정신분열병과 정신분열형 인격장애
– 생물학적 유사점과 차이점 –

인제대학교 의과대학 신경정신과학교실,[1] 고려대학교 의과대학 신경정신과학교실[2]
이승환[1] · 정영조[1] · 김승현[2]

Schizophrenia and Schizotypal Personality Disorder
– The Biological Similarity and Difference –

Seung–Hwan Lee, MD, PhD[1], Young–Cho Chung, MD, PhD[1] and Seung–Hyun Kim, MD, PhD[2]
Department of Neuropsychiatry,[1] Ilsanpaik hospital, College of Medicine, Inje University, Goyang, Department of Neuropsychiatry,[2] College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Schiztoypal personality disorder (SPD) occurs in up to 3% of the population, and these subjects are phenomenologically and perhaps genotypically related to schizophrenia. The diagnosis of SPD was empirically derived based on the symptoms of individuals with a genetic relationship to schizophrenia patients and SPD may be a more common phenotypic expression of a schizophrenia-related diathesis than schizophrenia itself. In this article, some of the recent research in the structural and functional neuroanatomy, neurochemistry, cognitive function, and psychophysiological study of SPD is reviewed. And the similarity and differences between SPD and schizophrenia and the theoretical implication of these findings are briefly discussed. (Schizophrenia Clinics 2003;6:83-89)

KEY WORDS : Schizotypal personality disorder · Schizophrenia · Neuroanatomy · Cognitive function · Psychophysiology.

서 론

정신분열형 인격장애는 괴상하고, 무관심, 유별난 것을 특징으로 하는 DSM 분류상 cluster A에 속하는 인격장애이다.[1] 편협한 대인관계, 유별난 행동 그리고 인지기능의 장애를 보이는 것이 특징이며 DSM-IV에서는 Asix II에 속하지만, ICD-10 분류에 의하면 Asix I에 속한다. 정신분열형 인격장애는 일반인구의 약 3%에서 발견되며, 이러한 인격장애를 가지는 환자의 50%는 일생 중 한번은 주요우울장애의 삽화를 보인다고 한다.[2]

Schizotypy라는 용어는 1953년 Rado[3]가 정신분열병의 표현형을 보이는 일련의 군을 설명하기 위해 처음 고안한 용어로 정신분열병과 비특정 정신병의 경향성을 지칭하는 용어로 쓰였으며, DSM-IV 분류 체계 하에서는 정신분열형 인격장애의 진단기준안으로 통합되어있다. Schizotaxia라는 용어는 Meehl[4]이 1962년 제창한 용어로 역시 정신분열병과 유사하지만 진정한 현실검증력의 붕괴는 일어나지 않는 일련의 군을 설명하기 위한 용어인데, 정신분열형 인격장애의 여러 증상에서 양성증상을 빼고 남은 증상을 지칭하며, 흔히 negative schizotypy라고 불린다.[5]

정신분열병과 정신분열형 인격장애와의 관계는 세 가지로 설명되는데 첫째, 두 질병이 실제로는 전혀 다른 질병이지만 현상학적으로 유사할 뿐이라는 가설, 둘째, 원래 동일한 질병이지만 증상의 심각도만 다른 것이라는 가설, 그리고 셋째, 원인적, 유전적으로 일부 중첩되는 유사한 질병이라는 설명이다. 정신분열형 인격장애가 정신분열병과 유사한 점, 즉 중첩되는 증상을 살펴보면 결핍증상, 정신병과 유사한 인지 및 지각 능력의 장애, 인지 기능의 붕괴, 장기적 예후의 유사성 등이다.[6]

많은 연구자들이 정신분열병 연구에서 흔히 지적되는 약물의 간섭효과와 치료과정에서 오는 기타 임상적인 오류의 통제를 위해 정신분열형 인격장애를 연구하고 있다. 결국 정신분열형 인격장애는 정신분열병의 기초병리 연구에 더할 나위 없이 좋은 토대이자, 관문이라는 느낌이다.

이 글에서는 정신분열형 인격장애와 정신분열병의 유사

Address for correspondence : Seung-Hyun Kim, Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Korea University, 97 Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Tel : 02-818-6139, Fax : 02-852-1937
E-mail : shyun@kumc.or.kr

점을 신경인지기능, 뇌영상, 전기생리, 유전학 그리고 기타 영역 분야로 나누어 알아보고 그 내용을 기술하고자 한다.

