizzarrie) negativi (appiattimento affettivo, alogia, apatia) e disturbi nelle relazioni affettive. Strauss ipotizzò che alla base di queste dimensioni sintomatologiche esistessero delle alterazioni patogenetiche caratteristiche; un'intuizione che resta tuttora valida. Nei primi anni '80 Tim Crow <sup>2,7</sup> propose una suddivisione dicotomica della sintomatologia schizofrenica raggruppando i sintomi in positivi e negativi. A sostegno di questa classificazione c'era l'idea che le due classi sintomatologiche fossero l'epifenomeno di due tipi differenti di schizofrenia: la prima dovuta a uno stato iperdopaminergico, la seconda una conseguenza di un deficit strutturale cerebrale. Crow, in base alla sintomatologia prevalente e ad altre caratteristiche cliniche, come il decorso e la risposta ai trattamenti, distingueva infatti due sindromi: la schizofrenia di tipo I, prevalentemente positiva, da quella di tipo II caratterizzata da sintomi negativi come appiattimento affettivo e povertà dell'eloquio <sup>7</sup>.

Successivamente la maggior parte dei ricercatori che si sono occupati di dimensioni ha utilizzato un approccio analitico di tipo psicometrico, utilizzando tecniche statistiche multivariate applicate a dati ottenuti con scale di valutazione psicopatologica somministrate a gruppi di pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico. L'analisi fattoriale è una tecnica statistica multivariata che consente di condensare un numero elevato di variabili (ad es. gli *item* di scale di valutazione) in un piccolo numero di fattori rappresentativi, costituenti le componenti principali del quadro clinico. Le soluzioni fattoriali così ottenute, a fronte di una notevole sinteticità, presentano tuttavia alcuni limiti legati al tipo di scale di valutazione utilizzate, al disegno dello studio, alla numerosità e alla tipologia del campione presi in considerazione. I primi strumenti di valutazione utilizzati su larga scala per questo scopo sono state la "Scala per la valutazione dei sintomi negativi" <sup>8</sup> (*Scale for Assessment of Negative Symptoms* [SANS], Andreasen 1983) e

la "Scala per la valutazione dei sintomi positivi" <sup>9</sup> (*Scale for Assessment of Positive Symptoms* [SAPS], Andreasen 1984). Gli *item* di queste scale create nei primi anni ottanta, erano stati strutturati riprendendo il modello dicotomico della schizofrenia proposto da Crow. Nancy Andreasen e i suoi collaboratori utilizzarono per primi il metodo dell'analisi fattoriale delle componenti principali (*Principal Component Analysis* [PCA]), sviluppando ulteriormente il modello positivo-negativo della schizofrenia, argomentando una maggiore complessità della sintomatologia schizofrenica che renderebbe i sottotipi di schizofrenia positiva e negativa i due estremi di un continuum <sup>10</sup>.

L'analisi dei risultati ottenuti valutando vasti campioni di pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo tramite questi strumenti, ha dato classicamente luce a un modello a tre dimensioni: "positiva" (deliri e allucinazioni), "negativa" (anedonia, povertà del linguaggio, coartazione affettiva) e "disorganizzazione" (comportamento bizzarro o inappropriato, disorganizzazione ideativa, affettività inappropriata). I criteri diagnostici del DSM-IV <sup>1</sup> ricalcano piuttosto fedelmente questa impostazione. Nonostante la popolarità di questo modello, tuttora accettato, numerosi autori hanno suggerito che per una valida descrizione della struttura dei sintomi della schizofrenia non siano sufficienti 3 fattori, specie se si considera la variabilità di decorso del disturbo. La "Scala per la valutazione della sindrome positiva e negativa" (*Positive and Negative Syndrome Scale* [PANSS]) è stata sviluppata da Kay et al. <sup>11,12</sup> per consentire una valutazione più completa dei sintomi della schizofrenia, ed è uno degli strumenti tuttora più utilizzati. In numerosi studi l'analisi dei dati ottenuti su diversi campioni di pazienti, valutati con la PANSS, ha confermato l'esistenza delle dimensioni positiva, negativa e disorganizzazione (o cognitiva) ed ha altresì identificato due ulteriori fattori: "eccitamento" (ostilità, discontrollo degli impulsi, eccitamento, mancata cooperatività) e "ansia/depressione" (tensione, preoccupazione somatica, ansia, sentimenti di colpa, depressione). Non sono mancate tuttavia critiche a questo modello pentafattoriale, soprattutto in relazione alle scarse evidenze di stabilità fattoriale nel tempo.

Occorre precisare che l'analisi dimensionale non sostituisce l'inquadramento categoriale ma ne rappresenta un completamento: aiuta a comprendere e a descrivere il profilo sintomatologico, indicando il peso relativo di un numero ridotto di variabili psicopatologiche <sup>13</sup>.

Nonostante i progressi nella psicopatologia dimensionale della schizofrenia, resta irrisolto il problema dell'anello mancante nella catena di eventi che dalle alterazioni molecolari portano al quadro clinico della schizofrenia. Manca, in altre parole, una spiegazione del collegamento tra alterazioni strutturali, biochimiche

che e delle reti neurali con i vissuti e i comportamenti della “catastrofe schizofrenica”<sup>13</sup>.

Alla luce dei limiti presenti negli studi di analisi fattoriale (eterogeneità degli strumenti utilizzati, natura del campione, disomogeneità diagnostica e di trattamento, diversità di decorso), la letteratura fornisce attualmente un quadro complessivo di non facile interpretazione. Sebbene gli studi attualmente disponibili suggeriscano che i sintomi della schizofrenia tendano a raggrupparsi almeno in tre fattori distinti (distorsione della realtà, disorganizzazione, sintomatologia negativa) i risultati spesso differiscono, anche di molto, per numero di dimensioni individuate (tipicamente da 3 a 6) e per tipo di item che vi vengono inclusi. In particolare è stato dimostrato come i carichi fattoriali di determinati *item* rispetto a singole dimensioni possano variare, anche in modo consistente, se si prendono in considerazione sintomi addizionali, si varia la natura del campione o lo si valuta a distanza di tempo<sup>14-17</sup>.

Rimane quindi aperta la discussione su quali e quante siano le dimensioni della schizofrenia ma, soprattutto, di quale sia il modello dimensionale maggiormente aderente alla clinica e che fornisca target utilizzabili in studi di efficacia del trattamento. Considerando, inoltre, l'esistenza di una cospicua variabilità degli *item* inseriti nelle dimensioni ci si chiede se esistano, al momento, dati sufficienti ad affermare quali sono i sintomi e segni caratteristici delle singole dimensioni.

Questa revisione è nata con l'obiettivo di valutare se i dati in letteratura che riportano i risultati di analisi fattoriali effettuate su campioni di pazienti affetti da schizofrenia permettano di delineare l'esistenza di modelli dimensionali caratteristici che possano, più di altri, essere utili nella clinica e nella ricerca. Inoltre, l'appartenenza di singoli *item* a diversi fattori in molti studi, non permette di chiarire in che misura dei sintomi o segni possano essere considerati specifici di singole dimensioni. Uno scopo ulteriore di questa revisione è la ricerca di *item* che possano essere considerati caratteristici di uniche dimensioni psicopatologiche della schizofrenia.

## Metodi

Al fine di identificare tutti gli studi sulla psicopatologia dimensionale della schizofrenia che avessero utilizzato l'analisi fattoriale, è stata effettuata una ricerca di PsychInfo e del Medline utilizzando il motore di ricerca PubMed della *National Library of Medicine*. Sono stati ricercati gli articoli utilizzando dei criteri che includessero tutti i possibili descrittori usando operatori MeSH (ad es. “Factor Analysis, Statistical”[MeSH] AND (“Schizophrenia”[MeSH] OR “Schizophrenia, Disorganized”[MeSH] OR “Schizophrenia, Paranoid”[MeSH] OR “Schizophrenia, Childhood”[MeSH] OR “Schizophrenia, Catatonic”[MeSH] OR “Schizophrenia and Disorders with Psychotic Features”[MeSH])). Sono stati inclusi tutti gli studi che riportavano un'analisi fattoriale di *item* psicopatologici, al di là delle finalità e del disegno (valutazioni trasversali, trial farmacologici, validazioni e verifiche psicometriche, studi di follow-up ecc.).

Successivamente sono state consultate le bibliografie di tutti gli articoli precedentemente identificati per individuare ulteriori lavori. Nel caso di studi condotti sullo stesso campione in anni differenti, sono state considerate nell'analisi anche i dati relativi al follow-up.

