

## 精神科救急における患者像およびその治療技法

—薬物療法を中心に—

伊 豫 雅 臣<sup>1)</sup> 浅 野 誠<sup>2)</sup> 早 川 達 郎<sup>3)</sup> 石 毛 稔<sup>4)</sup>

## I. 千葉県における精神科救急医療の現状について

伊 豫 千葉県は精神科救急医療発祥の地とされており、特に精神科救急システムにおいては、全国でも先進的な地域とされています。本日は、精神科救急医療に関する積極的なご討議をお願いしたいと思います。

まず、千葉県における精神科救急システムについて浅野先生にご紹介いただきたいと思います。

浅野 大学病院は除きますが、本日お集まりの私を含めた3人の先生が所属する施設では、精神科救急病棟を有しています。千葉県では精神科救急病棟が増加しており、精神科救急システムの先進県と考えられます。

行政指導による緊急医療対策のような形態はすでに東京都では稼動していますが、このシステムは救急病院が1泊だけ引き受けて、翌日には都立精神病院協会の当番病院に転院するようになっています。この転院を医療中断と考え、千葉県では救急で受け入れた患者さんが一定の安定を得られるまで責任を持つという概念に基づいてシステムを構築しています。

1998年に千葉県精神科医療センターを基幹病院

として最初のシステムが稼動しました。そして、本年(2008年)の9月から、県内における2次医療圏ごとに基幹病院を設ける形としました。ただし、2次医療圏は数が多いため、それらをまとめて4ブロックにしました(図1)。そのブロックごとに日替わりで当番病院を決め、当番病院が引き受けられない場合には基幹病院、基幹病院でも引き受けが困難な場合には、千葉県精神科医療センターへ入院していただくというシステムになっています。このように、基幹病院を各地域におくことで医療中断を起こりにくくしました。

また、当番病院を4ブロック制にしたことで稼働率が上昇し、現在のところ5~6割までに増加しました。各病院が努力をして、空きベッドを用意するというシステムです。われわれのシステムでは、救急を受け入れた病院は患者さんの状態が落ち着くまで治療を継続することになっています。このような診療の継続が最も重要だと考えています。さらに、千葉県精神科医療センターの重要な点は、24時間体制で情報センターが千葉県全域をカバーする機能を持っていることです。他県では行政が直接情報センターを運営していますが、千葉では県立病院が請け負っています。

その特徴は、電話の対応を病院職員が担当するところにあります。それにより、電話による医療トリアージを行う際に、医学的な判断を加えることができます。特に、千葉県精神科医療センターに通院している患者さんについては、一次救急的な機能(Hot Line機能)を果たすことができます。行政が運営する場合は、一次救急的な機能は不

2008年11月6日、ホテルニューオータニ幕張にて収録。

1) 司会、千葉大学大学院医学研究院精神医学

2) 千葉県精神科医療センター

3) 国立国際医療センター国府台病院精神科

4) 袖ヶ浦さつき台病院精神科

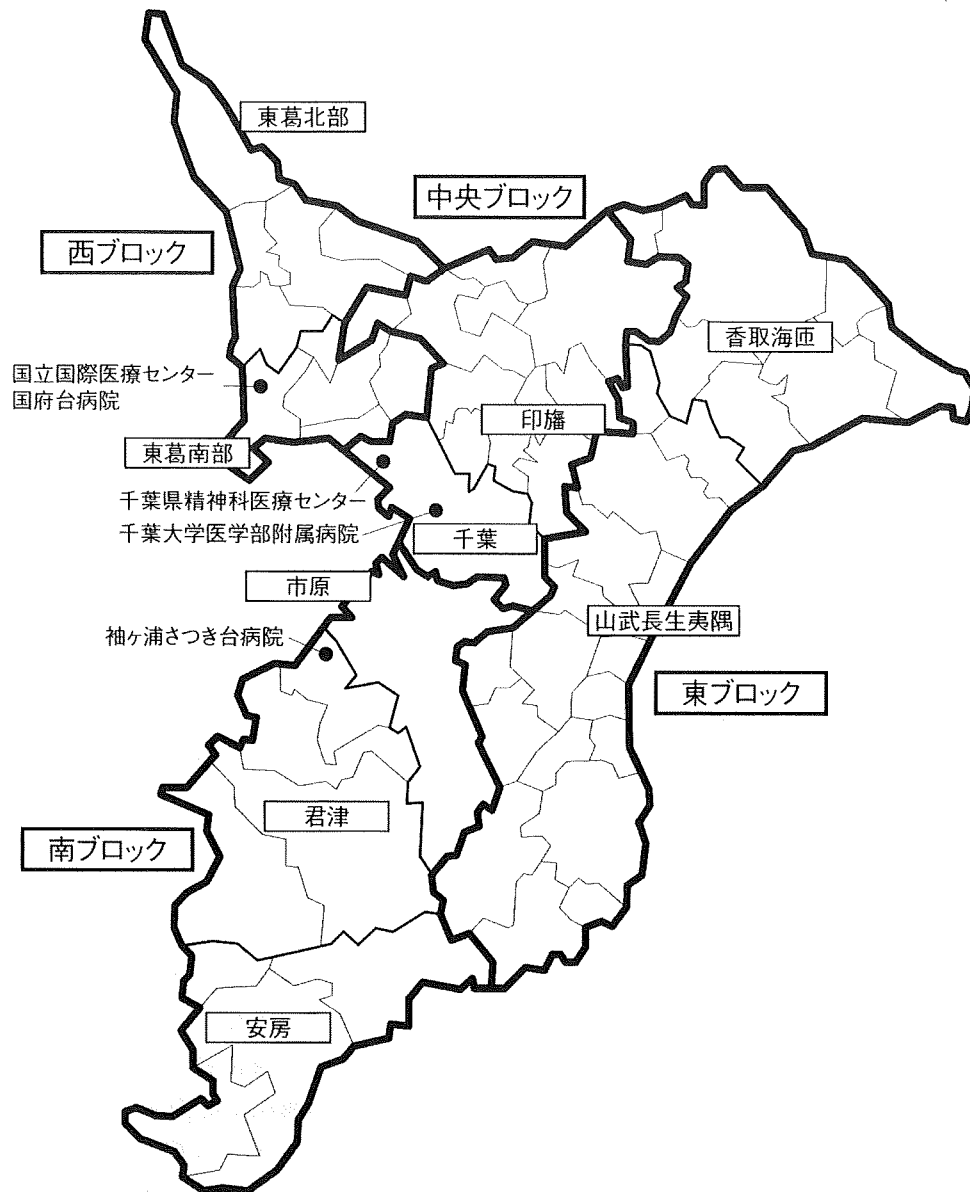


図1 千葉県内の精神科医療圏

十分なものとなりやすいと考えます。

## II. 各施設の特徴および救急受け入れの状況など

伊豫 千葉県の精神科救急システムでは県全域を4ブロックに分けてカバーしており、本日は、北西部からは早川先生に、房総地域が含まれる南ブロックからは石毛先生にご出席いただいています。

浅野先生のお話では、9月からこの新しいシステムが稼働しているということですが、そのなか

で、各施設の特徴をお伺いできればと思います。

まず、浅野先生、受診する患者さんの特徴を教えてください。

浅野 当院は県立の精神病院であるため、原則的にはすべての精神疾患の患者さんが対象となります。精神科救急に関しては、急性精神病状態の患者さんを対象としており、24時間にわたり受け付けています。

また、外来患者さんの9割以上が精神病群です。神経症群はクリニックなどへ紹介しています。入院患者さんは平均在院日数が40日以下で、1年間におよそ9回転しています。そして、

退院後のフォローについても、精神医療の基本は継続した医療を提供することであるという考え方に基づいて、それを保障するような最大限の努力をしています。

伊豫 千葉県精神科医療センターでは、精神科救急で1日の入院数はどのくらいになりますか。

浅野 昨年度の入院患者数が462件でしたので、平均すると1日1.5人程度になると思います。

また、昨年度の千葉県全域の精神科救急は274件で、そのうちの103件が当院に入院しています。したがって、40%弱を当院が引き受けているような状況になります。男性が女性のおよそ2倍であり、複雑な症例や困難な症例、外国人などが多く入院いたします。

伊豫 ありがとうございます。では、次に早川先生をお願いします。

早川 国立国際医療センター国府台病院精神科の最も大きな特徴は、総合病院機能を有するところだと思います。総合病院という立場から、特に精神科救急場面における身体合併症を有する患者さんについては、広域に積極的に受け入れる必要があると考えています。また、特徴のひとつとして、地域医療のモデル的な研究事業として実施してきた包括型地域生活支援プログラム（Assertive Community Treatment：ACT）があります。本年度から、これまでの研究事業から事業化されて、訪問看護ステーションとして当院と連携して活動しています。

その他、児童精神科部門も活発な活動を行っており、睡眠医療および治験にも力を入れています。

伊豫 救急場面における身体合併症に関しては、実際にはどれくらいの割合なのでしょう。

早川 精神科救急病棟に入院した患者さんのなかで身体合併症を有する割合については、2007年度は43%の方が何らかの合併症を有していました。

ただし、その合併症で入院が必要なケースは6%で、内科や外科の専門医による専門医療が必要なケースが26%、精神科医だけでも対応できる程度の合併症が9%という比率でした。

伊豫 いわゆる急性精神病状態の患者さんの受



伊豫雅臣氏

診状況は、浅野先生のお話と同じような感じで考えてよろしいですか。

早川 そうですね。国府台病院の精神科救急病棟は42床です。24時間体制で診療していて、市川、浦安、松戸あたりの地域を中心に受け入れを行っています。また、救急依頼の連絡に関しては、情報センター経由よりも当該地域の救急隊から直接依頼がくることが多いですね。

伊豫 1日に何件くらいの精神科救急を受けられていますか。

早川 2007年度では、時間外の精神科救急受診者数は1,231件でした。そのうち初診の患者さんが21.5%ですから、およそ5分の1が初診で、残りの5分の4がかかりつけの患者さんです。救急受診の患者さんの10.2%、125件が緊急入院になっています。