본 론

신경인지 기능

정신분열형 인격장애의 신경인지 기능에 대한 연구는 상당히 많은 자료가 축적되어 있다. 집중력과 정보 처리의 장애가 특징적으로 관찰되며 이러한 장애는 정신분열병과 유사한 것으로 파악된다.[7-9] 이외에도 시공간 작동기억의 장애, 언어 학습속도의 지연 등이 보고 된다.[10] 언어기억과 공간 작동기억도 손상을 보이는데 이러한 소견도 정신분열병이나 다른 정신질환에서와 유사하다.[11] 정신분열병과 달리 시각적 지각은 상대적으로 보존되는 반면, 얼굴 인지 능력의 결핍은 정신분열병에서와 유사하다.[12] 신경인지 기능의 최근 연구들을 요약하여 표1에 정리하였다.[13-15]

전기 생리적인 연구들

Prepulse inhibition(PPI)

PPI란 감각운동 gating의 조작적 측정 방법의 하나로 놀람반응(startle)을 유도할 만큼 강한 자극이 주어지기 전에 이보다 약한 자극을 100 ms 간격으로 주면 본 자극에 의한 놀람반응인 눈깜박임 반사(blink reflex)의 크기가 감소하는 현상을 말한다.[16] PPI는 반복적인 검사에서 매우 높은 신뢰도(reliability)를 보이는 안정된 신경생물학적 표식자(marker)로 생각되고 있다. Swedlow(2001)는 PPI의 결핍 현상은 종 특이적(strain specific)이며, 특정책임유전자를 반영한다고 하였다.[17]

정신분열병 환자는 이러한 패러다임에서 보이는 정상적인 startle 반응의 감소, 즉 PPI가 감소되는 결과를 일관되게 보인다.[18] 정신분열형 인격장애에서도 PPI의 결핍현상이 관찰되는데, Sallinen(1998)[19]에 의하면 불활성 alpha2C-adrenoceptor 유전자(alpha2c-KO)를 가지는 생쥐는 PPI의 감소(즉 경각반응의 증가)를 초래하는 반면, 활성 alpha2C-adrenoceptor 유전자(alpha2c-OE)를 가지는 생쥐는 PPI를 증가시킨다고 하였다. Alpha2C-adrenoceptor는 주로 줄무늬체(striatum)와 해마에 분포하며 도파민과 세로토닌의 대사에 미세한 영향을 주는 것으로 보인다.[20,21]

P50 사건관련전위(Event-related potential : ERP)의 억제

두개의 빠른 청각 자극이 약 500 ms 간격으로 주어질 때, 두 번째 자극에 대한 P50 사건관련전위는 첫 번째 자극에 대한 P50 사건관련전위보다 80% 감소하는 현상을 보인다.[22] 이러한 현상은 늦은 사춘기에서 65세까지 주로 관찰되는데, 매우 유전적인 경향을 보이며, 안정된 특성이다.[23]

정신분열형 인격장애에서는 P50의 억제가 감소되는 현상이 관찰되는데, 이는 정신분열병과 마찬가지의 소견이다.[24] P50은 콜린성 신경이 분포하는 해마부위(CA3)와 관련되며,[25] 유전적으로는 염색체 15q14-cholinergic nicotinic adrenoceptor 7과 관련된다.[26]

P50의 기전을 그림 1에 제시하였다. CA3영역의 콜린성 자극은 해마 내신경세포(inner neuron ; CHRNA7 수용체)를 자극하고 이곳에서 GABA가 방출된다. 방출된 GABA는 GABAb 수용체를 활성화하여 glutamate의 방출 중지를 유도하고 결국 CA3 반응성의 감소를 초래한다.[26]

비전형 항정신병약물인 clozapine은 정신분열병 환자의 P50을 정상화 시키고 흡연을 감소시키는 것으로 보고된다.[27,28] 이러한 결과는 P50과 CHRNA7간의 연결성을 시사한다. 정신분열병 환자의 사후 부검결과를 보면 CHRNA7의 감소 현상이 관찰되는데[29] 이러한 수용체의 감소현상이 정신분열병 환자들의 흡연에 대한 갈망을 초래하는 기전으로 추정된다. 정신분열병 환자에서 흡연을 하

Table 1. Summary of neurocognitive function in schizotypal personality disorder

Author	Contents	Control
Voglmaier (2000), Keefe (1997)	Attention, Information processing disturbance	Normal
Trestman (1995)	Deficits in executive function similar to SPR, but not generalized impairments	Normal, other PD
Lees-Roitman (2000)	Impaired attention, impaired visuospatial working memory, similar to SPR	Normal, other PD
Bergman (1998)	Slower rate of verbal learning	Other PD
Harvey (1996)	Deficits in verbal memory, spatial working memory	
Roitman (1997)	Verbal & spatial attention deficits	SPR, other PD
Farmer (2000)	Unlike SPR, relatively intact visual perception	Normal
Platek (2002)	Self face recognition deficit (Rt hemisphere)	High/low SPQ

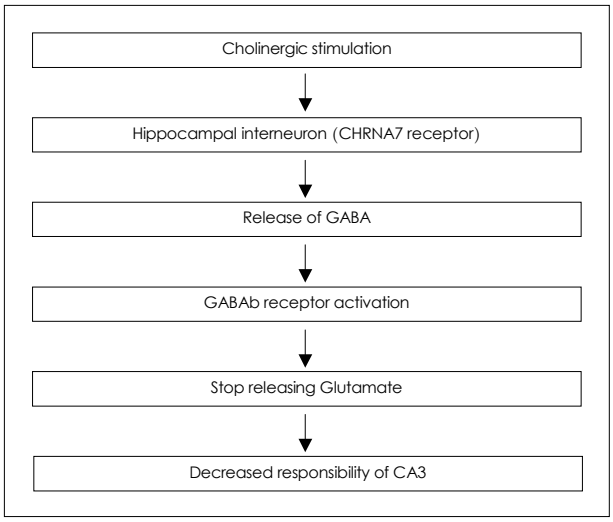

Fig. 1. Mechanism of P50.

