

tic acid, DOPAC) 濃度には有意な変化はありませんでした。Methamphetamine による DA の放出を脳内微小透析法で測定した結果、対照群に比べて、内嗅皮質傷害ラットでは生後35日、56日ともに、外側扁桃体での DA 放出量が有意に亢進し、56日のほうがさらに著明でした。なお、雄性ラットは生後60日頃から交尾可能になることから、56日は、ラットの思春期とみなされます。

統合失調症の脆弱性-ストレスモデルという考えがあります。もし、内嗅皮質傷害ラットが統合失調症の脆弱性モデルになるとすれば、ストレスを与えた場合の DA 伝達が問題となります。そこで、成熟ラットでそのことを検討してみました (Uehara ら, 2003)。コミュニケーション・ボックスを用いて、周りのラットに foot shock stress を与えることにより、中央のラットに心理的ストレスを与えるという方法です。

まず、foot shock stress を与えられた傷害ラットでは、対照ラットに比べて、扁桃体からの DA 放出が有意に上昇していました。心理的ストレスの場合も、傷害群の方が強く上昇しました (図2)。時間経過をみますと、対照群では一時的なストレス刺激により DA 放出は上昇しますが、その後は、ベースラインから低下する傾向がみられました。しかし、傷害群では、そのような傾向はみられませんでした。もし、このようなことがヒトにも起きているとしますと、「脆弱性のある個体では、ストレスによる辺縁系 DA 伝達の上昇後の減衰が生じにくく、その賦活状態が持続し、それが精神病的症状の発現につながる」のかも知れません。これについては、当教室の Sumiyoshi ら (1998, 1999) がクレペリン精神作業検査負荷後の血漿ホモバニリン酸濃度を健常者と統合失調症圏障害患者で測定し、この仮説に合う所見を報告しています。

内嗅皮質傷害ラットの位置づけですが、扁桃体の DA 濃度の増加は死後脳の所見とも合いますし、methamphetamine 負荷による DA 放出の亢進は、部位は違いますが、統合失調症患者の線条体で報告された所見 (Laruelle ら, 1996; Breier ら, 1997; Abi-Dargham ら, 1998) とも合います。ストレス負荷による DA 放出の亢進も統合失

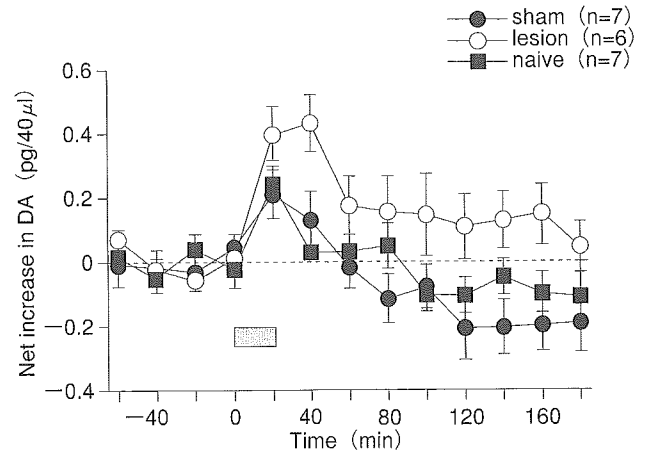


図2 心理的ストレスによる扁桃体からのドーパミン (DA) 遊離 (ラット)

偽手術群 (sham) や無処置群 (naive) では、DA 遊離は一旦上昇した後、ベースラインよりも低下する。しかし、内嗅皮質傷害群 (lesion) では、DA 遊離は亢進するだけでなく、ベースラインまで戻るのに時間がかかる。Uehara et al. Brain Res., 989: 112-116, 2003より引用。

調症の脆弱性-ストレス仮説に合う所見です。したがって、内嗅皮質傷害ラットは統合失調症の脆弱性動物モデルと位置づけられるように思われます。このような DA 伝達の亢進は、幼若期両側海馬破壊モデルでは確認されていないようです。

内嗅皮質から扁桃体への投射線維は、主としてグルタミン酸ニューロンであることが知られています。したがって、内嗅皮質傷害により、グルタミン酸ニューロンの機能低下が生じ、それにより、扁桃体での DA 伝達に変化が生じたと考えるのが妥当と思われま。DA 代謝という点からは、内嗅皮質傷害では、扁桃体で DOPAC 濃度の増加を伴わない、DA 濃度の増加が生じていることに注意を要します。DA 濃度は主としてシナプス前の神経終末の DA 濃度をみていることになるのですが、DA 濃度の増加はあっても、DOPAC/DA で表される DA の代謝回転は減退していることとなります。ストレス等の刺激による DA 伝達は亢進していても、それ以外の時では DA 伝達は亢進していないか、減退しているのかもしれない。Sumiyoshi ら (2004) の所見からは、その結果として、後シナプスの DA 受容体の過感受性が生じている可能性もあります。以前

に、Grace (1991) は統合失調症の成因として、皮質下領域の DA 伝達の tonic- phasic 仮説を提唱したことがあります。前頭葉からの投射ニューロンの機能低下により、皮質下の DA 伝達が tonic には減退し、代償的に phasic には亢進してくるという考えです。内嗅皮質傷害ラットにおける扁桃体での所見は、この Grace の仮説を内嗅皮質—扁桃体で支持していると解釈することもできます。すなわち、内嗅皮質から扁桃体へ投射するグルタミン酸ニューロンの機能低下により、扁桃体の DA 伝達が tonic には減退し、phasic には亢進するという状態です。Weinberger (1987) は、Pycock ら (1980) の前頭葉 DA ニューロン傷害モデルに基づいて、統合失調症では、前頭葉では低 DA 活性が、辺縁系では高 DA 活性が生じているのではないかという仮説を提唱したことがあります。本研究の所見は、低 DA 活性と高 DA 活性が、同じ部位 (扁桃体) で tonic- phasic に生じている可能性を示唆しているのかも知れません。

VI. 側頭-前頭葉 2 段階発症仮説

先に述べた MRI 所見を要約しますと、1) 側頭葉領域の変化は、統合失調型障害 (明らかな統合失調症状がない) にも存在する。2) 左側頭葉 (上側頭回と内側側頭葉構造) の体積減少は、統合失調症の思考障害、幻聴や陽性症状の重症度と相関する。そして、3) 統合失調症ではそれに加えて内側と背外側前頭葉の灰白質の体積減少が明らかに認められるが、統合失調型障害ではそれらは部分的で軽度であるということになります。

これらの所見に基づいて、発症過程をどのように説明するかですが、側頭葉の変化がさらに進展して、統合失調症の症状が発現するという考えもあり得ます。しかし、少なくとも内側側頭葉領域の体積の減少は、関心領域法では、統合失調型障害と統合失調症は同程度か、統合失調型障害の方が強いほどでした。したがって、この考えだけで発症を説明するのは難しいようです。

そこで、これらの所見に対する統一的な説明として、「側頭葉の変化は統合失調症への脆弱性に関連し、それに前頭葉の変化が加わると、側頭葉

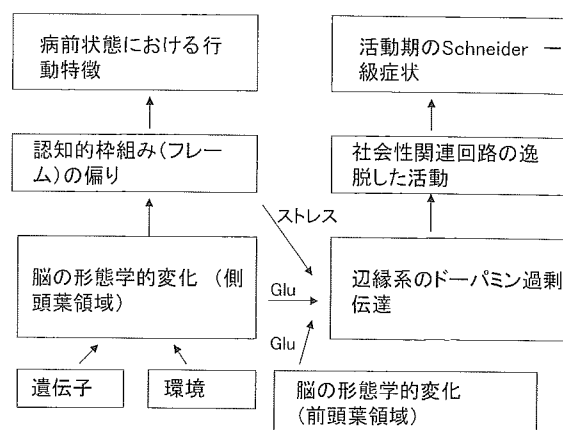


図3 側頭-前頭 2 段階発症仮説

Kurachi (2003) に Glu を追加した。Glu, グルタミン酸ニューロンの投射を示す。

機能障害が臨床的に顕在化し、統合失調症の症状が発現する」という考えが導かれました。これが側頭-前頭 2 段階発症仮説 (倉知, 2001; Kurachi ら, 2003) の骨子です。ただし、脆弱性に関連する部位 (側頭葉) の変化も固定的ではなく、進展していく可能性もあります。また、発病前から、下前頭回の一部には、SPM で示唆されるように軽度の変化が存在していた可能性もあります。

Siever (2002), Siever と Davis (2004) も最近、われわれと同様に統合失調症における前頭葉の変化を重視する考えを述べています。他方、ハーバード大学の Dickey ら (2002) は、逆に内側側頭葉構造の変化を重視しています。Dickey らは、統合失調型人格障害の内側側頭葉構造に変化がなかったことをその根拠にしているのですが、それは対象が地域募集被検者だったからかも知れません。

本仮説をさらに詳しく述べますと (図 3), 統合失調症患者では、おそらく病前から存在する主として内側側頭葉構造の変化によって、認知の枠組み (frame) に偏りが生じ、それが病前の行動特徴となって現れるのであろうと推定されます。このような内側側頭葉構造の変化が統合失調症への脆弱性を形成し、動物モデルからも支持されるように辺縁系の DA 過剰伝達を生じやすくしているようです。

