

조현병 환자에서의 Mismatch Negativity와 기능 상태의 연관성 연구

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 서울대학교 의학연구원 인간행동의학연구소,²

서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과³

김민아¹ · 김성년^{1,2} · 이민희² · 이수지³ · 권준수^{1,2,3}

Association between Mismatch Negativity and Functional Status in Patients with Schizophrenia

Min Ah Kim, MD¹, Sung Nyun Kim, MD^{1,2}, Min Hee Lee, RN², Suji Lee, MS³ and Jun Soo Kwon, MD^{1,2,3}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

²Institute of Human Behavioral Sciences, Seoul National University-Medical Research Center, Seoul, ³Department of Brain and Cognitive Science-World Class University Program, Seoul National University College of Natural Science, Seoul, Korea

Objectives : It has been constantly reported that mismatch negativity (MMN) is impaired in patients with schizophrenia. However, the mechanism which relates impaired MMN and schizophrenia is not clear yet. The aim of this study is to investigate the association between MMN and clinical variables including functional status in patients with schizophrenia.

Methods : The present study assessed MMN using passive auditory oddball task in 26 patients with schizophrenia and 48 healthy controls. Repeated measures Analysis of Variance with age as a covariate was carried out for comparing peak amplitude and latency of MMN at 8 central line electrodes (FPz, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz, Oz) across groups. Pearson's correlation was performed to reveal the relationship between MMN and clinical variables including neurocognitive test results and the Global Assessment of Functioning score.

Results : MMN amplitude was significantly reduced in patients with schizophrenia compared with healthy controls. Pearson's correlation showed that subsets of short form of Korean Wechsler Adult Intelligence Scale scores and GAF scores were associated with MMN amplitude in patients with schizophrenia.

Conclusion : These findings suggest that MMN amplitude is associated with current functional status including cognitive function in patients with schizophrenia. (Korean J Schizophr Res 2013;16:98-106)

Key Words : Event related potential · Mismatch negativity · Schizophrenia · Cognitive function · Functional status.

서론

조현병(schizophrenia)은 인구 1,000명 당 0.1~0.5명 정도의 연간 발병률을 보이는 정신 질환으로 만성적 경과를 보이는 것으로 알려져 있다.¹⁾ 조현병 환자들은 양성 증상과 음성 증상 외에도 인지 기능의 장애를 포함한 다양한 뇌 기능의 장애를 보인다. 많은 연구들에서 조현병 환자들에서 지속적 주의력, 관리 기능, 작업 기억의 장애가 있다는 증거들이 보고되어 왔다.²⁻⁴⁾

Received: September 4, 2013 / Revised: September 25, 2013

Accepted: September 27, 2013

Address for correspondence: Jun Soo Kwon, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: 02-2072-2450, Fax: 02-747-7405

E-mail: kwonjs@snu.ac.kr

이 연구는 대한민국 보건복지부 보건의료연구개발사업(중점기술 중개연구, A120476)의 지원으로 수행되었습니다.

인지 기능의 이상은 조현병 환자들이 만성적 경과를 밟으면서 겪게 되는 전반적 생활의 기능 저하와 연관되어 있다.^{5,6)} Green 등⁶⁾은 언어적 기억과 관련된 인지기능의 손상은 사회 적응 기능의 저하와 관련되어 있으며, 작업 기억은 직업과 일상 생활 척도(activities of daily living)와 관련이 있음을 보고하였다.

고위 인지 기능의 이상에 더하여 조현병 환자들에서 자동적 정보처리 과정에 장애가 있음이 지속적으로 보고되고 있다.^{7,8)} Jahshan 등⁹⁾은 자동적 정보처리 과정의 손상이 조현병의 전 구기 단계부터 일어나며 질병의 경과가 진행함에 따라 손상도 심해짐을 발견하였다. 최근에는 이러한 자동적 정보 처리 과정의 이상이 적어도 부분적으로는 고위 인지 기능에 영향을 주어 결과적으로는 심리사회적 기능 저하를 일으킬 것이라는 관점이 대두되고 있다.^{10,11)} 이에 따라 조현병 환자에서 비정상적 뇌 기능의 신경생리학적 지표로써 자동적 정보처리 과정의 장

에 초점을 맞춘 연구들이 늘어나고 있다.

Mismatch negativity (MMN)는 변화를 자동적으로 탐지하는 것과 관련된 전의식적 정보처리 과정을 반영하는 것으로 생각되는 사건관련전위의 요소이다.¹²⁾ MMN은 표준 자극으로부터 변형된 특이 자극을 주었을 때 90~250 msec 후에 관찰되는 사건 관련 전위(event-related potential : ERP)의 음전위 요소로써 전두엽 및 뇌 중앙 부위에서 가장 크게 측정된다.¹³⁾ 조현병 환자에서 MMN의 이상은 기존 연구들에서 지속적으로 보고되어 왔다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 만성 조현병 환자뿐만 아니라 초발 정신증 환자에서도 MMN의 이상이 발견되었으며, 임상적 고위험군을 대상으로 한 MMN 연구에서는 다소간 일관되지 않으나 여러 연구에서 손상이 보고되었다.¹⁷⁻¹⁹⁾

기존 연구들은 조현병 환자들에서 관찰되는 MMN의 이상이 작업 기억, 사회 인지와 같은 고위 인지 기능의 이상과 관련이 있음을 보고해 왔다.²⁰⁻²²⁾ Toyomaki 등²⁰⁾은 조현병 환자에서 MMN의 진폭 감소가 작업 기억의 장애와 관련이 있다고 기술하였다. Wynn 등²¹⁾은 조현병 환자들에서 사회 인지 기능의 손상이 심할수록 전반적 기능의 손상이 심하며, MMN 진폭도 더 많이 감소해 있음을 밝히기도 하였다. 이처럼 조현병 환자에서 자동적 정보 처리 과정을 반영하는 MMN 진폭의 감소가 고위 인지 기능의 손상과 관련이 있고, 이것이 전반적 기능 수준의 저하로 연결될 가능성이 반복적으로 제시되고 있다.

