

## 統合失調症における探索眼球運動異常と症状の関係

高橋 栄<sup>1)</sup>, 鈴木正泰<sup>1)</sup>, 松島英介<sup>2)</sup>, 太田克也<sup>2)</sup>, 倉知正佳<sup>3)</sup>,  
林 拓二<sup>4)</sup>, 森田喜一郎<sup>5)</sup>, 前田久雄<sup>6)</sup>, 片山征爾<sup>7)</sup>, 平安良雄<sup>8)</sup>,  
大久保善朗<sup>9)</sup>, 内山 真<sup>1)</sup>, 小島卓也<sup>10)</sup>

Sakae Takahashi, Masahiro Suzuki, Eisuke Matsushima, Katsuya Ohta, Masayoshi Kurachi,  
Takuji Hayashi, Kiichiro Morita, Hisao Maeda, Seiji Katayama, Yoshio Hirayasu, Yoshiro  
Okubo, Makoto Uchiyama, Takuya Kojima

【目的】Suzukiら(2009)は、探索眼球運動(EEM)検査を用いた統合失調症と非統合失調症の判別分析を行った。その結果、251人の統合失調症患者のうち184人を統合失調症と判別できた。本研究では、EEMで統合失調症と判別された統合失調症患者(SPDSE)とEEMで統合失調症と判別されなかった統合失調症患者(SPDNSE)の特徴を明らかにすることを目的とした。  
【方法】判別分析研究の対象は、統合失調症患者251人であった(SPDSE:184人, SPDNSE:67人)。本研究では、これら251人の再解析を行い、SPDSEとSPDNSEの患者背景および臨床症状の特徴を調べた。症状に関しては、BPRSスコアの因子分析を行った。  
【結果】因子分析において、5因子:興奮/敵意, 陰性症状, 抑うつ/不安, 陽性症状, 統合障害が抽出された。SPDSEの興奮/敵意, 陰性症状, 統合障害得点はSPDNSEに比べ有意に高かった。さらに、SPDSEのBPRS総得点もSPDNSEに比べ有意に高かった。  
【結語】SPDSEが、症状的には興奮/敵意, 陰性症状, 統合障害が強く、重度の経過をとるような統合失調症のサブタイプである可能性が示唆された。この亜型に着目することにより、統合失調症における異種性の単純化に貢献できると考えられた。

<索引用語: 統合失調症, 探索眼球運動, 臨床症状, 異種性>

## はじめに

統合失調症の病因・病態を解明するため、多くの生理学的検査が行われている<sup>2,21)</sup>。我々は、統合失調症に対して探索眼球運動(exploratory eye movement: EEM)検査を施行してきた。過去の研究において、EEMの異常は統合失調症のみに認められ、他の精神疾患や健常者ではみられなかった<sup>8~11,16,19)</sup>。

上記の研究結果に基づき、我々はEEM検査が統合失調症の臨床診断に応用できる可能性を考えた。Suzukiら(2009)は、EEM検査を用いた統合失調症と非統合失調症の判別分析を行った。その結果、251人の統合失調症患者のうち184人を統合失調症と判別できた(感受性:73.3%)。さらに、389人の非統合失調症(気分障害111人, 神経症28人, 健常者250人)のうち308人を非統合

著者所属: 1) 日本大学医学部精神医学系, 2) 東京医科歯科大学心療・緩和医療学分野, 3) 富山大学医学部精神神経医学教室, 4) 豊郷病院, 5) 久留米大学高次脳疾患研究所, 6) 若久病院, 7) 安来第一病院, 8) 横浜市立大学医学部精神医学教室, 9) 日本医科大学精神医学教室, 10) 大宮厚生病院

本論文は、PCN誌に掲載された最新の研究論文<sup>20)</sup>を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

失調症と判別できた (特異性: 79.2%)。この結果から、EEM が統合失調症の臨床診断に活用できる可能性が示唆された。

この判別分析研究において、我々は、EEM で統合失調症と判別された統合失調症患者 (schizophrenic patients who were discriminated as having schizophrenia by EEM: SPDSE) と EEM で統合失調症と判別されなかった統合失調症患者 (schizophrenic patients who were discriminated as not having schizophrenia by EEM: SPDNSE) の特徴を明らかにしようと考えた。本研究では、判別分析研究のデータを再解析し、SPDSE と SPDNSE の患者背景および臨床症状の特徴を調べた。SPDSE と SPDNSE の特徴を明らかにできれば、統合失調症の病因・病態に対する理解へとつながる可能性が考えられた。

