

## 機能的MRIと脳波の安静時同時計測による 統合失調症患者の脳内機能的連絡の検討

桐野衛二<sup>1,2,3)</sup>, 田中昌司<sup>4)</sup>, 福田麻由子<sup>2)</sup>, 稲見理絵<sup>2)</sup>,  
新井平伊<sup>2,3)</sup>, 井上令一<sup>3)</sup>, 青木茂樹<sup>5)</sup>

Eiji Kirino, Shoji Tanaka, Mayuko Fukuta, Rie Inami,  
Heii Arai, Reichi Inoue, Shigeki Aoki

【目的】脳内の機能的連絡(FC)が統合失調症の病態にいかに関与しているかは、依然一定の見解は得られていない。今回われわれは統合失調症患者におけるFCを安静時機能的MRI(rs-fMRI)と脳波の同時計測を用いて検討した。特に統合失調症において異常が報告されているdefault mode network(DMN)内のnodeに着目して、関心領域(ROI)を設定した。【方法】14名の統合失調症患者群および15名の健常対照群を対象とした。すべての対象者において、rs-fMRIの撮像と同時にMRI内使用可能な脳波計による脳波計測を行った。rs-fMRIデータはConn toolboxを用いて解析し、ROI間のFCを評価した。また、standardized low-resolution electromagnetic tomography(sLORETA)を用いて、脳波の各周波数帯域における皮質間のlagged coherenceを算出し、脳波上のFCを検討した。【結果】DMN内では、rs-fMRIおよび脳波いずれにおいても群間にFCの有意差は認めなかった。一方、rs-fMRIにおいて統合失調症患者群は対照群と比較して、右下側頭回後部と内側前頭前野の間のFCが有意に亢進していた。【結論】rs-fMRIの所見より、DMNの内と外の間連絡において、患者群ではFCが亢進していることを示唆するものと考えられた。しかし、統合失調症におけるDMN内のFCの異常について結論づけるには、rs-fMRIと脳波の同時計測のさらなる知見の集積が必要である。【今後の課題と展望】rs-fMRI、脳波ともに、個々の方法論の精緻さを追求する必要があるのは言うまでもないが、同時計測の利点を生かした、相補的かつ統合的なFC評価法の確立が必要である。また、rs-fMRIと脳波の同時計測に拡散テンソル画像(DTI)を組み合わせることによって、rs-fMRIと脳波によるFCの病態モデルに、DTIによる解剖学的モデルによる保証を付与することも検討すべきである。

<索引用語：安静時機能的MRI、脳波、同時計測、統合失調症、  
デフォルトモードネットワーク>

著者所属：1) 順天堂大学医学部附属静岡病院メンタルクリニック 2) 順天堂大学医学部精神医学講座 3) 順天堂精神医学研究所 4) 上智大学理工学部情報理工学科 5) 順天堂大学医学部放射線医学講座  
本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文<sup>18)</sup>を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

## はじめに

## —本研究の目的—

脳内の機能的連絡 (functional connectivity: FC) が統合失調症の病態にいかに関与しているかは、依然一定の見解は得られていない。今回われわれは統合失調症患者におけるFCを安静時機能的MRI (resting-state functional MRI: rs-fMRI) と脳波の同時計測を用いて検討した<sup>18)</sup>。特に統合失調症において異常が報告されている default mode network (DMN) 内の node に着目して、関心領域 (region of interest: ROI) を設定した。

統合失調症のFCに関しては、「全般的な connectivity の統合性が消失している」<sup>38)</sup>、「全般的な connectivity 異常が前頭前皮質の機能異常に関与している」<sup>5)</sup>、「頭頂-側頭間の connectivity の低下は陽性症状と相関し、前頭-頭頂間の循環の亢進は陰性症状と相関する」<sup>39)</sup>、「海馬に連絡する connectivity は異常であるが、連絡先により亢進または減弱しており、一定ではない」<sup>7,19,21,47)</sup>などの報告がある。