Sono stati inclusi solamente gli studi che presentavano una metodologia che avesse previsto l'uso di scale di valutazione validate, un campione adeguatamente selezionato e costituito da pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo schizofreniforme, disturbo schizoaffettivo secondo i criteri del DSM-IV, DSM-III o ICD-9. Gli studi selezionati dovevano inoltre chiaramente esplicitare il tipo di analisi fattoriale ed i criteri utilizzati per l'estrazione dei fattori, nonché il numero dei fattori estratti. Sono stati esclusi gli studi nei quali erano stati valutati anche pazienti con diagnosi differenti rispetto a quelle previste dai criteri di inclusione (ad es. psicosi affettive), e quelli ove non fossero disponibili dati riferiti esclusivamente ai pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo schizofreniforme o schizoaffettivo.

In una fase successiva, utilizzando i medesimi criteri, sono stati identificati gli studi che avessero valutato campioni di pazienti con la scala PANSS individuando, tramite analisi fattoriale, una soluzione a 5 fattori. Sono state quindi calcolate la varianza spiegata media per ogni dimensione, in base ai valori riportati nei singoli studi e il carico fattoriale medio di ogni singolo *item* rispetto alla dimensione di appartenenza, calcolando la media tra i valori riportati in ogni studio. Alcuni studi riportavano più analisi condotte sullo stesso campione a distanza di tempo, o su campioni differenti, in tal caso sono state considerate entrambe. È stata inoltre valutata la frequenza con la quale ogni *item* caricava su una determinata dimensione nelle differenti analisi, utilizzando sulla base di un'analisi di distribuzione, la seguente suddivisione i classi di frequenze: tra 1 e 4, tra 5 e 8 e  $\geq 9$ .

È stata inoltre valutata la frequenza con la quale ogni *item* caricava su una determinata dimensione nelle differenti analisi, utilizzando sulla base di un'analisi di distribuzione, la seguente suddivisione i classi di frequenze: tra 1 e 4, tra 5 e 8 e  $\geq 9$ .

## Risultati

Il campione analizzato è risultato composto da 54 studi, che includevano un totale di 13.024 pazienti valutati, dei quali circa il 55% ambulatoriali e un terzo di donne (alcuni studi non riportavano dettagliatamente la frequenza di pazienti ospedalizzati o la distribuzione dei generi). La Tabella I riassume gli strumenti psicometrici utilizzati nei diversi studi.

**Tab. I.** Strumenti psicometrici e numero di analisi in studi di analisi fattoriale su pazienti con schizofrenia, disturbo schizofreniforme o disturbo schizoaffettivo. *Psychometric instruments and number of analysis in factor-analytic studies in patients with schizophrenia, schizophreniform disorder or schizoaffective disorder.*

Strumento psicometrico	Abbreviazione	Analisi
Positive and Negative Syndrome Scale	PANSS	26
Scale for the Assessment of Negative Symptoms	SANS	14
Scale for the Assessment of Positive Symptoms	SAPS	13
Brief Psychiatric Rating Scale (18-item)	BPRS	9
Brief Psychiatric Rating Scale, Expanded (24-item)	BPRS-E	8
Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness	OPCRIT	3
Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia	SADS	2
Comprehensive Psychopathological Rating Scale	CPRS	1
Neuropsychological Battery Test	NPBT	1
Negative Symptom Assessment	NSA	1
Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness	OCCPI	1
Scale Of Prodromal Symptoms	SOPS	1

Dati riferiti a 54 studi identificati, nei quali sono stati valutati un totale di 13.024 pazienti.

Come è possibile osservare, è emersa una certa variabilità nella tipologia di scale di valutazione somministrate; la maggioranza delle analisi è stata condotta utilizzando la PANSS (26 analisi), seguita da: SANS (14 analisi), SAPS (13 analisi), *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) nella versione a 18 *items* (9 analisi) e a 24 *items* (8 analisi). Le restanti analisi sono state condotte utilizzando scale o interviste strutturate meno diffuse. In Tabella II sono riportati i dati relativi a tutte le analisi condotte negli studi che soddisfacevano i criteri di inclusione, il numero di fattori estratti, le scale utilizzate e la varianza totale spiegata dal modello proposto.

Non è stato possibile desumere i valori di varianza totale spiegata per tutti gli studi. Il numero di fattori estratti è risultato variabile tra 3 e 6, con una mediana di 5 fattori estratti, che spiegavano mediamente il  $59,1 \pm 9,5\%$  della varianza totale (IC 95% = 56,3-61,9). Rispetto al valore di varianza totale spiegata dalla soluzione fattoriale è emerso un singolo outlier: lo studio di Arajärvi et al. del 2006 69. In Tabella III sono riportati i lavori inclusi in una subanalisi relativa a studi di analisi fattoriale di *items* PANSS che hanno ottenuto una soluzione a 5 fattori.

Nelle Figure 1-5 è possibile osservare una rappresentazione grafica del peso medio e della frequenza degli *item* inclusi nelle differenti dimensioni nei 19 studi di analisi fattoriale che hanno utilizzato la PANSS e individuato una soluzione pentafattoriale. Questi dati sono relativi a un totale di 4115 pazienti con diagnosi di schizofrenia, disturbo schizofreniforme o schizoaffettivo.

## Discussione

Il problema di poter dare, su base empirica, un peso relativo differenziato ai vari sintomi della schizofrenia è alla base della descrizione “per dimensioni”. La dimensione è il costrutto psicopatologico che sottende a un gruppo di sintomi che co-variano distinguendosi da altri gruppi di sintomi che esprimono altre dimensioni. Un quadro clinico complesso, caratterizzato da un’ampia varietà di sintomi, può essere così descritto in modo più sintetico con un numero minore di variabili 70.

Nel nostro studio, nonostante l’eterogeneità nella tipologia di *item* che vi caricavano e delle denominazioni assegnate dai diversi autori, la maggioranza degli studi ha identificato dimensioni riconducibili a quella: negativa, positiva, disorganizzazione, ansia/depressione. Tuttavia, alcuni fattori identificati si discostano, almeno per denominazione, da questi ultimi, ad esempio: eccitamento/mania, cognitiva, ostilità/aggressività, alterazioni nell’affettività, alterato funzionamento sociale. Sembra confermarsi il dato, ampiamente presente in letteratura, che i principali fattori per varianza spiegata sono quelli ascrivibili a una dimensione negativa, positiva e alla disorganizzazione. Tuttavia, occorre considerare che molte delle scale utilizzate, presentano una struttura che fa riferimento a un modello trifattoriale, che ovviamente influenza i risultati delle analisi fattoriali.

La dimensione positiva è risultata presente, con peso differente, in tutti gli studi esaminati e in tutti i modelli proposti. Le “etichette” che gli autori hanno attribuito

**Tab. II.** Studi di analisi fattoriale che hanno valutato pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico. *Factor-analytic studies of schizophrenia-spectrum disorders.*

Autore e anno	Numerosità pazienti	Scala	Fattori	Varianza spiegata (%)	Dimensioni
Kay et al., 1990 <sup>18</sup>	240	PANSS	5	57	Negativa, positiva, disorganizzazione, ansia/depressione, eccitamento
Kay et al., 1990 (II) <sup>18</sup>	240	PANSS	4	52,3	Povertà psicomotoria, disorganizzazione, distorsione della realtà
Liddle et al., 1990 <sup>19</sup>	57	SANS	3	64,2	Disturbo del pensiero, allucinazioni, negativa
Malla et al., 1993 <sup>20</sup>	155	SANS, SAPS	3	46	Appiattimento affettivo/alogia, disturbo formale del pensiero, deliri e allucinazioni
Silver et al., 1993 <sup>21</sup>	40	BPRS	3	75,5	Disturbo del pensiero, allucinazioni/deliri, negativa
Silver et al., 1993 (II) <sup>21</sup>	40	SANS, SAPS	3	74,6	Negativa, disturbo del pensiero/paranoia, allucinazioni
Thompson et al., 1993 <sup>22</sup>	242	SADS-C, PSE	3	76	Negativa, positiva, disorganizzazione
Van der Does et al., 1993 <sup>23</sup>	65	BPRS-E	4	55,9	Disorganizzazione, negativa, positiva, depressione
Axelrod et al., 1994 <sup>24</sup>	223	NSA	6	n.r.	Comunicazione, emozionale/affettiva, coinvolgimento sociale, motivazione, cognitiva
Bell et al., 1994 <sup>25</sup>	146	PANSS	5	52	n.r.
Kawasaki et al., 1994 <sup>26</sup>	70	PANSS	5	68,7	n.r.
Peralta et al., 1994 <sup>27</sup>	115	PANSS	4	n.r.	n.r.
Andreasen et al., 1995 <sup>28</sup>	243	SANS, SAPS	3	66,59	Negativa, disorganizzazione, psicotica
Dingemans et al. 1995 <sup>29</sup>	93	BPRS-E	5	55,2	
Lindenmayer et al., 1995 <sup>30</sup>	517	PANSS	5	51,7	Negativa, positiva, cognitiva, eccitamento, depressione
Palocios-Araus et al., 1995 <sup>31</sup>	67	DAS	3	n.r.	Appiattimento affettivo, disturbo formale del pensiero, allucinazioni/deliri
Palocios-Araus et al., 1995 (II) <sup>31</sup>	67	SANS, SAPS	3	n.r.	Negativo, disturbo formale del pensiero, allucinazioni/deliri
Stuart et al., 1995 <sup>32</sup>	70	BPRS, SANS, SAPS	5	n.r.	Allucinazioni, grandiosità, persecuzione, trasmissione del pensiero, somatica
Van der Does et al., 1996 <sup>33</sup>	65	BPRS-E	4	55,90	Disorganizzazione, negativa, positiva, depressione
Van der Does et al., 1996 (II) <sup>33</sup>	55	BPRS-E	4	53,00	Disorganizzazione, positiva, negativa, disorganizzazione
Van der Does et al., 1996 (III) <sup>33</sup>	45	BPRS-E	4	58,60	Depressione, positiva, negativa, disorganizzazione
Czobor et al., 1996 <sup>34</sup>	142	BPRS	5	64,3	Ansia/depressione, anergia, disturbo del pensiero, attivazione, ostilità-sospettosità