그러나 자동적 정보 처리 과정인 MMN의 손상과 고위 인지 기능 및 전반적 기능 수준의 저하를 연결하는 연결 고리에 대해서는 아직 많이 알려져 있지 않다. 다양한 인지 기능의 세부 항목 중에서 MMN의 손상과 관련이 있는 부분을 찾아낼 수 있다면, 자동적 정보 처리 과정이 어떻게 조현병의 핵심 병리인 고위 인지 기능의 손상을 일으키는지 그 기전에 대한 이해를 넓힐 수 있을 것이다. 그러나 이 분야에 대한 연구는 그 수가 많지 않으며, 국내 연구는 더욱 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 국내 조현병 환자를 대상으로 MMN과 조현병의 증상 및 인지 기능의 세부 사항, 전반적 기능과의 상관관계를 알아봄으로써, 조현병 환자에서 자동적 정보 처리 과정의 손상이 가지는 의미를 밝히고자 하였다.

방 법

연구 대상

본 연구에서는 제 일 측 진단이 조현병으로 진단된 26명의 조현병 환자와 48명의 정상 대조군을 대상으로 하였다. 조현병 환자는 서울대병원 정신건강의학과 외래에 내원한 환자와 입원 환자를 대상으로 모집하였으며, 진단은 DSM-IV를 위한

구조화 임상 면접(Structured Clinical Interview for DSM-IV)²³⁾을 이용하여 DSM-IV²⁴⁾의 조현병 진단 기준에 의거하여 진단하였다. 본 연구에 참여한 조현병 환자군은 저자들이 발표한 다른 논문에 참여한 대상자 중 일부로 구성되었다.²⁵⁾ 정상 대조군은 광고를 통해 모집되었으며 현재 또는 과거에 제 일 측 진단을 받은 바가 없고 삼차 친족 내에 정신질환자가 없는 경우를 대상으로 하였다. 대조군에서는 SCID-NP를 통해 정신과적 증상이 없음을 확인하였다. 두 군 모두에서 약물 남용이나 의존의 병력이 있는 자, 두부 외상이나 신경학적 질병이 있는 자, 인지 기능의 손상을 일으키는 내과 및 외과적 질환이 있는 자, 감각 이상이 있는 자, 지능 저하가 있는 자(IQ<70)는 제외하였다.

조현병 환자들의 임상 증상과 기능 수준은 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale : PAN-SS),²⁶⁾ 간이 정신 진단 검사(Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS),²⁷⁾ 총괄 기능 평가 척도(Global Assessment of Functioning : GAF)²⁴⁾로 평가하였다. 조현병 환자와 대조군 모두에 대하여 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test : WCST), 선잇기 검사(Trail Making Test : TMT), 통제 단어 연상 검사(Controlled Oral Word Association Test : CO-WA), 그리고 단축형 한국판 웨슬러 성인 지능 검사(The Short Forms of the Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale : 단축형 K-WAIS)²⁸⁾로 이루어진 신경인지기능검사를 실시하였다.

연구에 참여한 모든 참여자에게 연구에 대한 충분한 설명을 제공한 후 서면으로 동의를 받았다. 본 연구는 서울대학교 병원 기관윤리위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

자극 및 과제

피험자가 수동적 oddball paradigm을 수행하는 동안 뇌파를 측정하였다. 피험자는 외부와 차폐된 편안한 의자에 앉아서 그림책에 나타나는 Wally라는 인물을 찾는 과제를 수행하여 청각 자극으로부터 주의를 돌릴 수 있도록 하였다. 과제는 Shin 등¹⁹⁾의 연구에 사용된 것과 동일한 것을 사용하였다. 피험자에게 이어폰을 사용하여 청각 자극을 주었는데, 소리(1,000-Hz, 80-dB)는 50 msec의 표준 자극(982회, 81.8%)과 100 msec의 특이 자극(218회, 18.2%)으로 구성되었다. 자극간 간격은 300 msec였다.

뇌파 측정

Neuroscan 128 Channel Synamps system을 이용하여 10~

20 international system에 따른 64개의 두피 전극에서 뇌파를 수집하였다. 0.05~100-Hz의 아날로그대역 필터를 이용하여 1초 당 1,000회의 비율로(sampling rate) 디지털 신호화하여 지속적으로 기록하였다. reference 전극은 양 쪽 유양돌기(mastoid process)에 위치하였으며 ground 전극은 FPz와 Fz 사이의 부위에 부착하였다. 안구의 움직임을 기록하기 위한 안전도(electrooculogram)는 왼쪽 눈 밑과 안각에 부착한 전극을 통하여 기록하였다. 모든 전극의 임피던스는 5 k Ω 이하로 유지하였다.

