

정신분열병의 최신 뇌영상 연구

을지대학교 의과대학 을지대학병원 정신과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 정신과학교실²

정 범 석¹ · 최 지 욱²

Recent Neuroimaging Study in Schizophrenia

Bumseok Jeong, MD,¹ Jeewook Choi, MD²

¹Department of Psychiatry, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

²Department of Psychiatry, Daejeon St. Mary Hospital, Catholic University of Korea, Daejeon, Korea

Neuroimaging studies in schizophrenia have remarkably increased and provided some clues to understand its pathophysiology. Here, we reviewed the neuroimaging, studies including volume analysis, functional magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion tensor imaging, and findings in both early stage schizophrenia and high-risk group. The reviewed studies suggested that the brain with schizophrenia showed both regional deficits and dysconnectivity of neural circuit in the first episode, even high-risk group as well as chronic schizophrenia. Multimodal neuroimaging or combined approach with genetic, electro- or magneto-encephalographic data could provide promising results to understand schizophrenia in the near future.

Key Words Schizophrenia · Functional MRI · Diffusion tensor imaging · First episode · High risk group.

Received: April 6, 2011 / Revised: April 18, 2011 / Accepted: April 28, 2011

Address for correspondence: Bumseok Jeong, MD

Department of Psychiatry, Eulji University College of Medicine, 1306 Dunsan 2-dong, Seo-gu, Daejeon 302-799, Korea

Tel: +82-42-611-3443, Fax: +82-42-611-3445, E-mail: bumseok.jeong@gmail.com

서 론

정신분열병은 병태생리적, 신경해부학적 측면뿐 아니라 발병, 질병 원인에 대한 가설 등 다양하지만 불완전한 방법으로 설명되어 왔다. 예를 들어 정신분열병의 병태생리적 모형 측면에서 보면 과거 도파민¹⁾ 가설로부터 글루타민,²⁾³⁾ GABA,⁴⁾⁵⁾ 세로토닌,⁶⁾⁷⁾ 콜린⁸⁾ 체계 등 다양한 신경전달체계 이상으로 설명되어 왔다. 그 외에 다양한 가설에 대해서 Keshavan 등⁹⁾은 아래와 같이 소개하였다. 첫째, 신경해부학적 가설로는 뇌의 구조적, 기능적 기능 이상을 들 수 있다. 예를 들어 정신분열병은 운동영역과 같이 한 가지 감각을 처리하는 곳이 아닌 이마앞 이랑(전전두회, prefrontal gyrus), 위쪽 관자이랑(상측두회, superior temporal gyrus), 아래 마루피질(두정피질, inferior parietal cortex)과 같이 이종 연합피질(heteromodal association cortex)의 이상,¹⁰⁾ 정상적인 좌우 반구의 비대칭의 소실이나 역전이나 뇌량(corpus callosum)의 이상¹¹⁾ 등 좌우 반구의 비정상적 연결성,¹²⁾ 피질-시상-소

뇌 연결회로의 기능적 이상,¹³⁾ 비정상적 기저핵-시상-피질 회로¹⁴⁾ 등으로 이해되기도 한다. 둘째, 발병과 관련된 가설은 주로 발병 시기에 초점이 맞추어져 있다. 신경발달 모형(neurodevelopmental model)에서는 신경의 이동 혹은 증식의 초기과정 이상,¹⁵⁾ 후기 신경발달과정인 청소년기의 신경 연결의 가지치기 이상¹⁵⁾¹⁶⁾ 등에 의해 정신분열병의 발병 이유를 설명하고 있다. 신경퇴행 모형(neurodegenerative model)에서는 신경의 흥분독성(neuronal excitotoxicity) 혹은 신경 화학적 민감화에 따른 발병 후 신경 황폐(deterioration)¹⁷⁾¹⁸⁾ 등으로 정신분열병의 병리를 설명하고 있다. 셋째, 정신분열병의 원인적 모형에서는 유전적 요소,¹⁹⁾ 유전자의 비정상적인 발현 혹은 후성적(epigenetic) 요인,²⁰⁾ 다양한 환경적 요인²¹⁾ 등이 고려되고 있다. 위에 소개된 다양한 측면의 가설들은 정신분열병의 원인, 현상, 경과 등의 일부분을 설명할 수 있으며, 이 가설들은 다양한 측면에서 서로 연관이 있기도 하다. 따라서 정신분열병의 뇌영상 연구 결과 또한 이러한 다양한 가설의 측면에서 의문과 해석이 이루어져야 한다. 예를 들어

