

## A. 研究目的

アルツハイマー型痴呆 (DAT) における周辺症状としての幻覚・妄想をはじめとする精神症状は、記名力障害や見当識障害などの中核症状に比して介護を困難とする要因である。本研究では、幻覚・妄想と局所脳血流の関係について検討した。

## B. 研究方法

対象は、DSM-IV および NINCDS-ADRDA の診断基準に基づいて診断されたアルツハイマー型痴呆 (DAT) 患者 64 例である。平均年齢は 72.9 歳 (48~92 歳)、男性 25 例、女性 39 例である。平均 MMSE は 18.3/30 (5~26/30) であった。

方法として、脳血流 SPECT には  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD を用い、1 検出器につき、 $120^\circ$ 、24 方向 (計 72 方向)、 $128 \times 128$  マトリックスサイズ、1 方向 40~50 秒で収集を行った。再構成には Shepp and Logan filter (カットオフ周波数 0.7 cycles/cm) を、吸収補正には Chang の方法 (吸収係数 0.12/cm) を行った。さらに得られた SPECT 画像を用い、SPM99 による画像統計解析を行った。

幻覚・妄想の有無に関しては、Cummings らりによって作成された精神症状の評価スコアである Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて評価し、下位項目で幻覚・妄想で得点のあった症例を幻覚・妄想あり群とした。

画像統計解析にあたっては、年齢と MMSE ス

コアを SPM の Confound factor とし、年齢と痴呆重症度による影響を排除した。

## C. 研究結果

NPI を用いて分類した結果、幻覚・妄想あり群は 25 例、なし群は 39 例であった。各群の詳細を Table 1 に示す。幻覚・妄想あり群、なし群間に年齢、MMSE スコアの統計学的有意差は認めなかった。

幻覚・妄想あり群となし群の局所脳血流について画像統計解析を行った結果、主に右側大脳半球で、幻覚・妄想なし群と比較してあり群において有意に血流が低下していた。局所的には右側前頭前野、右側前部帯状回、右側下側頭回、右側側頭極および右側頭頂葉皮質であった。(図 1, 2)

図 1

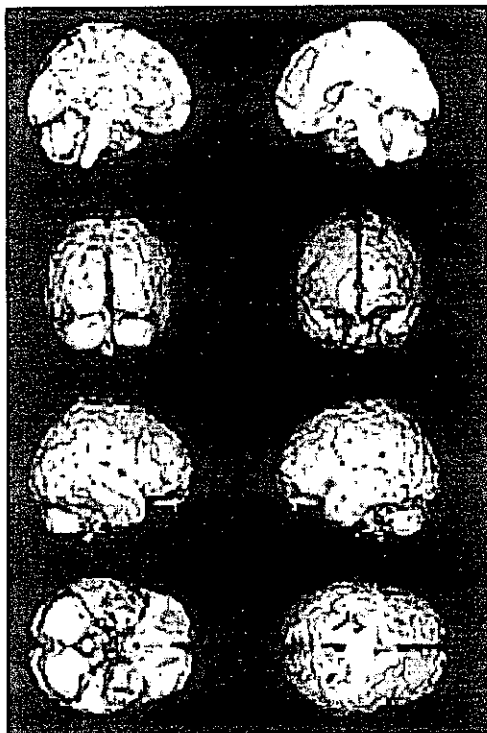
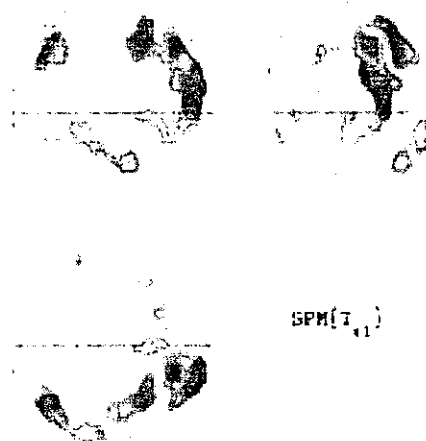


図 2



#### D. 考察

右側大脳半球の局所的な機能は、既に多くの報告がなされてきている。人物の顔の分析には右側紡錘状回や下側頭回で主に行われており、記憶に照らして親しい人物の顔の分析では右側側頭極において行われている<sup>2)</sup>。また、記憶に照らした風景の分析には、右側側頭・頭頂葉皮質が機能する<sup>3)</sup>。右側前頭前野は、新規の情報が入力された場合、その情報が正しいかどうか検証して行動の決定を行ったり、作業記憶に関与しているとされる<sup>4)</sup>。これらの部位の障害により、分担している機能の損失に見合った臨床症状が認められる様になる。

アルツハイマー型痴呆における幻覚・妄想は、症状にある一定の傾向があることがこれまでの臨床研究で示されてきている<sup>5,6)</sup>。それは、「配偶者は偽物である」、「誰かが物を盗む」、「ここは自分の家ではない」、「配偶者が不義をはたらいている」、「自分は見捨てられる」、「既に亡くなった家族がいる」などとして実際に臨床の場で経験されている。