伊豫 それでは次に石毛先生から、袖ヶ浦さつき台病院の特徴についてお話いただきたいと思います。

石毛 当院は、千葉県のほぼ中央に位置する袖ヶ浦市にあり、精神科救急システムでは南ブロック地区の基幹病院として機能しています。地域に根ざした民間の病院であり、精神疾患のすべての領域を治療対象としています。なかでも、精神科救急、認知症、身体合併症、心療内科系疾患に特に力を入れています。内科、外科、整形外科等も併設した準総合病院であり、精神科が218床、一般科が101床あります。精神科は三次救急、一般科は二次救急を担っています。



浅野 誠氏

当院の病棟の構成は非常に特徴的で、精神科救急病棟の他に、療養病棟、身体合併症病棟、認知症病棟、心療内科病棟があり、精神疾患と身体合併症の重症度の比重により、治療に適した病棟を選択することができます。

精神科救急病棟の疾患別患者層ですが、統合失調症圏（ICD-10：F2圏）は40～50%です。これは精神科単科の病院に比べると、低い値ではありますが、その一方、認知症や症状性を含む器質性精神障害圏（F0圏）が10～20%と高い値を占めていることが特徴です。10歳代から90歳代まで、非常に幅広い年齢層を対象としています。

伊豫 国府台病院はどちらかといえば東京のベッドタウン的な地域で、大都市圏に含まれます。また、袖ヶ浦さつき台病院は過疎地域も含む工業地帯に所在する病院ということですね。千葉県精神科医療センターの所在地も大都市圏に含まれますが、全県的な対応も実施しているということでしょうか。

浅野 そうですね。診療地域は千葉県全域になりますが、ほとんどが千葉市よりも西の県北西部の患者さんになります。

伊豫 袖ヶ浦さつき台病院では過疎地域を含む地域が対象となると、認知症の周辺症状を有する患者さんが比較的多いということになりますね。認知症の患者さんが救急で入院してきた場合、その後はどのような対応になるのでしょうか。

石毛 ご承知のとおり、認知症の中核症状自体は一般に入院適応とされず、周辺症状が目立つ症

例が精神科救急病棟に入院となります。

認知症の患者さんは、精神科救急病棟で主に周辺症状に対する薬物調整をされ、介護を受けやすい状態になった後、医療保険を使った認知症病棟、あるいは介護保険を使った老人施設などに移ります。

伊豫 早川先生の施設では、認知症の方はどうでしょうか。

早川 救急病棟のデータしか持っていませんが、いわゆるICD-10のF0圏、器質性精神障害圏はおよそ8%です。そのなかで認知症と診断される患者さんが多くを占め、その他には精神症状で発症した脳炎の患者さんや、パーキンソン病の患者さんなども含まれます。

浅野 最近では、当院でも認知症の患者さんが少しずつ増加しています。その原因のひとつに、厚生労働省が高齢者の受け皿を狭めている関係で精神科への診療を求めてくるのではないかと思います。したがって、認知症に対する不安を持つ人の精神科への受診が次第に増加するようになってきています。

### Ⅲ. 精神科救急における治療上の留意点

伊豫 どの病院でも、いわゆる精神科救急、急性精神病状態または興奮状態、あるいは措置症状を持つような人、それから多少の地域差はあると思いますが、認知症の周辺症状といった人たちも診察しているということですね。そのなかで、たとえば統合失調症の患者さんの場合は、浅野先生がおっしゃったように継続した医療の提供を考慮しながら診療すべきであるということになります。急性期の治療がその後の薬物アドヒアランスに影響するということが最近話題となっています。さらに、認知症などでは特有の問題点も抱えていると思います。

そうしたなかで、精神科救急の治療を実施する上での技法、あるいは留意点や治療方針についてはどのように決めていらっしゃるのでしょうか。

まず、患者さんの接遇なども含めた総合的なことについてお話しください。

早川 救急病棟に入院してくる患者さんは、お

よそ3分の1が時間外入院です。時間外入院の対応は当直医ですが、その際の説明が非常に重要であると考えています。例えば、患者さんやそのご家族に入院の必要性を説明することなどです。また、患者さん自身がまったく治療の必要性を理解することができないケースでも、救急外来でかなり興奮していれば抗精神病薬を勧めるなど、治療的アプローチを最初に行うこともあります。

伊豫 確かに興奮がみられたり錯乱状態であっても、そのときの状況を患者さんたちは覚えていらっしゃるかもしれませんね。そうすると、早川先生がおっしゃるように最初に説明しておくことは重要なことになりますね。

石毛 私も、最初の出会いはその後の治療にとって非常に重要であると考えています。例えば、risperidoneの内用液を水に溶かして服用してもらったときに、薬が入っていることやその味の特徴を告げずに、患者さんに飲んでもらおうとします。すると、水と思って飲んだ患者さんは、実際には非常に苦い味に驚き、吐き出してしまいます。場合によっては、この患者さんは無理矢理注射を打たれることになるかもしれません。患者さんは「治療者に騙された」、治療者側は「この患者は治療に拒否的」と考えてしまい、最悪の治療関係からスタートとなってしまいます。非自発的入院であっても、患者さんが少しでもスムーズに治療が受け入れられるよう、常に気を配るようにしています。

先ほど申し上げたように、高齢者や身体合併症の患者さんが多く入院しています。そのため、身体拘束合併症への対策が積極的に行われています。酸素供給と吸引ができるよう全ベッドにパイピングがなされています。また、DVT（深部静脈血栓症）予防対策として、入院時および定期的にD-ダイマーを測定、リスクファクターをチェックし、DVTリスク評価を行い、補液の増量、メドマーの使用、場合によってはheparin投与等も行っています。

退院に際して環境調整等が必要なケースでは、社会復帰促進委員会によって、適切な社会資源が勧められます。当院では、デイケア、作業療法の他に、地域生活支援センター、訪問看護ステーション、

通所授産施設、提携しているグループホームなど、社会資源は充実しています。

伊豫 認知症病棟のような形態ではどうしても入院が長期化してしまうと思いますが、一般の急性期救急としての在院日数はどれくらいになりますか。

石毛 精神科救急病棟の患者さんの約60%が、3ヵ月以内に自宅へ退院しています。それ以外のケースは、開放病棟や認知症病棟などへの転棟となります。

伊豫 ある程度の急性期が過ぎた場合には、開放病棟に転移してから、社会復帰促進委員会などで退院後の地域生活支援体制を供与するというのでしょうか。

石毛 はい。直接自宅へ帰ることができないケースでは、開放病棟を経由したり、グループホームを利用することもあります。

浅野 早川先生、石毛先生がおっしゃったようなことをわれわれも心がけています。それから、繰り返しますが、最初の入院時の治療者との関係がその後の患者さんの医療に関わる大きな要素になるため、当然のことですが入院時はできるだけ誠実に対応する必要があると思います。たとえば興奮や錯乱がある患者さんに対しても、鎮静させる必要があればきちんと説明を行ったうえで投薬するようにしています。また当院では、救急で診察するときに医師は自分の名前を名乗るようにしています。

すべての患者さんが非自発入院で、一部の例外を除いて基本的には任意入院がありません。患者さんには入院時に、入院中に行う治療内容や治療デザインなどをできるだけ説明しておきます。このように細かく対応することによって、実際にこじれることはあまりありません。

また、措置入院の場合に、千葉県では入院先の病院で二次診察をしていません。他県では入院先の病院で二次診察を行っているところもあります。二次診察は、治療スタンスとして非常にやりにくいとと考えています。措置診察は、「医師が社会との契約で入院させる」というスタンスであると思います。私たちは患者さんを治療して社会にお返しすることに専念すればいいわけです。二次



早川達郎氏

診療を入院先の病院でするということは、入院の責任を病院が負うこととなります。一方、医療保護入院は、入院の責任は家族と医師とで半々、任意入院はすべて医師の責任であると考えられます。したがって、医療上の責任は任意入院のほうが重いと考えています。措置入院は原則、医師に入院の責任はありません。われわれは、患者さんを退院させてお返しすることだけを考えればよいので、患者さんとの関係はこじれたことがありません。したがって、当院では二次診察は実施せずに、必ず当院以外の精神科医の診察のもとに入院するようにしています。

伊豫 そうですね。今のお話では、患者さんとの関係に問題が生じる場合には、ご本人の病識の有無の問題と治療者側が人格を尊重するか否かという問題があり、仮にそのときに病識がなくても誠実に対応することが重要だということですね。

早川先生と石毛先生のお話にもありましたが、ご本人に病識がなくて拒否的であっても、入院時には治療の必要性を説明することが患者さんの人格を尊重することになります。症状が落ち着いてきたときに救急での対応を思い出して、治療者の対応に理解を示す人が多いと思います。それに対して騙し打ちのような治療や、極めて高圧的・強制的な態度での治療は、その後の治療に影響を及ぼすと思いますが、いかがでしょうか。

早川 興奮が著しい場合などは拘束をすることがあります。その際に患者さんが拘束に対して非常に抵抗することがありますが、拘束も治療であ

ることを説明します。治療薬を服用し、もし服用できなければ点滴によって安静を保っていたら、まず神経を休息させることが最も重要であることを必ず説明します。そして、「われわれはあなたにとってよいと思うことしかしません」という旨の内容を伝えています。

伊豫 入院後の患者さんとの接し方はどのように行われているのでしょうか。石毛先生の施設では特に、隔離が必要な患者さんや拘束するような患者さんには、その直後からどのように接しているのでしょうか。

石毛 われわれも正確な内容をわかりやすい言葉で伝えるよう心がけています。また、患者さんの不安を増強させて暴力のリスクを高めないよう、ひとつひとつの言動に注意を払っています。

伊豫 たとえば、患者さん自身が拘束に納得されていない場合、隔離されている間中放置されると、患者さんの不安や不満が強くなります。したがって、単に規則上の観察ではなくて、患者さんに声をかけることもときには重要ですね。

浅野 千葉県精神科医療センターでは拘束する症例が比較的多いのですが、その場合、理由をきちんと説明します。また、看護密度が非常に高く、トイレや食事の際は拘束を解くなど細かい配慮をしているため、患者さんの苦痛もそれほど大きくないと思います。やはり拘束においても、細かい配慮が重要だと思います。