정신분열병의 뇌 구조 이상은 유전적, 환경적, 신경발달적, 신경퇴행적 모형의 관점에서 연구가 설계되고 해석될 수 있다. 이런 관점에서 정신분열병의 뇌영상 연구에서 구조적, 기능적 이상의 의미에 대해 두 가지 중요한 질문을 해 볼 수 있다. 첫째, 첫 발병 시에도 구조적, 기능적 이상이 발견되는가? 있다면 질병 진행에 따른 변화와 구별되는 병리인가? 둘째, 발병 전에도 이러한 이상이 발견되는가? 있다면 발병하지 않은 집단과 구별되는 병리인가? 본 논문은 이러한 질문에 대해 뇌 용적, 기능적 자기공명영상, 확산텐서영상 등을 이용한 연구 결과를 정리하여 소개하였다. 마지막으로 다양한 뇌영상 자료끼리 혹은 전기생리적 자료나 유전자 연구 등과 뇌영상 자료를 통합한 최신 연구들을 소개하였다.

뇌 용적 및 기능적 자기공명영상 연구

초발 정신분열병과 만성 정신분열병

27개의 뇌 용적 연구들의 결과를 모아 메타분석을 실시한 Ellison-Wright 등²²⁾에 따르면 초발 및 만성 정신분열병 모두에서 회백질의 감소를 보인 뇌 영역은 시상, 왼쪽 갈고리이랑(uncus)-편도(amygdala) 영역, 양측 섬엽(insula), 앞쪽 띠이랑(anterior cingulate) 등이었다. 양쪽 꼬리핵(caudate)은 초발 정신분열병에서만 감소되었고, 피질(cortex)의 전체적인 감소는 만성 정신분열병에서 더 현격하였다. 이 연구의 저자들은 정신분열병이 처음 발병할 당시에도 기저핵-시상-피질 회로에 이상 소견이 넓게 존재하며, 특히 양쪽 꼬리핵의 감소가 초발 정신병의 특징이라고 하였다. 아울러, 해마와 편도 등 측두엽(temporal lobe) 및 변연계의 구조 이상은 질병의 발병 시점부터 발견되나 질병이 진행되어도 변화를 보이지 않았으며, 피질의 감소는 질병 진행에 따라 더 진행되었다. 따라서 측두엽 및 변연계 구조 이상은 정신분열병의 기본적인 병변이며, 양쪽 꼬리핵의 감소는 첫 발병과 관련 있고, 질병의 진행에 따른 변화는 피질에서 나타난다고 요약할 수 있다.

초발 정신분열병을 비롯한 다양한 병기의 환자군을 대상으로 선택적 주의력과 관련된 기능적 자기공명영상 연구에 따르면 정신병 삽화의 수가 증가할수록 관련 영역의 활성이 더 저하되는 것으로 보고하였다.²³⁾ 반대로 다른 연구에서는 이러한 활성 저하가 약물에 의한 것이라는 주장도 있다.²⁴⁾ 하지만 약물을 복용하지 않은 초발 정신분열병에서의 연습한 작업에 대한 기억 과제 동안 왼쪽 후외방 전전두 피질(left dorsolateral prefrontal cortex)의 정상적 활성 감소가 덜하였다고 보고하였다.²⁵⁾ 따라서 뇌 용적뿐 아니라 뇌의 기능적인 측면에서도 정신분열병 발병 시점에 이미 대뇌 피질의 이상 및 변연계 등과 연결된 회로의 이상이 관찰되며, 이러

한 이상은 질병의 진행 혹은 정신병 삽화에 따라 기능적 이상이 악화되는 것임을 시사한다.

