

わが国の文化、習慣に即した評価尺度¹¹⁾などが開発されてきたが、欧米に比肩する地域ケアサービスの拡充が最重要課題である現在において、国際的な比較を可能にする評価方法の導入の必要性は自明であるといえる。

英国の Birchwood らが開発した社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale; SFS) は、統合失調症における家族介入の効果を社会機能の観点から測定するために開発され、その信頼性、妥当性、反応性が確立されている⁹⁾。そもそも家族介入は、第一に社会機能の改善を目標としているといえ、社会生活の各領域における当事者の得手、不得手を、普遍的に評価する方法が不可欠であった。既存の社会生活の評価手法は、専ら就労状況、婚姻、親としての役割遂行などを評価するものであったが、慢性経過をとる統合失調症においては、日常生活における活動性など、より基本的な機能に関する評価が望まれた²²⁾。また、多くの評価方法は熟練した評価者による長時間の面接を要し、臨床現場においての適用がしばしば困難であった。さらに、社会規範 (norms) に関して評価する手法は、社会生活の遂行ではなく社会的に容認されない行動などといった問題点の有無を測定するため、背景がさまざまかつしばしば特異的な家族介入の現場での有用性は高いとはいえなかった。これら既存の評価尺度の問題点を踏まえ、統合失調症者のコミュニティでの生活の維持において極めて重要な社会機能を評価する目的で SFS は開発された。尺度において、基本技能や社会的行動に関するさまざまな項目を列挙し、その存否を問うことにより社会規範に関する評価を回避している。また、自立生活のためのスキルに関して、能力の有無と環境要因などにより影響を受ける実際の遂行の有無を区別して評価することにより、よりの確に治療効果を測定しうる⁹⁾。さらに、各機能領域間での比較および対照との比較による相対的評価を用い、当事者の得手、不得手を詳細に測定することにより、治療者にも具体的な目標を提示しうるよう配慮されている。また、当事者による自己評価と家族などの介護者による評価の両方が可能となるように尺度が作成されてい

る。SFS は価値判断を排除した項目と施行時間および評価者の簡便性が特徴的な、社会機能の横断的評価と経時変化の測定の両方に有用な実用的尺度であると位置付けられよう。

本邦における SFS の利用は、統合失調症の機能障害に関する理解や心理社会的治療の発展に寄与するものと考え、われわれは SFS 日本語版を作成し、その信頼性と妥当性を検討した。

方法

1. 対象

統合失調症者 (以下、統合失調症群) および健常者 (以下、健常群) を対象とした。

統合失調症群は、東京都内の単科精神科病院に外来通院し、ICD-10 の診断基準を満たす統合失調症者 166 名 (男性 103 名、女性 63 名) である。平均年齢は、36.4 (SD=8.4) 歳、教育歴の平均は 13.1 (SD=2.0) 年、平均罹病期間は 12.1 (SD=6.1) 年であった。健常群は、筆者らの勤務する病院および施設の職員のうち、精神疾患の既往がなく、年齢、性別、教育歴が統合失調症群とマッチする 72 名 (男 44 名、女 28 名) である。平均年齢は 34.5 (SD=6.4) 歳、教育歴の平均は 13.6 (SD=1.8) 年であった。統合失調症群と健常群の年齢、性別および教育歴に有意な差は認められなかった。また、各群内において年齢に有意な性差はみられなかった。

各対象には文書を用いて研究の趣旨と個人情報保護について十分な説明を行い、文書にて研究参加の同意を得ている。また得られた情報は直ちに全体をデータベース化し、個人の特ができないよう十分に配慮した。

2. 尺度

筆者らは原著者の翻訳許可を得て、日本の文化的背景も考慮した SFS 日本語版 (SFS-J) を作成し、それを日本人の翻訳専門家に依頼し back translation を行い、原著者により原版と異なることが確認された (論文末に一部付録)。

SFS 原版に則り、SFS-J は外来通院中の統合

失調症者を対象とした、本人または家族による自記式評価尺度であり、7つの下位尺度に分類される日常生活を送るための基本的な技能と社会的行動に関する計75の評価項目からなり、下位尺度得点および総得点で評価される。①ひきこもり (Withdrawal), ②対人関係 (Interpersonal), ③社会参加 (Pro-social), ④娯楽 (Recreation), ⑤自立-能力 (Independence-competence), ⑥自立-実行 (Independence-performance), ⑦就労 (Employment) の各下位尺度に属する質問項目に対し、回答者はそれらの行動をどの程度の頻度で行ったか (全くしなかった, ほとんどしなかった, たまにした, よくした), あるいはそれらの行動をどの程度適切にできるか (やり方を知らない, できない, 援助があればできる, 適切にできる) などについて記入する。各項目は0-3の4段階に得点化され, 各下位尺度は構成する項目の合計点によって表される。得点が高いほど機能が低いことを示す。

3. 方法

1) 手順

SFSの実施にあたっては、評価尺度の各質問項目に関して、当事者について最も当てはまると考えられる回答欄を選択し記入するように指示される。家族が評価する場合も同様である。採点は原著者の採点法に基づいて行い、各下位尺度得点およびその合計である総得点を算出した。統合失調症群については、主治医による機能の全体的評価 (Global Assessment of Functioning; GAF)¹¹ および陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)¹² に関する評価も実施した。

また評価者間信頼性を検討するため、主治医より統合失調症群の家族に連絡をとり、研究の趣旨を説明した上で協力を依頼した。このうち当事者本人のSFS-J実施日に母親の来院が可能であった64名について、SFS-Jの当事者本人による評価得点と母親による評価得点の比較を、母親の同意を得て行った。また、母親と父親の双方が来院可能であった52名については、父親に対しても

同意の上当事者のSFS-J評価を依頼し、母親と父親の評価によるSFS-J得点を比較した。SFS-Jを実施するにあたっては、各評価者が相互に相談をしないように指示し、各自が別室にて評価を行った。

なお健常群については、研究の趣旨とSFS-Jの実施方法を個別に説明し、同意を得た上でSFS-Jを自宅で実施するよう依頼し、後日回収した。

2) 統計解析

尺度の信頼性について、内的整合性による信頼性を検討するために、SFS-Jの総得点および項目数の少ない「就労」を除いた6つの下位尺度についてCronbachの α 係数を算出した。

妥当性の検討について、健常群と統合失調症群のSFS-J得点を比較するとともに、統合失調症群に関しては、就労群と非就労群におけるSFS-J得点を比較した。統合失調症群よりも健常群の方が、非就労群よりも就労群の方が、社会機能が低いことが期待されるため、健常群および就労群のSFS-J総得点および下位尺度得点が統合失調症非就労群よりも高ければ、構成概念妥当性が支持されるといえる。各群間の比較は一元配置分散分析を用いて行った。また統合失調症群において、SFS-J得点とGAFおよびPANSSとのSpearmanの順位相関係数を求め、並存的妥当性を検討した。

評価者間信頼性について、当事者本人と母親が、相互に相談することなく独立して採点したSFS-Jの総得点および各下位尺度得点に関して級内相関係数 (intra-class correlation coefficient) を求めた。また、当事者の両親が独立して評価したSFS-Jの総得点と各下位尺度得点に関しても、同様の検討を行った。すべての統計学的解析にSPSS 15.0J for Windowsを用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

尺度の信頼性について、表1に統合失調症群

表1 SFS-Jの内的整合性 (Cronbachの α 係数)

	ひきこもり	対人関係	社会参加	娯楽	自立(能力)	自立(実行)	総得点
α 係数 ($n=166$)	0.71	0.68	0.70	0.78	0.85	0.81	0.84

表2 SFS-Jの構成概念妥当性

	統合失調症群/ 健常群 F値	統合失調症 就労群/非就労群 F値
ひきこもり	33.2**	40.2**
対人関係	26.4**	37.7**
社会参加	60.1**	67.3**
娯楽	72.1**	80.4**
自立(能力)	6.4*	6.7*
自立(実行)	18.7**	20.8**
就労	91.1**	119.9**
SFS総得点	60.4**	68.4**

** $p<0.01$ * $p<0.05$

表3 SFS-Jの並存的妥当性 (GAF, PANSSとの相関係数)

	SFS総得点
GAF	0.39*
PANSS 陽性尺度	-0.17
陰性尺度	-0.41*
総合精神病理尺度	-0.27

 $n=166$, * $p<0.05$

における6下位尺度とSFS-J総得点のCronbachの α 係数を示す。 α 係数は0.68~0.85に分布した。

構成概念妥当性に関して、統合失調症群全体($n=166$)、統合失調症就労群($n=101$)、統合失調症非就労群($n=65$)、健常群($n=72$)にお

表4 SFS-Jの評価者間信頼性 (級内相関係数)

	ひきこもり	対人関係	社会参加	娯楽	自立(能力)	自立(実行)	就労	総得点
当事者 母親間 ($n=64$)	0.72	0.72	0.90	0.79	0.87	0.83	0.92	0.87
両親間 ($n=52$)	0.75	0.91	0.90	0.91	0.84	0.89	0.96	0.91

るSFS-Jの平均総得点はそれぞれ、102.3 (SD=24.5), 111.7 (SD=19.4), 99.8 (SD=25.1), 152.9 (SD=13.5)で、健常群が統合失調症群より有意に高く、統合失調症群においては就労群が非就労群より有意に高かった。また、すべての下位尺度においても同様であった(表2)。

並存妥当性に関する、統合失調症群のSFS-J総得点とGAFおよびPANSSの相関については、GAFと有意な正の相関を示し、PANSS陰性尺度と有意な負の相関を示した(表3)。

評価者間信頼性について、統合失調症群における当事者本人と母親の間、および両親間のSFS-J評価に関する級内相関係数を表4に示す。それぞれ0.72~0.92および0.75~0.96に分布した。

