

초발 조현병, 만성 조현병과 건강 대조군의 뇌활과 분계섬유줄 연결성 비교

차의과학대학교 분당차병원 정신건강의학과,¹ 한양대학교 의과대학 정신건강의학교실²
이아리라¹ · 윤미림² · 육기환¹ · 최태규¹ · 이강수¹ · 방민지¹ · 이상혁¹

Comparison of Fornix and Stria Terminalis Connectivity among First-Episode Schizophrenia, Chronic Schizophrenia and Healthy Controls

Arira Lee, BS,¹ Mirim Yun, MD,² Ki Hwan Yook, MD,¹ Tai Kiu Choi, MD,¹
Kang Soo Lee, MD,¹ Minji Bang, MD,¹ Sang-Hyuk Lee, MD¹

¹Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

²Department of Psychiatry, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives Disrupted integrities of the fornix and stria terminalis have been suggested in schizophrenia. However, very few studies have focused on the fornix and stria terminalis comparing first-episode schizophrenia (FESZ), chronic schizophrenia (CS), and healthy controls (HCs) with the application of diffusion-tensor imaging (DTI) technique. The objective of this study is to compare the connectivity of the fornix and stria terminalis among FESZ, CS, and HCs.

Methods We included the 44 FESZ patients, 39 CS patients and 20 HCs in this study. Voxel-wise statistical analysis of the fractional anisotropy (FA) data was performed using Tract-Based Spatial Statistics to analyze the connectivity of fornix and stria terminalis. In addition, the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) were used to evaluate clinical symptom severities.

Results There were no significant differences between the FESZ, CS, and HCs in age, sex, education years. The SAPS and SANS scores of the schizophrenia groups showed no significant differences. FA values of the right fornix cres/stria terminalis in the CS group were significantly lower than those in FESZ and HCs. There were no significant differences of FA values of the right fornix cres/stria terminalis between the FESZ and the HCs. Pearson correlation analyses revealed that significant correlation between FA values of the right fornix cres/stria terminalis of the the FESZ group and positive, negative symptom scales, and FA values of the right fornix cres/stria terminalis of the CS group and negative symptom scales.

Conclusions This study shows that FA values of the fornix and stria terminalis in the CS were lower than in the FESZ and the HCs. These results suggest that the fornix and stria terminalis can play a role in pathophysiology of schizophrenia. Thus current study can broaden our understanding of the pathophysiology of schizophrenia.

Key Words Schizophrenia · White matter · Fornix, brain · Septal nuclei.

Received: August 3, 2018 / **Revised:** December 11, 2018 / **Accepted:** December 20, 2018

Address for correspondence: Sang-Hyuk Lee, MD

Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea

Tel: +82-31-780-2966, **Fax:** +82-31-780-5583, **E-mail:** leesanghyuk@yahoo.com

서론

뇌활(fornix)은 백질 구조로서 해마에서 정보의 주된 입력과 출력을 담당하며, 해마로부터 뇌중격(septum), 중격핵(nucleus accumbens), 내측전두엽(medial prefrontal cortex)

과 유두체(mamillary body)로 연결되어 있다.¹⁾ 또한 분계섬유줄(stria terminalis)은 편도로부터 뇌중격으로 연결되는 주된 백질 구조로서 변연계의 뇌활, 대상회 다발(cingulum bundle)과 함께 인지, 감정 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁾

특히 조현병에서 뇌활과 분계섬유질의 이상은 과거부터 꾸준히 보고되기 시작했다.¹³⁻⁶⁾ 이전 연구에서 정교한 자기공명 영상(MRI)을 이용하여 뇌활의 용적을 양적으로 측정된 결과, 조현병 환자와 건강 대조군의 뇌활 용적 사이 유의한 차이가 없는 것으로 보고되었다.⁷⁾ 또한 확산 강조 영상(diffusion-weighted image)이 발달하면서 텐서를 이용하여 뇌의 연결성을 측정하는 기술이 개발되었으며 단편적 비등방성(fractional anisotropy, FA)이 뇌 백질의 완전성(integrity)의 지표로 사용되기 시작하였다. 조현병에서는 뇌활이 만성 조현병뿐만 아니라 초발 조현병에서도 FA 이상이 있는 것으로 지속적으로 보고되었으며,⁸⁻¹⁰⁾ 병태생리와 연관이 있는 것으로 제시되어 왔다. 또한 한 확산 텐서 영상(diffusion-tensor imaging, DTI)의 메타 분석에서는 뇌활과 분계섬유질을 한 관심 영역으로 묶어 분석하였는데 여기에서도 FA 값이 조현병에서 유의하게 저하되어 있는 것으로 보고하여 뇌활뿐 아니라 분계섬유질 또한 조현병에서 이상이 있을 수 있음을 시사하였다.¹¹⁾ 이에 더하여 대규모 컨소시엄 연구인 enhancing neuroimaging genetics through meta-analysis consortium DTI 실행 그룹은 뇌활/분계섬유질의 환자군과 대조군 사이의 차이를 효과 크기 Cohen's d로 비교한 결과 -0.32의 차이로 상대적으로 타 백질 부위에 비해 높은 차이를 보였다.¹²⁾

신경퇴행가설(neurodegenerative hypothesis)에 의하면 조현병은 만성적인 뇌의 지속적 신경퇴행으로 인해서 시간이 지날수록 더욱 악화되는 코스를 밟을 수 있다.¹³⁾ 따라서 백질의 경우에도 뇌 연결성을 시사하는 지표인 FA도 지속적으로 감소할 수 있음을 시사하는데 뇌활과 분계섬유질의 경우 중단적으로 혹은 초발과 만성으로 나누어 FA 값을 조사한 연구는 없는 실정이다.

따라서 다음과 같은 가설을 가지고 뇌활과 분계섬유질의 백질 연결성을 연구해보고자 한다. 첫째, 정상 대조군에 비하여 초발, 만성 조현병의 FA 값이 유의한 차이가 있을 것이다. 둘째, 초발과 만성 조현병 사이에서도 FA 값이 유의한 차이가 있을 것이다. 셋째, 초발과 만성 조현병의 FA 값이 증상과 유의한 상관관계가 있을 것이다.

방 법

연구 대상

본 연구는 2011년 1월부터 2018년 2월까지 분당차병원 정신건강의학과 외래에 방문한 조현병 환자들 가운데 연구에 참여할 것을 동의한 19세 이상 60세 이하의 환자군 83명과 연령 및 성별을 맞춘 건강 대조군 20명을 대상으로 하였다. 정신건강의학과 전문의의 구조화된 임상 면담도구(Struc-

tured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition¹⁴⁾에 의해 조현병을 진단하였다. 이와 같은 기준에 부합하는 환자 중 기분 장애의 과거력, 알코올 사용 장애, 정신 지체, 현재 혹은 과거에 신경학적 장애가 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 초발 조현병의 정의는 발병 이전에 정신과적 치료를 받은 적 없으며 발병으로부터 연구 참여 시까지 1년이 경과하지 않은 조현병 환자로 하였다.¹⁵⁾ 만성 조현병은 조작적으로(operationally) 발병 이후 5년 이상 지난 조현병을 대상으로 하였다. 건강 대조군은 2011년 5월부터 2016년 8월 사이 분당차병원에서 광고를 통해 모집하였다. 건강 대조군 중 현재 혹은 과거 축 I 장애가 있거나 신경학적 문제, 의식 손상을 일으킬 수 있는 두부 외상 혹은 직계가족 중 주요 정신과적 장애를 진단받은 자가 있는 경우 본 연구에서 제외하였다. 모든 대상자는 한국 국적을 대상으로 하였으며 오른손잡이였다. 모든 연구의 과정은 분당차병원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며(2012-09-133), 모든 대상자들로부터 연구 참여에 대한 서면 동의서를 받았다.