정신병 발현(Transition to psychosis)과의 연관성

용적 연구

정신분열병의 고위험군을 대상으로 한 25개의 연구를 모아 메타분석을 실시한 Smieskova 등²⁶⁾에 따르면 단면연구들의 경우, 정신분열병이 발병된 집단은 그렇지 않은 집단에 비해 전전두(아래 이마앞 : inferior frontal,²⁷⁾²⁸⁾ 눈확 이마앞 혹은 안와 전두엽 : orbitofrontal²⁹⁾, 측두엽(가쪽 : lateral,²⁷⁾ 위쪽 : superior²⁸⁾, 띠이랑, 섬엽²⁷⁻²⁹⁾ 등의 회백질 용적이 더 작았다고 하였다. 또한, 종단연구들의 경우, 정신분열병이 발병된 고위험군이 그렇지 않은 집단에 비해 시간이 갈수록 측두엽, 전전두엽, 소뇌의 회백질 용적이 더 작아졌다고 한다.²⁷⁾³⁰⁾³¹⁾ 이러한 용적의 변화는 왼쪽 피질과 오른쪽 소뇌에서 주로 관찰되었으나, 뇌 표면을 이용한 연구에 따르면 오른쪽 전전두 영역의 표면이 시간에 따라 위축되었다는 보고도 있다.³²⁾ 따라서 고위험군을 대상으로 한 뇌 용적 연구를 종합하면, 피질의 위축은 발병 전 단계에서도 일어나고 있음을 시사한다. 또한 개별 영역의 위축과 달리 전체 뇌용적,³³⁾³⁴⁾ 두개내 용적,³⁵⁾³⁶⁾ 회백질 전체 용적²⁸⁾³⁵⁻³⁷⁾ 등은 정신분열병이 발병된 고위험군이 그렇지 않은 고위험군뿐 아니라 초발 정신분열병 집단보다도 더 크다(mean Cohen's d 0.36, 95% CI 0.27-0.46).²⁶⁾ 또한 일관성 쌍생아 연구는 비록 정상범위에 속하기는 하지만 질병에 걸린 쌍생아의 뇌실이 그렇지 않은 사람의 것에 비해 더 크다고 보고하였다.³⁸⁾ 따라서 정신분열병이 발병하는 고위험군의 경우 모든 피질이 균일하게 위축되는 것이 아니며, 백질과 뇌척수액 부위에도 병변이 있을 수 있음을 시사한다. 하지만 이러한 질병 발병 전 뇌 변화는 정상적인 뇌 성숙 동안에도 관찰될 수 있어 많은 종단 연구가 필요하다는 주장도 있다.³⁹⁾

기능적 자기공명영상 연구

나중에 정신분열병이 발병된 유전적 고위험군의 경우 정상 대조군에 비해 Hayling 문장완성검사(Hayling Sentence Completion Task)를 수행하는 동안 앞쪽 띠이랑의 활성 감소와 왼쪽 두정엽(parietal lobe)의 활성 증가가 관찰되며, 발병하지 않은 고위험군에 비해 왼쪽 혀이랑(lingual gyrus)에서 작업의 난이도에 따른 활성 증가가 덜하였다.⁴⁰⁾ 또한 작업기억 수행 동안 특히 오른쪽 후외방 전전두 피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 과활성 및 두정엽 부위의 활성 증가도 관찰되었다.⁴¹⁾ 농담을 이해하는 능력을 필요로 하는

마음 이론관련 작업을 이용한 기능적 자기공명영상 연구의 경우 나중에 정신분열병이 발병된 유전적 고위험군에서 그렇지 않은 집단에 비해 오른쪽 중간 전전두회활성이 덜하였다.⁴²⁾ 임상적 고위험군의 경우는 N-back 작업 수행 동안 아래쪽 이마 피질(inferior frontal cortex), 후외방 전전두 피질, 두정 피질 등에서, 유창성 작업 수행 동안에는 아래쪽 이마 피질 및 앞쪽 띠이랑에서 비정상적 활성이 보고되었다.⁴³⁾ 또한 아래쪽 이마 피질과 오른쪽 뒤쪽 해마 사이⁴⁴⁾ 및 윗쪽 측두회 및 중간 전전두회 사이⁴⁵⁾의 연결성 이상이 임상적 고위험군에서 보고되었다. 기능적 자기공명영상 연구에 대한 종설 및 메타분석 연구에 따르면 그 정도는 초발 정신분열병의 경우보다는 덜하나 고위험군에서도 이마 피질의 활성 이상이 특징적이며 그 외 앞쪽 띠이랑, 기저핵, 해마, 소뇌 등에서도 활성 이상이 관찰된다고 하였다.⁴⁶⁾ 따라서 고위험군의 경우 질병이 최근에 발병한 집단과 뇌기능 결손의 특성은 비슷하지만 그 정도가 덜하며, 이마 피질과 측두엽 혹은 두정엽과의 연결성 이상이 발병 전부터 시작된다는 점을 시사한다. 하지만 기능적 자기공명영상 연구는 용적연구에 비해 종단연구가 부족하여 추후 좀 더 많은 연구가 필요하다.

