

特集 情動の脳科学

# 統合失調症：自己意識の障害と社会性関連回路

倉知 正佳

神経研究の進歩

第50巻 第1号 別刷

2006年2月10日 発行

医学書院

## 特集 情動の脳科学

# 統合失調症：自己意識の障害と社会性関連回路\*

倉 知 正 佳\*\*

磁気共鳴画像の計測からは、統合失調症の患者群では健常者群に比較して、とくに辺縁系(扁桃体、海馬)、傍辺縁系皮質(島回、帯状回)、上側頭回、背外側前頭葉などに灰白質体積の減少が示されている。言語野と mirror neuron システムを構成する Sylvius 周辺構造もその中に含まれ、左優位半球の方に変化が強い。統合失調症の臨床症状では、自己意識の障害が特徴的である。この自己意識の障害は mirror neuron システムと関係があるかも知れない。今後、その病態解明を進めるとともに、脳の形態学的変化を治療し得る薬剤の開発が、統合失調症研究の重要な課題である。

キーワード：統合失調症 (schizophrenia), 自己の障害 (disturbance of the self), mirror neuron, Sylvius 周辺構造 (peri-Sylvian structures)

### はじめに

統合失調症の発病危険率は一般人口の120人に1人で、20歳から25歳にかけて発症年齢のピークがある。統合失調症では常識的な理解を超える症状が現れるが、その代表的なものは、「自己」に関する障害 (disturbance of the self) である。健常者にとっては、自分が考え、自分の言動は自分の意志に基づき、自分という人間はこの世に1人で、他人とは一応別の存在である、ということはほとんど自明のことからである。しかし、この自己の成立が統合失調症では障害される。

この自己意識 (self-awareness) は、長い間哲学や精神病理学の考察の対象にとどまっていた。しかし、近年では認知神経科学の課題としても取り上げられるようになり (Decety & Sommerville, 2003)、統合失調症の自己意識の障害についても脳画像を用いて、解明の手がかりが得られつつある。正常機構はしばしば病的機構を通じて解明されることから、統合失調症研究は、健

常者の自己と社会性の脳内機構の解明にも大きく貢献すると思われる。

ここでは、このような視点から、統合失調症の自己意識の障害、脳の形態学的変化、臨床症状との関連、2段階発症仮説、および健常者の社会的認知と自己認知について述べることにしたい。

### I. 統合失調症の自己意識の障害

統合失調症では様々な症状が生じるが、Schneider (1976) は統合失調症の診断に重要な症状を一級症状として取り出し、これは今日の診断基準でも重視されている。Schneider の一級症状は表1のごとくで、それぞれが他の症状からは導き出されない症状として精選されている。これらは何らかの点で「自己」に関する障害であり、Schneider 自身も「自我性 (Ichhaftigkeit)、あるいは自己所属性 (Meinhaftigkeit, sense of mine) の障害、すなわち、自己の心的作用や状態が、自分のものとして体験されずに、他人から支配され影響される

2006年1月6日受稿

\* Schizophrenia : disturbance of the self and sociality-related circuits.

\*\* 富山大学医学部精神神経医学教室 (〒930-0194 富山市杉谷 2630) Masayoshi KURACHI : Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.

0001-8724/06/¥500/論文/JCLS

表 1 Kurt Schneider (1976) の一級症状

一級症状	Schneider の記述 (Wing et al, 1974 の説明)
考想化声	「自分の考えが聞こえてくること」
会話形式の幻聴	(自分のことを 3 人称でうわさをしている 1 人または複数の声が聞こえる)
自分の行為を批評する声の幻聴	例えば、「そら、またガツガツ食べるよ」
身体的被影響体験	「よく器械や光線や電気などの影響であるかのように考えられる。性的な性質を帯びることが多い。」
思考奪取、そのほか思考への干渉	「考えが抜き取られる。」思考干渉の例として、「自分の考えたくないことや悪いことを考えずにはいられない。」
考想伝播 (Gedankenausbreitung)	「考えが自分 1 人のものではなく、他人がそれに関与している (同じ部屋にいない人にまで自分の考えが伝わってしまう)。」
妄想知覚	「実際の知覚に、合理的または情緒的な了解可能な原因なしに、異常な意味—多くは自分と関係があるような—が与えられた場合をいう。」
感情、意欲や意志の領域における他からの作為 (させられ) や被影響のすべて	「行為、感情、あるいは欲動が、他からさせられ、影響され、支配される。」

ものとして体験されるという障害」が統合失調症にきわめて特徴的であると述べていた。この自己意識の障害の中で、代表的なものは、「させられ体験」と「考想伝播」である。

「させられ体験」とは、「本人の意志が、外部の何ものかによって取って代わられている」という体験で、患者は、「自分自身ではない他の力によって、自分が支配されている」、「まるで意志を持たないロボットか抜け殻みたいに」感じる。

考想伝播とは、「考えることが自分一人のものではなく」、「自己の考えが、同じ部屋にいない人にまで伝わっているという体験」であり、患者は、時には、自分の考えが日本中や世界中に伝わっていると述べる。Jaspers (1959) が述べているように「その体験の基礎には、自己と周囲の世界との境界が失われたことにあるにちがいない」。これは他の症状、例えば考想化声 (自分の考えが誰かの声となって聞こえてくること) から二次的に導かれるのではなく、患者の直接的な体験であることが重要な点である。そうでなければ、自己の境界の障害という考え方は出てこない。実際に、考想化声のない患者が考想伝播を示すことも稀ではない。筆者が、自分の考えが世界中に伝わっているという患者に、「では、言葉の問題はどうなるの?」と聞くと、患者によれば、「そういう問題ではないんだ」ということであった。

このように自己の精神活動の自己所属性が失われるだけでなく、他者性を帯びるのが統合失調症の体験の大きな特徴である。統合失調症の前駆期に、自生観念、すなわち自分のものではない考えが頭に浮かんでくるという症状が生じることがある。この段階では、自己所属性は失われていても、他者性を帯びるところまで

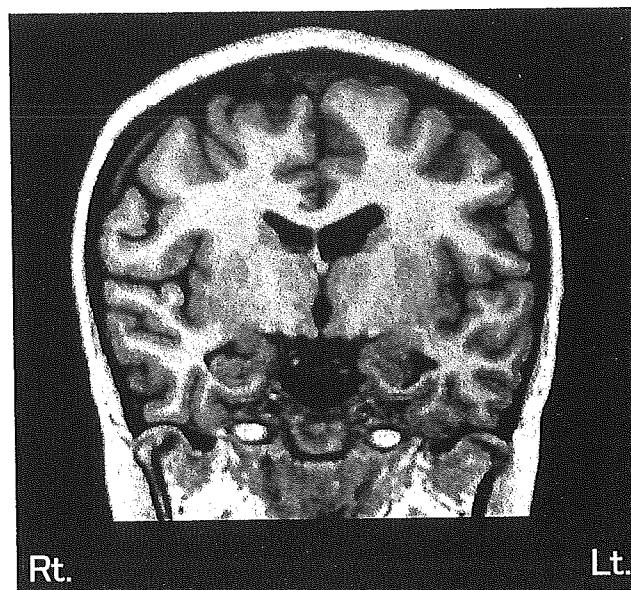


図 1 統合失調症患者 (19 歳、女性) の MRI  
左の側脳室と下角、および第 3 脳室に軽度の拡大がみられる。

は進行していない。

## II. 統合失調症の脳の形態学的変化

このように独特の症状を呈する統合失調症では、脳に形態学的・機能的な変化が生じているのではないかということは、長い間仮説にとどまっていた。しかし、Johnstone ら (1976) が CT を用いて、統合失調症患者の脳室拡大を報告して以来、非常に多くの形態画像研究がなされ、統合失調症患者群では、健常対照群と比べて、脳に軽度の形態学的変化のあることが明らかになった。1988 年から 2000 年までの 193 編の、統合失調症の磁気共鳴画像 (MRI) 研究 (関心領域法) を集計

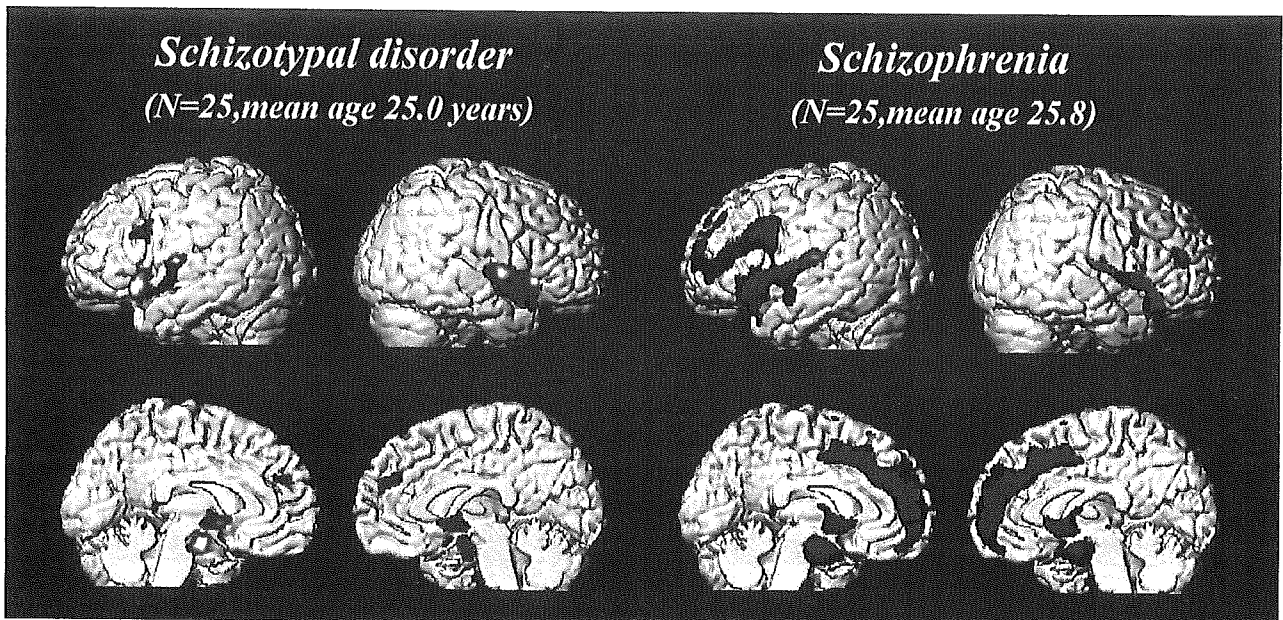


図 2 統合失調型障害患者 (左) と統合失調症患者 (右) における脳灰白質密度の減少部位 (Kawasaki ら, 2004) 健常者群と比較し, 各群において灰白質の減少が認められたボクセルを標準脳上に赤色で示す (height  $p < 0.0001$ , uncorrected)。

