

SPECIAL ARTICLE

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(2):105-114
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

조현병과 뇌파

인제대학교 임상 감정인지기능연구소,¹ 인제대학교 일산백병원 정신건강의학과²
이 승 환^{1,2}

Electroencephalography and Schizophrenia

Seung-Hwan Lee, MD, PhD^{1,2}

¹Clinical Emotion and Cognition Research Laboratory, Inje University, Goyang, Korea
²Department of Psychiatry, Inje University Ilsan-Paik Hospital, Goyang, Korea

Received April 23, 2019
Revised April 30, 2019
Accepted May 13, 2019

Address for correspondence
Seung-Hwan Lee, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Inje University Ilsan Paik Hospital,
170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu,
Goyang 10380, Korea
Tel +82-31-910-7776
Fax +82-31-919-9776
E-mail lshpss@hanmail.net

Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) are useful measures of information processing that are believed to reflect the cognitive processing of the brain. Recently, these electrophysiological markers have been studied repeatedly to examine patients with schizophrenia. Among the ERPs components, P50, P300, mismatch negativity, loudness dependence of auditory evoked potentials, and 40 Hz auditory steady state response are meaningful neurophysiological markers of schizophrenia. The employment of novel ERP paradigms designed to carefully characterize the early spectrum of perceptual and cognitive information processing allows investigators to identify the neurophysiological basis of cognitive dysfunction in schizophrenia and examine the associated clinical and functional impairments. Lately, functional neural networks using resting state EEG have been studied extensively in patients with schizophrenia. In this article, qEEG, several ERP components, and functional neural networks that were considered useful neurophysiological markers of schizophrenia are reviewed and their clinical implications are discussed.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(2):105-114

KEY WORDS Schizophrenia · EEG · P50 evoked potentials · Event-related potentials · Functional neural network.

서 론

조현병은 명확한 기질적, 기능적 이상이 많이 밝혀져 있음에도 불구하고, 병리적인 근거로 진단하지 못하고 표면적 증상을 바탕으로 진단되고 있다. 이러한 문제점을 해결하고자 조현병의 원인 및 발생기전에 대한 신경생리학적 연구들이 많이 진행되고 있다. 다양한 연구들에서 조현병 환자의 특이적인 신경생리적 지표들을 지속적으로 보고하면서, 조현병의 biomarker로서 주목받고 있다.

본 종설에서는 대표적인 신경생리적 지표로 알려진 quantitative electroencephalography(이하 qEEG), P50, P300, mismatch negativity(이하 MMN), loudness dependence of auditory evoked potential(이하 LDAEP), 40 Hz auditory steady state response(이하 ASSR)과 electroencephalography(이하 EEG) network가 조현병 환자에게서 어떤 양상으로 나타나는지 살펴보고, 조현병 병리의 신경생리학적 근거를 확인하고자 한다. 이러한 신경생리적 지표들이 조현병의 진단 및 치료 반응 예측에 기여할 것이다.

qEEG

EEG는 대뇌 피질의 활동을 반영하는 두피의 표면에서 전기 패턴을 측정하는 것으로, 일반적으로 “뇌파”라고 한다.¹⁾ qEEG는 정량적 뇌파로 명명된다. 기존의 뇌파 자료는 고전적으로 시간적 영역을 기준 축으로 눈으로 이상 파를 찾아내는 정성적인 분석을 주로 시도하였는데, 정량화 뇌파는 푸리에 변환(Fourier transform)을 통해 얻어진 각 주파수 영역을 기준 축으로 각 주파수별 정량적인 수치로 표현된 뇌파를 의미한다. qEEG는 두피의 어느 부위에서 측정하더라도 정량화된 방법으로 서파들의 이상 뇌파의 활동량을 고려하여 신뢰로운 정보를 제공해 줄 수 있다는 큰 장점이 있다.²⁾ 또한 뇌파 해석의 주관적 오류를 최소화시켜 주며 동일한 환자에서 치료 경과와 시간 변화에 따른 결과를 비교 분석하는 것을 가능하게 해 주었다. 또한 육안 판독이었던 기존의 뇌파 판독과 달리 컴퓨터를 통해 이루어지므로 기존 뇌파에서 찾아내지 못한 이상 소견을 찾아낼 수도 있다.

qEEG의 이러한 장점들을 바탕으로 최근 수 십 년간의 qEEG 연구들은 qEEG가 조현병 발병 가능성을 예측할 수

있으며, 질병의 상태를 분류할 수 있다는 가능성을 보여주고 있다.³⁾ 조현병 환자의 qEEG는 정상인에 비해 서파에서의 증가와⁴⁾ alpha파의 저하가 나타난다는 것이 특징적이다.⁵⁾ 정상인에 비해 조현병 환자에서 더욱 뚜렷하게 나타나는 특징으로 alpha파의 저하뿐 아니라 delta(1~3 Hz) 및 theta (3.125~8 Hz)파의 증가도 관찰되었다.^{6,7)} 이러한 비정상적인 qEEG는 뇌의 모든 영역에서 나타나긴 하지만 특히 전두엽 부분에서 많이 발견된다.⁸⁾ 조현병 환자 중 양성 증상을 주로 보이는 환자와 음성 증상을 주로 보이는 환자의 특성에 따라 전두엽 쪽 delta 및 theta파에서 차이가 있다는 연구 결과는 qEEG에서 나타나는 패턴이 증상에 대한 지표로 기능할 수 있다는 것을 보여주었다.⁹⁾ 보다 구체적으로, 환청(auditory hallucinations)을 경험하는 조현병 환자가 그렇지 않은 조현병 환자나 정상 대조군보다 좌측 내측 전두엽(medial frontal) 과 좌측 하두정소엽(inferior parietal)에서 beta파 활성도가 유의하게 증가함을 보여주었다(그림 1).¹⁰⁾ 이렇게 조현병 환자에서 나타나는 비정상적인 qEEG는 조현병 환자에서 보이는 차단된 신경 회로와 연관이 있을 가능성이 높다.

P50

P50은 사건 관련 전위(event related potentials, 이하 ERP)를 통해 관찰할 수 있는 성분으로 특정 자극 후 약 50 ms가 지난 뒤에 발생하는 작은 정파의 정점(positive peak)이다. P50은 주로 청각 이중 클릭(auditory paired-click) 패러다임으로 측정하는데, 이 패러다임은 조건화 자극(conditioned stimulus)인 S1과 시험 자극(test stimulus)인 S2를 한 쌍으로 묶어서 0.1초 정도의 아주 짧은 간격으로 계속해서 제시하는 방법이다. 정상인에게 이러한 청각적 자극을 제시할 경우, S1

보다 S2에서 훨씬 작은 P50 진폭이 관찰된다. 이는 S1이 억제성 신경을 활성화시켜서 S2에 대한 반응에 영향을 주기 때문이며, 청각 관문(auditory gating)의 증거라고 할 수 있다.¹¹⁾

그러나 조현병은 지각과 주의력 기능의 결핍이 우세하게 나타나는 인지 과정에서의 장애를 특징으로 한다. 이러한 특징을 지닌 조현병 환자는 외부 감각자극(extraneous sensory stimuli)에 대한 반응의 여과(filtering), 혹은 관문(gating) 기능의 결함을 보이는데,^{12,13)} 이로 인해 감각 및 정보 과부하 현상을 경험하게 된다.¹⁴⁾ 조현병과 관련된 감각 관문 결손(sensory gating deficit)은 주로 측두엽과 전두엽 사이의 정보 연결이 끊어진 것으로 설명될 수 있는데, 이는 P50 결손과 연관된 전두엽 피질의 억제성 신경회로의 결함으로 설명할 수 있다. 따라서 감각 제어 능력이 낮은 조현병 환자에서 관찰되는 P50을 확인해 본 결과, 감각 제어 능력의 지표로 볼 수 있는 조건화-시험 자극 비율(S2/S1)이 정상인에 비해 더 높게 나타났다(그림 2).^{11,15-18)} 조현병 환자들의 감각 관문 문제로 인한 이러한 P50 패턴 양상은 전구기(prodromal)와 초발(first-episode) 단계에서부터 관찰되어 만성 단계에 이르는 데 까지 지속되는 것으로 나타났다.^{19,20)} 따라서 현재까지 이루어진 연구들을 통해 정상인과는 다르게 일관되게 나타나고 있는 조현병 환자의 P50 패턴 양상을 살펴보았을 때, P50 감각 관문 결핍은 조현병의 취약성을 나타내 주는 지표로 활용될 수 있다.