면 CHRNA7 수용체가 자극되고, P50이 정상화된다.[30]

특정 과업과 관련된 자극이 주어지고 약 300 msec 후에 나타나는 양성파를 P300 이라하고,[31] P300의 전위값(amplitude)은 주의집중과 관련된 고위 분석기능을 반영한다. 정신분열병과 만찬가지로 정신분열형 인격장애 환자들에서 P300 전위값이 감소되어 있다.[31]

안구운동

안구 운동은 크게 두 가지 종류로 나누어 생각해 볼 수 있는데 획보기안구운동(saccade eye movement)와 연성추적안구운동(smooth pursuit eye movement)이다.

획보기안구운동이란 관심이 있는 시각영역으로 눈을 빠르게 이동시키는 것으로 이러한 운동의 억제를 saccadic inhibition, 이러한 파라다임의 실험을 antisaccade task 라고 한다.[32] Antisaccade task의 높은 오류는 정신분열병, 정신분열형 인격장애 그리고 정신분열병 스펙트럼장애에서 관찰된다.[33] 중간정도의 오류는 양극성 기분장애 환자에서 관찰되며, 강박장애와 단극성 우울증에서는 오류가 관찰되지 않는다.[34] 정신분열병 환자의 70%, 정신분열병 환자 직계가족의 25~50%에서 antisaccade task의 이상이 관찰된다.[35]

연성추적안구운동은 실제로 움직이는 물체가 초당 100도 이하의 속도로 움직일 때 목표물의 속도에 안구의 속도를 일치시킴으로써 연속적으로 목표물을 망막의 중심와(central fovea)에 고정시켜 추적하는 운동을 말한다.[36] 가족적인 경향의 정신분열형 인격장애의 경우 연성추적안구운동에 더욱 강한 이상소견이 관찰된다.[37]

전기피부 활성(Electrodermal activity : EDA)

전기피부 활성도는 오래 전부터 정신분열병의 정신생리적 연구 영역이었으며, 인지기능과 감정처리 과정의 비언어적 측정법으로 널리 사용된 방법이다.[38] 정신분열병 영역에서 그동안 이 분야의 결과에 대해 일치를 보지 못했으나, 1980년대 들어 두 가지 형태의 전기피부 활성도 이상이 존재한다는 결론에 도달하였다. 정상보다 낮은 신경전도 수준을 보이는 군과 정상보다 높은 신경전도 수준을 보이는 군이다.[39,40] 정상보다 높은 신경전도를 보이는 정신분열병 군은 흔히 심한 증상을 보이고, 사회관계가 잘 안되고 직업 수행능력도 더 낮아 불량한 예후를 보이는 것으로 관찰되었다.[41]

정신분열형 인격장애에 대한 연구는 많지 않지만, 초기 아동기에 피부 전도 각성과 방향(arousal and orienting)이 증가되어 있는 아동의 경우 성인이 되어 정신분열형 인격장애가 될 가능성이 높은 것으로 보고 된다.[42] 정신분열형 인격장애에서 erratic orientation이 증가한 경우는 정신병의 양성증상을 많이 보이며, erratic orientation이 감소한 경우는 음성증상이 우세하다.[43]

뇌 파

정신분열병에서는 전반적으로 서파가 증가해 있고, 특히 delta 파의 증가가 두드러지며 정신분열형 인격장애에서는 좌반구의 활성이 우반구보다 증가되어 있는 경향을 보인다.[44,45]

뇌 영상 연구들

측두엽의 변화

Mt. Sinai group의 연구를 보면 정신분열형 인격장애는 lateral ventricular brain ratio(VBR)이 증가된다.[46] 이는 가쪽 또는 외측 내실(lateral ventricle)과 frontal horn의 증가를 반영하는 것으로 Wisconsin Card Sorting Test(WCST)의 보속오류(preservative error)와 상관관계를 보인다. 좌측 상측두엽회(supratemporal gyrus, STG)의 회색질(gray matter)과 전체 측두엽의 부피는 감소한다.[47]

반면 Havard group의 연구를 보면 좌측 상측두엽회에서만 선택적인 부피감소를 보고한다.[48] Parahippocampal 비대칭성은 감소하고 특히 STG 부위중 Heschl's gyrus는 부피가 더욱 감소하는 반면, planum temporale의 부피는 보존되는 경향을 보인다. 정신분열형 인격장애 증상