考 察

1. SFS-Jの信頼性と妥当性について

SFS原版の信頼性については、各下位尺度および総得点で α 係数が0.69~0.87に分布し、十分な内的整合性が確認されている⁴⁾。また評価者間信頼性についても、相関係数が家族本人間0.62~0.99、家族間0.69~0.96と、高い一致率が得られている⁴⁾。SFS-Jもこれと同等に高い信頼性を有することが今回確認された。妥当性の検

定に関してもSFS原版と同様の結果⁴⁾が得られ、SFS-Jの妥当性が支持された。なお、原版においても構成概念妥当性は就労の有無に分けて検討さ

れている。並存的妥当性の検討における PANSS 陰性尺度との相関については、陰性症状の社会機能への関与はよく知られるところである⁹⁾。また Birchwood らは、高感情表出 (Expressed Emotion, EE) 対照群に比して高 EE 介入群および低 EE 対照群において有意な SFS の向上を認めた家族介入研究²⁾を引用し、SFS の治療介入による変化への良好な反応性についても言及している。SFS はその計量心理学的特性が十分に検討および確認された、数少ない社会機能の評価尺度であり⁹⁾、またその施行時間も 20~30 分と実用的でもあり、その有用性の高さが推し量られる。SFS は価値判断を必要とする社会規範の評価に依らないため、個々もしくは広く文化的な背景の影響を免れやすい利点はあるものの、今後の本邦における SFS-J の使用に伴い、背景因子に関する検討が進むことも望まれる。

2. SFS-J の意義および当研究の限界

長く社会機能は、精神症状などに比して疾患過程における単に副次的なものとなることが少なくなかった。近年精神医学領域において社会機能およびその評価が注目されている背景として、第一に、病院中心からコミュニティの中でのケアへの移行が促進されるにつれて、それに応じた効果判定のための適切な機能評価が必要となったこと、第二に、精神症状と社会機能は関連があるもののそれぞれ独立したものであることが次第に明らかとなり、認知機能や社会機能をその標的とした心理社会的治療手法の導入など、治療選択の上でも適切な社会機能の評価が不可欠であることがあげられる²⁴⁾。すなわち、臨床場面において個別的な治療およびリハビリテーション計画を立案する上で、社会機能の普遍的で的確な評価は必須事項であるといえる。

また、統合失調症の病態解明に関する研究においても、さまざまな要因と社会機能の関連についての研究が盛んに行われている^{5,8,9)}。SFS は GAF, GAS (Global Assessment Scale) に次いで世界で頻繁に用いられている社会機能に関する評価尺度であり⁹⁾、GAF, GAS が単一の測定値

を求める全体的な尺度であり、精神症状もその評価に含まれることを考慮すると、SFS は現在最も使用されている評価尺度であるともいえ、このように各国で広く用いられている社会機能の評価尺度の本邦においての利用は、国際比較研究の観点からも長く望まれるところであった。

統合失調症の社会機能をめぐる視点はさまざまだが、社会機能の障害の原因究明とそのリハビリテーションによる回復の可能性への関心は非常に大きく、中でも認知機能との関連を通じた検討は最も盛んな領域のひとつである。社会機能の改善も視野に入れた認知機能訓練 (cognitive training) は現在大きな注目の的となっている²⁰⁾。訓練の対象となる認知機能を選択するために、特定の認知機能障害がシステムとしてどのように社会機能の障害に関与するのかを知ることが不可欠であるが、社会的認知 (social cognition) がその対象として近年注目されている^{7,10)}。本邦においてもこれらの領域に関連した研究がようやく盛んになりつつある^{6,16,17,25)}。統合失調症への科学的接近方法の中で、臨床的にも非常に重要な領域であるといえるが、今後の発展には認知機能のみならず¹⁸⁾、社会機能の評価方法に関する国際的な標準化も望まれる。

本研究の限界として、対象がいずれも首都圏に在住する者に限られている点が挙げられる。社会生活がそのコミュニティの特徴に大きく規定されることは想像に難しくなく、今後の検討課題である。

精神科領域の治療効果の評価において、精神症状のみならず社会機能の観点からも効果の測定を行うことは、心理社会的治療手法にとどまらず、いまや薬物療法の領域においても重要視されつつあり^{5,18)}、当研究が各領域における発展の一端を担うものとなることを期待して止まない。

まとめ

社会機能の評価は、統合失調症の臨床場面における治療選択と効果判定のみならず、病態解明や治療法の発展に関する研究領域においても必

須事項といえる。今回われわれは、高い信頼性と妥当性を備えた英国の Birchwood らによる SFS の日本語版 (SFS-J) を作成し、高い信頼性と妥当性を確認した。今後本邦における当評価尺度の利用は、国際比較研究の点からも極めて有用であると考えられる。

本研究は平成19年度財団法人井之頭病院研究基金の助成により行われた。

文 献

- American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition (高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸訳: DSM-IV 精神疾患の診断・統計マニュアル). 医学書院, 東京, 1996
- Barrowclough, C., Tarrrier, N.: Social functioning in schizophrenic patients. I. The effects of expressed emotion and family intervention. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 25: 125-129, 1990
- Bellack, A. S., Morrison, R. L., Wixted, J. T., et al.: An analysis of social competence in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 156: 809-818, 1990
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., et al.: The Social Functioning Scale: the development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programs with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 157: 853-859, 1990
- Burns, T., Patrick, D.: Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand* 116: 403-418, 2007
- Chino, B., Mizuno, M., Nemoto, T., et al.: Relation between social functioning and neurocognitive test results using the Optimal Thinking Test in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 60: 63-69, 2006
- Couture, S. M., Penn, D. L., Roberts, D. L.: The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr Bull* 32 Suppl 1: S44-63, 2006
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., et al.: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26: 119-136, 2000
- Green, M. F., Kern, R. S., Heaton, R. K.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72: 41-51, 2004
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H.: Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 25: 309-319, 1999
- 岩崎晋也, 宮内 勝, 大島 巖, 他: 精神障害者社会生活評価尺度の開発: 信頼性の検討 (第1報). *精神医学* 36: 1139-1151, 1994
- Kay, S. R., Opler, L. A., Fiszbein, A.: Positive and negative syndrome scale (PANSS) rating manual (山田 寛, 増井寛治, 菊本弘次訳: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル). 星和書店, 東京, 1991
- 水野雅文, 村上雅昭, 佐久間啓 編: 精神科地域ケアの新展開, OTPの理論と実際. 星和書店, 東京, 2004
- 水野雅文, 山下千代, 根本隆洋, 他: 精神分裂病における社会的認知機能とその障害. *脳と精神の医学* 11: 247-253, 2000
- Mueser, K., Tarrrier, N.: Handbook of social functioning in schizophrenia. Allyn & Bacon, Boston, 1998
- Nemoto, T., Kashima, H., Mizuno, M.: Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 517-524, 2007
- Nemoto, T., Mizuno, M., Kashima, H.: Qualitative evaluation of divergent thinking in patients with schizophrenia. *Behav Neurol* 16: 217-224, 2005
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., et al.: Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr Res* 72: 29-39, 2004
- Rosen, A., Hadzi-Pavlovic, D., Parker, G.: The Life-skills Profile: a measure assessing function and disability in schizophrenia. *Schizophr Bull* 15: 325-337, 1989
- Twamley, E. W., Jeste, D. V., Bellack, A. S.: A review of cognitive training in schizophrenia. *Schizophr Bull* 29: 359-382, 2003
- Wallace, C. J.: Community and interpersonal functioning in the course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 10: 233-257, 1984
- Weissman, M.: The assessment of social adjustment: an update. *Arch Gen Psychiatry* 38: 1250-1268, 1975
- Weissman, M., Sholomskas, D., John, R.: The assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry* 32: 357-365, 1981
- Wiersma, D.: Measuring social disabilities in mental health. *Soc Psychiatry Psychiatr*

Epidemiol 31: 101-108, 1996

25) Yamashita, C., Mizuno, M., Nemoto, T., et al.:
Social cognitive problem-solving in schizophre-

nia: association with fluency and verbal mem-
ory. Psychiatry Res 134: 123-129, 2005

付録 社会機能評価尺度 (日本語版) 採点マニュアル (一部抜粋)

1 いつもの何時に起きますか?

時 分 ころ 9時以前 3 9~11時 2 11~1時 1 1時以降 0

2 1日のうち、何時間ぐらいたまはひとりですごしますか?

0~3時間 ひとりですごす時間はたいへん短い (3)

3~6時間 たまにひとりですごす時間がある (2)

6~9時間 ひとりですごす時間が長い (1)

9~12時間 ひとりですごす時間はかなり長い (0)

12時間以上 ほとんどの時間をひとりで過ごす (0)

3 家で自分から家族に話しかけることはどのくらいありますか?

全くない 0 □めったにない 1 □たまにある 2 □よくある 3

4 何かの目的で外出することはどのくらいありますか?

全くない 0 □めったにない 1 □たまにある 2 □よくある 3

5 よく知らない人に対して、あなたはどんな態度をとりますか?

□その人を避ける 0 □緊張する 1 □普通に接する 2 □友好的に接する 3

「ひきこもり」合計

6 現在何人の友人がいますか? (定期的に会ったり、一緒に何かをしたりする人) 人 友人の数=得点。ただし3人以上はすべて3点

7 異性の友人はいますか?または結婚していますか?

□はい 3 □いいえ 0

8 家族、友人、知人などと、どのくらいの頻度で会話をしますか?

□全くしない 0 □めったにしない 1 □たまにする 2 □よくする 3

9 人と話をするのは、どのくらい難しいと感じますか?

