

초발 정신병 환자에서 기저핵 구조물 부피의 패턴분석

서울대학교 의과대학 의학과학교실,¹ 신경정신의학교실,² 서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과³
민세리¹ · 이태영² · 곽유빈³ · 권준수^{1,2,3}

Pattern Analysis of Volume of Basal Ganglia Structures in Patients with First-Episode Psychosis

Sally Min,¹ Tae Young Lee, MD,² Yoobin Kwak, BS,³ Jun Soo Kwon, MD^{1,2,3}

¹Departments of Medicine, ²Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Brain & Cognitive Sciences, Seoul National University College of Natural Science, Seoul, Korea

Objectives Dopamine dysregulation has been regarded as one of the core pathologies in patients with schizophrenia. Since dopamine synthesis capacity has found to be inconsistent in patients with schizophrenia, current classification of patients based on clinical symptoms cannot reflect the neurochemical heterogeneity of the disease. Here we performed new subtyping of patients with first-episode psychosis (FEP) through biotype-based cluster analysis. We specifically suggested basal ganglia structural changes as a biotype, which deeply involves in the dopaminergic circuit.

Methods Forty FEP and 40 demographically matched healthy participants underwent 3T T1 MRI. Whole brain parcellation was conducted, and volumes of total 6 regions of basal ganglia have been extracted as features for cluster analysis. We used K-means clustering, and external validation was conducted with Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Results K-means clustering divided 40 FEP subjects into 2 clusters. Cluster 1 (n = 25) showed substantial volume decrease in 4 regions of basal ganglia compared to Cluster 2 (n = 15). Cluster 1 showed higher positive scales of PANSS compared with Cluster 2 (F = 2.333, p = 0.025). Compared to healthy controls, Cluster 1 showed smaller volumes in 4 regions, whereas Cluster 2 showed larger volumes in 3 regions.

Conclusions Two subgroups have been found by cluster analysis, which showed a distinct difference in volume patterns of basal ganglia structures and positive symptom severity. The result possibly reflects the neurobiological heterogeneity of schizophrenia. Thus, the current study supports the importance of paradigm shift toward biotype-based diagnosis, instead of phenotype, for future precision psychiatry.

Key Words Biotype · First-episode psychosis · Schizophrenia · Basal ganglia · Clustering.

Received: March 13, 2018 / Revised: April 12, 2018 / Accepted: May 9, 2018

Address for correspondence: Tae Young Lee, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2450, Fax: +82-2-747-9063, E-mail: kwonjs@snu.ac.kr

서론

조현병은 사람의 사고, 인지, 감정의 왜곡을 특징으로 하는 정신질환으로, 이로 인한 사회적 경제적 소모가 큰 질환이다.¹⁾ 조현병은 크게 양성 증상, 음성 증상, 및 인지기능 등의 결함을 보이는데, 이러한 증상을 일으키는 병태생리학적 기전으로 도파민 가설이 전통적으로 제시되어 왔다.²⁾ 선조체(striatum)의 도파민 과다는 망상 및 환각 등의 전형적 양성 증상을 일으키는 신경화학적 기전으로써 일찍이 제시된 바 있으며, 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET)과 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)을 이용한 연구에 따르면, 조현병의 양성 증상에서 임상적 효과를 보였던 항정신병약물이 선조체의 D₂ 및 D₃ 도파민 수용체를 차단하는 것으로 밝혀졌다.³⁻⁵⁾ 반면 무욕(avolition), 무관심(apathy) 및 무언증(alogia) 등의 음성 증상의 경우 중간뇌겉질경로(mesocortical circuit)의 도

파민 수용체를 차단하는 것으로 밝혀졌다.³⁻⁵⁾ 반면 무욕(avolition), 무관심(apathy) 및 무언증(alogia) 등의 음성 증상의 경우 중간뇌겉질경로(mesocortical circuit)의 도

