

정신질환의 가족력에 따른 정신증에 대한 임상적 고위험군의 뇌 휴지기 기능적 연결성의 차이에 대한 예비적 연구

서울대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 서울대학교 자연과학대학 WCU 뇌인지과학과,² 서울대학교 의학연구원 신경과학연구소 임상인지신경과학센터³
민범준¹ · 이태영¹ · 김성년¹ · 한현정² · 신다정² · 조서현³ · 권준수^{1,2,3}

Pilot Study on Resting-State Functional Connectivity under the Effects of Familial Loading in People at Ultra-High Risk for Psychosis

Beom Jun Min, MD¹, Tae Young Lee, MD¹, Sung Nyun Kim, MD¹, Hyun Jung Han, MA², Da-Jung Shin, BA², Seo Hyun Jo³ and Jun Soo Kwon, MD, PhD^{1,2,3}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
²Department of Brain and Cognitive Sciences, WCU, Seoul National University, Seoul,
³Clinical Cognitive Neuroscience Center, Neuroscience Institute, SNU-MRC, Seoul, Korea

Objectives : People at ultra-high risk for psychosis have heterogenous character and different long-term outcomes. We divided ultra-high risk subjects into two subgroups by presence of familial history and tried to find different pattern of functional connectivity of the default mode network (DMN) between the two groups in order to examine the effects familial loading.
Methods : Eleven subjects at clinical-high risk (CHR) group with familial history of psychiatric illness and nineteen subjects of CHR group without familial history were recruited. All the subjects were scanned using resting-state functional magnetic resonance imaging. A posterior cingulate cortex was the seed region of the analysis, and the DMN of the both high risk group were analyzed with voxel-wise two sample T test.
Results : The CHR group with familial history showed greater functional connectivity in the precuneus area in contrast with the other high risk subjects (peak-level $t=5.49, p < 0.001$). There were no significant differences in total score on the Positive and Negative Syndrome Scale and Scales of Psychosis-risk Syndrome between the two groups.
Conclusion : The study suggests that the abnormalities of functional connectivity between precuneus and posterior cingulate area may be associated with the genetic vulnerability of high risk trait. (Korean J Schizophr Res 2012;15:90-98)
Key Words : Ultra-high risk for psychosis · Familial loading · Default mode network · Precuneus.

서론

조현병은 국내 및 전 세계적으로 평생 유병률이 1% 정도로 알려져 있고, 적절한 치료를 받지 않은 경우 만성적으로 악화되는 경과를 밟는 정신질환이다.¹⁾ 국내에서는 조현병의 사회적 비용 중

직접치료 비용이 4,286억원 정도인데, 이는 국내 전체 의료비용의 약 1.6%이며, 조기에 적절한 치료를 통해 재발을 막으면 이러한 비용을 줄일 수 있다는 보고가 있다.²⁾ 이미 20세기 중반부터 조현병의 조기 증재를 위하여 조현병의 발생의 유전적, 생물학적 근거를 마련하기 위한 자손연구, 쌍둥이 연구, 입양아연구, 친족연구 등이 이루어져 왔다.³⁻⁶⁾ 그렇지만, 조현병의 유전양식에 대해서는 아직 충분한 이해가 부족하며, 조현병 발생에는 복합적인 유전적 이상과, 주산기에 발생할 수 있는 문제와 감염과 같은 환경적 요소와의 상호작용이 중요하다는 보고가 있어⁷⁾ 지금까지 알려진 유전연구의 지식만으로는 조현병의 발병을 예측하는데 한계가 있다.⁸⁾

한편, 조현병의 첫 발병부터 치료가 시작될 때까지의 기간(du-

Received: August 29, 2012 / Revised: September 25, 2012
Accepted: September 27, 2012
Address for correspondence: Jun Soo Kwon, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 02-2072-2972, Fax: 02-747-9063
E-mail: kwonjs@snu.ac.kr
본 연구는 교육과학기술부 21세기 프론티어 연구개발사업의 지원에 의해 이루어졌음(사사번호 : 2012K001119).

ration of untreated period : DUP)이 짧을 수록 예후가 좋다는 보고들이 이어지면서,⁹⁻¹² 이에 초기 정신증(first episode psychosis : FEP)와 전정신병 상태(pre-psychotic stage)에 대한 관심이 증가하였다.¹³⁻¹⁵ 이전까지는 전구기(prodromal stage)라는 용어를 사용하여 정신병적 상태에 도달하기 전에 신경증적 증상, 기분 증상, 의욕저하, 인지기능의 변화를 보이는 사람들을 기술해왔다.¹⁶ 하지만 '전구기'라는 용어는 질병이 이미 발생한 환자를 후향적으로 보는 개념이고, 발병할 위험이 있는 사람을 찾아 예측하는 전향적 개념이 필요했으며, 이에 '임상적 고위험군'(clinical high risk : CHR)이라는 용어가 등장했다.¹⁷ McGorry와 Yung 등¹⁸이 임상적 고위험군의 증상 기준을 처음으로 제안하였고, 현재 초기 정신증을 위한 국제적 임상지침(International clinical practice guidelines for early psychosis)¹⁴에서는 임상적 고위험군을 아래의 두 가지 특징을 가진 환자들로 정의하고 있다. : 1) 역치 이하의 양성 증상을 보이지만 그 정도가 심각하거나 지속적이지 않으며, DSM-IV/ICD-10에서 brief psychotic disorder 이외의 다른 정신병 진단을 만족하지 않음. 2) 1차 친족 중에 psychotic disorder 혹은 schizotypal disorder의 가족력이 있으면서 유의하고 지속적이지만 비특이적인 사회심리적 기능의 저하가 지난 1년 사이에 발생. 현재까지 이러한 증상을 호소하는 환자들을 대상으로 국내외에서 많은 연구들이 이루어졌다.^{15,19,20}