また、FCのなかでも機能が比較的解明されているのが、DMN, central executive network であり、DMN と central executive network の活性バランスを制御するネットワークは salience network と呼ばれ、入力フロー (flow) のハブ (hub) 機能を有する<sup>24,25,27,35,37)</sup>。統合失調症のDMNの異常に関しては、「過活動と低活動が混在した状態」<sup>11)</sup>、「DMN および central executive network 内の connectivity は増大しており、内向的な精神活動および外向的な精神活動はともに過敏・過活動な状態にある」<sup>46)</sup>、「DMN と他のネットワークとの connectivity が増大していて、注意の被転導性や幻覚体験の病態を反映する」<sup>15)</sup>、「右前頭前皮質のDMN活性と陰性症状との間に負の相関がある」<sup>28)</sup>などの報告がある。また、salience network の機能異常も報告されており、幻覚、非影響体験、self-monitoring 異常などの表現型との関連が示唆されている<sup>6,24,25,31,32,41)</sup>。

## I. 研究の方法および結果

本研究は順天堂大学倫理審査委員会にて承認を得て行われた。

## 1. 対象

DSM-5 診断基準<sup>4)</sup>を満たす14名の統合失調症患者群 (年齢21~49歳, 平均38.1±8.9歳, 男10名/女4名) および15名の健常対照群 (年齢28~53歳, 平均37.3±7.7歳, 男9名/女6名) を対象とした。両群とも対象者はすべて右利きであった。すべての対象者において、rs-fMRIの撮像と同時にMRI内使用可能な脳波計による脳波計測を行った。事前に検査の目的と方法について説明し、全員から書面にて同意を得た。

## 2. rs-fMRI 撮像

被験者は目を閉じ、眠らないようにして90秒間安静を保つように指示された。MRIシステムは3.0 T PHILIPS 製 Achieva Quasar Dual システムを使用した。機能的撮像は a gradient-echo echo-planar sequence (TR=3,000 ms, TE=35 ms, FOV=24×24 cm, Slice Thickness=6 mm, Gap=0 mm, Matrix=96×96, Slice # =22, Flip angle=90°, EPI factor=95, Band Width in EPI=3037.3 Hz, Voxel size=2.5×2.5×6 mm) を用いた。

## 3. rs-fMRI off-line データ処理

前処理に続いて seed-to-voxel FC, および ROI-to-ROI FC を Conn toolbox<sup>43)</sup>を用いて解析した。

ROI-to-ROI FC では、DMN 内の各 node (内側前頭前皮質、後帯状皮質/楔前部、下頭頂小葉、海馬) 間のFC、DMN 内の各 node と DMN 以外の ROI 間のFCを評価した。後者では、DMN 内の各 node を seed として Conn toolbox が規定した133のROIすべてを対象とした。P<0.001 uncorrected を有意水準とし、有意差がある場合には補足的に false discovery rate (FDR) で補正した結果を示す。

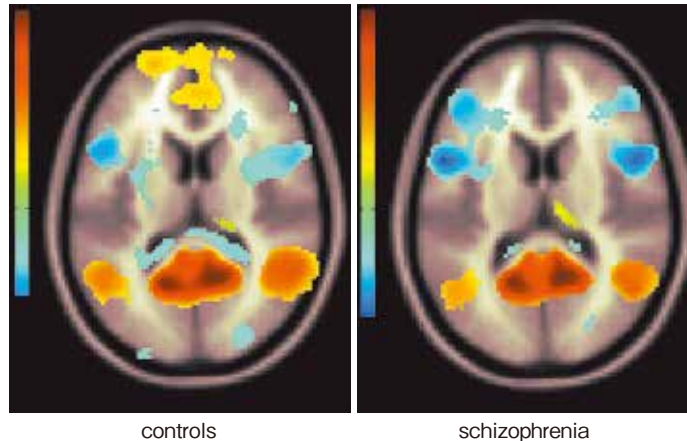


図1 rs-fMRI (尾状核を seed とした解析) により描出された両群の default mode network (DMN)

両群ともに DMN の node (内側前頭前皮質, 後帯状皮質/楔前部, 下頭頂小葉, 海馬) に functional connectivity を認めたが ( $P < 0.001$ , false discovery rate uncorrected), 両群に有意差は認めなかった。(文献 18 より和訳して引用)

#### 4. 脳波記録

rs-fMRI と同時の脳波計測は, AgCl 電極と iron free の銅導線を用い, 30 部位より記録した。脳波記録は Brain Products 社製 Brain Vision Recorder<sup>®</sup> を用い記録した。Ag/AgCl 電極を装着した電極キャップ BrainCap<sup>®</sup> を用い, 10/20 System に従って 30 部位から記録した。記録時の基準電極は Fz と Cz の中間とし, off-line にて平均電位を基準とした。

