



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Normal bireylerde paracingulat sulkus morfolojisi ve beyin hacim ilişkisi

Association between paracingulate sulcus and brain volume in normal individuals

Gülhan Ertan

İstanbul Medipol Üniversitesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):268-274

Abstract

Purpose: The aim of this study was to investigate the hemispheric differences of paracingulate sulcus (PCS) length in otherwise, healthy subjects based on age and gender and to demonstrate the association between the PCS length and volumes of the amygdala, thalamus and hippocampus.

Materials and Methods: Forty eight patients (26 F, 22 M; ages 20-40) with non-pathologic cranial MRI's from 3T MRI were included. PCS length was manually measured in both hemispheres. PCS lengths ≥ 40 mm were classified as prominent, those between 20 and 40 mm were classified as short, and those ≤ 20 mm were classified as absent. Volumes of amygdala, thalamus and hippocampus were calculated from 3D T1W sagittal images using the BrainSuite program and compared statistically with PCS length.

Results: No significant differences were found between hemispheres of patients with prominent, short or absent PCS in respect to age or gender. If prominent PCS, amygdala of the right hemisphere was significantly larger and right hippocampus volume was increased. In individuals with short PCS, right hippocampus was smaller.

Conclusion: Absence of PCS length variation with gender and age indicates changes in PCS as a reliable finding in disease. Correlation between PCS length and volumes of amygdala, hippocampus and thalamus in the right hemisphere, can indicate an association between anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex connections and length of the PCS.

Key words: Paracingulate sulcus length, hemispheric asymmetry, thalamus, amygdala, hippocampal volume

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı normal bireylerde paracingulat sulkus (PCS) uzunluğunun, yaş, cinsiyete göre hemisferler arasındaki farklılıklarını ve PCS uzunluğu ile amigdala, talamus ve hipokampus hacimleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 3T manyetik rezonans görüntüleme (MR) cihazında çekilen kranial MR'de patoloji saptanmamış, 20-40 yaşlarında, 48 hasta (26 K, 22 E) çalışmaya alındı. PCS uzunluğu, her iki hemisferde manuel çizildi. PCS uzunluğu 40 mm'den yüksek olanlar belirgin, 20-40 mm arasındakiler kısa, 20 mm'den düşükler yok olarak sınıflandırıldı. Üç grup, hemisferler arasında, yaş ve cinsiyete göre karşılaştırıldı. Amigdala, talamus, hipokampus hacimleri, 3D T1A sagittal görüntülerden BrainSuite yazılımıyla hesaplandı. Hacimler ile PCS uzunlukları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: PCS uzunlukları belirgin, kısa, yok gruplarında hemisferler arasında, cinsiyet ve yaşa bağlı anlamlı fark saptanmadı. Sağ hemisferde PCS belirginlerde, sağ amigdala hacmi anlamlı yüksek; PCS kısalarda, sağ hipokampus hacmi en düşük; PCS-belirginlerde sağ hipokampus hacmi yüksekti.

Sonuç: Normal bireylerde PCS uzunluğunda, hemisferler arasında, cinsiyet ve yaşa bağlı fark görülmemesi, PCS'nin, hastalıklarda değişmesinin güvenilir bir bulgu olduğu sonucuna varılabilir. Sağ hemisferde PCS uzunluğu ile amigdala, hipokampus hacminin korele olması, anterior singulat korteks, medial prefrontal korteks bağlantılarının, PCS uzunluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Paracingulat sulkus uzunluğu, hemisferik asimetri, talamus, amigdala, hipokampal volüm