의 심각도와 Heschl 's gyrus의 부피 감소는 상관관계가 있는 것으로 파악된다.[49]

Midline 이상

Cavum septum pellicidi는 septum pellucidum의 두 가지 사이에 존재하는 공간으로 정상발달과정을 밟을 경우 해마와 뇌들보(corpus callosum)가 성장함에 따라 생후 1개월 내에 15%가 닫히며 85%는 6개월 내에 닫힌다.[50] 그러므로 cavum septum pellicidi가 존재한다는 것은 뇌의 중간 구조물(midline structure)의 신경발달상의 이상을 반영하는 것이다. cavum septum pellicidi는 정신분열병의 35%, 정신분열형 인격장애의 약 27.3%, 그리고 정상성인에서는 13%에서 관찰된다(그림 2).[51]

뇌들보의 이상도 관찰되는데 splenum의 크기는 정상인에서 가장 크며, 정신분열형 인격장애에서 중간정도 그리고 정신분열병에서 가장 작은 크기로 관찰된다. Splenum의 기능은 하부 측두엽과 상부 측두엽의 연결에 관여한다. Genu는 정신분열형 인격장애에서 크기가 가장 크며, 정상인 그리고 정신분열병의 순으로 크기가 감소한다. 이 부위를 지나는 신경들은 전전두엽 부위로 연결된다.[52]

이상 기술한 정신분열형 인격장애의 midline 이상은 양쪽 대뇌반구의 연결 이상을 반영하며 정신분열병에서 발견되는 현실검증력의 장애와 관련되는 것으로 추정된다.

줄무늬체

조가비핵(putamen)의 크기는 정신분열병, 정상인 그리고 정신분열형 인격장애의 순으로 감소한다.[53] 즉 정신분열형 인격장애 환자의 조가비핵 크기는 세 군 중 가장 작으며, 이는 정신분열형 인격장애의 감소된 도파민 활성도를 반영하는 소견이다.

단어목록 학습검사 수행중에 PET을 촬영해보면 조가비핵의 활성도는 증가한다. 조가비핵에서 도파민은 억제성 역할을 하며 이 부위의 활성증가는 도파민 활성의 감소를 의미한다.[53]

꼬리핵(Caudate nucleus) 부피는 약물치료 경험이 없는 정신분열형 인격장애에서 좌우 모두 감소하는 것으로 보고 된다.[54] 심리검사결과 이 부위의 부피는 보속오류(perseveration)와 역상관을 보인다. 즉 꼬리핵의 부피가 클수록 보속오류는 적어지고 부피가 감소할수록 보속오류가 많아지는데 이 부위는 작동기억과 관련될 것으로 추정된다.

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)를 통해 줄무늬체의 도파민 활성을 보는 연구에서 정신분열병보다 정신분열형 인격장애에서 활성이 더 감소되는 것을 관찰한다.[55] 이처럼 정신분열형 인격장애 환자는 피질하 도파민 활성의 감소현상 때문에 정신분열병에서 보이는 명백한 정신병적 증상에서 자유로울 수 있는 것으로 추정된다.

시 상(thalamus)

정신분열병과 정신분열형 인격장애 모두에서 시상 부피의 감소가 관찰된다.[56] 하지만 정신분열형 인격장애에서는 특히 시상베개(pulvinar)의 부피 감소가 두드러지며,[57] 정신분열병의 직계 가족에서도 전체 시상 부피가 감소된다.[58] 시상베개는 temporal association과 감각 피질로의 연결에 관여하며, medial dorsal nucleus는 전전두엽으로 신경을 보낸다. 시상은 시각, 청각 자극 정보의 통합이 이루어지는 부위로 이곳의 이상은 정신병에서 보이는 지각장애와 관련되는 것으로 추정된다.[59]

전두엽(frontal lobe)

WCST를 시행하는 도중 SPECT를 시행하면 정상인에서는 좌 중심앞 이랑(precentral gyrus)의 활성이 관찰되는 반면, 정신분열형 인격장애에서 우 아래 이마 이랑(inf. frontal gyrus)과 우 중간 이마 이랑(middle frontal gyrus)의 활성이 관찰된다.[60] 이러한 관찰은 아마도 정신분열형 인격장애에서 전전두엽의 이상이 존재하며 이를 보상하기 위한 특정 부위(즉 우 아래 이마이랑과 우 중간 이마이랑)의 활성 증가로 추정된다.

