

초발 정신증 환자에서 Mismatch Negativity를 이용한 1년 간의 예후 예측 연구

서울대학교 의과대학 의학과,¹ 서울대학교 의과대학 정신과학교실,² 서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과³
장문영¹ · 김민아² · 이탁형³ · 권준수^{2,3}

Predicting Prognosis in Patients with First Episode Psychosis Using Mismatch Negativity : A 1 Year Follow-up Study

Moonyoung Jang, MS¹, Minah Kim, MD², Tak Hyung Lee, MS³ and Jun Soo Kwon, MD, PhD^{2,3}

¹Seoul National University College of Medicine, Seoul,

²Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,

³Department of Brain and Cognitive Science-World Class University Program, Seoul National University College of Natural Science, Seoul, Korea

Objectives : It has been shown that early intervention is crucial for favorable outcome in patients with schizophrenia. However, development of biomarkers for predicting prognosis of psychotic disorder still requires more research. In this study, we aimed to investigate whether baseline mismatch negativity (MMN) predict prognosis in patients with first episode psychosis (FEP).

Methods : Twenty-four patients with FEP and matched healthy controls (HCs) were examined with MMN at baseline, and their clinical status were re-assessed after 1 year. Repeated-measures analysis of variance was performed to compare baseline MMN between the two groups. Multiple regression analysis was used to identify factors predicting prognosis in FEP patients during the follow-up period.

Results : MMN amplitudes at baseline were significantly reduced in patients with FEP compared to healthy controls. In the multiple regression analysis, baseline MMN amplitude significantly predicted later improvement of performances on digit span and delayed recall of California Verbal Learning Test. However, baseline MMN did not predicted improvement of clinical symptoms.

Conclusion : These results indicate that MMN may be a possible predictor of improvement in cognitive functioning in patients with FEP. Future study with larger sample and longer follow-up period would be needed to confirm the findings of the current study. (Korean J Schizophr Res 2017;20:15-22)

Key Words : Event related potential · Mismatch negativity · First episode psychosis · Schizophrenia · Cognitive function · Prognosis.

서 론

조현병(schizophrenia)은 평생 유병률 0.5~1%를 보이며 대개 초기 성인기에 발병하여 망상, 환청, 와해된 언어, 정서적 둔마, 인지 기능 장애 등의 증상을 보인다.¹⁾ 조현병은 발병 이

후 처음 치료받기까지의 기간(Duration of Untreated Psychosis : DUP)이 길어질수록 예후가 나빠지며, 조기에 치료하지 않으면 심각한 사회적 기능 장애가 발생하는 만성적 경과를 밟게 된다는 것이 잘 알려져 있다.²⁾ 일단 병이 만성적으로 진행된 이후에는 회백질의 부피 감소와 관련하여 약물치료를 해도 잘 듣지 않고 좋지 않은 예후를 보이게 된다고 보고되었다.^{3,4)} 특히, 조현병의 여러 증상 영역 중에서도 작업기억 손상, 지속적 주의력 저하, 언어적 기억 손상 등으로 나타나는 인지 기능 영역의 장애가 조현병 환자의 사회적 기능의 장애를 일으키는 중요한 원인으로 알려져 있다.⁵⁻⁸⁾

따라서 조현병의 초기 단계부터 예후를 예측하여 병의 진행을 막고 재발을 줄이기 위한 적극적인 치료를 하려는 노력

Received: March 31, 2017 / Revised: May 31, 2017

Accepted: June 2, 2017

Address for correspondence: Minah Kim, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 02-3668-7666, Fax: 02-747-9063

E-mail: verte82@snu.ac.kr

이 연구는 대한민국 미래창조과학부 기초과학연구사업(중견연구자지원사업, 2016R1E1A1A02921618)의 지원으로 수행되었습니다.

이 계속되어 왔다.^{9,10)} 이러한 노력의 일환으로 질환이 시작되는 초기 단계인 초발 정신증(First Episode Psychosis : FEP) 환자에서 초기에 예후를 예측하는 인자를 발굴한다면, 초기에 적극적인 치료를 제공하기 위한 지침으로 매우 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 특히, 환자의 예후를 객관적으로 예측하고 치료 효과를 보다 빠르고 정확하게 판단하기 위해서는 연관된 생물학적 표지자(biomarker)를 개발하는 것이 매우 중요하지만, 초발 정신증 환자의 예후 예측을 위한 생물학적 표지자는 아직까지 충분히 연구되지 못하였다.¹¹⁾ 일반적으로 이상적이라고 여겨지는 생물학적 표지자의 특징은 질병이 만성화되기 전부터 측정 가능하여 질병을 예방하고 진행을 막는 데에 도움이 되고, 측정하기 편리하며, 병의 예후를 반영할 수 있는 것이라고 알려져 있다.¹²⁾ 이러한 측면에서 전기생리학적 표지자는 전통적으로 사용되던 신경심리학적 평가 결과에 비해 더 우수한 바이오마커이다.¹³⁾ 전기생리학적 표지자는 조현병 환자의 병태생리와 연관된 뇌의 기능적 손상을 초기에 반영할 수 있기 때문에 초기 진단에 이용이 가능하고,^{14,15)} 특히 사건 관련 전위(Event-Related Potential : ERP)는 조현병의 중요한 증상 영역 중 하나인 인지 기능 손상과 밀접한 관련이 있으며, 매우 높은 시간 해상도를 가져 시간의 흐름에 따른 변화를 보다 민감하게 감지할 수 있기 때문이다.¹⁶⁾ 따라서 최근에는 초기 정신증 환자의 생물학적 표지자로 전기생리학적 지표들을 개발하려는 시도들이 활발하게 일어나고 있다.^{17,18)}