그런데 임상적 고위험군을 추적 관찰한 결과, 정신증으로 이행하는 비율이 20~40%에 지나지 않으며,^{21,22} 이 중에서도 56~78%만이 조현병 관련 장애로 진행하고, 약 10~16%는 조현병이 아닌 기분 장애로 진행한 것으로 보고 되었다.²²⁻²⁴ 또한 추적 관찰된 고위험군 중에서 30~68%는 정신증으로 전환되지 않고, 그들 중 59%는 다른 정신질환으로의 발병 없이 완전히 회복되는 결과를 보였다.²⁵⁻²⁸ 특히, Schlosser는 정신증으로 전환되지 않은 군에서도 증상이나 기능 및 경과에 따라 이종적(heterogenous)인 특성을 보인다는 것을 보고하면서, 임상적 고위험군의 개념을 세부적으로 조정할 필요가 있다고 주장했다.²⁷ 또한 Addington은 정신증으로 전환되지 않은 임상적 고위험군을 2년 6개월 추적 관찰하였는데, 정신증 증상이 지속되는 군이 사회적 기능 수준이 회복되지 않는 것을 보고하면서, 임상적 고위험군을 정신증 증상이 있는 군과 없는 군으로 구분할 수 있고, 이들의 경과 예측을 위해 임상적, 생물학적인 예측 인자가 모두 필요할 것이라고 주장했다.²⁹ 이처럼 조작적 진단 기준으로 정의된 임상적 고위험군은 위양성이 매우 높은 집단으로 다양한 유전적, 환경적 특성을 가지고 있으며 조현병 뿐 아니라 다양한 정신질환으로 진행하거나 정신질환이 발병하지 않는 등 이종적 특성을 가지고 있다.³⁰ 따라서 임상적 고위험군의 개념을 보다 더 발전시키기 위

하여, 이러한 다양한 특성을 구분하는데 도움이 될 수 있는 생물학적 근거들이 보다 더 많이 축적되어야 할 것이다.

현재까지 보고된 임상적 고위험군에 관한 신경생물학적인 연구 결과를 몇 가지 살펴 보면, 정신증으로 전환된 임상적 고위험군은 구조적으로 전측 대상피질의 두께가 얇아지거나, 전두엽, 측두엽, 대상피질의 부피 감소를 보였으며,^{31,32} 기능적으로는 전두엽, 전측 대상피질, 기저핵, 해마와 소뇌 등에서 이상이 발견되었다.³³ 그리고 뇌자도를 이용한 연구에서는 전주의적 청각처리 과정의 이상(pre-attentive auditory deficit)이 조현병 환자와 마찬가지로 임상적 고위험군에서도 발견되었다.³⁴ 그렇지만 임상적 고위험군을 대상으로 한 유전적 소인에 관한 연구는 매우 드물며, 유전 질환인 22q11.2 deletion syndrome 환자 중에서 임상적 고위험 상태에 이른 환자들을 대상으로 수행한 연구가 있었으나, 전체 임상적 고위험군으로 일반화할 수가 없는 실정이다.³⁵ 한편 수 년 전부터, 증상과 유전적 소인을 연관 지어 줄 수 있는 생물학적 개념인 내적 표현형(endophenotype)이 제시되면서 이를 이용한 정신 질환 연구가 다양하게 이루어지고 있다.³⁶⁻³⁹ 만약 임상적 고위험군과 연관된 내적 표현형을 확정할 수 있다면, 보다 정교한 고위험군 모델을 확립하여, 이를 바탕으로 조기 발견 및 신뢰도 향상, 그리고 효율적인 조기 중재가 가능해질 것이다.