#### 5. 脳波 off-line データ処理

波形解析およびアーチファクト除去には Brain Products 社製 Brain Vision Analyzer<sup>®</sup> を用いた。Allen, P. J. ら<sup>23)</sup> によって提唱されたアルゴリズムを用い, 傾斜磁場によるアーチファクトと心拍動アーチファクトを除去した後, 独立成分解析 (independent component analysis : ICA) により, 瞬目や導線によるアーチファクトを同定し除去した。

#### 6. 脳波 connectivity 解析

アーチファクト除去後の波形より, 以下の 8 帯

域において oscillation の localization 解析および DMN 内 node (内側前頭前皮質, 後帯状皮質, 両側下頭頂小葉) 間の connectivity (intracortical lagged coherence) を standardized low-resolution electromagnetic tomography (sLORETA) ソフトウェア (LORETA-Key<sup>®</sup>) を用いて評価した。

周波数帯域:  $\delta$  (1.5~6 Hz),  $\theta$  (6.5~8 Hz),  $\alpha$ -1 (8.5~10 Hz),  $\alpha$ -2 (10.5~12 Hz),  $\beta$ -1 (12.5~18 Hz),  $\beta$ -2 (18.5~21 Hz),  $\beta$ -3 (21.5~30 Hz),  $\omega$  (45.0~125 Hz)。

#### 7. 結果

DMN 内では, rs-fMRI および脳波いずれにおいても群間に FC の有意差は認めなかった (図 1<sup>18)</sup>)。一方, rs-fMRI において統合失調症患者群は対照群と比較して, 右下側頭回後部と内側前頭前皮質の間の FC が有意に亢進していた (図 2<sup>18)</sup>)。脳波解析においては, oscillation の localization 解析, intracortical lagged coherence とともに群間に有意差を認めなかった。

また, DMN 内の 4 つの node (内側前頭前皮質, 後帯状皮質, 両側下頭頂小葉) 間の FC に関

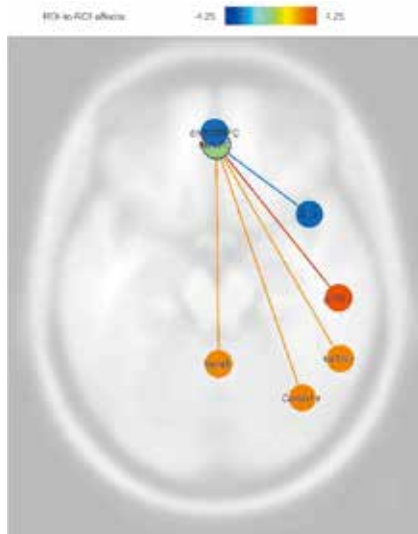


図2 default mode network (DMN) に関連した functional connectivity (内側前頭前皮質を seed とした解析) の群間比較

統合失調症患者群は内側前頭前皮質と右下側頭回後部の間の functional connectivity (FC) が有意に健常対照群よりも亢進していた。緑の円は seed として用いた関心領域を示す。赤い円は患者群の FC が対照群よりも亢進していること、青い円は患者群の FC がより減弱していることを示す。dmnMPFC : medial prefrontal cortex in the default mode network (DMN 内の内側前頭前皮質), TP r : temporal pole right (右側頭極), pITG r : posterior division of inferior temporal gyrus right (右下側頭回後部), toITG r : temporo-occipital part of inferior temporal gyrus right (右下側頭回側頭後頭部), Cerebl r : cerebrum crus 1 right (右小脳脚1), ver45 : vermis 4 and 5 (小脳虫部4, 5)。 (文献18より和訳して引用)

して、rs-fMRI と sLORETA で得られた FC との間に有意な相関は認めなかった。

## II. 考 察

機能的MRI (functional MRI : fMRI) の空間解像度の高さと脳波の時間解像度の高さを併せて考慮すれば、fMRI と脳波の組み合わせは脳の「function」の抽出において強力である。複数のニューロイメージングのモダリティを組み合わせる場合、データを包括的に解釈するには同時計測が理想的である。fMRI と脳波の同時計測は、それぞれのモダリティのもつ利点を相補的に生かせる組