사건관련전위 분석

수집된 뇌파는 Neuroscan version 4.5 (NeuroScan., El Paso, Texas, USA)를 이용하여 분석하였다. 전체 뇌파에 대하여 눈 깜빡임과 몸 움직임 등으로 인한 잡음(artifact)을 시각적으로 관찰하여 폐기한 후, 자극 제시 전 100 msec부터 자극 제시 후 300 ms까지의 epoch으로 분리하고 자극 제시 전 간격(pre-stimulus interval)을 이용하여 기준선 조정(baseline correction)을 시행하였다. 이후 $\pm 100 \mu V$ 이상의 진폭을 보인 시행은 자동적으로 폐기하였고, 자동 폐기 이후에 두 번째 시각적 관찰을 통해 $\pm 100 \mu V$ 범위 안에 있지만 비정상적인 epoch은 폐기하였다. 표준 자극과 특이 자극의 사건관련전위를 각각 평균화 한 뒤, 각각에 대하여 자극 제시 전 간격을 이용하여 다시 기준선 조정을 하였으며, 0.1~30-Hz에서 band-pass filter를 시행하였다. 마지막으로 표준 자극의 사건관련전위에서 특이 자극의 사건관련전위를 빼서 MMN을 산출하였다. MMN의 최고 정점의 진폭과 잠복기는 피크 검출(peak detection) 방법을 이용하여 130~250 msec 사이에서 나타나는 가장 큰 진폭과 피크까지의 시간으로 결정하였다.

통계 분석

26명의 조현병 환자와 48명의 정상 대조군을 대상으로 하여 집단 간의 인구통계학적 변인과 신경심리검사 결과의 차이를 분석하기 위해 t검정과 χ^2 검정을 실시하였다. MMN 최고 정점과 잠복기의 집단 간 차이를 보기 위해 MMN이 가장 크게 나타난다고 알려진 8개의 중심선 부위 전극(FPz, Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz, Oz)을 선택하여 분석 대상으로 하였다.²⁹⁾ 연령을 공변량으로 넣고 집단을 개체 간 요인으로, 뇌파 측정 전극을 개체 내 요인으로 하여 반복측정 분산분석(repeated measures analysis of covariance, repeated measures ANOVA)을 시행하였다. 각각의 전극에서 MMN 최고 정점의 집단 간 차이를 밝히기 위해 t검정을 추가로 시행하였다. 피어슨 상관(Pearson's correlation)을 이용하여 MMN과 PANSS,

BPRS, GAF 점수 및 WCST, TMT, COWA, 단축형 K-WAIS 결과와의 상관관계를 분석하였다. p값이 <0.05인 경우를 통계적으로 의미있다고 판단하였으며 통계분석에는 SPSS 21.0 (IBM SPSS Statistics., USA)을 사용하였다.

결 과

연구 대상의 특성

조현병 환자군과 정상 대조군 사이에 성별, 교육 연한, 손잡이의 차이는 없었다. 그러나 연령에서는 집단간 차이가 있었는데($p=0.007$) 조현병 환자군의 평균 연령이 27.42 ± 4.69 로 정상 대조군의 평균 연령인 23.94 ± 5.40 에 비해 더 높았다. 신경인지 기능검사 결과를 비교하였을 때 WCST, TMT, COWA, 단축형 K-WAIS의 신경인지기능 검사 모두에서 조현병 환자군이 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 저조한 수행을 보였다. 조현병 환자군의 PANSS 전체 점수의 평균과 표준편차는 57.08 ± 14.04 이었고, BPRS는 40.21 ± 8.31 였으며, GAF 점수는 50.87 ± 10.69 이었다(표 1). 연구에 참여한 모든 조현병 환자들은 비정형 항정신병제를 복용하고 있었으며, 항우울제와 항불안제를 복용하는 환자들도 있었다. 조현병 환자들은 비정형 항정신병제로 olanzapine (5~10 mg/day, $n=8$), paliperidone (6~12 mg/day, $n=6$), aripiprazole (5~20 mg/day, $n=6$), quetiapine (200~600 mg/day, $n=4$), clozapine (100~350 mg/day, $n=3$), ziprasidone (120 mg/day, $n=1$)을 복용하고 있었다. 두 가지 이상의 비정형 항정신병제를 동시에 복용하고 있던 환자는 10명이었다. 항우울제를 복용하고 있던 환자는 8명이었으며 fluoxetine (20~80 mg/day, $n=4$), escitalopram (10 mg/day, $n=2$), sertraline (50 mg/day, $n=2$)를 처방받았다. 항불안제로는 lorazepam (0.5~3 mg/day, $n=6$), clonazepam (0.5~3 mg/day, $n=6$)을 복용하고 있었다.

Mismatch negativity

그림 1에 조현병 환자군과 정상 대조군의 전두엽 부위(Fz)에서 측정된 평균 MMN 파형을 제시하였다(그림 1). MMN 진폭의 집단간 차이를 밝히기 위해 연령을 공변량으로 하고 집단을 개체 간 요인, 뇌파 측정 부위를 개체 내 요인으로 하여 실행한 반복측정 분산분석에서 통계적으로 유의한 집단 효과가 있어($F_{1,7}=8.455$, $p=0.005$), 조현병 환자군에서 MMN 진폭이 정상 대조군에 비해 감소해 있음을 알 수 있었다. 또한, 통계적으로 유의한 뇌파 측정 부위의 효과가 발견되어($F_{7,11}=11.286$, $p<0.001$) MMN 진폭이 전두엽에서 후두엽 부위로 갈수록 더 작아지는 경향을 보임을 알 수 있었으며, 통계적으로 유의한 집