P300

P300은 사건관련 전위 중 과제와 관련된 자극이 주어지고 약 300 msec 후에 나타나는 양성파를 의미한다. P50이나 N100과 같이 초기에 나타나서 물리적이고 감각적인 특성을

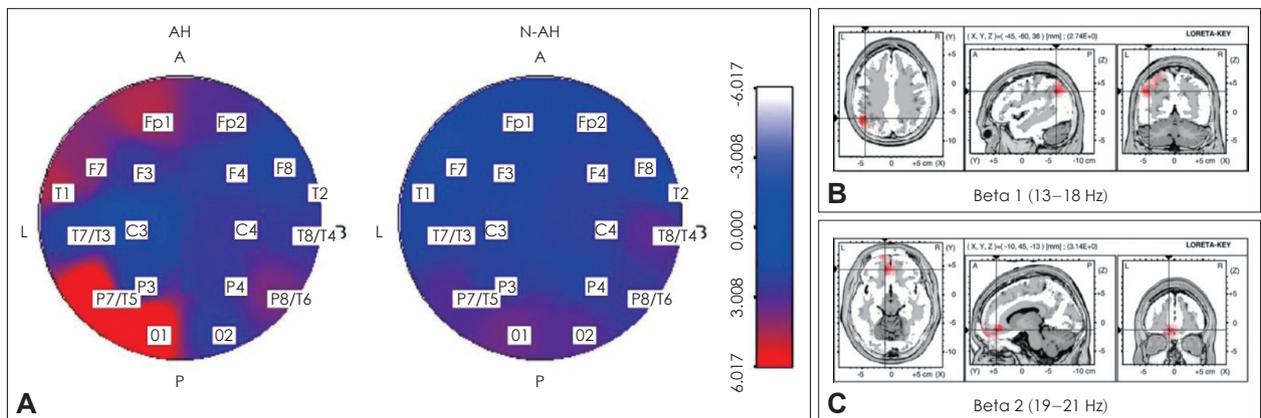


Fig. 1. The figure on the left shows topography of the beta wave activity of schizophrenia patients with AH, and schizophrenia patients with N-AH (A). The right figure shows activated regions of the brain in AH compared to N-AH by calculating the signal source activity of quantified brainwaves in the LORETA program; increased areas in the beta 1 band (B) and increased areas in the beta 2 band (C). Adapted from Lee et al. Schizophr Res 2006;83:111-119.¹⁰⁾ AH : Auditory hallucinations, N-AH : Non-auditory hallucinations, LORETA : Low resolution electromagnetic tomography.

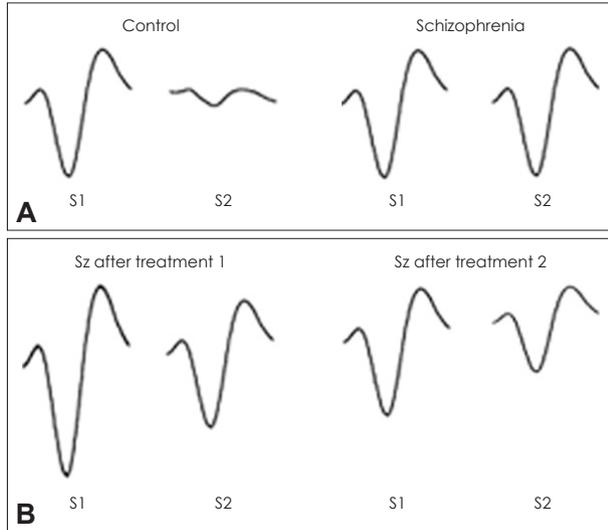


Fig. 2. While the P50 paradigm waveform of the healthy controls shows a significant decrease in the width of S2 compared to S1, there is no significant difference between S1 and S2 in schizophrenia (A). This is the result of reflecting abnormalities in the auditory gating of patients with schizophrenia. Treatment of schizophrenia can normalize these P50s, with treatments that increase the amplitude of S1 and treatments that reduce the amplitude of S2 (B). Adapted from Smucny et al. *Transl Psychiatry* 2015;5:e587.²¹⁾ S1 : First stimulus, S2 : Second stimulus, Sz : Schizophrenia.

반영하는 전위값과 달리 P300은 후기 인지 과정(late cognitive processing)을 반영하여 목표 자극에 주의를 집중한 정도나 인지적으로 과제를 수행하는 능력 등을 보여준다.²²⁾ 이러한 P300은 조현병 환자가 정보를 분석하는 과정에서의 이상 여부를 확인하는 방법으로 사용되어 왔다.

P300이 나타날 때까지의 시간을 P300 잠재기(latency), 그 파의 높이를 P300 진폭(amplitude)이라고 하는데, P300 진폭은 작업기억 상에서 할당되는 주의력의 양을 의미하고, P300 잠재기는 주의를 할당하고 자극을 평가하는 데 소요되는 시간을 가리킨다. 따라서 새로운 자극이 나타날 확률이 낮을수록 P300의 진폭은 작아지고, 새로운 자극이 기존의 자극과 다른 뚜렷한 특징을 가지고 있으면 잠재기가 짧고 진폭이 크다고 할 수 있다.

P300의 감소된 진폭은 조현병에서 가장 많이 보고되는 biomarker로, 정신증 위험을 알리는 중요한 전기생리학적 지표로 주목받고 있다.^{23,24)} Verleger²⁵⁾는 P300 잠재기를 정보 처리에 소요되는 시간을 반영하는 정신 기능의 척도로 보았다. 정상 성인에서도 P300 잠재기가 나이가 들어감에 따라 연장되는 경향을 미루어 볼 때 이는 점차적인 신경 퇴행성 과정을 반영하는 것으로도 볼 수 있겠다.^{26,27)} 그러나 조현병 환자의 P300 잠재기 증가는 정상인보다 크게 나타나는데, 이런 현상은 항정신병약물의 영향으로 인한 것이라는 보고가 있다.^{28,29)} 또한, 여러 연구에서 조현병 환자가 정상인에 비

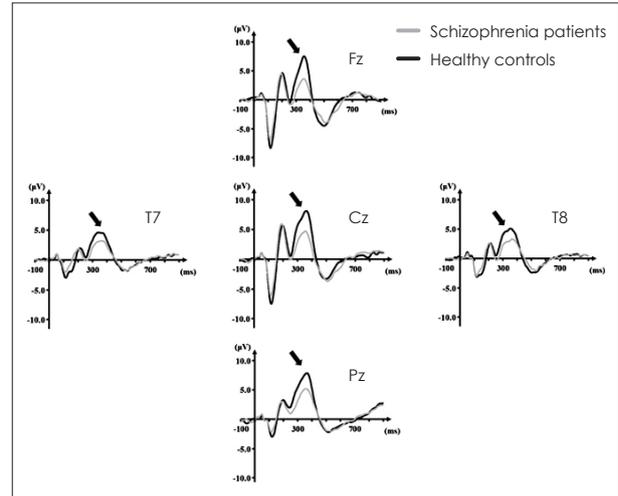


Fig. 3. Mean event-related potentials waveform for patients with schizophrenia and healthy controls (arrow indicates P300). Adapted from Kim et al. *Brain Topogr* 2014;27:307-317.³¹⁾

해 P300 진폭이 유의하게 낮다는 결과가 반복적으로 보고되고 있다(그림 3).^{24,30,31)} P300은 시각 또는 청각적인 형태로 알아볼 수 있는데, Mathalon 등³²⁾이 두 가지 형태로 조현병 환자의 P300을 임상 상태의 변화와 함께 추적해 본 연구 결과, 청각적 P300만이 조현병 환자의 증상이 가장 적게 나타날 때조차도 유의한 진폭 감소를 보였다고 하였다. 실제로 청각 P300에서의 비정상은 조현병 전구기와 초발(first episode) 상태에서 보고되었다.^{33,34)} 이러한 점에서, 청각 P300 진폭은 조현병의 특성 지표(trait marker)로 볼 수 있으며, 시각 P300은 상태 지표(state marker)로 볼 수 있다고 주장하였다.