GİRİŞ

Parasingulat sulkus (PCS), singulat sulkus'un anterior bölümünün dorsalinden paralel olarak uzanan ve medial prefrontal kortekste (MPFC) yer alan, bir sulkustur. PCS, Elliot Smith tarafından 1907 yılında tanımlanmış olmasına rağmen, standart nöroanatomi kitaplarında yer almamaktadır¹. Son yıllarda yapılan çalışmalarla beraber parasingulat sulkus (PCS) morfolojisi bir takım klinik özellikler ile ilişkisi bildirildiği için, oldukça önem kazanmıştır. Bu çalışmaların bazılarında şizofreni hastalarında PCS morfolojisinde, sağlıklı kontrollere göre farklılık bulunmuştur^{2,3}. Garrison ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PCS uzunluğunda azalma ile şizofreni hastalarının halüsinasyon görme riskinde artış olduğu bildirilmiştir⁴. Bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında PCS'de kısalma, bazılarında ise bilateral PCS'nin olmadığı saptanmıştır^{2,5,6}. Normal bireylerde PCS uzunluğunun hemisferler arasında, cinsiyet ve yaşa bağlı değişkenliği ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır.

Normal bireylerde yapılan hacim çalışmalarında, PCS varlığının, anterior singulat korteks (ACC) volümü ile ilişkili olduğu saptanmıştır^{3,7}. ACC ve PCS'nin içinde yerleştiği MPFC, direkt ya da talamus yoluyla amigdala, hipokampus gibi pek çok yapıdan input alır^{8,9}. Şizofreni ve şizofreni hasta yakınları ile yapılan bazı çalışmalarda talamus, hipokampus ve amigdala hacminin azaldığı ile ilgili bulgular mevcuttur^{10,11}. Hipotezimiz normal bireylerde de PCS ile talamus, amigdala ve hipokampus hacmi arasında bir ilişki olabileceğidir. Çalışmamızda, normal bireylerde PCS uzunluğunun, yaş ve cinsiyete göre hemisferler arasındaki farklılıklarını ve PCS uzunluğu ile ACC ve MPFC ile bağlantıları bulunan amigdala, talamus ve hipokampus hacimleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Medipol Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Kliniğinde ağustos 2017 ve ocak 2018 tarihleri arasında 3 Tesla MR cihazında (*Philips Achieva TX, The Netherlands*) çekilen, baş ağrısı şikayetiyle bölümüze başvurmuş 940 hastanın Manyetik rezonans görüntüleri (MRG) retrospektif olarak tarandı. Kraniyal MR incelemede patoloji saptanmamış, sistemik hastalığı bulunmayan, nörolojik ya da psikiyatrik açıdan patoloji saptanmayan ve poliklinikten takip edilen yaşları 20-

40 aralığında, 48 hasta (26 K, 22 E) çalışmaya dahil edildi. Kraniyal MR incelemede herhangi bir patoloji saptanan, sistemik hastalığı bulunan, baş ağrısı dışında nörolojik ya da psikiyatrik semptomu olan 892 hasta çalışma dışı bırakıldı. Etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 245 no'lu 25/04/2018 tarihli onayı ile alındı.

PCS uzunluğu, her iki hemisferde iş istasyonlarında, ortogonal planda, manuel olarak ölçüldü. PCS, literatür ile uyumlu olarak, singulat sulkus (CS) dorsalinde ve CS'a paralel olarak uzanan sulkus olarak tanımlandı. Sulkusun anterior sınırı, ventralinin dorsal anterior / posterior komissural düzlemine (AC-PC düzlemi) dik uzanan hatlarla belirlenen dönme noktası olarak tanımlandı. Sulkusun arka sınırı, CS ' a paralel olarak uzanan, AC-PC düzlemine dik en uzak noktası olarak tanımlandı. PCS uzunluğu 40 mm' den fazla olanlar "belirgin" , 20-40 mm arasındakiler "kısa", 20 mm'den kısa olanlar "yok" olarak 3 grupta sınıflandırıldı¹². Üç grup PCS uzunluklarının, hemisferler arasında, yaş ve cinsiyete göre karşılaştırmaları yapıldı (Resim 1: a-c).