認知の枠組みの偏りがあると、人とうまく合わせることができず、ストレスを感じやすくなるこ

とでしょう。思春期後期や成人前期にかけて、このようなストレスの蓄積や内側・背外側前頭葉の変化が加わることにより、扁桃体など辺縁系のDA過剰伝達が生じる。それにより、社会性関連回路 (sociality-related circuits) が変調をきたし、幻聴や自我障害などの統合失調症の症状が顕在化するのではないかという考えです。これは幻聴や自我障害を中心とする Schneider の一級症状の発現の説明モデルです。

いわゆる陰性症状については、これまでの画像研究からは、主として前頭葉の機能障害と関連するようです (鈴木, 1993)。したがって、側頭葉の変化が前もって存在しなくて、前頭葉の変化が思春期以降に生じた場合は、単純型統合失調症になると説明できます。実際に、Suzuki ら (投稿中) の研究では、単純型統合失調症では、統合失調症に比べて、前頭葉の変化がさらに著明でした。また、側頭葉の変化が軽度であれば、病前の行動変化も軽度である可能性があります。この考え方は、前頭葉の病変は、Crow (1980) の臨床記述的な意味での陰性症状を発現させるとともに、側頭葉の潜在的な変化を顕在化させるという点では、Jackson (1884) の本来的な陰性症状という役割も果たすこととなります。この点は、今後、さらに実証していく必要がありますが、これがほとんどの統合失調症で Crow のいう陰性症状と陽性症状がともに存在する理由かも知れません。

次に認知の枠組みと社会性関連回路について述べたいと思います。

Ⅶ. 統合失調症の認知の枠組みの障害

認知の枠組み (frame) とは、さまざまな情報を整理整頓し、秩序づける際に必要となるカテゴリ構成のことを指しています。脳はそれらを予め有しているか、それらを形成する仕組みを有していて、それによって、認知が成立すると考えられます。情報の自己組織化といってもよいでしょう (倉知, 1998)。既存の枠組みでは対応できない新奇な情報に対しては、新しい枠組みを形成するのが本来の脳のはたらきでしょうが、棚上げに

するという方法もあるかと思います。統合失調症では、この認知の枠組みの形成が、少なくとも健常者を基準にすれば、何らかの原因で偏っているようです。

統合失調症患者の認知神経心理学的機能の障害は、記憶、注意、および管理実行機能の障害とまとめることができます。その中で、もっとも一定した所見は、軽度の記憶障害であることが指摘されています。Wechsler 記憶尺度の日本語版を作成して検討した木場ら (1988) の結果でも、統合失調症患者群は、WAIS で測定された知的水準が保たれていても、とくに論理的記憶 (物語の記憶) が低下していました。山下ら (2002) や Matsui ら (2004) の検討でも、統合失調型障害と統合失調症はともに健常群に比べて、言語性記憶 (論理的記憶、単語記憶) で有意な減退がみられました。前頭葉機能と関連が深い管理実行機能は、統合失調症では健常者に比べて有意に減退していましたが、統合失調型障害の低下は比較的軽度でした。このように認知機能のプロファイルも形態学的所見とほぼ対応していました。

この統合失調症の記憶障害の主要因としては、記憶の組織化 (体制化, organization) の障害が以前から指摘されています。記憶の組織化というのは、素材をまとめ上げることの困難さです。まとめ上げるといっても、記憶から引き出す時の障害なのか、引き出しそのものがまとまっていないのか、そこはわかりません。この記憶の組織化の障害の脳内機構を検討したのが、野原君の学位論文です (Nohara ら, 2000)。これは日本精神神経学会の精神医学奨励賞を受賞しました (野原ら, 2001)。被検者にその論文に示したような20個の単語記憶課題をします。この中の semiblocked list では、例えば動物のカテゴリ (犬, 豚, 熊, 羊, キリン) が潜在的にあります。同じカテゴリは並ばないようにして提示されます。その再生では、健常者は、カテゴリごとに再生していく傾向がみられます。この記憶課題を遂行中の局所脳血流の変化をシングルフォトンエミッション CT (SPECT) で測定しました。

学生に説明するときには、従来のカリキュラムはこま切れで、関連する内容でも外科と内科別々

に講義していましたが、最近臓器別の統合カリキュラムが導入され、例えばある曜日は消化器系というようにまとまって提示されるようになりました。教育内容のカテゴリー化が進んだということなのでしょう。

それはそれとして、先ほどの課題で、同じカテゴリーのものが連続して再生される数はSCR (stimulus category repetition) として定量化できます。健常者ではこのSCRのスコアは高く、かつ左の下前頭回の局所脳血流の上昇と相関しました。しかし、統合失調症群ではSCRの値は低く、このような相関もみられませんでした。

言語情報の組織化は、語流暢性課題でも調べることができます。Sumiyoshiら(2001)がカテゴリーの意味構造を動物名の列挙の順序の解析から検討した結果、健常者では、家畜性と大きさの2つの次元が見られましたが、統合失調患者では、このような次元の存在は明らかではありませんでした。

もう1つ、日本で小島ら(1990, 1992)や松島ら(1998)の長年にわたる探索眼球運動の優れた研究があります。それによれば、反応的探索スコア (responsive search score, RSS) という、確認の質問をした後の5秒間の注視点の分布の数は、統合失調症についての良い指標であることが報告されています。これはかなり安定した指標ですので、その背景に脳の形態学的変化がある可能性もあります。そこでそのことを検討してみました (Tsunodaら、印刷中)。

対象は、統合失調症が26例、統合失調型障害が13例、合計39例です。横S字形に対するRSSと3-D MRIで撮像した脳形態との相関を、SPMで検討してみました。その結果、統合失調症におけるRSSの減退は、右半球の前頭眼野、頭頂眼野、および下前頭回の体積密度の減退と相関していました。

左半球の下前頭回領域は、前に述べましたように記憶の組織化、もう少し一般的にいえば、言語情報の組織的探索 (organizational search) に関連することが示唆されています。そのことから類推しますと、右の下前頭回領域は非言語性情報の組織的探索に関連する可能性があります。そう

だとすれば、RSSは非言語性情報の組織的探索を反映しているのかも知れません。視覚的な組織的探索とは、人間が物を見るときにほとんど無意識のうちにある程度組織的に対象を見ていくという意味です。検者から「他に違いはありませんか」と聞かれた時、健常者は、では確認しなければと、組織的に調べていく。しかし、患者では何らかの原因でそれが適切に行われず、RSSの得点、すなわち、注視点の分布が少なくなるのではないかとことです。これらのことから、情報の組織的探索、あるいは自己組織化の障害が統合失調症における認知機能の基本障害なのかもしれません。

VIII. 社会性の脳内機構：言語野との関係

社会性関連回路というのは、統合失調症の自我障害から導かれた考えですが、それについては後で述べることにして、まず、社会性に関する神経伝達物質についての当教室の研究を紹介したいと思います。

マウスのN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の発現を遺伝子操作で低く抑えられたマウスは社会的相互行動 (social interaction) が低下し、孤立的になることが報告されています (Mohnら, 1999)。NMDA受容体を非競合的に遮断するフェンサイクリジン (PCP) やMK-801投与動物でも社会的相互作用の低下することが、Sams-Dodd (1997) により報告されています。PCP投与動物は統合失調症の動物モデルとしてみなされていますが、NMDA受容体の遮断は、何らかの神経伝達物質を介して社会的相互行動の低下をもたらす可能性があります。そこに介在する神経伝達物質の第1候補として挙げてきたのが、アルギニン・バソプレッシン (arginine vasopressin) です。PCPはバソプレッシン伝達に影響を及ぼし、それが社会的行動に影響を与えるのではないかと仮説です。そこで、PCP慢性投与ラットの社会的相互行動とバソプレッシン受容体の変化を検討してみました。それが田仲君の学位論文です (Tanakaら, 2003)。

社会的相互行動の測定は、File (1980) と

Sams-Dodd (1995) の方法に基づくもので、縦横150×100cm、高さ40cmのオープン・フィールドに2匹のラットを放ちます。社会的関係を形成するための行動としては、嗅ぎ (sniffing)、追従 (following)、毛づくろい (grooming) 等があります。ラットに比較的少量のPCP (2 mg/kg)、あるいはMK-801 (0.13mg/kg) を2週間腹腔内投与しました。その後、社会的相互行動を視察法と自動解析の両方で測定しました。バソプレッシンに対する影響については、オートラジオグラフィでバソプレッシン受容体の密度を測定しました。

その結果、視察法でも自動解析でも、対照群に比べてPCP投与群やMK-801投与群では、社会的相互行動が低下していました。自動解析では、総移動距離 (locomotion) はPCP投与群のほうが増加していました。ただじっとしているというのではなくて、いろいろ動き回っていますが、接近・接触が少ないわけです。

アルギニン・バソプレッシンの拮抗物質 (antagonist) である [125-I] -linear AVPとバソプレッシン受容体との結合密度をオートラジオグラフィで測定した結果、PCP投与群では、外側中隔、分界条床核や視床下部などでバソプレッシン結合が減っていました。側坐核、扁桃体中心核や視床内側腹側核では減っていませんでした。この実験はこれから先を続ける予定ですが、新しい治療薬の開発という点からもこのような研究を進めることには意義があると思います。