MMN

청각 MMN은 반복적으로 들리는 표준 자극(standard stimulus)과 간헐적으로 들리는 변이 자극(deviant stimulus)의 ERP 차이로 계산되며, 자극에 집중하지 않은 상태에서 예상치 못한 자극을 자동적으로 알아차리는 과정에서 일어나는 뇌의 활성 신호이다.³⁵⁻³⁹⁾ 따라서 MMN은 주의를 집중하지 못하는 수면 중의 신생아,⁴⁰⁾ 뇌졸중 환자,^{41,42)} 혼수상태,⁴³⁻⁴⁶⁾ 식물 인간 상태⁴⁷⁾의 경우에서도 분명하게 나타난다.⁴⁸⁻⁵²⁾

MMN의 손상은 특히 조현병 환자에게서 두드러지게 관찰된다.⁵³⁾ 일반적으로 건강한 사람은 연령이 증가함에 따라 MMN이 감소되는 경향이 있는데, 성인 조현병 환자와 건강한 집단의 MMN을 비교해 본 결과, 조현병 환자가 전 연령대에서 전체적으로 1 SD 정도의 낮은 MMN을 보여 주었다.⁵⁴⁾ 조현병 환자의 MMN 손상은 일상생활에서의 기능 및 공동체 생활에서의 독립성 손상과 많은 관련이 있으며,⁵⁵⁾ 특히, 사회 인지 및 직업적, 독립적 생활, 사회 및 가족 네트워크 영역의 기능이 frontocentral 전극 부위의 MMN 감소와

연관이 있음을 보였다.⁵⁶⁾ 최근 연구에서도 MMN이 조현병의 기능적인 측면들과 연관이 있는 것으로 나타났다(그림 4).⁵³⁾

또한, MMN 손상이 조현병 환자에게 특징적으로 발견되는 양상이 있어, 조현병 환자와 조현병 환자로 발병 가능한 고위험군(clinically high-risk individuals)이 정신증(psychosis) 및 조현병의 초기 발병(onset)으로 전환되는 과정을 알아 채고, 이러한 임상적 경과에서의 뇌의 이상을 반영하는 biomarker로 사용할 수 있는 것으로 나타났다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾ Laton 등⁶⁰⁾의 연구에서도 ERP 요인 중 P300과 MMN을 통해 조현병 환자군과 정상군을 구분하고자 청각 및 시각 P300 패러다임과 MMN 패러다임을 실행한 결과, 조현병 환자군의 P300과 MMN 결과 양상은 최대 79.8%의 분류 정확도로 조현병을 감별할 수 있는 것으로 확인되었다.

LDAEP

LDAEP⁶¹⁾는 두피에서 뇌파를 간편하게 측정하여 중추 세로토닌 활성을 추정하는 신경생리학적 접근 방법이다.⁶²⁾ Intensity dependence of the auditory evoked potential이라고 불리는⁶³⁻⁶⁵⁾ LDAEP는 일반적으로 다섯 가지 강도의 청각 자극(예, 50, 60, 70, 80, 90 dB)을 주고, 약 100 ms에 나타나는 자극에 대한 반응 변화를 측정하게 된다. 이렇게 청각 자극이 제시된 후 N100과 P200 간의 진폭 차이를 측정하는데, 진폭의 변화 값을 선형회귀(linear regression)로 분석

하여 구한 기울기 값이 LDAEP이다. 소리의 크기가 작으면 진폭이 작게 나타나고 소리의 크기가 크면 진폭이 크게 나타나게 되어, 소리가 커질수록 기울기가 커지는 것이 정상이다. 그러나 이 기울기가 일정 수준 이상으로 커지거나 작아질 경우 비정상적인 반응이라고 볼 수 있다. LDAEP는 세로토닌 신경이 풍부하게 분포해 있는 1차 청각 영역(primary auditory cortex)에서 발생되어, 세로토닌과 관련된 피질 감각의 개인적 차이를 반영한다. 강한 LDAEP 값은 낮은 세로토닌 활성도를 보이며, 약한 LDAEP 값은 높은 세로토닌 활성도를 보인다.⁶¹⁾

많은 연구들에서 조현병 환자의 약한 LDAEP를 보고하였다.⁶⁶⁻⁶⁸⁾ 정상인의 LDAEP와 비교했을 때, 전구기(prodromal), 초발(first episode), 그리고 만성(chronic) 조현병 환자들이 모두에게서 LDAEP가 약하게 나타났다.⁶⁸⁾ 전구기 환자의 LDAEP 값은 10개월 후에 재검사를 한 뒤에도 동일하게 유지되는 것으로 나타났으며, 이러한 LDAEP 값과 전구기 음성 증상은 매우 깊은 관련성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 더 나아가, 최근 2년 이내에 발병한 recent-onset, 병이 2~9년 지속된 sub-chronic, 10년 이상 지속된 chronic 조현병 환자를 대상으로 LDAEP를 비교해 본 결과, recent-onset과 chronic 조현병 환자 간의 LDAEP 값은 유의한 차이를 보였으며, 정상인과 chronic 조현병 환자 사이에서도 유의한 차이를 나타냈다(그림 5).⁶⁹⁾ 이러한 결과들은 조현병의 본격적인 정신증이 발병하기 전부터 세로토닌성 신경 전달이 증가하며, 병이 점차 진행되는 과정에서 강화되는 것이라고 해석할 수 있다. 따라서 약한 LDAEP는 질병이 진행되고 있다는 것을 표현한다기보다는 취약성을 나타내는 지표로 볼 수 있다.

이러한 결과는 조현병의 세로토닌 가설을 지지한다고 볼 수 있다. 조현병의 음성 증상에 있어 도파민성 신경 전달 영향 외에도 세로토닌(5HT) 시스템 기능 변화가 조현병 증상의 병태생리학에 결정적인 역할을 한다는 연구 결과가 있었다.⁷⁰⁾ 그동안 조현병 환자의 세로토닌 가설은 세로토닌 시스템에 영향을 주는 약물들의 환각 효과에 대한 연구에서 주로 밝혀졌다. Indoleamines와 phenethylamines(mescaline) 같은 환각제가 전반적으로 5HT2A 수용체를 자극하여 정신증을 발현시키며, 특히 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA) 길항제는 세로토닌 뉴런을 탈역제 시킴으로써 정신병과 유사한 환각을 일으켰다.⁷¹⁾ 비정형 항정신병약물(예, clozapine)과 선택적 5HT2A 길항제(예, M100907)는 NMDA 길항제에 의하여 유도된 정신병적 증상들을 차단한다. 환각제들과 NMDA 길항제는 5HT2A 수용체를 자극하여 글루타메이트 전달을 강화시킨다. 이런 일련의 증거들은 조현병 환자의 사후 중추 신경계에서 대뇌 피질의 5HT2A 수용체의 밀