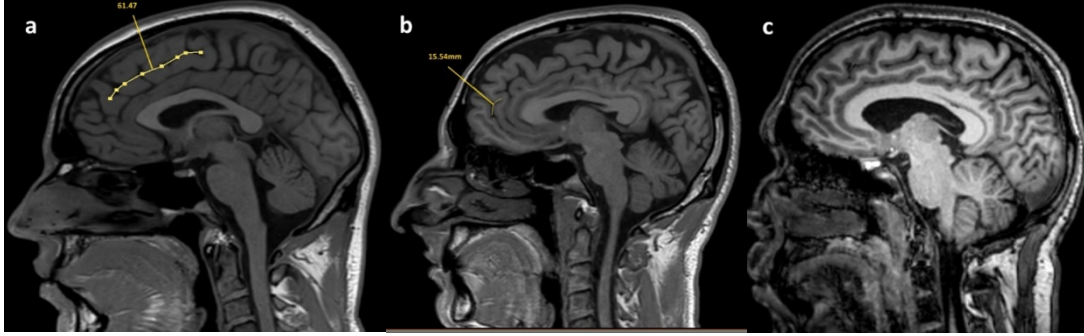
Hacim analizi için 3DT1 A sekansta sagittal düzlem kullanıldı. Alınan görüntü özellikleri; Voksel : = 1 mm x 1 mm x 1 mm; TR = 7.9 ms; TE = 3.7 ms; TFE = 97, Flip açısı = 8°; matris = 228 x 227 piksel; FOV = 250 cm x 250 cm. Toplam görüntüleme süresi 04:33 dakika idi. Beyin analizi için alınan MR görüntüleri *Osirix DICOM* görüntüleme programı ile kontrol edildi. Herhangi bir görüntüleme hatası ya da patoloji mevcudiyeti durumunda görüntü serisi inceleme dışı bırakıldı. Uygun nitelikte olan MR kesitleri ImageJ programı ile yeniden kesildi ve *Analyze* formatında kaydedildi. Elde edilen MR görüntülerinden, *BrainSuite* programı ile beyin segmentasyon ve parselasyonu yapıldı. Amigdala, talamus, hipokampus hacimleri hesaplandı (Resim 2: a-d).

İstatistiksel Analiz

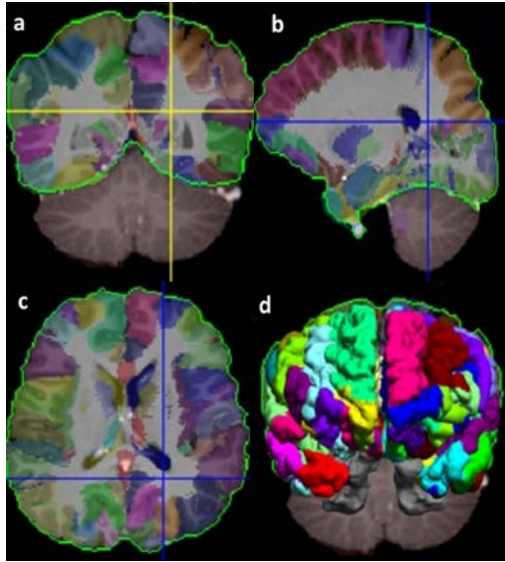
Sürekli değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında, iki grup karşılaştırmaları için Independent Samples t testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırmaları için One-Way ANOVA testi kullanılmıştır. Sağ ve sol bölgelerden alınan PCS ölçümlerin birbiriyle uyumunu incelemek amacıyla McNemar-Bowker testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkiler beklenen değer kuralına bağlı olarak Pearson Chi-Square veya Fisher's Exact

test ile incelenmiştir. Ölçümler arası korelasyon incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket

programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alınmıştır.



Resim 1. Parasingulat sulkusun a) belirgin, b) kısa ve c) yok olarak görüldüğü, ölçüm yapılan 3D Sagittal T1 A kesitler



Resim 2. a-d) BrainSuite programında sırasıyla bitmiş bir beyin analizi.