많은 전기생리학적 지표 중에서도 Mismatch Negativity (MMN)는 조현병에서 좋은 생물학적 표지자가 될 가능성이 높다. MMN은 동일하게 반복되는 표준 자극 중간에 변형된 특이 자극을 주었을 때 특이 자극을 준 시점으로부터 130~250 ms 후에 관찰되는 사건 관련 전위의 음 전위 요소이다. MMN은 주의를 기울이기 이전의 청각 자극에 대한 처리를 나타낸다고 알려져 있으며, 다시 말해서 변화를 자동적으로 탐지하는 전의식적인 정보처리 과정을 반영한다고 할 수 있다.¹⁹⁾ MMN의 손상은 조현병 환자에서 지속적으로 보고되었고,^{20,21)} 특히 MMN 진폭 감소는 고위 인지 기능 손상, 전반적 기능 저하 등 조현병의 임상 상태와 연관성이 있음이 밝혀져 있다.^{22,23)} MMN의 이상은 만성 조현병 환자 뿐만 아니라 초발 정신증 환자에서도 발견되었고, 정신증 전구기인 정신증 임상적 고위험군에서도 보고되고 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 이처럼 MMN의 이상은 조현병의 매우 초기 단계부터 나타나므로, MMN을 측정함으로써 초기에 조현병의 예후를 예측하고 적절한 치료를 제공하기 위한 지표의 하나로 사용할 수 있는 가능성이 있다. 또한 MMN의 특성은 최근에 주목 받고 있는 조현병의 병

태생리 모델과도 잘 부합한다. 자동적 정보처리 과정의 손상은 조현병의 전구 단계부터 시작되어 병이 진행될수록 점점 심해진다는 것이 보고되었는데,^{27,28)} 최근 주목받고 있는 조현병의 병태생리 모델은 이러한 자동적 정보처리 과정의 손상이 부분적으로 고위 인지 기능에 영향을 주어 결과적으로 조현병을 만성화시키는 데에 기여한다고 설명하고 있다.^{29,30)}

종합하면, MMN은 초발 정신증 환자군의 예후를 예측하는데 있어 유용한 생물학적 표지자가 될 가능성이 있다. 따라서 질환이 발생한 초기 단계인 초발 정신증 환자에서 MMN이 예후를 예측할 수 있는지를 알아보는 것은, 이 집단에서 초기에 예후를 예측하고 적절한 치료를 제공하는 데 매우 중요한 자료로 사용될 수 있을 것이나, 국내에서 이러한 분야의 연구는 아직까지 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 한국인 초발 정신증 환자를 대상으로 기저의 MMN이 1년 뒤의 인지 기능을 포함한 임상 증상의 호전을 예측할 수 있는지를 알아보고자 하였다. 본 연구의 가설은 다음과 같다. 첫째, 초발 정신증 환자군은 정상 대조군에 비하여 감소된 MMN 최대 진폭(peak amplitude)을 보일 것이다. 둘째, 초발 정신증 환자군에서 기저(baseline)의 MMN 최대 진폭은 1년 뒤의 인지 기능을 포함한 임상 증상의 호전을 예측할 수 있을 것이다.

방 법

연구대상

본 연구는 24명의 초발 정신증 환자군과 연령, 성별을 매칭한 24명의 정상 대조군을 연구 대상으로 선정하였다. 초발 정신증 환자군은 서울대병원 정신건강의학과 외래에 내원한 환자와 입원 환자 중에서 조현병 스펙트럼 장애의 진단을 받은지 1년 이내의 환자들을 대상으로 하여 모집하였다. 정상 대조군은 광고를 통해 모집되었으며 현재 또는 과거에 제 일측 정신질환의 진단을 받은 바가 없고, 삼차 진찰 내에 정신질환자가 없는 사람을 대상으로 하였다. 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.

초발 정신증 환자군의 임상증상과 인지기능을 연구 참여 시점과 치료 1년 이후에 각각 평가하였다. 초발 정신증 환자군의 임상증상은 양성 및 음성 증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS)³¹⁾로 평가하였다. 신경인지기능 검사는 단축형 한국판 웨슬러 성인 지능 검사(The Short Forms of the Korean-Wechsler Adult Intelligence Scale :

단축형 K-WAIS)로 지능을 평가하였고,³²⁾ 숫자 맞추기(Digit span)로 작업 기억을 평가하였으며, 선잇기 검사 A형(Trail Making Test type A : TMT-A)으로 주의력을 평가하였고, 캘리포니아 언어 학습 검사(California Verbal Learning Test : CVLT)로 언어적 기억을 평가하였다.