평 가

모든 환자군의 임상 양상의 평가를 위하여 MRI 촬영 시점에서 양성 증상 측정 척도(Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS),¹⁶⁾ 음성 증상 측정 척도(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)를 이용하였다.¹⁷⁾

MRI

모든 대상자에게 뇌 전용 8채널 송신 코일이 탑재된 3T GE Signa HDxt scanner(GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)를 이용한 MRI 영상의 촬영이 수행되었고 이를 통해 DTI를 획득하였다. 본 DTI는 에코평면 영상력(Echo-planar Imaging) 기능을 이용하여 다음의 변수 값을 이용해 획득하였다. : 반복시간(repetition time) 17000 ms, 반사시간(echo time) 107.5 ms, 관측 시야(field of view) 24 cm, 144 × 144 매트릭스(matrix), 슬라이스 두께(slice thickness) 1.7 mm, 그리고 1.67 × 1.67 × 1.7 mm³ 크기의 복셀 사이즈(voxel size). 와전류(eddy-current)와 관련된 왜곡을 줄이기 위하여 이중 반사 조건(double echo option)을 이용하였다. 전방교(anterior commissure)와 후방교(posterior commissure)에 평행하게 b = 900 s/mm² 값으로 51개 방향(direction)으로 70개의 축방향 슬라이스를 얻어 전체 뇌 영상을 얻었다. 또한 b = 0 s/mm² 값으로 8개의 기초 스캔을 얻었으며, DTI는 최소 자승법을 이용하여 확산 강조 영상으로부터 얻었다.

영상 처리(Image processing)

트랙에 기초한 공간 통계(Tract-Based Spatial Statistics, TBSS)¹⁸⁾를 이용하여 복셀 방식으로 FA 값을 분석하였다. TBSS는 FMRIB Software Library(FSL)¹⁹⁾ 버전 5.0에 포함되어 있는 버전 2.1을 사용하였다. 구체적으로는 두개골 영상을 제거하기 위하여 뇌 추출 도구(brain extraction tool)를 이용하였으며 FSL을 이용하여 와전류 교정을 하였다. 원 확산 자료에 텐서 모델을 맞추어 FA 이미지를 얻었다. 그 이후 모든 대상의 FA 데이터를 표준 공간, 즉 Montreal Neurologic Institute 152 standard로 정렬하였고 변형된 FA 이미지는 표준화된 FA 지도로 만들어졌다. 변형된 FA 이미지들은 평균화되어 평균 FA 이미지로 만들어졌고 이후 백질에 존재하는 FA 지도에서 가장 값이 높은 부위로 얇게 만들어져 평균적 FA 스켈레톤(mean FA skeleton)으로 만들어졌다. 주요 섬유 다발(major fiber bundle)을 얻기 위하여 FA 값이 0.2 이상인 스켈레톤을 얻도록 하였다.

Johns Hopkins University DTI 기반 확률적 뇌섬유지도(DTI-based probabilistic tractography atlas)²⁰⁾를 평균 FA 이미지에 곱한 후 뇌활(fornix)과 분계섬유줄(stria terminalis)을 관심 영역(region of interest, ROI)으로 추출하여 마스크로 만들고 관심 영역의 FA 값을 얻었다. 관심 영역은 Johns Hopkins University 지도에 근거하여 나누었고 각각 뇌활체(fornix body)/뇌활기둥(fornix column), 왼쪽 뇌활크레스(fornix cres)/분계섬유줄, 그리고 오른쪽 뇌활크레스/분계섬유 3가지의 ROI로 분류하였다(그림 1).