파민 결핍이 관련 있다고 알려져 있으며, 도파민 및 세로토닌 등의 수용체에 동시에 작용하는 비전형 항정신병약물이 효과가 있는 것으로 알려져 있다.⁶⁷⁾ 하지만 치료-저항성(treatment-resistant) 조현병 환자의 선조체 도파민 수치를 측정할 결과, 정상인과 비교하여 유의한 차이가 없음이 밝혀진 바 있다.⁸⁾ 이러한 결과는 조현병이 단순히 도파민 이상과 같은 하나의 병리기전으로 설명될 수 없는 이질적인 증후군이라는 최근 연구의 가설을 지지한다.⁹⁾¹⁰⁾ 임상적 표현형(phenotype)을 기반으로 한 지금의 환자 분류체계는 조현병의 다양한 병태생리학적 특성을 반영하는 데 한계가 있으며, 이는 질병의 예후 및 치료반응 예측의 어려움과 밀접한 관련이 있다.¹¹⁻¹³⁾ 따라서 조현병의 생물학적 기전에 바탕을 둔 진단체계의 확립은 조현병의 진단 및 치료에 큰 도움이 될 것이다.

전통적 도파민 가설에 더하여, 선조체의 도파민 경로 과활성화가 비정상적 현저성(aberrant salience)을 일으킴으로써 양성 증상을 일으킨다는 가설이 주목받고 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 특히, 선조체의 도파민 분비의 정도가 정신증 고위험군에서 추후 발병하는 군과 그렇지 않은 군에서 뚜렷한 차이가 나는 점, 일시적인 환청을 경험하는 조현병 진단을 받지 않은 일반인에서 선조체의 도파민 분비가 증가하는 점, 그리고 발병한 조현병 환자에서 항정신병약물에 치료반응이 좋은 군과 좋지 않은 군에서 뚜렷한 차이가 나는 점 등은 실제 선조체의 특성이 조현병의 진단 및 치료반응에 밀접한 관련이 있음을 시사한다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 조현병 환자에서 선조체 부피 변화를 관찰한 결과에 있어, 초발 정신병과 임상적 고위험 환자군에서 선조체 중 미상핵(caudate nucleus)의 부피감소가 보고되었으나, 다른 연구에서는 미상핵의 부피증가 또한 보고되었다.²⁰⁻²³⁾ 한편, 선조체 중 피각(putamen)을 관찰한 최근의 연구는, 임상적 고위험군에서 정상인에 비하여 피각의 부피감소가 보고된 바가 있다.²⁴⁾ 한편, 선조체의 용적은 항정신병약물의 복용에 많은 영향을 받는다고 알려져 있으며, 장기간 항정신병약물을 복용한 조현병 환자에서 기저핵의 용적 감소, 피각의 용적 증가가 관찰된다.²⁵⁻²⁷⁾ 이렇듯 조현병에서 선조체의 부피 변화에 관한 많은 선행연구가 존재함에도 결과의 일관성이 부족한 상태이며, 이러한 결과는 조현병의 이질성에 선조체의 용적의 다양성이 큰 역할을 하고 있음을 생각해 볼 수 있다. 따라서 도파민의 작용에서 중요한 역할을 하는 선조체를 중심으로 아집단을 구분하여 이들의 임상적 특성을 살펴보는 것은 조현병의 병태생리를 기반으로 보다 정확한 임상적 접근에 큰 기여를 할 수 있을 것이다.

본 연구의 목표는 비교적 항정신병약물의 영향을 적게 받은 초발 정신병(first-episode psychosis) 환자군의 기저핵(basal ganglia) 구조물의 용적 패턴을 중심으로 이질적인 집단이라

고 알려진 조현병의 아집단을 구분하고 그 특성을 살펴보는 것이다. 본 연구에서 저자들은 조현병 환자들은 기저핵의 용적 패턴이 뚜렷이 구분되는 아집단으로 구분될 수 있으며 이러한 용적 패턴에 따라 서로 다른 임상적 특징을 보일 것이라는 가설을 증명해 보고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구에서는 본원 정신건강의학과 외래를 방문한 조현병 환자들 가운데 본 연구에 참여할 것을 동의한 40명의 초발 정신병 환자와 환자군과 연령 및 나이에서 유의한 차이가 나지 않는 정상대조군 40명을 대상 중 내과적, 신경과적 질환이 없으며 약물 의존 및 정신지체가 없는 이들을 대상으로 하였다. 초발 정신증의 정의는 발병 이전에 정신과적 치료를 받은 적 없으며 발병으로부터 연구 참여 시까지 1년이 경과하지 않은 조현병 환자로 하였다.²⁸⁾ 환자군의 임상진단은 정신과 전문의가 제1축 구조화된 임상적 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis-I)을 통하여 최종진단 하였다.²⁹⁾ 모든 피험자에서 인구학적 및 임상적 자료가 수집되었다. 환자군의 임상적 증상은 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)에서 양성 증상, 음성 증상 및 일반 정신병리 증상을 평가하였다.³⁰⁾ 또한 항정신병약물의 영향을 공변량으로 통제하기 위하여 환자군의 항정신병약물 정보와 복용량을 추가적으로 수집하였다. 모든 피험자들에게 본 연구의 취지를 설명한 서면 동의서를 받았으며 본 연구는 본 기관의 임상윤리위원회의 승인을 얻어 진행되었다(IRB No. 1711-115-901).