Table 1. Demographic, neurocognitive and clinical characteristics of subjects

	Schizophrenia (N=26)		Healthy controls (N=48)		Analysis [†]	p value
	Mean	SD	Mean	SD	χ ² or t	
Demographic characteristics						
Male/Female	18/8		26/22		1.59	0.227
Age (y)	27.42	4.69	23.94	5.40	2.77	0.007*
Education (y)	13.96	2.16	14.23 [‡]	1.68	−0.60	0.552
Handedness (R/L)	23/2 [†]		47/1			0.269
Neurocognitive performances						
WCST						
Correct response	65.21 [§]	15.85	70.08	6.77	−1.44	0.161
Errors	40.29 [§]	30.00	16.15	7.57	3.88	0.001*
Perseverative response	22.33 [§]	19.74	8.54	4.27	3.38	0.002*
Non-perseverative response	20.50 [§]	16.84	8.08	4.44	3.55	0.002*
Perseverative error	19.79 [§]	16.03	8.10	3.78	3.52	0.002*
Categories achieved	4.54 [§]	2.15	5.92	0.58	−3.08	0.005*
TMT-A						
Time (sec)/error	32.71/0.08 [§]	12.15/0.28	21.81/0.15	6.22/0.36	4.13/−0.75	<0.001*/0.422
TMT-B						
Time (sec)/error	93.29/0.46 [§]	34.75/0.83	52.83/0.21	15.46/0.46	5.44/1.37	<0.001*/0.181
COWA						
Letters	29.25 [§]	8.89	44.44	10.09	−6.26	<0.001*
Categories	29.00 [§]	7.09	42.71	9.54	−6.86	<0.001*
K-WAIS (short form)						
Vocabulary	11.08 [§]	2.65	12.54	2.01	−2.37	0.023*
Digit span	10.70 [†]	1.92	12.52	1.70	−4.06	<0.001*
Picture arrangement	9.92 [§]	2.39	11.63	1.84	−3.35	0.001*
Block design	11.21 [§]	2.60	14.46	1.95	−5.95	<0.001*
Arithmetic	10.17 [§]	2.53	13.73	2.86	−5.18	<0.001*
Full scale iq	100.50 [§]	14.27	113.90	13.58	−3.88	<0.001*
Clinical characteristics						
PANSS total	57.08 [§]	14.04				
PANSS positive	12.42 [§]	4.12				
PANSS negative	16.25 [§]	5.79				
PANSS general	28.42 [§]	6.46				
BPRS	40.21 [§]	8.31				
GAF	50.87 [§]	10.69				

* : The mean difference is significant at the 0.05 level, † : Independent t test or Welch's t test if the variances were not equal, χ^2 analysis or Fisher's exact test for categorical data, ‡ : N=25, the number of missing data was 1, § : N=24, the number of missing data was 2, || : N=47, the number of missing data was 1. WCST : Wisconsin Card Sorting Test, TMT-A : Trail Making Test-A, TMT-B : Trail Making Test-B, COWA : Controlled Oral Word Association Test, K-WAIS : Korean Wechsler Adult Intelligence Scale, IQ : Intelligence Quotient, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, GAF : Global Assessment of Functioning, N : number of patients

단과 뇌파 측정 부위의 교호작용이 발견되었다($F_{7}=4.719$, $p<0.012$). 반면, 연령과 집단 사이에는 의미 있는 교호작용이 나타나지 않았다. 각각의 전극에서 MMN 최고 정점의 집단 간 차이를 밝히기 위해 t검정을 추가로 시행한 결과, Fz($p<0.001$), FCz($p<0.001$), Cz($p=0.001$), CPz($p=0.001$), Pz($p=0.002$)에서 조현병 환자군이 정상 대조군에 비해 MMN 진폭이 감소되어 있었다(표 2). 그림 2에 집단간 차이가 가장 유의하게 나타나는

Fz와 Cz에서 측정된 MMN 진폭을 제시하였다(그림 2). MMN 잠복기는 두 집단 간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

MMN 진폭과 신경인지기능검사, 임상 증상, 기능 수준과의 상관 관계

조현병 환자군에서 MMN 진폭과 신경인지기능검사 중 단축형 K-WAIS의 소검사 항목들과 전체 지능이 유의한 상관

관계를 보였다. MMN 진폭과 어휘 소검사는 $Pz(r=-0.452, p=0.027)$ 에서, 숫자 맞추기 소검사는 $CPz(r=-0.415, p=0.049)$, $Pz(r=-0.486, p=0.019)$, $POz(r=-0.424, p=0.044)$ 에서 연관성이

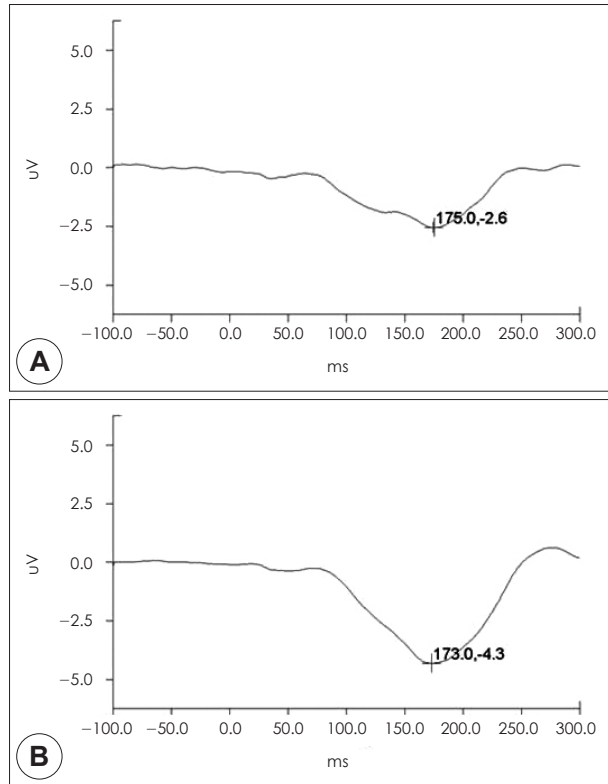


Fig. 1. The grand averaged Mismatch negativity waveforms at Fz. A : Patients with schizophrenia. B : Healthy controls.