통계 분석

본 연구에서는 초발 조현병과 만성 조현병, 그리고 건강 대조군의 사회 인구학적 특성을 비교하기 위하여 일원배치분산 분석(one way ANOVA) 혹은 범주형 변수인 경우 카이제곱

검정(χ^2 -test)을 사용하여 비교하였다. 관심 영역에서 세 군간의 FA 비교 또한 일원배치분산분석을 이용하였다. 사후분석은 Tukey 분석을 이용하였다. 상관 분석은 Pearson 상관 분석을 이용하였다. 모든 분석에서 통계적 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다. 통계 프로그램은 Statistical Package for the Social Sciences 23.0(IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

결 과

대상자의 사회인구학적 특성

표 1에 초발 조현병, 만성 조현병, 그리고 건강 대조군의 사회인구학적 특성이 기술되어 있다. 세 군 사이 성별, 연령, 교육 기간 사이 통계적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 초발 조현병과 만성 조현병 사이 이환 기간에는 유의한 차이가 있었으며($p < 0.001$) 연구 개시 시점에 약물 복용력으로 파악하였으며 약물 복용 후부터 MRI 촬영일까지의 약물 복용 기간, 클로르프로마진 등가 용량,²¹⁾²²⁾ SAPS 총점, SANS

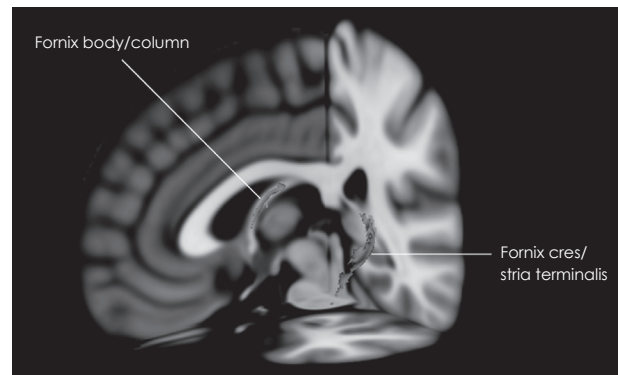


Fig. 1. Region of Interests ; fornix body and column, fornix cres and stria terminalis. Left right orientation is according to the radiological convention.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of FESZ, CS, and HC subjects

	FESZ (n = 44)	CS (n = 39)	HC (n = 20)	F/ χ^2 /t	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD		
Gender, male/female (n)	15/29	14/25	9/11	0.73	0.69
Age at scan (years)	38.0 \pm 9.3	40.1 \pm 11.3	37.7 \pm 11.4	0.55	0.58
Years of education (years)	12.9 \pm 3.1	13.3 \pm 2.1	14.1 \pm 2.3	1.11	0.34
Duration of illness (years)	0.50 \pm 0.51	13.3 \pm 9.03		-8.83	< 0.001
Duration of medication (days)	16.0 \pm 43.3	147 \pm 509		-1.60	0.12
Chlorpromazine equivalent dose (mg/day) ^{21) 22)}	457 \pm 199	438 \pm 275		0.36	0.72
SAPS total score at baseline	67.9 \pm 21.2	72.0 \pm 28.0		-0.63	0.53
SANS total score at baseline	61.7 \pm 23.8	65.8 \pm 30.6		-0.58	0.57
SANS subscale at baseline attention	8.53 \pm 3.03	9.12 \pm 3.41		-0.70	0.49
SANS subscale at baseline apathy	10.56 \pm 4.95	11.50 \pm 3.41		-0.70	0.49

FESZ : first-episode schizophrenia, CS : chronic schizophrenia, HC : healthy control, SD : standard deviation, SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms

총점에서 두 군 간 유의미한 차이가 없었다(표 1).

초발 조현병, 만성 조현병, 건강 대조군 사이 뇌활(fornix)과 분계섬유줄(stria terminalis)의 단편적 비등방성(FA) 값의 비교

뇌활체(fornix body)/뇌활기둥(fornix column)의 FA 값은 세 군 간 유의한 차이가 없었다. 그러나 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값에서 일원배치분산분석상 유의한 차이가 관찰되었다($F = 4.565, p = 0.013$). 이 차이는 Bonferroni 교정(3 ROIs, $p < 0.05/3 = 0.017$)을 적용하여도 통계적으로 유의하였다. 사후 Tukey 분석상 건강 대조군에 비해 만성 조현병의 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값이 유의하게 작았으며($p = 0.034$) 초발 조현병에 비해 만성 조현병의 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값이 유의하게 작았다($p = 0.032$)(그림 2). 그러나, 초발 조현병과 건강 대조군 간의 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값의 차이는 없었다.