また、エコノミー症候群に対しても配慮が必要で、頻繁に観察するようにしています。

#### IV. 精神科救急における薬物療法

伊豫 救急場面は、最終的な目標となる「できるだけ早い社会復帰」に向けてのスタートになります。

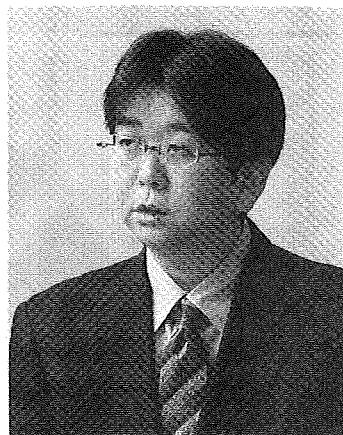
そのような状況下において、初期治療としてさまざまな薬剤を使用します。先ほど早川先生から、「興奮状態のときには救急外来でも薬剤を使用する」というお話もありましたが、救急場面における治療薬の使い方で、特徴的な方法、または注意点はありますか。

石毛 薬物療法に関しては、エビデンスを重視

し、特に千葉大学で発表されている CUPA (Chiba University Psychiatric Algorithm) (図2)<sup>1)</sup>に沿った治療を行っています。救急の場面では、かつて haloperidol 注射剤の投与が多かったのですが、最近はほとんど使われなくなり、現在は、非定型抗精神病薬の経口剤により、治療導入を行っています。

その後の薬物選択はアルゴリズムに沿って、非定型抗精神病薬の単剤投与を基本にしています。ただし、救急病棟は3ヵ月以内に退院といった制限があるため、早めの治療効果判定や多剤併用になってしまうことも、ときおりみられます。

浅野 われわれの施設では入院の3分の2が深夜・深夜帯であるため、ゆっくり治療をする時間がありません。したがって千葉大学のアルゴリズムに従った治療方法で行ってはいますが、どうしても導入時には haloperidol を使用することが多くなります。さらに、その次には flunitrazepam の静注を選択することになります。



石毛 稔氏

その後には、液剤により入院治療を開始して、それ以後入院中に徐々に非定型抗精神病薬に切り替えていくというパターンで治療をしています。なかなか落ち着かない場合には、sultopride や zotepine などを使用することもあります。

早川 当院でも3分の1は夜間の入院です。統



図2 千葉大学アルゴリズム (2005年修正版) (一部抜粋)

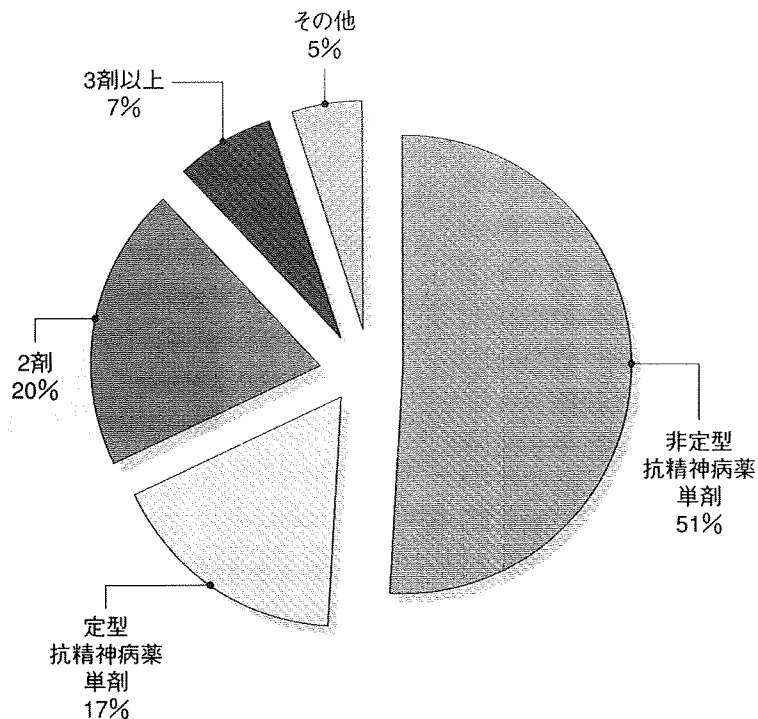


図3 国立国際医療センター国府台病院の2006年度精神科救急病棟における haloperidol 非経口投与 case (41例) の退院時処方

合失調症の場合には最初に risperidone の液剤の投与を勧めるようにしていますが、かなりのケースで haloperidol の非経口投与、主に静注を使っています。2006年度のデータでは、340件の精神科救急病棟入院症例のうち統合失調症が164件で、そのうちの41件、ちょうど4分の1の症例に対して入院中のどこかの場面で haloperidol を非経口的に投与しています。

伊豫 それは、裏を返せば4分の3は haloperidol を使用していないことになりますね。救急的な対応が必要な場面で、この数字は大変立派なものだと思います。

早川 その41件の退院時処方を調査したところ、単剤処方が合計68%、非定型抗精神病薬の単剤処方では51%でした(図3)。したがって、入院中のどこかで haloperidol を非経口的に投与していても、退院時にはそのうちの半分が非定型抗精神病薬の単剤投与により退院したことになります。

伊豫 日本における統合失調症治療の多剤併用・大量投与ということは世界的に知られていま

す。また、アジアの統計をとった国際誌にも日本の多剤併用の比率は80~90%と、非常に高い率として報告されています。したがって、救急の場面において単剤処方により短期間入院を実現する努力をすることは、とても大切なことだと思います。

先生方の施設では、合併症を有する患者さんや高齢者の患者さんなどに対して、その背景によって処方の内容が変わってくるということはあるですか。

早川 高齢の患者さんのなかには、他の施設で服用していた抗精神病薬による錐体外路症状のために嚥下性肺炎を繰り返すような方もいますね。さらに、暴力行為がある患者さんが多いため、治療薬の選択が難しいところです。高齢者では、抗精神病薬をすべて中止して sodium valproate 単剤で様子を見ることもあります。

また、消化器系の合併症を有する患者さんで経口の抗精神病薬が投与できない場合には、haloperidol を点滴投与するケースもあります。

伊豫 若い男性で他害行為も起こしているよう



な興奮状態のなかでは、患者さんに薬剤の説明をするのはなかなか困難であると思いますがいかがでしょうか。

浅野 それはやはり難しいと思います。しかし、激しい精神運動興奮、あるいは意識障害があるかどうか分からない状態でも、一応説明はします。そして、患者さんに納得いただけない場合は点滴をするようにします。

ただし、かなりの妄想がみられてもそれなりの対話が成立する人には、説明したうえで選択していただくこともあります。

伊豫 救急場面においても必要に応じて対応が変わりますが、基本的には治療薬について十分な説明を行うことが重要だということです。

## V. 精神科救急における quetiapine の使用

伊豫 それでは最後に、精神科救急における quetiapine を使用するメリットや注意点などについてお話を伺えますでしょうか。

浅野 私自身は quetiapine の処方量が多いと思いますが、急性期の鎮静力は比較的弱いと考えています。Haloperidol と併用して使用することが多く、quetiapine 投与により睡眠の改善が期待されます。また、急性期を脱して症状が落ち着けば、特に発症が比較的遅く、お子さんのいる主婦のような場合には単剤でコントロールできている場合が多いと思います。投与量は600~700mg/日が必要と考えています。

統合失調症で感情障害圏の患者さんに対しても十分に有効性が得られると思います。さらに、中高年の妄想型統合失調症の患者さんで、quetiapine が単剤で有効であった症例をいくつか経験しています。最初のおよそ半年間はまったく活動できませんでしたが、quetiapine の服用を始めてからパートの仕事ができるようになり、子育ても問題なく行える程度の改善がみられたケースもあります。

さらに、quetiapine をはじめとする非定型抗精神病薬は、自殺企図がみられる患者さんに対して投与すると、その症状が緩和することが多いと考えています。

伊豫 従来型抗精神病薬には、精神病性うつともいわれるような抗精神病薬自体が抑うつ的な傾向を誘発したり、抑うつ的な気分を良好にコントロールすることができないのに対して、非定型抗精神病薬には抑うつ的な気分をコントロールする作用があると考えられていますが、その辺りの相違点が効果として現れていると考えられますか。

浅野 たしかに、quetiapine には抗うつ的な作用があるような印象があります。自殺企図がみられる患者さんには、最初に使用する薬剤だと考えています。

伊豫 統合失調感情障害のなかでも気分障害の部分があって、比較的切迫した抑うつ気分や焦燥感を有しており、自殺の方向へ向いているような患者さんに対して、quetiapine は情動の安定化が期待できますね。

浅野 期待できると思います。ただし、投与量は600~700mg 程度の高用量投与が必要ですね。しかしそれまで服用していた他の薬剤は徐々に中止できるため、この投与量はそれほど心配はないと思います。

伊豫 早川先生は、quetiapine のメリットや使用上の注意などについてどのようにお考えでしょうか。

早川 当院において、退院時処方で quetiapine が主剤として処方されていたケースをみると、攻撃的で衝動性が高いケースに対して、quetiapine 600~750mg が有効であったことがわかりました。今後は、このような症例には積極的に投与してもよいのではないかと思います。

伊豫 石毛先生は、どうでしょうか。

石毛 Quetiapine は、抗コリン作用がほとんどみられないことから、特に認知症やせん妄を伴う症例に適しています。Quetiapine は、各種受容体に対して、ドパミン受容体には緩く結合し、ヒスタミン<sub>H1</sub>受容体には親和性が高く、抗コリン作用が弱い、といった特徴を有しています。以上から、鎮静を必要とした症例が主に対象となると考えられます。私は、zotepine が進化したような印象の薬として使用しています。