있었다. 차례 맞추기 소검사는 $FPz(r=-0.478, p=0.018)$, $Fz(r=-0.595, p=0.002)$, $FCz(r=-0.503, p=0.012)$, $Cz(r=-0.564, p=0.004)$, $CPz(r=-0.505, p=0.012)$, $Pz(r=-0.411, p=0.046)$ 에서, 토막짜기 소검사는 $Cz(r=-0.454, p=0.026)$, $CPz(r=-0.571, p=0.004)$, $Pz(r=-0.584, p=0.003)$, $POz(r=-0.476, p=0.019)$ 에서 MMN 진폭과 유의한 상관관계를 보였다. MMN 진폭과 전체 지능은 $Fz(r=-0.457, p=0.025)$, $FCz(r=-0.425, p=0.039)$, $Cz(r=-0.499, p=0.013)$, $CPz(r=-0.497, p=0.013)$, $Pz(r=-0.503, p=0.012)$ 에서 통계적으로 의미 있는 상관관계가 있었다. 그림 3에 각각의 소검사와 전체 지능에서 상관관계가 가장 유의하게 나타나는 뇌파 측정 부위에서 측정된 MMN 진폭을 제시하였다(그림 3). 조현병 환자군에서 다른 신경인지기능검사 항목과 MMN 진폭은 의미 있는 상관관계를 찾을 수 없었다.

임상 증상을 평가한 PANSS, BPRS 점수와 MMN 진폭 사이에서는 의미있는 상관관계를 나타내지 않았다. 조현병 환자군에서 GAF와 MMN 진폭의 상관관계를 분석하였을 때 $Fz(r=-0.505, p=0.012)$, $Cz(r=-0.441, p=0.031)$, $CPz(r=-0.416, p=0.043)$ 에서 통계적으로 의미 있는 음의 상관관계가 있었다(그림 4).

고 찰

저자들은 본 연구를 통해 조현병 환자에서 MMN의 이상이 조현병의 증상 및 인지 기능을 포함한 전반적 기능과 상관관

Table 2. Means and standard deviations of peak MMN amplitudes and latencies at central electrode sites

	Schizophrenia (N=26)		Healthy controls (N=48)		†	p value
	Mean	SD	Mean	SD		
Amplitude						
FPZ	−3.75	2.00	−4.69	2.10	1.86	0.067
FZ	−3.61	1.95	−5.70	2.29	3.92	<0.001*
FCZ	−3.51	2.43	−5.61	2.39	3.60	<0.001*
CZ	−3.04	1.76	−4.75	2.13	3.50	0.001*
CPZ	−2.30	1.28	−3.71	1.76	3.57	0.001*
PZ	−1.68	1.08	−2.61	1.27	3.20	0.002*
POZ	−1.28	1.12	−1.57	1.03	1.11	0.271
OZ	−0.90	0.91	−1.14	1.54	0.73	0.469
Latency						
FPZ	170.69	29.06	177.23	23.19	−1.06	0.294
FZ	179.23	27.22	178.10	20.19	0.20	0.840
FCZ	174.42	30.90	177.10	18.58	−0.41	0.688
CZ	175.92	31.17	176.06	19.09	−0.02	0.984
CPZ	181.31	31.13	175.35	17.96	0.90	0.376
PZ	177.81	29.63	181.69	22.66	−0.63	0.531
POZ	190.46	35.33	189.35	27.47	0.15	0.882
OZ	202.42	29.01	193.67	30.34	1.20	0.233

* : The mean difference is significant at the 0.05 level. SD : Standard Deviation, N : Number of patients

계가 있는지를 알아보려고 하였다. 기존 여러 연구 결과와 일치하게 본 연구에서도 조현병 환자들에서 정상 대조군에 비해 MMN 진폭이 감소되어 있었다. MMN 진폭은 신경인지기능 검사의 항목들 중에서 단축형 K-WAIS의 소검사 점수 및 전체 지능과 관련이 있었다. GAF로 측정된 전반적 기능 수준도 MMN과 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. PANSS와 BPRS로 평가한 증상과 MMN 사이에서는 유의한 연관성을 찾을 수 없었다. 이러한 사실은 조현병 환자에서 MMN 진폭의 감소가

인지 기능을 포함한 전반적 기능 수준의 저하와 연관되어 있음을 시사한다.

지능의 저하는 조현병 환자들에서 특징적으로 보이는 소견 중의 하나이다.³⁰⁾ 연구에 참가한 조현병 환자들은 단축형 K-WAIS 소검사 중 특히 차례 맞추기 소검사와 토막짜기 소검사 점수에서 MMN 진폭과 가장 강한 상관관계를 보였다. 차례 맞추기 소검사는 사회적 상황을 담은 그림을 순서에 맞게 나열하는 검사로써 사회 인지 기능을 반영한다.³¹⁾ 이는 기존 연구들

Fig. 2. Mismatch negativity amplitude across group at Fz and Cz. Horizontal lines in the group indicate mean value and vertical lines in the group indicate 95% confidence interval.