언어학습검사를 시행하는 도중 PET과 MRI를 시행하면 정신분열형 인격장애에서는 가쪽 이마(lateral frontal) 부위에서의 차이는 없었으며 안쪽 이마(medial frontal)와 안쪽 측두(medial temporal) 그리고 Brodman 10부위의 활성이 관찰되었다.[61]

정신분열형 인격장애에서는 전전두엽 피질 영역의 보상적 혹은 보존적 기능이 유지되며 인지기능검사를 수행

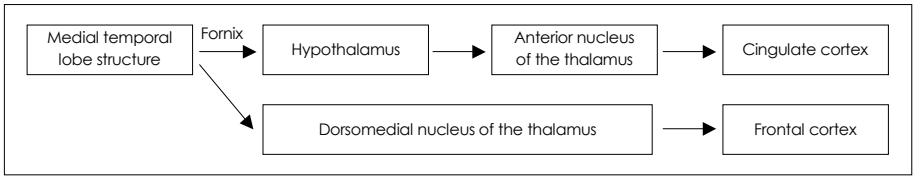

Fig. 2. Connection between cortical association area and medial temporal lobe.

하는 도중 피질하 도파민의 활성이 정신분열병에 비해 덜 한 것으로 판단된다.[60]

뇌척수액, 회색질과 백질(CSF, gray and white matter)

뇌척수액 부피는 정신분열형 인격장애에서 증가되어 있으나 가쪽내실이 증가되어 있지는 않다.[62] 정신분열형 인격장애에서 피질 회색질만이 감소되며 백질의 차이는 없다.[63]

정신분열병과의 공통점과 차이점

정신분열병과 정신분열형 인격장애의 뇌의 해부학적 크기 및 기능적 활성도의 차이를 요약하여 표 2에 제시하였다.[64] 공통점으로는 측두엽의 회색질이 감소되어 있다는 점, 양 반구간의 연결성이 감소되어 있다는 점, 그리고 시상베개 부피가 감소되어 있다는 점 등을 들 수 있다. 차이점으로는 전전두엽 피질 부피가 정신분열병에서 가장 작고 정신분열형 인격장애와 정상인에서는 그 크기의 차이가 발견되지 않는다는 점, medial dorsal nucleus의 크기가 정신분열병에서 가장 작고 정상인과 정신분열형 인격장애에서는 차이가 발견되지 않는다는 점, 마지막으로 조가비핵의 크기는 정신분열형 인격장애에서 가장 작고 정신분열병과 정상인의 차이는 관찰되지 않는다는 점 등을 들 수 있다.

유전 연구

정신분열병의 6~7%는 정신분열형 인격장애 환자의 직계가족이며 정신분열형 인격장애 환자의 직계가족 중 6.9%가 정신분열병으로 진단된다.[65] 정신분열형 인격장애 환자의 직계가족 중 9~18%는 정신분열형 인격장애의 진단기준에 부합되며,[66] 정신분열병 환자의 직계가족 중 10~15%는 정신분열형 인격장애의 진단 기준에 부합된다.[67,68] 정신분열형 인격장애의 계보발단자(proband)와 다른 인격장애 계보발단자에서 정신분열형 인격장애의 위험율을 조사해보면 약 4.1 : 1의 비율로 나타난다.[69]

남자 정신분열형 인격장애에서는 음성 척도의 점수가 높게 관찰되는 반면 여자환자에서는 양성 척도의 점수가 높게 평가된다.[70] 쌍생아연구에서는 음성 정신분열형 인격장애 환자는 정신분열병 스펙트럼에 속하는 증상들을 보이는 반면, 양성 정신분열형 인격장애에서는 그렇지 않았다.[71]

Table 2. Similarities and differences between schizotypal personality and schizophrenia

Similarity	Difference
1) Decreased gray matter of temporal lobe	1) Prefrontal cortex volume : SPR < SPD < Normal
2) Decreased interhemispheric connectivity	2) Medial dorsal nucleus of thalamus : SPR<SPD=Normal
3) Decreased volume of pulvinar	3) Putamen size SPD<SPR, Normal

SPR : schizophrenia, SPD : schizotypal personality disorder

기 타

글루코스의 유사체이며 생리적 스트레스 유발물질로서 도파민 분비를 유도하는 2-deoxyglucose(2-DG)를 주입하고 도파민의 반응율을 조사한 실험에서 정신분열형 인격장애 환자는 정신분열병 환자보다 그 반응이 감소해있다.[72,64] 이러한 소견은 정신분열형 인격장애의 피질하 도파민 활성이 감소되어 있음을 암시하는 것이다.