(continua)

**Tab. II.** (segue) Studi di analisi fattoriale che hanno valutato pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico. *Factor-analytic studies of schizophrenia-spectrum disorders.*

Autore e anno	Numerosità pazienti	Scala	Fattori	Varianza spiegata (%)	Dimensioni
Harvey et al., 1996 <sup>35</sup>	135	BPRS	5	n.r.	Negativa, positiva, disorganizzazione, belligeranza, affettiva
Cardno et al., 1996 <sup>36</sup>	102	OPCRIT	5	49,3	Sindrome paranoidea, negativa, disorganizzazione, deliri di I rango, allucinazioni di I rango
Peralta et al., 1997 <sup>37</sup>	76	SANS, SAPS	3	69,9	Psicosi, disorganizzazione, negativa
Peralta et al., 1997 (II) <sup>37</sup>	80	SANS, SAPS	3	72,6	Psicosi, disorganizzazione, negativa
Salokangas, 1997 <sup>38</sup>	156	CPRS	5	53,2	Negativa, delirante, depressione, mania, allucinazioni
White et al., 1997 <sup>39</sup>	1233	PANSS	5	51	n.r.
Higashima et al., 1998 <sup>40</sup>	73	PANSS	5	69,7	n.r.
Lançon et al., 1998 <sup>41</sup>	205	PANSS	5	61,9	Negativa, positiva, eccitamento, depressiva, cognitiva
Nakaya et al., 1999 <sup>42</sup>	100	PANSS	5	n.r.	Positiva, negativa, disorganizzazione, eccitamento, relazionale
Lançon et al., 2000 <sup>43</sup>	118	PANSS	5	64,3	Negativa, positiva, eccitamento, depressione, cognitiva
Lançon et al., 2000 (II) <sup>43</sup>	224	PANSS	5	62,1	Negativa, positiva, eccitamento, depressione, cognitiva
Lykouras, 2000 <sup>44</sup>	258	PANSS	5	59,85	Negativa, eccitamento, depressione, positiva, cognitiva
Marengo et al., 2000 <sup>45</sup>	71	SADS	3	75	Depressione, comportamento schizoide, distorsione della realtà
Mass et al., 2000 <sup>46</sup>	253	PANSS	5	68,9	Eccitamento, negativa, cognitiva, positiva, depressione
Ventura et al., 2000 <sup>47</sup>	141	BPRS	4	n.r.	Negativa, depressione/ansia, ostilità, positiva
Ventura et al., 2000 (II) <sup>47</sup>	141	BPRS-E	4	n.r.	Eccitamento/mania, negativa, positiva, depressione/ansia
Wolthaus et al., 2000 <sup>48</sup>	138	PANSS	5	n.r.	Positiva, negativa, depressione, eccitamento, disorganizzazione
Emsley et al., 2001 <sup>49</sup>	422	SANS, SAPS	5	n.r.	Sintomi psicotici, diminuita espressività, disturbo del pensiero, difficoltà relazionali, comportamento bizzarro
Brugnoli et al., 2001 <sup>50</sup>	254	PANSS	4	57,3	Impoverimento, distorsione della realtà, depressione/ansia, eccitamento
Brugnoli et al., 2001 (II) <sup>50</sup>	254	PANSS, HAM-D	4	47,1	Impoverimento, distorsione della realtà, affettiva, ansia
El Yazaji et al., 2002 <sup>51</sup>	81	PANSS	5	56,7	Negativa, positiva, ansia/depressione, eccitamento, disorganizzazione
El Yazaji et al., 2002 (II) <sup>51</sup>	81	PANSS	5	56,7	Negativa, positiva, ansioso/depressiva, disorganizzazione, eccitamento/altre

(continua)

**Tab. II.** (segue) Studi di analisi fattoriale che hanno valutato pazienti con disturbi dello spettro schizofrenico. *Factor-analytic studies of schizophrenia-spectrum disorders.*

Autore e anno	Numerosità pazienti	Scala	Fattori	Varianza spiegata (%)	Dimensioni
McMahon et al., 2002 <sup>52</sup>	1074	BPRS	4	n.r.	Ansia/depressione, negativa, distorsione della realtà, disorganizzazione
Drake et al., 2003 <sup>53</sup>	257	PANSS	5	n.r.	Negativa, positiva, disforia, eccitamento/cognitiva, ostilità
Emsley et al., 2003 <sup>54</sup>	535	PANSS	5	54,7	Negativa, disorganizzazione, positiva, eccitamento, ansia/depressione
Fitzgerald et al., 2003 <sup>55</sup>	347	PANSS	5	n.r.	Negativa, positiva, attivazione, disforia, preoccupazione artistica
Jaeger et al., 2003 <sup>56</sup>	156	NPBT, PANSS	6	n.r.	Attenzione, memoria di lavoro, apprendimento, conoscenza verbale, funzioni non verbali, ideativa
John et al., 2003 <sup>57</sup>	43	SANS, SAPS	3	74,07	Negativa, psicosi, disorganizzazione
Kulhara et al., 2003 <sup>58</sup>	151	SANS, SAPS	3	60,3	Negativa, distorsione della realtà, disorganizzazione
Kulhara et al., 2003 (II) <sup>58</sup>	151	SANS, SAPS, HDRS	4	66,9	Diminuita espressività, distorsione della realtà, disorganizzazione, schizoide
Kulhara et al., 2003 (III) <sup>58</sup>	151	SANS, SAPS, Phillips	4	64,9	Diminuita espressività distorsione della realtà, disorganizzazione, schizoide
Arajarvi et al., 2004 <sup>59</sup>	190	OCCPI	4	55	Deliri e allucinazioni, negativa, mania, depressione
Good et al., 2004 <sup>60</sup>	167	PANSS	5	n.r.	Negativa, cognitiva, ostilità, positiva, ansia/depressione
Hawkins et al., 2004 <sup>61</sup>	94	SOPS	3	n.r.	Negativa, sintomi generali, sintomi positivi
Lindenmayer et al., 2004 <sup>62</sup>	1289	PANSS	5	55,4	Negativa, positiva, cognitiva, eccitamento/mania, depressione/ansia
Matsuura et al., 2004 <sup>63</sup>	58	OPCRIT	5	42	Mania, negativa, depressione, sintomi vegetativi, sintomi positivi
Serretti et al., 2004 <sup>64</sup>	460	OPCRIT	5	n.r.	Mania, sintomi positivi, disorganizzazione, depressione, sintomi negativi
Alves et al., 2005 <sup>65</sup>	96	BPRS-A	4	63	Negativa/disorganizzazione, eccitamento, positiva, depressione
Kapur et al., 2005 <sup>66</sup>	273	BPRS	4	n.r.	Agitazione/eccitamento, ostilità, psicosi, altri sintomi
Ruggeri et al., 2005 <sup>67</sup>	404	BPRS-E	5	54,30	Eccitamento/mania, positiva, negativa, depressione/ansia, negativa, positiva
Ruggeri et al., 2005 (II) <sup>67</sup>	404	BPRS-E	4	48,80	Eccitamento/mania, depressione/ansia, negativa, positiva
Tirupati et al., 2005 <sup>68</sup>	143	PANSS	5	56	Negativa, positiva, ansia/depressione, motoria, eccitamento
Arajarvi et al., 2006 <sup>69</sup>	290	SANS, SAPS	4	33	Appiattimento affettivo, disorganizzazione, deliri/allucinazioni, anedonia e funzionamento sociale