脳血流 SPECT を用い、アルツハイマー型痴呆の幻覚・妄想について検討した報告はいくつかなされてきている<sup>7-9)</sup>。しかしながら、これらの報告は症例数が少なかったり、関心領域を設定する方法であったりしたために、統計学的検出力や全脳について検討することが困難であったため、結果にばら

つきが認められている。本研究では、幻覚・妄想の存在する症例において、より右側大脳半球の機能低下が強く認められることが明らかとなった。Mallory らは、アルツハイマー型痴呆患者における右側大脳半球の機能低下と精神症状の関係についてレビューを行い、右側大脳半球の機能低下が幻覚・妄想の原因となると仮説している<sup>10)</sup>。今回の我々の検討は、この仮説を裏付けるものとなった。

アルツハイマー型痴呆患者において、同じ痴呆重症度でありながら、幻覚・妄想が出現するか否かは、右側大脳半球の機能低下が大きく関与していると言えよう。すなわち、「配偶者は偽物である」、「既に亡くなった家族がいる」といった症状は、右側側頭葉および前頭葉の機能、「誰かが物を盗む」、「配偶者が不義をはたらいている」、「自分は見捨てられる」といった症状は前頭葉の機能、そして「ここは自分の家ではない」といった症状は頭頂葉および前頭葉の機能がそれぞれ障害された結果、発現してくるものと考えられた。

痴呆症の中でも、幻視を主症状とするびまん性レビー小体病では、後頭葉皮質の血流低下が特徴的とされる<sup>11)</sup>。今回検討を行った症例では後頭葉皮質の血流低下は認めなかった。びまん性レビー小体病における幻覚の発生機序は明らかでは無いが、アルツハイマー型痴呆患者における幻覚・妄想とは質的に異なっており、今回我々が示し

た機序とは異なる因子が存在しているものと考えられる。

## E. 結論

幻覚・妄想の原因部位として、限局した部位が予想されたが、今回の結果は広範囲の障害が原因として検出された。アルツハイマー型痴呆は全脳で神経細胞の障害が認められる疾患であり、各領域における機能障害が正しい情報伝達の妨げとなっていることが証明されたことは興味深い。

## 参考文献

- 1) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Tompson S, Carusi DS, Gornbein J: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assesment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314
- 2) Alexander M, Stuss DT, Benson DF: Capgras syndrome: a reduplicative phenomenon. *Neurology*, 29:334-339, 1979
- 3) Nakamura, K., Kawashima, R., Sato, N., Nakamura, A., Sugiura, H., Kato, T., Hatano, K., Ito, K., Fukuda, H., Schormann, T., and Zilles, K. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. *Brain*, 123: 1903-1912, 2000
- 4) Joseph R: Confabulation and delusional denial: frontal lobe and lateralized influences. *J Clin Psychol*; 42:507-520, 1986
- 5) Deutsch LH, Bylsma FW, Rovner BW, Steele C, Folstein MF. Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991;148(9):1159-63

- 6) Drevets WC, Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 1989 Jan;25(1):39-48
- 7) Staff RT, Venneri A, Gemmell HG, Shanks MF, Pestell SJ, Murray AD. HMPAO SPECT imaging of Alzheimer's disease patients with similar content-specific autobiographic delusion: comparison using statistical parametric mapping. *J Nucl Med*. 2000 Sep;41(9):1451-5
- 8) Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):167-71.
- 9) Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, Kikuchi T, Maki N, Hokoishi K, Shigenobu K, Komori K, Tanabe H. Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. *Neuroreport*. 2001 Aug 8;12(11):2473-6
- 10) Malloy PF, Richardson ED. The frontal lobes and content-specific delusions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Fall;6(4):455-66
- 11) Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C, McKeith I, O'Brien JT. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 May;29(5):615-22

#### F.健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamaguchi M, Suzuki T, Abe S, Hori T, Kurita H, Asada T, Okado N, Arai H. Repeated cocaine administration differentially affects NMDA receptor subunit (NR1, NR2A-C) mRNAs in rat brain. *Synapse* 2002;46:157-169

Tanahashi H, Asada T, Tabira T. Ann Neurol c954C T polymorphism in the Fe65L2 gene is associated with early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2002;52(5):691-693

Imai K, Harada S, Kawanishi Y, Tachikawa H, Okubo T, Asada T. Association analysis of an (AC)<sub>n</sub> repeat polymorphism in the GABAB receptor gene and schizophrenia. *Am J Med Gene* 2002;114:605-608

Tanaka N, Asada T, Kinoshita T, Yamashita F, Uno M. Alcohol consumption and risk of dementia. *Lancet* 2002;360:490

Eto K, Asada T, Arima K, Makifuchi T, Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293(5):1485-1488

Musha T, Asada T, Yamashita F, Kinoshita T, Chen Z, Matsuda H, Uno M, Shankle WR. A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*.