한 사후연구(postmortem study)⁴⁷⁾에 따르면 정신분열병 환자들은 편도, 해마, 해마결 이랑(parahippocampal gyrus) 등의 크기가 정상인에 비해 감소해 있으며, 신경병리 소견상 신경들의 배열체계의 혼란(disorganization)이 관찰된다고 하였다. 이러한 신경병리에 의해 뇌자기공명영상에서 일부 변연계 구조물들의 모양 변형이나 용적 감소가 관찰되는 것으로 생각된다. 또한 만성 정신분열병에서 언어의 의미⁴⁸⁾ 혹은 작업기억⁴⁹⁾ 등 특정 인지기능 관련 회로뿐 아니라 전체적인 회로의 해부학적,⁵⁰⁾ 기능적 회로⁵¹⁻⁵³⁾의 연결성 저하가 보고되고 있다. 따라서 정신분열병의 신경병리적 소견은 변연계와 기저핵의 병리를 바탕으로 이와 연결된 대뇌 피질, 시상, 뇌줄기(뇌간, brainstem) 등의 신경병리적, 신경화학적 이상도 동반된다고 추정된다. 이로 인해 정신분열병의 경우 뇌의 연합적 기능(associative functions)을 매개하는 축삭(axons), 신경가지돌기(축삭, dendrites), 신경연접(synapses)의 밀도 감소(예를 들어 변연계의 경우 Dopaminergic Mesolimbic pathway)로 인해 뇌용적의 위축뿐 아니라 해부학적, 기능적 연결성 저하도 발생되는 것으로 생각된다.

확산텐서영상 (Diffusion Tensor Imaging)

앞서 제시된 뇌 용적 및 기능적 자기공명영상 연구들을 종합해보면 정신분열병의 핵심 병태생리는 특정 뇌 영역의 이상

뿐 아니라 뇌 회로의 연결성 부전(dysconnectivity)에 따른 뇌 영역간 의사소통의 장애라고 생각된다. 따라서 정신분열병의 경우 이들 뇌 영역 사이를 연결하여 회로를 구성하도록 하는 백질 또한 이상이 있을 수 있다. 과거 정신분열병의 백질 이상과 관련된 것으로는 한 종설⁵⁴⁾에서 제기한 수초의 기능 부전(myelin dysfunction),⁵⁵⁾ 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)의 수나 통합성(integrity) 저하,⁵⁶⁾ 희소돌기아교세포 및 수초의 이상과 관련된 유전자 이상⁵⁷⁾⁵⁸⁾ 등을 들 수 있다. 또한 정신분열병의 신경발달 모형에서 청소년기의 탈수초화⁵⁹⁾나 정상적 수초화의 부전⁶⁰⁾ 혹은 태내 발생기에서의 축삭 형성이상(dysplastic axonal projections)⁶¹⁾ 등도 백질 이상을 시사하는 소견이다.

확산텐서영상은 회백질, 백질 및 뇌척수액의 물 분자 자기 확산도(self-diffusion)가 다르며, 이 확산도를 이용하여 백질의 신경 축삭 진행방향을 모형화하여 영상으로 보여줄 수 있는 뇌영상법이다. 회백질이나 뇌척수액처럼 자기확산도가 모든 방향으로 일정하여 그 모형이 구형을 이루는 것과 달리, 주로 신경 축삭으로 이루어진 백질의 경우는 자기확산도가 방향에 따라 일정하지 않다. 이렇게 확산도가 일정하지 않은 정도를 나타내는 대표적 수치인 분획 비등방성(fractional anisotropy, 이하 FA)이다. 이는 신경섬유의 구조적 튼튼함(integrity),⁶²⁾ 수초화의 정도,⁶³⁾ 신경섬유관의 결집성(coherence),⁶⁴⁾ 직경 혹은 응집된 정도⁶²⁾ 등을 반영할 것으로 생각되고 있다.

초발 정신분열병과 만성 정신분열병

정신분열병을 대상으로 한 확산텐서영상 연구들은 앞서 제시된 백질 이상의 가설을 뒷받침하는 증거들을 보고하였다. 만성 정신분열병 환자의 경우 활꼴다발(arcuate fasciculus),⁴⁸⁾ 갈고리다발(uncinate fasciculus),⁶⁵⁾ 원개(fornix),⁶⁶⁾ 띠다발(cingulum),⁶⁷⁾ 뇌랑⁶⁷⁾ 등의 백질에도 이상 소견이 보고되었다. 초발 정신분열병을 대상으로 한 확산텐서영상 연구에 따르면, 양쪽 바깥 섬유막(external capsule), 뇌랑을 비롯한 많은 백질 이상이 관찰되었다고 하였다.⁶⁸⁾ Peters 등⁵⁴⁾은 정신분열병의 백질 연구를 종합한 결과 만성환자만큼 결과가 일치하지는 않지만 초발 정신분열병에서도 광범위한 백질 이상소견이 관찰되었다고 보고하였으며, 이러한 백질 이상은 항정신병 약물 복용력이 없는 집단에서도 관찰되었다.⁶⁹⁾⁷⁰⁾ 또한 만성 정신분열병의 경우 이러한 백질 이상이 양성증상과 정적상관관계가 있다는 연구 결과도 보고되었다.⁷¹⁾⁷²⁾