## I. 方 法

### 1. 対 象

判別分析研究の対象は、統合失調症患者 251 人であった (SPDSE: 184 人, SPDNSE: 67 人)<sup>19)</sup>。本研究では、これら 251 人の再解析を行った。患者は 8 大学と 3 関連病院で集められた外来および入院患者であった。診断は ICD-10 に従った。対象の患者背景と亜型を表 1 に示す。

患者の症状は Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) で評価した (平均総得点:  $41.5 \pm 13.3$ )。平均服薬量は、ハロペリドール換算で  $13.9 \pm 10.7$  mg であった。この研究は 8 大学の倫理委員会での承認を得ている。研究内容を十分に説明した後、書面での informed consent が得られた者のみを対象とした。

### 2. 方 法

EEM 検査・解析には、nac Image Technology 社製 EMR-NS を用いた。この装置には、刺激図 (図 1) を提示するためのモニタと、刺激図を見ている際の眼球運動を同定するためのアイ・カメラとが装着されている。EEM 検査の手順に従い、3 つの横 S 字図形がモニタ上に表示される (オリジ

表 1 患者背景および亜型

統合失調症	
対象 (n)	251
年齢 (歳, 平均±SD)	37.9±11.3
性別 (男/女)	157/94
罹病期間 (年, 平均±SD)	14.5±13.1
ハロペリドール換算値 (mg, 平均±SD)	13.9±10.7
亜型 [n (%)]	
妄想型	164 (65.3)
破瓜型	40 (15.9)
緊張型	3 (1.2)
鑑別不能型	13 (5.2)
残遺型	24 (9.6)
単純型	4 (1.6)
特定不能のもの	3 (1.2)

ナル図形, オリジナルと突起の位置が異なる図形, オリジナから突起がなくなった図形, 図 1a~c)。眼球運動は自動解析され、4つのパラメータ: 運動数 (number of eye fixations: NEF), 総移動距離 (total eye scanning length: TESL), 平均移動距離 (mean eye scanning length: MESL), 反応的探索スコア (responsive search score: RSS) が得られる。詳細な EEM 検査の手順は過去の論文に記載されている<sup>10,11,19)</sup>。

### 3. 統計解析

SPDSE と SPDNSE における患者背景および臨床症状データは、*t*-test もしくは  $\chi^2$  test を用いて比較した。症状に関しては、全対象 (251 人) の BPRS スコアを因子分析し、得られた因子の得点と BPRS 総得点を比較した。過去の研究に基づき、因子分析には、軸を直交回転 (バリマックス法) させた主成分分析を用いた<sup>7,12,15)</sup>。さらに、過去の解析に基づき、1.0 以上の固有値を持った因子を有用なものと判断した<sup>7,15)</sup>。統計解析は SPSS for Windows version 17.0 で行った。有意レベルは  $P < 0.05$  (両側検定) とした。

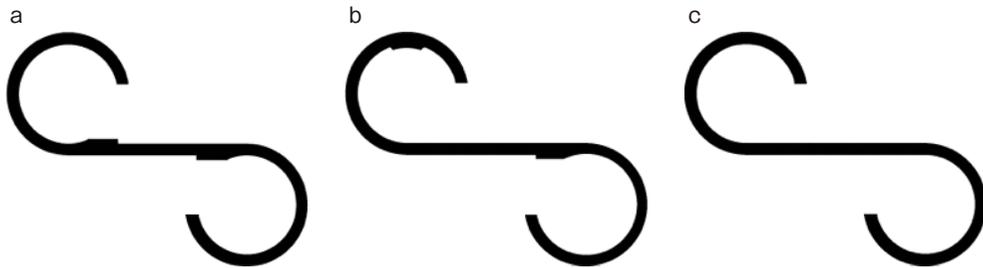


図1 横S字図形  
オリジナル図形 (a), オリジナルと突起の位置が異なる図形 (b), オリジナルから突起がなくなった図形 (c)