した Shenton ら (2001) の総説では, 統合失調症患者群では, 健常対照群と比べて, 側脳室の拡大 (80% : 有意差を認めた報告の%), 第 3 脳室拡大 (73%) の他, 内側側頭葉構造 (扁桃体, 海馬, 海馬傍回) (74%), 上側頭回 (100%), 前頭葉 (59%) など体積の有意な減少が報告されていた。図 1 は, 19 歳女子の患者の脳 MRI である。この画像は, 統合失調症的脳の特徴をよく示しているように思われる。すなわち, 左の側脳室が明らかに拡大し, 下角も拡大している。第 3 脳室も丸みを帯びて, 軽度に拡大している。

MRI を用いて脳の形態学的変化を検討する方法としては, 関心領域法と画像統計解析法がある。関心領域法も, 近年は高分解能三次元 (3-D) MRI を用いて脳回ごとの計測が行われ, 精度が向上してきている。画像統計解析法の代表的なものは, statistical parametric mapping (SPM) である。これには解剖学的標準化という処理が入るが, 体積の差は voxel ごとの密度 (density) の差に変換され, voxel-based morphometry と呼ばれる。

Suzuki ら (2002) は, 統合失調症患者 45 例と健常者 42 例を対象に, 3-D MRI と SPM-96 法を用いて解析した。その結果, 健常対照群に比べて, 統合失調症患者群では, 左半球の上側頭回と中・下前頭回, 右半球の下前頭回領域に灰白質密度の減少があり, 内側面では, 両側半球の海馬と前部帯状回を含む内側前頭葉領域の灰白質密度の減少が認められた。これらの領域は,

Shenton ら (2001) がまとめている関心領域法を用いた報告とほぼ一致していたが, 内側前頭皮質の変化がより明瞭に示された。その後, SPM-99 を用いて統合失調型障害と統合失調症を比較した結果では, 側頭葉の変化は両群に比較的共通していたが, 統合失調症では前頭葉の変化が加わっているのが特徴的であった (図 2; Kawasaki et al, 2004)。脳体積の測定としては, 関心領域法が絶対値も得られ, より確実である。3-D MRI の 1 mm 厚の冠状断連続スライスについて, 関心領域法で測定した結果の概要を表 2 に示した。このように辺縁系 (海馬, 扁桃体), 傍辺縁系連合皮質 (帯状回, 島回), 上側頭回, 上・中・下前頭回の体積減少があり, 左優位半球の変化が強かった。Wernicke 野を含む上側頭回の変化は, これまで報告されているとおりである (Hirayasu et al, 1998)。CT で観察される Sylvius 裂の開大に対応して, 下前頭回, 上側頭回と並んで, 島回の体積減少も明らかであった (Takahashi et al, 2005)。なお, このような灰白質の体積減少は, 患者群と健常者群の平均値の差として認められるものであり, 両群は重なりが大きい。

つぎに問題となるのは, このような mm 単位の体積の変化をもたらす神経病理学的変化の性質である。これまで統合失調症の神経病理学的変化については否定的な見解をもつ専門家が多かったが, それは古典的染色法による通常の光顕所見に基づいていたからだと思われる。2005 年版のアメリカの標準的な精神医学教科

表2 統合失調型障害と統合失調症の脳体積の変化：関心領域法による測定結果

領域	統合失調型障害	統合失調症	著者(年)
扁桃体	↓ (-15.7/-15.0%)	↓ (-12.4/-8.7%)	Suzuki et al (2005b)
海馬	↓ (-6.9/-6.5%)	↓ (-4.9/-4.6%)	Suzuki et al (2005b)
海馬傍回	→	→	Suzuki et al (2005b)
上側頭回	→	↓ (-17.3/-14.7%)	Takahashi et al (投稿中)
島皮質			
前部	→	↓ (-8.1/-7.1%)	Takahashi et al (2005)
後部	→	↓ (-6.1/-4.9%)	Takahashi et al (2005)
帯状回			
前部	→	↓ (→/-13.7%)	Takahashi et al (2004), Zhou et al (2005),
後部		↓ (-7.8/-13.1%)	Zhou et al (2005)
上前頭回	→	↓ (-7.3/-7.7%)	Suzuki et al (2005)
中前頭回	↑ (+7.4/+7.2%)	↓ (-5.3%/→)	Suzuki et al (2005)
下前頭回	→	↓ (-9.3/-6.5%)	Suzuki et al (2005)
直回	↓ (→/-8.8%)	↓ (-12.7/-11.8%)	Suzuki et al (2005)

→変化なし；↓減少；↑増加。いずれも健常者群との比較。括弧の数字は健常者の平均値からの差(左/右)

書では、統合失調症の神経病理学として (Roberts & Tamminga, 2005), 免疫組織化学的染色などにより、前頭前野皮質などの微細構造の変化, すなわち、前シナプスのマーカーである synaptophysin の 30~50% の減少, GABA 性神経終末のマーカーである GAT (GABA transporter) 免疫反応の錐体ニューロン軸索 initial segment での約 40% の減少, 後シナプスの microtubule-associated protein (MAP2) の 31~42% の減少, 神経発達に関するタンパクである reelin の 50% の減少, Golgi 染色による樹状突起 spine 数の減少, および palvalbumin で染色される介在ニューロンの減少など, かなり明瞭な所見が述べられている。第 2 世代抗精神病薬の一部には、形態画像上の変化の進行を防ぐ作用のあることが示唆されているが (Lieberman, 2005), 今後は、上述のような微細構造の変化を治療し得る薬剤の探索も必要と思われる。

### III. 臨床症状と脳の形態・機能との関係

臨床症状と脳の形態学的な変化との対応については、いわゆる陰性症状と前頭葉との関連 (Chua et al, 1997) だけでなく、幻聴と左の前部上側頭回 (Barta et al, 1990), 思考障害と左の後部上側頭回 (Shenton et al, 1992), 陽性症状と海馬・扁桃体の体積減少 (Bogerts et al, 1993) が報告されている。その後、Schneider の一級症状と左海馬傍回および右後部帯状回の体積減少との関連も見いだされた (Suzuki et al, 2005a)。抗精神病薬で改善しやすい陽性症状の重症度が、脳の形態学的変化と関連することをどのように考えるかが問題になるが、これらの領域の形態学的変化は陽性症状の発

現しやすさや治りにくさ、あるいは脆弱性の程度と関連するのかも知れない。

つぎに Schneider の一級症状と機能画像との関連についての主な報告をまとめたのが、表 3 である。幻聴とは内言語の過度の活性化であるという仮説がある。実際に、シングルフォトンエミッション CT (SPECT) で局所脳血流を測定すると、活発な幻聴のある患者では、左の上側頭回(言語野)と一次聴覚野(Heschl 横回)が活性化していて、幻聴が消失すると、その活性化も消失することが報告されている (Suzuki et al, 1993; 鈴木ら, 1999)。このことは、幻聴は患者にとって、真の体験であることを示している。しかし、統合失調症の幻聴には、複数の声が患者のうわさをする会話形式などの特徴があり、言語野だけの活性化で十分に説明できるかどうか疑問が残る。機能的 MRI を用いた Shergill ら (2000) の結果では、幻聴時には、言語野に加えて辺縁系・傍辺縁系が活性化していたという。

させられ体験については、右の下頭頂小葉の過活動との関連が報告されている。させられ体験の認知神経心理学的モデルとして、Frith (1992) は自己モニタリング (self-monitoring) 障害仮説を提唱している。させられ体験から出発すれば、Frith のような自己モニタリング仮説が生まれてくるかもしれない。この Frith のモデルについては、Gallagher (2004) の批判がある。

### IV. 2 段階発症仮説

#### 1. 神経発達障害仮説

統合失調症は、当初は青年期に発症する進行性の疾患と考えられていた。しかし、Weinberger (1987), お

表 3 Schneider の一級症状と主な機能画像所見

症状	方法	MRI 所見	報告者 (発表年)
幻聴	SPECT	左上側頭回の活性化	Suzuki et al (1993)
	SPECT	Broca 野の活性化	McGuire et al (1993)
	fMRI	Heschl 回の活性化	Dirks et al (1999)
	MEG	左上側頭回の Theta rhythm の増加	Ishii et al (2000)
	fMRI	両側の上側頭回, 左中前頭回, 左下頭頂葉の活性化	Lennox et al (2000)
	fMRI	両側の下前頭/島回, 前部帯状回, 側頭皮質, 右視床, 左海馬と海馬傍回の活性化	Shergill et al (2000)
	fMRI	幻聴に先行して, 左下前頭回と右中前頭回, 幻聴中に左下前頭回, 両側の上中側頭回と左島回の活性化	Shergill et al (2004)
他者化症候群	SPECT	右頭頂葉と下前頭葉の活性化	Yuasa et al (1995)
させられ体験	PET	右下頭頂葉の活性化	Spence et al (1997)
Schneider 一級症状	PET	右上頭頂皮質の活性化, 左の後部帯状回と舌状回の低活性	Franck et al (2002)

よび Murray と Lewis (1987) によって神経発達障害仮説が提唱され, 広く受け入れられている。神経発達障害仮説の根拠としては, ①形態学的変化は初発の統合失調症患者でも認められる, ②側脳室の拡大は罹病期間と相関しない, ③皮質, あるいは皮質下白質に神経発達(神経細胞の遊走)障害を示唆する細胞構築学的変異がみられ, ④それは, グリオシス(修復機転としてのグリア線維の増殖)を伴っていない, などが挙げられる。

神経発達障害仮説については, 人生早期(胎生期・出産期)の障害を想定する初期神経発達障害仮説と, 青年期の脳の成熟障害を重視する後期神経発達障害仮説がある。近年では, 初期と後期の神経発達障害仮説を合わせた 2 段階仮説 (two-hit model) を受け入れる研究者が多い。

## 2. 側頭-前頭 2 段階発達障害仮説

側頭-前頭 2 段階発達障害仮説(倉知ら, 2001, 2005; Kurachi, 2003a, b) とは, 明らかな統合失調症症状を示すには至っていない統合失調型(人格)障害と, 統合失調症の脳形態の比較から導かれたもので, 「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」という考えである。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している。他方, 初発統合失調症で, 上側頭回の進行性の体積減少も報告されているので (Kasai et al, 2003a, b), 上側頭回の変化は脆弱性に関連するとしても, その後も進行する可能性がある。

本仮説をさらに詳しく述べると (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側頭葉

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る。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 (Uehara et al, 2000, 2003; Sumiyoshi et al 2004, 2005) から支持されるように, 辺縁系のドーパミン (DA) 過剰伝達を生じやすくしているようである。