정신병 발현과의 연관성

정신분열병 집단과 달리 고위험군에서의 백질 이상은 연구

나 적용된 방법에 따라 결과가 다르게 보고되었다. 각각의 신경회로만을 관심 대상으로 분석한 신경섬유다발 추적(fiber tracking) 연구에서는 임상적 고위험군과 정상대조군의 비교⁷³⁾ 및 추후 정신분열병이 발병된 집단과 그렇지 않은 고위험군 집단 비교⁷⁴⁾를 수행했을 때 뇌량, 활꼴다발, 띠다발 등에서의 백질 이상이 관찰되지 않았다. 반면, 부피소 기반 분석(voxel-based analysis)을 이용한 연구에서는 정상대조 집단과 비교하여 전전두 백질 부위에,⁷⁵⁾ 발병하지 않은 임상적 고위험군과 비교하여 조가비핵(putamen), 왼쪽 상측두회(superior temporal gyrus)의 FA 값이 감소하였으며,⁷⁶⁾ 왼쪽 내측 측두엽(medial temporal lobe)의 FA 값이 높은 것으로 보고되었다.⁷⁶⁾ 유전적 고위험군의 경우 아래 전전두, 뒤쪽 띠다발, 가이랑 근처 백질,⁷⁷⁾ 속섬유막(internal capsule)⁷⁸⁾의 FA 값이 감소한다고 보고되고 있다. 임상적 고위험군과 같이 내측 측두엽의 FA 값의 감소가 정신분열병의 발병과 관련 있음을 시사하는 쌍생아 연구도 보고되었다.⁷⁹⁾ 고위험군의 정의나 적용된 연구 방법에 따라 다른 결과가 나오는 이유에 대해서 추후 연구가 필요하다.

결 론

위에서 소개한 뇌 용적, 기능적 자기공명영상, 확산텐서영상을 이용한 연구들의 결과를 종합하면 정신분열병의 뇌는 회백질, 백질 각각뿐 아니라 이들의 구성하는 해부학적, 기능적 회로의 이상 소견을 보이며, 이러한 경향은 발병 전 고위험군의 뇌에서도 일부 관찰된다는 것이다. 따라서 회백질과 백질을 모두 고려한 통합 연구를 통해 정신분열병의 뇌 회로 이상을 좀더 잘 이해할 수 있을 것이다. 최근 저자가 만성 정신분열병 환자를 대상으로 확산텐서영상과 기능적 자기공명영상 자료를 통합한 연구가 이러한 시도의 한 예이다. 이 연구에 따르면, 정신분열병 환자에서 의미추론의 어려움은 관련 회로인 활꼴다발의 전전두쪽 백질의 연결성 저하와 관련 있으며, 이러한 백질의 이상이 관련 회로의 기능적 연결성과도 관련 있었다.⁴⁸⁾ 최근 발표된 메타분석을 이용한 연구에서는 양쪽 앞쪽 피질, 변연계 및 피질하 구조물의 회백질과 이들을 연결하는 백질의 이상이 있다고 보고하였다.⁸⁰⁾ 피질 두께, 회백질 용적, 백질의 FA 값을 모두 측정하는 연구에서는 질병 초기의 변화를 가장 민감하게 반영하는 것은 해마의 용적 감소라고 보고하였다.⁸¹⁾ 최근 정신분열병의 병태생리 규명을 위한 이러한 통합적 시도는 뇌영상간뿐 아니라, 전기생리적 자료와 확산텐서,⁸²⁾ 뇌자도와 기능적 자기공명영상,⁸³⁾ 유전자와 뇌영상⁸⁴⁻⁹⁰⁾ 등에서 매우 다양하게 이루어지고 있다. 향후 이러한 통합적 연구를 통해 정신분열

병 병태생리의 통합적 이해, 진단적 표지자 발견, 치료제 개발 및 치료 효과 판정 등에 응용할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 정신분열병·기능적 자기공명영상·확산텐서영상·초발·고위험군.