**Tab. III.** Studi di analisi fattoriale di *item* PANSS che hanno ottenuto una soluzione a 5 fattori. *Factor-analytic studies with a 5-factor solution using the PANSS.*

Autore	N. pazienti	Tecnica	Varianza spiegata (%)	Dimensioni
Kay et al., 1990 <sup>18</sup>	240	PCA* rotazione ortogonale	57	Negativa, positiva, disorganizzazione, ansia/depressione, eccitamento
Bell et al., 1994 <sup>25</sup>	146	PCA rotazione ortogonale	52	Negativa, ostilità, disorganizzazione, positiva, ansia/depressione
Kawasaki et al., 1994 <sup>26</sup>	70	PCA rotazione ortogonale	68,7	
Lindenmayer et al., 1995 <sup>30</sup>	517	PCA rotazione equamax	51,7	Negativa, positiva, cognitiva, eccitamento, depressione
White et al., 1997 <sup>39</sup>	1233	PCA rotazione varimax	51	
Higashima et al., 1998 <sup>40</sup>	73	PCA rotazione ortogonale	69,7	Disturbo del pensiero, negativa ostilità/eccitamento, deliri/allucinazioni, depressiva
Lancon et al., 1998 <sup>41</sup>	205	PCA rotazione varimax	61,9	Negativa, positiva, eccitamento, depressiva, cognitiva
Nakaya et al., 1998 <sup>42</sup>	100	CFA† rotazione varimax		Positiva, negativa, disorganizzazione, eccitamento, relazionale
Lancon et al., 2000 <sup>43</sup>	118	PCA rotazione varimax	64,3	Negativa, positiva, eccitamento, depressione, cognitiva
Lancon et al., 2000 <sup>43</sup>	224	PCA rotazione varimax	62,1	Negativa, positiva, eccitamento, depressione, cognitiva
Lykouras, 2000 <sup>44</sup>	258	PCA rotazione varimax	59,85	Negativa, eccitamento, depressione, positiva, cognitiva
Mass et al., 2000 <sup>46</sup>	253	PCA rotazione varimax	68,9	Eccitamento, negativa, cognitiva, positiva, depressione
Wolthaus et al., 2000 <sup>48</sup>	138	PCA rotazione obliqua		Positiva, negativa, depressione, eccitamento, disorganizzazione
El Yazaji et al., 2002 <sup>51</sup>	81	PCA rotazione varimax	56,7	Negativa, positiva, ansia/depressione, eccitamento, disorganizzazione e altri
Drake et al., 2003 <sup>53</sup>	257	PCA rotazione obliqua		Negativa, positiva, disforia, eccitamento/cognitiva, ostilità/sospettosità
Emsley et al., 2003 <sup>54</sup>	535	PCA equamax rotation	54,7	Negativa, disorganizzazione, positiva, eccitamento, ansia/depressione
Fitzgerald et al., 2003 <sup>55</sup>	347	CFA		Negativa, positiva, attivazione, disforia, preoccupazione autistica
Good et al., 2004 <sup>60</sup>	167	PCA equamax rotation		Negativa, cognitiva, ostilità, positiva, ansia/depressione
Lindenmayer et al., 2004 <sup>62</sup>	1289	PCA equamax rotation	55,4	Negativa, positiva, cognitiva, eccitamento, depressione/ansia
Tirupati et al., 2005 <sup>68</sup>	143	PCA varimax rotation	56	Negativa, positiva, ansia/depressione, motoria, eccitamento

\* Analisi delle componenti principali; † Analisi fattoriale confermatrice.

Fig. 1. Peso medio e frequenza degli *item* inclusi nella dimensione "negativa" in 19 studi che hanno utilizzato la PANSS estraendo 5 fattori. *Mean factor-load and frequency of "negative" dimension items in 19 studies with a 5-factor solution using the PANSS.*

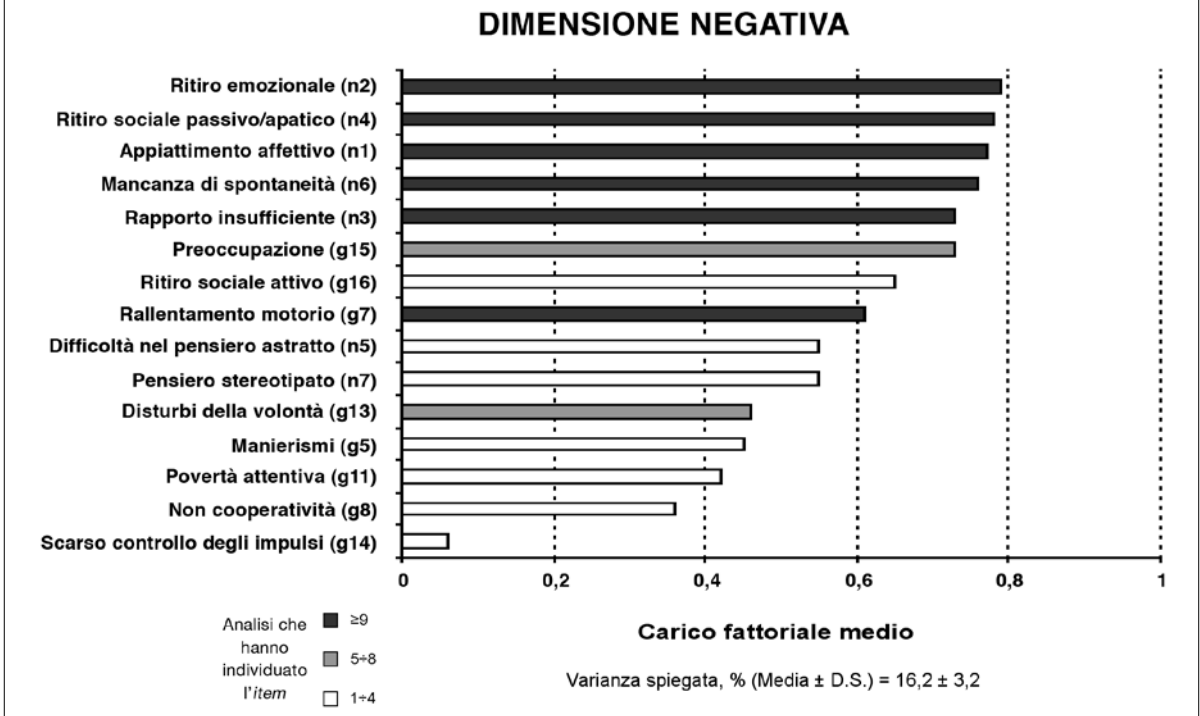
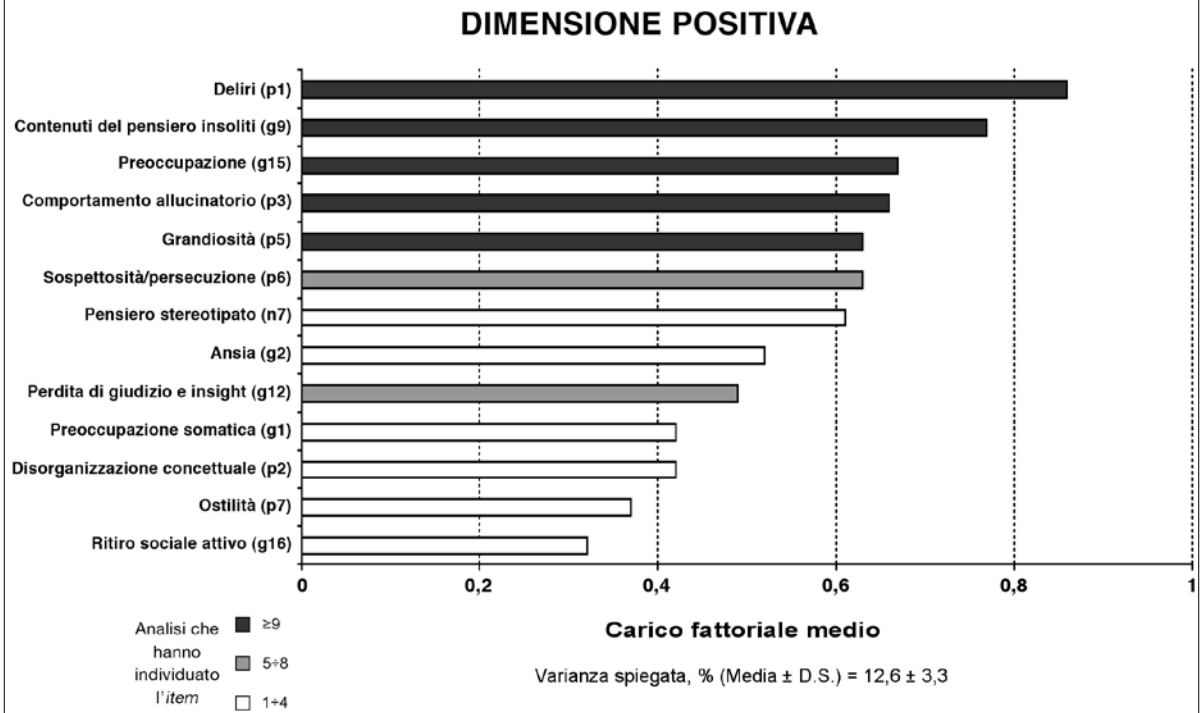
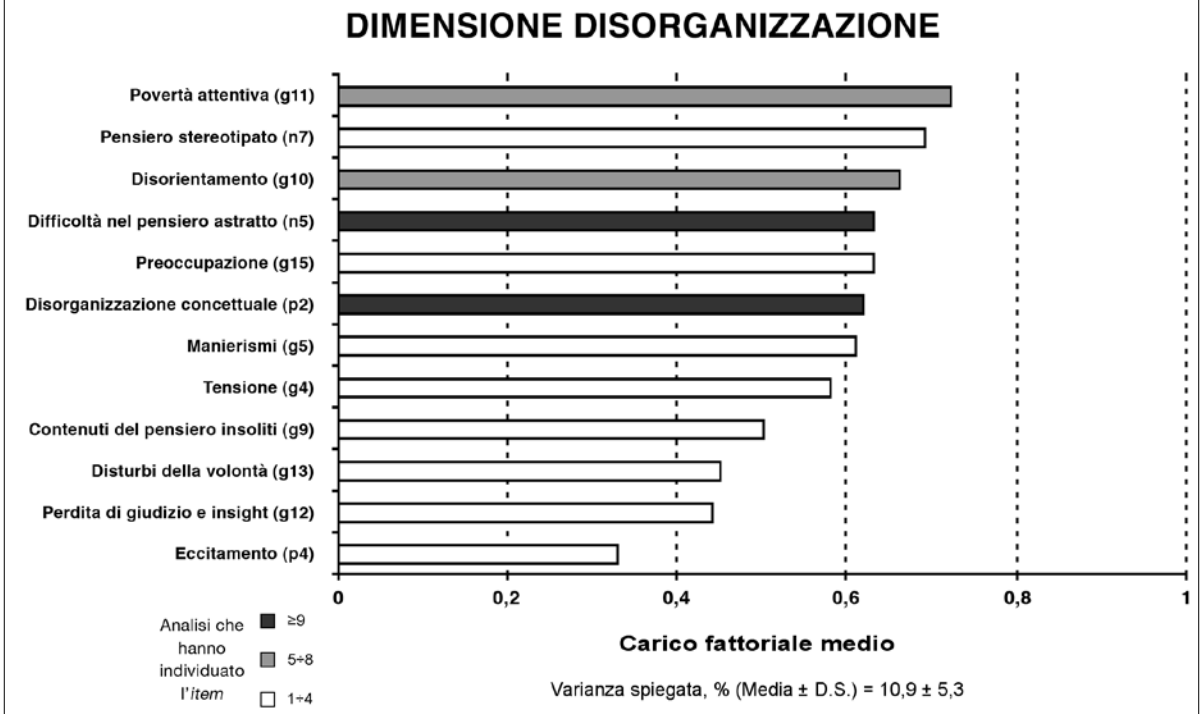