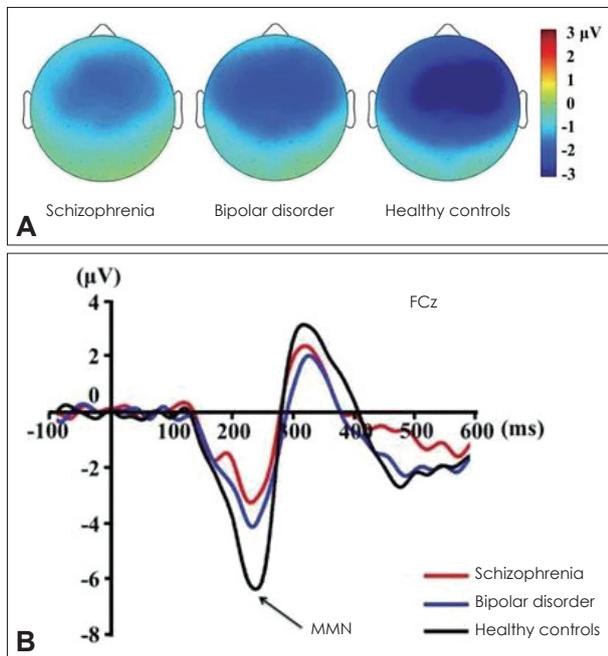


Fig. 4. Topographic maps of MMN of patients with schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls (A); Comparison of Three Group MMN amplitude at FCz (B). Adapted from Kim et al. Schizophr Bull 2019;45:425-435.⁵³⁾ MMN : Mismatch negativity.

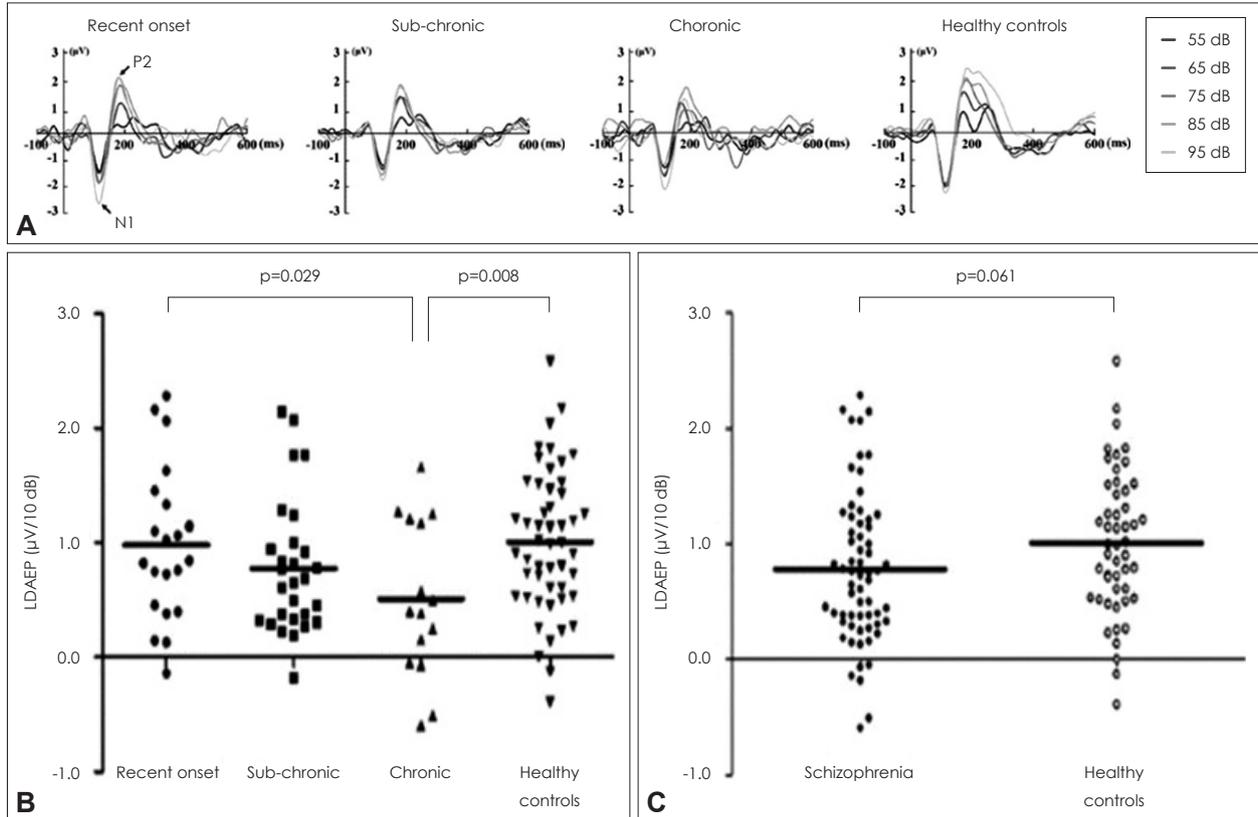


Fig. 5. Comparison of event-related potentials waveforms by sound loudness between patients with recent-onset, sub-chronic and chronic schizophrenia and healthy controls (A). LDAEP comparison between patients with recent-onset, sub-chronic and chronic schizophrenia and healthy controls (B). LDAEP comparison between all schizophrenia patients and healthy controls (C). Adapted from Park et al. *Schizophr Res* 2015;168:180-184.⁶⁹⁾ LDAEP : Loudness dependence of auditory evoked potential.

도 변화가 있다는 것을 보여준다.⁷²⁾

이렇듯 뇌척수액의 5-HIAA 검사, 유전 검사, 신경영상에서의 결과들과 사후의 연구들은 조현병에서 증가된 중추 세로토닌 신경 전달을 보여주는 것^{73,74)}으로 조현병 환자에서 관찰되는 약한 LDAEP 소견과 일맥상통한다.

40 Hz ASSR

ASSR이란 특정 주파수(예, 40 Hz)의 청각 자극을 주기적으로 반복 제시하였을 때 제시된 자극의 빈도로 뇌파가 동기화되어 발생하는 전기 생리학적 반응을 말한다.⁷⁵⁾ ASSR은 Amplitude Modulation과 Frequency Modulation을 통한 반복되는 자극 변조음(예, 짧은 톤의 클릭)으로 유발되는데 이 자극에 대한 반응을 EEG를 통해 측정할 수 있다. ASSR은 위상동기화(phase synchronization) 및 power를 통해 감각신경회로의 주파수 반응의 특징을 알 수 있으며, 뇌간(brainstem), 시상-피질(thalamo-cortical), 청각 피질(auditory cortex)의 신경세포 활동을 반영하는 것으로 알려져 있다.⁷⁶⁾

청각 ASSR의 경우 주로 40 Hz에서 최고조로 나타나며, 40 Hz ASSR은 조현병 환자의 경우 정상군과 비교하여 확

연히 감소한 양상의 유발된 파워와 위상 잠김을 보여, 위험군을 분별할 수 있는 잠재적인 biomarker로 여겨진다.⁷⁷⁻⁷⁹⁾

이는 정보의 표현과 통합에 있어 선택적 주의력, 장기 기억력, 수행기억, 그리고 운동조절능력에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.⁸⁰⁾ Gamma뿐 아니라 delta 밴드 또한 조현병 환자들을 정상군과 대조했을 때 환자군에서 감소된 파워와 위상 동기화가 보고되었다.⁸¹⁾ 환자들이 청각 자극에 정상적인 delta 동기화를 이루는 데 어려움이 있다는 이 결과는 조현병에서 자주 관찰되는 청각-언어 영역의 결손과 일맥상통한다. 그러나 최근, 소리 자극과 자극 사이의 제시 간격(inter-train interval)이 기존 연구 패러다임보다 길게 주어졌을 경우(3050~3500 ms)에는 조현병 환자가 정상인에 비해 큰 ASSR 파워를 보여준 연구 결과도 있었다(그림 6).⁸²⁾ 이 연구에서 조현병에서 유발 전위(evoked power)가 증가할수록 언어 유창성(verbal fluency)은 감소하였다. 향후 ASSR 소리 자극의 제시 간격에 따른 ASSR power 변화를 연구하는 것이 필요하다.