さて、社会性関連回路 (sociality-related circuits) というのは何を指しているかを説明します。これは言語からの類推で説明するとよいかと思えます。Chomsky (1975) の「言語論」に、「人間は、正常な子供ならば、比較的わずかな期間、言語的環境に接するだけで、特定の訓練も受けずに言語を獲得する。そして、幼児は特定の規則やそれらを統括する原理のもつ複雑な構造を何の苦もなく使用して、自らの思考や感情を他人に伝え、新しい観念や微妙な知覚および判断までも他人に生じさせることができる」とあります。要するに、普通の家庭の言語的な環境というのは、もちろん豊富な家庭もありますが、そうでない家

表6 統合失調症の症候群分類

Crow(1980)	Liddle(1987)	Yuasaら(1995)
陰性症状	精神運動貧困症候群	精神運動貧困症候群
陽性症状	解体症候群	解体症候群
	現実歪曲症候群	他者化症候群
		妄想症候群

庭もあるでしょう。子供同士ではいろいろしゃべるにしても、そういう環境の中で母国語をちゃんと獲得していくのは非常に不思議だというのがChomskyの疑問であり、言語に関する生得的構造 (innate structure) というものが生まれたときから備わっているに違いないというのがChomskyの考えだと思います。Chomsky (1965) は別の「文法理論の諸相」の「言語理論と言語習得」というところで、そういう装置を言語習得装置 (language-acquisition device) と名づけています。潜在的な生得的な構造として、そういうものが備わっていて、経験の果たす役割は、すでに備わっている一般的な式型構造 (schematic structure) を実現し、さらに十分に分化させることなのであろうと述べております。

社会性の獲得についても言語と同じことが言えるのではないかと思われます。Chomskyにならって表現すれば社会性獲得装置 (sociality-acquisition device) が脳には備わっていて、母子関係等のいろいろな社会的な経験でそれらが開発されてきて、社会性が獲得されていくという考えです。

統合失調症の症候群分類は、Crow (1980) の2症候群から今はLiddle (1987) の3症候群分類が普及していますが、私たちは4症候群分類を提案しています (Yuasaら, 1995, 表6)。3症候群分類では、精神運動貧困、解体症候群、そして現実歪曲症候群 (reality distortion syndrome) に分けられます。4症候群分類では、その現実歪曲症候群が、他者化症候群 (alienation syndrome) と妄想症候群に分かれます。他者化症候群というのは幻聴と自我障害のことですが、ドイツ流の精神症候学に基づいた以前の教科書では、自我障害と妄想は明確に区別されていたと思います。妄想は確かに現実の歪曲ですが、幻聴や自我障害は、

患者の実際の体験ですので、現実歪曲ではありません。

他者化症候群は、Schneider の一級症状のうち妄想知覚を除いたものです。幻聴としては会話形式の幻聴や考想化声、自我障害としては考想伝播やさせられ体験、思考奪取、思考干渉があります。この中の考想伝播は、非常に大事だと思います。これは、PSE-9（現在症診察表、第9版、1974）の表現では、「自分の考えが同じ部屋にいない人にまで伝わっている」という体験です。患者は、時には、日本中や世界中に伝わっていると言います。この考想伝播は必ずしも適切に理解されていないように思われます。アメリカの Andreasen（1983）の陽性症状評価尺度（SAPS）を見ますと、考想化声があるので考想伝播が生じるというような書き方がされています。考想化声は自分の考えが大きな声で話されているのが聞こえてくる、だから、自分の考えが広く伝わっていると患者は解釈するという説明の仕方に偏っていると思います。ドイツ流の精神病理学でいえば、これは説明妄想になります。そうではなくて、考想伝播というのは、もっと直接的な体験です。これをそのように理解しないと、自我障害という概念は出てこないと思います。

さて、そのように直接的な体験として自我障害を理解したとしますと、その成り立ちをどのように考えていったらいいのでしょうか。患者は内部に生じていることをそのまま語っていると一応考えるとします。そうしますと、人間の脳内には自・他の枠組みの内的な縮図（representation）が存在することになると思います。それが健常者の場合は外部の自・他関係となって現われてくる。内部における自・他関係の障害が外部に客体化されたのが、統合失調症患者の自我障害と説明することができます。この内部における自・他関係を担う神経回路を、社会性関連回路と呼ぶことにしました。

では、そういう回路はどこにあるのでしょうか。Papez の回路（記憶回路）と並んで、Yakovlev（1948）の回路（情動回路）と言われているものがあります。情動回路は、扁桃核とこれに結合をもつ視床背内側核、前頭葉眼窩面、前部帯

状回からなる回路です（松元と小野、2002）。情動には喜怒哀楽があるといわれますが、これらは主として社会的な場面で生じ、情動の基本にあるのは、社会的感情（共感）だと思われます。言い換えれば、社会性は共感によって支えられているともいえるでしょう。そうしますと、Yakovlev の情動回路が社会性関連回路と重なり合うのではないのでしょうか。社会的コミュニケーションは、進化の過程では、まず、感情的コミュニケーションとして成立して、その後、言語によるコミュニケーションが発達してきたと思われます。言語記号によるコミュニケーションにより、社会的コミュニケーションをより広く実現することが可能となった。その背景には、連合野としての言語野の発達がありますが、それは、社会性関連領域（社会野）から進化してきたもののようです。神経心理学では、1874年に Wernicke により上側頭回が感覚性言語野として同定され、近年その領域、あるいはその近接領域（上側頭溝）が社会性（社会的認知）にも関連することが見出されつつあります（井上ら、2004；秋山と三村、2004）。これは進化の道筋を人間の立場から逆に辿っているともいえると思います。統合失調症の基本障害として、自我障害、あるいは自・他関係（社会性）の障害を想定する考えがあります。統合失調症の形態画像で、上側頭回（Wernicke 野）の体積減少がよくみられるのは、このように考えれば、その基本障害ともよく合うように思われます。さきほど、社会性の獲得を言語の獲得過程からの類推で説明しましたが、両者には、それ以上の深い関連があるように思われます。

このように、人間の脳内には社会性関連回路というのが存在して、それが人間関係成立の基盤となっているのではないのでしょうか。内部において培われた自・他関係の縮図が、外部における自・他関係となって現れる。このような二重の機構が、個人と社会との共存を図る脳の仕組みのようです。それにより、自己の人間としての尊重は、他の人間への尊重、そして社会への貢献を通じて実現されるようになっているのだと思います。

IX. 2 段階仮説の検証

統合失調型（人格）障害と統合失調症ではともに、内側側頭葉領域の変化が存在し、統合失調症では、これに前頭葉の変化が加わっているということについては前に述べた通りです。この点についての当教室の結果（倉知，2001）は，Siever（2002）の見解を支持しています。

臨床的には、統合失調症の病前性格として、統合失調型（人格）障害、あるいはその傾向のみられることがあり、これは脆弱性を表していると考えられます。このような脆弱性のある人に何らかの変化が加わって、統合失調症が発症すると考えることができるでしょう。そうしますと、統合失調型（人格）障害と統合失調症という2群間に見られた横断的な比較の結果が、縦断的に同じ人に起こっている可能性があります。そこから、2段階仮説が導かれました。

2段階仮説の基本的特徴は、①縦断的な変化を推定していること、②陰性症状と陽性症状との間に、Jacksonの考えを援用していることにあります。これは仮説ですので、今後、検証していく作業が必要です。①まず、個々の症例について、発症前からの縦断的な経過観察が必要です。もし、この仮説が正しければ、いわゆる前駆期の比較的短期間に前頭葉を中心とする脳の形態学的変化が進行していることとなります。これについては、まだ、予備的な段階で、2段階仮説を支持する症例もありますが（倉知ら，2004）、もう少し症例を集めていけば、はっきりしてくると思います。②また、統合失調症の症状は、個別の脳領域というよりも側頭葉の形態学的変化に前頭葉の変化がどの程度加わっているかに関連するという可能性が示唆されます。側頭葉障害に前頭葉障害が加わることで、辺縁系DA伝達がどのように変化することも検討する必要があります。その他、病前の認知の枠組みとその脳内機構、そして社会性関連回路についても検討することが必要です。

近年のPantelisら（2003）の報告では、統合失調症に移行した超高危険者では、移行しなかった群に比べて、発病前の撮像時に側頭葉領域だけで

なく前部帯状回の体積減少も認められたとのことです。その対象者では、平均6ヵ月後に統合失調症が顕在化していますので、本仮説に基づけば、初回の受診時にすでに病前状態と統合失調症との中間的状态にあったのかもしれませんが。言い換えれば、統合失調症の症状顕在化の数ヵ月前から脳の形態学的変化が進行している可能性があります。もし、そうだとすれば、非特異的症状が出現している時期に、形態画像等の方法で、早期に診断し、早期治療を開始することがきわめて重要になると思います。

ま と め

主として統合失調型障害と統合失調症における脳形態の変化から導かれた統合失調症の側頭-前頭2段階発症仮説について述べました。この仮説は、当初、2段階発症（フレーム・ドーパミン）仮説（倉知，1994；Kurachi，1996）として表明したものを、その後の3-D MRIの所見と合わせて、側頭-前頭2段階発症仮説（倉知，2001；Kurachi，2003）としてまとめたものです。この2段階仮説は、初期と後期神経発達障害を含み、神経発達・成熟障害仮説の1つと位置づけられます。