□とても簡単 3 □簡単 2 □普通 2 □難しい 1 □とても難しい 0

10 最近3ヶ月間、以下の活動をどのくらいの頻度でしましたか?

「対人関係」合計

全く ほとんど 少なかった 0 少なかった 1 たまにした 2 よくした 3

店で日用品を買う (助けを借りずに)

血洗い、片付けなど

洗面、入浴

自分の服を洗う

仕事を探す (現在働いていない場合)

食料品を買いに出かける

食事の支度をする

ひとりで外出する

バスや電車を使う

お金をつかう

お金のつかい方を考える (小遣い帳をつけたり銀行で記載することを含む)

自分で服を選んで買う

身だしなみに気をつける

「自立 (実行)」合計

11 最近3ヶ月間、以下の活動をどのくらいの頻度でしましたか?

全く ほとんど 少なかった 0 少なかった 1 たまにした 2 よくした 3

楽器の演奏、歌を歌う、音楽鑑賞

手芸 (編み物、縫い物など)

庭仕事、植物の世話

本、雑誌、新聞などを読む

テレビ、ビデオを見る

CD、ラジオを聴く

料理、お菓子作り

ペットの世話

修繕作業 (家具修理、ボクシングなど)

散歩

ドライブ、サイクリング

ゲームをする (テレビゲーム、将棋など)

買い物、オンラインショッピング

芸術活動 (絵画・工芸作品・シグネチャー・バスルなどの制作や鑑賞)

その他の趣味

「娯楽」合計

abstract

Reliability and validity of the Social Functioning Scale Japanese version (SFS-J)

**Takahiro Nemoto¹⁾, Chiyo Fujii^{1,2)}, Yuta Miura¹⁾, Bun Chino¹⁾, Hiroyuki Kobayashi¹⁾,
Ryoko Yamazawa¹⁾, Masaaki Murakami³⁾, Haruo Kashima¹⁾, Masafumi Mizuno⁴⁾**

Individuals with schizophrenia show impairments in various aspects of daily lives. The Social Functioning Scale (SFS) by Birchwood et al. was developed to measure the effect of family interventions in schizophrenia from the viewpoint of social functioning. We developed a Japanese version of the Social Functioning Scale (SFS-J) and examined its reliability and validity. The scale demonstrated high reliability and validity. The SFS is one of the most frequently reported social functioning scales used in the assessment of schizophrenia. It is expected that the SFS-J will contribute to the cross-cultural research on the disabilities of people with schizophrenia and the development of psychosocial rehabilitation in Japan.

JPN Bull Soc Psychiat 17 : 188-195, 2008

¹⁾ *Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan*

²⁾ *Department of Social Work, Saitama Prefectural University*

³⁾ *Department of Sociology and Social Work, Meiji Gakuin University*

⁴⁾ *Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Toho University*

統合失調症の認知機能障害 —うつ病との比較における相違点と共通点

Cognitive impairment in older patients with schizophrenia or depression

根本 隆洋^{*1,*2} / 水野 雅文^{*3}

Takahiro Nemoto Masafumi Mizuno

Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine at UCLA^{*1}

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室^{*2}

東邦大学医学部精神神経医学講座教授^{*3}

要約

加齢は認知、感情、社会適応など人間のもつほとんどの機能に影響を及ぼす。精神疾患患者はその長期経過のなかで加齢による影響を受けるとともに、疾患自体もこれらの機能に多大な影響を及ぼす。統合失調症とうつ病において、認知機能障害は重要テーマであるにもかかわらず、認知機能に対する加齢の影響に関する研究は近年ようやく増えつつある状況にある。これらの知見は発症年代による病因の相違と、長期経過における修飾因子の特徴を明らかにしうる。老年期のうつ病および統合失調症患者にみられる認知機能の変化は、より重度ながら典型的な通常加齢に伴う変化に類似している。しかし、重症度、年齢補正、長期研究の所見などを考慮すると、その変化は単なる加齢による影響とは明らかに異なると考えられる。両疾患における認知機能障害と通常加齢変化の類似点から、精神病理過程と加齢には共通の神経生物学的回路における脆弱性が存在すると示唆されている。

Key Words 統合失調症、気分障害、認知機能、加齢、老年期

はじめに

加齢は認知、感情、社会適応などを含む、人間のもつほとんどの機能に影響を及ぼす。同様に、加齢は精神障害を有する人々の機能にも例外なく影響を与える。一方、精神疾患自体もこれらの機能に多大な影響を及ぼすこともよく知られている。統合失調症と気分障害において認知機能障害は最重要テーマの1つであり、機能レベルの主要な決定因子であることが知られている^{1)~4)}。しかし、老年患者を対象にした研究は若年層を対象としたものに比べて少なく、これらの疾患の認知機能に対する加齢の

影響が直接的に論じられることは多くはなかった。最近ようやく精神疾患における加齢の影響に関する研究が増えつつある。本稿では、統合失調症患者の認知機能に対する加齢の影響をうつ病と対比して論じたい。

両疾患において、症状、認知機能障害、社会生活機能の障害および予後は、早発性と晩発性とはかなり異なると考えられている。よって、若年期に発症し慢性もしくは再発性の経過を有する老年患者と、老年期に発症した患者との相違点も重要である。また、若年発症患者において加齢と長期にわたる疾患経過による影響を区別する試みも必要であろう。



1 加齢に伴う認知機能の変化

通常に加齢に伴う認知機能の変化の多くは、老年期の精神疾患患者においてもみられる。認知機能の領域によって変化の程度は異なり、個体内ですでに確立された情報にアクセスしたりそれを利用したりする能力は、新しい情報を獲得しうまく利用する能力に比べて変化しにくいことが知られている。加えて加齢に伴う変化は個々によってかなり不均質なため、若年層に比べて中高年層において認知機能のばらつきが目立つ結果となる。統合失調症およびうつ病においても同様のパターンがみられる。通常に加齢に伴い最も変化する認知機能領域であるエピソード記憶、精神運動速度、作動記憶は、若年層の統合失調症もしくはうつ病患者において最も障害されている領域でもある。それゆえ、老年期の患者は加齢の影響によって、すでに障害されているこれらの領域においてさらに付加的な機能低下をきたすと考えられる。



2 統合失調症の認知機能と加齢

統合失調症はしばしば生涯を通じた慢性疾患であるため、加齢に関する研究は重要なはずであるが、この領域の研究が盛んになったのはここ10年のことである。それらは精神症状、認知機能、社会生活機能、治療反応性などを扱ってきた。統合失調症の認知機能障害は疾患の基本的な障害であり、精神症状以上に社会生活上の機能障害に関連している⁹⁾。統合失調症は初回エピソードのときから異質性(heterogeneity)の特徴を有し、それは生涯を通じて持続するため、老年患者における認知機能や社会生活機能の低下の頻度や程度はさまざまである。多くの統合失調症患者は認知機能に関する潜在的な予備能力が低く、加齢に伴う変化の影響は健常者よりも大きいと考えられる。



3 若年層統合失調症患者の認知機能障害

統合失調症の認知機能障害に関する研究の多くは、比較的若年層の患者を対象に行われた。認知機能障害はほとんどの患者にみられ、それは病前の機能と比較すると明らかである。ほとんどの認知機能領域において影響がみられ、より重度に障害されている認知機能領域がより密接に社会生活機能の障害に関連しているとも考えられている⁹⁾。一方、社会的な機能については過半数の統合失調症患者が、自立生活、対人技能、職業的技能などにおいて明確な障害を呈する。しかし、統合失調症の加齢に伴う認知機能および社会生活機能の変化についてはいまだ十分に明らかにされておらず、そもそも加齢に伴い機能低下は起きるのか、それは通常に加齢に伴うものか、もしくは疾患に関連する因子により説明されるのか、などについても究明の途上である。



4 慢性期統合失調症における認知機能の低下

慢性期の老年統合失調症患者において、その生涯にわたる経過に伴い認知機能が低下するという報告がみられる一方で、疾患経過があまり長くない患者の認知機能低下のリスクは低いという報告もみられる。進行性の認知機能低下はアルツハイマー病をはじめとする変性疾患の特徴であるが、これに対して統合失調症の認知機能障害は安定していると長く信じられてきた。しかしこの印象は、そもそも追跡期間が短く規模の小さい研究に基づいており、しかも加齢に伴う通常認知機能変化がみられないような若年層を対象としていた、という批判もみられる⁹⁾。統合失調症患者の長期経過に伴う認知および社会的な機能の変化は、変性疾患過程による一次的なものではないとする報告も数多い。アルツハイマー病と統合失調症を比較した横断研究では、認知機能に関する明らかに異なる特徴が見出されている¹⁰⁾。

Arnoldら⁹⁾およびDavidsonら¹⁰⁾は、長期入院の老年統合失調症患者の特徴について、患者の認知機能障害はきわめて重篤で患者の元来の知的水準に基づき想定され

るレベルとかけ離れたものであったことを報告した。これに対して、Eyler Zorrillaら¹⁰⁾の入院経験のない統合失調症患者を対象に認知症スクリーニング課題を行った研究においては、年齢と教育歴に基づく標準範囲を逸脱するような変化を認めなかった。彼らは、年齢、教育歴、その他の背景因子の調整がなされた際、普遍的な認知機能評価において老年統合失調症患者と若年層患者は概して異なることを見出した。これらの研究結果は、対象の異質性および入院に関連する因子の関与を示唆している。入院歴のない患者は、徐々にではあるが症状の改善をみせ、認知機能や機能レベルの低下も最小限度であるとする報告もみられる¹¹⁾。