Acknowledgments

이 논문은 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단 뇌과학원천기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2010-0029266 : B.S.J.).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010;36:472-485.
- 2) Müller N, Schwarz MJ. The immunological basis of glutamatergic disturbance in schizophrenia: towards an integrated view. *J Neural Transm Suppl* 2007;269-280.
- 3) Nanitso EK, Nguyen KT, Státný F, Balcar VJ. Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na⁺/K⁺-dependent glutamate transport. *J Biomed Sci* 2005;12:975-984.
- 4) Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:335-344.
- 5) Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:100-113.
- 6) McCreary AC, Jones CA. Antipsychotic medication: the potential role of 5-HT(1A) receptor agonism. *Curr Pharm Des* 2010;16:516-521.
- 7) Geyer MA, Vollenweider FX. Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:445-453.
- 8) Ross RG, Stevens KE, Proctor WR, Leonard S, Kisley MA, Hunter SK, et al. Research review: cholinergic mechanisms, early brain development, and risk for schizophrenia. *J Child Psychol Psychiatry* 2010;51:535-549.
- 9) Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
- 10) Ross CA, Pearlson GD. Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. *Trends Neurosci* 1996;19:171-176.
- 11) Nasrallah HA. The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: a possible mechanism for Schneiderian delusions in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 1985;26:273-282.
- 12) Crow TJ. Constraints on concepts of pathogenesis. Language and the speciation process as the key to the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:1011-1014; discussion 1019-1024.
- 13) Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phre" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:781-787.
- 14) Williamson P. Are anticorrelated networks in the brain relevant to schizophrenia? *Schizophr Bull* 2007;33:994-1003.
- 15) Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-669.
- 16) Keshavan MS, Bagwell WW, Haas GL, Sweeney JA, Schooler NR, Pettegrew JW. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment. *Lancet* 1994;344:1434.
- 17) DeLisi LE. Is schizophrenia a lifetime disorder of brain plasticity, growth and aging? *Schizophr Res* 1997;23:119-129.
- 18) Lieberman JA, Sheitman BB, Kinon BJ. Neurochemical sensitiza-