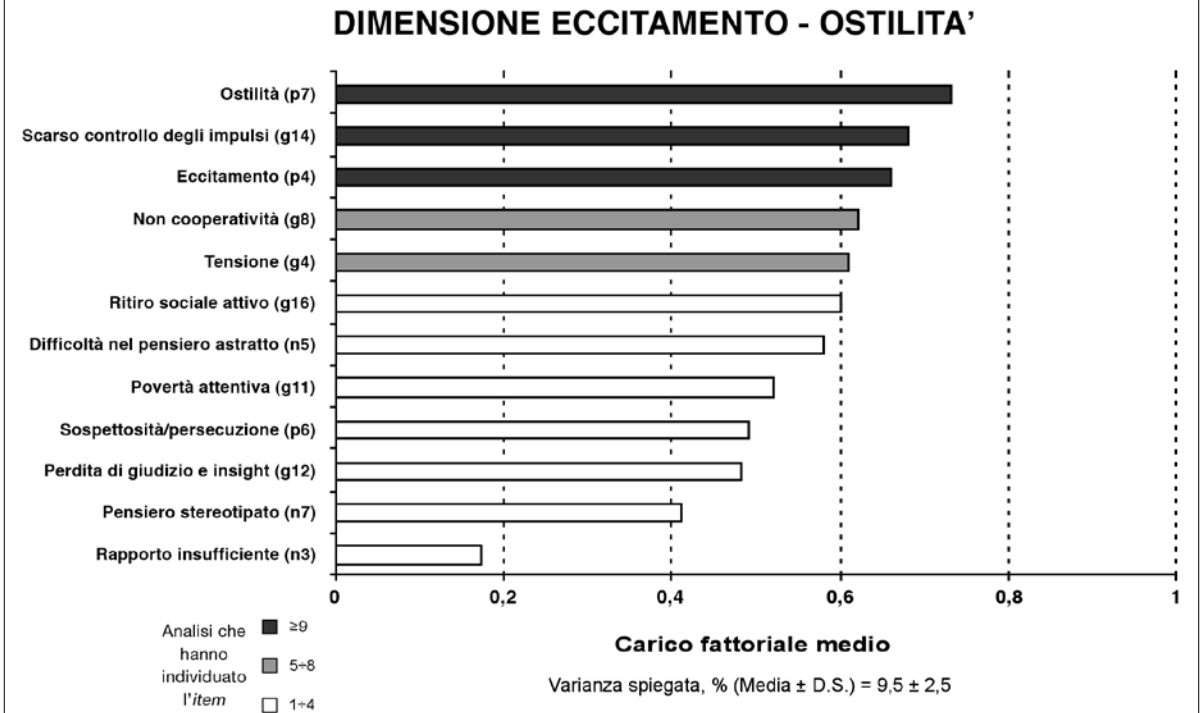
Fig. 2. Peso medio e frequenza degli *item* inclusi nella dimensione "positiva" in 19 studi che hanno utilizzato la PANSS estraendo 5 fattori. *Mean factor-load and frequency of "positive" dimension items in 19 studies with a 5-factor solution using the PANSS.*



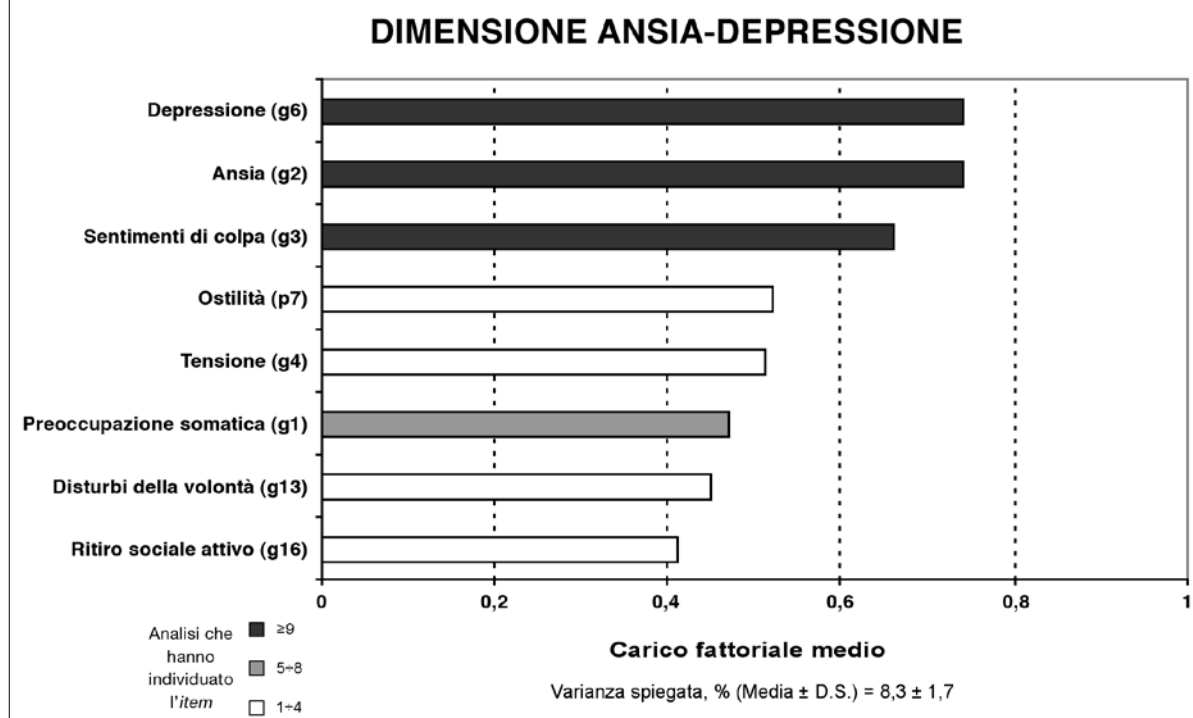
**Fig. 3.** Peso medio e frequenza degli *item* inclusi nella dimensione "disorganizzazione" in 9 studi che hanno utilizzato la PANSS estraendo 5 fattori. *Mean factor-load and frequency of "disorganization" dimension items in 19 studies with a 5-factor solution using the PANSS.*