患者の病前の行動特徴として, 本人から「人と合わせることができなかった」とか, 家族から「小学生時代に, 家族がある話題で盛り上がっているときに, ピントはずれなことを言ってみたりすることがあった」と述べられるのは, 認知の枠組みの偏りの例とみなされよう。疏通性の程度とは, お互いにどの程度共通の基準枠 (frame of reference) を形成, あるいは駆動できるかということによると思われる。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と思われる。

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で, 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, 幻聴や自己意識の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ある。

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ことはほぼ明らかである (鈴木と倉知, 1993)。側頭葉の変化がほとんどなくて, 前頭葉の変化が青年期以降に生じると, 単純型統合失調症 (陰性症状が主で, 陽性症状をほとんど示さない稀な類型) になるのかも知れない。実際に, Suzuki ら (2005c) の研究では, 単純型統合失

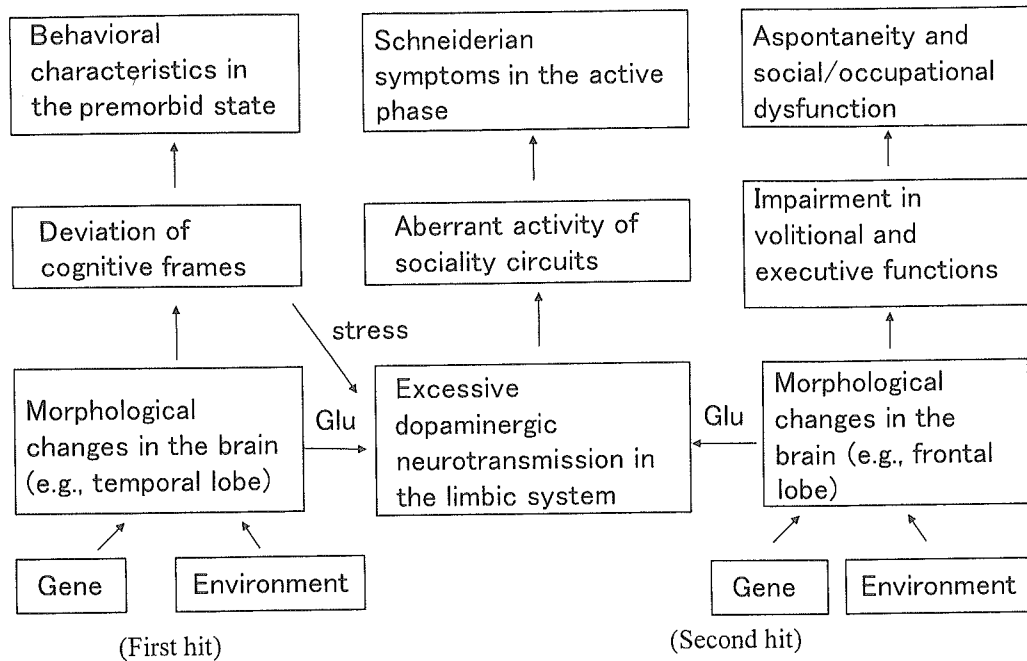


図3 側頭-前頭2段階発症仮説  
Kurachi (2003b) より一部改訂。

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あった。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（正常機能の低下：感情平板化，発話の貧困，意欲減退）を発現させるとともに、側頭葉の潜在的な変化を陽性症状（異常な心理的様相：幻覚，妄想，思考障害）として顕在化させるという点では、Jackson (1884) の神経系の階層的観点からの陰性症状（上位の抑制性機能の障害）という役割も果たすことになる（図3の右）。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ない。

### 3. 認知の枠組みの障害

認知の枠組み (frame) とは、様々な情報を整理整頓し、秩序づける（自己組織化する）際に必要となるカテゴリー構成のことを指している。脳はそれらをあらかじめ有しているか、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る。統合失調症では、この認知の枠組みの形成が、健常者を基準にすれば、偏っているようである。

統合失調症患者の認知神経心理学的機能の障害は、記憶，管理実行機能，および注意の障害とまとめることができる。その中でも最も一定しているのは、軽度の記憶障害であることが指摘されている（倉知と住吉，1999；Matsui et al, 2004）。木場ら（1988）が、Wechsler記憶尺度の日本語版を作成し、知能指数 (IQ) 90 以上の統合失調症患者に施行した結果でも、この患者群で

は、注意力を表すとされる数唱問題は保たれているのに対して、とくに論理的記憶（物語の記憶）が有意に低い値を示し、知的水準や検査態度からは説明できない記憶障害があることが示された。

統合失調症患者におけるこのような記憶障害の主要因は、記憶の組織化（体制化：organization），すなわち、素材をまとめ上げることの困難さにあるようである。記憶の組織化は、単語記憶テスト（山下ら，2000）で測定することができる。その unblocked list では、16個の単語がそれぞれ4つのカテゴリーに分かれているが、同じカテゴリーの単語は連続しないように呈示される。これらの単語の再生に際しては、健常者では、同じカテゴリーに属する単語をまとめて再生する傾向があるが、患者ではそれが乏しい。この言語記憶の組織化は、左の下前頭回領域の賦活と関連することが示唆されている（Fletcher et al, 1998；Nohara et al, 2000）。

単語の組織化は、動物名の列挙のような語流暢性課題でも調べることができる。Sumiyoshi Cら（2001）がカテゴリーの意味構造について、動物名の列挙の順序を多次元尺度法で解析した結果、健常者では、2つの次元に分布し、その1つの軸は家畜性対野生と解釈された。しかし、統合失調患者では、このような次元の存在は明らかではなかった。なお、serotonin (5-HT) 1A partial agonist の併用（Sumiyoshi T et al, 2001）や第二世代の抗精神病薬による治療（Sumiyoshi et al, 2005 Epub；Araki et al, in press）により、このような記憶の



組織化が改善されることが報告されている。

このような情報の自己組織化は、脳活動の基本的な特性のようである。「混沌から秩序へ」という作業は、おそらく意識下や睡眠時でも続けられていて、自己意識とは脳の自己組織化によって生成される最終的な到達点なのかも知れない。そして、統合失調症では情報の自己組織化の障害の結果、統一的な自己の生成が障害されるのかも知れない。

#### 4. 自他の縮図の脳内表現 (representation) としての社会性関連回路

「自分の考えより先に言葉が浮かんできて、口を動かさなくても、その言葉が周りの人に聞こえているように思う」。これは、ある統合失調症患者 (27歳, 女性) の言葉である。これを論理的に説明するためには、どのようなモデルが考えられるだろうか。

社会性関連回路 (sociality-related circuits) とは、統合失調症のこのような「自己」の障害から導かれた考えである (倉知, 1998, 2003b)。統合失調症における他者性の出現を、Frithのように自己所属性の喪失に伴う患者の誤った説明という見方もあり得るが、そうではなくて実体的な生き生きとした体験を患者が述べていると受けとることもできる。もし、実体的な体験ととれば、人間の脳内には、自己と潜在的他者の縮図の表現 (representation) があり、この潜在的他者の活動が亢進し、意識上に不特定の他者という形で浮上してきたのが、統合失調症の自己意識の障害であると説明される。この自他の縮図の脳内表現を担う神経回路を「社会性関連回路」と呼ぶことにした。この神経回路の骨格は、おそらく、言語と同様に脳に生得的機構 (innate mechanisms; Chomsky, 1965) として備わっていて、母子関係をはじめとする社会的コミュニケーションを通じて形成され、そのはたらきによって、実際の間人関係が実現されると考えられる。

### V. 健常者の社会的認知と自己認知

社会性関連回路に関係すると思われるのは、近年見出されたミラーニューロンシステムである。他者の行動を観察する時に、自分がその行動をする時と同じニューロンのセットが活性化し、このシミュレーションによりその個体は他者の行動を理解する。ヒトでのミラーニューロンシステムは、下頭頂小葉、下前頭回弁蓋部 (Broca 野) とその近傍の前運動皮質のネットワークから形成されている (Gallese et al, 2004)。他者の気持ち (感情) の理解についても、シミュレーションがはたらいていることが示されている (Carr et al, 2003)。Ruby と Decety (2004) の優れた研究によれば、

社会的感情 (当惑, 誇り, 恥, 罪, イライラなど) が喚起される文章を読む課題では、扁桃体が強く賦活され、それは1人称の視点でも3人称 (母親) の視点でも同程度であった。また、他者が痛みを感じる写真を見た時は、両側の前部帯状回と前部島回が強く賦活され、これらは自己の痛みの感覚処理に関する部位でもあるという (Jackson et al, 2005)。

古典的言語野 (Broca 野, Wernicke 野, 下頭頂小葉) を構成する Sylvius 周辺構造が、非言語的な社会的認知を司るミラーニューロンシステムでもあったということは、近年の神経科学の大きな発見であった。このミラーニューロンシステムは、Jackson と Decety (2004) が述べているように、自他の共表現 (shared representation between self and others) ということができる。もし、その領域が何らかの原因で活性化された場合には、その人はどのように感じるだろうか。統合失調症では、反響言語、反響動作、さらには、患者は他者を自己と同一視したりすることがあるが、これらの症状は、ミラーニューロンシステムの機能状態との関係で解明されるかも知れない。

自他の区別の問題について、Ruby と Decety (2001, 2003, 2004) は、被験者が3人称視点をとる時には、1人称視点をとる時に比べて、課題の種類 (運動, 思考, 情動) に関係なく、右下頭頂葉と前頭極が賦活されることを示した。また、Farrer と Frith (2002), Farrer ら (2003) によれば、視標の動きが自己の制御下にあるという感じが減弱するにしたがって、右の下頭頂小葉が賦活され、島回の活性が減退したという。これらのことから、Decety と Sommerville (2003) は、自他が共に表現されるネットワークがあり、そこにおける自他の区別には、右の前頭-頭頂のネットワークの関与が重要であると述べている。自己のはたらきは、内側前頭葉の形態と関連する可能性があり (Matsui et al, 2002)、自己関連刺激 (self-referential stimuli) と大脳の正中構造との関係も重視されている (Northoff et al, 2004)。

### おわりに

統合失調症では、常識的な理解が困難な症状が生じることが、そこに人間存在の秘密があるともいえる。統合失調症の患者群では健常者群に比較して、とくに辺縁系 (扁桃体, 海馬), 傍辺縁系皮質 (島回, 帯状回), 上側頭回, 上・中・下前頭回などに灰白質体積の減少が認められる。言語野とミラーニューロンシステムを構成する Sylvius 周辺構造もその中に含まれ、左優位半球の方に変化が強い。統合失調症の臨床症状は様々であるが、とくに自己意識の障害が特徴的である。こ