2002;113(7):1052-1058

Mizukami K, Ishikawa M, Iwakiri M, Hidaka S, Kato N, Asada T. Alterations of ubiquitin immunoreactivity in the hippocampal formation after perforant pathway lesion. Acta Neuropathol (Bern) 2002;103(5):453-457

Iwakiri M, Mizukami K, Ishikawa M, Hidaka S, Asada T. Alterations of NMDAR1 and NMDAR2A/B immunoreactivity in the hippocampus after perforant pathway lesion. Neuropathology 2002;22:154-160

H.知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

経頭蓋磁気刺激治療の作用機序の解明に関するサルにおける基礎的研究

分担研究者 大西 隆 国立精神・神経センター武蔵病院  
研究協力者 林 拓也、飯田秀博、渡部浩司 国立循環器病センター研究所放射線医学部  
今林悦子、松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院  
宇川義一、岡部慎吾 東京大学神経内科  
野中幸夫 日本光電工業株式会社

研究要旨：反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)は、非侵襲的に脳内神経電気活動に影響を与えることが可能な手法で様々な精神・神経疾患への治療応用が期待されている。しかしその神経生理的・生物学的作用機序は充分解明されていない。われわれは rTMS が脳活動に与える影響を明らかにするため positron emission tomography (PET)を用いて霊長類動物を対象に研究を行った。対象は正常雄性成猿(カニクイザル、体重約5kg)を用い全身麻酔、生理機能モニター下にてF-18 FDG(グルコース代謝測定)、C-11 racloprideによるドパミンD2受容体測定を行った。rTMSはカニクイザルに対しては専用に開発したコイルを用い刺激強度は50V/m電界強度を誘導目標とした。刺激部位は右中心前回上肢部とし3-D MR画像によりコイル設置部位を決定、5Hz、20秒間の刺激を1trainとし1train/minにて20分間、計20trainの刺激を行った。サルにおけるグルコース代謝ドパミンニューロンへの影響において、F-18 FDG PETでは、刺激部位である右運動野に加え対側腹側線状体、前頭眼窩皮質にブドウ糖代謝の亢進を認め、対側運動感覚野と視床背内側部で抑制を認めた。次にrTMS刺激後の持続的影響を検討するため、rTMS刺激前、刺激中、刺激後1日、9日、17日に脳ブドウ糖代謝測定を繰り返し行った結果、rTMSの影響は9日後まで残存した。ドパミンニューロンへの影響については、rTMSによりraclopride結合能は両側腹側線状体にて有意な減少を示し、同領域での内因性ドパミン放出による変化と考えられた。rTMSの作用機序の一つとして中脳辺縁系ドパミンシステム(報酬系ドパミンシステム)に対する修飾作用が示唆された。

## A. 研究目的

ヒトの結果より rTMS の治療作用機序としてドパミンニューロン、特に中脳辺縁系ドパミン系に対する修飾作用が示唆された。研究 2 では、更なる検討（マイクロダイアリースによる神経伝達物質測定、細胞レベル、分子レベルでの変化の検討）が可能な動物実験系を確立すること、その実験系を用いて rTMS がドパミン系に及ぼす影響を 11C raclopride PET による in vivo 計測にて明らかにする事を目的とした。このため本研究では 1) 麻酔下サルに対する rTMS 刺激によるグルコース代謝測定 2) 麻酔下サルに対する rTMS 前後の raclopride を用いたドパミン D2 レセプター測定 の 2 つの実験を行った。実験 1 は本研究の動物実験系を確立するために実験 2 に先立つ予備実験として計画したが、rTMS による神経活動変化の長期作用についても検討した。

## B. 研究方法

対象は雄性カニクイザル 8 頭 (体重 4.7 - 5Kg) である。動物実験に際して、実験を行う国立循環器病センターの動物実験倫理委員会の承認を得てサルの扱いは animal research on Human Care and Use of Laboratory Animals (Rockville, National Institute of Health/Office for Protection from Research Risks, 1996) のガイドラインに従った。PET 検査は F-18 FDG, C-11 raclopride とともに全身麻酔、生

理機能モニター下にて、麻酔深度を含め生理的条件を一定にして行った。磁気刺激は研究 1 と同じ装置を用いたが、コイルはカニクイザルの頭蓋標本を元にサルの頭蓋曲率および大きさに適合した 8 字コイルを作成し、それを使用した。カニクイザルでは高度に発達した側頭筋があるため各サルの MRI より頭皮から刺激部位までの距離を測定し、それを元に脳皮質を刺激可能なデザインとし、刺激強度はカニクイザルファントムを用いた実験よりヒト運動野を刺激可能な強度と同等になるようにした。刺激方法は MRI にて右運動野 (左手運動領域) の位置を確認し、同部位を 5Hz、20 秒 (100 発) を 1 トレインとし、1 分毎に 20 トレイン (20 分間、20000 発) 行った。FDG については、sham 刺激 (rTMS 音のみ) を 1 回目の検査とし、刺激中、刺激後 1 日、9 日、17 日に脳ブドウ糖代謝測定を繰り返し行った。raclopride については、sham 刺激と rTMS 後の 2 回を 2 w 以内の間隔で 2 日に分けて行った。Sham 刺激と rTMS の順番は被験者間でランダム化した。

PET 検査 : FDG は rTMS 開始直後より FDG を静注し、20 分間の刺激終了直後より 2D のダイナミック収集を 30 分間、その後 3D 収集を行った。C-11 raclopride は rTMS 終了直後に投与し 60 分間のダイナミック収集を行った。得られたダイナミックデータより Lammertsma らの方法 (simple reference tissue model) を使い、小脳を参照部位と