- tion in the pathophysiology of schizophrenia: deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology* 1997;17:205-229.
- 19) Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;58:199-205.
 - 20) Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, and resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 2004;55:965-970.
 - 21) van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P. The schizophrenia envirome. *Curr Opin Psychiatry* 2005;18:141-145.
 - 22) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008;165:1015-1023.
 - 23) Seok Jeong B, Kwon JS, Yoon Kim S, Lee C, Youn T, Moon CH, et al. Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;139:219-228.
 - 24) Yücel M, Brewer WJ, Harrison BJ, Fornito A, O'Keefe GJ, Olver J, et al. Anterior cingulate activation in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007;115:155-158.
 - 25) van Veelen NM, Vink M, Ramsey NE, Kahn RS. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naïve schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;123:22-29.
 - 26) Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis--a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:1207-1222.
 - 27) 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;361:281-288.
 - 28) 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;61:1148-1156.
 - 29) Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C, Bottlender R, Frodl T, Scheuerecker J, et al. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:700-712.
 - 30) Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Gschwandtner U, Pflüger MO, Stieglitz RD, et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008;106:108-114.
 - 31) Job DE, Whalley HC, McConnell S, Glabus M, Johnstone EC, Lawrie SM. Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high risk of schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;64:1-13.
 - 32) 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* 2009;108:85-92.
 - 33) Harris JM, Whalley H, Yates S, Miller P, Johnstone EC, Lawrie SM. Abnormal cortical folding in high-risk individuals: a predictor of the development of schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2004;56:182-189.
 - 34) Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, McGorry PD, Yung A, Phillips L, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:139-149.
 - 35) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, et al. Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:366-376.
 - 36) Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Phillips LJ, Soulsby B, McGorry PD, et al. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr Res* 2009;111:94-102.
 - 37) Buehlmann E, Berger GE, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger MO, Borgwardt SJ, et al. Hippocampus abnormalities in at risk mental states for psychosis? A cross-sectional high resolution region of interest magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res* 2010;44:447-453.
 - 38) Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322:789-794.
 - 39) Pantelis C, Yücel M, Bora E, Fornito A, Testa R, Brewer WJ, et al. Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: The search for a moving target. *Neuropsychol Rev* 2009;19:385-398.
 - 40) Whalley HC, Simonotto E, Moorhead W, McIntosh A, Marshall I, Ebmeier KP, et al. Functional imaging as a predictor of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60:454-462.
 - 41) Whalley HC, Harris JC, Lawrie SM. The neurobiological underpinnings of risk and conversion in relatives of patients with schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007;19:383-397.
 - 42) Marjoram D, Job DE, Whalley HC, Gountouna VE, McIntosh AM, Simonotto E, et al. A visual joke fMRI investigation into Theory of Mind and enhanced risk of schizophrenia. *Neuroimage* 2006;31:1850-1858.
 - 43) Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Woolley JB, Johns LC, Tabraham P, et al. Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br J Psychiatry* 2009;194:25-33.
 - 44) Benetti S, Mechelli A, Picchioni M, Broome M, Williams S, McGuire P. Functional integration between the posterior hippocampus and prefrontal cortex is impaired in both first episode schizophrenia and the at risk mental state. *Brain* 2009;132:2426-2436.
 - 45) Crossley NA, Mechelli A, Fusar-Poli P, Broome MR, Matthiasson P, Johns LC, et al. Superior temporal lobe dysfunction and frontotemporal dysconnectivity in subjects at risk of psychosis and in first-episode psychosis. *Hum Brain Mapp* 2009;30:4129-4137.
 - 46) Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, et al. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:465-484.
 - 47) Conrad AJ, Abebe T, Austin R, Forsythe S, Scheibel AB. Hippocampal pyramidal cell disarray in schizophrenia as a bilateral phenomenon. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:413-417.
 - 48) Jeong B, Wible CG, Hashimoto R, Kubicki M. Functional and anatomical connectivity abnormalities in left inferior frontal gyrus in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2009;30:4138-4151.
 - 49) Hensler I, Falkai P, Gruber O. Disturbed functional connectivity within brain networks subserving domain-specific subcomponents of working memory in schizophrenia: relation to performance and clinical symptoms. *J Psychiatr Res* 2010;44:364-372.
 - 50) van den Heuvel MP, Mandl RC, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *J Neurosci* 2010;30:15915-15926.
 - 51) Alexander-Bloch AF, Gogtay N, Meunier D, Birn R, Clasen L, Lalonde F, et al. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. *Front Syst Neurosci* 2010;4:147.
 - 52) Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, McKenna PJ, Kitzbichler M, Muller U, et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia. *J Neurosci* 2010;30:9477-9487.
 - 53) Calhoun VD, Eichele T, Pearlson G. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front Hum Neurosci* 2009;3:17.
 - 54) Peters BD, Blaes J, de Haan L. Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: what have we learned? *J Psychiatr Res* 2010;44:993-1004.
 - 55) Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:443-456.