さて、これから、われわれの施設において quetiapine が有効であった統合失調症圏の症例を

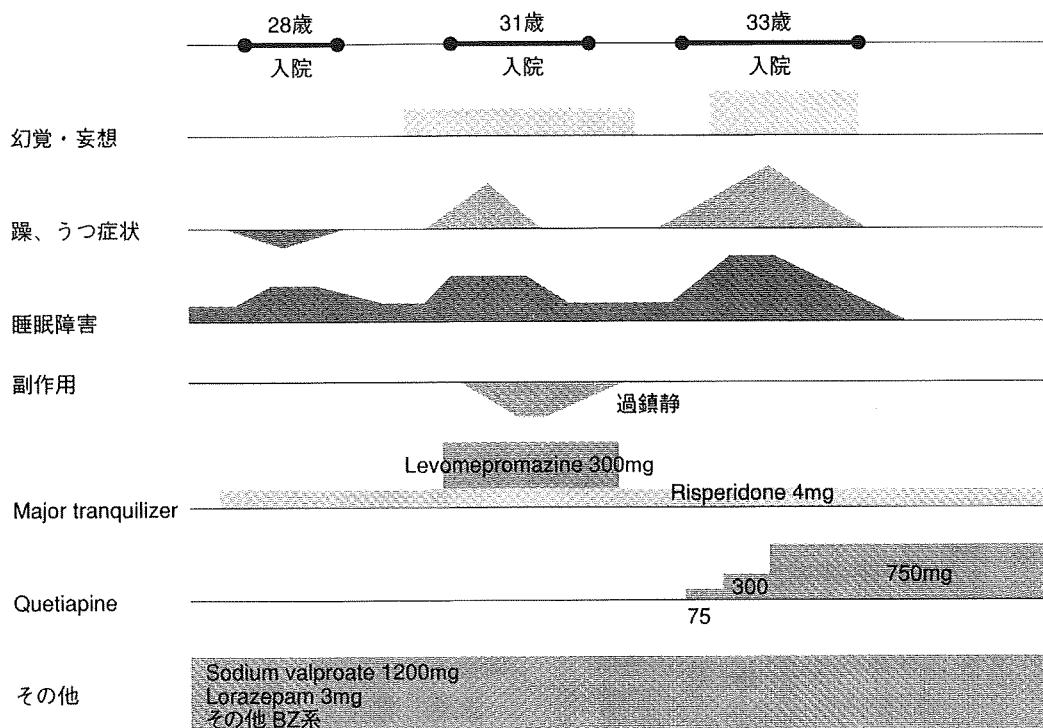


図4 袖ヶ浦さつき台病院における症例1 (統合失調感情障害)

3例ほどご報告させていただきます。

まず、1例目は、統合失調感情障害 (男性) の症例です (図4)。28歳時、幻覚妄想状態かつ抑うつ状態で発症しました。統合失調症の症状が基盤にあり、さらに病相ごとに抑うつ状態と躁状態を繰り返しています。重度の睡眠障害が目立ち、ベンゾジアゼピン系薬剤を7~8種類併用しても改善はみられません。感情調整薬として sodium valproate、抗精神病薬として risperidone を投与しましたが、睡眠障害は持続していました。

幻覚妄想状態と躁状態が重なった際に、levomepromazine 300mg を上乘せしましたが、過鎮静および脱抑制が出現しました。そのため、quetiapine に変更したところ、幻覚妄想状態や躁状態は消失し、さらに重度の睡眠障害も大幅に改善し、その結果ベンゾジアゼピン系薬剤を大幅に減らすことができました。

2例目は、18歳で発症した統合失調症 (女性) の症例です (図5)。急性期治療の補助薬剤として quetiapine を使用しました。注察妄想等で発症し、risperidone 2 mg で治療を開始しています。その後、幻聴が出現し、risperidone を 8 mg に増

量した結果、幻覚妄想は消失しましたが、ささいな刺激で容易に興奮し、そのたびに入院を繰り返していました。そこで quetiapine を追加投与したところ、衝動性が非常に安定しました。Quetiapine が急性期の補助薬として奏効したといえるケースです。

3例目は、急性期後の使用例です (図6)。27歳発症の統合失調症 (男性) の症例です。「他人の声が自分の口から出てくる」などの症状や興奮がみられ、入院しました。保護室で隔離および拘束せざるを得ない重症例でした。急性期は risperidone 8 mg を使用し、錐体外路症状、特に流涎や前傾姿勢が目立ち、biperiden を追加して急性期を乗り越えてきたケースです。

急性期症状は大きく改善し、寛解で外来治療を続けていました。しかし、まもなく口周囲ジスキネジアが出現し、さらにはアカシジアも加わり、診察室では立ったまま足踏みしつづつ口を動かしているといった状態でした。Biperiden, risperidone とともに減量し、最終的には biperiden を中止、risperidone は 1 mg としましたが、それでもなお、ジスキネジアおよびアカシジアがともに存在

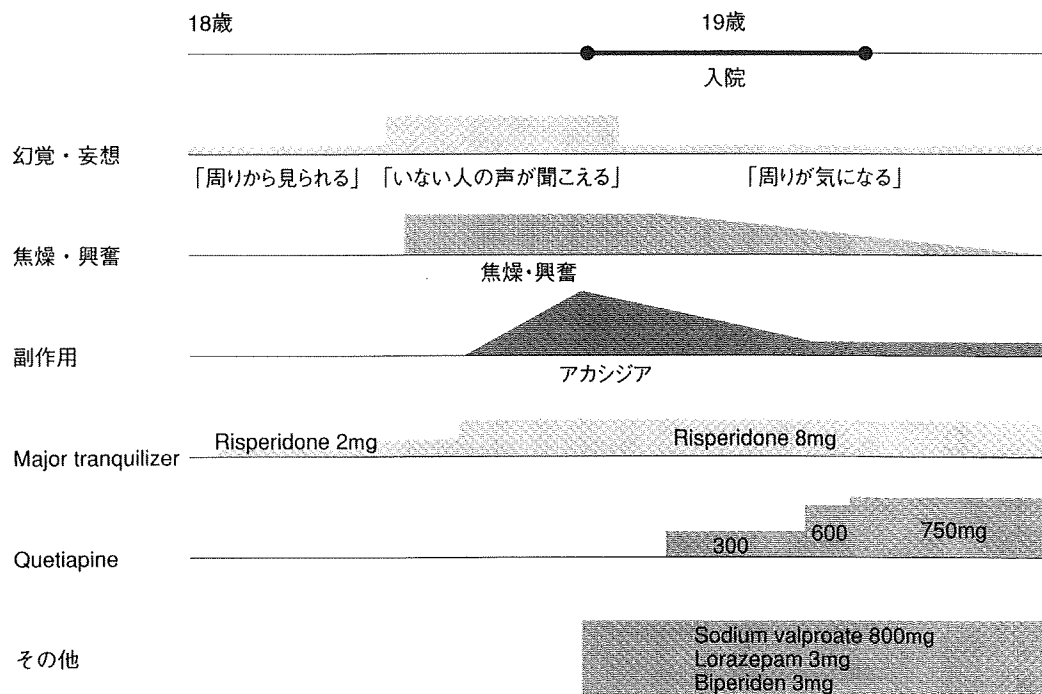


図5 袖ヶ浦さつき台病院における症例2 (統合失調症)

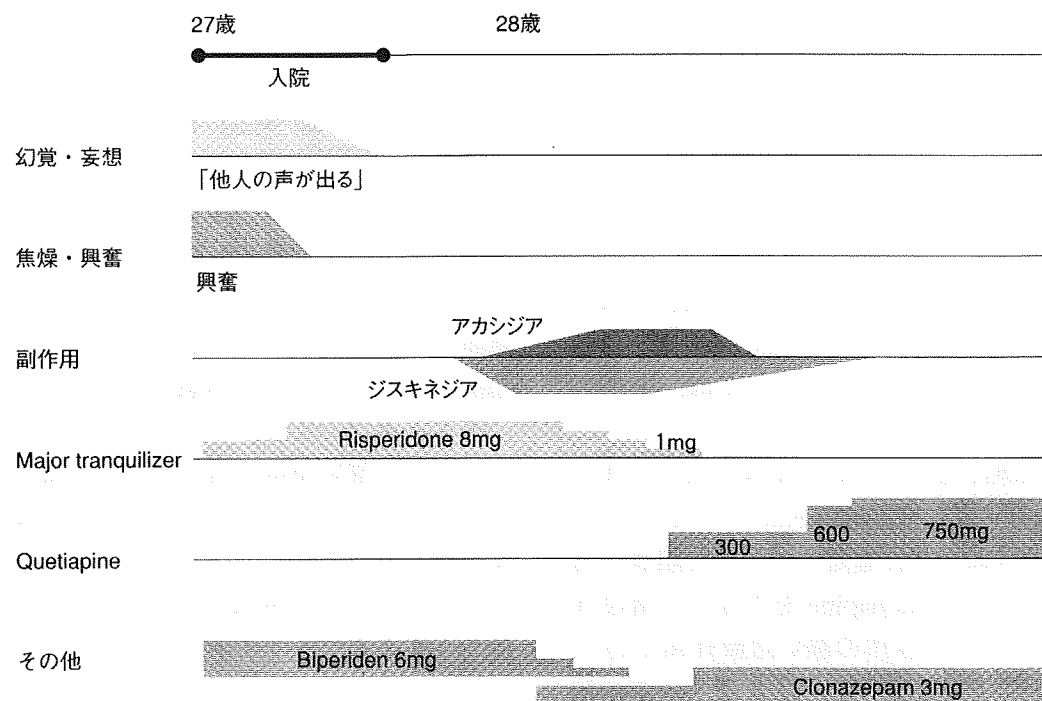


図6 袖ヶ浦さつき台病院における症例3 (統合失調症)

していました。

そこで、risperidoneをquetiapine 750mgに置換しました。すると、ジスキネジア、アカシジアともに完全に消失しました。現在では、会社で発

病前と同じように仕事ができ、再燃はみられていません。症例報告は以上です。

伊豫 石毛先生の症例では、1例目が急性増悪期の方ですね。この症例は、levomepromazineで

は過鎮静で退行してしまうところを quetiapine では補助的に鎮静が可能で、良好なコントロールを得ることができたということですね。また、2例日は興奮や焦燥に関する有効例、3例日は急性期というよりは寛解維持期における有害作用発現時の切り替え症例といったところですね。

先ほど、浅野先生からお話があったように、quetiapine は気分障害や自殺企図を有する患者さんに対しても有効性が高いということですね。非常に興味深いのは、補助的に使う場合も最初から2剤を組み合わせていない点と、場合によっては3例日のように単剤でコントロールできる点です。実際の治療の場合には多くても2剤までです。単剤が推奨されていますが、なかには単剤のみでは効果を得られない患者さんもいらっしゃいます。また、副作用で「退行」がみられたケースがありました。他にも抗コリン作用による認知機能の低下や、いわゆる巨大結腸にも注意が必要になります。その意味からも、組み合わせる場合には2剤までで治療することもひとつの方法なのかもしれません。