**Fig. 4.** Peso medio e frequenza degli *item* inclusi nella dimensione "eccitamento-ostilità" in 9 studi che hanno utilizzato la PANSS estraendo 5 fattori. *Mean factor-load and frequency of "excitement/hostility" dimension items in 19 studies with a 5-factor solution using the PANSS.*



**Fig. 5.** Peso medio e frequenza degli *item* inclusi nella dimensione "ansia-depressione" in 9 studi che hanno utilizzato la PANSS estraendo 5 fattori. *Mean factor-load and frequency of "anxiety/depression" dimension items in 19 studies with a 5-factor solution using the PANSS.*



al fattore solitamente identificato come "positivo" sono piuttosto diversificate: "deliri e allucinazioni", "distorsione della realtà", "sintomi psicotici", "psicosi", "allucinazioni deliranti", "deliri e allucinazioni di primo rango", "sintomi schneideriani", "dimensione delirante".

In tutti gli studi e in tutti i modelli, i sintomi negativi hanno caricato in modo consistente in un fattore separato da quello positivo, dalla disorganizzazione e dai sintomi di depressione e d'ansia. In tutte le analisi è stato estratto un fattore appartenente all'area affettiva-negativa, perché interpretato ed etichettato come tale, o per la prevalenza in esso di variabili che descrivono vissuti o comportamenti che rispecchiano le alterazioni della sfera affettiva. Tuttavia è da notare come la varianza spiegata dal fattore lo collochi quasi sempre al primo posto tra gli altri. Per ciò che riguarda i nomi attribuiti, è interessante la presenza della definizione classica di "negativo" ("dimensione negativa", "sintomi negativi", "segni negativi") in molte analisi fattoriali. Tuttavia, altri ricercatori hanno posto l'accento sulle componenti più propriamente affettive ed emotive ("emozioni/affettività", "appiattimento affettivo/alogia") o su sintomi specifici ("anergia", "afinalismo/apatia", "anedonia/asocialità", "motivazione"). I dati sembrano fornire una conferma empirica dell'esistenza di una dimensione negativa della

schizofrenia, che raccoglie un insieme di sintomi e segni chiaramente appartenenti alla sfera negativa. Nonostante le frequenti sovrapposizioni tra gli *item* che compongono i fattori, emergono alcune differenze di peso dei singoli *item* all'interno del fattore.

La terza dimensione raggruppa sintomi che si riferiscono ad alterazioni dell'eloquio, della struttura formale del pensiero, dell'organizzazione del comportamento finalizzato. Rientrano anche in questa dimensione alterazioni definite in modo generico come "cognitive". Questa dimensione appare più eterogenea rispetto alle precedenti, spiega una parte minore della varianza totale e potrebbe essere denominata "disorganizzazione cognitiva".

Il quarto fattore per varianza spiegata può essere genericamente identificato con il covariare di sintomi depressivi e ansiosi. È stato estratto circa nella metà delle analisi fattoriali, anche in questo caso non bisogna trascurare la possibilità di una sottostima di tale fattore a causa della natura degli *item* delle scale utilizzate. Un limite di questa dimensione psicopatologica risiede nella possibile sovrapposizione di sintomi che fenomenicamente si manifestano con aspetti simili a quelli della dimensione negativa e ai sintomi indotti da trattamenti farmacologici con antagonisti del recettore per la dopamina di tipo 2. Per contro, la letteratura scientifica sembra avvalorare la coesistenza di sindromi depres-

sive in pazienti affetti da schizofrenia, ed esistono alcune evidenze di efficacia di farmaci antidepressivi sull'umore<sup>71</sup> in questi pazienti.

Al fine di limitare la variabilità legata alla natura della scala di valutazione si è scelto di effettuare una subanalisi di un gruppo di studi effettuati con la PANSS, nei quali fossero stati estratti 5 fattori (anche se con soluzioni forzate). Sono stati individuati 19 studi riassunti in Tabella III. Il numero totale di pazienti analizzati è pari a 4115, di cui il 30% circa donne. In tutti gli studi esaminati una soluzione pentafattoriale spiegava più del 50% della varianza del campione (intervallo:  $56,7 \div 62,1\%$ ) ed era dotata di una buona validità fattoriale complessiva.

La dimensione che mediamente spiegava la maggior parte della varianza totale ( $M = 16,2 \pm 3,2\%$ ) è stata quella descritta da un gruppo di sintomi genericamente definiti come "negativi". Quindici *item* hanno caricato, nei diversi studi, su questa dimensione di cui 8 presentano un carico fattoriale medio maggiore di 0,6 (Fig. 1). Di questi, quelli identificati più frequentemente ( $\geq 9$  analisi) e quindi più significativi, sono stati: "ritiro emozionale", "ritiro sociale passivo/apatico", "appiattimento affettivo", "mancanza di spontaneità", "rapporto insufficiente", "rallentamento motorio". I primi 8 *item* per carico fattoriale comprendono "preoccupazione", "ritiro sociale attivo" e "rallentamento motorio", che figurano nella sottoscala di psicopatologia generale nella struttura originale della PANSS di Kay & Sevy<sup>11,12</sup>.

In ordine di varianza media spiegata, al secondo posto si incontra la dimensione "positiva" che spiega mediamente una percentuale di varianza pari a  $12,6 \pm 3,3\%$ ; i sintomi che la caratterizzano appartengono alla categoria tradizionale dei sintomi positivi, potendo essere genericamente definita come "trasformazione della realtà". Sette *item* hanno ottenuto un carico fattoriale medio maggiore di 0,6. L'*item* "deliri" ha ottenuto un punteggio di carico fattoriale medio maggiore di 0,8 e un'elevata frequenza di inclusione, apparendo in assoluto il singolo *item* più correlato ad una specifica dimensione, considerando tutte quelle esaminate. Tuttavia, la scarsa utilità clinica di questo dato è conseguenza del fatto che nella PANSS il termine "deliri" (P1 della scala positiva: opinioni infondate, irreali, idiosincrasiche) è aspecifico e accorpa in un'unica definizione tutta la tematica delirante individuabile in corso di schizofrenia. Altri *item* caratteristici della dimensione positiva sono: "contenuti del pensiero insoliti", "preoccupazione", "comportamento allucinatorio", "grandiosità" e "sospettosità/persecuzione", quest'ultimo tuttavia con una frequenza di inclusione minore (tra 5 e 8). Tra gli *item* con peso maggiore di 0,6 compaiono 2 *item* della sottoscala originale di psicopatologia generale e un *item* della sottoscala negativa (pensiero stereotipato), sebbene quest'ultimo sia stato individuato nella dimensione positiva solamente

in uno studio. Anche in questo caso quindi i "sintomi positivi" appaiono correlati in modo differenziato con il costruito centrale.

La terza dimensione raggruppa sintomi che si riferiscono ad alterazioni dell'eloquio, della struttura formale del pensiero, dell'organizzazione del comportamento finalizzato. Rientrano anche in questa dimensione alterazioni definite in modo generico come "cognitive". Questa dimensione appare più eterogenea rispetto alle precedenti e spiega in media il  $10,9 \pm 5,3\%$  della varianza totale. Gli *item* con carico fattoriale maggiore di 0,6 ed alta frequenza di inclusione sono: "povertà attentiva", "disorganizzazione concettuale" e "difficoltà nel pensiero astratto", quest'ultimo appartiene alla sottoscala negativa della PANSS. L'*item* "disorientamento" presenta una discreta associazione mentre "pensiero stereotipato" e "preoccupazione", pur presentando un carico medio maggiore di 0,6, hanno una bassa frequenza di attribuzione alla dimensione "disorganizzazione cognitiva". La dimensione cognitiva è ritenuta una componente essenziale, forse con carattere "primario" della sintomatologia schizofrenica. Sebbene venga sovente identificata in questi studi si ritiene che potrebbe assumere un peso di maggior rilievo su campioni valutati con scale cliniche specificamente orientate all'analisi anche di questo aspetto. Analoghe considerazioni possono essere fatte per altre possibili "dimensioni candidate" attualmente non considerate rilevanti a livello clinico, non adeguatamente descritte o misurate e di conseguenza non inserite nelle analisi statistiche.