현재까지 대부분의 연구들은 조현병 환자들의 일차 친족들에게서도 40 Hz ASSR 결손을 밝혀내, 조현병의 유전적

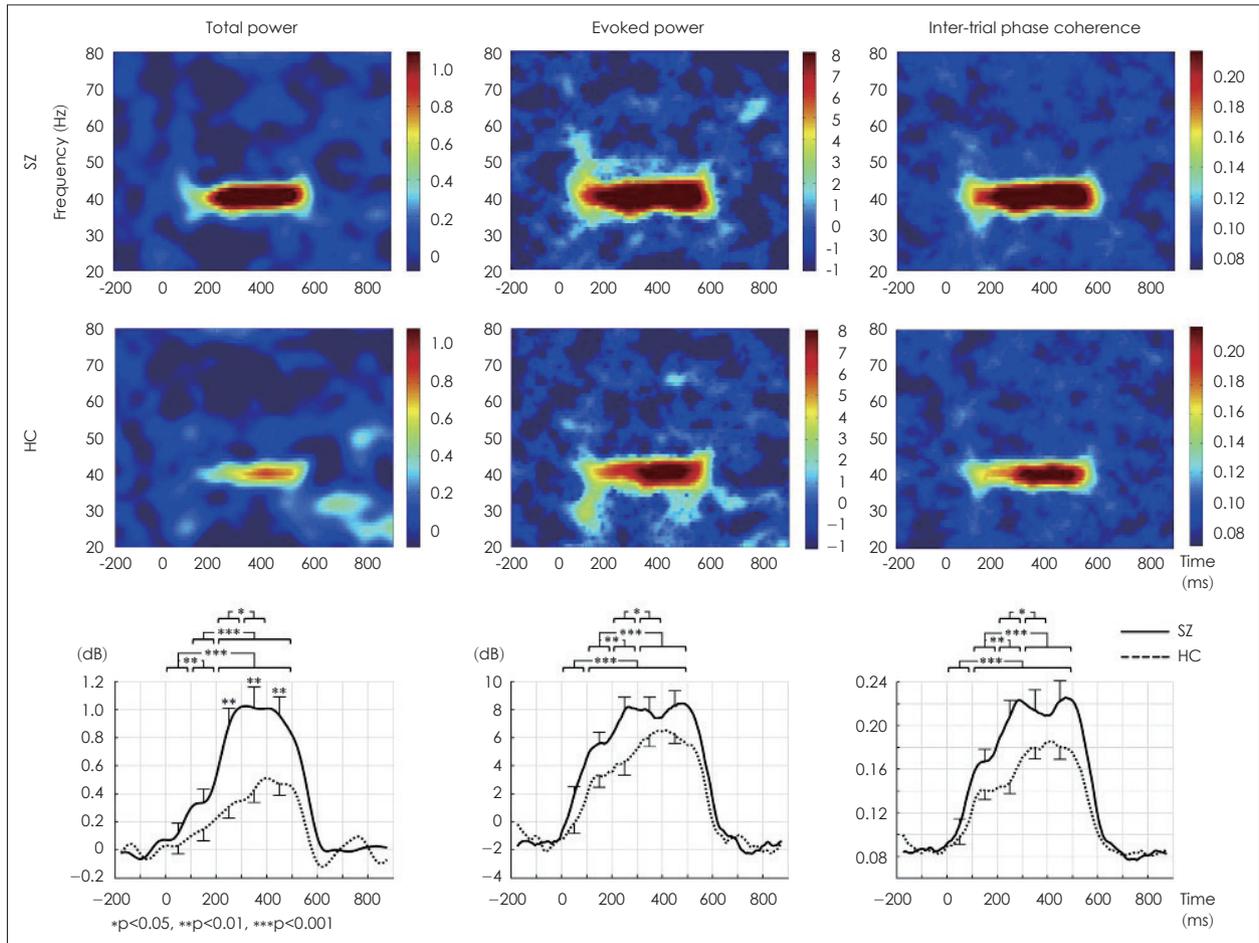


Fig. 6. ASSR comparison between patients with SZ and HCs. If the inter-train interval (3050–3500 ms) between each sound stimulation is given longer than the existing study paradigm, patients with SZ report greater ASSR activity than HCs. Adapted from Kim et al. *Neuroimage Clin* 2019;22:101732.⁸²⁾ SZ : Schizophrenia, HC : Healthy control.

위험성이 높을 경우 40 Hz ASSR 결손이 나타날 수 있음을 암시하였다.⁸³⁻⁸⁵⁾ 이들의 40 Hz ASSR 감소는 초기 청각 경로나 청각 피질에서 감마 주파수의 신경성 진동(neural oscillations) 발생에 결손이 있는 것과 관련이 있을 수 있다. 이러한 결손은 피질성 회로 내의 gamma-aminobutyric acid(이하 GABA)성 억제 조절 기능의 변화 때문으로 보여진다.⁸⁶⁾ GABA성 억제 연합뉴런들은 감마 동기화 생성에 중요한 역할을 하며 또한 투사뉴런(projection neurons)의 발화율을 조절하는 것으로 보인다.⁸⁷⁾ 따라서 조현병에서 GABA성 세포의 소실 혹은 NMDA 수용체 조절장애로 인해 GABA의 기능이 떨어지는 것으로 이해할 수 있다.⁸⁸⁾ 많은 선행 연구에서 밝혀진 결과에 따르면 감마 밴드 이상의 중심 요소는 GABA 신경 전달 물질이 손상된 것으로 나타났으며, 특히 gamma 동기화에 필수적인 역할을 하는 것으로 여겨지는 칼슘-부착성 단백질인 parvalbumin을 함유하는 뉴런에 손상이 있는 것으로 밝혀졌다.^{88,89)} 이러한 parvalbumin 함유 신경들의 혼란이 조현병의 원인이 될 수 있다는 근거들이 계

속적으로 학계에 발표되고 있다.

Hall 등⁹⁰⁾이 다양한 표현형 ERP 등을 사용하여 조현병과 우울증 집단을 대상으로 전장유전체 연관분석(Genome Wide Association Analyses)을 시도한 결과, 40 Hz ASSR의 감마 진동에 대해 관찰된 단일 염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism) 효과가 질병의 심각도를 예측할 수 있다고 하였다. 감마 밴드 결손의 연구 대상이 대부분 만성 조현병 환자였으나, 초발 조현병 환자에서도 40 Hz 자극에 대한 ASSR 결손이 관찰되었다.⁸⁰⁾

현재까지의 연구를 종합하여 보았을 때 조현병 환자에서 40 Hz의 ASSR 감마 밴드는 조현병 환자군의 정신병적 중증도, 양성 또는 음성 증상 발현, 그리고 유전력과 밀접한 연관성을 보인다. 또한 조현병 환자에게서 일관되게 발견되는 신경 동기화 장애 즉 동기화의 결손 또는 과다는 넓은 범위의 지각, 인지 및 운동 기능 문제의 중요한 요인으로 볼 수 있다.^{91,92)} 따라서 ASSR은 조현병에 대한 표현형 표지자(endophenotype biomarker) 역할이 가능할 것으로 사료된다.