して raclopride 結合能 (binding potential:BP)の計算画像を voxel by voxel にて作成した。

## C. 研究結果

### 1. FDGによるrTMS中の神経活動の変化

浅麻酔下の rTMS により、刺激部位である右運動野に加え前帯状回、補足運動野、対側腹側線状体、前頭眼窩皮質にブドウ糖代謝の亢進を認め、対側運動感覚野と視床背内側部で抑制を認めた (図 1)。

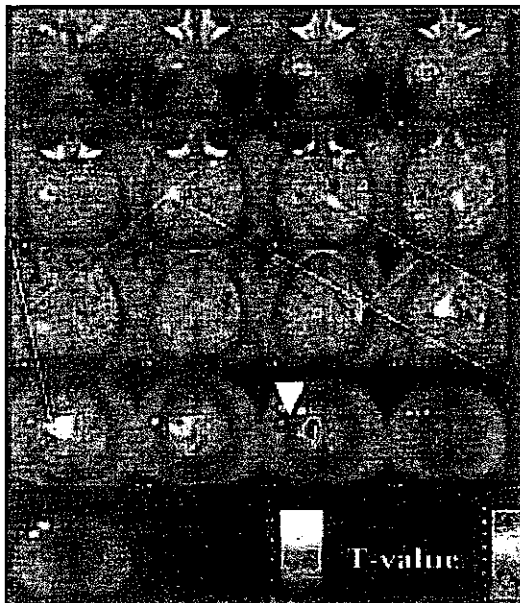


図 1

この結果は、サル用コイルを用いる事で、ヒト同様に浅麻酔下の中型動物においても、刺激部位においては、限局した刺激が可能である事、刺激部位と機能連絡を持つ領域での神経活動の変化が起こる事を示している。さらに rTMS 刺激後の持続的影響を検討

するため、rTMS 刺激前、刺激中、刺激後 1 日、9 日、17 日に脳ブドウ糖代謝測定を繰り返し行った結果、rTMS の影響は 9 日後まで認められた。

### 2. rTMS によるドパミン神経系に対する修飾作用

rTMS により raclopride 結合能 (BP) は両側腹側線条体にて有意な減少を示した (Wilcoxon test,  $p < 0.05$ , 平均変化率  $-8.2\%$ ) (図 5)。この結果は rTMS により腹側線条体での内因性ドパミンの放出が起こりラクロプラドが置き換えられた事を示す。一方 BP の増加は右 (刺激側) の被殻後外側部において有意であった。



図 2

## D, E 考察および結論

実験 1 においては、サル用に開発したコイルを用いることにより、浅麻酔下の中型霊長類にヒトと同様の刺激を与えることに成功した。従来、rTMS による動物実験はラット等の小動物を用い、刺激条件の十分な検討がなされていなかった。我々は神経伝達物質への影響の動物実験を行うにあたり、2つの問題点があると考えた。一つは PET



検査、磁気刺激によるストレス、覚醒下実験の訓練によるドパミンを始めとした神経伝達物質の非特異的変化の可能性である。このため、神経活動を過度に抑制しない浅麻酔下での実験を行った。二つ目としてヒトに対する刺激と同じ刺激を対象動物に対して与えることが可能か、すなわちヒトに対する rTMS の動物モデルは可能かという問題である。電気的なシミュレーション、ファントム実験のみでは、種、麻酔の有無、麻酔深度、脳の大きさなど、相違点が多いヒトでの rTMS と同じ神経活動の変化を起こすことが可能か検討不能である。例えば、ラットのような小動物では電気的には局所刺激であっても周囲皮質に刺激が拡がり ECT 様の状態になる可能性、逆に麻酔による神経活動の抑制により刺激が不十分になる可能性は否定しえない。これらの点を明らかにするため、専用コイルを用いたシミュレーション実験より得られた最適刺激による生体での神経活動の変化を測定する必要がある。今回の我々の FDG による検討では、ある一定の条件下（専用コイル、カニクイザル、浅麻酔下）において実験動物の脳神経活動がヒト対し rTMS を行うのと同様の変化を示すことが示され、rTMS の動物実験系を確立したといえる。本研究の条件は PET による測定以外にも、マイクロダイアリースによる各種神経伝達物質測定、分子レベルでの変化等、ヒトに対する rTMS の作用のモデルとして応用可能である。

FDG で刺激中にグルコース代謝の上昇を示した部位は、9日後までその変化が持続することが明らかになった。rTMS を治療に応用する場合にある程度持続期間が必要であるが、今回の結果は rTMS が予想以上の持続作用を持つことを示している。持続作用期間が刺激のどのパラメータに依存するかは不明であり今後の検討課題の一つと考えられる。

実験2においては rTMS が中脳辺縁系ドパミン系を賦活するとの結果を得た。この結果は、研究1でのヒトにおける側坐核を含む腹側線条体の持続する脳血流増加、サルでの FDG-PET によるグルコース代謝上昇が腹側線条体での内因性ドパミン放出に起因している事を示している。ヒトの前頭前野 rTMS による raclopride PET による検討では刺激部位と機能連結の強い刺激側の尾状核頭部にて BP の低下、すなわち内因性ドパミン放出が報告されている。一方、ラットによるマイクロダイアリースによる検討では、前頭葉刺激にて背側、腹側線条体の両方でのドパミン放出が報告されている。皮質から線条体への投射は DLPFC から尾状核へ、ACC を含む内側前頭葉と前頭葉眼窩部より腹側線条体、運動野、前運動野より被殻の3つの経路が知られている。ヒト PET のデータは刺激部位より投射を受ける尾状核のみでドパミン放出が観察されたのに対して、ラットのマイクロダイアリースによる測定では広範囲で観察されている。