조현병 환자군에서 FA 값과 SAPS, SANS와의 상관관계

초발 조현병에서 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값과 SAPS 양성 사고 형태 장애(positive formal thought dis-

order) 사이 유의한 양의 상관관계가 관찰되었다($r = 0.368, p = 0.032$). 또한 SANS 주의(attention) 점수도 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값과 양의 상관관계가 관찰되었다($r = 0.353, p = 0.040$).

만성 조현병에서는 오른쪽 뇌궁크레스/분계섬유줄 부위의 FA 값과 SANS 주의 점수 사이, SANS 무감동(apathy) 점수

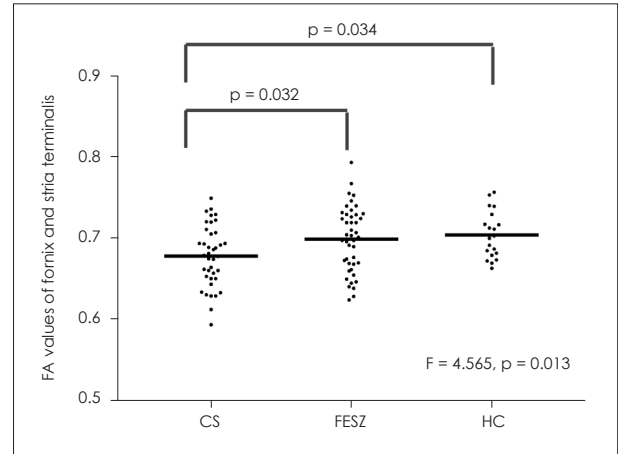


Fig. 2. Comparison of FA values at fornix cres/stria terminalis among CS, FESZ, and HCs. CS : chronic schizophrenia, FESZ : first-episode schizophrenia, HC : healthy control, FA : fractional anisotropy.