の自己意識の障害からは社会性関連回路の存在が推定され、それは近年見いだされたミラーニューロンシステムと関係が深いと思われる。今後、その病態解明を進めるとともに、脳の形態学的変化を治療し得る薬剤の開発が、統合失調症研究の重要な課題である。

なお、Jaspers (1959) は、精神病理学総論で、「自我が自己を意識する様式 (der Weise wie das Ich sich seiner selbst bewusst ist)」を自我意識と定義した。その後のドイツや日本の精神医学の教科書 (Huber, 1999; 大熊, 2005) でも、自我意識 (Ichbewusstsein) や自我障害 (Ichstörung) という用語が用いられている。他方、Jaspers の著書の英訳では、自我意識は自己意識 (self-awareness) と訳され、ドイツから英国に渡った Mayer-Gross の教科書 (1969) でも、自己の障害 (disturbance of the self) と表現されている。本稿では、自己の成立を生物学的に解明していく立場から、自己の方を用いた。

#### 文 献

- 1) Araki T, Yamasue H, Sumiyoshi T, Kuwabara H, Suga M, Iwanami A, Kato N, Kasai K : Perospirone in the treatment of schizophrenia : effect on verbal memory organization. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* (in press)
- 2) Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE : Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147 : 1457-1462, 1990
- 3) Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreef G, Lerner G, Johns Cm, Masiar S : Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 33 : 236-246, 1993
- 4) Carr L, Iaconi M, Dubeau M-C, Mazziotta JC, Lenzi GL : Neural mechanisms of empathy in humans : a relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 : 5497-5502, 2003
- 5) Chomsky N : *Aspects of the Theory of Syntax*. MIT press, Cambridge, 1965 (安井 稔・訳 : 文法理論の諸相. 研究社, 東京, 1970, pp54-70)
- 6) Chua SE, Wright IC, Poline JB, Liddle PF, Murray RM, Frackowiak RSJ, Friston KJ, McGuire PK : Grey matter correlates of syndromes in schizophrenia. A semi-automated analysis of structural magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 170 : 406-410, 1997
- 7) Crow TJ : Molecular pathology of schizophrenia : more than one disease process? *Br Med J* 280 : 66-68, 1980
- 8) Decety J, Sommerville JA : Shared representations between self and other : a social cognitive neuroscience view. *Trends Cog Neurosci* 7 : 527-533, 2003
- 9) Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, Singer W : Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22 : 615-621, 1999
- 10) Farrer C, Frith CD : Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action : the neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage* 15 : 596-603, 2002
- 11) Farrer C, Franck N, Georgieff N, Frith CD, Decety J, Jeannerod M : Modulating the experience of agency : a positron emission tomography study. *NeuroImage* 18 : 324-333, 2003
- 12) Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ : The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain* 121 : 1239-1248, 1998
- 13) Franck N, O'Leary DS, Flaum M, Hichwa RD, Andreasen NC : Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14 : 277-282, 2002
- 14) Frith CD : *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Erlbaum (UK) Taylor & Francis, UK, 1992 (丹羽真一・菅野正浩・監訳 : 分裂病の認知神経心理学. 医学書院, 東京, 1995)
- 15) Gallagher S : Neurocognitive models of schizophrenia : a neurophenomenological critique. *Psychopathology* 37 : 8-19, 2004
- 16) Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G : A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cog Sci* 8 : 396-403, 2004
- 17) Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischler IA, Mazoni P, Kislner T, Arakakai H, Kwon JS, Anderson JE, Yurgelun-Todd D, Tohen M, McCarley RW : Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155 : 1384-1391, 1998
- 18) Huber G : *Psychiatrie*. 6te Aufl, Schattauer, Stuttgart, 1999 pp286, (林 拓二・訳 : 精神病とは何か. 新曜社, 東京, 2005, pp105)
- 19) Ishii R, Shinosaki K, Ikejiri Y, Ukai S, Yamashita K, Iwase M, Mizuno-Matsumoto Y, Inouye T, Yoshimine T, Hirabuki N, Robinson SE, Takeda M : Theta rhythm increases in left superior temporal cortex during auditory hallucinations in schizophrenia : a case report. *NeuroReport* 11 : 3283-3287, 2000
- 20) Jackson JH : *Evolution and dissolution of the nervous system*. Croonian Lectures, 1884. 一第1講-越賀一雄, 船津 登, 清水鴻一郎, 角南 健 (訳) : *精神医学* 18 : 993-1001, 1976
- 21) Jackson PL, Decety J : Motor cognition : a new paradigm to study self-other interactions. *Current Opinion Neurobiol* 14 : 259-263, 2004
- 22) Jackson PL, Meltzoff AN, Decety J : How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage* 24 : 771-779, 2005
- 23) Jaspers K : *Allgemeine Psychopathologie*. Springer Verlag, Berlin, 1959, pp101 (内村祐之, 西丸四方, 島崎敏樹, 岡田敬蔵・訳 : 精神病理学総論(上). 岩波書店,

- 東京, 1953, pp185, pp194; General Psychopathology. Vol 1, translated by Hoenig J and Hamilton MW, Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1997, pp121)
- 24) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreef L : Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* ii : 924-926, 1976
  - 25) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd D, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW : Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 156-164, 2003a
  - 26) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW : Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 766-775, 2003b
  - 27) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, Yamashita I, Chitnis XA, McGuire PK, Seto H, Kurachi M : Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 : 406-414, 2004
  - 28) 木場清子, 中村美智子, 平松 博, 山口成良, 倉知正佳 : ウェクスラー記憶尺度の日本語版研究—分裂病患者と正常者との比較—. *精神医学* 30 : 635-642, 1988
  - 29) 倉知正佳 : 精神分裂病の認知・症状・脳画像と発症予防へのストラテジー. *臨床精神病理* 19 : 3-18, 1998
  - 30) 倉知正佳, 住吉太幹 : 精神分裂病と記憶障害. 松下正明総編集, *臨床精神医学講座*, S2 巻 記憶の臨床, 中山書店, 東京, 1999, pp394-412
  - 31) 倉知正佳, 中村主計, 野原 茂, 川崎康弘, 鈴木道雄 : 脳画像による精神分裂病診断の可能性. *臨床精神医学* 30 : 955-959, 2001
  - 32) Kurachi M : Pathogenesis of schizophrenia : part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 3-8, 2003a
  - 33) Kurachi M : Pathogenesis of schizophrenia : part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 9-15, 2003b
  - 34) 倉知正佳 : 統合失調症の病態形成 : 側頭-前頭 2 段階発症仮説. *臨床精神薬理* 8 : 1309-1323, 2005
  - 35) Lennox, BR, Park SBG, Medley I, Morris PG, Jones PB : The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res : Neuroimaging* 100 : 13-20, 2000
  - 36) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M : Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 361-370, 2005
  - 37) McGuire PK, Shah GMS, Murray RM : Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 342 : 703-706, 1993
  - 38) Matsui M, Yoneyama E, Sumiyoshi T, Noguchi K, Nohara S, Suzuki M, Kawasaki Y, Seto H, Kurachi M : Lack of self-control as assessed by a personality inventory is related to reduced volume of supplementary motor area. *Psychiatry Res* 116 : 53-61, 2002
  - 39) Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Yoneyama E, Kurachi M : Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. *Psychol Reports* 94 : 387-397, 2004
  - 40) Mayer-Gross W, Slater E, Roth M : *Clinical Psychiatry*, 3rd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1969, pp270
  - 41) Murray RM, Lewis SW : Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J* 295 : 681-682, 1987
  - 42) Nohara S, Suzuki M, Kurachi M, Yamashita I, Matsui M, Seto H, Saitoh O : Neural correlates of memory organization deficits in schizophrenia. A single photon emission computed tomography study with 99mTc-ethyl-cysteinate dimer during a verbal learning task. *Schizophrenia Research* 42 : 209-222, 2000
  - 43) Northoff G, Bermpohl F : Cortical midline structures and the self. *Trends Cog Sci* 8 : 102-107, 2004
  - 44) 大熊輝雄 : 現代臨床精神医学. 改訂第 10 版, 金原出版, 東京, 2005, pp75-76, pp341-342
  - 45) Roberts RC, Tamminga CA : Schizophrenia : Neuropathology. In Kaplan & Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Vol 1, eds by Sadock BJ, Sadock VA, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp1408-1416
  - 46) Ruby P, Decety J : Effect of subjective perspective taking during simulation of action : a PET investigation of agency. *Nature Neurosci* 4 : 546-550, 2001
  - 47) Ruby P, Decety J : What you believe versus what you think they believe : a neuroimaging study of conceptual perspective-taking. *Eur J Neurosci* 17 : 2475-2480, 2003
  - 48) Ruby P, Decety J : How would you feel versus how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions. *J Cog Neurosci* 16 : 988-999, 2004
  - 49) Schneider K : *Klinische Psychopathologie*. 11te Aufl., George Thieme Verlag, Stuttgart, 1976 (平井静也, 鹿子木敏範・訳, 第 5 版, 文光堂, 東京, 1965, p112-113, p134-135, p148 ; *Clinical Psychopathology*, 5th ed, translated by Hamilton MW, Grune & Stratton, New York, 1959)
  - 50) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW : Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia ; A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 327 : 604-612, 1992
  - 51) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW : A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49 : 1-52, 2001
  - 52) Shergill SS, Brammer MJ, Williams CR, Murray RM, McGuire PK : Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging.