MRI

3T MRI 영상의 촬영이 모든 피험자들에게 수행되었으며, 이를 통해 고해상도 T1 강조영상을 획득하였다. T1 영상은 FreeSurfer 소프트웨어 v5.3.0 개발 버전(<http://freesurfer.net>)을 통해 전체 뇌 구조물이 자동 분획(automated parcellation)되었고, 이에 따른 피질하부의 구조적 분석(subcortical structural analysis)이 수행되었다. 출력 자료는 FreeSurfer 프로그램의 자동 분획 과정에서 발생할 수 있는 오차를 최소화하기 위하여 연구자가 원본 자료를 확인하여 이상유무를 판단하고 수동 편집을 통하여 오차를 최소화하였다. 그 결과 최종 자료로부터 각 피험자의 기저핵 6개의 하부 영역[양쪽 미상(caudate), 피각, 담창구(pallidum)]의 용적값과 두개골 내부 용적값을 추출하였다.

통계 분석

K 평균 클러스터링(K-means clustering)은 FreeSurfer로부터 산출된 기저핵의 6개 구조물의 용적값을 변수로 하여 수행되었다. 실루엣 지표는 클러스터 내의 일관성 및 클러스터 간의 차별성으로 정의되기 때문에, 이를 최대로 하는 k 값을 정하여 클러스터 수를 최적화하였다. 이때, k = 2~6의 범위에서 평균 실루엣 값(average Silhouette index)을 최대로 하는 k 값을 파이썬 프로그램을 통하여 분석하였으며 클러스터 수를 최적화하였다. 클러스터링 결과 나뉘어진 두 환자군과 정상대조군 사이에서 인구학적 데이터(연령, 성별, 교육연수 및 손잡이)는 카이제곱 검정을 사용하여 분석하였으며, PANSS의 양성, 음성 및 일반 점수 그리고 기저핵 구조물의 용적 비교에 중다공분산분석(MANCOVA)을 실시하였다. 이때 기저핵 구조물의 부피값을 종속변수로, 환자군을 독립변수로 하였으며 성별, 두개골 내부 부피 및 항정신병약물 복용량(olanzapine equivalent dose)을 공변량으로 포함하였다.³¹⁾ 또한, 환자군의 기저핵 구조물의 용적이 정신병리에 미치는 영향을 살펴보기 위하여 피어슨 상관분석을 실시하였다. 모든 통계적 분석은 Stata v14(Statacorp, College Station, TX, USA)을 통하여 실시하였으며 p < 0.05인 경우에만 유의한 결과로 판단하였다.

결 과

피험자의 특성

연구에 참여한 피험자들의 인구학적 및 임상적 특징을 표

1에 정리하였다. 환자군과 정상인 사이에 인구학적 변인에 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 환자군을 실루엣 방법을 이용하여 하위집단으로 구분한 결과 k = 2인 경우에 평균 실루엣 값이 0.408로 최대값을 보였으며, 이는 elbow method를 사용한 추가 분석에서도 동일하게 확인되었다. 클러스터 1은 25명(62.5%)의 환자를 포함했으며, 클러스터 2는 15명(37.5%)의 환자를 포함하였다. 환자군을 클러스터로 구분한 아집단을 비교한 결과 두 집단 사이 성별에서 유의미한 차이를 보였다($\chi^2 = 11.870, p = 0.001$). 또한, 두 환자군 사이에 임상적 증상을 분석해 본 결과 클러스터 1이 클러스터 2에 비해 유의미하게 더 높은 PANSS의 양성 점수를 보였다($t = 2.333, p = 0.03$). 이외 유병 기간 및 연구 참여 시 복용한 항정신병약물의 올란자핀 등가용량의 평균에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