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

사건관련전위 측정

피험자가 수동적 오드볼 과제(passive oddball paradigm)를 수행하는 동안 뇌파를 측정하였다. 피험자는 외부와 차폐된 방에서 편안한 의자에 앉아 그림책에 나타나는 Wally라는 인물을 찾는 과제를 수행하여 청각 자극으로부터 주의를 돌릴 수 있도록 하였다. 과제는 Shin 등¹⁵⁾의 연구에 사용된 것과 동일한 것을 사용하였다. 피험자에게 이어폰을 사용하여 청각 자극을 주었는데, 소리(1000-Hz, 80-dB)는 50 ms의 표준 자극(98회, 81.8%)과 100 ms의 특이 자극(218회, 18.2%)으로 구성되었다. 자극간 간격은 600 ms였다.

Neuroscan 128 Channel Synamps system을 이용하여 modified 10~20 international system에 따른 128개의 두피 전극에서 뇌파를 수집하였다. 뇌파는 0.05~100-Hz의 필터를 이용하였고 1초 당 1,000회의 비율(sampling rate)로 디지털 신호화하여 지속적으로 기록하였다. 기준 전극(reference electrode)은 양 쪽 유양돌기(mastoid process)에 위치하였으며, 접지 전극(ground electrode)은 FPz 전극과 Fz 전극 사이의 부위에 부착하였다. 안구의 움직임을 기록하기 위한 안전도(electro-oculogram)는 왼쪽 눈 밑과 안간에 부착한 전극을 통하여 기록하였다. 모든 전극의 저항(impedance)은 5 k Ω 이하로 유지하였다.

Mismatch negativity 분석

수집된 뇌파는 Curry version 7 프로그램(Compumedics, Charlotte, NC, USA)을 이용하여 분석하였다. 전체 뇌파에 대하여 눈 깜빡임과 몸 움직임 등으로 인한 잡음(artifact)을 시각적으로 관찰하여 폐기한 후, 전체 전극의 평균을 기준으로 하여 재표준화(re-referencing)하고, 0.1~30 Hz에서 band-pass filter를 시행한 후, $\pm 75 \mu V$ 이상의 진폭을 보인 구간은 자동적으로 폐기하였다. 연속적인 뇌파를 자극 제시 전 100 ms부터 자극 제시 후 300 ms까지의 시행(epoch)으로 분리하고 기준선 조정(baseline correction)을 시행하였다. 표준

자극과 특이 자극의 사건관련전위를 각각 평균화 한 뒤, 각각에 대하여 자극 제시 전 간격(pre-stimulus interval)의 진폭을 평균하여 기준선 조정을 시행하였다. 마지막으로 표준 자극의 사건관련전위에서 특이 자극의 사건관련전위를 빼서 MMN을 산출하였다. MMN의 최고 정점의 진폭(amplitude)과 잠복기(latency)는 피크 검출 방법(peak detection method)을 이용하여 130~250 ms 사이에서 나타나는 가장 큰 진폭을 피크로 하고, 자극 제시 시점부터 피크까지의 시간을 최대 잠복기로 결정하였다.

통계 분석

집단 간의 인구통계학적 변인과 신경심리검사 결과의 차이를 분석하기 위해 독립 t-검정을 실시하였고, 범주형 자료의 경우에는 χ^2 검정을 실시하였다. 처리된 MMN의 최대 진폭과 잠복기를 바탕으로 환자군과 정상 대조군 간의 비교를 위해 집단을 개체 간 변인으로 하고, MMN 진폭 및 잠복기가 측정된 전극 부위를 개체 내 변인으로 하여 반복측정 분산분석(repeated-measures analysis of variance)을 시행하였다. 또한, MMN 최대 진폭이 환자군에서 1년 뒤 증상 및 인지기능 개선 여부를 예측하는지를 알아보기 위하여 1년 동안의 증상 또는 인지기능 변화를 종속 변수로 하고, Fz 전극 혹은 FCz 전극에서 측정된 기저의 MMN 진폭, 인구학적 변수, 추적 관찰 기간 동안의 약물 사용력 등을 독립변수로 하여 다중회귀 분석(multiple regression)을 시행하였다.