- 56) Segal D, Koschnick JR, Slegers LH, Hof PR. Oligodendrocyte pathophysiology: a new view of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:503-511.
- 57) Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798-805.
- 58) Konrad A, Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull* 2008;34:72-92.
- 59) Hyde TM, Ziegler JC, Weinberger DR. Psychiatric disturbances in metachromatic leukodystrophy. Insights into the neurobiology of psychosis. *Arch Neurol* 1992;49:401-406.
- 60) Bartzokis G, Lu PH, Stewart SB, Oluwadara B, Lucas AJ, Pantages J, et al. In vivo evidence of differential impact of typical and atypical antipsychotics on intracortical myelin in adults with schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;113:322-331.
- 61) Bullmore ET, Frangou S, Murray RM. The dysplastic net hypothesis: an integration of developmental and dysconnectivity theories of schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;28:143-156.
- 62) Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002;15:435-455.
- 63) Gulani V, Webb AG, Duncan ID, Lauterbur PC. Apparent diffusion tensor measurements in myelin-deficient rat spinal cords. *Magn Reson Med* 2001;45:191-195.
- 64) Ono J, Harada K, Takahashi M, Maeda M, Ikenaka K, Sakurai K, et al. Differentiation between dysmyelination and demyelination using magnetic resonance diffusional anisotropy. *Brain Res* 1995;671:141-148.
- 65) Kawashima T, Nakamura M, Bouix S, Kubicki M, Salisbury DF, Westin CF, et al. Uncinate fasciculus abnormalities in recent onset schizophrenia and affective psychosis: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 2009;110:119-126.
- 66) Fitzsimmons J, Kubicki M, Smith K, Bushell G, Estepar RS, Westin CF, et al. Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;107:39-46.
- 67) Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, et al. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage* 2005;26:1109-1118.
- 68) Ardekani BA, Tabesh A, Sevy S, Robinson DG, Bilder RM, Szeszko PR. Diffusion tensor imaging reliably differentiates patients with schizophrenia from healthy volunteers. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1-9.
- 69) Cheung V, Cheung C, McAlonan GM, Deng Y, Wong JG, Yip L, et al. A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 2008;38:877-885.
- 70) Gasparotti R, Valsecchi P, Carletti F, Galluzzo A, Liserre R, Cesana B, et al. Reduced fractional anisotropy of corpus callosum in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:41-48.
- 71) Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD. Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:512-518.
- 72) Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S, Kumra S, Rupp CI, Betensky JD, et al. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;190:230-236.
- 73) Peters BD, de Haan L, Dekker N, Blaas J, Becker HE, Dingemans PM, et al. White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis. *Neuropsychobiology* 2008;58:19-28.
- 74) Peters BD, Dingemans PM, Dekker N, Blaas J, Akkerman E, van Amelsvoort TA, et al. White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: a diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Res* 2010;181:44-50.
- 75) Peters BD, Schmitz N, Dingemans PM, van Amelsvoort TA, Linszen DH, de Haan L, et al. Preliminary evidence for reduced frontal white matter integrity in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Res* 2009;111:192-193.
- 76) Bloemen OJ, de Koning MB, Schmitz N, Nieman DH, Becker HE, de Haan L, et al. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol Med* 2010;40:1297-1304.
- 77) Muñoz Maniega S, Lymer GK, Bastin ME, Marjoram D, Job DE, Moorhead TW, et al. A diffusion tensor MRI study of white matter integrity in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;106:132-139.
- 78) Hoptman MJ, Nierenberg J, Bertisch HC, Catalano D, Ardekani BA, Branch CA, et al. A DTI study of white matter microstructure in individuals at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;106:115-124.
- 79) Camchong J, Lim KO, Sponheim SR, Macdonald AW. Frontal white matter integrity as an endophenotype for schizophrenia: diffusion tensor imaging in monozygotic twins and patients' nonpsychotic relatives. *Front Hum Neurosci* 2009;3:35.
- 80) Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res* 2011;127:46-57.
- 81) Murakami M, Takao H, Abe O, Yamasue H, Sasaki H, Gono W, et al. Cortical thickness, gray matter volume, and white matter anisotropy and diffusivity in schizophrenia. *Neuroradiology* 2011.
- 82) Whitford TJ, Kubicki M, Ghorashi S, Schneiderman JS, Hawley KJ, McCarley RW, et al. Predicting inter-hemispheric transfer time from the diffusion properties of the corpus callosum in healthy individuals and schizophrenia patients: a combined ERP and DTI study. *Neuroimage* 2011;54:2318-2329.
- 83) Weiss AP, Ellis CB, Roffman JL, Stufflebeam S, Hamalainen MS, Duff M, et al. Aberrant frontoparietal function during recognition memory in schizophrenia: a multimodal neuroimaging investigation. *J Neurosci* 2009;29:11347-11359.
- 84) Kähler AK, Djurovic S, Rimol LM, Brown AA, Athanasiu L, Jönsson EG, et al. Candidate gene analysis of the human natural killer-1 carbohydrate pathway and perineuronal nets in schizophrenia: B3GAT2 is associated with disease risk and cortical surface area. *Biol Psychiatry* 2011;69:90-96.
- 85) Habets P, Marcelis M, Gronenschild E, Drukker M, van Os J; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.). Reduced cortical thickness as an outcome of differential sensitivity to environmental risks in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:487-494.
- 86) Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, Luna A, Kolachana B, Vakkalanka R, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:991-1001.
- 87) Nicodemus KK, Callicott JH, Higier RG, Luna A, Nixon DC, Lipska BK, et al. Evidence of statistical epistasis between DISC1, CIT and NDEL1 impacting risk for schizophrenia: biological validation with functional neuroimaging. *Hum Genet* 2010;127:441-452.
- 88) Tregellas JR, Tanabe J, Rojas DC, Shatti S, Olincy A, Johnson L, et al. Effects of an alpha 7-nicotinic agonist on default network activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:7-11.
- 89) Esslinger C, Kirsch P, Haddad L, Mier D, Sauer C, Erk S, et al. Cognitive state and connectivity effects of the genome-wide significant psychosis variant in ZNF804A. *Neuroimage* 2011;54:2514-2523.
- 90) Walter H, Schnell K, Erk S, Arnold C, Kirsch P, Esslinger C, et al. Effects of a genome-wide supported psychosis risk variant on neural activation during a theory-of-mind task. *Mol Psychiatry* 2011;16:462-470.