기저핵의 용적

중다공분산분석을 통하여 피험자들의 기저핵 내 6개 구조물 각각의 부피 패턴을 비교했으며, 성별, 두개골 내부 부피 및 항정신 약물 복용량을 공변량으로 포함하였다(표 1). 분석 결과 초발 정신증 환자군은 정상대조군에 비하여 왼쪽 피각 용적이 유의하게 작았으며($\beta = -411.4, 95\% \text{ confidence interval(이하 CI) } = -771.1 \sim -51.7, p = 0.026$), 오른쪽 피각은 작은 경향성을 보였다($\beta = -276.2, 95\% \text{ CI } = -577.2 \sim 24.8, p = 0.072$). 초발 정신증 환자군을 두 개의 클러스터로 구분하여 정상대조군과 비교한 결과 클러스터 1은 정상인에 비하여 왼쪽 피각($\beta = -607.7, 95\% \text{ CI } = -989.1 \sim -226.8, p = 0.002$), 오

Table 1. Demographic and clinical characteristics for subgroups of patients with FEP

Variable	FEP (n = 40)	FEP cluster 1 (n = 25)	FEP cluster 2 (n = 15)	Healthy controls (n = 36)	Statistical analysis*	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	t [†] , chi2	p
Age	22.7 (4.9)	21.8 (5.3)	24.7 (5.9)	22.5 (4.0)	1.68	0.194
Female (n, %)	22 (55)	19 (76)	3 (20)	18 (50)	0.19	0.663
Right handedness (n, %)	35 (87.5)	21 (84)	14 (93)	35 (97)	2.46	0.117
Illness of duration (y)	0.7 (0.3)	0.7 (0.2)	0.8 (0.3)		0.93	0.36
Olanzapine equivalent dose (mg)	5.2 (4.3)	4.3 (4.3)	6.7 (3.9)		1.74	0.088
Positive and Negative Syndrome Scale						
Positive symptom score		17.7 (4.6)	14.1 (4.8)		2.333	0.03
Negative symptom score		17.4 (4.3)	17.7 (7.6)		-0.122	0.904
General psychopathology		36.5 (6.4)	32.1 (8.4)		1.88	0.068
Caudate L	3930.9 (539.8)	3629.8 (352.6)	4432.7 (408.9)	3904.9 (622.4)	0.11	0.916
Caudate R	3667.4 (496.2)	3383.5 (290.1)	4140.8 (397.1)	3704.1 (598.2)	-0.78	0.439
Putamen L	5464.4 (691.9)	5071.4 (526.7)	6119.6 (350)	5813.0 (742.5)	-2.28	0.026
Putamen R	5363.3 (650.5)	5019.9 (482.5)	5935.8 (466.9)	5560.5 (673.0)	-1.83	0.071
Pallidum L	1411.4 (247.8)	1324.7 (215.2)	1556.1 (236.6)	1478.4 (289.2)	-1.66	0.101
Pallidum R	1530.4 (360.1)	1441.7 (409.3)	1678.3 (191.2)	1430.7 (216.1)	-0.71	0.482

* : FEP vs. healthy controls, † : MANCOVA with sex, total intracranial volume, and baseline medication dose as covariates. FEP : first-episode psychosis, L : left, R : right

른쪽 피각($\beta = -352.8$, 95% CI = $-682.7 \sim -22.9$, $p = 0.036$)에서 유의하게 작은 용적을 보였다. 클러스터 2와 정상인 사이 기저핵 구조물의 용적에서는 유의한 차이가 보이지 않았다. 환자군들 사이의 기저핵 내 구조물의 용적을 비교한 결과 클러스터 1은 클러스터 2와 비교하면 왼쪽 피각($\beta = -640.7$, 95% CI = $-1153.0 \sim -128.4$, $p = 0.015$) 용적이 유의하게 작았다. 클러스터 1과 2 사이에 유의한 차이를 보인 왼쪽 피각의 용적과 정신병리와와의 관련성을 살펴보기 위하여 피어슨 상관분석을 실시한 결과, 환자군의 왼쪽 피각의 용적과 PANSS 양성 점수 사이 음의 상관관계의 경향성이 관찰되었다($r = -0.303$, $p = 0.057$).