5

老年期発症の統合失調症患者

統合失調症の患者の大多数は青年期に発症するが、老年期に発症する患者もしばしばみられる。同一診断名を有することは発症時における症候学的類似性を意味する一方、早期発症と遅発性においては多くの相違点を認める。典型的な早期発症の患者と比較して、遅発性患者は概して教育、婚姻、就労などにわたって、よりよい病前機能を有する¹²⁾。さらに病前機能からも予測されるように、これらの患者は陰性症状や認知機能障害においても、その程度はより軽微である¹³⁾。陽性症状は若年発症に類似しているが、治療反応性はより良好であるという報告もある¹⁴⁾。遅発性の患者は社会適応も良好であり、これらの知見は認知機能が広範囲の生活機能レベルを決定し、治療反応性をも予測しうることを示唆する。

6

老年期のうつ病患者における認知機能障害

DSM-IV-TR および ICD-10において、大うつ病の診断基準のなかに年齢に関する項目はない。うつ病の発症時期はさまざまであり、好発年齢は30代前半であるが60歳以降の初回エピソード発症も少なくはなく¹⁵⁾、うつ病は老年期において高罹患率を呈する疾患の1つに数えられる。老人ホーム居住者に関する報告など、ある特定の背景がうつ病のリスクを増大させることが知られている。

気分障害は統合失調症と異なり挿話性の特徴を有し、その転帰は全般的に比較的良好であるが、間歇期においても社会生活機能の障害が持続するような重篤な転帰を伴う症例も存在する。Goldbergら¹⁶⁾は若年気分障害患者において、認知機能障害の程度は統合失調症患者よりも軽度で障害の範囲も狭いことを明らかにした。同様に Jesteら¹⁷⁾は、身辺自立した老年うつ病患者と若年発症および晩発性の統合失調症患者との比較において、うつ病患者の認知機能障害がより軽度であることを報告した。Buttersら¹⁸⁾は老年うつ病患者の半数以上が10パーセント以下以下の明らかな認知機能障害を呈することを示した。以上から、老年うつ病患者の認知機能障害は老年統合失調症患者に比べて低率かつ軽度ではあるものの、若年うつ病患者よりも高率かつ重度であることが示唆される。また、認知機能障害は抑うつ症状の二次的なものではないと考えられている。

老年うつ病患者はさまざまな認知機能障害を呈するが、統合失調症と同様に発症当時からみられた認知機能障害が増幅しているようである。最も共通してみられる認知機能障害の領域は記憶、注意、遂行機能であり¹⁹⁻²¹⁾、これは側頭葉、前頭前野、それに関連する皮質下回路の障害の可能性を示唆している。

うつ病における認知機能は、初回うつ病エピソードの発症年齢や血管性変化の有無の如何によって、異なった特徴を有するようである。Lockwoodら²²⁾は老年期の大うつ病性障害患者を対象とした認知機能に関する研究においてクラスター解析を行い、3つの群を同定し、うつ病の発症年齢と機能レベルにおいてそれぞれ相違がみられることを明らかにした。エピソード記憶の障害により特徴付けられた群は最も早い発症年齢を有し、遂行機能障害が特徴の群はより晩発性で機能障害が重度であった。このように老年期に再発した若年発症うつ病患者の特徴は、晩発性患者における特徴と明らかに異なることが示唆された。

7

認知機能に対する精神病理過程と加齢の影響

統合失調症とうつ病のいずれの老年患者も認知機能障害を呈し、それは社会生活機能レベルと関連している。

一方、精神症状の重症度は認知機能および社会機能レベルに大きな影響を及ぼさない。老年患者の認知機能に関する知見は、発症年代による病因の相違と長期経過における修飾因子の特徴についての示唆を与える。

両疾患に共通してみられる認知機能障害の特徴は、Huntington病のような前頭葉-線条体系疾患においてもみられる。血管性うつ病と同脳領域の関連が報告されており、また統合失調症の機能画像研究もしばしば同領域の障害を示唆している。老年期のうつ病患者と統合失調症患者にみられる認知機能の変化は、より重度であるものの、典型的な通常加齢に伴う変化に類似しているということは興味深い。しかし、障害の重症度、年齢補正標準データとの比較、長期研究の所見などを考慮すると、その認知機能変化は単なる加齢による影響とは異なり、明らかに重篤であると考えられる。前頭葉-線条体系は血管性障害や慢性的な神経伝達物質異常のような負荷に対して非常に脆弱な脳領域であると考えられ、通常加齢に伴う機能低下はこれらの変化が減弱されたものであるとの指摘もみられる。Harveyら²⁰は両疾患における認知機能障害と通常加齢変化の類似点から、精神病理過程と加齢には共通の神経生物学的回路における脆弱性が存在すると示唆している。精神疾患の加齢と認知機能に関する研究や認知機能改善薬の開発における近年の進展は²⁰、生涯にわたるような困難から患者を救済に導きうると期待される。

● 文 献 ●

- 1) Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321-330, 1996
- 2) Green MF: Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 67(suppl.9): 3-8, 2006
- 3) 水野雅文, 山下千代, 根本隆洋, 他: 精神分裂病における社会的認知機能とその障害. *脳と精の医* 11: 247-253, 2000
- 4) 根本隆洋: 認知機能と社会機能. *Schizophrenia Front* 6: 122-126, 2005
- 5) Harvey PD: *Schizophrenia in Late Life: Aging effects on symptoms and course of illness*. Washington, DC, American Psychological Association, 2005
- 6) Rund BR: A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophr Bull* 24: 425-435, 1998
- 7) Davidson M, Harvey PD, Welsh K, et al: Cognitive impairment in old-age schizophrenia: a comparative study of schizophrenia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 153: 1274-1279, 1996
- 8) Heaton RK, Paulsen J, McAdams L-A, et al: Neuropsychological deficits in schizophrenics: relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 51: 469-476, 1994
- 9) Arnold SE, Gur RE, Shapiro RM, et al: Prospective clinicopathological studies of schizophrenia: accrual and assessment of patients. *Am J Psychiatry* 152: 731-737, 1995
- 10) Davidson M, Harvey PD, Powchick P, et al: Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 152: 197-205, 1995
- 11) Eyler Zorrilla LT, Heaton RK, McAdams LA, et al: Cross-sectional study of older outpatients with schizophrenia and healthy comparison subjects: no differences in age-related cognitive decline. *Am J Psychiatry* 157: 1324-1326, 2000
- 12) Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, et al: Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58: 24-32, 2001
- 13) Jeste DV, Harris MJ, Krull A, et al: Clinical and neuropsychological characteristics of patients with late-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 722-730, 1995
- 14) Almeida O, Howard RJ, Levy R, et al: Clinical and cognitive diversity of psychotic states arising in late life. *Psychol Med* 25: 699-714, 1995
- 15) Pearlson GD, Kreger L, Rabins PV, et al: A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 146: 1568-1574, 1989
- 16) Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al: Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62: 593-602, 2005
- 17) Goldberg TE, Gold JM, Greenberg R, et al: Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on neuropsychological battery. *Am J Psychiatry* 150: 1355-1362, 1993
- 18) Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, et al: The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 587-595, 2004
- 19) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al: Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 57: 285-290, 2000
- 20) Boone KB, Lesser I, Miller B, et al: Cognitive functioning in a mildly to moderately depressed geriatric sample: relationship to chronological age. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 267-272, 1994

- 21) Rapp MA, Dahlman K, Sano M, et al : Neuro-psychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *Am J Psychiatry* **162** : 691-698, 2005
- 22) Lockwood KA, Alexopoulos GS, Kakuma T, et al : Subtypes of cognitive impairment in depressed older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* **8** : 201-208, 2000
- 23) Harvey PD, Reichenberg A, Bowie CR : Cognition and aging in psychopathology ; focus on schizophrenia and depression. *Annu Rev Clin Psychol* **2** : 389-409, 2006
- 24) Lewis DA, Cho RY, Carter CS, et al : Subunit-selective modulation of gamma-aminobutyric acid type A receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **165** : 1585-1593, 2008

Anomalous Cerebral Asymmetry in Patients with Schizophrenia Demonstrated by Voxel-Based Morphometry

Yasuhiro Kawasaki, Michio Suzuki, Tutomu Takahashi, Shigeru Nohara, Philip K. McGuire, Hikaru Seto, and Masayoshi Kurachi

Background: Evaluating cerebral asymmetry in schizophrenia patients potentially leads to understanding the extent to which the disorder involves a neurodevelopmental failure. We sought to clarify in which brain regions of the patient the normal cerebral asymmetry is disrupted and the extent of disruption.

Methods: Voxel-based morphometry to evaluate gray matter asymmetry was carried out with magnetic resonance images from a total of 120 right-handed subjects. They comprised four groups of 30 subjects (i.e., male schizophrenia, female schizophrenia, male control, and female control). To examine gray matter asymmetry we generated images of the lateralization index.

Results: The analysis within each of four groups revealed a consistent pattern of gray matter asymmetry over all groups. However group comparison between all patients and all healthy subjects showed significant difference in the cerebral lateralization in the pars triangularis and planum temporale. Frequency distributions of the lateralization index showed a skew toward rightward asymmetry in the pars triangularis and a reduction in leftward asymmetry in the planum temporale in patients relative to control subjects.

Conclusions: A disturbance of cerebral asymmetry in schizophrenia was suggested to be present in language-related regions, which might reflect a perturbation in the lateralization process underlying left cerebral dominance for language.

Key Words: Broca's area, cerebral asymmetry, magnetic resonance imaging, planum temporale, schizophrenia

The existence of hemispheric laterality in morphological brain asymmetry and functional cerebral dominance for language is well established. In the normal brain, there are inter-hemispheric differences in frontal and occipital extensions, namely brain torque or petalia (1–3), Sylvian fissure length and angle (4,5), the sizes of the posterior language area such as the planum temporale and Heschl's gyrus (6–9), and the anterior language area of the pars triangularis and pars opercularis of the inferior frontal gyrus (10,11). These anatomical asymmetries are genetically programmed, and the extent of such lateralized patterns is modulated by handedness and gender (12,13).