- Arch Gen Psychiatry 57 : 1033-1038, 2000
- 53) Shergill SS, Brammer MJ, Amaro E, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK : Temporal course of auditory hallucinations. *Br J Psychiatry* 185 : 516-517, 2004
- 54) Siever LJ, Koenigsberg HW, Harvey P, Mitropoulou V, Laruelle M, Abi-Dargham A, Goodman M, Buchsbaum M : Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 54 : 157-167, 2002
- 55) Siever LJ, Davis KL : The pathophysiology of schizophrenia disorders : perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 161 : 398-413, 2004
- 56) Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, Liddle PF, Meehan J, Grasby PM : A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain* 120 : 1997-2011, 1997
- 57) Sumiyoshi T, Matsui M, Yamashita I, Nohara S, Kurachi M, Uehara T, Sumiyoshi S, Sumiyoshi C, Meltzer HY : The effect of tandospirone, a serotonin (1A) agonist, on memory function in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49 : 861-868, 2001
- 58) Sumiyoshi C, Matsui M, Sumiyoshi T, Yamashita I, Sumiyoshi S, Kurachi M : Semantic structure in schizophrenia as assessed by the category fluency test : effect of verbal intelligence and age of onset. *Psychiatry Res* 105 : 187-199, 2001
- 59) Sumiyoshi T, Tsunoda M, Uehara T, Tanaka K, Itoh H, Sumiyoshi C, Kurachi M : Enhanced locomotor activity in rats with excitotoxic lesions of the entorhinal cortex, a neurodevelopmental animal model of schizophrenia : behavioral and in vivo microdialysis studies. *Neurosci Lett* 364 : 124-129, 2004
- 60) Sumiyoshi T, Seeman P, Uehara T, Itoh H, Tsunoda M, Kurachi M : Increased proportion of high-affinity dopamine D2 receptors in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex, an animal model of schizophrenia. *Mol Brain Res* 140 : 116-119, 2005
- 61) Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Roy A, Jayathilake K, Meltzer HY : Atypical antipsychotic drugs and organization of long-term semantic memory : multidimensional scaling and cluster analyses of category fluency performance in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005 [Epub ahead of print]
- 62) 鈴木道雄, 倉知正佳 : 精神分裂病と前頭葉. *神経進歩* 37 : 155-166, 1993
- 63) Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M : Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination : a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242 : 257-261, 1993
- 64) 鈴木道雄 : 機能的脳画像からみた脳のはたらき—SPECT. 松下正明総編集 : 臨床精神医学講座, 第21巻, 脳と行動, 中山書店, 東京, 1999, pp42-52
- 65) Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Watanabe N, Seto H, Kurachi M : Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res* 55 : 41-54, 2002
- 66) Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M : Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia : an MRI study. *Psychol Med* 35 : 549-560, 2005a
- 67) Suzuki M, Zhou S-Y, Takahashi T, Hagino H, Kawasaki Y, Niu L, Matsui M, Seto H, Kurachi M : Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain* 128 : 2109-2122, 2005b
- 68) Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Yamashita I, Watanabe N, Seto H, Kurachi M : Prefrontal abnormalities in patients with simple schizophrenia : structural and functional brain-imaging studies in five cases. *Psychiatry Res* 140 : 157-171, 2005c
- 69) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Kawasaki Y, Yamashita I, Nohara S, Nakamura K, Seto H, Kurachi M : Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254 : 273-280, 2004
- 70) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Tanino R, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Seto H, Kurachi M : Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res* 138 : 209-220, 2005
- 71) Uehara T, Tani Y, Sumiyoshi T, Kurachi M : Neonatal lesions of the left entorhinal cortex affect dopamine metabolism in the rat brain. *Brain Research* 860 : 77-86, 2000
- 72) Uehara T, Sumiyoshi T, Itoh H, Kurachi M : Modulation of stress-induced dopamine release by excitotoxic damage of the entorhinal cortex in the rat. *Brain Res* 989 : 112-116, 2003
- 73) Weinberger D : Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44 : 660-669, 1987
- 74) Wing JK, Cooper JE, Sartorius N : The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms. Cambridge University Press, Cambridge, 1974 (高橋 良, 中根允文・訳 : 精神症状の測定と分類, 医学書院, 東京, 1981, pp191, pp198)
- 75) 山下委希子, 松井三枝, 倉知正佳 : 記憶の体制化を測定する単語記憶検査の作成. *精神医学* 42 : 1279-1283, 2000
- 76) Yuasa S, Kurachi M, Suzuki M, Kadono Y, Matsui M, Saitoh O, Seto H : Clinical symptoms and regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246 : 7-12, 1995
- 77) Zhou SY, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Kurachi M : Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia : precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res* 139 : 127-139, 2005

**Abstract**

Schizophrenia : disturbance of the self and sociality-related circuits

*Masayoshi Kurachi*

from

*Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Toyama University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.*

Magnetic resonance imaging studies on schizophrenia patients have revealed significant grey matter volume reduction in the limbic systems (amygdala, hippocampus), paralimbic cortices (insula, cingulate gyrus), superior temporal gyri, and dorsolateral frontal lobes in the left hemisphere predominantly. It should be noted that Perisylvian structures including the speech area and mirror neuron systems are often involved. Clinical symptoms in schizophrenia are characterized by disturbance of the self, and these symptoms may become understandable, if we assume the dysfunctional state of the mirror neuron systems.

*(Received : January 6, 2006)*

---

**Shinkei Kenkyu no Shinpo** (Advances in Neurological Sciences), Vol. 50, No. 1, pp142-152, 2006.  
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

# Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis

Michio Suzuki,<sup>1,4</sup> Shi-Yu Zhou,<sup>1,4</sup> Tsutomu Takahashi,<sup>1</sup> Hirofumi Hagino,<sup>1</sup> Yasuhiro Kawasaki,<sup>1,4</sup> Lisha Niu,<sup>2</sup> Mie Matsui,<sup>2,4</sup> Hikaru Seto<sup>3</sup> and Masayoshi Kurachi<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, <sup>2</sup>Department of Psychology and <sup>3</sup>Department of Radiology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama and <sup>4</sup>Core Research for Evolutional Science and Technology, Japan Science and Technology Corporation, Tokyo, Japan

Correspondence to: Michio Suzuki, MD, Department of Neuropsychiatry, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan  
E-mail: suzukim@ms.toyama-mpu.ac.jp

Common abnormalities within the schizophrenia spectrum may be essential for the pathogenesis of schizophrenia, but additional pathological changes may be required for the development of full-blown schizophrenia. Clarifying the neurobiological similarities and differences between established schizophrenia and a milder form of schizophrenia spectrum disorder would potentially discriminate the pathophysiological mechanisms underlying the core features of the schizophrenia spectrum from those associated with overt psychosis. High-resolution MRIs were acquired from 25 patients with schizotypal disorder, 53 patients with schizophrenia and 59 healthy volunteers matched for age, gender, handedness and parental education. Volumetric measurements of the medial temporal structures and the prefrontal cortex subcomponents were performed using consecutive 1-mm thick coronal slices. Parcellation of the prefrontal cortex into subcomponents was performed according to the intrinsic anatomical landmarks of the frontal sulci/gyri. Compared with the controls, the bilateral volumes of the amygdala and the hippocampus were reduced comparably in the schizotypal and schizophrenia patients. The parahippocampal gyrus volume did not differ significantly between diagnostic groups. Total prefrontal grey matter volumes were smaller bilaterally in the schizophrenia patients than in the controls and the schizotypal patients, whereas the schizotypal patients had larger prefrontal grey matter than the controls in the right hemisphere. In the schizophrenia patients, grey matter volumes of the bilateral superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus, bilateral inferior frontal gyrus and bilateral straight gyrus were smaller than those in the controls. The schizophrenia patients also had reduced grey matter volumes in the right superior frontal gyrus, bilateral middle frontal gyrus and right inferior frontal gyrus relative to the schizotypal patients. Compared with the controls, the schizotypal patients had larger volumes of the bilateral middle frontal gyrus and smaller volumes of the right straight gyrus. There were no significant between-group differences in volumes of the ventral medial prefrontal cortex or the orbitofrontal cortex. These findings suggest that volume reductions in the amygdala and hippocampus are the common morphological substrates for the schizophrenia spectrum, which presumably represent the vulnerability. Additional widespread involvement of the prefrontal cortex in schizophrenia may lead to the loss of inhibitory control in other brain regions and suggests (although it is not specifically related to) its critical role in the manifestation of overt psychosis.

**Keywords:** schizotypal disorder; schizophrenia; MRI; medial temporal lobe; prefrontal cortex

**Abbreviations:** BA = Brodmann area; DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition; ICD-10 = International Classification of Diseases, 10th edition; ICV = intracranial volume; MANCOVA = multivariate analysis of covariance; ROI = region of interest; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms; SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms; VBM = voxel-based morphometry

Received December 27, 2004. Revised April 25, 2005. Accepted April 28, 2005. Advance Access publication June 1, 2005

## Introduction

Pathological deviations genetically and phenomenologically related to schizophrenia are grouped under the schizophrenia spectrum. This concept reflects the assumption that schizophrenia has a multifactorial aetiology in which multiple susceptibility genes interact with environmental insults to yield a range of phenotypes (Siever and Davis, 2004). Common neurobiological abnormalities in the schizophrenia spectrum may be essential for the pathogenesis of schizophrenia. However, some additional pathological changes may also be required for the development of full-blown schizophrenia. Schizotypal (personality) disorder is thought to be a prototypic disorder within the schizophrenia spectrum (Siever *et al.*, 2002). It is genetically related to schizophrenia (Siever *et al.*, 1990; Kendler *et al.*, 1993) and characterized by odd behaviour and attenuated forms of the features seen in schizophrenia without manifestation of overt and sustained psychosis (World Health Organization, 1993; American Psychiatric Association, 1994). Clarifying the neurobiological similarities and differences between established schizophrenia and schizotypal (personality) disorder would potentially discriminate the pathophysiological mechanisms underlying the core features of the schizophrenia spectrum from those associated with overt psychosis. Thus, this strategy may provide a clue to the mechanisms underlying the development of schizophrenic psychosis.

Convergent evidence suggests that the pathological process in schizophrenia predominantly affects the fronto-temporolimbic-paralimbic regions (Shenton *et al.*, 2001; Suzuki *et al.*, 2002). The hippocampal formation and the prefrontal cortex are two of the major structures that have received the most attention in the search for the neural substrate of schizophrenia. Slight but significant volume reductions in the hippocampus, amygdala and frontal lobe have been reported in a number of volumetric MRI studies of schizophrenia (see reviews: Lawrie and Abukmeil, 1998; Harrison, 1999; Shenton *et al.*, 2001). Dysfunction of these regions has been implicated in the cardinal characteristics of schizophrenia. Involvement of the hippocampal formation has been suggested to play a role in manifesting psychotic symptoms and verbal memory deficits in schizophrenia patients (Friston *et al.*, 1992; Liddle *et al.*, 1992; Goldberg *et al.*, 1994), while prefrontal abnormalities have been related to negative symptoms and cognitive impairments, such as deficits in working memory, executive and problem solving functions (Goldman-Rakic and Selemon, 1997).