결 과

연구 대상의 특성

초발 정신증 환자군과 정상 대조군 사이에 성별, 연령, 손잡이의 차이는 없었다. 그러나 교육 연한에서는 집단간 차이가 있었는데($t=-2.488$, $p=0.017$) 환자군의 평균 교육 연한이 13.3 ± 0.4 년으로 정상 대조군의 평균 교육 연한인 14.6 ± 1.6 년에 비해 더 짧았다. 신경인지기능검사 결과를 비교하였을 때 단축형 K-WAIS로 평가한 지능검사에서 환자군이 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 저조한 지능 지수를 보였다($t=-5.160$, $p<0.001$). 숫자 맞추기 검사, TMT-A 검사, CVLT의 즉각 회상 및 지연 회상 모두에서 초발 정신증 환자군이 정상 대조군에 비해 더 저조한 수행을 보였다(표 1). 환자군의 PANSS 전체 점수의 평균과 표준편차는 69.1 ± 14.0 이었고, 양성증상 점수는 17.3 ± 4.6 , 음성증상 점수는 17.3 ± 4.6 , 일반증상 점수는 34.5 ± 7.1 이었다. 표 2에는 1년의 추적 관찰 기간 동안 초발 정신증 환자들의 약물 복용 특성과 임상 증상 및 인지

Table 1. Demographic, clinical, and neurocognitive characteristics of the patients with FEP and HCs at baseline

	FEP (N=24)		HC (N=24)		Statistical analysis*	
	Mean	SD	Mean	SD	χ^2 or T	p
Sex (Male/Female)	10/14		9/15		0.087	0.500
Handedness (Right/Left)	22/2		22/2		—	0.696
Age (years)	22.4	1.0	23.5	4.0	-0.813	0.420
IQ	98.0	2.8	118.2	13.4	-5.160	<0.001†
Education (years)	13.3	0.4	14.6	1.6	-2.488	0.017†
DUP (months)	5.7	0.8	—	—	—	—
PANSS						
Total	69.1	14.0	—	—	—	—
Positive symptoms	17.3	4.6	—	—	—	—
Negative symptoms	17.3	4.6	—	—	—	—
General symptoms	34.5	7.1	—	—	—	—
NCFT measures						
Working memory						
Digit span	10.6	1.8	12.8	2.2	-3.844	<0.001†
Attention						
Trail Making Test, part A	29.0	9.1	22.3	7.4	2.8	0.008†
Verbal memory						
CVLT, immediate recall	8.2	3.2	12.9	2.2	-5.990	<0.001†
CVLT, delayed recall	8.6	3	13.3	2.2	-6.092	<0.001†

* : 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, † : p < 0.05, ‡ : p < 0.005. FEP : first episode psychosis, HCs : healthy controls, SD : Standard Deviation, IQ : Intelligent Quotient, DUP : Duration of Untreated Psychosis, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, NCFT : neurocognitive function test, CVLT : California Verbal Learning Test

능의 변화가 제시되어 있다. 연구에 참여한 모든 환자들은 추적 관찰 기간 동안에 비정형 항정신병제를 복용하고 있었으며, olanzapine 으로 등가 용량을 환산한 하루 평균 항정신병제 복용량은 21.0 ± 47.56 이었다.³³⁾ 15명의 환자들이 두 가지 이상의 비정형 항정신병제를 동시에 복용하고 있었으며 (62.5%), 항우울제를 복용하고 있던 환자는 10명(41.7%), 기분조절제를 복용하고 있던 환자는 4명(16.7%), 항불안제를 복용하고 있던 환자는 19(79.2%)명이었다.

Mismatch negativity

그림 1에 환자군과 정상 대조군의 전두엽 부위(Fz 전극과 FCz 전극)에서 측정된 MMN 파형의 집단 평균을 제시하였고(그림 1A), 환자군과 정상 대조군에서 측정된 MMN의 이차원적 지형도(two-dimensional topographic map)도 함께 제시하였다(그림 1B). MMN 진폭의 집단간 차이를 밝히기 위해 집단을 개체 간 요인, 여섯 개의 전두-중심부 뇌파 측정 부위(F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4)를 개체 내 요인으로 하여 실행한 반복측정 분산분석에서 통계적으로 유의한 집단 효과가 있어($F=6.437$, $p=0.015$), 환자군에서 MMN 진폭이 정상 대조군에 비해 감소해 있음을 알 수 있었다. 각각의 전극에서 MMN 최고 정점의 집단 간 차이를 밝히기 위해 t검정

을 추가로 시행한 결과, Fz ($p=0.008$), F4 ($p=0.002$), FC4 ($p=0.003$) 전극 부위에서 환자군이 정상 대조군에 비해 MMN 진폭이 감소되어 있었다. MMN 잠복기는 두 집단 간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다(표 3).

다중회귀분석

다중회귀분석 결과 초발 정신증 환자군에서 기저의 MMN 진폭은 1년 뒤의 숫자 맞추기 검사 수행 개선($R^2=0.182$, $\beta=-0.340$, 95% confidence interval (95CI)=-0.659 to -0.021, $p=0.038$)과 캘리포니아 언어 학습 검사 중 지연 회상 검사의 수행 개선을($R^2=0.403$, $\beta=-0.587$, 95CI=-1.137 to -0.037, $p=0.038$) 유의하게 예측할 수 있었다(그림 2). MMN 진폭 외에 인구학적 변수, 추적 관찰 기간 동안의 약물 사용력 등 다른 독립 변수들은 유의한 예측 모델에 포함되지 못하였다. 초발 정신증 환자군에서 기저의 MMN 진폭은 1년 뒤의 다른 신경인지기능검사 항목의 수행 개선이나 PANSS로 평가한 정신증 증상의 호전은 예측하지 못하였다.