정신분열형 인격장애 환자에게 암페타민을 투여하면 음성증상이 호전되는 반면, 양성증상은 변화가 없었으며 시공간 작동기억의 증가 소견을 관찰하였다.[73] WCST의 기능이 향상된다는 보고도 있다.[74] 적은 용량의 risperidone을 투여하면 단어목록학습이 증가한다는 보고도 있다.[75]

결 론

이상을 간단히 요약하면, 정신분열형 인격장애는 전두엽 부피와 활성이 보존되어 있다는 점이 정신분열병과 다르다.[60] 인지기능 수행시 전두엽 부위의 추가적인 영역이 활성되며 부분적 전두엽 피질의 활성을 동반한 광범위한 전두엽 활성이 관찰된다.[61] 정신분열형 인격장애의 피질하 도파민 체계는 완충기능을 하며 특히 줄무늬체 도파민 활성은 감소되어 있다.[64] 작은 줄무늬체 크기, 선천적으로 감소된 도파민 활성, 더 높은 glutamate 조절작용, 전두엽 피질 구심성 신경에 의한 억제의 증가 등이 특징적이다.[60]

정신분열형 인격장애는 정신분열병과 유전적으로 동일한 것으로 추정되지만 표현형(phenotype)이 약하다는 점이 다른데 이는 첫째 약한 유전적 침투력, 둘째 완충적인 피질하 구조에 의한 방어능력의 증가, 셋째 바이러스나 독성물질의 영향력의 부재 등 때문으로 생각된다. 정신분열형 인격장애에 대한 많은 연구 업적을 남긴 Venables[76]는 정신분열병과 연관된 정신분열형 인격장애와 정신분열병과 관련이 없는 정신분열형 인격장애를 언급하면서 전자는 유별남, 감정의 결여, 분노의 결여, 자기파괴 행위의 결여를 보인다고 하였으며 후자의 경우는 감정적이며 불안해하고 보다 자기 파괴적인 행위를 보인다고 말한 바 있다.

정신분열형 인격장애는 임상현장에서 간과하고 넘어가

기 쉬운 영역이다. 이에 대한 보다 체계적이고 조직적인 연구가 필요한 시점이라 판단된다.

중심 단어 : 정신분열형 인격장애 · 정신분열병 · 신경해부학 · 인지기능 · 정신생리학.