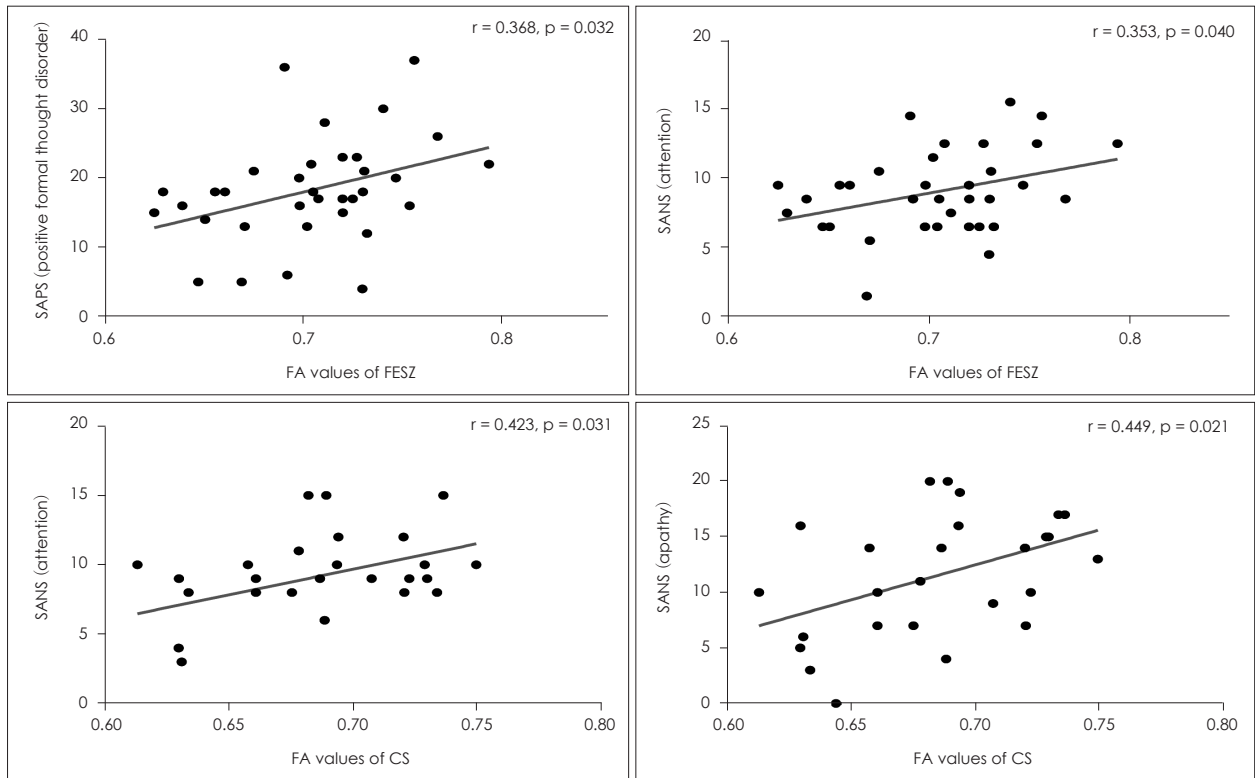


Fig. 3. Correlation between FA values at fornix cres/stria terminalis of FESZ, CS, and SAPS, SANS scale. SAPS : Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SANS : Scale for the Assessment of Negative Symptoms, FA : fractional anisotropy, FESZ : first-episode schizophrenia, CS : chronic schizophrenia.

각각에서 유의한 양의 상관관계가 관찰되었다($r = 0.423, p = 0.031, r = 0.449, p = 0.021$)(그림 3). 상기 상관관계 분석은 가설 없는 탐색적 상관관계 분석으로 다중 분석 교정(multiple test correction)은 시행하지 않았다. 다중 분석 교정을 시행할 경우는 유의성이 유지되는 상관관계는 없었다.

고찰

본 연구에서는 초발 조현병과 만성 조현병, 그리고 건강 대조군 사이의 뇌활과 분계섬유줄의 백질 완결성(integrity)을 비교한 최초의 연구이다. 만성 조현병군이 초발 조현병군과 건강 대조군보다 오른쪽 뇌활크레스/분계섬유줄에서의 FA 값이 유의하게 작았으며 초발과 만성 조현병에서 이 FA 값은 양성 음성 증상들과도 유의한 상관관계가 있었다.

Fitzsimmons 등⁸⁾은 간소화 트랙토그래피(streamline-tractography)를 이용하여 36명의 남성 만성 조현병 환자를 대상으로 뇌활에서의 FA 값을 측정하였을 때 정상 대조군에 비해 유의하게 감소되어 있음이 관찰되었다. 그러나 Zahajsky 등⁷⁾의 연구에서 뇌활의 용적을 측정하였는데 건강 대조군에 비해 유의한 차이는 없었다.

Luck 등⁹⁾은 32명의 초발 조현병 환자를 대상으로 20명의 건강 대조군과 뇌활에서의 단편적 비등방성 값의 차이를 간소화 트랙토그래피를 통해 예측하였다. 분석 결과 건강 대조군에 비해 초발 조현병 환자들의 뇌활에서의 FA 값이 유의하게 감소되어 있음을 보고하였다.⁹⁾ 또한 Fitzsimmons 등¹⁰⁾이 수행한 21명의 초발 조현병 환자군을 대상으로 한 연구에서도 간소화 트랙토그래피를 통해 22명의 건강 대조군과 비교하였을 때 FA 값이 뇌활에서 유의하게 작았다.