BULGULAR

Çalışmaya 26 (%54.2) kadın ve 22 (%45.8) erkek olmak üzere toplam 48 kişi alınmıştır. Yaş ortalaması 32.29 ± 5.76 (20-40) şeklindedir. Kadınların yaş ortalaması 31.31 ± 5.79 ve erkeklerin yaş ortalaması 33.45 ± 5.64 olup yaş bakımından gruplar homojendir ($p=0.202$).

Her iki hemisfer için yapılan PCS ölçümleri Tablo 1’de verilmiştir. PCS uzunlukları belirgin, kısa ve yok

şeklinde gruplandırıldığında, sağ ve sol hemisferlere göre yapılan gruplamalar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.719$). “Belirgin” ve “kısa” grupları birleştirilerek, PCS uzunlukları “var” ve “yok” şeklinde gruplandırıldığında, benzer şekilde, sağ ve sol hemisferlere göre yapılan gruplamalar arasında fark saptanmadı ($p=0.701$).

Tablo 1. Her iki hemisferde, kadın ve erkek grubunda PCS ölçümleri

	N(%)	Kadın (n=26)	Erkek (n=22)	P
Sağ-PCS	Belirgin	2 (7.7)	5 (22.7)	0.389
	Kısa	12 (46.2)	8 (36.4)	
	Yok	12 (46.2)	9 (40.9)	
Sol-PCS	Belirgin	4 (15.4)	4 (18.2)	0.335
	Kısa	11 (42.3)	5 (22.7)	
	Yok	11 (42.3)	13 (59.1)	

Bu durum cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hem kadınlar içinde ($p=0.881$) hem de erkekler içinde ($p=0.475$) sağ ve sol hemisferlere göre yapılan gruplamalar birbirine benzer bulundu. Sağ ($p=0.389$) ve sol ($p=0.335$) PCS uzunluklarına göre yapılan gruplamalarda kadınlar ve erkekler arasında farka bakıldığında cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermiyordu. Hem sağ ($p=0.562$) hem de sol ($p=0.409$) PCS uzunluklarına göre yapılan gruplamalar arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.

Amigdala, talamus, hipokampus hacimleri arasında, sağ hemisfer-PCS ve sol hemisfer-PCS gruplamaları karşılaştırılmasında (tablo2-3): Sağ-PCS kısa, belirgin ve yok grupları arasında hacimler açısından, sağ-

amigdala ($p=0.005$) ve sağ-hipokampus ($p=0.029$) ortalamaları arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Sol hemisfer PCS değerleri ile hacim ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 2. Hacimler açısından sağ-parasingulat sulkus (PCS) gruplarının karşılaştırılması

	Sağ-PCS	n	Ortalama mm3	Std.sapma	p değeri
Sağ Amigdala	Belirgin	7	3255.79	445.90	0.005*
	Kısa	20	2688.08	352.35	
	Yok	21	2888.51	375.67	
Sol Amigdala	Belirgin	7	3007.60	526.48	0.333
	Kısa	20	2741.08	385.24	
	Yok	21	2770.31	402.80	
Sağ Talamus	Belirgin	7	6555.25	418.61	0.409
	Kısa	20	6226.29	576.24	
	Yok	21	6299.90	571.01	
Sol Talamus	Belirgin	7	6935.23	511.63	0.586
	Kısa	20	6638.85	732.23	
	Yok	21	6666.66	646.30	
Sağ Hipokampus	Belirgin	7	3740.05	344.97	0.029*
	Kısa	20	3353.24	327.82	
	Yok	21	3557.16	357.17	
Sol Hipokampus	Belirgin	7	3431.76	316.65	0.067
	Kısa	20	3116.05	300.82	
	Yok	21	3190.21	294.03	

*İstatistiksel anlamlı p değeri

Tablo 2. Hacimler açısından sol-parasingulat sulkus (PCS) gruplarının karşılaştırılması