み合わせである。

今回のわれわれの検討においては、DMN 内では rs-fMRI および脳波いずれにおいても群間に FC の有意差は認めなかった。一方、rs-fMRI において、統合失調症患者群は対照群と比較して、右下側頭回後部と内側前頭前野の間の FC が有意に亢進していた。この所見は、DMN の内と外の間の連絡において、患者群では FC が亢進していることを示唆するものと考えられた。この所見より、統合失調症では内向的な精神活動は過活動な状態にあり、妄想や自閉的思考などの臨床症状の基底にある病理とも考えられた。ただし、結果の解釈には慎重を要し、統合失調症における DMN に関連する FC の異常について結論づけるには、rs-fMRI と脳波の同時計測のさらなる知見の集積が必要である。

本研究において苦労した点として、脳波では有意な結果を得られなかったことがある。その理由として、アーチファクトの除去が十分ではなかった可能性が考えられる。また ICA などの処理の過程で、意義のある成分まで除去されてしまった可能性も考えられる。また、sLORETA における FC の解析において ROI の設定が、DMN 内だけに限定されたことも、統合失調症の病態生理を抽出するには不十分であったとも考えられる。

## おわりに

### —今後の課題および方向性—

PCN 誌への論文投稿後に、より洗練されて視覚化できた結果の一部を供覧する (図3)。対象者の数を増やし、解析法もアップデートした結果、尾状核を seed とした解析において、患者群は尾状核と後頭領域および楔前部/後帯状皮質との間の FC が対照群と比較して有意に亢進していた。皮質線条体連絡 (cortico-striatal connectivity) は相関学習や報酬を介した決定に関与しており<sup>20)</sup>、統合失調症において、その異常が病態に重要な関連をもつ可能性が報告されている<sup>9,10,13,14,16,30,34,41,42,44,45)</sup>。われわれの得た結果より、統合失調症では皮質線条体連絡において、情報フローの調整機能が健常



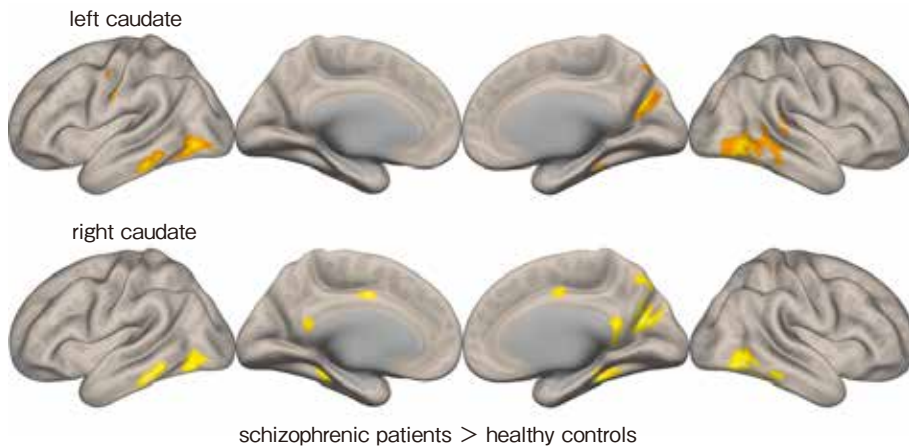


図3 尾状核を seed とした解析による functional connectivity の群間比較

上段は左尾状核，下段は右尾状核を seed として解析した結果であり，統合失調症患者群が健常対照群よりも有意に FC が亢進している部位を黄～橙色で示している．患者群(年齢 21～49 歳，平均  $38.7 \pm 8.9$  歳，男 12 人/女 8 人)においては尾状核と後頭領域および楔前部/帯状回後部との間の FC が，年齢性別をマッチさせた健常対照群(年齢 23～47 歳，平均  $37.1 \pm 7.3$  歳，男 12 人/女 8 人)よりも有意に亢進していた．

者とは異なったプロフィールをもつと推察された．

今後への課題として，本研究では rs-fMRI と脳波の同時測定の利点を生かしきれていないことが挙げられる．両モダリティによって得られた FC には相関が得られなかった．しかし，両モダリティの結果に相互の再現性を求めることよりもむしろ，両者の相補的な援用ができていない点が，大きな課題である．お互いの空間解像度および時間解像度を生かした，統合的な FC の評価法の確立が必要である．例えば，rs-fMRI の FC の時間的ダイナミクスを脳波で裏づける，脳波による覚醒度を fMRI の解析の因子とするなどが考えられる．

また拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging : DTI) は，水分子の拡散方向から白質における軸索の方向を画像化し線維連絡 (connectivity) を描出する手法である<sup>26)</sup>．統合失調症においても，白質-灰白質間，特に帯状回と他の部位との connectivity の異常が報告されている<sup>1,8,22,23,29,33,36,40)</sup>．そこで，rs-fMRI と脳波の同時計測に DTI を組み合わせることによって，rs-fMRI と脳波による FC の病態モデルに DTI によ

る解剖学的モデルによる保証を付与することが可能となる．fMRI・脳波・DTI の同時計測はそれぞれのニューロイメージング方法論のもつ利点を相補的に生かせる FC 評価法と考えられる．すでにわれわれは，ミスマッチ陰性電位において，fMRI・脳波・DTI の同時計測を試みており<sup>12,17)</sup>，FC においてもこれらのモダリティの統合的な評価を検討中である．

将来に向けて，rs-fMRI，脳波ともに，個々のモダリティの精緻さを追求する必要があるのは言うまでもないが，同時計測の利点を生かした，相補的かつ統合的な FC 評価法の確立が必要である．

本研究は，財団法人順天堂精神医学研究所の 2017 年度研究助成および科学研究費補助金「課題番号 26461757 機能的 MRI と脳波の同時計測による default mode network の検討」による支援を受けた．

なお，本論文に関連して開示すべき利益相反はない．

## 文 献

- 1) Abdul-Rahman, M. F., Qiu, A., Sim, K. : Regionally specific white matter disruptions of fornix and cingu-

lum in schizophrenia. *PLoS One*, 6 ; e18652, 2011

2) Allen, P. J., Polizzi, G., Krakow, K., et al. : Identification of EEG events in the MR scanner : the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage*, 8 ; 229-239, 1998

3) Allen, P. J., Josephs, O., Turner, R. : A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 12 ; 230-239, 2000

4) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013

5) Cole, M. W., Anticevic, A., Repovs, G., et al. : Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 70 ; 43-50, 2011

6) Craig, A. D. : How do you feel-now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, 10 ; 59-70, 2009

7) Duan, H. F., Gan, J. L., Yang, J. M., et al. : A longitudinal study on intrinsic connectivity of hippocampus associated with positive symptom in first-episode schizophrenia. *Behav Brain Res*, 283 ; 78-86, 2015

8) Fujiwara, H., Namiki, C., Hirao, K., et al. : Anterior and posterior cingulum abnormalities and their association with psychopathology in schizophrenia : a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res*, 95 ; 215-222, 2007

9) Fusar-Poli, P., Meyer-Lindenberg, A. : Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, Part I : meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. *Schizophr Bull*, 39 ; 22-32, 2013

10) Fusar-Poli, P., Meyer-Lindenberg, A. : Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part II : meta-analysis of [(18)F]/[(11)C]-DOPA PET studies. *Schizophr Bull*, 39 ; 33-42, 2013

11) Garrity, A. G., Pearlson, G. D., McKiernan, K., et al. : Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 164 ; 450-457, 2007

12) Hayakawa, Y. K., Kirino, E., Shimoji, K., et al. : Anterior cingulate abnormality as a neural correlate of mismatch negativity in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 68 ; 197-204, 2013

13) Heinz, A., Schlagenhauf, F. : Dopaminergic dysfunction in schizophrenia : salience attribution revisited. *Schizophr Bull*, 36 ; 472-485, 2010

14) Howes, O. D., Montgomery, A. J., Asselin, M. C., et al. : Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66 ; 13-20, 2009

15) Jafri, M. J., Pearlson, G. D., Stevens, M., et al. : A method for functional network connectivity among spatially independent resting-state components in schizophrenia. *Neuroimage*, 39 ; 1666-1681, 2008

16) Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Frankle, W. G., et al. : Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67 ; 231-239, 2010

17) Kirino, E., Hayakawa, Y., Fukuta, M., et al. : Simultaneous fMRI-EEG-DTI recording of MMN in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 124 ; e25, 2013

18) Kirino, E., Tanaka, S., Fukuta, M., et al. : Simultaneous resting-state functional MRI and electroencephalography recordings of functional connectivity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 ; 262-270, 2017

19) Knöchel, C., Stäblein, M., Storchak, H., et al. : Multimodal assessments of the hippocampal formation in schizophrenia and bipolar disorder : evidences from neurobehavioral measures and functional and structural MRI. *Neuroimage Clin*, 6 ; 134-144, 2014