고 찰

본 연구는 조현병 환자들의 선조체의 미상, 피각, 담창구의 용적을 이용하여 환자군을 서로 다른 아형으로 분류하고 이들의 임상적 특징을 살펴본 최초의 연구이다. 저자들은 초발 정신병 환자군을 대상으로 기저핵의 분할된 용적을 이용하여 K-평균 클러스터링으로 환자군을 아분류하고 이들의 특성을 살펴보았다. 연구결과 초발 정신병 환자군은 기저핵 용적을 기준으로 뚜렷히 구분되는 두 개의 집단으로 재분류되었으며 왼쪽 피각의 용적에서 유의한 차이를 보였다. 또한, 환자군의 왼쪽 피각의 용적이 줄어들수록 PANSS 양성 증상이 심각해지는 경향성을 보였다.

본 연구에서 저자들은 클러스터링 모델을 이용하여 기저핵 부피 패턴을 기준으로 한 조현병이 서로 다른 패턴의 기저핵 용적 패턴을 가진 집단들로 구성되어 있음을 확인하였다. 분석 결과, 클러스터 1은 클러스터 2와 비교하면 왼쪽 피각의 용적이 유의하게 작았으며 동시에 양성 증상 점수도 유의미하게 높았다. 이러한 결과는 배후 선조체(dorsal striatum)의 도파민과 양성 증상 간의 유의한 상관관계를 보고한 선행연구의 결과와 일치하기 때문에, 결과 모델의 유의성을 지지한다고 생각된다.⁶⁾³²⁾ 기저핵의 형태학적 변화와 양성 증상 간의 직접적 상관관계는 조현병 및 정신증의 임상적 고위험군에서도 밝혀진 바 있다.²⁴⁾²⁷⁾

기존 연구에서 대조군과 비교했을 때 장기간의 항정신병약물 사용은 기저핵의 부피감소를 초래하며, 유의한 차이가 없거나 부피증가를 관찰하는 사례의 경우 전형적 항정신병약물의 영향을 통제하지 못한 점을 한계점으로 제시하고 있다.³³⁾³⁴⁾ 실제로 전형적 항정신병약물이 기저핵의 부피를 증가시킨다고 꾸준히 보고되었으며, 이에 반해 비전형적 약물은 전형적 약물의 작용을 완화시킨다는 결과가 보고되었다.³⁵⁻³⁷⁾ 하지만 최근 수행된 체계적 문헌고찰 및 메타연구에서는 전형적 항

정신병약물과 비전형 항정신병약물 사이에 대뇌용적 변화에 유의한 차이가 보이지 않았다.³⁸⁾³⁹⁾ 본 연구에서 초발 정신증 환자군은 정상인에 비하여 왼쪽 피각 용적이 유의하게 작았다. 이는 지속적인 항정신병약물을 사용한 조현병 환자에서 기저핵의 용적 증가가 보인다는 기존의 연구결과와 상반된다.³⁹⁾ 하지만, 항정신병약물을 장기간 복용한 조현병 환자의 기저핵 용적이 작아져 있다는 보고 또한 존재하기 때문에 이에 대한 상관관계는 유병 기간과 질병의 심각도, 항정신병약물에 노출된 기간 그리고 용량 등 여러 요인에 대한 세밀한 평가가 필요할 것이다. 또한 조현병 환자의 기저핵 용적에 미치는 항정신병약물의 영향에 대한 기존 연구들은 아직 숫자가 매우 적고, 대부분 만성 조현병 환자들을 대상으로 하였으며 조현병 환자의 기저핵 용적에 영향을 줄 수 있는 요인들이 통제가 되지 않았기 때문에 아직 본 연구결과를 해석하기에는 충분하지 않은 제한점이 있다.⁴⁰⁾ 특히, 조현병의 유병 기간과 재발은 조현병의 회백질 및 백질 용적의 감소에 밀접한 관련이 있다고 밝혀져 있다.⁴¹⁾ 이에 본 연구에서는, 비전형적 항정신병약물만을 쓴 대상 환자군을 대상으로 분석을 진행하였으며, 동시에 이를 공변량으로 통제하여 기저핵 부피에 대한 약물의 영향을 최소화하였다고 판단하였다. 하지만, 항정신병약물의 사용은 정신병리의 심각도와 밀접한 관련이 있기 때문에 이러한 환자에서 관찰된 용적 변화가 항정신병약물에 의한 것인지 정신병리에 의한 것인지 여전히 판단하기 어렵다. 또한 최소량의 항정신병약물을 사용한 초발 정신병 환자에서도 복용 기간에 따른 선조체 용적의 변화가 관찰되는 것으로 미루어 질병의 진행과 약물의 작용 간의 상호작용을 배제하기 위해 추후 항정신병약물에 노출되지 않은 초발 정신증 환자군 대상으로 한 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 클러스터링 분석 결과, 초발 정신병 환자들은 선조체의 구조물 용적에 따라 2개의 하위집단으로 분류되었으며, 이들 중 선조체 용적이 작은 집단에서 기저핵 구조물의 용적 감소와 양성 증상의 심각도에서 유의한 상관성을 보였다. 이러한 결과는, 조현병이 단일 질환이 아닌 서로 다른 신경생물학적 특성을 가진 이질적 집단이라는 사실을 지지한다. 따라서 앞으로의 정신과의 진단체계가 기존의 표현형(phenotype)이 아닌 바이오타입(biotype) 기반으로 전환이 필요하며 더욱 개인화된 정신의학(personalized psychiatry)으로의 패러다임 전환이 필요할 것이다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 총 40명의 초발 정신증 환자를 대상으로 하였으며 이를 이용하여 하위 분류를 하였기 때문에 통계적 파워가 다소 작다. 추후 더 많은 피험자 수를 대상으로 본 연구결과를 확장할 필요가 있다. 둘째, 본 연구는 항정신병약물을 복용하고 있는 환자군