## II. 結 果

### 1. 患者背景 (SPDSE vs. SPDNSE)

SPDSE と SPDNSE の患者背景を表2に示す。SPDSE と SPDNSE の間で、年齢、性別、罹病期間、抗精神病薬の服薬量において有意な差はみられなかった。

### 2. 亜型、臨床症状 (SPDSE vs. SPDNSE)

SPDSE と SPDNSE の亜型を表3に示す。SPDSE と SPDNSE の間で亜型における有意な差はなかった。

表4にBPRSの主成分分析によって得られた因子と因子負荷量を示す。累積寄与率70%をもって5個の因子が抽出された。過去の研究に基づき、0.5以上の因子負荷量をもったBPRS項目を有用なものとして判断した(表4の下線部)<sup>7,15)</sup>。その結果、各因子は以下の項目と強い関連があることがわかった。第1因子：誇大性、敵意、非協調性、興奮、第2因子：情緒的ひきこもり、運動減退、感情鈍麻、第3因子：心氣的訴え、不安、罪業感、緊張、抑うつ気分、第4因子：心氣的訴え、猜疑心、幻覚、思考内容の異常、第5因子：概念の統合障害、失見当識。これにより、これら5個のディメンションを、第1因子：興奮/敵意(寄与率：17.5%、表4)、第2因子：陰性症状(17.5%)、第3因子：抑うつ/不安(14.1%)、第4因子：陽性症状(12.6%)、第5因子：統合障害(8.4%)と解釈した。

表5に、SPDSE と SPDNSE における5因子の平均因子得点と平均BPRS総得点を示す。SPDSE

の興奮/敵意( $P=0.005$ )、陰性症状( $P=0.011$ )、統合障害( $P=0.040$ )得点がSPDNSEに比べ有意に高かった。さらに、SPDSEのBPRS総得点もSPDNSEに比べ有意に高かった( $P=0.003$ )。興奮/敵意に関しては、グループ間で等分散が仮定できなかった。よって、興奮/敵意の上記 $P$ 値は不等分散 $t$ 値に基づいたものであった。興奮/敵意の結果を確認するため、我々はノンパラメトリックのMann-Whitney U検定も行った。その結果、ノンパラメトリック解析でもSPDSEの興奮/敵意得点はSPDNSEよりも高かった( $P=0.031$ )。

## III. 考 察

本研究では、統合失調症251人のBPRSスコアを因子分析した。その結果、5因子(興奮/敵意、陰性症状、抑うつ/不安、陽性症状、統合障害)が抽出された。SPDSE(184人)の興奮/敵意、陰性症状、統合障害がSPDNSEに比べ有意に強かった。さらに、SPDSEのBPRS総得点もSPDNSEに比べ有意に高かった。これらから、SPDSEは、重症な統合失調症により構成され、その重篤な症状は興奮/敵意、陰性症状、統合障害によるものと考えられた。

我々は、統合失調症の症状に5個のディメンションがある可能性を見出した。多くの研究が同様の5因子構造を報告している<sup>3,7,12~15,29)</sup>。これらの研究では、症状のスケールとしてPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)が用いられている。我々の研究ではBPRSを使用した。しかし、BPRSの全項目はPANSSに含まれている<sup>5,17)</sup>。

表2 患者背景 (SPDSE vs. SPDNSE)

	SPDSE (n=184)	SPDNSE (n=67)
年齢 (歳, 平均±SD)	38.0±12.6	37.7±12.0
性別 (男/女)	112/72	45/22
罹病期間 (年, mean±SD)	14.6±13.9	14.3±10.8
ハロペリドール換算値 (mg, 平均±SD)	14.4±11.1	12.5±9.7

表3 亜型 (SPDSE vs. SPDNSE)

	SPDSE (n=184)	SPDNSE (n=67)
亜型 [n (%)]		
妄想型	120 (65.3)	44 (65.6)
破瓜型	30 (16.3)	10 (14.9)
緊張型	3 (1.6)	0 (0)
鑑別不能型	9 (4.9)	4 (6.0)
残遺型	18 (9.8)	6 (9.0)
単純型	3 (1.6)	1 (1.5)
特定不能のもの	1 (0.5)	2 (3.0)