石毛 Quetiapine は、半減期が短く、立ち上がりははやいため、救急の場面において良好な効果が期待できると私は考えていますが、先生方は、どのようにお考えでしょうか。

早川 最近、非定型抗精神病薬を救急外来で投与するケースが増えていると思いますが、quetiapine の救急場面での使用については、まだまだ経験がありません。

伊豫 「鎮静作用」について薬理作用から考えると、risperidone や olanzapine はドパミン D<sub>2</sub>受容体を比較的スムーズに遮断することで鎮静作用を示すのに対して、quetiapine を一度に大量投与してもドパミン D<sub>2</sub>受容体の強い遮断作用があらわれない可能性があります。一方、2～3割の統合失調症の患者さんは、ドパミン D<sub>2</sub>受容体を遮断するだけでは治療できないことが考えられます。

したがって、必ずしもドパミン D<sub>2</sub>受容体遮断

作用だけを目的とするのではなく、ヒスタミン系やそれ以外の受容体に対する効果が期待できる quetiapine を急性期に単剤で使用することで、有効な症例が認められることが考えられます。あるいは、浅野先生からお話があったような自殺企図のあるような切迫している患者さんに投与することで、有効性が得られることも考えられます。

浅野 救急で切迫した患者さんでも、家族の方がしっかりしている場合などでは帰宅してもらっています。抗精神病薬を確実に服用できるのであればそれで落ち着くというケースもあります。

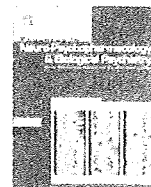
個人的な見解ですが、精神科救急に運ばれてくる患者さんのなかで興奮状態になっている人は、二次的な反応だと考えています。閉じ込められたり周りから押さえ込まれたりすると、一気にドパミンが放出され興奮状態に陥るため、周辺が保護的な環境であれば、病気がかなり悪い場合でも興奮は抑えられることもあります。病理的な機序も考える必要はありますが、反応によって出現する症状を防げるような環境や対応への配慮があれば、非定型抗精神病薬は有用だと思います。

伊豫 救急場面では、その後の治療に対する意欲も持っていただくことが必要であると考えると、救急というのはその救急場面だけではなく、その後も1～2日間くらいは続いているという捉え方が重要になると思います。そうすると、救急場面では、その後の情動面や自殺企図から、quetiapine の使用は十分に考慮すべきだと思います。

本日は精神科救急とその場面における治療ということで、臨床現場で精神科救急医療に従事されている3人の先生方にご討議いただきました。臨床現場でないとわからないようなお話なども聞くことができ、大変興味深かったと思います。本日はどうもありがとうございました。

## 文 献

- 1) 伊豫雅臣, 稲田俊也, 小松尚也 他: 統合失調症の治療戦略—アルゴリズムをどのように活用するか. 臨床精神薬理, 9(11): 2333-2348, 2006.



## Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: A cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia

Nobuhisa Kanahara<sup>a</sup>, Eiji Shimizu<sup>b,\*</sup>, Yoshimoto Sekine<sup>c</sup>, Yoshitaka Uchida<sup>f</sup>, Takayuki Shibuya<sup>e</sup>, Hiroshi Yamanaka<sup>e</sup>, Tasuku Hashimoto<sup>a</sup>, Takuya Asaka<sup>a</sup>, Tsuyoshi Sasaki<sup>a</sup>, Ryosuke Miyatake<sup>a</sup>, Toshihiko Ohkami<sup>a</sup>, Goro Fukami<sup>a</sup>, Mihisa Fujisaki<sup>a</sup>, Hiroyuki Watanabe<sup>a</sup>, Yukihiro Shirayama<sup>a</sup>, Hideaki Hayashi<sup>e</sup>, Kenji Hashimoto<sup>d</sup>, Makoto Asano<sup>e</sup>, Masaomi Iyo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>b</sup> Department of Integrative Neurophysiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>c</sup> Division of Medical Treatment and Rehabilitation, Center of Forensic Mental Health, Chiba University, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>d</sup> Division of Clinical Neuroscience, Center of Forensic Mental Health, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

<sup>e</sup> Chiba Psychiatric Medical Center, 5 Toyosuna, Mihama-ku, Chiba, Japan

<sup>f</sup> Department of Radiology, Chiba University Hospital, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 19 June 2008

Received in revised form 17 December 2008

Accepted 22 December 2008

Available online 6 January 2009

#### Keywords:

Hypofrontality

Parietal

Schizophrenia

SPECT

Temporal

### ABSTRACT

Although to date there have been no conclusive pathophysiological findings in support of the degenerative theory of the etiology of schizophrenia, the results of neuroimaging studies have suggested that progressive changes in the brain do occur during the clinical course of schizophrenia. However, there has been no report on alterations in regional cerebral blood flow (rCBF) under resting condition, which was compared between the first-episode and the chronic patients of schizophrenia and healthy controls. Therefore, in this study, we applied three-dimensional stereotactic surface projection analysis of resting SPECT (3D-SSP SPECT) in patients with first-episode ( $n=18$ ) and chronic schizophrenia ( $n=23$ ) and age-/sex-matched healthy controls ( $n=40$ ). The rCBFs in the middle/inferior/medial frontal gyrus and the anterior cingulate gyrus were significantly decreased in both patient groups, relative to the respective controls ( $Z>3.0$ ,  $P<0.001$ , uncorrected). The chronic group showed significant hypoperfused region in the left inferior parietal lobule and middle/inferior temporal gyrus. Furthermore, within-cases comparison between the first-episode and chronic schizophrenia, revealed that the significant hypoperfused regions in the chronic group, compared to the first-episode group, were not only the lateral and medial prefrontal cortex, but also the inferior parietal cortex, posterior part of the temporal lobe, and the cuneus. The present study suggested that the reduction in rCBF occurs in the posterior brain area in addition to the frontal lobe across all clinical stages of schizophrenia.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Introduction

Schizophrenia has been considered a progressive disorder in view of clinical symptoms and functional disability ever since the report of Kraepelin (1919/1971). The progressive disability has been considered to be associated with progressive biological changes in the brain; hence, it is important to clarify these changes in brain morphology and function for our understanding of the disease pathophysiology

and the development of therapeutic strategies. Following the reports on hypofrontality in schizophrenia under the resting state by Ingvar and Franzen (1974), various neuroimaging studies using SPECT or PET have documented hypofrontality in patients with schizophrenia (Ashton et al., 2000; Gonus et al., 2003; Malaspina et al., 2004; Molina et al., 2005; Sachdev et al., 1997; Siegel et al., 1993). However, recent functional imaging studies under resting state (Andreasen et al., 1997; Kim et al., 2000), as well as studies conducted while subjects performed some cognitive tasks (Fletcher et al., 1999; Meyer-Lindenberg et al., 2005), have suggested that multiple regions including the lateral prefrontal cortex (LPFC), the medial prefrontal cortex (MPFC), and the temporal lobe cortices, rather than simple hypofrontality, are involved in the pathophysiology of schizophrenia.

On the other hand, recent MRI studies also indicate morphological changes with progression of the disease. The changes following the disease onset have been demonstrated as ventricular enlargement (Cahn et al., 2002; DeLisi et al., 1995, 1997) and degeneration in several

*Abbreviations:* ACG, anterior cingulate gyrus; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; DSM-IV, Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition; LPFC, lateral prefrontal cortex; MPFC, medial prefrontal cortex; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; rCBF, regional cerebral blood flow; SCID, Structured Clinical Interview for DSM-IV; SPECT, single photon emission computed tomography; 3D-SSP, three-dimensional stereotactic surface projection; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

\* Corresponding author. Tel.: +81 43 226 2148; fax: +81 43 226 2150.

E-mail address: [eiji@faculty.chiba-u.jp](mailto:eiji@faculty.chiba-u.jp) (E. Shimizu).

0278-5846/\$ – see front matter © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.pnpbp.2008.12.017

regions such as the prefrontal cortex (Gur et al., 1998; Ho et al., 2003; Mathalon et al., 2001) and temporal lobe cortices (Mathalon et al., 2001; Kasai et al., 2003a,b), although several studies have denied progressive volume reductions (Degreef et al., 1991; DeLisi et al., 2004; Gur et al., 1998; Whitworth et al., 2005). In addition, there is some evidence of these morphological changes at the initiation of disease, i.e., already before disease onset (Borgwardt et al., 2007; Job et al., 2005; Pantelis et al., 2003; Sun et al., in press). Progressive volume reduction in structural neuroimaging suggests that hypoperfusion in the brain, not only in functional neuroimaging but also under a resting state, becomes exacerbated over the clinical stages in schizophrenia. However, surprisingly, there have been few studies on this topic (Desco et al., 2003; Gur et al., 1995).

The three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) method used in this study has been known to minimize the effects of brain atrophy more than statistic parametric mapping (SPM), and thus is a method suitable for investigating regional cerebral blood flow (rCBF) and regional glucose metabolism ratio (rGMR) in diseases with brain degeneration, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease (Ishii et al., 2001; Matsui et al., 2005; Minoshima et al., 1995, 1997). The 3D-SSP method is considered a suitable tool for assessment of rCBF in schizophrenia as well, since volume reductions in the brain have been indicated. In this study, therefore, we used 3D-SSP SPECT to observe rCBF in patients with first-episode and chronic schizophrenia, in order to clarify whether or not brain hypoperfusion progresses with clinical stage in schizophrenia. In this study, each patient group had age-matched control groups, since several studies on normal subjects have suggested age-related alterations in rCBF, even if in relatively younger adults (Inoue et al., 2003; Kuji et al., 1999; Pagini et al., 2002; Van Laere and Dierckx, 2001).