20) Knutson, B., Cooper, J. C. : Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Curr Opin Neurol*, 18 ; 411-417, 2005

21) Kraguljac, N. V., White, D. M., Hadley, N., et al. : Aberrant hippocampal connectivity in unmedicated patients with schizophrenia and effects of antipsychotic medication : a longitudinal resting state functional MRI study. *Schizophr Bull*, 42 ; 1046-1055, 2016

22) Kubicki, M., Westin, C. F., Nestor, P. G., et al. : Cingulate fasciculus integrity disruption in schizophrenia : a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry*, 54 ; 1171-1180, 2003

23) Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., et al. : A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 41 ; 15-30, 2007

24) Looijestijn, J., Blom, J. D., Aleman, A., et al. : An integrated network model of psychotic symptoms. *Neurosci Biobehav Rev*, 59 ; 238-250, 2015

25) Manoliu, A., Riedl, V., Zherdin, A., et al. : Aber-

- rant dependence of default mode/central executive network interactions on anterior insular salience network activity in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 40 ; 428-437, 2014
- 26) Masutani, Y., Aoki, S., Abe, O., et al. : MR diffusion tensor imaging : recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization. *Eur J Radiol*, 46 ; 53-66, 2003
- 27) Menon, V., Uddin, L. Q. : Saliency, switching, attention and control : a network model of insula function. *Brain Struct Funct*, 214 ; 655-667, 2010
- 28) Mingoia, G., Wagner, G., Langbein, K., et al. : Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res*, 138 ; 143-149, 2012
- 29) Moriya, J., Kakeda, S., Abe, O., et al. : Gray and white matter volumetric and diffusion tensor imaging (DTI) analyses in the early stage of first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 116 ; 196-203, 2010
- 30) Mueller, S., Wang, D., Pan, R., et al. : Abnormalities in hemispheric specialization of caudate nucleus connectivity in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 72 ; 552-560, 2015
- 31) Palaniyappan, L., Liddle, P. F. : Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci*, 37 ; 17-27, 2012
- 32) Palaniyappan, L., Simmonite, M., White, T. P., et al. : Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron*, 79 ; 814-828, 2013
- 33) Park, H. J., Westin, C. F., Kubicki, M., et al. : White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia : a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage*, 23 ; 213-223, 2004
- 34) Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J. J., et al. : Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 31 ; 2003-2014, 2010
- 35) Sridharan, D., Levitin, D. J., Menon, V. : A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 ; 12569-12574, 2008
- 36) Sun, Z., Wang, F., Cui, L., et al. : Abnormal anterior cingulum in patients with schizophrenia : a diffusion tensor imaging study. *Neuroreport*, 14 ; 1833-1836, 2003
- 37) Uddin, L. Q., Supekar, K. S., Ryali, S., et al. : Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *J Neurosci*, 31 ; 18578-18589, 2011
- 38) van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Stam, C. J., et al. : Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia : a graph theoretical analysis. *J Neurosci*, 30 ; 15915-15926, 2010
- 39) Venkataraman, A., Rathi, Y., Kubicki, M., et al. : Joint modeling of anatomical and functional connectivity for population studies. *IEEE Trans Med Imaging*, 31 ; 164-182, 2012
- 40) Wang, F., Sun, Z., Cui, L., et al. : Anterior cingulum abnormalities in male patients with schizophrenia determined through diffusion tensor imaging. *Am J Psychiatry*, 161 ; 573-575, 2004
- 41) White, T. P., Gilleen, J., Shergill, S. S. : Dysregulated but not decreased salience network activity in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*, 7 ; 65, 2013
- 42) White, T. P., Wigton, R., Joyce, D. W., et al. : Dysfunctional striatal systems in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 41 ; 1274-1285, 2016
- 43) Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A. : Conn : a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*, 2 ; 125-141, 2012
- 44) Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Raouf, S., et al. : Impaired prefrontal-basal ganglia functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 74 ; 122-129, 2013
- 45) Yoon, J. H., Westphal, A. J., Minzenberg, M. J., et al. : Task-evoked substantia nigra hyperactivity associated with prefrontal hypofunction, prefrontonigral disconnection and nigrostriatal connectivity predicting psychosis severity in medication naïve first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 159 ; 521-526, 2014
- 46) Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., et al. : Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res*, 97 ; 194-205, 2007
- 47) Zhou, Y., Shu, N., Liu, Y., et al. : Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 100 ; 120-132, 2008