表4 因子と因子負荷量

No.	BPRS 項目	因子				
		1	2	3	4	5
1	心氣的訴え	0.033	0.080	<u>0.615</u>	<u>0.505</u>	-0.074
2	不安	0.184	0.123	<u>0.727</u>	0.272	-0.126
3	情動的ひきこもり	0.070	<u>0.879</u>	0.139	0.043	0.140
4	概念の統合障害	0.401	0.298	0.113	0.356	<u>0.629</u>
5	罪業感	0.091	-0.085	<u>0.670</u>	-0.157	0.487
6	緊張	0.416	0.404	<u>0.543</u>	0.106	-0.126
7	衝動的な行動や姿勢	0.383	0.457	0.178	0.339	0.393
8	誇大性	<u>0.736</u>	-0.115	0.133	0.124	0.158
9	抑うつ気分	0.192	0.287	<u>0.722</u>	0.041	-0.058
10	敵意	<u>0.783</u>	0.077	0.213	0.210	-0.118
11	猜疑心	0.477	0.126	0.273	<u>0.546</u>	-0.111
12	幻覚	0.246	0.171	0.045	<u>0.805</u>	0.067
13	運動減退	0.004	<u>0.850</u>	0.179	0.159	0.083
14	非協調性	<u>0.677</u>	0.432	-0.057	0.122	0.086
15	思考内容の異常	0.276	0.170	0.133	<u>0.734</u>	0.322
16	感情鈍麻	0.021	<u>0.857</u>	0.083	0.168	0.160
17	興奮	<u>0.778</u>	-0.023	0.195	0.218	0.153
18	失見当識	-0.034	0.241	-0.241	0.056	<u>0.659</u>
寄与率 (累積寄与率: 70.0%) <sup>a</sup>		17.5	17.5	14.1	12.6	8.4

<sup>a</sup>: 寄与率と累積寄与率は四捨五入して表示されている。よって、累積寄与率と各寄与率の合計は一致していない。0.5以上の因子負荷量をもったBPRS項目を下線表示した。

表 5 因子得点と BPRS 総得点 (SPDSE vs. SPDNSE)

	SPDSE ( <i>n</i> =184)	SPDNSE ( <i>n</i> =67)
因子 (平均±SD)		
1 興奮/敵意*	0.09±1.07	-0.25±0.74
2 陰性症状*	0.10±1.01	-0.27±0.93
3 抑うつ/不安	-0.03±1.03	0.07±0.92
4 陽性症状	0.03±1.03	-0.07±0.92
5 統合障害*	0.08±1.03	-0.21±0.89
BPRS 総得点 (平均±SD)*	43.08±13.48	37.51±12.10

\**P*<0.05

したがって、我々の結果は、PANSS を使った過去の因子分析と比較できると考えられる。個々の項目が完全に一致するわけではないが、今回の因子分析の結果は過去の結果とほとんど一致していた。よって、今回の 5 因子構造は、統合失調症の症候学において意味をなすものと思われる。

SPDSE では、5 個のディメンションのうち、興奮/敵意、陰性症状、統合障害と関連していた。よって、SPDSE は、これら 3 個のディメンションをもっていることが示唆される。しかし、視点を変えれば、SPDSE が 3 個のディメンションによって特徴づけられる統合失調症のサブタイプとも考えられる。今回の結果は、「症状的には興奮/敵意、陰性症状、統合障害が強く、重度の経過をとるような統合失調症・サブタイプの存在」を示唆しているともとれる。

また、これまでの研究で、EEM 異常が陰性症状と関係していることがわかっている<sup>10)</sup>。よって、上記のサブタイプが存在すれば、3 ディメンションのうち陰性症状が最も特徴的である可能性が考えられる。

#### IV. 本研究における苦勞・工夫

小島、松島らは、40 年以上にわたり探索眼球運動の研究を続けている。その間、「探索眼球運動が統合失調症の脆弱性素因を反映するか」、「人種や文化の影響を受けないか」、「薬物の影響を受けないか」、「統合失調症の基本障害とどのように関係するか」、「探索眼球運動異常と分子遺伝学の関係」などの研究を積み重ねてきた。これらの研究により、我々は「探索眼球運動異常が統合失調症