	Sol-PCS	n	Ortalama mm3	Std.sapma	p değeri
Sağ Amigdala	Belirgin	8	2896.11	383.89	0.859
	Kısa	16	2811.96	446.86	
	Yok	24	2877.11	416.92	
Sol Amigdala	Belirgin	8	2766.22	238.97	0.976
	Kısa	16	2789.05	482.58	
	Yok	24	2804.03	427.99	
Sağ Talamus	Belirgin	8	6288.79	521.31	0.906
	Kısa	16	6357.44	599.28	
	Yok	24	6278.38	555.29	
Sol Talamus	Belirgin	8	6693.19	526.69	0.710
	Kısa	16	6802.50	805.84	
	Yok	24	6622.42	611.55	
Sağ Hipokampus	Belirgin	8	3553.62	235.84	0.876
	Kısa	16	3504.87	374.70	
	Yok	24	3476.61	399.90	
Sol Hipokampus	Belirgin	8	3338.18	249.12	0.311
	Kısa	16	3200.89	339.84	
	Yok	24	3142.42	307.15	

Sağ PCS belirgin grupta sağ-amigdala hacmi, diğer iki gruptan da anlamlı şekilde yüksek olup, PCS-kısa ve PCS-yok gruplarının hacimleri birbirine benzer bulunmuştur. Sağ-hipokampus açısından farklılık

sadece PCS-belirgin ve PCS-kısa grupları arasında ortaya çıkmış, PCS-kısa olanlarda hipokampus hacmi en düşük ve PCS-belirgin olanlarda, hipokampus en yüksek hacim değerini göstermiştir.

PCS-yok grubunda ise hacim açısından orta düzeyde olup diğer iki grupta benzer bulunmuştur.

TARTIŞMA

Singulat korteksin anterior bölümünün (ACC), bilişsel ya da yürütücü işlevlerde (motor fonksiyon, duygulanım, hafıza, öğrenme gibi) önemli rol oynadığı düşünülmüştür¹³. Bu lokalizasyonun nöroanatomi özelliklerini inceleyen çalışmalarda, yüksek derecede morfolojik değişkenlik bildirilmiştir. PCS bireylerde belirgin derecede uzun ya da kısa olabildiği gibi hiç bulunmayabilir.

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, Paus ve arkadaşları, PCS'yi yüksek insidanda sol hemisferde saptamıştır¹⁴. Yücel ve arkadaşları ile Wei ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, belirgin-PCS'yi, sol hemisferde daha sık saptamıştır^{12,15}. Bunu sol taraflı asimetri olarak adlandırmışlardır. Wei ve ark. PCS' nin belirgin olması ve varlığını, sol hemisferde sık, yokluğunu ise sağ hemisferde daha sık saptamıştır¹⁵. Ono ve arkadaşları hemisferler arasında asimetri saptamamıştır¹⁶.

Bizim çalışmamızda sağ hemisferde: 7 sulkus belirgin, 20 sulkus kısa, 21 sulkus yoktu. Sol hemisferde: 8 sulkus belirgin, 16 sulkus kısa, 24 sulkus yoktu. PCS uzunluklarının belirgin, kısa ve yok olma durumu, hemisferler arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu. "Belirgin" ve "kısa" grupları birleştirilerek, PCS uzunlukları "var" ve "yok" şeklinde gruplandırıldığında da, sağ ve sol hemisferlere göre yapılan gruplamalar arasında anlamlı fark saptanmadı. PCS'nin cinsiyete bağlı değişkenliğine bakıldığında bazı çalışmalar PCS uzunluğunda cinsiyet bağlı değişiklik bulmamıştır^{15,17}. Yücel ve ark, sol taraflı asimetriyi erkeklerde daha sık saptamıştır¹². Bazı çalışmalarda ise PCS'nin belirgin ya da yok olma durumunu kadınlarda daha sık, PCS'nin var ve kısa olmasını erkeklerde daha sık olarak saptanmıştır^{2,14}.