我々の結果では、刺激部位である運動野からの投射を受ける被殻ではドパミン放出抑制を示し、放出は直接的な投射を受けない腹側線条体に認めた。刺激方法、測定方法、対象の種が異なるため3つの実験の結果を直接比較する事は困難であるが、我々の結果は直接投射を受けない領域でのドパミン放出という点でラットの実験結果と類似している。刺激部位より直接投射がない領域でのドパミン系賦活の起こる機序として2つの可能性が考えられる。一つは腹側線条体に投射するACCを介して腹側線条体のドパミン放出が起こるというものである。ヒトの脳血流の変化(研究1)、サルのFDG-PETのグルコース代謝変化(実験1)においてもACCには代謝血流の亢進を認めており刺激部位からの機能連絡を介して神経活動が亢進していると考えられる。2つ目は橋被蓋部(VTA)のドパミンニューロンを刺激することによりVTA-NAc系すなわち中脳辺縁系を賦活している可能性である。VTAは前頭葉よりの投射を主に受けるが、運動野を含めた他の広範な皮質領域からも投射を受けている。我々は、腹側線条体でのドパミン放出機構としてMI→ACC→NAc, MI→VTA→NAcという2つの経路が共に関与していると考えている。

線条体は機能的に大きく2つに分けられる、すなわち運動、認知機能に関与する背側線条体(被殻、尾状核)と動機づけ、情動に関与する腹側線条体である。腹側線条

体、特に側坐核は前頭皮質内側、辺縁系や海場台、および、前帯状皮質から入力を受け、これが淡蒼球の腹側部に投射し、視床のMDを通して前頭前野、前辺縁系、や前帯状皮質に投射するというventral loopを形成しているという報告があり、報酬に関与した過程や強化の過程に役割を果たしており、情動やmotivationに強く関連した刺激に対する反応として運動を起こすのに関与する。うつ病患者では、意欲の低下、快感に対する喜びの低下等、中脳辺縁系ドパミンニューロン機能低下に起因すると考えられる症状を示すことが多い。また統合失調症の陰性症状についても同様の病態が関与している可能性がある。今回の我々の結果は、rTMSの治療的作用機序として中脳辺縁系ドパミン系の賦活が深く関与していることを示している。また、うつ病以外にも同様の病態を持つ疾患への有用性が示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Okabe S, Hanajima R, Ohnishi T, Matsuda H, Nishikawa M, Imabayashi E, et al. Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex.

Clinical Neurophysiology (in press)

大西 隆、平形真希子、松田博史

音楽学習の fMRI

脳の科学 24:933-940, 2002

## 2. 学会発表

大西 隆

functional MRI でみる脳の可塑性

神奈川放射線科ジャーナルクラブ、MRI 講習会、2002 年 4 月 20 日、横浜

Okabe S, Ugawa Y, Ohnishi T, Matsuda H, Nishikawa M, Tanaka F, Takano H, Imabayashi E, Iwata NK, Hanajima R, Kanazawa I。

Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Kawachi T, Okabe S, Wada Y, Oda I, Konishi I。 fMRI analysis with simultaneous measurements of optical topography during finger tapping NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

Ohnishi T, Imabayashi E, Matsuda H, Kawachi T, Okabe S, Ugawa Y, Wada Y, Oda I, Konishi I  
Functional connectivity revealed by simultaneous measurement of magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy using resting-state fluctuations  
NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

大西 隆. サテライトシンポジウム 3 : 第 13 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会。うつ症状に対する r TMS について  
第 32 回日本臨床神経生理学会、平成 14 年 11 月 13 日、福島

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

# **Momentary Color Vision Test of Schizophrenic Patients**

**Saitoh O<sup>1)</sup>, Yumoto M<sup>1) 2)</sup>, Anami K<sup>1)</sup>, Ikeda A<sup>1)</sup>, and  
Utena H<sup>3)</sup>**

1) National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, NCNP, Tokyo,  
Japan

2) Tokyo University Hospital, Tokyo, Japan

3) Sakamoto Clinic, Saitama, Japan

Correspondence should be addressed to O. Saitoh (e-mail: [osaitoh@ncnpmusashi.gr.jp](mailto:osaitoh@ncnpmusashi.gr.jp))

## INTRODUCTION

Distorted time awareness in psychopathological experiences such as *déjà vu* or *ecmnésie* (Delay J, 1950) -like phenomena in relapses of schizophrenia makes us wonder about an enigmatic nature of the occurrence of self-evident confidence in their subjective experiences. Based upon both neurobehavioral findings in schizophrenic patients (e.g., exaggerated backward masking in paired stimuli, sensory gating deficit, and slowness in simple reaction time etc.) and temporal perception phenomena in normal persons (e.g., a frame frequency of TV, the apparent motion in Gestalt psychology, the perception of causality by Michotte, and gamma-oscillation in Gestalt perception etc.), Utena (2000) hypothesized that time conception has a quantal unit with 25-50 ms duration and that the peculiar schizophrenic experiences could be expressions of disturbance in it ("**moment consciousness**" hypothesis).