REFERENCES

1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders. 4th ed, Washington, American Psychiatric Association;1994.
2) Black DW, Noyes Jr R, Pfohl B, Goldstein RB, Blum N. Personality disorder in obsessive-compulsive volunteers, well comparison subjects, and their first-degree relatives. Am J Psychiatry 1993;150:1226-1232.
3) Adrian R, Todd L, Sarnoff A. Schizotypal Personality. Mednick. Cambridge, England: Cambridge University Press;1995. p.510.
4) Meehl PE. Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia. J Pers Disord 1990;4:1-99.
5) Tsuang MT, Stone WS, Tarbox SI, Faraone SV. An integration of schizophrenia with schizotypy: identification of schizotaxia and implications for research on treatment and prevention. Schizophr Res 2002;54:169-175.
6) Mc glashian TH. Schizotypal personality disorder. Chestnut Lodge follow-up study: VI. Long-term follow-up perspectives. Arch Gen Psychiatry 1986;43:329-334.
7) Voglmaier MM, Seidman LJ, Niznikiewicz MA, Dickey CC, Shenton ME, McCarley RW. Verbal and nonverbal neuropsychological test performance in subjects with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 2000;157:787-793.
8) Keefe RS, Silverman JM, Mohs RC, Siever LJ, Harvey PD, Friedman L, *et al*. Eye tracking, attention, and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1997;54:169-176.
9) Trestman RL, Keefe RS, Mitropoulou V, Harvey PD, deVegvar ML, Lees-Roitman S, *et al*. Cognitive function and biological correlates of cognitive performance in schizotypal personality disorder. Psychiatry Res 1995;59:127-136.
10) Lees-Roitman SE, Mitropoulou V, Keefe RSE, Silverman JM, Serby M, Harvey PD, *et al*. Visuospatial working memory in schizotypal personality disorder patients. Schizophr Res 2000;41:447-455.
11) Bergman AJ, Harvey PD, Roitman SL, Mohs RC, Marder D, Silverman JM, *et al*. Verbal learning and memory in schizotypal personality disorder. Schizophr Bull 1998;24:635-641.
12) Harvey PD, Keefe RSE, Mitropoulou V, DuPre R, Lees-Roitman S, Mohs R, *et al*. Information processing markers of vulnerability to schizophrenia: performance of patients with schizotypal and non-schizotypal personality disorders. Psychiatry Res 1996;60:49-56.
13) Roitman SE, Cornblatt BA, Bergman A, Obuchowski M, Mitropoulou V, Keefe RS, *et al*. Attentional functioning in schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 1997;154:655-660.
14) Farmer CM, O'Donnell BF, Niznikiewicz MA, Voglmaier MM, McCarley RW, Shenton ME. Visual perception and working memory in schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 2000;157:781-788.
15) Platek SM, Gallup GG Jr. Self-face recognition is affected by schizotypal personality traits. Schizophr Res 2002;57:81-85.
16) Kumari V, Soni W, Mathew VM, Sharma T. Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms, and medication. Arch Gen Psychiatry 2000;57:609-614.
17) Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuitry of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. Psychopharmacology 2001;156:194-215.
18) Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer K, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory deficits. Am J Psychiatry 2000;157:1660-1668.
19) Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M. Adrenergic alpha2C-receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. J Neurosci 1998;18:3035-3042.
20) Nicholas AP, Hokfelt T, Pieribone VA. The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. Trends Pharmacol Sci 1996;17:245-255.
21) MacDonald E, Kobilka BK, Scheinin M. Gene targeting-homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. Trends Pharmacol Sci 1997;18:211-219.
22) Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry 1982;17:639-654.
23) Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Waldo M. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. Biol Psychiatry 1996;39:289-295.
24) Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 2000;157:55-59.
25) Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J, Edrich J. Source origin of a 50-msec latency auditory evoked field component in young schizophrenic men. Biol Psychiatry 1988;24:495-506.
26) Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M, Orr-Urtreger A, Olincy A, Davis A, *et al*. Linkageof a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. Proc Natl Acad Sci 1997;94:587-592.
27) Light GA, Geyer MA, Clementz BA, Cadenhead KS, Braff DL. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. Am J Psychiatry 2000;157:767-771.
28) Yee CM, Nuechterlein KH, Morris SE, White PM. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: clinical correlates and risperidone effects. J Abnorm Psychol 1998;107:691-698.
29) Guan ZZ, Zhang X, Blennow K, Nordberg A. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. Neuroreport 1999;10:1779-82.
30) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, Freedman R. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1993;150:1856-1861.
31) Klein C, Berg P, Rockstroh B, Andresen B. Topography of the Auditory P300 in Schizotypal Personality. Biol Psychiatry 1999;45:1612-1621.
32) Schmid-Burgk W, Becker W, Diekmann V, Jurgens R, Kornhuber HH. Disturbed smooth pursuit and saccadic eye movements in schizophrenia. Arch Psychiatr Nervenkr. 1982;232:381-389.
33) Fukushima J, Fukushima K, Morita N, Yamashita I. Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. Biol Psychiatry 1990;28:943-958.
34) Kelsoe JR, Spence MA, Loetscher E, Foguet M, Sadovnick AD, Remick RA, *et al*. A genome survey indicates a possible susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 22. Proc Natl Acad Sci 2002;98:585-590.
35) McDowell JE, Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Clementz BA, Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. Psychophysiology 1999;36:138-141.
36) Levin S. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia-I. Eye movement impairments. J Psychiatr Res 1984;18:27-55.
37) Thaker G, Adami H, Moran M, Lahti A, Cassady S. Psychiatric illnesses in families of subjects with schizophrenia spectrum personality disorders: high morbidity risks for unspecified functional psychoses and schizophrenia. Am J Psychiatry 1993;150:66-71.
38) Peterson F, Jung CG. Psychophysical investigations with the galvanometer and pneumograph in normal and insane individuals. Brain 1907;30:153-218.
39) Holzman PS. Recent studies of psychophysiology in schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:49-75.
40) Bernstein AS, Frith CD, Gruzelier JH, Patterson T, Straube E, Venables PH, *et al*. An analysis of the skin conductance orienting response in samples of American, British and German schizophrenics. Biol Psychol 1982;14:155-211.
41) Dawson ME, Schell AM. What does electrodermal activity tell us about prognosis in the schizophrenia spectrum? Schizophrenia Res 2002;54:87-93.