Bizim çalışmamızda cinsiyete göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde, hem kadınlar içinde, hem de erkekler içinde, sağ ve sol hemisferlere göre yapılan gruplamalarda anlamlı fark yoktu. PCS uzunluklarına göre yapılan gruplamalarda kadınlar ve erkekler arasında anlamlı farklılık bulunmadı. PCS'nin yaşla değişkenliğine bakıldığında, PCS uzunluk asimetrisinin kadın ve erkeklerde farklı yaşlarda değiştiği iddia edilmiştir. Ergenlik döneminde kadınlarda, erkeklerden daha fazla asimetri saptanmış, zamanla artış oranının erkeklerde daha

fazla olacağı savunulmuştur^{18,19}. Çalışmamızda hem sağ hem de sol PCS uzunluklarına göre yapılan gruplamalar arasında, yaş ortalamaları bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuç, bizim çalışmamızda sağlıklı bireylerin benzer yaşlarda olması nedeniyle olabilir.

Literatürde Yücel ve arkadaşları sağ el kullanan vakalarda erkeklerde, sol hemisferde ACC' de daha fazla fissür (yani belirgin PCS) saptamıştır². Bizim çalışmamızda 1 hasta dışında, vakaların tamamının sağ eli olması nedeniyle bu karşılaştırma yapılamadı.

Sağlıklılarda ve şizofreni hastalarında PCS morfolojisinin, o bölgenin hücre yapısı, volüm ve fonksiyonu ile ilişki olduğu savunulmuştur^{3,13,14,20,21}. Sulkal patern ve gri madde volümünün ilişkili olduğu varsayılmaktadır^{20,22}. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, PCS varlığının, ACC ve PCC volümü ile ilişkili olduğu saptanmıştır^{3,7}. Bazı çalışmalar, PCS ve CS varlığında PCC volümünde artış ve singulate korteks volümünde azalma şeklinde negatif ilişki bulmuştur. Şizofren hastalarda PCS varlığı ya da yokluğu, sol ACC'nin aktivasyonunu etkilediği saptanmıştır⁶.

ACC ve MPFC'nin amigdala, talamus ve hipokampus gibi çeşitli beyin bölgelerinden *input* aldığı varsayılır^{13,23}. Bazı çalışmalarda şizofreni hastalarında, hipokampus ve amigdala hacimlerinde azalma bulmuştur^{24,25}. Benzer şekilde şizofreni hastalarının birinci derece yakınları ile yapılan çalışmada, talamus, hipokampus ve amigdala hacminde, normal kontrollere göre düşüklük saptanmıştır^{10,11}. Biz, sağ hemisferde PCS-belirgin olanlarda sağ-amigdala hacmini, PCS'si kısa olan ya da olmayan gruplara göre yüksek bulduk. PCS-kısa olanlarda hipokampus hacmi en düşük ve PCS-belirgin olanlarda, hipokampus en yüksek hacim değerini göstermiştir. Sağ hemisferde PCS uzunluğu ile amigdala ve hipokampus hacminin korele olması, PCS' nin içinde yerleştiği MPFC ile bağlantıları olan amigdala, hipokampus volümlerinin, PCS uzunluğu ile kompleks bir ilişkide olduğunu düşündürmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda nörolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Ancak çalışmanın retrospektif olması nedeniyle, hastalara nörolojik ve psikiyatrik testlerin yapılamaması çalışmanın kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak, normal bireylerde PCS uzunluğu, hemisferler arasında, cinsiyet ve yaşa bağlı olarak değişmemektedir. Sağlıklı bireylerde PCS'de fark görülmemesi, PCS'nin, bazı hastalıklarda