## 2. Methods

### 2.1. Subjects and study design

We distinguished between the first-episode and the chronic patients, based on the duration of illness following the onset of positive symptoms. The first-episode group included those who had a continuous episode that lasted for up to 2 years, whereas the chronic group included those who had a duration of illness of more than 10 years prior to SPECT scanning. Both groups also met the DSM-IV criteria for schizophrenia (American Psychiatric Association, 1994). From July 2005 to October 2008, we recruited inpatients and outpatients at Chiba University Hospital or Chiba Psychiatry Medical

Center (CPMC), who met the above criteria in serial order. We then divided the patients who agreed to participate in the study into first-episode ( $n = 18$ ) and chronic ( $n = 23$ ) groups. All patients were also evaluated using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID; American Psychiatric Association, 1994). Furthermore, reevaluation of the diagnosis of schizophrenia at 6 months after SPECT scanning, based on a semi-structured clinical interview and medical records, was performed for each subject by two experienced psychiatrists (N.K. and E.S.). As regards pharmacotherapy, the first-episode group had either no history of taking antipsychotic medication (neuroleptic-naive;  $n = 7$ ) or had been treated with atypical antipsychotics such as risperidone (RIS), olanzapine (OLZ), quetiapine (QTP), or perospirone (PER) prior to enrollment in the study (mean duration of treatment: 3.0 months;  $n = 11$ ; RIS:  $n = 8$ , OLZ:  $n = 1$ , QTP:  $n = 1$ , PER:  $n = 1$ ), whereas patients in the chronic group were drug-free ( $n = 6$ ) due to discontinuation of therapy, or they had been treated with atypical antipsychotics ( $n = 17$ ; RIS:  $n = 9$ , OLZ:  $n = 8$ ) for at least one year. Patients' clinical symptoms were assessed with the 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall and Gorham, 1964) and concurrently, the shortened version of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R; Wechsler 1981), consisting of knowledge, picture completion and digit span forward/backward to evaluate the estimated IQ. On the other hand, the control group consisted of 40 healthy volunteers, who are free from any Axis I or II psychiatric disorder, based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV Non-patient Edition (SCID-NP), and was divided into two age- and sex-matched groups (control-1 corresponds to the first-episode patient group and control-2 corresponds to the chronic patient group) (Table 1). Exclusion criteria for the both patients and healthy groups were a history of loss of consciousness, organic brain disorder, alcohol/drug abuse for previous life time, pregnancy or any physical disease on the basis of medical interview, physical examination, brain MRI, and laboratory data. The study protocol was approved by the ethics committee of both Chiba University and CPMC. The patients gave their written informed consent.

### 2.2. SPECT scanning procedure

The SPECT images were obtained using  $^{123}\text{I}$ -IMP and acquired on a PRISM3000XP (Picker International, Cleveland, OH), 3-headed SPECT camera with ultrahigh-resolution fan-beam collimators. All subjects were examined in the supine resting position with closed eyes in a silent room. They were injected with 111 MBq of  $^{123}\text{I}$ -IMP in the antecubital vein, and scanning was begun after 30 min. The data acquisition parameters were  $128 \times 128$  matrices, 3 per step, 120 views,

**Table 1**  
Demographic characteristics of the groups.

Clinical variables	First-episode schizophrenia	Normal control-1	Chronic schizophrenia	Normal control-2	Statistical values ( $df = 39$ ) first-episode vs chronic
Male/female	M10/F8 <sup>a</sup>	M10/F8	M19/F4 <sup>b</sup>	M18/F4	N.S. (Fisher's exact)
Age (Range)	27.0 $\pm$ 4.5 <sup>c</sup> 19–36	26.4 $\pm$ 4.7 19–35	38.0 $\pm$ 7.0 <sup>d</sup> 27–53	36.1 $\pm$ 7.8 22–51	$P < 0.001$
Duration of illness (years)	1.3 $\pm$ 0.3		15.5 $\pm$ 6.2		$P < 0.001$
Age at onset	25.5 $\pm$ 4.7		22.0 $\pm$ 5.2		$P < 0.05$
Years of education	14.7 $\pm$ 2.5 <sup>c</sup>	15.0 $\pm$ 1.9	14.0 $\pm$ 2.3 <sup>d</sup>	14.6 $\pm$ 3.1	N.S.
Dose of antipsychotics <sup>e</sup>	284.9 $\pm$ 319.5		447.8 $\pm$ 405.6		N.S.
Duration of treatment (years)	0.25 $\pm$ 0.34		6.57 $\pm$ 6.79		$P < 0.001$
BPRS (total)	34.6 $\pm$ 11.7		36.8 $\pm$ 10.5		N.S.
Positive symptoms <sup>f</sup>	11.8 $\pm$ 5.6		10.4 $\pm$ 4.1		N.S.
Negative symptoms <sup>g</sup>	5.8 $\pm$ 4.3		7.7 $\pm$ 3.5		N.S.
Estimated IQ	86.4 $\pm$ 20.0		89.9 $\pm$ 23.6		N.S.

<sup>a</sup> n.s. in comparisons between the first-episode and normal control-1 (Fisher's exact test).

<sup>b</sup> n.s. in comparisons between the chronic patient and normal control-2 (Fisher's exact test).

<sup>c</sup> n.s. in comparisons between the first-episode and normal control-1 (t-test).

<sup>d</sup> n.s. in comparisons between the chronic patient and normal control-2 (t-test).

<sup>e</sup> Corresponding to daily chlorpromazine dose (mg).

<sup>f</sup> BPRS positive scores consist of those of conceptual disorganization, suspiciousness, hallucinations and unusual thought content.

<sup>g</sup> BPRS negative scores consist of those of emotional withdrawal, motor retardation and blunted affect.

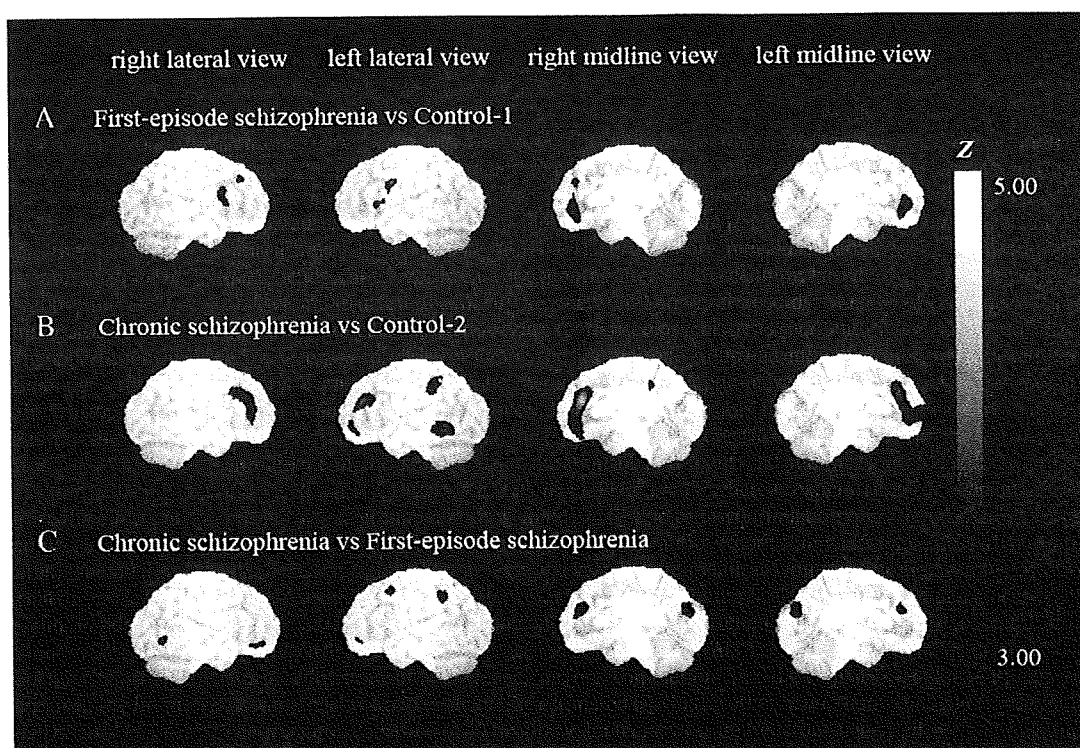


Fig. 1. 3D-SSP maps of the rCBF of patients with schizophrenia derived using  $^{123}\text{I}$ -IMP, and compared with those of normal controls. (a) Significantly decreased regions in the first-episode patients compared with the controls; (b) Significantly decreased regions in the chronic patients compared with the controls; (c) Significantly decreased regions in the chronic patients compared with the first-episode patients ( $Z > 3.00$ , corresponding to  $P < 0.001$ , uncorrected).

7.5 s per view, and a 159-keV ( $\pm 10\%$ ) energy window. Reconstruction was performed by filtered back projection using a Butterworth filter (cut-off frequency 2.5/order 4), and attenuation correction of ramp filters was performed using the Chang 8-order method. To confirm that there was no head movement or opening of the eyes, each subject was monitored by video camera.

### 2.3. Statistical analysis

Analysis with the interface software iSSP (version 3.5; Nihon Medi-Physics Corporation, Nishinomiya, Japan) followed the 3D-SSP method

established by Minoshima (Bartenstein et al., 1997; Minoshima et al., 1994). We used the cerebellum as the reference region for normalization, as this was the approach taken in a number of similar studies (Sabri et al., 1997; Sachdev et al., 1997; Vita et al., 1995).

To demonstrate differences in the rCBF distributions, 2-sample  $t$ -test values were calculated on a pixel-by-pixel basis and then transformed to  $Z$  values by a probability integral transformation (Worsley et al., 1996). And we set the level of significant thresholds of  $Z > 3.00$  (corresponding to uncorrected  $P < 0.001$ ) revised on the basis of random Gaussian field theory (Hanyu et al., 2001). Regarding cluster size, we defined a region having more than 50 contiguous

**Table 2**  
Regional cerebral blood flow assesses in first-episode and chronic schizophrenia groups, compared to normal healthy subjects ( $Z > 3.00$ ,  $P < 0.001$ , uncorrected).