To test this hypothesis, we conducted 'Momentary Color Vision Test (MCVT)', following Efron's color fusion experiments (1963) in which the perception of yellow by the fusion of brief flashes of red and green lights enabled us to infer the minimum time required for visual awareness. In the present study, instead of simply asking whether they saw a single yellow light or discriminable red and green lights, a change of color vision of subjects as the duration of brief lights varied was evaluated because there was a transitional time zone for the process of color fusion or dispersion.

## METHODS

Subjects: 51 schizophrenic outpatients (27 males, 24 females) (mean age =  $39.5 \pm 12.8$ ) and 55 normal controls (34 males, 21 females) (mean age =  $38.3 \pm 13.6$ ) participated the present study. Clinical conditions of schizophrenic patients were assessed using 18 items from the Brief Psychiatric Rating Scales (BPRS).

Procedure: In MCVT, we used a set of nine micropatterns composed of brief red and green lights, in this order, with their duration equal to that of stimulus onset/offset asynchronies (SOAs) (5, 10, 20,

30, 40, 50, 60, 80, and 100 ms) and as a reference one micropattern of simultaneous flashes of two lights with 10 ms duration (**Fig. 1**). Two sets (the 1st and 2nd sets) of 10 micropatterns were presented in fixed pseudorandom order across subjects, using our original apparatus of Red/Green-LED (Stanley, VRPG5641K; red, 630 nm, green, 560 nm) flasher (**Fig. 2**). The size of LED was 5.0 mm x 2.0 mm and four LEDs were tightly packed (5.0 mm x 8.0 mm) on the center of black box. For each trial, same micropattern was repeatedly flashed five times with an interval of 1 sec.. Immediately after LED flashing, subjects were asked to choose a sample matched with their color vision on LEDs from the Munsell hue ring. Munsell hue ring consisted of 20 hue patches was used and subjects were allowed to choose a matched hue patch, or the midpoint or quadrant between two neighboring hue patches on the ring, hence which was divided into 80 points in a round counter-clockwise started from 5PB (0/80) operationally. Thus, the performance of MCVT was measured in terms of numeric values from 1 to 80, here defined as “Munsell 80-Hue Score (**MHS**)”, for the purpose of being subjected to statistical analyses. It took 15-20 minutes for a subject to undergo the MCVT. The present study had been permitted at the ethical committee of the hospital and written consent was obtained from all subjects.

*Statistics:* We used nonparametric analyses including Kruskal-Wallis test and Spearman rank correlation from the SPSS10.0 for the data analysis.

## RESULTS

Among 51 patients, three male patients showed unique '*complementary color response (CCR)*' and therefore the data from the remaining 48 patients (24 males and 24 females; mean age = 40.2 ± 12.7) were statistically compared to those of 55 normal controls, none of whom showed a CCR similar to that of patients. Here, a change of color vision concerning the 2nd stimulus (green light in this experiment) was analyzed, because the 2nd stimulus element of the micropattern exclusively gave rise to a perceptual dominance.

(1) ***Inter-individual variations of momentary color vision: M-MHS*** (Mean of MHS between the 1st and 2nd trials)

•  $M-xx = (xx1+xx2)/2$  (M-MHS for a given SOA of xx ms)

Schizophrenia (N=48) < Normal (N=55) for **M-40** (p<.005), **M-50** (p<.05), **M-60** (p<.05)

(Table 1, Fig. 3a)

(2) ***Intra-individual fluctuations of momentary color vision: D-MHS*** (Absolute value of difference in MHS between the 1st and 2nd trials)

•  $D-xx = |xx1- xx2|$  (D-MHS for a given SOA of xx ms)

Schizophrenia (N=48) > Normal (N=55) for **D-30** (p<.05)

(Table 2, Fig. 3b)

(3) **Spearman rank correlation within schizophrenic group.** All of the positive findings with significance of p<.01 (two-tailed) are presented below.

• **D-MHS with M-MHS**

**D-30 with M-50** ( $\rho = -.400$ )

• **D-MHS with BPRS score**

**D-30 with 'Hallucinations'** ( $\rho = .390$ )

**D-30 with 'Suspiciousness'** ( $\rho = .384$ )

**D-10 with 'Mannerisms and posturing'** ( $\rho = -.394$ )

• **M-MHS with BPRS score**

M-5 with 'Mannerisms and posturing' ( $\rho = -.413$ )

(4) "**Complementary color response (CCR)**"

Three schizophrenic patients demonstrated a unique color vision that was roughly opposite to an expected one within 40 ms or briefer time duration of stimulus lights, which we called "*complementary color response (CCR)*", and two of them showed this CCR again after an interval.