今後の課題としては、1）前駆期からの縦断的な研究を進めることが必要です。そのためにも、メルボルン大学のグループが行っているように青年期精神障害早期診断・早期治療外来（センター）を立ち上げていくとよいと考えています。2）客観的な補助診断法を開発し、それによって早期診断を可能にすることが望めます。その方法としては、MRIを用いた形態画像に加えて、探索眼球運動などの認知機能検査を併用するのがよいと思われます。3）前駆期に脳の形態学的変化が進行している可能性が高いことから、このような形態学的変化を治療し得る薬剤の開発が重要と思われます。これが開発できれば顕在発症を予防することが実現します。現在、使用できる薬物としては、非定型抗精神病薬も1つの候補だと思えますし、認知リハビリテーションや適切なカウンセリングの開発も大事だと思えます。4）社会的認知・行動の神経機構と神経伝達物質を同定し

ていく臨床的・基礎的研究も、統合失調症の解明につながると考えられます。5) 統合失調症の遺伝子解析の際には、表現型として統合失調型障害も対象にすることで、解明がさらに進展するようになると考えられます。当教室でも、今後、これらの研究を進めていく予定です。

以上です。どうぞご静聴ありがとうございました。

追記：本論文は、第2回 Schizophrenia 研究会で講演した内容に基づいているが、その後に公表された論文も引用した。引用文献については、右記の論文を参照されたい。

文 献

- 1) Kurachi, M.: Pathogenesis of schizophrenia: part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 57: 3-8, 2003.
- 2) Kurachi, M.: Pathogenesis of schizophrenia: part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 57: 9-15, 2003.
- 3) 倉知正佳, 鈴木道雄, 川崎康弘ほか: 統合失調症の脳形態の変化と神経発達障害仮説. *脳と精神の医学*, 15: 427-434, 2004.



Volume reduction of the right anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder

Michio Suzuki^{a,*}, Shi-Yu Zhou^a, Hirofumi Hagino^a, Tsutomu Takahashi^a,
Yasuhiro Kawasaki^a, Shigeru Nohara^a, Ikiko Yamashita^a, Mie Matsui^b, Hikaru Seto^c,
Masayoshi Kurachi^a

^aDepartment of Neuropsychiatry, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

^bDepartment of Psychology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

^cDepartment of Radiology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

Received 5 May 2003; received in revised form 6 January 2004; accepted 15 January 2004

Abstract

We have previously reported bilateral volume reductions in the anterior limb of the internal capsule (ALIC) in patients with schizophrenia. The purpose of this study was to extend the volumetric measurements of ALIC to subjects with schizotypal features to explore the neurobiology underlying schizophrenia-spectrum disorders in view of the fronto-thalamic connectivity. Three-dimensional magnetic resonance images were acquired from 24 patients with schizotypal disorder (ICD-10) and 47 healthy volunteers matched for age, gender, handedness, and parental education. Volumetric analyses of the ALIC and anterior parts of the caudate and lentiform nuclei were conducted using consecutive 1-mm thick coronal slices rostral to the anterior commissure. Compared with the comparison subjects, the schizotypal patients had significantly decreased volume in the right ALIC, but there was no significant group difference in the left ALIC volume. Volumes of the anterior part of the caudate or lentiform nucleus did not differ between groups. Volume deficit confined to the right ALIC suggests that limited involvement of the fronto-thalamic connectivity may have some relevance to the sparing of schizotypal patients from the development of overt psychosis.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Schizotypal disorder; Magnetic resonance imaging; Anterior limb of internal capsule; Volumetry; Fronto-thalamic connectivity

1. Introduction

Subjects with schizotypal features diagnosed as schizotypal disorder in ICD-10 (World Health

Organization, 1993) or schizotypal personality disorder in DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) share a broad range of similarities with patients with schizophrenia in terms of genetics (Kendler et al., 1993; Siever et al., 1990) as well as neurobiology (Salisbury et al., 1996; Siever et al., 1993; Volgamier et al., 2000). They are suggested to constitute a prototypic disorder for the

*Corresponding author. Tel.: +81-764-34-7321; fax: +81-764-34-5030.

E-mail address: suzukim@ms.toyama-mpu.ac.jp (M. Suzuki).

schizophrenia spectrum (Siever et al., 2002). Clinical symptoms of schizotypal disorder are characterized by 'eccentric behavior and anomalies of thinking and affect which resemble those seen in schizophrenia' (ICD-10) but are differentiated by the lack of overt and sustained psychosis or severe functional deterioration. Schizotypal disorder and schizophrenia may have a common neurobiological basis for vulnerability factors as part of the schizophrenia spectrum. In turn, differences between schizotypal disorder and schizophrenia may account for the sparing of schizotypal patients from the development of prominent psychosis. Clarifying the similarities and differences in the neurobiology between these two disorders has significant implications for a better understanding of the pathogenesis of schizophrenia.

In contrast to the large number of morphological brain-imaging studies in schizophrenia (Pearlson and Marsh, 1999; Shenton et al., 2001), there is a relatively small but growing body of literature that examined brain morphology in patients with schizotypal personality disorder or schizotypal disorder. Schizotypal subjects have been reported to show structural abnormalities in the brain similar to, but generally less severe than, those observed in schizophrenia patients, and sparing some brain regions (Dickey et al., 2002a; Siever et al., 2002). The abnormalities reported include larger cerebrospinal fluid volume (Dickey et al., 2000), enlarged ventricles (Siever et al., 1995; Buchsbaum et al., 1997b; Kurokawa et al., 2000), volume decrease in the superior temporal gyrus (Dickey et al., 1999, 2002b) and other temporal regions (Downhill et al., 2001), volume decrease in the thalamus (Hazlett et al., 1999; Byne et al., 2001) and basal ganglia (Shihabuddin et al., 2001; Levitt et al., 2002), shape and size differences in the corpus callosum (Downhill et al., 2000), greater incidence of large cavum septi pellucidi (Kwon et al., 1998), and asymmetry anomaly in the parahippocampal gyrus (Dickey et al., 1999) and anterior cingulate gyrus (Takahashi et al., 2002b). However, further studies are necessary to elucidate which brain regions are affected or spared in schizotypal subjects.

All the afferent and efferent fibers linking the cerebral cortex to the subcortical structures pass

through the internal capsule (Parent, 1996). The anterior limb of the internal capsule (ALIC) contains the anterior thalamic peduncle, which connects the dorsomedial and anterior thalamic nuclei with the prefrontal cortex and the cingulate gyrus (Parent, 1996; Nieuwenhuys et al., 1988). Although less attention has been directed to the cerebral white matter in schizophrenia research, the ALIC may be significantly implicated in the pathophysiology of schizophrenia. Abnormal connectivity between different brain regions, such as the fronto-temporal, prefronto-thalamo-cerebellar or prefronto-striato-thalamic connectivity, has been hypothesized to explain some of the cardinal features of schizophrenia (Friston and Frith, 1995; Andreasen et al., 1998; Carlsson, 1988). Volume reduction in the white matter of the ALIC may be an anatomical substrate for the hypothesized disruption in fronto-thalamic connectivity in schizophrenia.

A few recent studies applying voxel-based analyses of structural MRI have demonstrated abnormalities in the internal capsule, especially its anterior limb, or their relation to the psychopathology in patients with schizophrenia (Andreasen et al., 1994; Paillère-Martinot et al., 2001; Sigmondsson et al., 2001; Suzuki et al., 2002; Velakoulis et al., 2002). A diffusion-weighted MRI study has shown decreased diffusion anisotropy in the internal capsule in schizophrenia (Buchsbaum et al., 1998). In our previous study (Zhou et al., 2003), we have demonstrated direct evidence of volume deficits in the ALIC in schizophrenia employing both volumetric region of interest (ROI) analysis and voxel-based morphometry. The schizophrenia patients had significantly decreased volumes in the bilateral ALIC compared with the healthy comparison subjects. It is of interest to know the volume changes of the ALIC in schizotypal disorder since the differential involvement of the frontal lobe or frontal lobe-related structures has been suggested to underlie the differences in phenomenology between schizophrenia and schizotypal disorder or schizotypal personality disorder (Siever et al., 2002; Kurachi, 2003a,b). To our knowledge, however, no volumetric study of the ALIC in schizotypal subjects has ever been reported.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of patients with schizotypal disorder and healthy comparison subjects

	Schizotypal disorder patients (<i>N</i> =24)	Healthy comparison subjects (<i>N</i> =47)	Analysis	
	<i>N</i>	<i>N</i>	χ^2	<i>P</i>
Male/Female	13/11	25/22	0.01	0.94
	Mean \pm S.D.	Mean \pm S.D.	<i>t</i>	<i>P</i>
Age (years)	24.9 \pm 5.3 (range, 18–37)	25.1 \pm 5.9 (range, 18–38)	0.10	0.92
Height (cm)	163.5 \pm 9.8	166.6 \pm 7.7	1.45	0.15
Weight (kg)	58.7 \pm 10.3	58.1 \pm 9.2	0.25	0.81
Education (years)	13.3 \pm 1.9	15.8 \pm 2.4	4.49	<0.01
Parental education (years)	12.2 \pm 2.1	12.3 \pm 2.3	0.20	0.84
Drug dose (mg/day, haloperidol equivalent)	3.8 \pm 4.4	–		
Duration of medication (years)	1.6 \pm 2.1	–		
Total SAPS score	14.9 \pm 10.3	–		
Total SANS score	43.7 \pm 25.5	–		
Total BPRS score ^a	39.1 \pm 11.3	–		

SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale.