Region with decreased rCBF	First-episode schizophrenia				Chronic schizophrenia			
	Brodmann's area	Cluster size (ml)	Highest Z value	Coordinates (x, y, z)	Brodmann's area	Cluster size (ml)	Highest Z value	Coordinates (x, y, z)
<b>Frontal lobe</b>								
Middle frontal gyrus/ inferior frontal gyrus	L6/9 L44/45 R8/9 R44/45/46	1.50 0.82 1.09 2.87	3.90 3.35 3.25 3.20	−55, 5, 32 −53, 23, 5 39, 39, 38 57, 17, 16	L9/10/46 L10/47 R9/45/46/47	6.15 3.96 8.95	3.86 3.41 3.47	−44, 44, 25 −30, 32, −13 46, 41, 27
Medial frontal gyrus/ anterior cingulate gyrus	L10/11/32 R10/11/32 R6/9	4.03 4.72 1.30	3.40 3.58 3.24	−1, 44, −2 1, 46, −2 1, 44, 34	L9/10/32 R6/9/10/11/32	12.02 12.51	3.73 4.21	−1, 39, 27 1, 39, 23
<b>Parietal lobe</b>								
Inferior parietal lobule					L40	4.17	3.48	−60, −40, 43
<b>Temporal lobe</b>								
Middle temporal gyrus/ inferior temporal gyrus/ fusiform gyrus					L19/21/37	5.26	3.71	−60, −49, −9
<b>Limbic regions</b>								
Cingulate gyrus					L31	0.22	3.40	1, −37, 38



significant pixels as a hypoperfused region and converted them to volume. These procedures were performed with stereotactic extraction estimation (SEE ver. 2; Nihon Medi-Physics Corporation).

### 3. Results

Table 1 shows the characteristics of the participants. Age and sex were matched between the two patient groups and the corresponding normal healthy subjects, respectively. Furthermore, BPRS positive and negative symptoms were not significantly different between the first-episode and chronic schizophrenia groups.

#### 3.1. Comparisons of rCBF ratios between the first-episode schizophrenia and control-1, and between the chronic schizophrenia and control-2

The pixel-by-pixel based comparison with the significant threshold of  $Z > 3.00$  (uncorrected  $P < 0.001$ ) revealed that the LPFC (middle/inferior frontal gyrus) and MPFC (medial frontal gyrus and ACG [anterior cingulate gyrus]) were the significant hypoperfused regions common to both schizophrenia groups (Fig. 1a,b, Table 2). On the other hand, the regions that were significantly hypoperfused only in chronic schizophrenia, and not in the first-episode group, were the left inferior parietal lobule, the left middle/inferior temporal/fusiform gyrus, and cingulate gyrus (Fig. 1b, Table 2). The stricter significance threshold ( $Z > 4.53$ , corrected  $P < 0.05$ ) revealed that neither the first-episode group, nor the chronic group have the significantly hypoperfused region.

#### 3.2. Comparison of rCBF ratios between first-episode and chronic schizophrenia

In order to explore rCBF alteration depending on progressive clinical change of the disease, we performed a within-cases comparison (i.e., first-episode schizophrenia vs chronic schizophrenia). The analysis showed that rCBF ratios in the bilateral LPFC (middle frontal gyrus) and the MPFC (medial frontal gyrus and ACG) in the chronic group revealed the significant hypoperfused regions, compared to the ratios in the first-episode group ( $Z > 3.0$ , uncorrected  $P < 0.001$ ; Fig. 1c and Table 3). Furthermore, rCBF ratios in the left parietal lobe (inferior parietal lobule and the supramarginal gyrus), the right posterior part of the temporal lobe (middle/inferior temporal gyrus), and the bilateral medial phase of the occipital gyrus (cuneus) in the chronic group were significantly lower than those in the first-episode group (Fig. 1c and Table 3). In the analysis with a stricter significance threshold ( $Z > 4.53$ , corrected  $P < 0.05$ ), we did not find any significant region that indicated a

greater decrease of rCBF ratios in the chronic group than in the first-episode group. On the other hand, the analysis indicated that there is no region, where is the significantly decreased in the first-episode group compared to the chronic group. In addition, the within-controls comparison (control-1 vs control-2) revealed no significant difference in rCBF ratios between the two groups.

### 4. Discussion

In this study we found, first, that there was hypoperfusion in the LPFC and MPFC in both the first-episode and chronic schizophrenia groups compared with the respective control groups, which suggest the hypoperfusion in these regions is consistent throughout the course of the disease. Second, hypoperfusion in the frontal lobe tended to be more severe in chronic than in first-episode schizophrenia (Fig. 1a,b). Third, the results of this study were suggestive of a greater reduction in rCBF in the posterior brain regions (the parietal cortex, the posterior part in temporal lobe and the cuneus) in the chronic schizophrenia than in the first-episode schizophrenia. Taken together, these results suggest that hypoperfusion in the brain of the chronic schizophrenia may progress from the frontal regions to other regions, especially the posterior regions, over the course of the disease.

As far as we know, there has been no cross-sectional study or longitudinal study on rCBF distribution at different stages of schizophrenia. Our study employed strict age/sex-matched control groups (control-1 and control-2) for the corresponding patient groups, first-episode and chronic schizophrenia, respectively. Therefore, the significantly decreased regions in rCBF ratios in both first-episode and chronic schizophrenia, compared to their respective controls, indicate disease-related alterations at each clinical stage of schizophrenia (Fig. 1a, b, Table 2). Importantly, we found that the rCBFs in the posterior brain regions, in addition to the prefrontal cortex in the chronic group, were significantly lower than those in the first-episode group. This finding cannot be explained only by aging (first-episode group, 27.0 years; chronic group, 38.0 years), since the rCBF distributions in control-1 and control-2 were very similar. Moreover, the regions with different rCBF ratios between the two clinical stages (Fig. 1c), can be predicted from the two results showing the disease-related changes at each clinical stage (Fig. 1a, b).

Hypoperfusion in the frontal lobe, particularly the MPFC, showed the greatest reduction from healthy levels among all regions in the brain in both the first-episode and chronic stage patients. This result suggests that rCBF in the frontal lobe already begin to fall within 2 years of disease onset. Several recent MRI studies on the early stage in schizophrenia have shown that morphological alterations occur dynamically over the first 2–3 years following onset, which could be differentiated from subsequent phases of the disease (Ho et al., 2003; Whitford et al., 2006); they also support our results for the first-episode group.

The current finding of hypofrontality in subjects in a resting state starting at the early stage appears to be inconsistent with previous fMRI studies in which increased activity was observed in the frontal regions (Manoach et al., 1999, 2000). However, Manoach (2003) suggested that the level of activity may be influenced by the kind of cognitive tasks loaded, and that observations of increased activity may be reflective of hypofrontality in patients with schizophrenia. Therefore, results of fMRI studies showing increased activity (Manoach et al., 1999, 2000) may indeed be consistent with our results.

Contrary to our hypothesis, hypofrontality in the LPFC in the chronic group failed to show obvious exacerbation relative to the first-episode group (Fig. 1c, Table 3). Desco et al. (2003) conducted a comparative study on FDG-PET between recent-onset schizophrenia, with illness duration up to 3 years, and chronic schizophrenia, and found that the LPFC in the chronic group showed significantly lower rGMR than the recent-onset group. In addition to differences in rGMR

**Table 3**  
Significant hypoperfused regions in chronic schizophrenia compared to first-episode schizophrenia ( $Z > 3.00$ ,  $P < 0.001$ , uncorrected).

Region with decreased rCBF	Brodmann's area	Cluster size (ml)	Highest Z value	Coordinates (x, y, z)
<i>Frontal lobe</i>				
Middle frontal gyrus	L6/8	1.23	3.38	−46, 17, 47
	L10/11	0.75	3.17	−39, 53, −7
	R11/47	2.94	3.70	39, 39, −11
Medial frontal gyrus/ anterior cingulate gyrus	L9/32	1.64	3.42	−1, 39, 27
	R6/9/32	3.35	3.60	1, 41, 27
<i>Parietal lobe</i>				
Inferior parietal lobule/ supramarginal gyrus	L40	2.12	3.48	−60, −46, 41
<i>Temporal lobe</i>				
Middle temporal gyrus/ inferior temporal gyrus	R19/37	1.37	3.16	53, −62, −7
<i>Occipital lobe</i>				
Cuneus	L18/19/31	3.55	3.57	−1, −78, 27
	R18/19/31	3.52	3.52	1, −78, 23



by PET and rCBF by SPECT, one of the possible explanations for the lack of significant progressive frontal rCBF reduction in our study may be the patients' profiles. Particularly in the chronic group, as shown in Table 1, negative symptoms and estimated IQ in this group were similar to those of first-episode, and there were no long-term institutionalized patients in the present study, suggesting that the chronic patients who participated in this study had better prognoses than more general chronic patients in clinical practice. Nevertheless, severe rCBF reduction in the ACC throughout clinical stages may be associated with abnormalities directly demonstrated by MRI studies showing volume reduction (Hanznedar et al., 2004; Mitelman et al., 2005; Wang et al., 2007) or postmortem studies showing histopathological changes in this region (Benes et al., 1991; Broadbelt et al., 2006; Jone et al., 2002).

On the other hand, results for the parietal, temporal, and occipital lobes, which indicated significant decreases in rCBF in the chronic group relative to the normal comparison, also showed a significant difference by within-cases comparison. These results suggest a greater alteration of rCBF in the posterior region than in the frontal region during a timeframe ranging from the early to the chronic phase of illness. Although little attention has been paid to the parietal lobe, the posterior temporal lobe, and the cuneus in schizophrenia, rCBF/rGMR in chronic schizophrenia was found to be significantly reduced in these lobes (Kim et al., 2000; Potkin et al., 2002; Wolkin et al., 1985). However, these studies did not show relationships between these abnormalities and illness duration. In recent fMRI researches on chronic schizophrenia, function in the inferior parietal lobule has been suggested to differ from that in healthy subjects in concept of self (Spence et al., 1997) and decision-making (Collete et al., 2005; Paulus et al., 2002); furthermore, the posterior part of the middle temporal gyrus involving semantic priming has been reported to be functionally disturbed in schizophrenia (Han et al., 2007; Kuperberg et al., 2007). Although there are far fewer reports on the medial phase of the occipital lobe than on the parietal/temporal lobe in schizophrenia, several studies found dysfunction of visual processing (Butler and Javitt, 2005; O'Donnell et al., 1996; Tek et al., 2002). In addition, structural MRI studies suggested that reduced brain volume in widespread regions including the posterior brain area are related with the duration of illness (Meisenzahl et al., 2008) or poorer outcomes of the disease (Mitelman et al., 2003). These cortices have strong connectivity with the prefrontal cortex, and disconnections among the prefrontal and other cortices are presumed to contribute to the core pathophysiology of schizophrenia (Fletcher et al., 1999; Frith et al., 1995; Quintana et al., 2003). These regions in the posterior brain area showing hypoperfusion in chronic schizophrenia in the current study may be responsible for the pathophysiology underlying the disease, but in combination with other regions, including the prefrontal cortex, rather than alone.