Evaluating cerebral asymmetry in schizophrenia patients potentially leads to understanding the extent to which the disorder involves a neurodevelopmental failure. A number of magnetic resonance imaging (MRI) studies have found an absence or an inversion of normal cortical asymmetry in patients with schizophrenia (14,15). Research interest has particularly focused on the superior temporal gyrus (16–18), the frontal and occipital regions (19–22), and the Sylvian fissure (23,24). Crow (25) has postulated that observed loss of cerebral asymmetry in schizophrenia is

related to a failure in establishing cerebral dominance for language and is most likely under genetic control.

In the present study we used voxel-based morphometry (VBM) (26), which allows us to examine the entire brain and thus to assess the involvement of all these regions in the same individuals. With regard to hemispheric laterality, VBM has been shown to replicate previous region of interest (ROI) findings of normal adult human brains (27–30). Our aim was to clarify in which brain regions of the schizophrenia patient the normal pattern of cerebral asymmetry is disrupted and to what extent this disruption takes place. Owing to the hypothesis that the lateralization process underlying left cerebral dominance for language might be perturbed in schizophrenia (25), we predicted that a disturbance of cerebral asymmetry would be evident in language-related regions.

Methods and Materials

Subjects

Clinical and demographic characteristics of subjects are presented in Table 1. All patients and control subjects were Japanese (i.e., Mongoloid), ages between 18 and 45 at the time of assessment, and their first language was Japanese. All subjects were definitely right-handed, because all items of a handedness inventory (31) indicated as right-handed. Thirty men and 30 women of patient groups fulfilling ICD-10 diagnostic criteria for research on schizophrenia (32), as shown in Table 1, were recruited from the inpatient and outpatient clinics of the Department of Neuropsychiatry, Toyama, University Hospital. All patients were being treated with antipsychotic medications at the time of scanning. Seventeen were mainly receiving typical antipsychotic medications, and 43 were being treated with atypical antipsychotic medications. There was no significant difference in age, educational achievement, age at the onset of the initial psychotic episode, duration of illness, or haloperidol equivalent dose between male and female patient groups. All patients were physically healthy at the time of the study, and none had a

From the Department of Neuropsychiatry (YK, MS, TT, SN); Department of Radiology (HS); Department of Psychiatric Early Intervention (MK), University of Toyama School of Medicine, Toyama; Core Research for Evolutional Science and Technology (YK, MS, TT, MK), Japan Science and Technology Corporation, Tokyo, Japan; and the Section of Neuroimaging (PKM), Division of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, London, United Kingdom.

Address reprint requests to Yasuhiro Kawasaki, M.D., Department of Neuropsychiatry, University of Toyama School of Medicine, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan; E-mail: kawasaki@med.u-toyama.ac.jp.

Received February 8, 2007; revised August 3, 2007; accepted August 5, 2007.

0006-3223/08/\$34.00
doi:10.1016/j.biopsych.2007.08.008

BIOL PSYCHIATRY 2008;63:793–800
© 2008 Society of Biological Psychiatry

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Subjects

Variable	Schizophrenia		Control Subjects	
	Male Mean (SD)	Female Mean (SD)	Male Mean (SD)	Female Mean (SD)
Age (yrs)	25.9 (4.8)	26.6 (4.6)	25.1 (5.1)	24.4 (6.6)
Height (cm)	168.5 (4.5)	158.9 (4.1)	172.4 (3.9)	158.4 (4.1)
Weight (kg)	68.5 (13.3)	55.6 (8.4)	64.6 (7.1)	51.1 (5.4)
Education (yrs)	14.0 (2.2)	13.7 (2.1)	16.3 (2.4)	14.2 (1.2)
Age of Onset of Illness (yrs)	21.1 (4.8)	22.1 (3.8)		
Duration of Illness (yrs)	5.2 (4.6)	4.9 (4.2)		
Medication (mg/day ^a)	7.8 (5.3)	12.1 (11.1)		

^aHaloperidol equivalent dose.

history of head trauma, serious medical or surgical illness, or substance abuse.

The control subjects consisted of 30 male and 30 female healthy volunteers recruited from hospital staff, medical or pharmaceutical students, and volunteers from the community. Subjects were excluded if they had a history of psychiatric illness, head trauma, neurological illness, serious medical or surgical illness, or substance abuse. The control subjects matched the patients for age, height, and body weight. Although the male control subjects had significantly higher educational achievement than the female control subjects and the male and female patients, the educational achievement of their parents was counterbalanced among subject groups.

After the purpose and procedures of the present study were fully explained, written informed consent was obtained individually from each subject, and the details were entered in their clinical records. This study was approved by the Committee on Medical Ethics of University of Toyama.

MRI Acquisition and Image Analysis

The subjects underwent brain MRI scans with a Siemens 1.5-T Magnetom Vision system (Siemens, Erlangen, Germany). A three-dimensional gradient-echo sequence (fast low-angle shot, FLASH) yielding 160–180 contiguous slices of 1.0-mm thickness in the sagittal plane was used for volume analysis. This sequence provided high-resolution T1-weighted images with good contrast between gray and white matter. Imaging parameters were: echo time = 5 msec; repetition time = 24 msec; flip angle = 40°; field of view = 256 mm; matrix size = 256 × 256; voxel size = 1 × 1 × 1 mm.

Image processing was performed with statistical parametric mapping (SPM) 2 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, United Kingdom) implemented in MATLAB 6.5.1 (Mathworks, Sherborn, Massachusetts). Image analysis was performed according to the optimized protocol for spatial normalization and segmentation (33). Adopted programs for creating a customized symmetric template and a priori maps and for VBM procedure provided by C. Gaser (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) were employed. The symmetric T1-weighted and gray matter templates as well as the symmetric gray matter, white matter and cerebrospinal fluid a priori maps were created by averaging all 120 subjects with individual left-right flipped versions. Spatial normalization involved transforming all the subjects' MRI images to a symmetric template, which approximated the stereotaxic space of Talairach and Tournoux. The spatially normalized images were resliced to a voxel size of 1 × 1 × 1 mm. To correct for volume change

induced during spatial transformation, the partitioned images were modulated by Jacobian determinants from spatial normalization. This effectively converts segments of gray matter density into gray matter volume.

To examine lateralization effects (29), flipped images were obtained by flipping the original images horizontally in the mid-sagittal plane (i.e., $x = 0$). We generated images for calculation of the lateralization index with a function (i.e., `cg_lat_index.mat`) provided by C. Gaser (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) that applied the following formula:

$$\text{lateralization index} = \frac{2(\text{original image} - \text{flipped image})}{(\text{original image} + \text{flipped image})}$$

These lateralization index images represent gray matter differences between the two hemispheres for each voxel. Positive voxel values on the left side of the image indicate that the left hemisphere had higher gray matter volume than the right hemisphere and vice versa. Images were then smoothed with a 12-mm full-width-at-half-maximal isotropic Gaussian kernel.

Statistical Analysis

Voxel-Based Analysis for Gray Matter Asymmetry. We used a simple analysis of variance (ANOVA) model to make inferences about the gray matter asymmetry measures, modeling each of the four groups separately. This is the same as modeling the main effect of diagnosis, gender, and the diagnosis × gender interaction. We created the following contrast. First we tested for a simple effect of asymmetry within each of the four groups with a single-sample *t* test. Second we looked at the main effect of diagnosis by specifying a contrast that compared the two patient groups with the two control groups. Third we tested for a main effect of gender by comparing the men and women. Finally we assessed the difference between men and women in terms of a diagnosis-specific asymmetry with the diagnosis × gender interaction. Level of significance in the voxel-level analysis was set at $p < .05$ family-wise error (FWE)-corrected for multiple comparisons across the entire brain volume. Significant peak coordinates and the number of significant voxels within the cluster were also reported.

Pearson's product-moment correlation coefficient was calculated to estimate relationships between the asymmetry measures at the voxel of the most significant diagnosis effects and clinical variables such as age of onset of the initial psychotic episode, duration of illness, or haloperidol equivalent dose. Statistical significance level was set at $p < .05$.

To clarify whether the significant gray matter volume difference was observed in the patients compared with control subjects in the brain regions showing abnormal asymmetry, VBM was performed with non-flipped original gray matter images. We used a simple ANOVA model and an analysis of covariance (ANCOVA) model with global measures as a covariate to evaluate the absolute and relative gray matter volume difference, respectively. We tested gray matter difference only at the peak voxel where the most significant diagnosis effects were detected by the asymmetry analysis. Level of significance was set at $p < .05$ FWE-corrected for multiple comparisons across the entire brain volume.

Verification of VBM Employing Traditional ROI-Based Measures. We expected to find a positive correlation between asymmetry scores of the traditional ROI method and lateralization index images of the present study at a discrete brain region, if VBM is as sensitive as traditional ROI methods in detecting

cerebral asymmetries. Among the 120 present subjects, 60, including 15 each of male or female patients or control subjects, were selected in a correlation study. The asymmetry index, calculated from the volumes of the planum temporale with the formula $2 \times (\text{left} - \text{right}) / (\text{left} + \text{right})$ in our previous ROI-based volumetric study (34), was put as a covariate into a simple regression model. Level of significance was set at $p < .05$ FWE-corrected for multiple comparisons across the entire brain volume.