に特異的である可能性」を見出した。この所見を確かなものにするため、小島、鈴木らは大規模なサンプルでの研究を計画した。それが、本研究と判別分析研究を含んだ 8 大学・共同研究である。小島らは、この組織をオーガナイズするため、共同研究者と密に連絡を取り多大な労力を費やした。また、この研究を実行するにあたっては、検査方法の改良が要求された。それまで、探索眼球運動の検査は人為面に頼るところが多く、検査結果の解析も手動で行われていた。そのため、検査や解析に多大な労力と時間を必要とした。この問題の解決に向けて、検査法の改良や眼球運動計測機器の開発が行われた。これらには多くの試行錯誤が必要であった。その結果、本研究で用いた探索眼球運動検査・解析装置(統合失調症診断装置、特許第 4357200 号、平成 21 年 8 月 14 日)が使用できるようになった。これにより、すべての検査および解析がコンピュータ上で行えるようになり、解析結果もデジタルデータで扱えるようになった。検査から解析まで全自動で行えるようになり、検査・解析における時間の短縮や手技の簡便化につながった。その結果、大きな対象での検査が可能となり、今回のような大規模サンプルでの研究を実施することができた。

#### V. 今後の展望

統合失調症の両親や同胞にも EEM 異常がみられる<sup>22,25)</sup>。したがって、EEM 異常が統合失調症の中間表現型 (endophenotype) となり、統合失調症・感受性遺伝子の検索に有効な可能性がある。実際、我々は EEM と 22q11.2-12.1 との連鎖を報

告している<sup>23)</sup>。22q11は、統合失調症の連鎖領域のなかで最も注目されている場所の1つである。22q11.2欠失症候群患者は高い確率で統合失調症と診断されている<sup>1,6)</sup>。また、copy number variants (CNVs) を使った genome-wide association study (GWAS) でも、22q11領域と統合失調症の強い相関が報告されている<sup>4)</sup>。さらに、この領域には、いくつかの有望な候補遺伝子、COMT、PRODH、ZDHHC8などが存在する<sup>1,6)</sup>。

現在、統合失調症との連鎖や相関が数多く報告されている。しかし、多くの研究で追試が成功できていない<sup>6)</sup>。これらの原因の1つとして、統合失調症における異種性が考えられている。多くの研究者が、統合失調症は1つの疾患単位ではなく、異なる遺伝的原因をもった集団と考えている<sup>18,24,26~28)</sup>。EEM障害は22q11と連鎖していた。さらに、本研究において、EEM異常をもつ統合失調症が、陰性症状を中心とした重症な経過をとるサブタイプである可能性が示唆された。これらの結果を踏まえると、上記のサブタイプが22q11領域と関係していることが考えられる。今後は、この亜型を1つのグループとしてとらえることにより、統合失調症における異種性を考慮した研究が行えると思われる。すなわち、このサブタイプのみでの統合失調症において22q11上の遺伝子を解析すれば、より均一で追試可能な結果が得られることが予想される。これにより、統合失調症の病因および病態の解明に寄与できるのではないかと考えている。

### おわりに

今回、症状と眼球運動異常をもとに、統合失調症の新たなサブタイプの検討を行った。本研究で提唱したサブタイプの確実性に関しては、さらなる検証が必要と思われる。しかし、統合失調症の異種性については多くの研究者が合意している。よって、今回のような異種性を考慮したアプローチは、今後の統合失調症研究において必要になってくると考えられる。CNVを用いた最新の研究では、すでに、この方向性が示されている。今後は、

異種性を考慮した最新技術の研究により、さらなる統合失調症への理解が深まると期待される。

### 謝 辞

本研究の実施に当たって多大なご協力をいただいた富山大学医学部精神神経医学教室の角田雅彦先生、京都大学医学部精神神経科の岡田俊先生、久留米大学高次脳疾患研究所の石井洋平先生、横浜市立大学医学部精神医学教室の大塚達以先生、日本医科大学精神医学教室の関根瑞保先生、東京医科歯科大学心療・緩和医療学分野の本下真衣博士、浅井病院理事・院長の浅井邦彦先生に深謝申し上げます。