EEG network

상호 연결된 복잡한 뇌 시스템을 연구하는 다양한 방법 중에서 그래프 이론(graph theory)은 뇌의 해부학적, 기능적 연결을 분석하는 데 유용한 도구이다. 그래프 이론에 기반하는 뇌 신경 네트워크에서 뇌의 각 영역은 절점(node)으로 간주되고, 이 절점 간 상호 관계의 유무 및 정도를 링크(edge)로 나타낸다. 이렇게 하여 정보 처리 기능을 수행할 때 어떤 절점이, 혹은 어떤 절점 간의 연결성이 중요하게 작용하는지를 파악할 수 있다. 뇌 신경 네트워크의 정량화 방법들은 다음과 같다. 먼저, 군집 정도를 나타내는 clustering coefficient와 특정 영역 간의 연결 경로의 길이를 표현하는 path length로 구성된 small-worldness network,⁹³⁾ 단순하게 연결 정도를 나타내는 degree of network, 네트워크 안의 정보처리 과정의 효율(efficiency)을 정량화하는 nodal 및 global efficiency, 연결 경로 중 정보 밀집 지역인 hub(centrality)를 확인하는 betweenness, closeness, eigenvector centrality 및 rich club 분석⁹⁴⁾ 등이 있다. 이러한 네트워크 정량화 척도들을 사용하여 대뇌 피질의 기능적 네트워크의 연결적 특성 및 변화들을 추출해 낼 수 있다. EEG 검사는 어떠한 작업 동안의 신경 처리의 기능적 네트워크 및 효율성을 확인하는 데 있어서 높은 시간 해상도를 보인다는 중요한 이점을 가지고 있다.⁹⁵⁾ 또한 functional magnetic resonance imaging(이하 fMRI), magnetoencephalographic, MRI와 같은 다른 신경 영상(neuro-imaging) 기술과 비교하였을 때 장거리 신경 전달을 높은 시간 해상도에서 관찰 및 기록하는 데 있어서 뇌의 기능적 연결성(functional connectivity) 연구에 잠재적인 적합성이 높다고 사료된다.⁹⁵⁾

조현병 환자와 관련하여 기능적 연결성 및 네트워크 시스템 기반 분석을 사용한 선행 연구들은 주로 조현병 환자와 정상인의 차이점을 조사하는 데 초점을 맞추었다. 선행 연구들은 조현병 집단의 최적의 네트워크 구성도, 계층적 조직화, 조직망, 국소적 군집도의 감소 및 단절을 발견하였다.⁹⁶⁾ Yin

등⁹⁷⁾과 Shim 등⁹⁸⁾의 연구에 따르면 정상군과 비교하여 조현병 환자 집단에서 감소된 clustering coefficient와 증가된 path length가 관찰되었다(그림 7). 이는 조현병 환자군의 small world functional network가 간섭 또는 파괴되었다는 것을 시사한다.

여기서 더 나아가, 조현병 환자의 음성 및 양성 증상의 차이점에 대한 여러 연구가 있어왔다. 양성 조현병 환자군과 대비하여 음성 조현병 환자군에서 더 약화된 기능적 연결성이 EEG를 통하여 관찰되었다.⁹⁹⁾ 또한 fMRI로 관찰하였을 때 편집성 및 환각 증상이 있는 양성 환자군이 비정상적으로 증가된 기능적 연결성을 보였다.¹⁰⁰⁾ Yin 등⁹⁷⁾이 정상인, 양성 증상의 조현병 환자, 그리고 음성 증상의 조현병 환자 집단 간의 path length를 연구한 결과, 정상 대조군보다 조현병 환자군에서 유의한 증가를 보였으며, 양성 조현병과 음성 조현병 환자군 간의 비교에서는 음성 환자군에서 유의한 증가를 보였다. Path length의 증가는 네트워크의 기능적 통합이 방해 받았음을 반영하고, 더 나아가 기능성의 붕괴를 의미한다. 또한 조현병 환자군에서 관찰된 유의하게 감소된 clustering coefficient는 조현병 환자의 국부 뇌 영역 내 정보 처리 능력이 약화되었음을 보여준다.

현재, 기능적 연결성 및 뇌 신경 네트워크에 대한 관심과 그 중요도가 증가함에 따라 관련 연구가 활성화되고 있으며 앞으로 조현병 환자를 대상으로 하는 연구 또한 활발히 시행될 것으로 보인다. 이미 여러 선행 연구들이 보고한 바와 같이 조현병 환자 집단에서 clustering coefficient, path length 이 두 지표가 증상의 증중도를 반영할 수 있는 표현형 표현형 marker이 지속적으로 확인되었다. 특히, 뇌파 데이터를 신호원 수준으로 추정하여 네트워크 분석을 진행한다면, 실제 뇌 위치 사이의 기능적 연결성 정도나 전반적인 정보 처리 과정 등을 정량적으로 나타낼 수 있으므로 이를 실제 임상 데이터에 적용하여 조현병 환자의 실제적 뇌 네트워크 시스템을 확인하고, 정상인에 비해 손상된 정도 역시 추정해

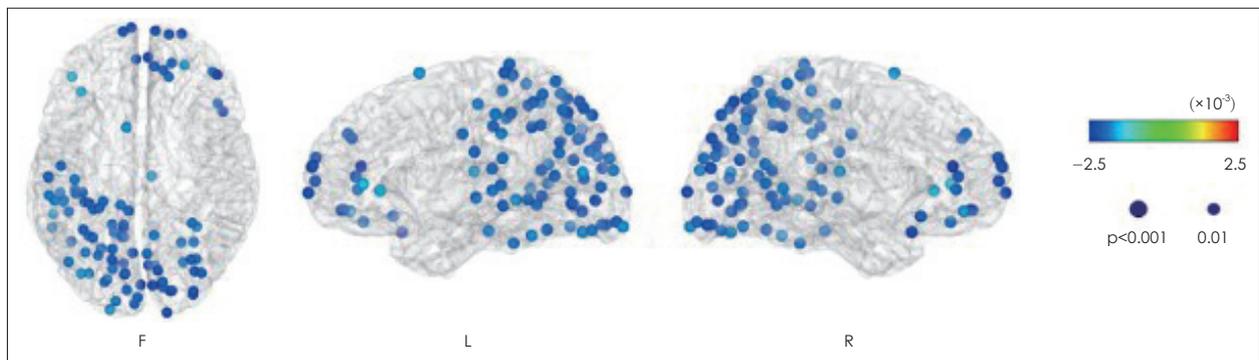


Fig. 7. The node points where the clustering coefficient is reduced in patients with schizophrenia compared to healthy controls are shown. Adapted from Shim et al. Schizophr Res 2014;156:197-203.⁹⁸⁾

볼 수 있을 것이다.

결론

뇌파는 비교적 간편하고 저렴하게 신경생리학적 특징을 파악할 수 있다는 큰 장점을 가지고 있다. 특히 지속적으로 일관되게 보고되는 qEEG 패턴, P50 진폭 감소, P300 잠재기 증가와 진폭 감소, MMN 진폭 감소, 약한 LDAEP, 40 Hz ASSR의 파워나 위상 잠김 감소, 감소된 clustering coefficient와 증가된 path length 등은 정상인과 조현병 환자를 구분할 수 있는 특징들로 여겨진다. 그러나 조현병은 매우 복잡한 병리의 합으로 생각되며, 한가지 이론으로 설명하기 어렵다. 또한 EEG도 성별, 연령, 학력, 음주, 흡연, 감각 민감도, 측정 환경 등 많은 요인에 의해 쉽게 변화될 수 있는 측정 도구이다. 향후 이러한 요인들을 주의 깊게 고려하면서 활발한 연구가 진행된다면 EEG는 조현병뿐만 아니라 여러 신경정신 질환에서 진단 및 치료 반응 예측에 유용하게 활용될 수 있는 중요한 biomarker가 될 것이다.

중심 단어 : 조현병 · 뇌전 · P50 유발 전위 · 사건관련전위 · 기능적 신경망도

Acknowledgments

This work was supported by a grant from the Korea Science and Engineering Foundation (KOSEF), funded by the Korean government (NRF-2018R1A2A2A05018505), and by the 2017 creative research program of Inje university.