(Table 3, Fig. 4)

## DISCUSSION

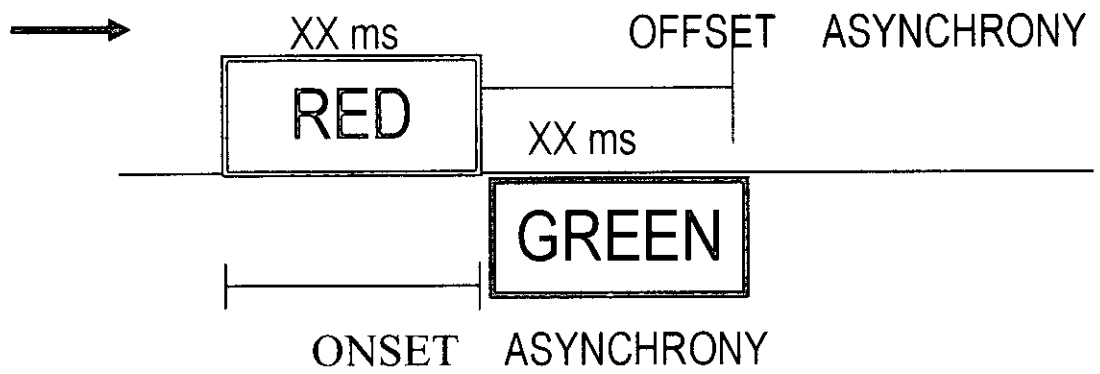
The result of significant group differences in M-MHS for a specific time window from 40 to 60 ms (**M-40, M-50, M-60**) suggested that schizophrenic patients showed a significant delay for color fusion or in reaching visual integration relative to normal controls. This may imply that in schizophrenic patients there tends to be a decrease in the minimum time required for visual awareness in a setting of the present experiment as compared to normal controls.

Subsequently, concerning the result of D-MHS in schizophrenic group, **D-30** was significantly correlated with **M-50** ( $\rho = -.400, p=.005$ ), as well as with **M-60** ( $\rho = -.325, p=.024$ ) and **M-40** ( $\rho = -.283, p=.051$ ) though rather weakly, and was significantly greater than that of normal controls. Furthermore, **D-30** had also a significant positive correlation with each score of **positive symptoms** such as 'Hallucinations' and 'Suspiciousness' from BPRS. From these results, it is suggested that the minimum time required for sensory awareness may decrease significantly on one hand, and a self-evident (virtual) reality of subjective experiences such as schizophrenic positive symptoms may emerge on the other hand, when the magnitude of fluctuations in time-dependent perception reach the threshold of instability. This might be the reason why the time duration of 30 ms was the bifurcation point for a time window of visual awareness.

In addition, the phenomenon of peculiar sensory distortion like **CCR** observed in this study may occur when the fluctuation goes beyond a certain extent below this bifurcation point. Thus, the

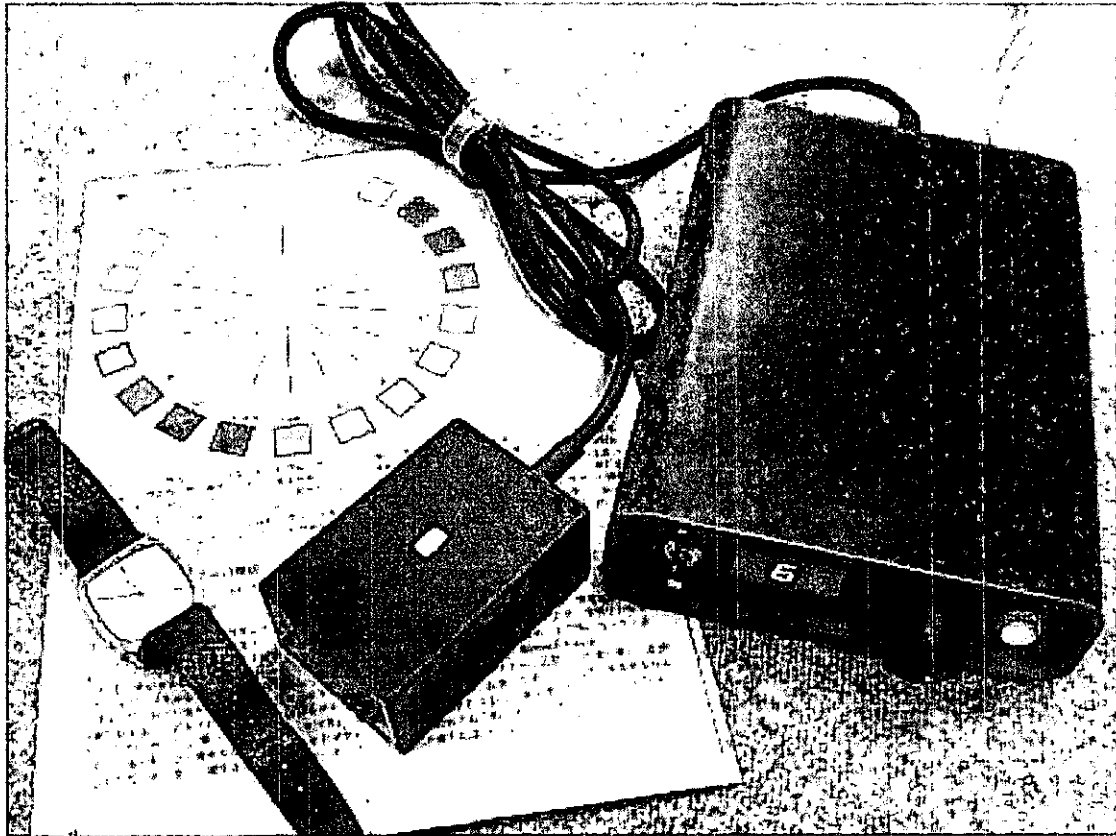


**"moment consciousness" hypothesis** seems to clear a new path for understanding schizophrenia and needs to be tested by further brain researches including EEG/MEG and neuroimaging studies.