Results

Voxel-Based Analysis for Gray Matter Asymmetry

The analysis of a simple effect of asymmetry within each of the four groups revealed an extensive and consistent pattern of gray matter asymmetry over all groups (Figure 1). Table 2 shows brain regions with voxel-wise coordinates of significantly more gray matter in comparison with the contra-lateral brain region. A larger right orbitofrontal gyrus and left inferior temporo-occipital

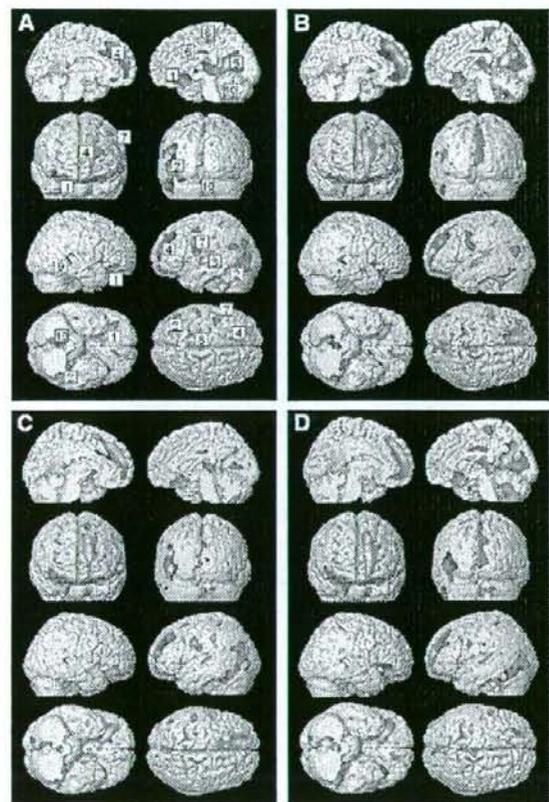


Figure 1. Statistical parametric mapping (T) maps of one-sample contrast evaluating lateralized gray matter difference in each subject group of female control subjects (A), male control subjects (B), female patients (C), and male patients (D). All maps are thresholded at $p < .05$ family-wise error (FWE)-corrected for the entire volume. Note that voxels behind the surface are displayed on the surface of the brain. 1, orbitofrontal region; 2, temporo-occipital region; 3, planum temporale; 4, medial prefrontal region; 5, cuneus; 6, cingulate gyrus; 7, precentral gyrus; 8, paracentral gyrus; 9, middle temporal region; 10, cerebellum.

regions suggested the presence of the most robust asymmetry in the brain, namely brain torque or the right frontal and left occipital petalias. More focal leftward asymmetry was detected in the planum temporale, medial prefrontal region, and inferior part of the precentral gyrus. Focal rightward asymmetry was observed in the cuneus, dorsal part of the posterior cingulate gyrus, paracentral gyrus, middle temporal gyrus, and medial cerebellum.

Group comparison between all patients and all healthy subjects showed significant main effect of diagnosis for the cerebral lateralization only in the pars triangularis and planum temporale, which correspond to the anterior and posterior language regions (Table 3 and Figure 2). The main effect of gender by comparing all men and all women did not reach a significant level. Moreover there was no significant diagnosis \times gender interaction even when the relatively mild Bonferroni correction for the number of significant voxels showing a main effect of diagnosis was applied (i.e., small volume correction).

Frequency histograms of the lateralization index at a peak voxel of the most significant diagnosis effects in the pars triangularis ($x = -46, y = 35, z = 9$) and the planum temporale ($x = -46, y = -32, z = 14$) are illustrated in Figure 3. The distributions showed drifts in the expected directions, suggesting that schizophrenia patients tended to shift toward being rightward lateralized rather than symmetric in the pars triangularis and tended to be less leftward lateralized in the planum temporale compared with control subjects.

A correlational study revealed that there was no significant relationship between the clinical variables and the lateralization measures at a peak voxel of the most significant diagnosis effects in the pars triangularis ($x = -46, y = 35, z = 9$) or the planum temporale ($x = -46, y = -32, z = 14$).

The simple ANOVA model demonstrated that there were significant gray matter reductions at the peak voxels in the pars triangularis ($x = -46, y = 35, z = 9$; $T = 5.21$, FWE-corrected $p = 0.013$) and the planum temporale ($x = -46, y = -32, z = 14$; $T = 5.63$, FWE-corrected $p = 0.003$) of the left hemisphere but not those ($x = 46, y = 35, z = 9$; $x = 46, y = -32, z = 14$) of the right hemisphere. Employing an ANCOVA model with global measures as a covariate did not affect the result.

Verification of VBM Employing Traditional ROI-Based Measures

The linear regression analysis revealed a highly significant positive correlation in the planum temporale (Figure 4). The peak voxel was located at $x = -55, y = -35, z = 18$ ($T = 7.94$, FWE-corrected $p < .001$). The number of significant voxels within the cluster was 986.

Discussion

The SPM results of single-sample t test within each of the four groups demonstrated an extensive and consistent pattern of gray matter asymmetry over all groups including normal brain torque and leftward planum temporale laterality. However, group comparison between all patients and all healthy subjects showed significant difference in the cerebral lateralization in the pars triangularis and planum temporale. These regions showed left-sided gray matter volume reductions in the patients compared with healthy control subjects. To the best of our knowledge, this is the first investigation administrating the VBM to examine structural cerebral asymmetries in patients with schizophrenia.

Several ROI-based MRI studies have demonstrated reduced or reversed asymmetry of the planum temporale in schizophrenia patients (34–36). Others have found associations between reversed asymmetry and the severity of psychotic symptoms

Table 2. Brain Regions Showing a Significant Increased Gray Matter Volume Compared with the Contralateral Brain Region

Brain Region and Brodmann Area	Control						Schizophrenia						
	Voxel-Level			MNI Coordinates			Voxel-Level			MNI Coordinates			
	Number of Voxels	Peak T	FWE-Corrected p	x	y	z	Number of Voxels	Peak T	FWE-Corrected p	x	y	z	Laterality
Regions Reflecting the Truec													
Orbitofrontal Region													
47 Male	6328	10.2	<.001	31	28	-13	6977	10.9	<.001	32	30	-12	Lt.<Rt.
47 Female	8653	11	<.001	32	28	-13	7429	11.9	<.001	33	29	-13	Lt.<Rt.
Temporo-Occipital Region													
37 Male	6273	7.35	<.001	-33	-52	-25	8947	7.13	<.001	-32	-45	-24	Lt.>Rt.
19		7.58	<.001	-48	-76	17		7.85	<.001	-49	-75	3	Lt.>Rt.
37 Female	19785	9.57	<.001	-30	-41	-24	14530	9.28	<.001	-30	-43	-24	Lt.>Rt.
19		4.96	<.001	-32	-84	21		8.29	<.001	-49	-76	10	Lt.>Rt.
Regions Associated with Language Function													
Planum temporale													
41/42 Male	4391	1.05	<.001	-48	-25	9	995	7.69	<.001	-48	-25	8	Lt.>Rt.
22		9.66	<.001	-55	-16	3		*	*	*	*	*	Lt.>Rt.
41/42 Female	5609	12.70	<.001	-48	-26	9	872	7.88	<.001	-48	-23	8	Lt.>Rt.
22		10.90	<.001	-56	-17	4		*	*	*	*	*	Lt.>Rt.
Other Regions													
Medial Prefrontal Region													
32 Male	17052	10	<.001	-9	36	44	13165	10.4	<.001	-9	37	43	Lt.>Rt.
11 Male		14.7	<.001	-15	54	18		11.4	<.001	-15	54	17	Lt.>Rt.
32 Female	10710	9.41	<.001	-16	51	17	12111	11.3	<.001	-15	53	18	Lt.>Rt.
11 Female	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	Lt.>Rt.
Cuneus													
17 Male	13978	9.42	<.001	4	-54	16	18246	10.3	<.001	4	-54	16	Lt.<Rt.
17 Female	13440	11.6	<.001	5	-53	14	8502	10.1	<.001	1	-53	15	Lt.<Rt.
Cingulate gyrus													
23 Male	793	6.12	<.001	6	-21	32	1171	8.45	<.001	6	-17	33	Lt.<Rt.
23 Female	448	6.93	<.001	6	-14	33	411	6.19	<.001	6	-19	33	Lt.<Rt.
Precentral gyrus													
4/6 Male	2342	6.53	<.001	-56	1	31	591	6.62	<.001	-56	3	31	Lt.<Rt.
4/6 Female	3378	8.98	<.001	-56	2	33	2598	8.01	<.001	-56	1	34	Lt.<Rt.
Paracentral gyrus													
4 Male	2014	6.52	<.001	5	-31	62	1395	6.80	<.001	7	-25	70	Lt.<Rt.
Female	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Middle temporal region													
21 Male	1232	9.02	<.001	49	-27	-5	656	7.57	<.001	49	-27	-5	Lt.<Rt.
21 Female	752	8.31	<.001	50	-31	-3	722	7.87	<.001	49	-37	4	Lt.<Rt.
Cerebellum													
Male	3227	8.23	<.001	13	-64	-49	8128	8.48	<.001	13	-64	-47	Lt.<Rt.
Female	2260	8.76	<.001	12	-62	-50	1014	6.40	<.001	13	-70	-44	Lt.<Rt.

Regions only with relatively large cluster (cluster size > 400 voxels) are presented for the simplification of demonstrating results. FWE, family-wise errors; MNI, Montreal Neurological Institute.

Table 3. Brain Regions Showing a Significant Difference in the Cerebral Lateralization Between All Patients and All Healthy Control Subjects

Brain Region and Brodmann Area	Voxel-Level			MNI Coordinates			Laterality
	Number of Voxels	Peak T	FWE-Corrected <i>p</i>	x	y	z	
Pars Triangles 45	70	5.11	.008	-46	35	9	Lt. > Rt.
Pranum Temporale 41	80	4.91	.019	-46	-32	14	Lt. > Rt.
42	16	4.8	.032	-58	-33	17	Lt. > Rt.