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:190-208
- Yeum TS, Kang UG. Reduction in alpha peak frequency and coherence on quantitative electroencephalography in patients with schizophrenia. *J Korean Med Sci* 2018;33:e179.
- Leiser SC, Dunlop J, Bowlby MR, Devilbiss DM. Review: aligning strategies for using EEG as a surrogate biomarker: a review of preclinical and clinical research. *Biochem Pharmacol* 2011;81:1408-1421.
- Boutros NN, Arfken C, Galderisi S, Warrick J, Pratt G Iacono W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:225-237.
- Gambini O, Colombo C, Macciardi F, Locatelli M, Calabrese G, Sacchetti E, et al. EEG power spectrum profile and structural CNS characteristics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990;27:1331-1334.
- Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M. Resting EEG in first-episode and chronic schizophrenia. *Psychophysiology* 1994;31:37-43.
- Omori M, Koshino Y, Murata T, Murata I, Nishio M, Sakamoto K, et al. Quantitative EEG in never-treated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1995;38:305-309.
- Jetha MK, Schmidt LA, Goldberg JO. Resting frontal EEG asymmetry and shyness and sociability in schizophrenia: a pilot study of community-based outpatients. *Int J Neurosci* 2009;119:847-856.
- Begić D, Hotujac L, Jokić-Begić N. Quantitative EEG in 'positive' and 'negative' schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:307-311.
- Lee SH, Wynn JK, Green MF, Kim H, Lee KJ, Nam M, et al. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2006;83:111-119.
- Adler LE, Pachtman E, Franks RD, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982;17:639-654.
- McGhie A Chapman J. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 1961;34:103-116.
- Sánchez-Morla EM, García-Jiménez MA, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Mena J, Cabranes-Díaz JA, et al. P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:313-318.
- Vlcek P, Bob P, Raboch J. Sensory disturbances, inhibitory deficits, and the P50 wave in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1309-1315.
- Freedman R, Adler LE, Waldo MC, Pachtman E, Franks RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psychiatry* 1983;18:537-551.
- Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA, Waldo M, Baker N, Rose GM, et al. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:669-678.
- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Freedman R. Sensory gating in schizophrenics and normal controls: effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry* 1989;25:549-561.
- Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:206-215.
- Brockhaus-Dumke A, Schultze-Lutter F, Mueller R, Tendolkar I, Bechdolf A, Pukrop R, et al. Sensory gating in schizophrenia: P50 and N100 gating in antipsychotic-free subjects at risk, first-episode, and chronic patients. *Biol Psychiatry* 2008;64:376-384.
- Yee CM, Williams TJ, White PM, Nuechterlein KH, Ames D, Subotnik KL. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2010;119:31-39.
- Smucny J, Stevens KE, Olincy A, Tregellas JR. Translational utility of rodent hippocampal auditory gating in schizophrenia research: a review and evaluation. *Transl Psychiatry* 2015;5:e587.
- Friedman D, Squires-Wheeler E. Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994;20:63-74.
- Ford JM, Mathalon DH, Marsh L, Faustman WO, Harris D, Hoff AL, et al. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:94-101.
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315-329.
- Verleger R. On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology* 1997;34:131-156.
- Goodin DS, Squires-KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;44:447-458.
- Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology* 1996;33:334-353.
- O'Donnell BF, McCarley RW, Potts GF, Salisbury DF, Nestor PG, Hirayasu Y, et al. Identification of neural circuits underlying P300

- abnormalities in schizophrenia. *Psychophysiology* 1999;36:388-398.
- 29) Wang J, Hirayasu Y, Hiramatsu K, Hokama H, Miyazato H, Ogura C. Increased rate of P300 latency prolongation with age in drug-naïve and first episode schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2029-2035.
 - 30) Lim Y, Lee S, Hong S. Application of N100, P300 and QEEG as a biological marker in patients with schizophrenia. *Korean Journal of Psychopharmacology* 2010;21:78-86.
 - 31) Kim DW, Shim M, Kim JI, Im CH, Lee SH. Source activation of P300 correlates with negative symptom severity in patients with schizophrenia. *Brain Topogr* 2014;27:307-317.
 - 32) Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 2000;47:434-449.
 - 33) Bramon E, Shaikh M, Broome M, Lappin J, Bergé D, Day F, et al. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis. *Neuroimage* 2008;41:553-560.
 - 34) Ozgürdal S, Gudłowski Y, Witthaus H, Kawohl W, Uhl I, Hauser M, et al. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;105:272-278.
 - 35) Näätänen R. Selective attention and evoked potentials in humans—a critical review. *Biol Psychol* 1975;2:237-307.
 - 36) Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2544-2590.
 - 37) Näätänen R, Jacobsen T, Winkler I. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): a review of the evidence. *Psychophysiology* 2005;42:25-32.
 - 38) Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Näätänen R, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1883-1908.
 - 39) Winkler I. Interpreting the mismatch negativity. *J Psychophysiol* 2007;21:147-163.
 - 40) Ruusuvirta T, Huotilainen M, Fellman V, Näätänen R. Numerical discrimination in newborn infants as revealed by event-related potentials to tone sequences. *Eur J Neurosci* 2009;30:1620-1624.
 - 41) Ilvonen T, Kujala T, Kozou H, Kiesiläinen A, Salonen O, Alku P, et al. The processing of speech and non-speech sounds in aphasic patients as reflected by the mismatch negativity (MMN). *Neurosci Lett* 2004;366:235-240.
 - 42) Ilvonen TM, Kujala T, Tervaniemi M, Salonen O, Näätänen R, Pekkonen E. The processing of sound duration after left hemisphere stroke: event-related potential and behavioral evidence. *Psychophysiology* 2001;38:622-628.
 - 43) Kane NM, Butler SR, Simpson T. Coma outcome prediction using event-related potentials: P(3) and mismatch negativity. *Audiol Neurootol* 2000;5:186-191.
 - 44) Kane NM, Curry SH, Butler SR, Cummins BH. Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet* 1993;341:688.
 - 45) Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1601-1610.
 - 46) Fischer C, Luauté J. Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:372-380.
 - 47) Wijnen VJ, Van Boxtel GJ, Eilander HJ, De Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007;118:597-605.
 - 48) Pekkonen E, Huotilainen M, Virtanen J, Sinkkonen J, Rinne T, Ilmoniemi RJ, et al. Age-related functional differences between auditory cortices: a whole-head MEG study. *Neuroreport* 1995;6:1803-1806.
 - 49) Pekkonen E, Huotilainen M, Virtanen J, Näätänen R, Ilmoniemi RJ, Erkinjuntti T. Alzheimer's disease affects parallel processing between the auditory cortices. *Neuroreport* 1996;7:1365-1368.
 - 50) Escera C, Grau C. Short-term replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;100:549-554.
 - 51) Escera C, Yago E, Polo MD, Grau C. The individual replicability of mismatch negativity at short and long inter-stimulus intervals. *Clin Neurophysiol* 2000;111:546-551.
 - 52) Tervaniemi M, Kujala A, Alho K, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Functional specialization of the human auditory cortex in processing phonetic and musical sounds: a magnetoencephalographic (MEG) study. *Neuroimage* 1999;9:330-336.
 - 53) Kim S, Jeon H, Jang KI, Kim YW, Im CH, Lee SH. Mismatch negativity and cortical thickness in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2019;45:425-435.
 - 54) Kiang M, Braff DL, Sprock J, Light GA. The relationship between preattentive sensory processing deficits and age in schizophrenia patients. *Clin Neurophysiol* 2009;120:1949-1957.
 - 55) Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-136.
 - 56) Wynn JK, Sugar C, Horan WP, Kern R, Green MF. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2010;67:940-947.
 - 57) Shaikh M, Valmaggia L, Broome MR, Dutt A, Lappin J, Day F, et al. Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2012;134:42-48.
 - 58) Higuchi Y, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M, Sumiyoshi T. Mismatch negativity and p3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Front Behav Neurosci* 2014;8:172.
 - 59) Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I, et al. Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 2011;69:959-966.
 - 60) Laton J, Van Schependom J, Gielen J, Decoster J, Moons T, De Keyser J, et al. Single-subject classification of schizophrenia patients based on a combination of oddball and mismatch evoked potential paradigms. *J Neurol Sci* 2014;347:262-267.
 - 61) Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993;33:173-187.
 - 62) Min JA, Lee SH, Lee SY, Chae JH, Lee CU, Park YM, et al. Clinical characteristics associated with different strengths of loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) in major depressive disorder. *Psychiatry Res* 2012;200:374-381.
 - 63) Hensch T, Wargelius HL, Herold U, Lesch KP, Orelund L, Brocke B. Further evidence for an association of 5-HTTLPR with intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2047-2054.
 - 64) Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G. The intensity dependence of the auditory evoked N1 component as a predictor of response to Citalopram treatment in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2004;367:375-378.
 - 65) Linka T, Müller BW, Bender S, Sartory G, Gastpar M. The intensity dependence of auditory evoked ERP components predicts responsiveness to reboxetine treatment in major depression. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:139-143.
 - 66) Park YM, Lee SH, Kim S, Bae SM. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder, and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:313-316.
 - 67) Yang E, Lee SH, Oh S, Kim S. N100 amplitude slopes in major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia and normal controls. *Korean J Biol Psychiatry* 2009;16:181-189.
 - 68) Gudłowski Y, Ozgürdal S, Witthaus H, Gallinat J, Hauser M, Winter