42) Raine A, Venables PH, Mednick S, Mellingen K. Increased psychophysiological arousal and orienting at ages 3 and 11 years in persistently schizotypal adults. Schizophrenia Res 2002;54:77-85.
43) Gruzelier J, Raine A. Bilateral electrodermal activity and cerebral mechanisms in syndromes of schizophrenia and the schizotypal personality. International Journal of Psychophysiology 1994;16:1-16.
44) Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. Biol Psychiatry 2000;48:1088-1097.
45) Squires-Wheeler E, Friedman D, Skodol AE, Erlenmeyer-Kimling. A longitudinal study relating P3 amplitude to schizophrenia spectrum disorders and to global personality functioning. Biol Psychiatry. 1993; 33:774-785.
46) Siever LJ, Rotter M, Losonczy M, Guo SL, Mitropoulou V, Trestman RL, *et al*. Lateral ventricle enlargement in schizotypal personality disorder. Psychiatry Res 1995;57:109-118.
47) Downhill JE, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Barth S, Lees Roitman S, Nunn M, *et al*. Temporal lobe volume determined by magnetic resonance imaging in schizotypal personality disorder and schizophrenia. Schizophr Res 2001;48:187-199.
48) Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, Hirayasu Y, *et al*. Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. Biol Psychiatry 1999;45: 1393-1402.
49) Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME. The brain in schizotypal personality disorder: A review of structural MRI and CT findings. Harvard review of psychiatry 2002;10:1-15.
50) Sarwar M. The septum pellucidum: normal and abnormal. Am J Neuroradiol 1989;10:989-1005.
51) Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, Salisbury DF, Fischer IA, Dickey CC, *et al*. MRI Study of Cavum Septi Pellucidi in Schizophrenia, Affective Disorder, and Schizotypal Personality Disorder. Am J Psychiatry 1998;155:509-515.
52) Downhill JE, Buchsbaum MS, Wei TS, Speigel-Cohen J, Hazlett EA, Haznedar MM, *et al*. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Schizophr Res 2002; 42:193-208.
53) Shihabuddin L, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Silverman J, New A, Brickman AM, *et al*. Striatal size and glucose metabolic rate in schizotypal personality disorder and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2001;58:877-884.
54) Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, *et al*. MRI Study of Caudate Nucleus Volume and Its Cognitive Correlates in Neuroleptic-Naive Patients With Schizotypal Personality Disorder. Am J Psychiatry 2002;159:1190-1197.
55) Koenigsberg HW, Abi-Dargham A, Mitropoulou V, Goodman M, New AS, Laurelle M, *et al*. Subcortical dopaminergic activity in schizotypal personality disorder. International Congress on Schizophrenia Research; Whistler, British Columbia;2001 April.
56) Hazlett EA, Buchsbaum MS, Byne W, Wei TC, Spiegel-Cohen J, Geneve C, *et al*. Three-dimensional analysis with MRI and PET of the size, shape and function of the thalamus in the schizophrenia spectrum. Am J Psychiatry 1999;156:1190-1199.
57) Byne W, Buchsbaum MS, Kementher E, Hazlett E, Shinwari A, Mitropoulou V, *et al*. Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nuclei and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Arch Gen Psychiatry 2001;58:133-140.
58) Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, *et al*. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. Biol Psychiatry 1999;46:941-954.
59) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. Neuroscience: exploring the brain. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins;2001. p.770.
60) Buchsbaum MS, Trestman RL, Hazlett E, Seigel BV, Schafer CH, Luu-Hsia C, *et al*. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sort Test in schizotypal personality disorder. Schizophr Res 1997;27:21-28.
61) Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett E, Speigel-Cohen J, Fleischman M, Akhavan A, *et al*. Prefrontal and temporal metabolic rates in schizophrenia and schizotypal personality disorder. Biol Psychiatry 2001; 49:172S-173S.
62) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res 2001;49;1-52.
63) Dickey CC, Shenton ME, Hirayasu Y, Fischer I, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, *et al*. Large CSF volumes not attributable to ventricular volume in schizotypal personality disorder. Am J Psychiatry 2000; 157:48-54.
64) Siever LJ, Koenigsberg HW, Harvey P, Mitropoulou V, Laruelle M, Abi-Dargham A, *et al*. Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder, Schizophrenia Research 2002;54:157-167.
65) Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D. Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1995;52:296-303.
66) Battaglia M, Bernardeschi L, Franchini L, Bellodi L, Smeraldi E. A family study of schizotypal disorder, Schizophr Bull 1995;21:33-45.
67) Asarnow RF, Nuechterlein KH, Fogelson D, Subotnik KL, Payne DA, Russell AT, *et al*. Schizophrenia and schizophrenia-spectrum personality disorders in the first-degree relatives of children with schizophrenia: the UCLA family study. Arch Gen Psychiatry 2001;58:581-8.
68) Fanous A, Gardner C, Walsh D, Kendler KS. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. Arch Gen Psychiatry 2001;58: 669-673.
69) Freedman R, Adler LE, Olincy A, Waldo MC, Ross RG, Stevens KE, *et al*. Input dysfunction, schizotypy, and genetic models of schizophrenia. Schizophr Res 2002;54:25-32.
70) Raine A. Sex differences in schizotypal personality in a nonclinical population, Journal Of Abnormal Psychology 1992;101:361-364.
71) Torgersen Svenn, Edvardsen J, Øien PA, Onstad S, Skre I, Lygren S, *et al*. Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum, Schizophr Res 2002;54:33-38.
72) Breier A, Davis OR, Buchana RW. Effects of metabolic perturbation on plasma homovanillic acid in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1993;50:541-550.
73) Kirrane RM, Siever LJ. New perspectives on schizotypal personality disorder. Current Psychiatry Reports 2000;2:62-66.
74) Siegel BV Jr, Trestman RL, O'Flaithbheartaigh S, Mitropoulou V, Amin F, Kirrane, R, *et al*. D-amphetamine challenge effects on Wisconsin Card Sort Test. Performance in schizotypal personality disorder. Schizophrenia Research 1996;20:29-32.
75) Koenigsberg HW, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, Trestman R, Kirrane E, *et al*. Risperidone in the treatment of schizotypal personality disorder. Biol Psychiatry 2001;49:119S-120S.
76) Venables PH. Schizotypal status as a developmental stage in studies of risk for schizophrenia. In: Raine A, Lencz T, Mednick SA (Eds.), Schizotypal Personality. Cambridge, NY: Cambridge Univ. Press; 1995. p.107-131.