^a Data were missing for three patients.

In the present study, we extended the volumetric measurements of the ALIC and surrounding structures using three-dimensional magnetic resonance imaging (MRI) to patients with schizotypal disorder of ICD-10. The aims of the present study were to determine if volume changes of the ALIC are present in schizotypal patients as was seen in the patients with schizophrenia, and to add some neurobiological evidence for the vulnerability to and/or protective factors against overt psychosis. We hypothesized that schizotypal patients would show no significant structural deficits or, if present, less severe abnormality in the ALIC compared with schizophrenia patients.

2. Methods

2.1. Subjects

Demographic and clinical data of the subjects are presented in Table 1. Twenty-four right-handed patients with schizotypal disorder who met ICD-10 Diagnostic Criteria for Research (World Health Organization, 1993) were included in this study. The patients were recruited from among the subjects who visited the clinics of the Department of

Neuropsychiatry, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital manifesting schizotypal features with distress or associated problems in their lives and needed to receive consistent clinical follow-up to prevent serious psychotic problems or development of schizophrenia. Candidates who had fulfilled the ICD-10 criteria for schizophrenia during the follow-up period were excluded. None of the 24 patients has developed overt schizophrenia to date (mean follow-up period after MRI scanning = 2.6 years, S.D. = 1.3). All available clinical information and data were obtained from a detailed review of the clinical records and structured interviews performed by psychiatrists using the Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) including the chapter of premorbid or intermorbid personality (Andreasen et al., 1992). Subjects were diagnosed by a consensus of at least two experienced psychiatrists based on these data. Nineteen patients were outpatients, and the other five patients underwent closer clinical and medical examinations including MRI during short-term admission. At the time of MRI scanning, 22 of the 24 patients were treated with low doses of antipsychotics; nine patients were treated with typical neuroleptics and 13 patients were

receiving atypical neuroleptics. The remaining two patients were neuroleptic-naïve. All patients were physically healthy, and none had a history of head trauma, neurological illness, serious medical or surgical illness, or substance abuse disorder. Clinical symptoms were rated within 1 month of scanning using the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1983), the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS; Andreasen, 1984), and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall and Gorham, 1962).

Control subjects consisted of 47 right-handed healthy volunteers recruited from among the community, hospital staff, and medical and pharmaceutical students. They were interviewed by psychiatrists using a questionnaire concerning their family and past histories, and present illness. Subjects were excluded if they had a history of psychiatric illness, head trauma, neurological illness, serious medical or surgical illness, or substance abuse disorder. They were also screened for history of psychiatric disorders in their first-degree relatives. All control subjects were given the Minnesota Multiphasic Personality Inventory, and subjects were excluded if they had abnormal profiles with any T-score exceeding 70. There were no significant between-group differences in age, sex, or height. Although the comparison subjects had a significantly higher level of educational achievement than the patients, parental education did not differ between the groups.

After a complete description of the study to the subjects, written informed consent was obtained. This study was approved by the Committee on Medical Ethics of Toyama Medical and Pharmaceutical University.

2.2. *Magnetic resonance image acquisition*

Magnetic resonance images were acquired on a Magnetom Vision (Siemens Medical system, Inc., Erlangen, Germany) operating at 1.5 T with a three-dimensional gradient-echo sequence FLASH (Fast Low-Angle Shots) yielding 160–180 contiguous 1-mm T_1 -weighted slices in the sagittal plane. Imaging parameters were as follows: repetition time (TR)=24 ms, echo time (TE)=5 ms, flip

angle=40°, field of view=256 mm, and matrix size=256×256 pixels. The voxel size was 1×1×1 mm. Magnetic field inhomogeneity in our scanner was monitored with weekly phantom scanning and daily basic quality control, and remained stable over the MR acquisition time for this study.

2.3. *Magnetic resonance image processing*

The images were transferred to a Unix workstation (Silicon Graphics, Inc., Mountain View, CA, USA). The data were coded randomly and processed with the software package Dr. View 5.0 (Asahi Kasei Joho System Co., Ltd., Tokyo, Japan). Details of the image processing have been described elsewhere (Takahashi et al., 2002a; Zhou et al., 2003). Briefly, brain images were realigned in three dimensions to standardize the differences in head tilt during image acquisition. Standardized scans were then reconstructed into entire contiguous coronal images, with a 1-mm thickness, perpendicular to the anterior commissure–posterior commissure (AC–PC) line. Prior to volumetric analysis, masks were semi-automatically created to demarcate the outer extent of the intracranial contents, with the scalp and neck tissue removed. Minimal manual editing of the masks was required. The whole cerebrum was separated from the brainstem and cerebellum by manual editing on each coronal slice. The brainstem was removed by the plane parallel to the AC–PC plane and passing through the sulcus pontinus superior. Then, according to the Alpert algorithm (Alpert et al., 1996), the signal-intensity histogram distributions from the T_1 -weighted images across the whole cerebrum were used to segment the voxels semi-automatically into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid (CSF). The histogram of gray levels was computed and used to select the minimal intensity point between the gray matter and CSF peaks (lower intensity threshold) and between the gray and white matter peaks (upper intensity threshold). First, CSF was separated from cerebral tissue by the lower intensity threshold, and the resulting tissue compartment was then segmented into gray and white matter compartments by the upper intensity threshold. This segmentation was

used as a basis for operator outlining of the regions of interest, as described below.

2.4. Volumetric analyses

2.4.1. Regions of interest

The regions of interest (ROI) were the ALIC, the anterior part of the caudate nucleus, and the anterior part of the lentiform nucleus (putamen plus globus pallidus). Protocols for demarcation and volumetry of the ROIs were identical to those described in the previous study (Zhou et al., 2003). The delineations of the ALIC, caudate, and lentiform nuclei in a representative subject are presented in Fig. 1. Volumetric measurements were made in consecutive 1-mm coronal slices (voxel = $1 \times 1 \times 1$ mm), from anterior to posterior, ending posteriorly with the plane through the center of the anterior commissure, since this slice corresponds to the genu of the internal capsule. The right and left sides of each region were measured separately. For the caudate nucleus, the most anterior coronal slice was defined by the appearance of the caudate head identified with cross-reference in three-dimensional orientation. Outlining of the caudate was performed by surrounding the segmented gray matter. The nucleus accumbens was included in the caudate ROI. For both the ALIC and lentiform nucleus, the measurements were started from the slice in which the internal capsule began to appear and the caudate and the putamen could be reliably delineated separately. The demarcation of the lentiform nucleus was performed primarily on the basis of segmented gray matter, but it was necessary to delineate the dorsomedial and ventral boundaries manually to separate it from the internal capsule and from the substantia innominata and/or the anterior commissure. The subcommissural part of the globus pallidus was excluded from the ROI. The ALIC was demarcated primarily on the basis of segmented white matter. The dorsal and ventral boundaries of the ALIC were arbitrarily determined in each slice. The dorsal boundary of the ALIC was determined by the straight line linking the most dorsal point of the lateral edge of the caudate to the most dorsal point of the medial edge of the lentiform nucleus. Conversely, the ventral boundary was determined

by the line drawn between the most ventral point of the lateral edge of the caudate and the most ventral point of the medial edge of the lentiform nucleus.

All ROI measurements were performed by one rater (SY.Z.) without knowledge of subjects' identity, age, gender, and diagnosis. Intrarater reliability was established by rating all ROIs of five subjects randomly sampled from the whole subjects. The intrarater ICCs for volumes obtained by the same rater on two occasions were above 0.98 for all ROIs. Interrater reliability was also established by rating five subjects independently by two raters (SY.Z. and M.S.). The interrater ICCs were higher than 0.94 for all ROIs.

2.4.2. Intracranial volume measurements

Intracranial volume (ICV) was measured to correct for differences in head size. Before measurement of ICV, the 1-mm-thick coronal slices, which had been corrected for head tilt, were reformatted into consecutive 5-mm thick sagittal slices with each voxel as $1 \times 1 \times 5$ mm. The intracranial cavity was manually traced in each sagittal slice, using anatomical landmarks according to a study by Eritaia et al. (2000). The ICV was calculated by summing the measured volumes of all slices.