There is increasing evidence of alterations in the brain structures of schizotypal subjects (see reviews: Dickey *et al.*, 2002a; Siever and Davis, 2004). Our previous study using voxel-based morphometry (VBM) demonstrated that grey matter reduction in the medial temporal region was common to patients with schizophrenia and schizotypal disorder, but schizophrenia patients showed more widespread involvement of the frontal lobe than schizotypal subjects (Kawasaki *et al.*,

2004). These findings need to be confirmed by detailed volumetric region of interest (ROI) analyses. However, only a single volumetric study, by Dickey and colleagues (Dickey *et al.*, 1999), has examined the medial temporal lobe structures in schizotypal subjects and found no abnormality in the amygdala or hippocampus volume. Previous MRI studies have provided evidence of preserved volume of the brain structures densely interconnected with the prefrontal cortex in schizotypal subjects relative to schizophrenia (Byne *et al.*, 2001; Takahashi *et al.*, 2002b, 2004; Suzuki *et al.*, 2004). These findings suggest that the prefrontal cortex may be structurally spared in schizotypal subjects. As to the prefrontal cortex *per se*, however, only preliminary data referring to preserved frontal lobe volume in schizotypal patients have been reported (Siever and Davis, 2004). Siever and Davis (2004) have made an extensive review of neurobiological findings in subjects with schizotypal personality disorder and proposed a model regarding the pathophysiology of the schizophrenia spectrum disorders. Their model also predicted that temporal volume reductions would be common across the schizophrenia spectrum disorders, whereas frontal volumes would be more preserved in schizotypal subjects than in schizophrenia patients. More data on the volume changes of both the medial temporal lobe and the prefrontal cortex in schizotypal subjects are needed for comparison with those in schizophrenia patients. Detailed volumetric analyses of both structures in the same subjects would allow more compelling conclusions to be drawn. In addition, the great multiplicity of structural and functional organization within the prefrontal cortex necessitates examination of the structural alterations in each subcomponent of the prefrontal cortex. This has been conducted in several studies of schizophrenia patients (Wible *et al.*, 1997; Buchanan *et al.*, 1998, 2004; Goldstein *et al.*, 1999; Crespo-Facorro *et al.*, 2000; Convit *et al.*, 2001; Yamasue *et al.*, 2004) but has never been reported for schizotypal subjects.

The present study aimed to elucidate the implications of structural abnormalities of the medial temporal structures and the prefrontal cortex in the manifestation of psychosis in schizophrenia. We employed high-resolution MRI and performed volumetric assessments of the amygdala, hippocampus, parahippocampal gyrus and prefrontal cortex in patients with schizotypal disorder, comparable patients with established schizophrenia and healthy control subjects. The prefrontal cortex was subdivided into subcomponents according to the intrinsic anatomical landmarks. We hypothesized, from our previous VBM findings (Kurachi, 2003a, b; Kawasaki *et al.*, 2004) and the model by Siever and Davis (2004) that patients with schizotypal disorder would have volume deficits in the medial temporal lobe but limited abnormalities in the prefrontal cortex, whereas patients with schizophrenia would show volume reductions in the medial temporal lobe as well as in widespread regions of the prefrontal cortex.

## Methods

### Subjects

Twenty-five patients (15 males, 10 females) with schizotypal disorder, 53 patients with schizophrenia (32 males, 21 females) and 59 control subjects (35 males, 24 females) were included in this study. All subjects were right-handed. Demographic and clinical data of the subjects are presented in Table 1.

The patients with schizotypal disorder 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. Structured clinical interviews were performed using the Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) (Andreasen *et al.*, 1992) and Structured Clinical Interview for DSM-IV axis II disorders (SCID-II) (First *et al.*, 1997). They all met the criteria for schizotypal disorder in the International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10) (World Health Organization, 1993) as well as the criteria for schizotypal personality disorder in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Based on the data from the CASH and SCID-II, subjects were diagnosed by a consensus of at least two experienced psychiatrists, and when necessary the propriety of including cases in the study was discussed among clinical staff members involved. None of the subjects was judged to meet the criteria for schizophrenia of ICD-10 or of DSM-IV currently or previously. At the time of MRI scanning, six patients were neuroleptic-naïve and 19 patients were being treated with low doses of antipsychotics; six patients were being treated with typical neuroleptics and 13 patients were receiving atypical neuroleptics. All subjects have received consistent clinical follow-up and none of them has developed overt schizophrenia to date (mean follow-up period after MRI scanning = 2.5 years, SD = 1.9). Four of the 25 patients with schizotypal disorder were relatives of individuals with schizophrenia. Since schizotypal subjects rarely present themselves for clinical care, our clinic-based sample was considered to be somewhat more severely ill

than may be expected of schizotypal individuals among the general population.

The patients with schizophrenia were diagnosed based on the CASH and Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I) (First *et al.*, 1996). They fulfilled both ICD-10 and DSM-IV criteria for schizophrenia. All schizophrenia patients apart from one female patient were receiving neuroleptic medication; 25 patients were being treated with typical neuroleptics and 27 patients were receiving atypical neuroleptics. The clinical status of the schizophrenia patients was variable; some of them were in an active psychotic episode and others were in partial remission or in a residual phase. All patients with schizotypal disorder and schizophrenia 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 by well-trained psychiatrists or psychologist within 1 month of scanning using the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1983) and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS; Andreasen, 1984). Inter-rater intraclass correlation coefficients were over 0.92 for all the subscale scores and the total scores of the SANS and the SAPS.

The control subjects consisted of healthy volunteers recruited from among the community and hospital staff or were medical and pharmaceutical students. They were interviewed by psychiatrists using the 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 a 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. The three groups were matched for age, sex, handedness, height and parental education (Table 1).

After complete description of the study to the subjects, written informed consent was obtained. This study was approved by the

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

	Schizotypal disorder patients (n = 25)	Schizophrenia patients (n = 53)	Healthy comparison subjects (n = 59)
Male/female	15/10	32/21	35/24
Handedness	25 right	53 right	59 right
Age (years)	25.5 ± 5.7	25.3 ± 5.0	24.3 ± 5.3
Height (cm)	164.6 ± 8.7	166.1 ± 7.3	167.0 ± 7.3
Weight (kg)	60.3 ± 9.7	61.7 ± 12.7	58.1 ± 9.4
Education (years)	13.5 ± 1.8 <sup>†</sup>	13.2 ± 1.9 <sup>†</sup>	16.0 ± 2.5
Parental education (years)	12.1 ± 1.9	12.2 ± 2.1	12.8 ± 2.4
Age at onset (years)	–	21.7 ± 4.5	–
Duration of illness (years)	–	3.7 ± 3.8	–
Total SAPS score	16.0 ± 8.5	24.1 ± 20.5	–
Total SANS score	46.8 ± 24.5	45.7 ± 22.5	–
Drug dose (mg/day, haloperidol equivalent)*	3.9 ± 4.7	11.6 ± 9.4 <sup>‡</sup>	–
Duration of medication (years)	0.3 ± 0.4	2.7 ± 3.1 <sup>‡</sup>	–

Values represent mean ± SD. \*Neuroleptic dosages of different classes of antipsychotic drugs were converted into haloperidol equivalents using the guideline by Toru (2001). Post hoc comparisons following analysis of variance (ANOVA) revealed: <sup>†</sup>P < 0.01, smaller than in controls; <sup>‡</sup>P < 0.01, larger than in schizotypal disorder patients. SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms.



Committee on Medical Ethics of Toyama Medical and Pharmaceutical University.

There are considerable overlaps between the subjects in the present study and those in previous MRI studies from our group. Of the 25 patients with schizotypal disorder, 15 and 17 patients overlapped with those in the volumetric MRI studies of the anterior cingulate gyrus (Takahashi *et al.*, 2002*b*, 2004) and of the internal capsule (Suzuki *et al.*, 2004), respectively. Of the 53 patients with schizophrenia, 34 overlapped with those in the volumetric MRI studies (Takahashi *et al.*, 2002*a*; Zhou *et al.*, 2003; Niu *et al.*, 2004). In the VBM study by Kawasaki *et al.* (2004), 17 schizotypal patients and 20 schizophrenia patients were the same as those in the present study. In these previous studies, 37–54 of the control subjects also overlapped with those in the present study according to the stages of our research.

### MRI acquisition and processing

MRI scans were acquired with a 1.5 T scanner (Vision; Siemens Medical System, Erlangen, Germany). A three-dimensional T1-weighted gradient-echo sequence FLASH (fast low-angle shots) with  $1 \times 1 \times 1$  mm voxels was used. Imaging parameters were: TE (echo time) = 5 ms; TR (repetition time) = 24 ms; flip angle =  $40^\circ$ ; field of view = 256 mm; matrix size =  $256 \times 256$ .

Image processing for volumetric ROI analysis has been described in detail previously (Takahashi *et al.*, 2002*a*). Briefly, on a Unix workstation (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA), the image data were processed with the software package Dr View 5.0 (Asahi Kasei Joho System, Tokyo, Japan). Brain images were

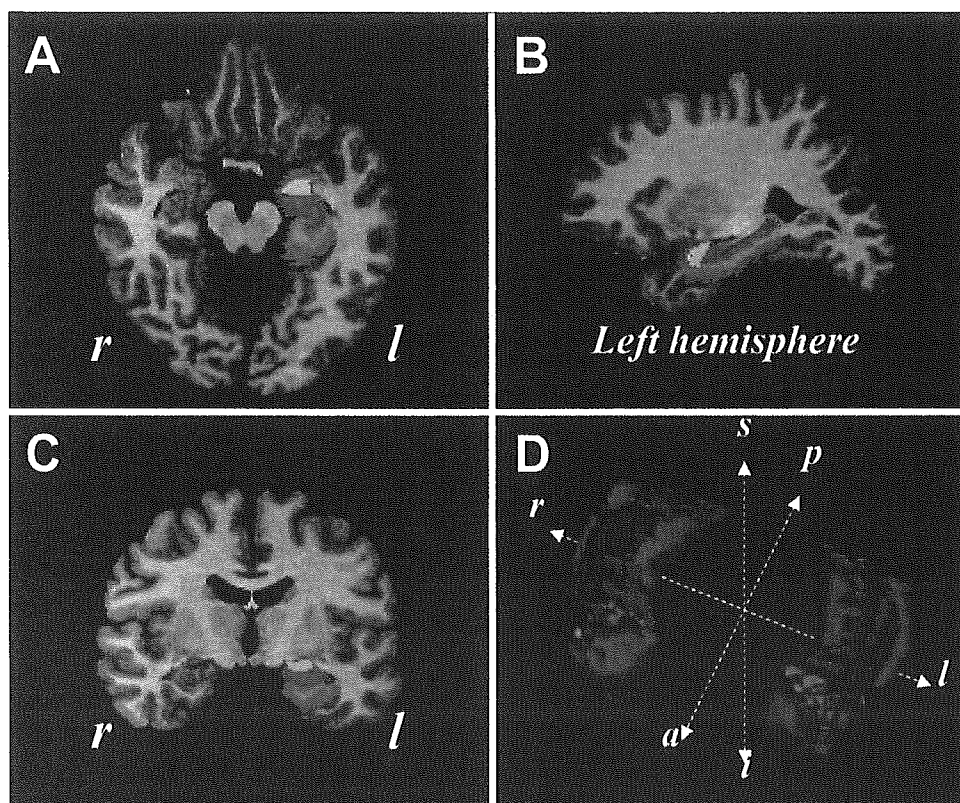
realigned in three dimensions and reconstructed into entire contiguous coronal slices of 1 mm thickness perpendicular to the anterior commissure–posterior commissure line. The whole cerebrum was separated from the brainstem and cerebellum. The signal intensity histogram distributions across the whole cerebrum were used to segment the voxels semiautomatically into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid (CSF). Using the thresholds between the tissue compartments, volumes of whole hemispheric grey matter and white matter were calculated. These whole hemispheric grey matter and white matter volumes summed to the whole cerebral hemisphere volume, which did not include CSF or ventricles. Intracranial volume (ICV) was measured by manual tracing of the intracranial cavity on reformatted 5 mm thick sagittal slices as described previously (Zhou *et al.*, 2003).