고 찰

본 연구에서는 초발 정신증 환자에서 기저의 MMN의 이

상이 1년 뒤의 증상 및 인지기능 개선을 포함한 예후를 예측할 수 있는지를 알아보고자 하였다. 다른 많은 연구들에서 보고된 바와 같이, 본 연구에서도 초발 정신증 환자군에서

Table 2. Follow-up characteristics and change in symptoms as well as neurocognitive functioning during the 1 year of follow-up period of the patients with FEP

	FEP (N=24)	
	Mean	SD
Antipsychotics dose*	21.0	47.56
Use of medication†		
Antipsychotics	24 (100)	
Antidepressants	10 (41.7)	
Mood stabilizers	4 (16.7)	
Anxiolytics	19 (79.2)	
Change in PANSS‡		
Total	22.4	17.6
Positive symptoms	7.1	5.0
Negative symptoms	4.5	5.9
General symptoms	10.8	9.3
Changes in NCFT‡		
Working memory		
Digit span	0.6	1.6
Attention		
Trail making test, part A	3.7	9.3
Verbal memory		
CVLT, immediate recall	0.7	3.0
CVLT, delayed recall	0.9	3.1

* : Mean olanzapine equivalent dose, † : Number (percentage) of subjects who were prescribed each medication during the follow-up period, ‡ : Which was calculated by subtracting scores at last follow-up point from scores at baseline. FEP : first episode psychosis, SD : Standard Deviation, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, NCFT : Neurocognitive Function Test, CVLT : California Verbal Learning Test

정상 대조군에 비해 MMN 진폭이 감소되어 있음을 관찰할 수 있었다.^{28,34)} 초발 정신증 환자에서 측정된 기저의 MMN 최대 진폭은 1년 뒤의 숫자 맞추기 검사와 캘리포니아 언어 학습 검사 중 지연 회상 검사의 수행 개선을 예측할 수 있었지만, PANSS로 평가한 양성 증상, 음성 증상, 일반 증상의 호전은 예측할 수 없었다.

본 연구에서 초발 정신증 환자들은 정상 대조군에 비해 감소된 MMN 최대 진폭을 보였을 뿐만 아니라, 초발 정신증 환자에서 기저의 MMN 진폭은 1년 뒤의 숫자 맞추기 검사와 캘리포니아 언어 학습 검사 중 지연 회상의 수행 개선을 예측할 수 있었다. 숫자 맞추기 검사는 검사자가 연속적으로 부르는 숫자들을 듣고 피검자가 그 숫자들을 순서대로 다시 말하는 과정으로 이루어지며 작업 기억 능력을 평가할 수 있는 검사이다.³⁵⁾ 캘리포니아 언어 학습 검사는 언어 기억력을 평가하는 검사로, 검사자가 16개의 일정한 순서로 배열된 명사를 1초 간격으로 불러 주었을 때, 피검자가 그것을 다 듣고 최대한 많은 단어를 회상하는 방식으로 검사가 이루어진다.³⁶⁾ 위의 두 검사는 고위 인지 기능을 효과적으로 반영하는 것으로, 두 검사를 통해 조현병 환자에서 작업 기억 능력과 언어 기억 능력에 손상이 있음이 지속적으로 보고되어 왔다.^{37,38)} 또한 조현병 환자에서 감소된 MMN 진폭과 고위 인지 기능 및 사회적 기능 손상이 연관되어 있다는 선행 연구들이,^{22,39-42)} 기저의 MMN 진폭이 초발 정신증 환자에서 이후의 인지 기능 개선을 예측할 수 있다는 본 연구의 결과를 뒷받침 한다.