FWE, family-wise errors; MNI, Montreal Neurological Institute.

(37–40). Negative findings, however, have been reported with regard to either the reversed asymmetry (41–43) or the correlation with symptomatology (44,45). Our data demonstrated that right-handed patients and healthy subjects represented left lateralized planum temporale asymmetry; however, the degrees of lateralization were obviously declining in the patients from those in healthy subjects. The present study provides a replication of previous ROI-based studies by VBM.

Structural asymmetries in Broca's area and its homologue have been less frequently studied than in the planum temporale. Leftward asymmetry has been reported in Broca's area including the pars triangularis and/or pars opercularis (6,10,11,27,46,47). Not all studies, however, have found structural asymmetry in this area (28–30). Although the present analysis did not show significant asymmetry in Broca's area of any subject group, group comparison revealed a significant difference in gray matter laterality between schizophrenia patients and healthy subjects. The frequency distribution of the lateralization index in each individual indicated that healthy subjects showed a slight leftward skew, close to the point of symmetry, whereas schizophre-

nia patients tended to have a rightward skew. To our knowledge, there has been no study regarding disrupted structural asymmetry in Broca's area of schizophrenia. Several VBM studies together with the present results, however, found a volume reduction in the inferior frontal region of the left hemisphere rather than of the right hemisphere (48–50). Functional neuroimaging studies have demonstrated that schizophrenia patients showed reduced language lateralization of the anterior language-related area compared with healthy control subjects (51–53). Further studies should be made to clarify the interrelationship between functional and structural lateralization in Broca's area and its pathophysiological significance.

Previous ROI-based studies have indicated that normal torque is diminished or absent in schizophrenia with an early onset (54), first episode schizophrenia (19), chronic schizophrenia (55), and schizophrenia patients with a family history of psychosis (56). By analyzing with the whole brain technique of VBM, however, we found that normal torque was common to both the patients and control subjects irrespective of gender. Our findings were consistent with previous observations using a different whole brain

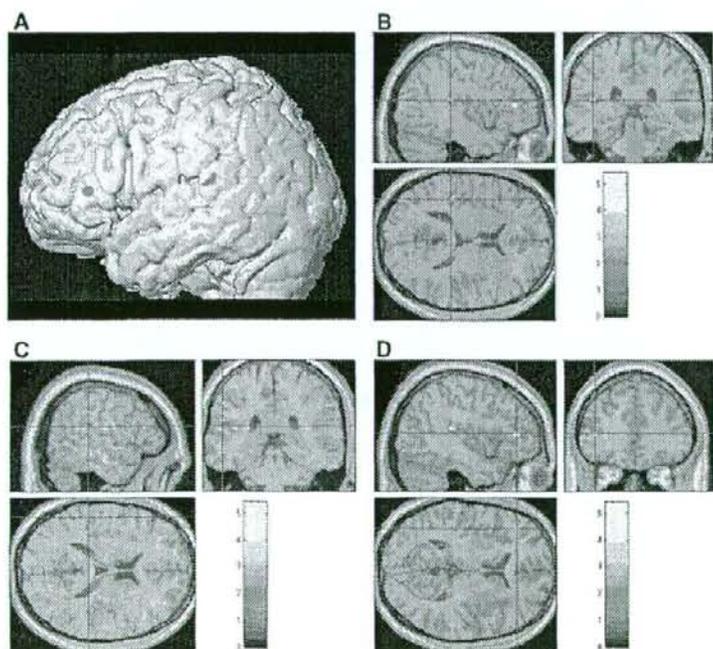


Figure 2. Statistical parametric mapping (T) map showing regions exhibiting significant main effect of diagnosis for the cerebral lateralization, thresholded at $p < .05$ family-wise error (FWE)-corrected for the entire volume. The regions are demonstrated as symmetric surface rendering (A). Note that voxels behind the surface are displayed on the surface of the brain. Orthogonal symmetric sections represent significant voxels at Brodmann's area (BA) 41 (B), BA 42 (C), and BA 45 (D).

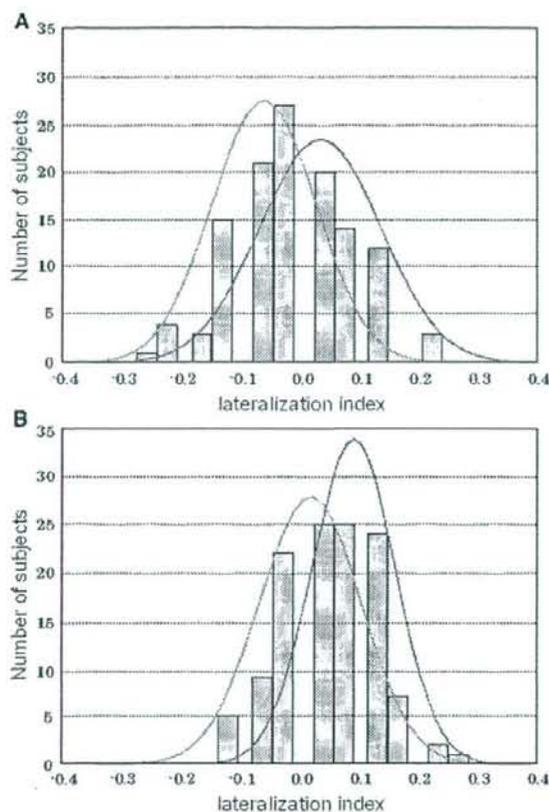


Figure 3. Distributions of the lateralization index at a peak coordinates of the pars triangularis ($x = -46, y = 35, z = 9$) in the upper row (A) and at a peak coordinates of the planum temporale ($x = -46, y = -32, z = 14$) in the lower row (B). Blue bars, healthy control subjects; red bars, schizophrenia patients.

technique for estimating cerebral asymmetry (22) and also ROI-based studies of brain torque of schizophrenia patients (21,57). Considering the discrepancy among previous results, Chance *et al.* (58) cautioned that brain torque is a combination of hemispheric shift and differential tissue distribution and, therefore, reported that only tissue distribution was changed in schizophrenia. The symmetrical spatial normalization procedure of the present VBM enables us to evaluate inter-hemispheric differences in tissue volume by means of reducing an inter-hemispheric positional shift. Thus, more sophisticated measures of a positional shift are necessary for resolving an issue of whether significant differences in brain torque is lacking between patients with schizophrenia and control subjects.

To test the validity of VBM for detecting gray matter asymmetry we compared the lateralization index obtained automatically on a voxel-by-voxel basis with the asymmetry index obtained manually with a conventional ROI-based approach (34). The significant positive correlation between both sets of asymmetry scores of the planum temporale indicates that VBM is a sufficiently sensitive method for detecting cerebral asymmetry. This observation is in close agreement with the previous findings

(29,48) of the methodological validity of VBM. However, one of the problems with interpreting VBM data is the dependence on the registration algorithm (59,60). Even with non-linear registration the VBM procedure does not always indicate a good correspondence between the template and each individual subject. A more sophisticated registration algorithm would enable us to attribute observed differences to volumetric differences more precisely.

Several limitations of the present study must be taken into account. First, it is conceivable that longitudinal cerebral volume changes, especially after disease onset, could modify genetically programmed asymmetry. Recent studies have demonstrated progressive cortical volume loss in the superior temporal region (61) as well as in the prefrontal region (62) in the first episode of schizophrenia, whereas antipsychotic treatments have been suggested to affect cerebral volumes (62,63). These possible degenerating and/or modulating process after disease onset might have influenced our result of the language related regions. Second, the present study did not replicate the finding of the gender differences in the planum temporale asymmetry, which have been frequently reported (64). One previous VBM study with a large sample of 465 adults replicated the gender difference (27), whereas another VBM study with a smaller sample of 142 adults failed (30). Thus, our negative result might also be due to the relatively small sample size. Third, increased prevalence of left-handedness in schizophrenia has been reported previously (14). Because all the subjects of the present study were right-handed, left-handed or non-right-handed subjects with potentially inverse asymmetry were excluded. Histograms of the lateralization index might reveal distinguishing features, if we examine subject groups with a more representative proportion including non-right-handed subjects.

In summary, the present whole brain analysis of gray matter volume laterality showed that schizophrenia patients have slight but significant alterations of normal distribution of cerebral

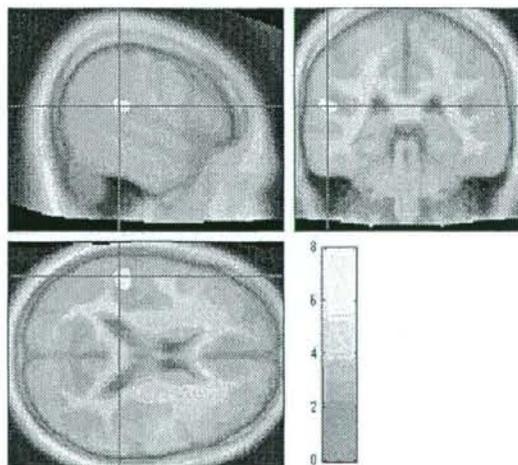


Figure 4. Statistical parametric mapping (T) map showing regions of positive correlations between the planum temporale asymmetry scores of the traditional region of interest (ROI) method and lateralization index images, thresholded at $p < .05$ family-wise error (FWE)-corrected for the entire volume. An orthogonal symmetric template image showing significant voxels at Brodmann's area 42.

lateralization in the pars triangularis and planum temporale. These findings suggest that a disturbance of cerebral asymmetry is evident in language-related regions in schizophrenia, which might reflect a perturbation in the lateralization process underlying left cerebral dominance for language.

This research was supported by grants from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MK; Grant No. 14-1; MS; Grant No. 17-2) and the Japan Society for the Promotion of Science (MK; Grant No. 17591201).