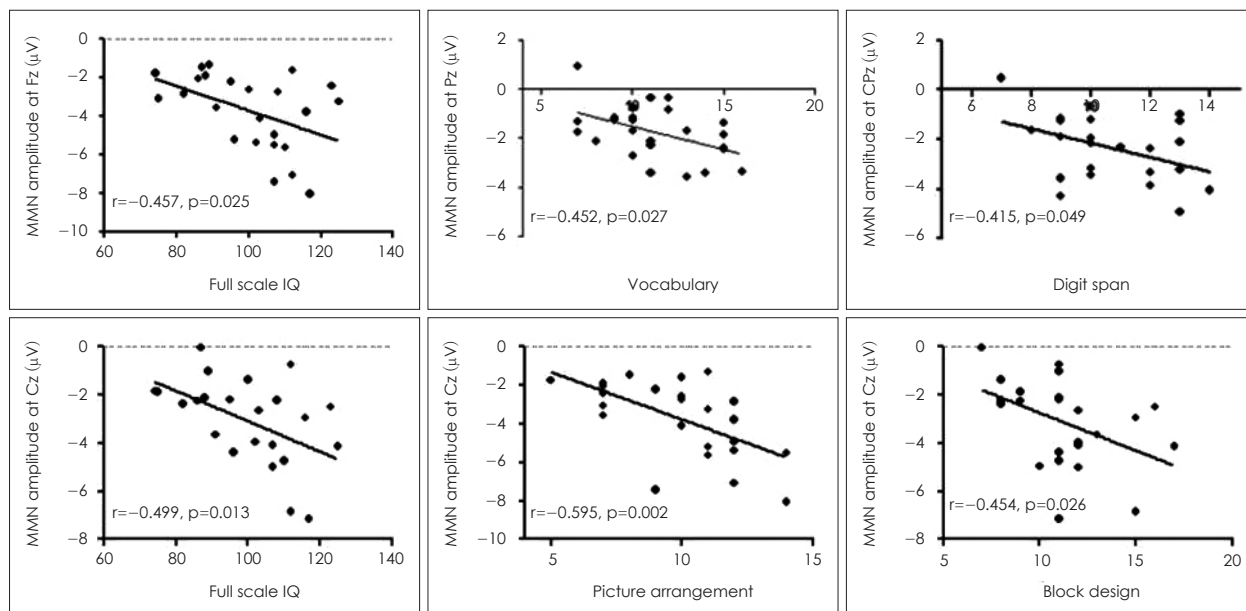
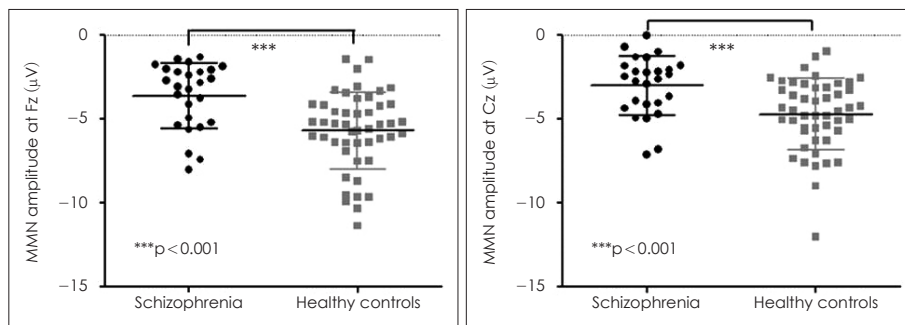
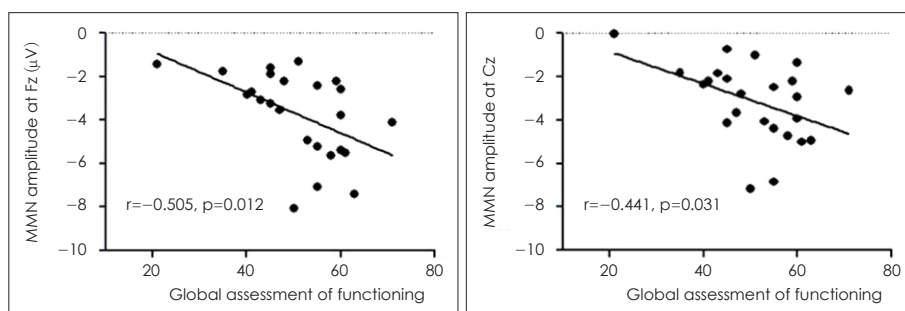


Fig. 3. Correlation between Mismatch negativity amplitudes and subsets of short form of Korean Wechsler Adult Intelligence Scale in patients with schizophrenia.

Fig. 4. Correlation between Mismatch negativity amplitudes and Global Assessment of Functioning scores in patients with schizophrenia.



에서 보고된 바와 마찬가지로 조현병 환자에서 사회 인지 기능의 손상이 MMN 진폭의 감소와 관련이 있음을 시사한다.^{21,32,33} Kawakubo 등³⁴은 사회 인지 기능을 증진시키기 위한 사회 기술 훈련 후에 조현병 환자들에서 MMN 진폭이 증가함을 발견하기도 하였다. 토막짜기 소검사는 동작성 지능을 반영하는 것으로 조현병 환자들에서 반복적으로 보고되는 동작성 지능의 손상이 MMN 진폭 감소와 관련이 있음을 시사한다. Lin 등³⁵이 조현병 환자와 건강한 성인을 신경인지기능검사로 구분하기 위해 시행한 연구에서도 토막짜기 소검사와 동작성 지능이 조현병 환자를 가장 잘 구분할 것으로 평가되었다. 본 연구에서 WCST와 TMT, COWA의 수행은 조현병 환자군에서 정상 대조군에 비하여 저하되어 있었으나 MMN 진폭과의 상관관계는 드러나지 않았다. Toyomaki 등²⁰은 WCST의 보속 오류(perseverative error)와 MMN 진폭이 관련이 있다는 보고를 하기도 하였으나, 다른 연구들에서는 사용한 oddball paradigm의 종류에 따라서 상이한 결과를 발표하였다.^{34,36} 예를 들어, Michie 등¹⁶은 조현병 환자에서 duration MMN은 손상되어 있으나 frequency MMN은 손상되어 있지 않다고 보고하였고, Kawakubo 등³⁴은 phonetic duration MMN은 레이 청각 언어 학습 검사(Rey Auditory Verbal Learning Test)와 관련이 있었지만 tone duration MMN은 관련이 없다고 보고하였다. 본 연구의 결과도 oddball paradigm의 종류에 영향을 받았기 때문일 수 있으므로 WCST와 TMT, COWA의 수행과 MMN 진폭의 상관관계에 대해서는 추후에 더 연구해 볼 필요가 있을 것이다.