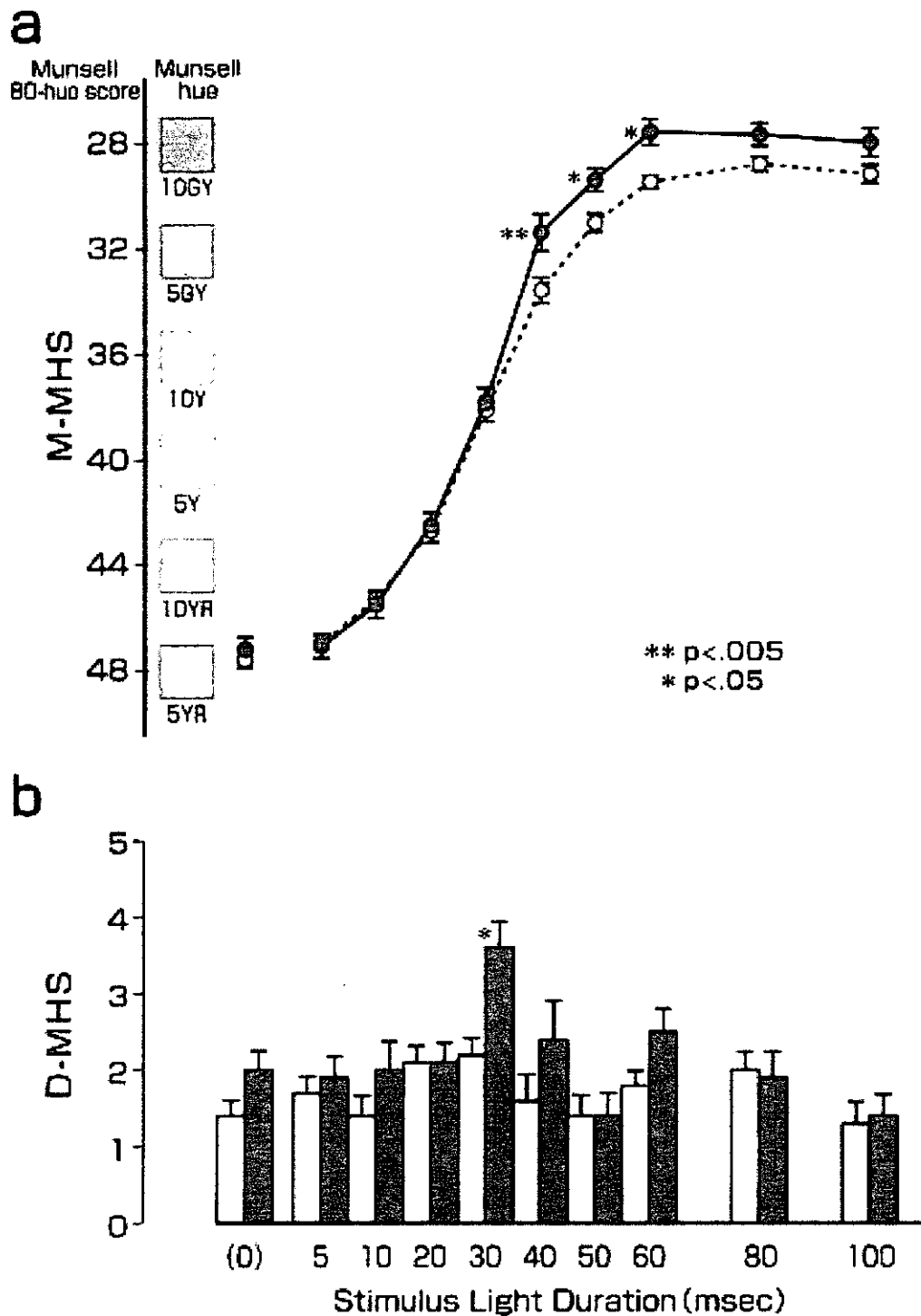
**Fig. 1 Diagram of Stimulus Micropattern**

composed of brief (5 to 100 ms) red and green lights in which the duration of two lights is equal to that of stimulus onset/offset asynchrony (SOA) in each stimulus



**Fig. 2**

**Red/Green-LED flasher and Munsell hue ring**



**Fig. 3 (a) Inter-individual Variations (M-MHS) and (b) Intra-individual Fluctuations (D-MHS) of Momentary Color Vision**

for schizophrenic patient group (solid circles and bars) and normal control group (open circles and bars). Group mean of M-MHS ( a ) and D-MHS ( b ) (error bars indicate SE) for each duration of stimulus lights (= SOA) are plotted.