The results of the present study are preliminary, and it would therefore be inappropriate to conclude that they are reflective of a general pattern of progression of hypoperfusion across clinical stages of this disease, since this study has following some limitations related to study design. First, the present study was not conceived as a longitudinal study, i.e., there were no rigorous comparisons of changes in rCBF ratio at different stages of illness within the same patient group. Therefore, although the use of two age-matched control groups did enable us to observe a clear difference in rCBF ratio in some posterior brain regions between our two patient groups (Fig. 1c, Table 3), these results will require further examination in future studies. Second, antipsychotics administered to both patient groups may have had some effect on rCBF distribution. Different patterns of effects on perfusion have been reported for haloperidol and risperidone (Miller et al., 2001). Metabolic and perfusion changes have also been reported for clozapine and risperidone (Molina et al., 2003, 2005). However, our samples consisted of patients who had taken neither haloperidol nor clozapine. Furthermore, the chlorpromazine-equivalent dosages of antipsychotic

drugs did not statistically differ between groups (Table 1). Thus, the effects caused by medication differences may have been low in this study. Finally, our sample size was relatively small. Despite these limitations, this study suggests that SPECT is a useful means to explore the alterations of rCBF over the stages of schizophrenia, beyond its relatively poor spatial resolution. In order to compare two patient groups with different clinical stages more strictly and reach conclusive evidence on this issue, a further longitudinal study with both larger and homogeneous samples should be conducted.

## 5. Conclusions

In conclusion, the present study demonstrated that hypofrontality in the LPFC and MPFC was unchanged between first-episode and chronic schizophrenia. In the chronic stage, however, the rCBF reductions in the frontal lobe tended to extend to posterior brain regions such as the parietal lobe, the posterior temporal lobe and the occipital lobe.

## Acknowledgement

The authors thank Mr. Shuya Miki (Nihon Medi-Physics, Nishinomiya, Hyogo, Japan) for imaging procedures.

## References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Ponto LLB. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunction circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 1997;349:1730–4.
- Ashton L, Barnes A, Livingston M, Wyper D. The Scottish schizophrenia research group. Cingulate abnormalities associated with PANSS negative scores in first episode schizophrenia. *Behav Neurol* 2000;12:93–101.
- Bartenstein P, Minoshima S, Hirsch C, Buch K, Willoch F, Möscher D, et al. Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med* 1997;38:1095–101.
- Benes FM, McSprenn J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenics and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:996–1001.
- Borgwardt SJ, Riecher-Rössler A, Dazzan P, Chitnis X, Aston J, Drewe M, et al. Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol Psychiatry* 2007;161:1148–56.
- Broadbelt K, Ramprasad A, Jones LB. Evidence of altered neurogranin immunoreactivity in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Schizophr Res* 2006;87:6–14.
- Butler PD, Javitt DC. Early-stage visual processing deficits in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:151–7.
- Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:1002–10.
- Collete F, Olivier L, Van der Linden M, Laureys S, Delfiore G, Luxen A, et al. Involvement of both prefrontal and inferior parietal cortex in dual-task performance. *Brain Res Cogn* 2005;24:237–51.
- Degreef G, Ashtari M, Wu H, Borestein M, Geisler S, Lieberman JA. Follow up MRI study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;5:204–6.
- DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1995;38:349–60.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1997;74:129–40.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;130:57–70.
- Desco M, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascual J, et al. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2003;122:125–35.
- Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. *NeuroImage* 1999;9:337–42.
- Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. *Br J Psychiatry* 1995;167:343–9.
- Gonus AS, Kula M, Esel E, Tutus A, Sofuoğlu S. A Tc-99m HMPAO SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free schizophrenia patients with deficit and non-deficit syndrome. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2003;123:199–205.
- Gur RE, Mozley PD, Resnick SM, Mozley LH, Shtasel DL, Gallacher F, et al. Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:657–67.
- Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia: relationship of neuroanatomical

- changes to clinical and neurobehavioural measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:145–52.
- Han SD, Nestor PG, Hale-Spencer M, Cohen A, Niznikiewicz M, McCarley RW, et al. Functional neuroimaging of word priming in males with chronic schizophrenia. *Neuroimage* 2007;35:273–82.
- Hanyu H, Asano T, Kogure D, Abe S, Iwamoto T, Takahashi M. Diagnosis of Alzheimer's disease using brain SPECT with three-dimensional stereotactic surface projections. *Rinsho Shinkeigaku* 2001;41:582–7 Article in Japanese.
- Hanznedar MM, Buchsbaum MS, Hanzlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever IJ. Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2004;71:249–62.
- Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:585–94.
- Ingvar DH, Franzen G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50:425–62.
- Inoue K, Nakagawa M, Goto R, Kinomura S, Sato T, Sato K, et al. Regional differences between 99mTc-ECD and 99mTc-HMPAO SPECT in perfusion changes with age and gender in healthy adults. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1489–97.
- Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001;42:548–57.
- Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage* 2005;25:1023–30.
- Jone LB, Johnson N, Byne W. Alterations in MAP2 immunocytochemistry in areas 9 and 32 of schizophrenic prefrontal cortex. *Psychiatry Res* 2002;114:137–48.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, et al. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporal gray matter volume in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003a;60:766–75.
- Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003b;160:156–64.
- Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, et al. Regional neural dysfunction in chronic schizophrenia. Studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000;157:542–8.
- Kraepelin E. *Dementia Praecox* (trans. R. Barclay). Edinburgh: Livingstone; 1919/1971.
- Kuji I, Sumiya H, Niida Y, Takizawa N, Ikeda E, Tsuji S, et al. Age-related changes in the cerebral distribution of 99mTc-ECD from infancy to adulthood. *J Nucl Med* 1999;40:1818–23.
- Kuperberg GR, Deckersbach T, Holt DJ, Goff D, West C. Increased temporal and prefrontal activity in response to semantic association in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:138–51.
- Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, et al. Resting neural activity distinguishes subgroup of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2004;56:931–7.
- Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 2003;60:285–98.
- Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, et al. Schizophrenic subjects activate dorsolateral cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 1999;45:1128–37.
- Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, Searl MM, Goff DC, Halpern E, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000;48:99–109.
- Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:148–57.
- Matsui H, Uchida F, Miyoshi T, Hara N, Tamura A, Oda M, et al. Brain perfusion differences Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant Parkinsonian features. *Parkinson Relat Disorders* 2005;11:227–32.
- Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Bottlender R, Scheuerecker J, Jäger M, Teipel SJ, et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 2008;104:44–60.
- Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Eagan ME, Weinberger DR, et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal function connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:379–86.
- Miller DD, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD. Comparison of the effects of risperidone and haloperidol on regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;49:704–15.
- Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. Anatomic standardization: Linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 1994;35:1528–37.
- Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238–48.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85–94.
- Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hanzlett EA, Buchsbaum MS. MRI assessment of grey and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes. *Am J Psychiatry* 2003;160:2154–68.
- Mitelman SA, Shihabuddin L, Brickman AM, Hanzlett EA, Buchsbaum MS. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;72:91–108.
- Molina V, Gisbert S, Reig S, Sanz J, Pascau J, Santos A, et al. Cerebral metabolism and risperidone treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;60:1–7.
- Molina V, Gisbert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Santos A, et al. Cerebral metabolic changes induced by clozapine in schizophrenia and related to clinical improvement. *Psychopharmacology* 2005;17–26.
- O'Donnell BF, Swearer JM, Smith LT, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996;153:687–92.
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Rep* 1964;10:799–812.
- Pagini M, Salmaso D, Jonsson C, Hatherly R, Jacobsson H, Larsson SA, et al. Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and 99mTc-HMPAO SPECT in healthy subjects at rest: normal distribution and effect of age and gender. *Eur J Nucl Med* 2002;29:67–75.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281–8.
- Paulus MP, Hozack NE, Zauscher BE, Frank L, Brown GG, McDowell J, et al. Parietal dysfunction is associated with increased outcome-related decision-making in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2002;51:995–1004.
- Potkin SG, Alva G, Fleming K, Anand R, Keator D, Carreon D, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159:227–37.
- Quintana J, Wong T, Oriz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T, Marder SR, et al. Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry* 2003;53:12–24.
- Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Owega A, Sassi H, Buell U. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet* 1997;349:1735–9.
- Sachdev P, Brodaty H, Rose N, Haindl W. Regional cerebral blood flow in late-onset schizophrenia: a SPECT study using 99mTc-HMPAO. *Schizophr Res* 1997;27:105–17.
- Siegel BV, Buchsbaum MS, Bunney WE, Gottschalk LA, Haier RJ, Lohr JB, et al. Cortical-striatal-thalamic circuits and brain glucose metabolic activity in 70 unmedicated male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:1325–36.
- Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, Liddle PF, Meehan J, Grasby PM. A pet study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusion of alien control). *Brain* 1997;120:1997–2011.
- Sun, D, Phillips, L, Velakoulis, D, Yung, A, McGorry, PD, Wood SJ, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res* in press.
- Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:146–53.
- Van Laere KJ, Dierckx RA. Brain perfusion SPECT: age- and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults. *Nucl Med* 2001;221:810–7.
- Vita A, Bressi S, Perani D, Invernizzi G, Giobbio GM, Dieci M, et al. High-resolution SPECT study of regional cerebral blood flow in drug-free and drug-naïve schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:876–82.
- Wang L, Hosakere M, Trein JC, Miller A, Ratnanather JJ. Abnormalities of cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:66–78.
- Wechsler D. *WAIS-R manual*. New York: The Psychological Corporation; 1981.
- Whitford TJ, Grieve SM, Farrow TFD, Gomes L, Brennan J, Harris AW, et al. Progressive grey matter atrophy over the first 2–3 years of illness in first-episode schizophrenia: a tensor-based morphometry study. *Neuroimage* 2006;32:511–9.
- Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2005;140:225–37.
- Wolkstein A, Jaeger J, Brodie JD, Wolf AP, Fowler J, Rotrosen J, et al. Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 1985;142:564–71.
- Worsley KJ, Marret S, Neelin P, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in location and scale space images of cerebral activation. In: Myers R, Cunningham V, Bailly D, et al, editors. *Quantification of brain function using PET*. San Diego: Academic press; 1996. p. 327–33.