- C, et al. Serotonergic dysfunction in the prodromal, first-episode and chronic course of schizophrenia as assessed by the loudness dependence of auditory evoked activity. *Schizophr Res* 2009;109:141-147.
- 69) Park YM, Jung E, Kim HS, Hahn SW, Lee SH. Differences in central serotonergic transmission among patients with recent onset, sub-chronic, and chronic schizophrenia as assessed by the loudness dependence of auditory evoked potentials. *Schizophr Res* 2015;168:180-184.
- 70) Juckel G. Serotonin: from sensory processing to schizophrenia using an electrophysiological method. *Behav Brain Res* 2015;277:121-124.
- 71) Woolley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1954;40:228-231.
- 72) Van Veelen NM, Kahn RS. Dopamine, serotonin, and schizophrenia. *Adv Neurol* 1999;80:425-429.
- 73) Ngan ET, Yatham LN, Ruth TJ, Liddle PF. Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: a PET study using [(18)F]setoperone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1016-1018.
- 74) Eastwood SL, Burnet PW, Gittins R, Baker K, Harrison PJ. Expression of serotonin 5-HT(2A) receptors in the human cerebellum and alterations in schizophrenia. *Synapse* 2001;42:104-114.
- 75) Kidmose P, Looney D, Ungstrup M, Rank ML, Mandic DP. A study of evoked potentials from ear-EEG. *IEEE Trans Biomed Eng* 2013;60:2824-2830.
- 76) Rass O, Krishnan G, Brenner CA, Hetrick WP, Merrill CC, Shekhar A, et al. Auditory steady state response in bipolar disorder: relation to clinical state, cognitive performance, medication status, and substance disorders. *Bipolar Disord* 2010;12:793-803.
- 77) Thuné H, Recasens M, Uhlhaas PJ. The 40-Hz auditory steady-state response in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016;73:1145-1153.
- 78) Maran M, Grent T, Uhlhaas PJ. Electrophysiological insights into connectivity anomalies in schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2016;2:6.
- 79) Javitt DC, Sweet RA. Auditory dysfunction in schizophrenia: integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:535-550.
- 80) Leicht G, Andreou C, Polomac N, Lanig C, Schöttle D, Lambert M, et al. Reduced auditory evoked gamma band response and cognitive processing deficits in first episode schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2015;16:387-397.
- 81) Puvvada KC, Summerfelt A, Du X, Krishna N, Kochunov P, Rowland LM, et al. Delta vs gamma auditory steady state synchrony in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018;44:378-387.
- 82) Kim S, Jang SK, Kim DW, Shim M, Kim YW, Im CH, et al. Cortical volume and 40-Hz auditory-steady-state responses in patients with schizophrenia and healthy controls. *Neuroimage Clin* 2019;22:101732.
- 83) Hong LE, Summerfelt A, McMahon R, Adami H, Francis G, Elliott A, et al. Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:293-302.
- 84) Hall MH, Taylor G, Sham P, Schulze K, Rijdsdijk F, Picchioni M, et al. The early auditory gamma-band response is heritable and a putative endophenotype of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:778-787.
- 85) Rass O, Forsyth JK, Krishnan GP, Hetrick WP, Klaunig MJ, Breier A, et al. Auditory steady state response in the schizophrenia, first-degree relatives, and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2012;136:143-149.
- 86) McNally JM, McCarley RW. Gamma band oscillations: a key to understanding schizophrenia symptoms and neural circuit abnormalities. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29:202-210.
- 87) Kim T, Thankachan S, McKenna JT, McNally JM, Yang C, Choi JH, et al. Cortically projecting basal forebrain parvalbumin neurons regulate cortical gamma band oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:3535-3540.
- 88) Steullet P, Cabungcal JH, Monin A, Dwir D, O'Donnell P, Cuenod M, et al. Redox dysregulation, neuroinflammation, and NMDA receptor hypofunction: a "central hub" in schizophrenia pathophysiology? *Schizophr Res* 2016;176:41-51.
- 89) Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, Halassa MM. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;167:98-107.
- 90) Hall MH, Chen CY, Cohen BM, Spencer KM, Levy DL, Öngür D, et al. Genomewide association analyses of electrophysiological endophenotypes for schizophrenia and psychotic bipolar disorders: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168B:151-161.
- 91) Sivarao DV, Chen P, Senapati A, Yang Y, Fernandes A, Benitez Y, et al. 40 Hz auditory steady-state response is a pharmacodynamic biomarker for cortical NMDA receptors. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:2232-2240.
- 92) O'Donnell BF, Vohs JL, Krishnan GP, Rass O, Hetrick WP, Morzorati SL. The auditory steady-state response (ASSR): a translational biomarker for schizophrenia. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62:101-112.
- 93) Bolaños M, Bernat EM, He B, Aviyente S. A weighted small world network measure for assessing functional connectivity. *J Neurosci Methods* 2013;212:133-142.
- 94) Fraschini M, Hillebrand A, Demuru M, Didaci L, Marcialis GL. An EEG-based biometric system using eigenvector centrality in resting state brain networks. *IEEE Signal Process Lett* 2015;22:666-670.
- 95) Liu Q, Ganzetti M, Wenderoth N, Mantini D. Detecting large-scale brain networks using EEG: impact of electrode density, head modeling and source localization. *Front Neuroinform* 2018;12:4.
- 96) Micheloyannis S. Graph-based network analysis in schizophrenia. *World J Psychiatry* 2012;2:1-12.
- 97) Yin Z, Li J, Zhang Y, Ren A, Von Meneen KM, Huang L. Functional brain network analysis of schizophrenic patients with positive and negative syndrome based on mutual information of EEG time series. *Biomed Signal Process Control* 2017;31:331-338.
- 98) Shim M, Kim DW, Lee SH, Im CH. Disruptions in small-world cortical functional connectivity network during an auditory oddball paradigm task in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;156:197-203.
- 99) Strelets VB, Novototsky-Vlasov VY, Golikova JV. Cortical connectivity in high frequency beta-rhythm in schizophrenics with positive and negative symptoms. *Int J Psychophysiol* 2002;44:101-115.
- 100) Zhou Y, Liang M, Tian L, Wang K, Hao Y, Liu H, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 2007;97:194-205.