초발 정신증 환자에서 MMN 진폭 감소와 인지기능 저하의 연관성은 N-methyl-D-aspartate Receptor (NMDAR)의

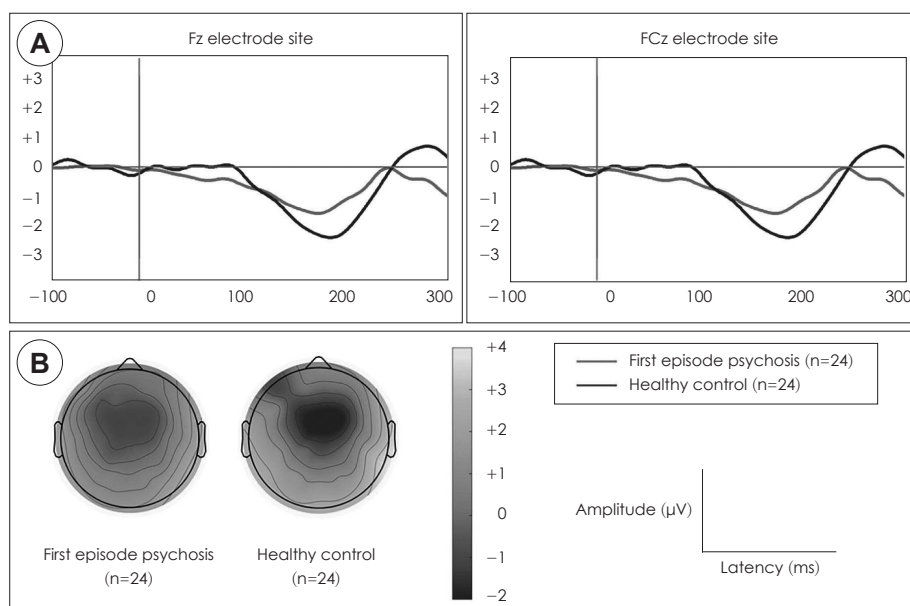
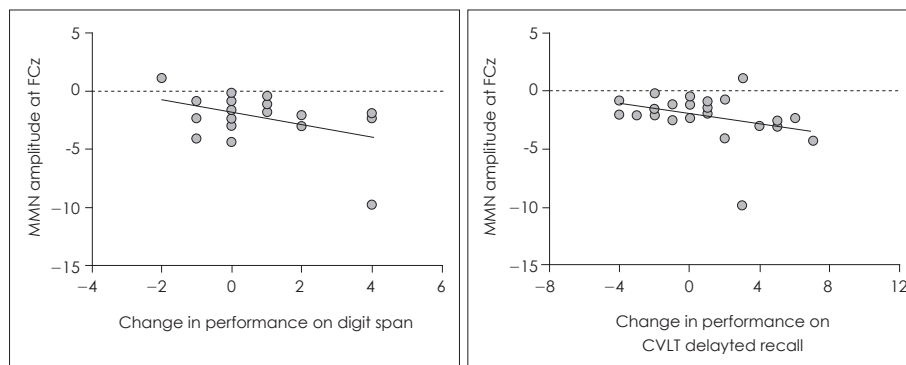


Fig. 1. A : The grand averaged Mismatch negativity waveforms at Fz and FCz electrode sites in patients with FEP and HC. B : Two-dimensional topographic maps of MMN across FEP and HC groups. Color bar with numbers indicates MMN amplitude (μ V). FEP : first episode psychosis, HC : healthy controls.

Table 3. Means and SD of MMN peak amplitudes and latencies in patients with FEP and HCs at surface electrodes

Electrode sites	FEP (N=24)		HC (N=24)		Statistical Analysis*	
	Mean	SD	Mean	SD	T	p
Amplitude (μ V)						
F3	-1.8	1.2	-2.3	1.3	1.207	0.234
Fz	-1.8	1.0	-2.8	1.3	2.770	0.008 [†]
F4	-1.9	1.0	-2.9	1.2	3.211	0.002 [‡]
FC3	-1.7	0.9	-1.9	1.1	0.948	0.348
FCz	-2.1	2.0	-2.8	1.2	1.529	0.133
FC4	-1.8	1.0	-2.7	1.1	3.162	0.003 [‡]
Latency (ms)						
F3	181.7	31.7	183.3	25.9	-0.200	0.843
Fz	179.2	35.6	182.3	27.1	-0.351	0.727
F4	179.2	37.9	184.7	28.2	-0.566	0.574
FC3	212.9	201.3	176.0	32.9	0.884	0.381
FCz	175.5	29.9	184.5	25.4	-1.128	0.265
FC4	179.3	38.3	174.9	27.5	0.485	0.630

* : Independent t test or Welch's t test if the variances were not equal, † : $p < 0.05$, ‡ : $p < 0.005$. SD : standard deviations, MMN : mismatch negativity, FEP : first episode psychosis, HCs : healthy controls

**Fig. 2.** Association between baseline MMN amplitude at FCz electrode site and improvement in performances of neurocognitive function tests. CVLT : California Verbal Learning Test.

작용으로 일부 설명할 수 있다. NMDAR은 신경세포의 말단에 존재하는 이온 채널로써, 막전위에 의해서 열고 닫힘이 결정된다. Umbricht 등은 NMDAR 길항제(antagonist)인 케타민(ketamine)이 정상인에서 MMN의 진폭을 감소시키지만 다른 사건 관련 전위 요소들은 변화시키지 않음을 발견하였다.⁴³⁾ NMDAR의 또 다른 길항제인 아산화질소(N_2O)가 MMN의 진폭을 유의하게 감소시킨다는 보고도 있어,⁴⁴⁾ 이로부터 NMDAR의 기능 저하가 MMN 진폭 감소와 연관되어 있음을 알 수 있다. 한편, NMDAR 기능이상이 기억력 등 인지기능 저하를 유발한다는 보고들에 따라,⁴⁵⁾ 최근에는 인지기능 향상을 위해 NMDAR을 표적으로 하는 치료법들이 제시되기도 하였으며, 인지기능의 향상을 위한 뇌기능의 조절이 MMN 진폭 변화로 반영될 수 있다는 보고도 있었다.^{46,47)} 이를 종합하여 볼 때, NMDAR의 활성 조절로부터 비롯된 MMN 진폭의 변화는 고위 인지 기능의 변화를 민감하게 반영하고 예측할 수 있는 생물학적 표지자로 기능할 가능성이 있다.