본 연구의 결과는 만성 조현병 환자의 뇌활에서 FA 값이 감소되어 있다는 점에서 상기 연구 결과와 일치하나 초발 조현병 환자에서는 뇌활에서 FA 값이 건강 대조군과 유의한 차이가 없었으므로 Luck 등,⁹⁾ Fitzsimmons 등⁸⁾의 연구 결과는 일치하지 않는다. 일치하지 않는 이유는 여러 가지로 설명할 수 있다. 첫 번째, 본 연구는 Johns Hopkins University Atlas를 이용하여 TBSS로 분석한 결과이며 Luck 등⁹⁾과 Fitzsimmons 등⁸⁾은 관심 영역을 정하여 수기로 직접 정확하게 그림을 그린(manual delineation) 간소화 트랙토그래피를 이용하였다는 점이 방법론적으로 다르다. 두 번째, 본 연구에서는 관심 영역이 뇌활크레스/분계섬유줄인 곳에서 정상 대조군에 비해 유의한 차이를 보인 반면 그들의 연구는 fornix 전체를 대상으로 FA 값을 비교하였기 때문에 차이가 있을 수 있다. 세 번째, 그들의 초발 조현병의 정의는 첫 입원으로 본 연구의 초발 조현병 정의가 다를 수 있다. 네 번째, 약물 용량과

종류의 차이가 결과에 차이를 가져올 가능성이 있다.

그러나 만성 조현병에서는 뇌활크레스/분계섬유줄의 FA 값이 떨어져 있다는 점은 일관되게 발견된다는 점에서 뇌활과 분계섬유줄이 조현병의 신경퇴행가설에 일부 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다. 뇌활이 변연계에서 해마로부터 중격으로 연결하는 역할을 하고 분계섬유줄은 편도로부터 중격을 연결하는 역할을 하기 때문에 떨어진 연결성은 변연계에 이상을 가져올 가능성이 높고 이 이상이 증상과 연관되어 있을 가능성 또한 높을 것으로 추정된다.

본 연구에서는 뇌활크레스/분계섬유줄의 FA 값은 그림 3에서 보인 바와 같이 초발 조현병에서 양성 증상 중 양성 사고 형태 장애와 상관관계가 있었으며 음성 증상 중 집중력과 상관관계가 있었다. 또한 만성 조현병에서는 음성 증상 중 집중력과 무감동과 상관관계를 보였다. 그러나 Fitzsimmons 등⁸⁾의 만성 조현병 연구에서는 환자의 증상보다는 인지 기능, 즉 시각, 언어 기억, 회상, 인식(recognition) 등과 뇌활의 FA 값이 유의한 상관관계를 보였고, 초발 조현병의 뇌활을 연구한 두 연구에서는 FA 값과 유의한 상관관계를 보이는 증상은 없었다. 이 불일치는 상기 기술한 비슷한 이유로 상관관계 결과가 다르게 나타난 것으로 생각된다.

특이한 것은 역설적으로 예상과 다르게 조현병 그룹 안에서 뇌활크레스/분계섬유줄의 FA 값이 높을수록 증상의 심각도가 더 높았다는 것이다. 이는 다음과 같이 설명할 수 있는데 조현병 환자의 억제성 Gamma-AminoButyric Acid 시스템의 붕괴가 백질 부위에서 과활성과 축삭-재수초화(axonal remyelination)를 유발했을 가능성이 높다.²³⁾ 두 번째는 증가된 백질 연결성으로 인해 과도한 도파민 상태(hyperdopaminergic)가 신경 활성 상태를 과도하게 유발했을 가능성도 있다.²⁴⁾ 이러한 이유로 전술한 역설적인 상관관계는 다른 조현병 연구에서도 흔히 않게 나타나는 현상이기도 하다.²⁵⁾

분계섬유줄을 주된 결과로 연구한 논문은 문헌상 발견되지 않으나 분계섬유줄 또한 조현병에서 역할을 하는 것으로 보고되고²⁶⁾ 있기 때문에 이에 대한 연구가 지속적으로 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 약물을 사용한 시점에서 뇌 영상을 얻었기 때문에 약물이 DTI에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 두 번째, 종단적 연구가 아니기 때문에 만성 조현병과 초발 조현병의 비교는 자연적 진행이라고 볼 수 없다. 따라서 향후 종단적 연구가 필요할 것으로 생각된다. 세 번째, Johns Hopkins University Atlas를 이용하여 뇌활과 분계섬유줄의 FA 값을 얻었으므로 최우선 방법인 manual delineation보다는 정확하지 않을 수 있다.