을 대상으로 하였으며 연구 참여 시 복용하고 있던 항정신병 약물의 용량을 공변량으로 통제를 하였다. 하지만 환자군들마다 항정신병약물의 사용 기간이 다를 수 있으며 사용 기간 동안 노출된 항정신병약물의 용량은 연구 참여 시 복용량과 상이할 수 있는 부분에 대해 통제하지 못하였다. 또한 항정신병약물이 기저핵의 용적에 미치는 영향이 환자마다 상이할 수 있다. 따라서 추후 항정신병약물을 복용하지 않은 초발 정신병 환자를 대상으로 본 연구결과를 검증하는 일이 필요할 것이다. 셋째, 모델의 타당성 평가과정에서 임상적 데이터를 이용한 추후 중단연구가 중요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 바이오타입·초발 정신증·조현병·기저핵·클러스터링.

Acknowledgments

이 논문은 2017년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 뇌원천기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(Grant no. 2017M3C7A1029610).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Wiersma D, Wanderling J, Dragomirecka E, Ganey K, Harrison G, An Der Heiden W, et al. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychol Med* 2000;30:1155-1167.
- 2) Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 1976;133:197-202.
- 3) Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:553-559.
- 4) Baron JC, Martinot JL, Cambon H, Boulenger JP, Poirier MF, Cailhard V, et al. Striatal dopamine receptor occupancy during and following withdrawal from neuroleptic treatment: correlative evaluation by positron emission tomography and plasma prolactin levels. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99:463-472.
- 5) Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Küfferle B, et al. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:220-228.
- 6) Kirschner M, Hager OM, Bischof M, Hartmann MN, Kluge A, Seifritz E, et al. Ventral striatal hypoactivation is associated with apathy but not diminished expression in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2016;41:152-161.
- 7) Möller HJ. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 2003;17:793-823.
- 8) Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, et al. Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [¹⁸F]DOPA PET Study. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:941-950.
- 9) Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31:302-312.
- 10) Dickinson D, Pratt DN, Giangrande EJ, Grunnagle M, Orel J,