본 연구에서 기저에 측정된 MMN 최대 진폭은 PANSS로 평가한 조현병 환자들의 1년 뒤의 양성 및 음성 증상의 개선은 유의하게 예측하지 못하였다. 이것은 만성 조현병 환자에서 MMN 진폭이 인지 기능과 사회적 기능 등과의 연관성을 보고한 연구들은 많은 반면, MMN 진폭과 정신병적 증상의 연관성을 보고한 연구는 거의 없다는 사실과도 일치한다.⁴⁸⁾ 또한 항정신병제의 사용이 PANSS 점수 감소를 일으키지만 MMN의 변화는 일으키지 못했다는 선행 연구들도 MMN 진폭이 정신병적 증상의 개선은 예측하지 못할 가능성을 뒷받침한다.^{49,50)} 따라서 초발 정신증 환자에서 기저에 측정된 MMN 진폭은 1년 뒤의 정신병적 증상 개선보다는 인지 기능의 회복을 더 잘 예측할 수 있는 지표가 될 수 있을 것이다.

본 연구에는 제한점이 존재한다. 첫째, 연구에 참여한 모든 조현병 환자들이 비정형적 항정신병제, 항우울제, 기분안정제, 항불안제 등의 약물을 복용하고 있었으므로 이것이 기저에 측정된 MMN에 영향을 주었을 수 있다. 조현병 환자들

에서 몇몇 항정신병제가 MMN에 영향을 주지 않는다는 보고도 있기는 하지만,^{51,52)} 최근에는 항정신병제가 MMN에 영향을 주었다는 보고도 있으며⁵³⁾ MMN에 대한 약물의 영향은 명확하게 밝혀져 있지는 않은 상태이므로 본 연구의 결과를 해석할 때 주의해야 한다. 둘째, 연구 대상자 수가 상대적으로 적고 추적 관찰 기간이 1년으로 짧다는 한계가 있어, 이러한 한계를 보완하기 위하여 더 많은 연구 대상자와 긴 추적 관찰 기간을 이용한 후속 연구가 필요하다.

결론

본 연구는 초발 정신증 환자에서 기저에 측정된 MMN 진폭이 1년 뒤의 인지 기능의 개선을 예측할 수 있음을 최초로 보임으로써, MMN이 초발 정신증 환자에서 좋은 생물학적 표지자로 쓰일 수 있는 가능성을 제시하였다. 조현병 환자는 조기부터 적절한 치료를 한다면 일부 인지 기능의 개선과 함께 보다 나은 사회적 기능을 갖게 하여 예후를 향상시킬 수 있다.⁵⁴⁾ 그러므로 MMN을 이용하여 정신증이 처음 발생했을 때부터 초기에 예후를 예측하고 적절한 치료를 제공한다면, 조현병 환자들의 인지 기능을 효율적으로 개선하고 사회 적응 능력을 증진시키는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 후속 연구를 통하여 MMN 이외에도 다른 사건 관련 전위 요소들이 환자들의 예후를 예측할 수 있음을 밝힌다면 보다 많은 생물학적 표지자를 발굴하여 실제 임상에 적용할 수 있을 것이다.

중심 단어: 사건 관련 전위 · Mismatch negativity · 초발 정신증 · 인지 기능 · 예후.