### 文 献

- 1) Arinami, T.: Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet*, 51 ; 1037-1045, 2006
- 2) Braff, D. L.: Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 19 ; 233-259, 1993
- 3) Emsley, R., Rabinowitz, J., Torrey, M., Group R-I-EPGW : The factor structure for the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in recent-onset psychosis. *Schizophr Res*, 61 ; 47-57, 2003
- 4) International Schizophrenia Consortium : Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455 ; 237-241, 2008
- 5) Kay, S. R., Opler, L. A., Fiszbein, A.: Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual. Multi-Health Systems Inc., Toronto, 1991
- 6) Kirov, G., O'Donovan, M. C., Owen, M. J.: Finding schizophrenia genes. *J Clin Invest*, 115 ; 1440-1448, 2005
- 7) Klingberg, S., Wittorf, A., Wiedemann, G.: Disorganization and cognitive impairment in schizophrenia : independent symptom dimensions? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 256 ; 532-540, 2006
- 8) Kojima, T., Matsushima, E., Iwama, H., et al.: Visual perception process in amphetamine psychosis and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 22 ; 768-773, 1986
- 9) Kojima, T., Matsushima, E., Nakajima, K., et al.: Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biol Psychiatry*, 27 ; 975-989, 1990
- 10) Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K., et al.: Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Bull*, 18 ; 85-94, 1992

- 11) Kojima, T., Matsushima, E., Ohta, K., et al.: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia- a WHO multi-center study. *Schizophr Res*, 52 ; 203-213, 2001
  - 12) Lancon, C., Auquier, P., Nayt, G., et al.: Stability of the five-factor structure of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Schizophr Res*, 42 ; 231-239, 2000
  - 13) Lindenmayer, J. P., Grochowski, S., Hyman, R. B.: Five factor model of schizophrenia : replication across samples. *Schizophr Res*, 14 ; 229-234, 1995
  - 14) Marder, S. R., Davis, J. M., Chouinard, G.: The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis : combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*, 58 ; 538-546, 1997
  - 15) Mass, R., Schoemig, T., Hitschfeld, K., et al.: Psychopathological syndromes of schizophrenia : evaluation of the dimensional structure of the positive and negative syndrome scale. *Schizophr Bull*, 26 ; 167-177, 2000
  - 16) Matsushima, E., Kojima, T., Ohbayashi, S., et al.: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 241 ; 210-214, 1992
  - 17) Overall, J. E., Gorham, D. R.: The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*, 10 ; 799-812, 1962
  - 18) Sawa, A., Snyder, S. H.: Schizophrenia : diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296 ; 692-695, 2002
  - 19) Suzuki, M., Takahashi, S., Matsushima, E., et al.: Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia : A large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259 ; 186-194, 2009
  - 20) Suzuki, M., Takahashi, S., Matsushima, E., et al.: Relationships between exploratory eye movement dysfunction and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66 ; 187-194, 2012
  - 21) Szymanski, S., Kane, J. M., Lieberman, J. A.: A selective review of biological markers in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 17 ; 99-111, 1991
  - 22) Takahashi, S., Matsushima, E., Kojima, T., et al.: Study of the families and twins of schizophrenics. *Eyes and the Mind* (ed. by Kojima, T., Matsushima, E., et al.). Karger, Basel, p.75-79, 2000
  - 23) Takahashi, S., Ohtsuki, T., Yu, S. Y., et al.: Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 123 ; 27-32, 2003
  - 24) Takahashi, S., Faraone, S. V., Lasky-Su, J., et al.: Genome-wide scan of homogeneous subtypes of NIMH genetics initiative schizophrenia families. *Psychiatry Res*, 133 ; 111-122, 2005
  - 25) Takahashi, S., Tanabe, E., Yara, K., et al.: Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62 ; 487-493, 2008
  - 26) Tsuang, M. T., Lyons, M. J., Faraone, S. V.: Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry*, 156 ; 17-26, 1990
  - 27) Tsuang, M. T., Faraone, S. V.: The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res*, 17 ; 161-175, 1995
  - 28) Tsuang M.: Schizophrenia : genes and environment. *Biol Psychiatry*, 47 ; 210-220, 2000
  - 29) Wolthaus, J. E., Dingemans, P. M., Schene, A. H., et al.: Component structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in patients with recent-onset schizophrenia and spectrum disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 150 ; 399-403, 2000
-