There is no conflict of interest.

- Barrick TR, Mackay CE, Prima S, Maes F, Vandermeulen D, Crow TJ, Roberts N (2005): Automatic analysis of cerebral asymmetry: An exploratory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. *Neuroimage* 24:678–691.
- Chiu HC, Damasio AR (1980): Human cerebral asymmetries evaluated by computer tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43:873–878.
- LeMay M (1976): Morphological cerebral asymmetries of modern man, fossil man, and nonhuman primate. *Ann N Y Acad Sci* 280:349–366.
- Aboltiz F, Scheibel AB, Zaidel E (1992): Morphometry of the Sylvian fissure and the corpus callosum, with emphasis on sex differences. *Brain* 115:1521–1541.
- Witelson SF, Kigar DL (1992): Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: Bilateral differences in relation to handedness in men. *J Comp Neurol* 323:326–340.
- Dorsaint-Pierre R, Penhune VB, Watkins KE, Neelin P, Lerch JP, Bouffard M, Zatorre RJ (2006): Asymmetries of the planum temporale and Heschl's gyrus: Relationship to language lateralization. *Brain* 129:1164–1176.
- Foundas AL, Leonard CM, Heilman KM (1995): Morphologic cerebral asymmetries and handedness. The pars triangularis and planum temporale. *Arch Neurol* 52:501–508.
- Galaburda A, LeMay M, Kemper T, Geschwind N (1978): Right-left asymmetries in the brain. *Science* 199:852–856.
- Geschwind N, Levitsky W (1968): Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 161:186–187.
- Amunts K, Schleicher A, Burgel U, Mohrberg H, Uylings HB, Zilles K (1999): Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol* 412:319–341.
- Foundas AL, Eure KF, Luevano LF, Weinberger DR (1998): MRI asymmetries of Broca's area: The pars triangularis and pars opercularis. *Brain Lang* 64:282–296.
- Annett M (1999): The theory of an agnostic right shift gene in schizophrenia and autism. *Schizophr Res* 39:177–182.
- Kertesz A, Polk M, Black SE, Howell J (1990): Sex, handedness, and the morphology of cerebral asymmetries on magnetic resonance imaging. *Brain Res* 530:40–48.
- Sommer I, Aleman A, Ramsey N, Kahn R, Aleman A, Bouma A (2001): Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 178:344–351.
- Petty RG (1999): Structural asymmetries of the human brain and their disturbance in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:121–139.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE (1990): Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 147:1457–1462.
- Chance SA, Tzotzoli PM, Vitelli A, Esiri MM, Crow TJ (2004): The cytoarchitecture of sulcal folding in Heschl's sulcus and the temporal cortex in the normal brain and schizophrenia: Lamina thickness and cell density. *Neurosci Lett* 367:384–388.
- Rossi A, Stratta P, Mattei P, Cupillari M, Bozzao A, Gallucci M, Casacchia M (1992): Planum temporale in schizophrenia: A magnetic resonance study. *Schizophr Res* 7:19–22.
- Bilder RM, Wu H, Bogerts B, Degreef G, Ashtari M, Alvir JM, et al. (1994): Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151:1437–1447.
- DeLisi LE, Sakuma M, Kushner M, Finer DL, Hoff AL, Crow TJ (1997): Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:255–271.
- Guerguerian R, Lewine RR (1998): Brain torque and sex differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 30:175–181.
- Mackay CE, Barrick TR, Roberts N, DeLisi LE, Maes F, Vandermeulen D, Crow TJ (2003): Application of a new image analysis technique to study brain asymmetry in schizophrenia. *Psychiatry Res* 124:25–35.
- Falkai P, Bogerts B, Greve B, Pfeiffer U, Matusch B, Folsch-Reetz B, et al. (1992): Loss of Sylvian fissure asymmetry in schizophrenia: A quantitative post-mortem study. *Schizophr Res* 7:23–32.
- Shapleske J, Rossell SL, Simmons A, David AS, Woodruff PW (2001): Are auditory hallucinations the consequence of abnormal cerebral lateralization? A morphometric MRI study of the Sylvian fissure and planum temporale. *Biol Psychiatry* 49:685–693.
- Crow TJ (1997): Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trend Neurosci* 20:339–343.
- Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage* 11:805–821.
- Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: A voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:685–700.
- Herve PY, Crivello F, Percey G, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2006): Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *Neuroimage* 29:1066–1079.
- Luders E, Gaser C, Jancke L, Schlaug G (2004): A voxel-based approach to gray matter asymmetries. *Neuroimage* 22:656–664.
- Watkins KE, Paus T, Lerch JP, Zijdenbos A, Collins DL, Neelin P, et al. (2001): Structural asymmetries in the human brain: A voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cereb Cortex* 11:868–877.
- Kameyama T, Niwa S, Hiramatsu K, Saito O (1981): Hand preference and eye dominance patterns in schizophrenics and affective disorders. *Seishin Igaku* (in Japanese) 23:1271–1274.
- World Health Organization (1993): *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: World Health Organization.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21–36.
- Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, Tanino R, Hagino H, Kawasaki Y, et al. (2006): Morphologic alterations of the parcellated superior temporal gyrus in schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 83:131–143.
- Hirayasu Y, McCarter RW, Salisbury DF, Tanaka S, Kwon JS, Frumin M, et al. (2000): Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 57:692–699.
- Kwon JS, McCarter RW, Hirayasu Y, Anderson JE, Fischer IA, Kikinis R, et al. (1999): Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:142–148.
- Flaum M, O'Leary DS, Swazey VW 2nd, Miller DD, Arndt S, Andreasen NC (1995): Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *J Psychiatry Res* 29:261–276.
- Petty RG, Barta PE, Pearlson GD, McGilchrist IK, Lewis RW, Tien AY, et al. (1995): Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152:715–721.
- Rossi A, Serio A, Stratta P, Petrucci C, Schiavza G, Mancini F, Casacchia M (1994): Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* 12:1–7.
- Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Faldrowicz A, Sharma T (2005): Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 57:947–950.
- Crespo-Facorro B, Kim JJ, Chmerinski E, Magnotta V, Andreasen NC, Nopoulos P (2004): Morphometry of the superior temporal plane in schizophrenia: Relationship to clinical correlates. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:284–294.
- Frangou S, Sharma T, Sigmundsson T, Barta P, Pearlson G, Murray M (1997): The Maudsley Family Study 4. Normal planum temporale asymmetry in familial schizophrenia. A volumetric MRI study. *Br J Psychiatry* 170:328–333.
- Kulynych JJ, Vladar K, Jones DW, Weinberger DR (1996): Superior temporal gyrus volume in schizophrenia: A study using MRI morphometry assisted by surface rendering. *Am J Psychiatry* 153:50–56.
- DeLisi LE, Hoff AL, Neale C, Kushner M (1994): Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: Measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophr Res* 12:19–28.

45. Kleinschmidt A, Falkai P, Huang Y, Schneider T, Fürst G, Steinmetz H (1994): In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 12:9-18.
46. Albanese E, Merlo A, Albanese A, Gomez E (1989): Anterior speech region: Asymmetry and weight-surface correlation. *Arch Neurol* 46:307-310.
47. Knaus TA, Bollich AM, Corey DM, Lemen LC, Foundas AL (2006): Variability in perisylvian brain anatomy in healthy adults. *Brain Lang* 97:219-232.
48. Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kawasaki Y, et al. (2002): Regional change in gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res* 55:41-54.
49. Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005): Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 162:2233-2245.
50. Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, et al. (2004): Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:406-414.
51. Dollfus S, Razafimanjy A, Delamillieure P, Brazo P, Joliot M, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N (2005): Atypical hemispheric specialization for language in right-handed schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 57: 1020-1028.
52. Sommer IE, Ramsey NF, Mandl RC, van Oel CJ, Kahn RS (2005): Language activation in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Br J Psychiatry* 184:128-135.
53. Weiss EM, Hofer A, Golaszewski S, Siedentopf C, Felber S, Fleischhacker WW (2006): Language lateralization in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: A functional MRI study. *Psychiatry Res* 146:185-190.
54. Crow TJ, Colter N, Frith CD, Johnstone EC, Owens DGC (1989): Developmental arrest of cerebral asymmetry in early onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 29:247-253.
55. Falkai P, Schneider T, Greve B, Klieser E, Bogerts B (1995): Reduced frontal and occipital lobe asymmetry on the CT-scans of schizophrenic patients: Its specificity and clinical significance. *J Neural Transm Gen Sect* 99:63-77.
56. Sharma T, Lancaster E, Sigmundsson T, Lewis S, Takei N, Gurling H, et al. (1999): Lack of normal pattern of cerebral asymmetry in familial schizophrenic patients and their relatives—the Maudsley family study. *Schizophr Res* 40:111-120.
57. Chapple B, Grech A, Sham P, Touloupoulou T, Walshe M, Schulte K, et al. (2004): Normal cerebral asymmetry in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Schizophr Res* 67:33-40.
58. Chance SA, Esiri MM, Crow TJ (2005): Macroscopic brain asymmetry is changed along the antero-posterior axis in schizophrenia. *Schizophr Res* 74:163-170.
59. Bookstein FL (2001) "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage* 14:1454-1462.
60. Ashburner J, Friston KJ (2001) Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage* 14:1238-1243.
61. Kasal K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, et al. (2003): Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60:766-775.
62. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. (2005): Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 62:361-370.
63. Girgis RR, Diwadkar VA, Nutche JJ, Sweeney JA, Keshavan MS, Hardan AY (2006): Risperidone in first-episode psychosis: A longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 82: 89-94.
64. Shapleske J, Rossell SL, Woodruff PW, David AS (1999): The planum temporale: A systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res Brain Res Rev* 29:26-49.