### Volumetric analysis of ROIs

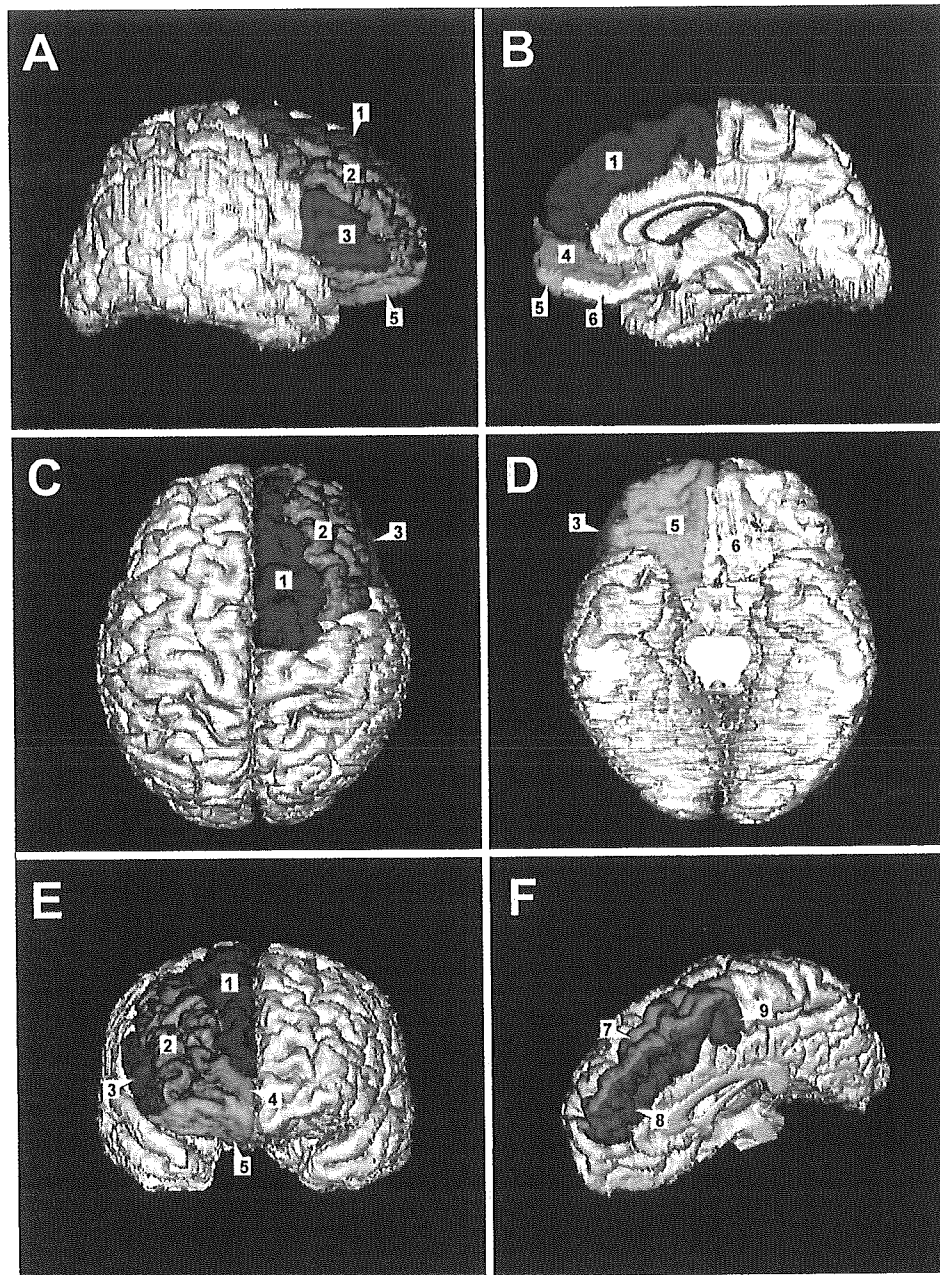
The ROIs for volumetric measurements were placed on the medial temporal structures and prefrontal cortex, as presented in Figs 1 and 2, respectively.

#### Medial temporal lobe

The amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus were manually outlined on consecutive coronal 1 mm slices with the corresponding sagittal and axial planes simultaneously presented for reference. Volumes of grey and white matter in each of these structures were measured together. The detailed procedures for delineation of these structures were described previously (Niu



**Fig. 1** Delineations of medial temporal regions of interest taken from mutually orthogonal transaxial (A), sagittal (B) and coronal (C) planes. A three-dimensional reconstructed image of the three regions is also shown (D). Each of the regions is differentially coloured: amygdala (green), hippocampus (red) and parahippocampal gyrus (blue). a, anterior; i, inferior; l, left; p, posterior; r, right; s, superior.



**Fig. 2** Three-dimensional reconstructed images of prefrontal regions of interest presenting right lateral (**A**), right medial (**B**), dorsal (**C**), ventral (**D**) and anterior (**E**) views of the brain. Panel **F** demonstrates subdivisions of superior frontal gyrus. 1, superior frontal gyrus; 2, middle frontal gyrus; 3, inferior frontal gyrus; 4, ventral medial prefrontal cortex; 5, orbitofrontal cortex; 6, straight gyrus; 7, dorsolateral part of superior frontal gyrus; 8, dorsal medial prefrontal cortex; 9, supplementary motor cortex.

*et al.*, 2004; Suzuki *et al.*, 2005a). The inferior border of the amygdala in contact with the hippocampal head was determined by reference to the sagittal plane since the boundary between the hippocampus and the amygdala is more readily identified on the sagittal plane (Convit *et al.*, 1999). Anatomical boundaries for these structures are presented in Table 2.

#### Prefrontal cortex

Delineation of the prefrontal cortex was partially based on the works of Rademacher *et al.* (1992) and Crespo-Facorro *et al.* (1999a). Parcellation of the frontal lobe into subcomponents was

performed according to the anatomical landmarks that were, in principle, intrinsic to the brain (sulci/gyri). With the availability of synchronous-orthogonal views in three dimensions in conjunction with the context of gyri/sulci on successive slices, decisions about the landmarks could be made readily. First, the whole frontal lobe was separated from the rest of the brain by the central sulcus. The prefrontal area was demarcated by subtracting the precentral gyrus and the cingulate gyrus from the whole frontal lobe. By this definition of the prefrontal area, it inevitably includes the premotor cortex [Brodmann area (BA) 6 and part of BA 8]. The paracingulate gyrus (approximately corresponding to BA 32), when present, was included in the prefrontal area. After the extraction of the prefrontal

**Table 2** Anatomical landmarks demarcating the regions of interest

Region	Anatomical landmark
<b>Medial temporal region</b>	
Amygdala	
Anterior border	Appearance of oval-shaped grey matter of the amygdala
Posterior border	Thin strip of grey matter of the hippocampal–amygdala transitional area
Superior border	Cerebrospinal fluid overlying the semilunar gyrus and its medial extension
Inferior border	Alveus
Lateral border	Temporal lobe white matter and extension of the temporal horn
Medial border	Thin strip of parahippocampal white matter (angular bundle)
Hippocampus	
Anterior border	Alveus
Posterior border	Level of the last appearance of fibres of the fornix
Superior border	Alveus
Inferior border	White matter of parahippocampal gyrus
Lateral border	Inferior horn of lateral ventricle
Medial border	Mesial edge of temporal lobe
Parahippocampal gyrus	
Anterior border	Level of the first appearance of the temporal stem
Posterior border	Level of the last appearance of fibres of the fornix
Superior border	Inferior grey border of the hippocampal formation
Lateral border	A line drawn from the most lateral border of the hippocampal flexure to the collateral sulcus
<b>Prefrontal area</b>	
Superior frontal gyrus (includes the paracingulate gyrus when it exists)	
Lateral inferior border	Superior frontal sulcus
Medial inferior border	Cingulate sulcus and, in the most anterior part, superior rostral sulcus
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from superior frontal sulcus
Posterior border	Precentral sulcus on the lateral surface and paracentral sulcus on the medial surface
Dorsolateral part	
Medial part	
Dorsal medial prefrontal cortex	Medially separated by the superior margin of the hemisphere Dorsolaterally separated by the superior margin of the hemisphere Posteriorly demarcated by the coronal plane through the most anterior tip of the inner surface of the genu of the corpus callosum
Supplementary motor area	Anteriorly demarcated by the same coronal plane as above
Middle frontal gyrus	
Superior border	Superior frontal sulcus
Inferior border	Inferior frontal sulcus
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from superior frontal sulcus
Posterior border	Precentral sulcus
Inferior frontal gyrus	
Superior border	Inferior frontal sulcus
Inferior border	Frontomarginal sulcus or lateral orbital sulcus in the anterior part and superior circular sulcus in the operculum
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from inferior frontal sulcus
Posterior border	Precentral sulcus
<b>Ventral medial prefrontal cortex</b>	
Superior border	Superior rostral sulcus in the anterior part and cingulate sulcus in the posterior part
Inferior border	Inferior rostral sulcus (the lowest visible sulcus in the medial surface of the hemisphere)
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from superior rostral sulcus
Posterior border	More posterior coronal plane through either of posterior extreme of cingulate sulcus or superior rostral sulcus
<b>Orbitofrontal cortex</b>	
Anterior/lateral border	Frontomarginal sulcus in the anterior part, lateral orbital sulcus in the intermediate part and inferior circular sulcus in the posterior part
Medial border	Superior rostral sulcus, which anteriorly merges into frontomarginal sulcus in the rostral part and olfactory sulcus on the ventral surface of the hemisphere
Posterior border	The most posterior coronal plane containing medial orbital gyrus
<b>Straight gyrus</b>	
Lateral border	Olfactory sulcus
Medial border	Inferior rostral sulcus (the lowest visible sulcus in the medial surface of the hemisphere)
Anterior border	Anterior extreme of olfactory sulcus
Posterior border	Olfactory trigone

area, it was subdivided into six subregions: the superior frontal gyrus, which was further subdivided into three parts (dorsolateral part, dorsal medial prefrontal cortex and supplementary motor cortex); middle frontal gyrus; inferior frontal gyrus; ventral medial prefrontal cortex; orbitofrontal cortex; and straight gyrus. Anatomical boundaries for each region are described in Table 2. All the volumetric measurements were performed on reformatted consecutive 1 mm coronal slices by manual outlining. Grey matter volumes of the regional cortices were calculated by applying the segmentation procedure described previously.