결론적으로 만성 조현병과 비교하여 초발 조현병과 건강 대

조근의 오른쪽 뇌활크레스/분계섬유줄에서의 FA 값이 유의하게 컸으며 초발과 만성 조현병에서 이 FA 값은 양성 음성 증상들과도 유의한 상관관계가 있었다. 본 연구 결과는 뇌활크레스/분계섬유줄의 연결성이 조현병의 병태생리에 기여할 수 있음을 시사한다. 종단적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병·백질·뇌활·중격핵.

Acknowledgments

This work was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number : H114C2750).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Heckers S. Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 2001;11:520-528.
- 2) Barger N, Hanson KL, Teffer K, Schenker-Ahmed NM, Semendeferi K. Evidence for evolutionary specialization in human limbic structures. *Front Hum Neurosci* 2014;8:277.
- 3) Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R. Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:784-791.
- 4) Jeste DV, Lohr JB. Hippocampal pathologic findings in schizophrenia. A morphometric study. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1019-1024.
- 5) McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, et al. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:1099-1119.
- 6) Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:433-440.
- 7) Zahajszky J, Dickey CC, McCarley RW, Fischer IA, Nestor P, Kikinis R, et al. A quantitative MR measure of the fornix in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;47:87-97.
- 8) 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.
- 9) Luck D, Malla AK, Joobar R, Lepage M. Disrupted integrity of the fornix in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;119:61-64.
- 10) Fitzsimmons J, Hamoda HM, Swisher T, Terry D, Rosenberger G, Seidman LJ, et al. Diffusion tensor imaging study of the fornix in first episode schizophrenia and in healthy controls. *Schizophr Res* 2014;156:157-160.
- 11) Ellison-Wright I, Bullmore E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:3-10.
- 12) Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, Kochunov P, Agartz I, Alloza C, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry* 2018;23:1261-1269.
- 13) Lieberman JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry* 1999;46:729-739.
- 14) First MB, Gibbon M. The structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I) and the structured clinical interview for DSM-IV axis II disorders (SCID-II). In: Hilsenroth MJ, Segal DL, editors. *Comprehensive Handbook of Psychological Assessment, Volume 2: Personality Assessment*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons;2004. p.134-143.
- 15) Breitborde NJ, Srihari VH, Woods SW. Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:259-265.
- 16) Minas IH, Stuart GW, Klimidis S, Jackson HJ, Singh BS, Copolov DL. Positive and negative symptoms in the psychoses: multidimensional scaling of SAPS and SANS items. *Schizophr Res* 1992;8:143-156.
- 17) Andreasen NC. The scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;(7):49-58.
- 18) Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487-1505.
- 19) Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-S219.
- 20) Mori S, Aggarwal M. In vivo magnetic resonance imaging of the human limbic white matter. *Front Aging Neurosci* 2014;6:321.
- 21) Herz MI, Liberman RP, McGlashan TH, Lieberman JA, Wyatt RJ, Marder SR, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154:1-63.
- 22) Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64:663-667.
- 23) Filippi M, Canu E, Gasparotti R, Agosta F, Valsecchi P, Lodoli G, et al. Patterns of brain structural changes in first-contact, antipsychotic drug-naive patients with schizophrenia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:30-37.
- 24) Koch K, Wagner G, Dahnke R, Schachtzabel C, Schultz C, Roebel M, et al. Disrupted white matter integrity of corticopontine-cerebellar circuitry in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010;260:419-426.
- 25) Lee SH, Kubicki M, Asami T, Seidman LJ, Goldstein JM, Mesholam-Gately RI, et al. Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: a Diffusion Tensor Imaging (DTI) study. *Schizophr Res* 2013;143:231-238.
- 26) Farley IJ, Price KS, McCullough E, Deck JH, Hordynski W, Hornykiewicz O. Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia: above-normal levels in limbic forebrain. *Science* 1978;200:456-458.