본 연구에서 조현병 환자들의 GAF 점수는 MMN 진폭과 음의 상관관계를 보였다. 이러한 결과는 조현병 환자들에서 기능 수준의 저하가 MMN 진폭의 감소와 관련이 있음을 보고한 기존 연구들의 결과와 일치하는 것이다.^{32,37,38} Umbricht 등³⁹은 초발 정신증 환자에 비하여 만성 조현병 환자와 최근에 발병한 조현병 환자에서 MMN 진폭이 감소되어 있다고 하였고, MMN의 손상은 심리사회적 적응과 연관되어 있을 것이라고 발표하기도 하였다. 이에 더하여 건강한 사람에서도 심리사회적 기능과 MMN 진폭이 연관되어 있다고 보고한 연구도 있다.⁴⁰ 본 연구에서 PANSS와 BPRS로 평가한 조현병 환자들의 임상 증상은 MMN 진폭과 관련이 없었다. 이것은 본 연구에 참여한 조현병 환자들 모두가 약물 치료를 받고 있어서 임상 증상이 적고 안정적인 상태에 있기 때문일 수 있다. 본 연구의 결과를 종합해 볼 때, 조현병 환자에서 MMN 진폭의 감소는 인지 기능을 포함한 전반적 기능 수준의 저하와 연관되어 있음을 생각해 볼 수 있다.

MMN은 변화를 자동적 탐지하는 것과 관련되어 있으며, 현

재 제시되고 있는 자극과 이전에 제시되었던 자극 사이에서 발생하는 신경학적 불일치를 반영한다.⁴¹ 그러므로, MMN의 발생은 음소 기억(echoic memory)을 유지하고 처리하는 능력에 영향을 받게 된다. 따라서, 조현병 환자에서 MMN 진폭이 감소되어 있는 것은 조현병의 병태생리에 있어서 단기 작업 기억이 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.⁴¹ 기존 연구들은 조현병 환자에서 전두엽 기능의 장애를 시사하는 작업 기억의 손상이 MMN 진폭 감소와 관련이 있음을 보고하였다.^{20,22} 이로부터 조현병 환자에서 MMN의 손상이 저하된 기능 수준과 관련이 있다는 것을 부분적으로 설명할 수 있을 것이다. 심리사회적 기능은 전두엽 기능을 포함한 인지 기능 전반의 영향을 받기 때문이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 먼저, 연구에 참여한 모든 조현병 환자들은 항정신병제, 항우울제, 항불안제 등의 약물을 복용하고 있었다. 조현병 환자들에서 몇몇 항정신병제가 MMN에 영향을 주지 않는다는 보고도 있기는 하나,⁴²⁻⁴⁴ 최근에는 항정신병제가 MMN에 영향을 주었다는 보고도 있으며⁴⁵ MMN에 대한 약물의 영향은 명확하게 밝혀져 있지 않은 상태이다. 두 번째로 상대적으로 적은 피험자 수가 본 연구의 한계가 될 수 있겠으며, 더 많은 피험자를 대상으로 한 후속 연구가 필요하다. 세 번째로 본 연구는 단면적 연구이기 때문에 기능 수준과 MMN 진폭의 연관성을 밝힐 수는 있으나 그 방향을 밝힐 수는 없다는 한계가 있다. 기능 수준의 변화에 따른 MMN 진폭의 변화를 추적 관찰할 수 있는 종단적 연구를 시행한다면 흥미로운 결과를 얻을 수 있을 것이다.

이러한 한계에도 불구하고 본 연구는 조현병 환자들의 인지 기능과 심리사회적 기능이 MMN 진폭과 관련이 있음을 밝힘으로써, MMN이 환자들의 기능 상태를 평가하고 치료 반응 및 예후에 대한 정보를 얻는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 제시하였다. 자동적 정보 처리 과정이 고위 인지 기능에 영향을 주고, 다시 심리사회적 기능에 영향을 주게 되는 근본적인 기전에 관한 후속 연구를 시행한다면, 조현병 환자에서 MMN의 손상이 의미하는 바에 대하여 더 많은 정보를 얻을 수 있을 것이다.

결론

본 연구는 MMN과 조현병 환자의 기능 상태를 포함한 임상 지표들 사이의 연관성을 밝히고자 하였다. 26명의 조현병 환자와 48명의 정상 대조군에서 수동적 oddball task를 수행하는 동안 뇌파를 측정하여 MMN을 평가하였고, MMN 진폭의 집단간 차이와 함께 신경인지기능검사를 포함한 임상

평가 결과, GAF 점수와 상관계수를 분석하였다. 그 결과 정상 대조군에 비하여 조현병 환자군에서 Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, POz의 뇌파 측정 부위에서 MMN의 진폭이 유의하게 감소하였음을 발견하였다. 피어슨 상관분석 결과 조현병 환자군에서 단축형 한국판 성인 지능 검사의 소검사들과 MMN 진폭이 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였다. 또한, MMN 진폭은 Fz, Cz, CPz에서 GAF 점수와 관련이 있었다. 본 연구는 조현병 환자들에서 MMN 진폭의 감소가 인지 기능 및 심리사회적 기능의 손상과 관련이 있음을 밝힘으로써, MMN이 환자의 기능 상태를 평가하고 치료 반응 및 예후에 대한 정보를 얻는 데 중요한 역할을 할 수 있음을 제시하였다.