2.5. Statistical analysis

Statistical differences in the regional volume measures were analyzed with repeated measures multivariate analysis of covariance with ICV and age as covariates (MANCOVA) for each region, with diagnostic group (patients, control subjects) and gender (male, female) as between-subject factors, and hemisphere (right, left) as a within-subject factor. For the comparison of the ICV, only age was treated as a covariate. Post hoc Tukey's honestly significant difference tests modified for unequal sample sizes (Spjotvoll and Stoline, 1973) were employed to follow up the significant main effects or interactions yielded by these analyses. For demographic dichotomous variables, chi-square analysis was used. For demographic continuous variables, an independent sample *t*-test was

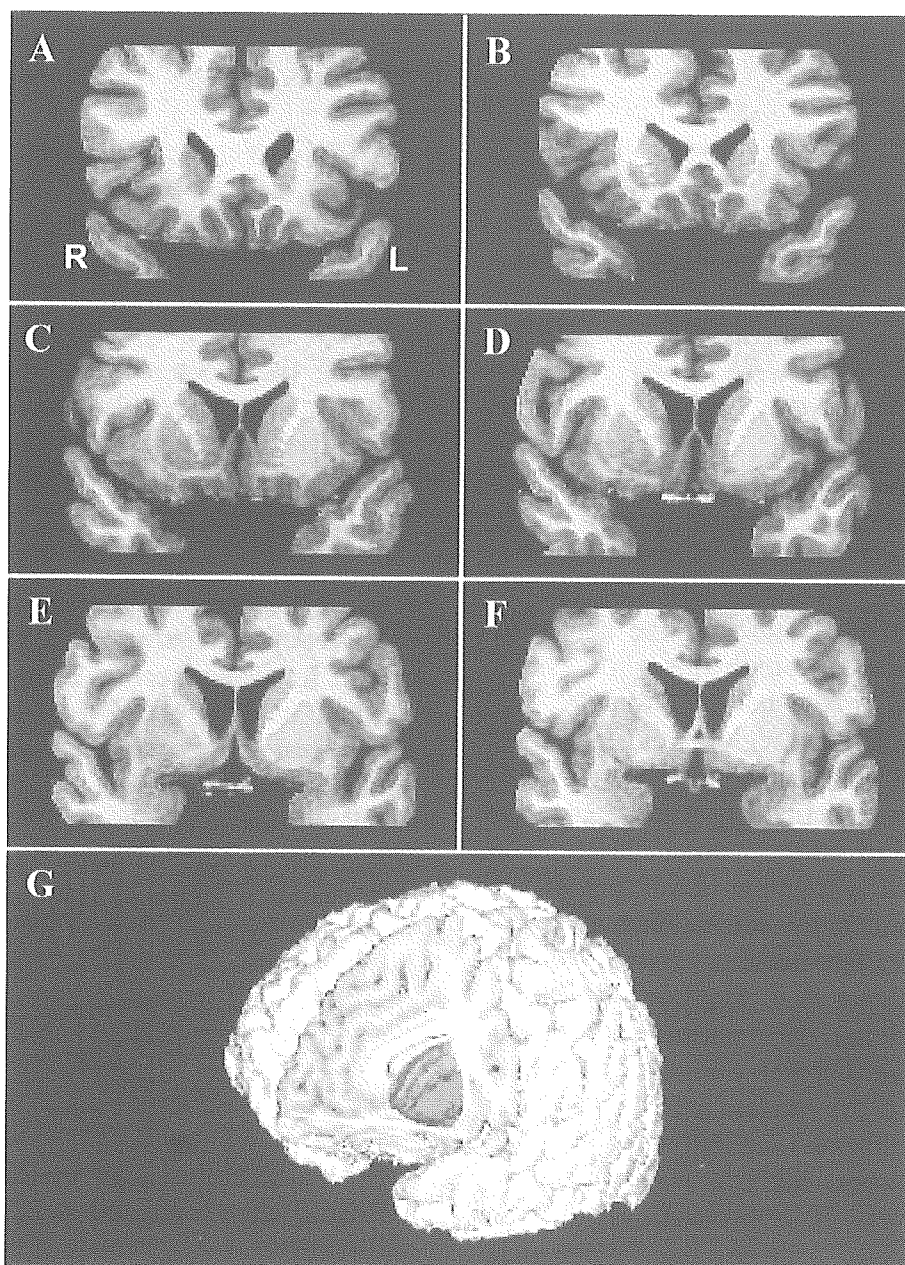


Fig. 1. Regions of interest measured. Sample of coronal slices (panels a–f) shows the delineations of the left anterior limb of the internal capsule (red), caudate nucleus (blue) and lentiform nucleus (green). The three-dimensional reconstructed image of these three ROIs is presented in panel G.

used. Partial correlation coefficients controlling for age and ICV were calculated for the correlational analyses among the ROI volumes. Nonparametric Spearman's rank order tests were used to detect correlations between the ROI volumes and clinical data, because of the non-normal distributions of clinical data.

To examine the effects of antipsychotic drug classes on morphology of the subcortical structures, the volume of each ROI was compared between patients treated with typical and atypical neuroleptics. MANCOVA with ICV and age as covariates was employed for each region, with antipsychotic class (typical, atypical) and gender

Table 2
Volumes of the regions of interest in patients with schizotypal disorder and healthy comparison subjects

Region of interest	Volume (ml, Mean \pm S.D.)				MANCOVA		
	Schizotypal patients ($N=24$)		Comparison subjects ($N=47$)		Diagnosis effect ^a		
	Male ($N=13$)	Female ($N=11$)	Male ($N=25$)	Female ($N=22$)	F	d.f.	P
Intracranial volume (ICV)	1538 \pm 110	1451 \pm 146	1589 \pm 100	1407 \pm 92	0.01	1, 66	0.889 ^b
Anterior limb of internal capsule					4.18	1, 65	0.044 ^c
Right	1.56 \pm 0.22	1.43 \pm 0.13	1.77 \pm 0.33	1.54 \pm 0.27			
Left	1.40 \pm 0.24	1.40 \pm 0.25	1.58 \pm 0.29	1.38 \pm 0.24			
Caudate nucleus					0.19	1, 65	0.660 ^c
Right	3.25 \pm 0.54	3.17 \pm 0.67	3.37 \pm 0.41	3.09 \pm 0.40			
Left	3.48 \pm 0.59	3.37 \pm 0.58	3.72 \pm 0.36	3.29 \pm 0.43			
Lentiform nucleus					0.07	1, 65	0.784 ^c
Right	2.84 \pm 0.39	2.66 \pm 0.45	2.94 \pm 0.54	2.64 \pm 0.29			
Left	2.74 \pm 0.38	2.71 \pm 0.35	2.91 \pm 0.52	2.54 \pm 0.35			

^a For other main effects and interactions, and the results of post hoc tests, see the text.

^b Age was used as a covariate.

^c Age and intracranial volume were used as covariates.

as between-subject factors, and hemisphere as a within-subject factor.

In all analyses, statistical significance was defined as $P < 0.05$ (two-tailed).

3. Results

3.1. Volumes of ROI

Volumes of the intracranial cavity, the ALIC, the caudate and lentiform nuclei in each group are presented in Table 2.

There was no significant difference in the ICV between the patients and the control subjects (main effect of diagnosis in ANCOVA: $F=0.02$, d.f. = 1, 66, $P=0.889$). MANCOVA for the ALIC with ICV and age as covariates showed significant main effects of diagnosis ($F=4.18$, d.f. = 1, 65, $P=0.044$) and hemisphere ($F=17.87$, d.f. = 1, 67, $P < 0.001$), but there was no significant main effect of gender or an interaction among the factors. The patients with schizotypal disorder had a significantly smaller ALIC than the control subjects in the right hemisphere (post hoc test, $P=0.014$) but not in the left hemisphere (post hoc test, $P=0.471$) (Fig. 2). The ALIC volume was larger on the right hemisphere than on the left hemisphere in the control group (post hoc test, $P < 0.001$) but not in the patient group (post hoc test, $P=0.296$).

In MANCOVA for the caudate nucleus (caudate ROI included the nucleus accumbens), there was no significant main effect of diagnosis or gender, although the main effect of hemisphere was significant ($F=41.40$, d.f. = 1, 67, $P < 0.001$). There was no significant interaction. The caudate volume was larger on the left hemisphere than on the right hemisphere (post hoc test, $P < 0.001$). MANCOVA for the lentiform nucleus revealed no significant main effect or interaction.

There was no significant between-group difference in the number of slices used to measure the volumes of the ALIC or lentiform nucleus. However, the number of measured slices for the caudate nucleus in the patients was significantly less than that of the comparison subjects (ANCOVA revealed a significant main effect of diagnosis: $F=10.65$, d.f. = 1, 65, $P=0.002$).

3.2. Correlation among volumes of ROI

In the control subjects, the volume of the ALIC was positively and significantly correlated with that of the caudate nucleus (partial correlation coefficient $r=0.42$, $P=0.004$ on the left and $r=0.36$, $P=0.014$ on the right, respectively) and that of the lentiform nucleus ($r=0.58$, $P < 0.001$ on the left and $r=0.74$, $P < 0.001$ on the right, respectively). Also, in the patients, significant positive

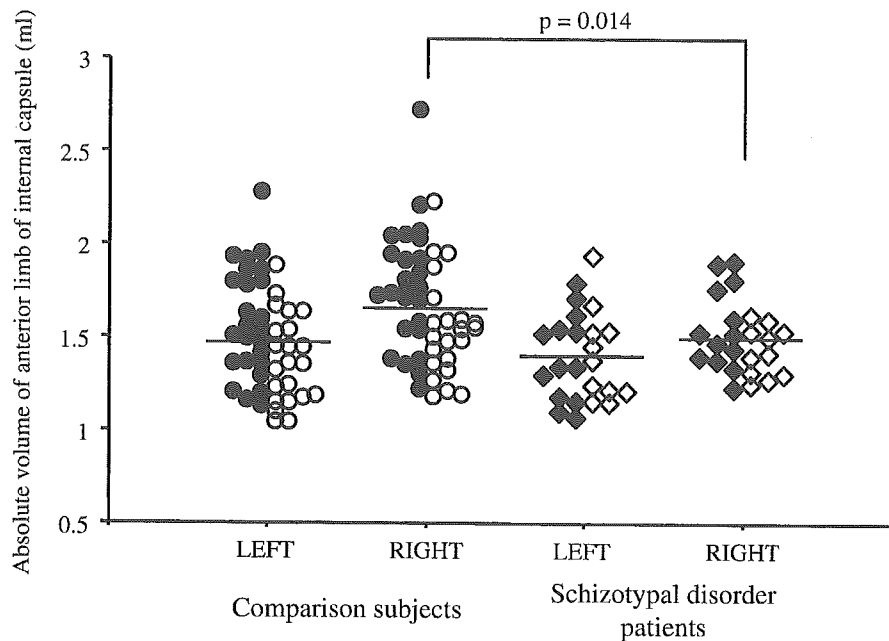


Fig. 2. Absolute volumes of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder and healthy comparison subjects. Age and intracranial volume were treated as covariates in statistical analysis (see the text). Black circles and diamonds denote values for male subjects. Open circles and diamonds indicate those for female subjects. The mean for each group is also shown.

correlations were found between ALIC volume and lentiform nucleus volume ($r=0.43$, $P=0.043$ on the left and $r=0.65$, $P=0.001$ on the right, respectively). The correlation between ALIC volume and the caudate volume was positive but not significant in the patients ($r=0.20$, $P=0.34$ on the left and $r=0.30$, $P=0.16$ on the right, respectively). None of the volumes of the ROIs were significantly correlated with age at onset, duration of illness, daily medication dosage or duration of medication in the patients.