değişmesinin güvenilir bir bulgu olduğu sonucuna varılabilir. Sağ hemisferde PCS uzunluğu ile amigdala ve hipokampus hacminin korele olması, ACC ve medial prefrontal korteksin bağlantılarının, PCS uzunluğu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Smith GE. A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. *J Anat Physiol.* 1907;41:237-54.
- Yücel M, Stuart GW, Maruff P, Wood SJ, Savage GR, Smith DJ et al. Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol Psychiatry.* 2002;52:15-23.
- Fornito A, Yücel M, Wood SJ, Proffitt T, McGorry PD, Velakoulis D et al. Morphology of the paracingulate sulcus and executive cognition in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;88:192-7.
- J.R. Garrison, C. Fernyhough, S. McCarthy-Jones, M. Haggard, The Australian Schizophrenia Research Bank, J.S. Simons. Paracingulate sulcus morphology is associated with hallucinations in the human brain. *Nat. Commun.* 2015;6:1-6.
- Le Provost JB, Bartres-Faz D, Paillere-Martinot ML, Artiges E, Pappata S, Recasens C et al. Paracingulate sulcus morphology in men with early-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2003;182:228-32.
- Noga JT, Aylward E, Barta PE, Pearlson GD. Cingulate gyrus in schizophrenic patients and normal volunteers. *Psychiatry Res.* 1995;61:201-8.
- Whittle S, Allen NB, Fornito A, Lubman DI, Simmons JG, Pantelis C et al. Variations in cortical folding patterns are related to individual differences in temperament. *Psychiatry Res.* 2009;172:68-74.
- Rametti G, Junqué C, Bartrés-Faz D, Zubiaurre-Elorza L, Catalán R, Penadés R et al. Anterior cingulate and paracingulate sulci morphology in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;121:66-74.
- Fuster J, *The Prefrontal Cortex.* 5th Edition. Philadelphia, Elsevier, 2015.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry.* 1999;46:941-54.
- 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;55:433-40.
- Yücel M, Stuart GW, Maruff P, Velakoulis D, Crowe SF, Savage G et al. Hemispheric and gender-related differences in the gross morphology of the anterior cingulate/paracingulate cortex in normal volunteers: an MRI morphometric study. *Cereb Cortex.* 2001;11:17-25.
- Vogt BA, Finch DM, Olson CR. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex.* 1992 2:435-43.
- Paus T, Otaky N, Caramanos Z, MacDonald D, Zijdenbos A, D'Avirro D et al. In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J Comp Neurol.* 1996;376:664-73.
- Wei X, Yin Y, Rong M, Zhang J, Wang L, Wu Y, Cai Q, Yu C, Wang J, Jiang T. Paracingulate sulcus asymmetry in the human brain: effects of sex, handedness, and race. *Sci Rep.* 2017;7:42033.
- Ono M, Kubik S, Abernathy CD. *Atlas of the cerebral sulci,* Stuttgart, Thieme Verlag, 1990
- Ide A, Dolezal C, Fernandez M, Labbe E, Mandujano R, Montes S et al. Hemispheric differences in variability of fissural patterns in parasyllian and cingulate regions of human brains. *J Comp Neurol.* 1999;410:235-242.
- Clark GM, Mackay CE, Davidson ME, Iversen SD, Collinson SL, James AC et al. Paracingulate sulcus asymmetry: sex difference, correlation with semantic fluency and change over time in adolescent onset psychosis. *Psychiatry Res.* 2010;184:10-15.
- Barrick TR, Mackay CE, Prima S et al. Automatic analysis of cerebral asymmetry: an exploratory study of the relationship between brain torque and planum temporale asymmetry. *Neuroimage.* 2005;24:678-91.
- Crosson B, Sadek JR, Bobholz JA, Gökçay D, Mohr CM, Leonard CM et al. Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. *Cereb Cortex.* 1999;9:307-16.
- Huster RJ, Westerhausen R, Kreuder F, Schweiger E, Wittling W. Morphologic asymmetry of the human anterior cingulate cortex. *Neuroimage.* 2007;34:888-95.
- Takeuchi H, Taki Y, Sassa Y, Hashizume H, Sekiguchi A, Nagase T et al. Regional gray and white matter volume associated with Stroop interference: Evidence from voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2012;59:2899-907.
- Likhtik E, Pelletier JG, Paz R, Paré D. Prefrontal control of the amygdala. *J Neurosci.* 2005;25:7429-37.
- Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist.* 2012;18:180-200.

25. Rich AM, Cho YT, Tang Y, Savic A, Krystal JH, Wang F et al. Amygdala volume is reduced in early course schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;250:50-60.