중심 단어: 사건관련전위·Mismatch negativity·조현병·인지 기능·심리사회적 기능.

REFERENCES

- McGrath J, Saha S, Welham J, El Saadi O, MacCauley C, Chant D. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med* 2004;2:1-13.
- Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:348-357.
- Green MF, Nuechterlein KH, Gaier DJ. Sustained and selective attention in schizophrenia. *Prog Exp Pers Psychopathol Res* 1992;15:290-313.
- Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophr Res* 2013 in press.
- Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC. Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 2000;188:518-524.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 2000;26:119-136.
- Shutara Y, Koga Y, Fujita K, Takeuchi H, Mochida M, Takemasa K. An event-related potential study on the impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia. *Brain Topogr* 1996;8:285-289.
- Umbrecht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1-23.
- Jahshan C, Cadenhead KS, Rissling AJ, Kirihaara K, Braff DL, Light GA. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med* 2012;42:85-97.
- Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:550-558.
- Rissling AJ, Makeig S, Braff DL, Light GA. Neurophysiologic markers of abnormal brain activity in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:572-578.
- Naatanen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001;24:283-288.
- Naatanen R, Alho K. Mismatch negativity: the measure for central sound representation accuracy. *Audiol Neurotol* 1997;2:341-353.
- Catts SV, Shelley AM, Ward PB, Liebert B, McConaghy N, Andrews S, et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:213-219.
- Javitt DC, Shelley AM, Silipo G, Lieberman JA. Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia: defining the pattern. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1131-1137.
- Michie PT, Budd TW, Todd J, Rock D, Wichmann H, Box J, et al. Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1054-1065.
- Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCauley RW. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:686-694.
- Atkinson RJ, Michie PT, Schall U. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2012;71:98-104.
- Shin KS, Kim JS, Kim SN, Koh Y, Jang JH, An SK, et al. Aberrant auditory processing in schizophrenia and in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38:1258-1267.
- Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Kako Y, Ito K, Koyama T. Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:95-99.
- 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.
- Sevik AE, Anil Yagcioglu AE, Yagcioglu S, Karahan S, Gurses N, Yildiz M. Neuropsychological performance and auditory event related potentials in schizophrenia patients and their siblings: a family study. *Schizophr Res* 2011;130:195-202.
- Michael BS, Robert L, Gibbon M, Williams, Janet BW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Washington DC; 1996.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC;1994.
- Kim MA, Kim SN, Lee S, Byun MS, Shin KS, Park HY, et al. Impaired mismatch negativity is associated with current functional status rather than genetic vulnerability to schizophrenia *Psychiatry Res: Neuroimaging* 2013 in revision.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
- Overall JE, Gorham, Donald R. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 1967;11:213-218.
- Yeom TH, Park YS, Oh KJ, Kim JG, Lee YH. K-WAIS manual. Seoul: Korea Guidance;1992.
- Naatanen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behavioral and Brain Science* 1990;13:201-288.
- Aylward E, Walker E, Bettes B. Intelligence in schizophrenia: meta-analysis of the research. *Schizophr Bull* 1984;10:430-459.
- Allen DN, Barchard KA. Identification of a social cognition construct for the WAIS-III. *Appl Neuropsychol* 2009;16:262-274.
- Hermens DF, Ward PB, Hodge MA, Kaur M, Naismith SL, Hickie IB. Impaired MMN/P3a complex in first-episode psychosis: cognitive and psychosocial associations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:822-829.
- Kawakubo Y, Kasai K. Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1367-1368.
- Kawakubo Y, Kamio S, Nose T, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, et al. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;152:261-265.
- Lin YT, Liu CM, Chiu MJ, Liu CC, Chien YL, Hwang TJ, et al. Differentiation of schizophrenia patients from healthy subjects by mismatch negativity and neuropsychological tests. *PLoS One* 2012;7:e34454.
- Baldeweg T, Klugman A, Gruzeliar J, Hirsch SR. Mismatch nega-

- tivity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:203-217.
- 37) Light GA, Braff DL. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:127-136.
 - 38) Kiang M, Light GA, Prugh J, Coulson S, Braff DL, Kutas M. Cognitive, neurophysiological, and functional correlates of proverb interpretation abnormalities in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:653-663.
 - 39) Umbricht DS, Bates JA, Lieberman JA, Kane JM, Javitt DC. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:762-772.
 - 40) Light GA, Swerdlow NR, Braff DL. Preattentive sensory processing as indexed by the MMN and P3a brain responses is associated with cognitive and psychosocial functioning in healthy adults. *J Cogn Neurosci* 2007;19:1624-1632.
 - 41) Naatanen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol* 2003;48:179-188.
 - 42) Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, *et al*. Effects of clozapine on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:716-725.
 - 43) Umbricht D, Javitt D, Novak G, Bates J, Pollack S, Lieberman J, *et al*. Effects of risperidone on auditory event-related potentials in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:299-304.
 - 44) Rissling AJ, Braff DL, Swerdlow NR, Helleman G, Rassovsky Y, Sprock J, *et al*. Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1942-1949.
 - 45) Zhou Z, Zhu H, Chen L. Effect of aripiprazole on mismatch negativity (MMN) in schizophrenia. *PLoS One* 2013;8:e52186.