3.3. Effects of antipsychotic classes on volumes of ROIs

MANCOVA did not reveal a significant main effect of antipsychotic class on any of the ROI volumes. In MANCOVA for the caudate nucleus, the main effect of hemisphere was significant ($F=14.43$, $d.f.=1$, 18 , $P=0.001$): the left caudate volume was larger than the right (post hoc test, $P=0.001$), consistent with the results in the whole group of subjects. In MANCOVA for the lentiform nucleus, the interaction between antipsychotic

class and hemisphere was significant ($F=5.50$, $d.f.=1$, 18 , $P=0.030$); however, post hoc comparison did not show statistically significant differences.

4. Discussion

This study is the first to examine the volume of the ALIC using MRI in patients with schizotypal disorder. The volume of the right ALIC in schizotypal patients was significantly smaller than that in control subjects, but there was no significant group difference in the ALIC volume of the left hemisphere. The volume of the anterior caudate nucleus or anterior lentiform nucleus did not differ between the schizotypal patients and the controls.

First it should be addressed that the present study may not be completely framed for direct comparisons with several previous studies demonstrated morphological deviations in subjects with schizotypal personality disorder because of subtle but distinct differences in the diagnostic categories between ICD-10 and DSM-IV. Schizotypal personality disorder as defined in DSM-IV is an enduring

pattern of inner experience and behavior, which begins by early adulthood, and is included in the cluster A personality disorders (American Psychiatric Association, 1994). In ICD-10, however, schizotypal disorder is not classified as a personality disorder, but is placed with schizophrenia with in view of the fact that this condition may begin in adult life, after the time when personality has developed fully (Gelder et al., 2001). In addition to the items for schizotypal personality disorder, the criteria for schizotypal disorder include occasional transient quasi-psychotic episodes usually occurring without external provocation (World Health Organization, 1993). These differences may lead to inclusion of broader-ranged and possibly more severely ill subjects into the ICD-10 category. They may also increase the likelihood that schizotypal disorder includes prodromal or prepsychotic schizophrenia. However, prior to the onset of overt and sustained psychosis, it is not possible at present to reliably predict whether or not the patient will later develop schizophrenia. We adopted the ICD-10 criteria since they were more suitable for the purpose of collecting and examining subjects among the clinical population who manifested schizotypal features with distress and needed consistent clinical follow-up irrespective of when their symptoms began.

With regard to symptom severity, the clinic-based schizotypal subjects are considered to have more serious symptoms than individuals recruited from the community (Dickey et al., 2002a). The mean total BPRS score of the present subjects with schizotypal disorder was 39.1 (S.D. = 11.3), which is comparable to those (mean = 37.4, S.D. = 5.7; mean = 37.5, S.D. = 6.2) in two previous MRI studies in mostly neuroleptic-free clinic-based subjects with schizotypal personality disorder (Buchsbau et al., 1997a; Hazlett et al., 1999). However, since most of the schizotypal subjects in the present study were examined under neuroleptic medication, they should be considered as more severely ill than the subjects in the previous studies.

The results of the present study indicated that the volume deficit of the ALIC in the schizotypal disorder patients was confined to the right hemi-

sphere. This finding is congruent with our prediction that the morphological abnormality of the ALIC in schizotypal disorder would be less severe than those in schizophrenia, when compared to the bilateral volume reductions that we previously found in patients with schizophrenia (Zhou et al., 2003). The prefrontal cortex is considered to play a key role in cognitive processes by virtue of its connectivity (Fuster, 1997). It has afferent and efferent connections to all other cortical regions and to many subcortical regions including the thalamus. Dysfunction of the prefrontal cortex, as well as failure of fronto-thalamic connectivity, has been posited for deficits in working memory and executive functions in schizophrenia (Goldman-Rakic and Selemon, 1997; Katz et al., 1996). Complex deficits in sensory and perceptual processing in schizophrenia also suggest disturbances in frontal and temporal lobe linkages with the thalamus (Jones, 1997). Furthermore, the fundamental cognitive deficit in schizophrenia, which can account for its broad diversity of symptoms, has been proposed to be a disruption in the circuitry linking nodes located in the prefrontal regions, thalamic nuclei, and cerebellum (Andreasen et al., 1996, 1998). The present results suggesting a limited disruption in fronto-thalamic connectivity in schizotypal disorder may, at least in part, explain its attenuated symptomatology and cognitive deficits relative to schizophrenia.

Another aspect of the present findings is that asymmetric volume loss of the ALIC lateralized to the right hemisphere may have significant implications. There has been evidence suggesting that structural abnormalities in the left hemisphere are more severe in schizophrenia, and hypotheses of a predominantly left-sided pathophysiology of schizophrenia have been proposed (Crow et al., 1989; Flaum et al., 1995; Petty, 1999). In accordance with these hypotheses, we previously found volume reductions in the ALIC to be bilateral but more severe in the left hemisphere than in the right in schizophrenia patients (Zhou et al., 2003). Sparing of the fronto-thalamic connectivity in the dominant hemisphere may be relevant to the fact that patients with schizotypal disorder do not manifest the full-blown schizophrenic syndrome in language and thought. The fiber tracts of the

internal capsule are reported to show an age-related increase in density during late childhood and adolescence (Paus et al., 1999). It is suggested that the disturbance of structural maturation of neural pathways which causes the abnormal asymmetry in the white matter of the ALIC may occur in subjects with schizotypal disorder during the period when personality develops fully.

In previous MRI studies, other frontal lobe-related structures have also been reported to be less affected in subjects with schizotypal personality disorder than in schizophrenia patients. Byne et al. (2001) reported that the size of the pulvinar, which projects to temporal association and sensory cortices, was reduced in schizotypal subjects as well as in schizophrenia patients, while the size of the dorsomedial nucleus of the thalamus was decreased only in the schizophrenia patients. Downhill et al. (2000) found that the splenium of the corpus callosum, interconnecting the temporal regions, was smaller in both schizotypal personality disorder patients and schizophrenia patients than in normal subjects, whereas the genu of the corpus callosum, principally linking the prefrontal regions, was larger in the schizotypal subjects than in the controls, but smaller in the schizophrenia patients than in the controls. Although volumetric measurements of the prefrontal regions remain to be extensively performed in schizotypal subjects, voxel-based morphometric studies by our group have revealed that the frontal gray matter decreases are less severe in schizotypal disorder patients than in schizophrenia patients, while the temporal gray matter deficits are similar in both groups (Suzuki et al., 2002; Yoneyama et al., 2003; Kawasaki et al., submitted). The findings cited and the present study support the notion of greater prefrontal reserves in schizotypal subjects than in schizophrenia patients as suggested by functional imaging studies (Buchsbaum et al., 2002, 1997b). Presumably limited involvement of the frontal lobe and frontal lobe-related structures including the ALIC may contribute to the sparing of schizotypal patients from the development of prominent psychosis. This hypothesis seems worthy of further testing in future research (Kurachi, 2003a,b; Siever et al., 2002).

In this study, no significant differences were found in the volumes of the rostral part of the caudate and lentiform nuclei between the schizotypal patients and the control subjects. These findings do not support previous volumetric studies which reported that the caudate nucleus or putamen was significantly reduced in neuroleptic-naïve or medication-free patients with schizotypal personality disorder (Levitt et al., 2002; Shihabuddin et al., 2001). Our results may be confounded by the possible effects of antipsychotic drugs on the volumes of the basal ganglia. Several studies have suggested that exposure to typical antipsychotics increases basal ganglia volumes, whereas atypical antipsychotic treatment leads to decreases in these volumes (Chakos et al., 1995; Corson et al., 1999; Gur et al., 1998). However, the comparisons between the patients receiving typical and atypical antipsychotics did not reveal significant volume differences in our sample. This discrepancy may be explained by the lower doses of antipsychotics that the patients in this study received since antipsychotic dose has been suggested to be important in determining the medication effect on basal ganglia volumes (Gur et al., 1998; Tauscher-Wisniewski et al., 2002). However, a conclusion could not be drawn since the whole volumes of the caudate or lentiform nuclei were not measured in this study.