Three trained raters (S.Z., H.H. and L.N.), who were blinded to the subjects' identities, measured the volumes of the prefrontal regions, the amygdala, and the hippocampus and parahippocampal gyrus, respectively. Inter- and intra-rater intraclass correlation coefficients in five randomly selected brains were over 0.92 for the prefrontal ROIs and over 0.93 for the medial temporal ROIs.

### Statistical analysis

Statistical differences in the regional volume measures were analysed by repeated measures multivariate analysis of covariance

(MANCOVA) with ICV and age as covariates for each region, with diagnosis group (schizophrenia patients, schizotypal disorder patients, control subjects) and gender (male, female) as between-subject factors and hemisphere (right, left) as a within-subject factor. For the comparison of ICV, only age was treated as a covariate. *Post hoc* Tukey's tests were employed to follow up the significant main effects or interactions yielded by MANCOVAs. Pearson's partial correlation coefficients, controlling for ICV and age, were calculated to examine relationships between the ROI volumes and the clinical variables. Statistical significance was defined as  $P < 0.05$  (two-tailed). To prevent a possible type I error due to multiple tests, a Bonferroni correction was applied for correlation analyses.

### Results

Volumes of measured ROIs and results of MANCOVAs for the main effect of diagnosis are presented in Tables 3, 4 and 5. We report below the results concerning main effects of diagnosis or interactions involving diagnosis only when

**Table 3** Volumes of intracranial cavity, cerebral hemisphere and cerebral grey and white matter in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizotypal disorder patients	Schizophrenia patients	Healthy comparison subjects	Diagnosis effect		
				F	df	P
Intracranial volume	1526 ± 150	1496 ± 155	1509 ± 128	0.71	2,130	0.492
Whole cerebral hemisphere				1.84	2,129	0.162
Left <sup>§</sup>	559.0 ± 56.6	538.6 ± 59.5	553.8 ± 48.8			
Right	566.1 ± 57.2	545.8 ± 60.4	561.3 ± 49.2			
Whole cerebral grey matter				4.89	2,129	0.008
Left <sup>#</sup>	362.1 ± 40.5	339.8 ± 39.3 <sup>†‡</sup>	356.4 ± 36.2			
Right	353.6 ± 40.3	329.9 ± 37.5 <sup>†‡</sup>	347.6 ± 35.6			
Whole cerebral white matter				1.69	2,129	0.187
Left <sup>§</sup>	197.0 ± 26.3	198.8 ± 33.1	197.3 ± 31.5			
Right	212.5 ± 29.3	215.9 ± 39.4	213.7 ± 36.0			

Values represent mean ± SD of measured volume (cm<sup>3</sup>). *Post hoc* comparisons following multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: <sup>†</sup> $P < 0.01$ , smaller than in controls; <sup>‡</sup> $P < 0.01$ , smaller than in schizotypal disorder patients; <sup>§</sup> $P < 0.01$ , smaller than on right hemisphere; <sup>#</sup> $P < 0.01$ , larger than on right hemisphere.

**Table 4** Volumes of medial temporal lobe structures in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizotypal disorder patients	Schizophrenia patients	Healthy comparison subjects	Diagnosis effect		
				F	df	P
Amygdala				19.08	2,129	<0.001
Left <sup>§</sup>	0.96 ± 0.13 <sup>†</sup>	0.99 ± 0.15 <sup>†</sup>	1.13 ± 0.14			
Right	0.97 ± 0.15 <sup>†</sup>	1.05 ± 0.17 <sup>†</sup>	1.15 ± 0.14			
Hippocampus				3.24	2,129	0.042
Left <sup>§</sup>	2.83 ± 0.37 <sup>†</sup>	2.89 ± 0.42 <sup>†</sup>	3.04 ± 0.40			
Right	3.03 ± 0.39 <sup>†</sup>	3.09 ± 0.56 <sup>†</sup>	3.24 ± 0.35			
Parahippocampal gyrus				0.34	2,129	0.706
Left	7.22 ± 0.73	7.01 ± 1.13	7.15 ± 0.90			
Right	7.22 ± 0.57	7.09 ± 1.08	7.31 ± 0.76			

Values represent mean ± SD of measured volume (cm<sup>3</sup>). *Post hoc* comparisons following multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: <sup>†</sup> $P < 0.01$ , <sup>‡</sup> $P < 0.05$ , smaller than in controls; <sup>§</sup> $P < 0.01$ , smaller than on right hemisphere.

**Table 5** Volumes of whole prefrontal grey and white matter and prefrontal cortex subcomponents in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizotypal disorder patients	Schizophrenia patients	Healthy comparison subjects	Diagnosis effect		
				F	df	p
Prefrontal grey matter				3.51	2,129	0.032
Left <sup>††</sup>	97.18 ± 13.65	91.05 ± 12.32 <sup>†,§</sup>	96.38 ± 9.88			
Right	94.99 ± 13.33 <sup>††</sup>	88.16 ± 11.82 <sup>†,§</sup>	92.38 ± 9.54			
Prefrontal white matter				1.34	2,129	0.264
Left <sup>§§</sup>	46.72 ± 7.07	44.54 ± 8.69	47.13 ± 7.66			
Right	49.73 ± 7.26	49.14 ± 10.05	50.28 ± 9.05			
Superior frontal gyrus				3.49	2,129	0.033
Left <sup>††</sup>	28.91 ± 5.31	27.49 ± 4.21 <sup>†</sup>	29.64 ± 4.05			
Right	27.65 ± 5.29	25.63 ± 4.37 <sup>†,##</sup>	27.76 ± 3.95			
Dorsolateral part				0.53	2,129	0.589
Left <sup>††</sup>	12.42 ± 3.19	12.34 ± 2.33	13.02 ± 2.81			
Right	12.27 ± 3.46	11.76 ± 2.83	12.34 ± 2.33			
Dorsal medial prefrontal cortex				4.84	2,129	0.009
Left <sup>††</sup>	10.19 ± 2.35	9.16 ± 1.99 <sup>†,##</sup>	10.16 ± 1.81			
Right	9.39 ± 1.92	8.72 ± 1.77 <sup>†</sup>	9.73 ± 1.79			
Supplementary motor cortex				3.48	2,129	0.033
Left <sup>††</sup>	6.30 ± 1.09	6.00 ± 1.00 <sup>†</sup>	6.47 ± 1.19			
Right	5.99 ± 1.56	5.14 ± 1.07 <sup>†,##</sup>	5.69 ± 1.23			
Middle frontal gyrus				2.90	2,129	0.058
Left <sup>††</sup>	29.34 ± 5.67 <sup>††</sup>	25.87 ± 4.95 <sup>†,§</sup>	27.31 ± 4.62			
Right	28.44 ± 5.66 <sup>††</sup>	25.50 ± 4.41 <sup>§</sup>	26.53 ± 4.78			
Inferior frontal gyrus				4.92	2,129	0.008
Left <sup>††</sup>	13.02 ± 2.65	12.58 ± 2.14 <sup>†</sup>	13.87 ± 2.10			
Right	13.18 ± 2.22	12.05 ± 2.19 <sup>†,§</sup>	12.89 ± 1.83			
Ventral medial prefrontal cortex				0.92	2,129	0.397
Left	5.61 ± 1.22	5.51 ± 1.21	5.84 ± 1.12			
Right	5.56 ± 1.03	5.48 ± 1.17	5.69 ± 1.23			
Orbitofrontal cortex				0.47	2,129	0.622
Left	15.69 ± 1.91	15.11 ± 2.03	15.44 ± 1.57			
Right	15.58 ± 1.87	15.07 ± 2.07	15.47 ± 1.45			
Straight gyrus				15.45	2,129	<0.001
Left	3.06 ± 0.49	2.89 ± 0.45 <sup>†</sup>	3.31 ± 0.49			
Right	3.02 ± 0.51 <sup>†</sup>	2.92 ± 0.43 <sup>†</sup>	3.31 ± 0.50			

Values represent mean ± SD of measured volume (cm<sup>3</sup>). *Post hoc* comparisons following multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: <sup>†</sup>*P* < 0.01; <sup>‡</sup>*P* < 0.05, smaller than in controls; <sup>§</sup>*P* < 0.01, <sup>##</sup>*P* < 0.05, smaller than in schizotypal disorder patients; <sup>††</sup>*P* < 0.05, larger than in controls; <sup>†††</sup>*P* < 0.01, larger than on right hemisphere; <sup>§§</sup>*P* < 0.01, smaller than on right hemisphere.

they were significant or had a nearly significant trend, and subsequent *post hoc* analyses.

### Volumes of global brain structures

There were no significant differences in the volumes of intracranial cavity, whole cerebral hemisphere or whole cerebral white matter among diagnostic groups (Table 3). MANCOVAs revealed a significant main effect of diagnosis for the whole cerebral grey matter (Table 3). The volumes of whole cerebral grey matter were significantly smaller in the schizophrenia patients compared with the controls (*post hoc* tests, *P* < 0.001 for both hemispheres) and the schizotypal patients (*P* < 0.001 for both hemispheres).

### Volumes of medial temporal lobe

A significant main effect of diagnosis in MANCOVA was revealed in the amygdala and the hippocampus (Table 4).

*Post hoc* analyses demonstrated that, compared with the controls, the volume of the amygdala was significantly smaller in the patients with schizotypal disorder (*P* < 0.001 for both hemispheres) and schizophrenia (*P* < 0.001 for both hemispheres). The volume of the hippocampus was also significantly smaller in the patients with schizotypal disorder (*P* = 0.039 for the left and *P* = 0.020 for the right) and schizophrenia (*P* = 0.009 for the left and *P* = 0.005 for the right) than in the controls. There was no significant difference in the amygdala or hippocampus volume between schizotypal disorder and schizophrenia. The parahippocampal gyrus measures did not differ among diagnostic groups (Table 4).

### Volumes of prefrontal cortex

A significant main effect of diagnosis in MANCOVA was observed in the total prefrontal grey matter but not in the total prefrontal white matter (Table 5). *Post hoc* analyses