La quarta dimensione per varianza media spiegata ( $9,5 \pm 2,5\%$ ) prende generalmente il nome di "eccitamento/ostilità". Già Kay & Sevy<sup>18</sup> avevano individuato una dimensione di questo tipo, comprendente sintomi simili a quelli caratteristici della mania, in corso di schizofrenia. Dalla presente analisi è emerso un gruppo piuttosto omogeneo di *item* che caricano frequentemente su questa dimensione: "ostilità", "scarso controllo degli impulsi", "eccitamento" (frequenza  $\geq 9$ ) seguiti da "non cooperatività" e "tensione" (frequenza tra 5 e 8). Occorre precisare che l'inclusione di pazienti con disturbo schizoaffettivo in vari campioni utilizzati per le analisi fattoriali potrebbe aver influenzato l'identificazione di questo fattore, data il caratteristico manifestarsi in questo gruppo di pazienti di una sintomatologia di tipo maniacale.

Infine una quinta dimensione "ansia-depressione" spiega mediamente l' $8,3 \pm 1,7\%$  della varianza totale. Su questa dimensione caricano principalmente gli *item* "depressione", "ansia" e "sentimenti di colpa", di un certo rilievo appare inoltre l'*item* "preoccupazione somatica".

Da questa analisi emerge che soltanto alcuni *item* risultano inseriti con alta frequenza all'interno di un fattore e mostrano, allo stesso tempo, un elevato carico fattoriale. Inoltre, alcune dimensioni come la positiva

o la negativa mostrano una struttura gerarchica degli *item* piuttosto chiara e omogenea: ad esempio i primi 5 *item* della dimensione positiva (Fig. 2) hanno alto carico fattoriale medio ( $\geq 9$ ) e alta frequenza (deliri, contenuti del pensiero insoliti, preoccupazione, comportamento allucinatorio, grandiosità), seguiti da *item* progressivamente meno importanti per tali caratteristiche. La dimensione negativa (Fig. 1) mostra una struttura analoga, con i primi 5 *item* che sembrano, per carico medio e frequenza, possedere una maggiore "dignità" di appartenenza alla stessa (ritiro emozionale, ritiro sociale passivo/apatico, appiattimento affettivo, mancanza di spontaneità, rapporto insufficiente). Anche le dimensioni eccitamento-ostilità (Fig. 4) e ansia-depressione (Fig. 5) sembrano mostrare una struttura "piramidale" degli *item* analoga. Al contrario se si osservano i risultati relativi alla dimensione disorganizzazione (Fig. 3) emerge un quadro completamente differente, con il primo *item* ad alta frequenza (difficoltà nel pensiero astratto) che risulta al quarto posto per carico medio. Al secondo e quinto posto per carico fattoriale medio compaiono, nella dimensione disorganizzazione, due *item* a bassa frequenza: pensiero stereotipato e preoccupazione, appartenenti rispettivamente alla sottoscala negativa e generale della PANSS. In questo caso gli *item* più caratteristici sembrano essere "povertà attentiva" e "disorientamento", ma entrambi presentano una frequenza di inclusione più bassa rispetto ad altre dimensioni, come a indicare una maggiore eterogeneità della dimensione stessa.

## Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fourth Edition-Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Press 2000.
- 2 Crow TJ. *Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?* Brit Med J 1980;280:66-8.
- 3 Buchanan RW, Carpenter WT Jr. *The neuroanatomies of schizophrenia*. Schizophr Bull 1997;23:367-72.
- 4 Liddle PF. *Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction*. Psychol Med 1987;17:49-57.
- 5 Pancheri P, Marconi PL. *Dimensioni della schizofrenia e intervento terapeutico*. In: Pancheri P, editor. *Il punto su: farmacoterapia del disturbo schizofrenico: tattica e strategia*. Firenze: Scientific Press 1996.
- 6 Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. *The diagnosis and understanding of schizophrenia: II. Speculations on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs*. Schizophr Bull 1974;11:61-9.
- 7 Crow TJ. *The two-syndrome concept: origins and current status*. Schizophr Bull 1985;11:471-86.
- 8 Andreasen NC. *The scale for the assessment of negative symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa Press 1983.

L'analisi degli studi che hanno estratto una struttura pentafattoriale della PANSS nella schizofrenia fornisce delle informazioni utili sulle manifestazioni caratteristiche delle dimensioni psicopatologiche, senza tuttavia confermare l'appropriatezza di un modello a 5 fattori della sintomatologia schizofrenica.

## Conclusioni

La caratterizzazione delle dimensioni sintomatologiche della schizofrenia è un obiettivo che ha motivato numerosi studi negli ultimi decenni. L'analisi presentata dei vari modelli proposti e delle relative analisi fattoriali, fornisce informazioni a supporto di una struttura che va al di là della dicotomia positiva-negativa e della tripartizione positiva, negativa e disorganizzazione. Certamente lo spettro schizofrenico è costituito da ulteriori manifestazioni sintomatologiche, in particolare da aspetti di disorganizzazione e alterazione patologica dell'umore. Ciononostante, le analisi attualmente disponibili, non consentono di trarre conclusioni definitive su quali e quante siano realmente le dimensioni della schizofrenia né, pur suggerendo una certa specificità, indicare quali sintomi (*item*) delle scale normalmente utilizzate siano caratteristici. Alla luce di quanto emerso, nuove ricerche con strumenti di valutazione validi, in grado di quantificare ampiamente aspetti sintomatologici, potrebbero chiarire queste incertezze.

- 9 Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa Press 1984.
- 10 Andreasen NC, Olsen SA. *Negative vs. positive schizophrenia. Definition and validation*. Arch Gen Psych 1982;39:789-94.
- 11 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr Bull 1987;13:261-76.
- 12 Kay SR, Opler LA, Lindenmayer J. *Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics*. Psychiatry Res 1988;23:99-110.
- 13 Pancheri P, Macciardi F, Caredda M, Carilli L, Delle Chiare R, Kotzalidis G, et al. *Schizofrenia*. In: Cassano GB, Pancheri P, editors. *Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano: Masson 2002, pp. 1509-782.
- 14 Dollfus S, Everitt B. *Symptom structure in schizophrenia: two-, three- or four-factor models?* Psychopathology 1998;31:120-30.
- 15 Grube BS, Bilder RM, Goldman RS. *Meta-analysis of symptom factors in schizophrenia*. Schizophr Res 1998;31:113-20.
- 16 Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S, Bark N. *Psychopathology of schizophrenia: initial validation of a 5-factor model*. Psychopathology 1995;28:22-31.
- 17 Peralta V, Cuesta MJ. *Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models*. Am J Psychiatry 1995;152:1450-57.