- Weinberger DR, et al. Attacking heterogeneity in schizophrenia by deriving clinical subgroups from widely available symptom data. *Schizophr Bull* 2018;44:101-113.
- 11) Ford JM, Morris SE, Hoffman RE, Sommer I, Waters F, McCarthy-Jones S, et al. Studying hallucinations within the NIMH RDoC framework. *Schizophr Bull* 2014;40 Suppl 4:S295-S304.
- 12) Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 2014;171:395-397.
- 13) Javitt DC. Biotypes in psychosis: has the RDoC era arrived? *Am J Psychiatry* 2016;173:313-314.
- 14) Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-562.
- 15) Rolland B, Amad A, Poulet E, Bordet R, Vignaud A, Bation R, et al. Resting-state functional connectivity of the nucleus accumbens in auditory and visual hallucinations in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015;41:291-299.
- 16) Caesar AE, Barch DM. Striatal activity is associated with deficits of cognitive control and aberrant salience for patients with schizophrenia. *Front Hum Neurosci* 2016;9:687.
- 17) Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [¹⁸F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011;168:1311-1317.
- 18) Howes OD, Shotbolt P, Bloomfield M, Daalman K, Demjaha A, Diederer KM, et al. Dopaminergic function in the psychosis spectrum: an [¹⁸F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2013;39:807-814.
- 19) Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012;169:1203-1210.
- 20) Haijma SV, Van Haren N, Cahn W, Koolschijn PC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 2013;39:1129-1138.
- 21) Smieskova R, Marmy J, Schmidt A, Bendfeldt K, Riecher-Rössler A, Walter M, et al. Do subjects at clinical high risk for psychosis differ from those with a genetic high risk?--A systematic review of structural and functional brain abnormalities. *Curr Med Chem* 2013;20:467-481.
- 22) Cuesta MJ, Lecumberri P, Cabada T, Moreno-Izco L, Ribeiro M, López-Iundain JM, et al. Basal ganglia and ventricle volume in first-episode psychosis. A family and clinical study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2017;269:90-96.
- 23) Emsley R, Asmal L, du Plessis S, Chiliza B, Kidd M, Carr J, et al. Dorsal striatal volumes in never-treated patients with first-episode schizophrenia before and during acute treatment. *Schizophr Res* 2015;169:89-94.
- 24) Hong SB, Lee TY, Kwak YB, Kim SN, Kwon JS. Baseline putamen volume as a predictor of positive symptom reduction in patients at clinical high risk for psychosis: a preliminary study. *Schizophr Res* 2015;169:178-185.
- 25) Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM, Borenstein M, Lerner G, Bogerts B, et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1994;151:1430-1436.
- 26) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al.; HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:361-370.
- 27) Glenthøj A, Glenthøj BY, Mackeprang T, Pagsberg AK, Hemmingsen RP, Jernigan TL, et al. Basal ganglia volumes in drug-naive first-episode schizophrenia patients before and after short-term treatment with either a typical or an atypical antipsychotic drug. *Psychiatry Res* 2007;154:199-208.

- 28) **Breitborde NJ, Srihari VH, Woods SW.** Review of the operational definition for first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009; 3:259-265.
- 29) **First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW.** Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Patient Edition. New York, NY: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute;1995.
- 30) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
- 31) **Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessari-ni RJ.** International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-693.
- 32) **Sorg C, Manoliu A, Neufang S, Myers N, Peters H, Schwertthöffer D, et al.** Increased intrinsic brain activity in the striatum reflects symptom dimensions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2013;39:387-395.
- 33) **Shihabuddin L, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Silverman J, New A, Brickman AM, et al.** Striatal size and relative glucose metabolic rate in schizotypal personality disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:877-884.
- 34) **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 neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:145-152.
- 35) **Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, et al.** The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia?--a systematic review. *Curr Pharm Des* 2009;15:2535-2549.
- 36) **Scherk H, Falkai P.** Effects of antipsychotics on brain structure. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:145-150.
- 37) **Garcia GJ, Chagas MH, Silva CH, Machado-de-Sousa JP, Crippa JA, Hallak JE.** Structural and functional neuroimaging findings associated with the use of clozapine in schizophrenia: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:71-79.
- 38) **Ebdrup BH, Nørbak H, Borgwardt S, Glenthøj B.** Volumetric changes in the basal ganglia after antipsychotic monotherapy: a systematic review. *Curr Med Chem* 2013;20:438-447.
- 39) **Huhtaniska S, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Remes J, Murray GK, Veijola J, et al.** Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia-a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2017;32:e2574.
- 40) **Nesvåg R, Bergmann Ø, Rimol LM, Lange EH, Haukvik UK, Hartberg CB, et al.** A 5-year follow-up study of brain cortical and subcortical abnormalities in a schizophrenia cohort. *Schizophr Res* 2012; 142:209-216.
- 41) **Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC.** Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry* 2013;170:609-615.