Several limitations of the present study need to be taken into account. The first limitation is the relatively small sample size of schizotypal subjects. The morphological characteristics of this disorder should be extensively examined with a larger sample in future studies to confirm and extend the present findings. A second limitation is that most of the patients were receiving neuroleptic medication. The trophic effects of typical antipsychotic drugs, as mentioned above, might have led to volume expansion of the caudate and lentiform nuclei in some patients as well as to volume reduction of the ALIC, resulting from compression by a possibly enlarged basal ganglia. However, these possibilities are not plausible since the volumes of the rostral part of the caudate and lentiform nuclei did not differ between the patients and the controls, and further, the volume of the ALIC in the patients was not correlated negatively with

the caudate or lentiform volume, daily medication dosage, or duration of medication. A third limitation is that we were unable to eliminate the possibility of including schizotypal subjects who would develop overt schizophrenia later on because of the young subjects included and the relatively short follow-up period. It is also possible that antipsychotic medication might have prevented the conversion to schizophrenia in some patients. Further studies with a longitudinal design should be helpful to differentiate brain morphology between schizotypal patients who do or do not later develop schizophrenia.

In conclusion, the volume deficit in the ALIC being confined to the right hemisphere suggests that the disruption in fronto-thalamic connectivity may be limited in schizotypal disorder when compared to that in schizophrenia. Less severe or asymmetric involvement of the ALIC is suggested to contribute, at least in part, to the sparing of schizotypal patients from the development of overt psychosis.

Acknowledgments

This research was supported by the grants from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (11-3-02), the Japan Society for the Promotion of Science (12470193), and the Japan Foundation for Aging and Health (03120085).

References

- Alpert, N.M., Berdichevsky, D., Levin, Z., Morris, E.D., Fischman, A.J., 1996. Improved methods for image registration. *Neuroimage* 3, 10–18.
- American Psychiatric Association, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. (DSM-IV). APA, Washington, DC.
- Andreasen, N.C., 1983. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SAPS)*. The University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N.C., 1984. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. The University of Iowa, Iowa City.
- Andreasen, N.C., Flaum, M., Arndt, S., 1992. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH): An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry* 49, 615–623.
- Andreasen, N.C., Arndt, S., Swayze II, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O'Leary, D., Ehrhardt, J.C., Yuh, W.T., 1994. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266, 294–298.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezaei, K., Ponto, L.L.B., Watkins, G.L., Hichwa, R.D., 1996. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 9985–9990.
- Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S., 1998. Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin* 24, 203–218.
- Buchsbaum, M.S., Trestman, R.L., Hazlett, E., Siegel, B.V., Schafer, C.H., Luu-Hsia, C., Tang, C., Herrera, S., Solimando, A.C., Losonczy, M., Serby, M., Silverman, J., Siever, L.J., 1997a. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sorting Test in schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research* 27, 45–53.
- Buchsbaum, M.S., Yang, S., Hazlett, E., Siegel Jr, B.V., Germans, M., Haznedar, M., O'Flaithbheartaigh, S., Wei, T., Silverman, J., Siever, L.J., 1997b. Ventricular volume and asymmetry in schizotypal personality disorder and schizophrenia assessed with magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research* 27, 45–53.
- Buchsbaum, M.S., Tang, C.Y., Peled, S., Gudbjartsson, H., Lu, D.F., Hazlett, E.A., Downhill Jr, J.E., Haznedar, M., Fallon, J.H., Atlas, S.W., 1998. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport* 9, 425–430.
- Buchsbaum, M.S., Nenadic, I., Hazlett, E.A., Spiegel-Cohen, J., Fleischman, M.B., Akhavan, A., Silverman, J.M., Siever, L.J., 2002. Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research* 54, 141–150.
- Byne, W., Buchsbaum, M.S., Kemether, E., Hazlett, E.A., Shinwari, A., Mitropoulou, V., Siever, L.J., 2001. Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 58, 133–140.
- Carlsson, A., 1988. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1, 179–186.
- Chakos, M.H., Lieberman, J.A., Alvir, J., Bilder, R.M., Ashtari, M., 1995. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 345, 456–457.
- Corson, P.W., Nopoulos, P., Miller, D.D., Arndt, S., Andreasen, N.C., 1999. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical vs. atypical neuroleptics. *American Journal of Psychiatry* 156, 1200–1204.
- Crow, T.J., Ball, J., Bloom, S.R., Brown, R., Bruton, C.J., Colter, N., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, D.G., Roberts, G.W., 1989. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Archives of General Psychiatry* 46, 1145–1150.

- Dickey, C.C., McCarley, R.W., Voglmaier, M.M., Niznikiewicz, M.A., Seidman, L.J., Hirayasu, Y., Fischer, I., The, E.K., Van Rhoads, R., Jakab, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E., 1999. Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biological Psychiatry* 45, 1393–1402.
- Dickey, C.C., Shenton, M.E., Hirayasu, Y., Fischer, I., Voglmaier, M.M., Niznikiewicz, M.A., Seidman, L.J., Faraone, S., McCarley, R.W., 2000. Large CSF volume not attributable to ventricular volume in schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 157, 48–54.
- Dickey, C.C., McCarley, R.W., Shenton, M.E., 2002a. The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings. *Harvard Review of Psychiatry* 10, 1–15.
- Dickey, C.C., McCarley, R.W., Voglmaier, M.M., Frumin, M., Niznikiewicz, M.A., Hirayasu, Y., Faraone, S., Seidman, L.J., Shenton, M.E., 2002b. Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 159, 1521–1527.
- Downhill Jr, J.E., Buchsbaum, M.S., Wei, T.S., Spiegel-Cohen, J., Hazlett, E.A., Haznedar, M.M., Silverman, J., Siever, L.J., 2000. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research* 42, 193–208.
- Downhill Jr, J.E., Buchsbaum, M.S., Hazlett, E.A., Barth, S., Roitman, S.L., Nunn, M., Lekarev, O., Wei, T., Shihabuddin, L., Mitropoulou, V., Siever, L.J., 2001. Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 48, 187–199.
- Eritaia, J., Wood, S.J., Stuart, G.W., Bridle, N., Dudgeon, P., Maruff, P., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2000. An optimized method for estimating intracranial volume from magnetic resonance images. *Magnetic Resonance in Medicine* 44, 973–977.
- Flaum, M., Swayze II, V.W., O'Leary, D.S., Yuh, W.T., Ehrhardt, J.C., Arndt, S.V., Andreasen, N.C., 1995. Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 152, 704–714.
- Friston, K.J., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience* 3, 89–97.
- Fuster, J.M., 1997. *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*. 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York.
- Gelder, M., Mayou, R., Cowen, P., 2001. *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. 4th ed. Oxford University Press, Oxford, pp. 157–184.
- Goldman-Rakic, P., Selemon, L., 1997. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 23, 437–458.
- Gur, R.E., Maany, V., Mozley, P.D., Swanson, C., Bilker, W., Gur, R.C., 1998. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 155, 1711–1717.
- Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Byne, W., Wei, T., Spiegel-Cohen, J., Geneve, C., Kinderlehrer, R., Haznedar, M.M., Shihabuddin, L., Siever, L.J., 1999. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape, and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. *American Journal of Psychiatry* 156, 1190–1199.
- Jones, E., 1997. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 23, 483–501.
- Katz, M., Buchsbaum, M.S., Siegel, B.V., Wu, J., Haier, R.J., Bunney, W.E., 1996. Correlational patterns of cerebral glucose metabolism in never-medicated schizophrenics. *Neuropsychobiology* 33, 1–11.
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., O'Hara, A., Spellman, M., Walsh, D., 1993. The Roscommon family study, I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Archives of General Psychiatry* 50, 527–540.
- Kurachi, M., 2003a. Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57, 3–8.
- Kurachi, M., 2003b. Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57, 9–16.
- Kurokawa, K., Nakamura, K., Sumiyoshi, T., Hagino, H., Yotsutsuji, T., Yamashita, I., Suzuki, M., Matsui, M., Kurachi, M., 2000. Ventricular enlargement in schizophrenia spectrum patients with prodromal symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 99, 83–91.
- Kwon, J.S., Shenton, M.E., Hirayasu, Y., Salisbury, D.F., Fischer, I.A., Dickey, C.C., Yurgelun-Todd, D., Tohen, M., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 1998. MRI study of cavum septum pellucidum in schizophrenia, affective disorder and schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 155, 509–515.
- Levitt, J.J., McCarley, R.W., Dickey, C.C., Voglmaier, M.M., Niznikiewicz, M.A., Seidman, L.J., Hirayasu, Y., Ciszewski, A.A., Kikinis, R., Jolesz, F.A., Shenton, M.E., 2002. MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naïve patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 159, 1190–1197.
- Nieuwenhuys, R., Voogd, J., van Huijzen, C., 1988. *The Human Central Nervous System*. 3rd rev ed. Springer-Verlag, Berlin, pp. 235–246.
- Overall, J.E., Gorham, D.R., 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10, 799–812.
- Paillère-Martinot, M., Caclin, A., Artiges, E., Poline, J.B., Joliot, M., Mallet, L., Recasens, C., Attar-Levy, D., Martinot, J.L., 2001. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research* 50, 19–26.
- Parent, A., 1996. *Carpenter's Human Neuroanatomy*. 9th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 635–645, 682–685.
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D.L., Blumenthal, J., Giedd, J.N., Rapoport, J.L., Evans, A.C., 1999. Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: in vivo study. *Science* 283, 1908–1911.