- 18 Kay SR, Sevy S. *Pyramidal model of schizophrenia*. Schizophr Bull 1990;16:537-45.
- 19 Liddle PF, Barnes TR. *Syndromes of chronic schizophrenia*. Br J Psychiatry 1990;157:558-61.
- 20 Malla AK, Norman RM, Williamson P, Cortese L, Diaz F. *Three syndrome concept of schizophrenia. A factor analytic study*. Schizophr Res 1993;10:143-50.
- 21 Silver H, David D, Kaplan M, Hadjez J, Tubi N, Darnel A, et al. *Factor analysis of schizophrenic symptoms and comparison of different rating scales*. Schizophr Res 1993;10:67-75.
- 22 Thompson PA, Meltzer HY. *Positive, negative, and disorganisation factors from the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and the Present State Examination. A three-factor solution*. Br J Psychiatry 1993;163:344-51.
- 23 Van der Does AJ, Linszen DH, Dingemans PM, Nugter MA, Scholte WF. *A dimensional and categorical approach to the symptomatology of recent-onset schizophrenia*. J Nerv Ment Dis 1993;181:744-9.
- 24 Axelrod BN, Goldman RS, Woodard JL, Alphs LD. *Factor structure of the negative symptom assessment*. Psychiatry Res 1994;52:173-9.
- 25 Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP. *Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the positive and negative syndrome scale*. Psychiatry Res 1994;52:295-303.
- 26 Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Higashima M, Urata K, Yamaguchi N, et al. *Evaluation and interpretation of symptom structures in patients with schizophrenia*. Acta Psychiatr Scand 1994;89:399-404.
- 27 Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. *An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model*. Biol Psychiatry 1994;36:726-36.
- 28 Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. *Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms*. Arch Gen Psychiatry 1995;52:341-51.
- 29 Dingemans PM, Linszen DH, Lenior ME, Smeets RM. *Component structure of the expanded Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-E)*. Psychopharmacology (Berl) 1995;122:263-7.
- 30 Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. *Five factor model of schizophrenia: replication across samples*. Schizophr Res 1995;14:229-34.
- 31 Palacios-Araus L, Herrán A, Sandoya M, González de la Huebra E, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique JF. *Analysis of positive and negative symptoms in schizophrenia. A study from a population of long-term outpatients*. Acta Psychiatr Scand 1995;92:178-82.
- 32 Stuart GW, Malone V, Currie J, Klimidis S, Minas IH. *Positive and negative symptoms in neuroleptic-free psychotic inpatients*. Schizophr Res 1995;16:175-88.
- 33 Van der Does AJ, Dingemans PM, Linszen DH, Nugter MA, Scholte WF. *Symptoms, cognitive and social functioning in recent-onset schizophrenia: a longitudinal study*. Schizophr Res 1996;19:61-71.
- 34 Czobor P, Volavka J. *Dimensions of the Brief Psychiatric Rating Scale: an examination of stability during haloperidol treatment*. Compr Psychiatry 1996;37:205-15.
- 35 Harvey PD, Davidson M, White L, Keefe RS, Hirschowitz J, Mohs RC, et al. *Empirical evaluation of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: effects of typical neuroleptics on the brief psychiatric rating scale*. Biol Psychiatry 1996;40:755-60.
- 36 Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, Asherson P, Scott LC, Williams J, et al. *Factor analysis of schizophrenic symptoms using the OPCRIT checklist*. Schizophr Res 1996;22:233-9.
- 37 Peralta V, Cuesta MJ, Farre C. *Factor structure of symptoms in functional psychoses*. Biol Psychiatry 1997;42:806-15.
- 38 Salokangas RK. *Structure of schizophrenic symptomatology and its changes over time: prospective factor-analytical study*. Acta Psychiatr Scand 1997;95:32-9.
- 39 White L, Harvey PD, Opler L, Lindenmayer JP. *Empirical assessment of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia. A multisite, multimodel evaluation of the factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. The PANSS Study Group*. Psychopathology 1997;30:263-74.
- 40 Higashima M, Urata K, Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Mizukoshi C, et al. *P300 and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia*. Biol Psychiatry 1998;44:115-20.
- 41 Lançon C, Aghababian v, Llorca PM, Auquier P. *Factorial structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS): a forced five-dimensional factor analysis*. Acta Psychiatr Scand 1998;97:369-76.
- 42 Nakaya M, Suwa H, Ohmori K. *Latent structures underlying schizophrenic symptoms: a five-dimensional model*. Schizophr Res 1999;39:39-50.
- 43 Lancon C, Auquier P, Nayt G, Reine G. *Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*. Schizophr Res 2000;42:231-9.
- 44 Lykouras L, Oulis P, Psarros K, Daskalopoulou E, Botsis A, Christodoulou GN, et al. *Five-factor model of schizophrenic psychopathology: how valid is it?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000;250:93-100.
- 45 Marengo J, Harrow M, Herbener ES, Sands J. *A prospective longitudinal 10-year study of schizophrenia's three major factors and depression*. Psychiatry Res 2000;97:61-77.
- 46 Mass R, Schoemig T, Hirschfeld K, Wall E, Haasen C. *Psychopathological syndromes of schizophrenia: evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale*. Schizophr Bull 2000;26:167-77.
- 47 Ventura J, Nuechterlein KH, Subotnik KL, Gutkind D, Gilbert EA. *Symptom dimensions in recent-onset schizophrenia and mania: a principal components analysis of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale*. Psychiatry Res 2000;97:129-35.
- 48 Wolthaus JE, Dingemans PM, Schene AH, Linszen DH, Knegetering H, Holthausen EA, et al. *Component structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in patients with recent-onset schizophrenia and spectrum disorders*. Psychopharmacology (Berl) 2000;150:399-403.
- 49 Emsley RA, Niehaus DJ, Mbangi NI, Oosthuizen PP, Stein DJ, Maritz JS, et al. *The factor structure for positive and negative symptoms in South African Xhosa patients with schizophrenia*. Schizophr Res 2001;47:149-57.
- 50 Brugnoli R, Pacitti F, Iannitelli A, Pancheri P. *La comune matrice delle psicosi maggiori*. Giorn Ital Psicopat 2001;7:25-39.
- 51 El Yazaji M, Bhatta O, Agoub M, Moussaoui D, Gutknecht C, Dalery J, et al. *Validity of the depressive dimension extracted from principal component analysis of the PANSS in drug-free patients with schizophrenia*. Schizophr Res 2002;56:121-7.

- 52 McMahon RP, Kelly DL, Kreyenbuhl J, Kirkpatrick B, Love RC, Conley RR. *Novel factor-based symptom scores in treatment resistant schizophrenia: implications for clinical trials*. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:537-45.
- 53 Drake RJ, Dunn G, Tarrier N, Haddock G, Haley C, Lewis S. *The evolution of symptoms in the early course of non-affective psychosis*. *Schizophr Res* 2003; 63:171-179.
- 54 Emsley R, Rabinowitz J, Torremans M; RIS-INT-35 Early Psychosis Global Working Group. *The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis*. *Schizophr Res* 2003;61:47-57.
- 55 Fitzgerald PB, de Castella AR, Brewer K, Filia K, Collins J, Davey P, et al. *A confirmatory factor analytic evaluation of the pentagonal PANSS model*. *Schizophr Res* 2003;61:97-104.
- 56 Jaeger J, Czobor P, Bernsa SM. *Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia*. *Schizophr Res* 2003;65:105-16.
- 57 John JP, Khanna S, Thennarasu K, Reddy S. *Exploration of dimensions of psychopathology in neuroleptic-naïve patients with recent-onset schizophrenia/schizophreniform disorder*. *Psychiatry Res* 2003;121:11-20.
- 58 Kulhara P, Avasthi A. *Influence of depressive symptoms and premorbid adjustment on factor structure of phenomenology of schizophrenia: a study from India*. *Eur Psychiatry* 2003;18:226-32.
- 59 Arajärvi R, Haukka J, Varilo T, Suokas J, Juvonen H, Suvisaari J, et al. *Clinical phenotype of schizophrenia in a Finnish isolate*. *Schizophr Res* 2004;67:195-205.
- 60 Good KP, Rabinowitz J, Whitehorn D, Harvey PD, DeSmedt G, Kopala LC. *The relationship of neuropsychological test performance with the PANSS in antipsychotic naïve, first-episode psychosis patients*. *Schizophr Res* 2004;68:11-9.
- 61 Hawkins KA, McGlashan TH, Quinlan D, Miller TJ, Perkins DO, Zipursky RB, et al. *Factorial structure of the Scale of Prodromal Symptoms*. *Schizophr Res* 2004;68:339-47.
- 62 Lindenmayer JP, Brown E, Baker RW, Schuh LM, Shao L, Tohen M, et al. *An excitement subscale of the Positive and Negative Syndrome Scale*. *Schizophr Res* 2004;68:331-7.
- 63 Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, et al. *A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders*. *Schizophr Res* 2004;69:189-201.
- 64 Serretti A, Olgiati P. *Dimensions of major psychoses: a confirmatory factor analysis of six competing models*. *Psychiatry Res* 2004;127:101-9.
- 65 Alves TA, Rodrigues Pereira JC, Elkis H. *The psychopathological factors of refractory schizophrenia*. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:108-12.
- 66 Kapur S, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B. *Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment*. *Am J Psychiatry* 2005;162:939-46.
- 67 Ruggeri M, Koeter M, Schene A, Bonetto C, Vázquez-Barquero JL, Becker T, et al. *Factor solution of the BPRS-expanded version in schizophrenic outpatients living in five European countries*. *Schizophr Res* 2005;75:107-17.
- 68 Tirupati SN, Padmavati R, Thara R, McCreddie RG. *Psychopathology in never-treated schizophrenia*. *Compr Psychiatry* 2006;47:1-6.
- 69 Arajärvi R, Varilo T, Haukka J, Suvisaari J, Suokas J, Juvonen H, et al. *Affective flattening and alogia associate with the familial form of schizophrenia*. *Psychiatry Res* 2006;141:161-72.
- 70 Pancheri P. *Dal disturbo alla malattia*. In: Pancheri P, editor. *Schizofrenia. Trattato Italiano di Psichiatria*. Milano: Elsevier Masson 2007.
- 71 Whitehead C, Moss S, Cardno A, Lewis G. *Antidepressants for people with both schizophrenia and depression*. *Cochrane Database Syst Rev* 2002.