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.
- Edwards J, Harrigan SM, McGorry PD, Amminger PG. Duration of untreated psychosis (DUP) and outcome in schizophrenia. *Psychol Med* 2002;32:563-564.
- Ito S, Nemoto T, Tsujino N, Ohmuro N, Matsumoto K, Matsuo H, *et al.* Differential impacts of duration of untreated psychosis (DUP) on cognitive function in first-episode schizophrenia according to mode of onset. *Eur Psychiatry* 2015;30:995-1001.
- Yuksel C, McCarthy J, Shinn A, Pfaff DL, Baker JT, Heckers S, *et al.* Gray matter volume in schizophrenia and bipolar disorder with psychotic features. *Schizophr Res* 2012;138:177-182.
- Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Helleman G, Kee K, *et al.* Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr Bull* 2012;38:865-872.
- Huang J, Tan SP, Walsh SC, Spriggins LK, Neumann DL, Shum DH, *et al.* Working memory dysfunctions predict social problem solving skills in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014;220:96-101.
- Prouteau A, Verdoux H, Briand C, Lesage A, Lalonde P, Nicole L, *et al.* The crucial role of sustained attention in community functioning in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;129:171-177.
- 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.
- Dell'Osso B, Glick ID, Baldwin DS, Altamura AC. Can long-term outcomes be improved by shortening the duration of untreated illness in psychiatric disorders? A conceptual framework. *Psychopathology* 2013;46:14-21.
- van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A, French P, Linszen DH, Yung AR, *et al.* Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
- Fond G, d'Albis MA, Jamain S, Tamouza R, Arango C, Fleischhacker WW, *et al.* The promise of biological markers for treatment response in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Bull* 2015;41:559-573.
- Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, Jessup JM, Hruszkewycz AH, Koehler M, *et al.* Guidelines for the development and incorporation of biomarker studies in early clinical trials of novel agents. *Clin Cancer Res* 2010;16:1745-1755.
- Yener GG, Basar E. Brain oscillations as biomarkers in neuropsychiatric disorders: following an interactive panel discussion and synopsis. *Suppl Clin Neurophysiol* 2013;62:343-363.
- Bramon E, Croft RJ, McDonald C, Virdi GK, Gruzeller JG, Baldeweg T, *et al.* Mismatch negativity in schizophrenia: a family study. *Schizophr Res* 2004;67:1-10.
- 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.
- Light GA, Williams LE, Minow F, Sprock J, Rissling A, Sharp R, *et al.* Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. *Curr Protoc Neurosci* 2010;25:21-24.
- Rydkjaer J, Mollegaard Jepsen JR, Pagsberg AK, Fagerlund B, Glenthøj BY, Oranje B. Mismatch negativity and P3a amplitude in young adolescents with first-episode psychosis: a comparison with ADHD. *Psychol Med* 2017;47:377-388.
- Sumiyoshi T, Miyanishi T, Seo T, Higuchi Y. Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Front Behav Neurosci* 2013;7:148.
- Naatanen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001;24:283-288.
- Javitt DC, Doneshka P, Zylberman I, Ritter W, Vaughan HG, Jr. Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry* 1993;33:513-519.
- 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.
- 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.
- Kim M, 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* 2014;222:100-106.
- 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.
- 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.
- 26) Kim M, Cho KI, Yoon YB, Lee TY, Kwon JS. Aberrant temporal behavior of mismatch negativity generators in schizophrenia patients and subjects at clinical high risk for psychosis. *Clin Neurophysiol* 2017;128:331-339.
- 27) Morey RA, Mitchell TV, Inan S, Lieberman JA, Belger A. Neural correlates of automatic and controlled auditory processing in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:419-430.
- 28) 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.
- 29) Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;52:550-558.
- 30) Rissling AJ, Makeig S, Braff DL, Light GA. Neurophysiologic markers of abnormal brain activity in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:572-578.
- 31) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
- 32) Yeom TH, Park YS, Oh KJ, Kim JG, Lee YH. K-WAIS manual. Seoul: Korea Guidance;1992.
- 33) Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 2010;167:686-693.
- 34) Hsieh MH, Shan JC, Huang WL, Cheng WC, Chiu MJ, Jaw FS, *et al.* Auditory event-related potential of subjects with suspected prepsychotic state and first-episode psychosis. *Schizophr Res* 2012;140:243-249.
- 35) Richardson JT. Measures of short-term memory: a historical review. *Cortex* 2007;43:635-650.
- 36) Elwood RW. The California Verbal Learning Test: psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychol Rev* 1995;5:173-201.
- 37) Rowland LM, Summerfelt A, Wijtenburg SA, Du X, Chiappelli JJ, Krishna N, *et al.* Frontal Glutamate and gamma-Aminobutyric Acid Levels and Their Associations With Mismatch Negativity and Digit Sequencing Task Performance in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016;73:166-174.
- 38) Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, *et al.* Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 2004;56:301-307.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) Kawakubo Y, Kasai K. Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1367-1368.
- 42) Kawakubo Y, Kasai K, Kudo N, Rogers MA, Nakagome K, Itoh K, *et al.* Phonetic mismatch negativity predicts verbal memory deficits in schizophrenia. *Neuroreport* 2006;17:1043-1046.
- 43) Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Javitt DC. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1139-1147.
- 44) Pang EW, Fowler B. Dissociation of the mismatch negativity and processing negativity attentional waveforms with nitrous oxide. *Psychophysiology* 1999;36:552-558.
- 45) Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1985;319:774-776.
- 46) Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, *et al.* The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology* 2013;64:13-26.
- 47) Preskorn SH, Gawryl M, Dgetluck N, Palfreyman M, Bauer LO, Hilt DC. Normalizing effects of EVP-6124, an alpha-7 nicotinic partial agonist, on event-related potentials and cognition: a proof of concept, randomized trial in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Pract* 2014;20:12-24.
- 48) Fisher DJ, Grant B, Smith DM, Borraacci G, Labelle A, Knott VJ. Effects of auditory hallucinations on the mismatch negativity (MMN) in schizophrenia as measured by a modified 'optimal' multi-feature paradigm. *Int J Psychophysiol* 2011;81:245-251.
- 49) During S, Glenthøj BY, Oranje B. Effects of Blocking D2/D3 Receptors on Mismatch Negativity and P3a Amplitude of Initially Antipsychotic Naïve, First Episode Schizophrenia Patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015;19:pyv109.
- 50) Korostenskaja M, Dapsys K, Siurkute A, Maciulis V, Ruksenas O, Kahkonen S. Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:543-548.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) Zhou Z, Zhu H, Chen L. Effect of aripiprazole on mismatch negativity (MMN) in schizophrenia. *PLoS One* 2013;8:e52186.
- 54) Nuechterlein KH, Ventura J, Subotnik KL, Bartzokis G. The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2014;75:25-29.