최근 default mode network (DMN)이 내적 표현형으로 주목 받고 있는데, DMN은 뇌의 영역 중에서 특별한 과제를 수행하지 않을 때, 즉 휴지기에 서로 기능적으로 연결되어 있는 영역들을 일컫는다.³⁹ 그리고 DMN이 과제 수행 시, 혹은 외부 자극에 집중하는 상황에서 휴지기에 비해 기능적 연결성이나 활동성이 감소하는 것으로 보고 되면서, 자기 성찰이나 자기 참조(self-reference)와 같은 정신 작용과 관련이 높은 영역으로 알려져 있다.^{40,41} 초기 조현병과 임상적 고위험군에서도 DMN의 이상 소견이 발견되고 있는데, 많은 연구에서 정상인에 비해 휴지기 DMN의 기능적 연결성 정도가 증가한 것으로 보고되며,⁴²⁻⁴⁴ 과제 수행 시에는 DMN은 활동성 감소가 나타나기는 하지만, 정상인에 비해 감소 정도가 적은 것으로 나타났다.⁴⁵ 이러한 DMN의 휴지기 과잉 활동의 이상은 조현병 환자들에서 인지기능 저하⁴⁶ 및 정신병적 증상과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.^{44,47,48} 또한 DMN의 기능적 연결성은 조현병과 임상적 고위험군 뿐만이 아니라, 증상이 없는 조현병 환자의 친척들에서도 증가되어 있으며, DMN이 조현병에 있어서 중요한 내적 표현형일 것으로 제안되고 있다.^{49,50} 한편 임상적 고위험군을 2년간 추적 관찰한 최근 연구에서 정신증으로 전환된 고위험군은 DMN으로 알려져 있는 뺨기전소엽(precuneus), 측두-두정 영역, 그리고 전측 대상피질의 피질의 두께가 더 많이 얇아지는 것으로 관찰되었다.⁵¹ 또한 Glahn⁵²은 29개의 가계에서 총 333명의 일반인구를 대상

으로 한 DMN연구에서, 유전적 요소가 해부학적 변이(anatomical variation)에 의한 효과를 배제하여도 DMN의 기능적 연결성과 연관이 있음을 발견하여, DMN의 발현에 유전자의 직접적인 조절 영향이 있으며, 유전적 근거가 있는 정신질환의 연구에 DMN이 도움이 될 것이라 주장했다.

한편, 적은 수이지만, DMN 이상에 대해 조현병 이외의 정신질환에 대해서도 연구가 이루어지고 있다.⁵³⁾ 주요우울장애 환자의 DMN 연구⁵⁴⁾에서는 슬하 대상영역(subgenual cingulate)과 시상, 췌기전소엽의 기능적 연결성이 증가한 소견을 보이고, 우울삽화의 기간이 길수록 그 정도가 정적 상관관계를 보이는 것을 보고하여, DMN의 이상 소견이 임상적으로 유용성이 있다고 제안했다. 그리고 불안장애 환자의 연구에서는 정상인에 비해 내측 전전두엽의 비활성화가 적고, 후측 대상피질은 비활성화가 더 크게 나타나는 것으로 보고되었다.⁵⁵⁾

이렇게 조현병, 주요우울장애 등, 서로 다른 정신질환에서 DMN의 변화가 나타나고, 유전적 소인이 DMN 발현에 영향을 미치기 때문에, 저자들은 임상적 고위험군 내에서도, 정신질환의 가족력이 DMN발현에 변화를 일으킬 것이라 가정했다. 이에 저자들은 1) 임상적 고위험군 내에서 정신질환의 가족력의 유무에 따라 DMN에 차이가 있는지 살펴보고, 2) DMN과 관련된 임상적 특성에 관하여 고찰하여, 이를 통해 임상적 고위험군을 세분화할 수 있는지 알아보려고 한다.

방 법

연구 대상자

연구 대상자들은 서울대학교 병원 정신건강의학과 외래에 내원하거나 혹은 청년 클리닉(Seoul Youth Clinic : SYC)⁵⁶⁾을 통하여 자발적으로 참여한 경우에 대상으로 모집하였다. 대상자들의 연구참여 나이 기준은 16세에서 29세이고, 임상적 고위험군 여부에 대한 평가는 Structured Interview for Psychosis risk Syndromes (SIPS) criteria에 해당하는 경우를 대상으로 하였다.⁵⁷⁾ 가족력에 대한 정보는 유전적 연구를 위한 가족 인터뷰(Family Interview for Genetic Studies : FIGS)를 이용해 평가하였으며, 연구 대상자의 3차 친족 내에서, 유병률이 높은 불안 장애 범주와 기분 장애 범주,¹⁾ 그리고 조현병이 있는 경우로 정하였다. 배제기준은 다음과 같다. 1) 현재 정신증 증상을 보이거나 과거 정신증의 병력이 있는 경우, 2) 정신증 증상의 치료를 위하여 항정신병약물을 복용한 경우, 3) 뇌영상검사에서 대뇌의 이상이 발견되거나 4) 내과적, 신경과적 질환이 있거나 과거 두부손상 및 신경과적 질환의 과거력이 있는 경우, 5) 알코올이나 약물 의존의 병력이 있는 경우, 6) K-WAIS 상 IQ가 70

미만인 경우.

연구 대상자들은 연구에 참여하기 전에 연구의 목적과 과정에 대하여 충분한 설명을 들었으며, 자발적으로 연구 참여에 동의하였고, 동의서(informed consent)에 서명하였다. 또한 이 연구는 서울대학교병원의 의학윤리심의위원회의 승인을 받고 수행되었다.

임상적 평가

연구 대상자들의 고위험군 여부를 판정하기 위해 SIPS를 사용하였고, 다른 정신 질환을 배제하기 위하여 DSM-IV 1축 장애 진단을 위한 구조화된 임상 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV : SCID)을 이용하였다. 지능지수(IQ) 70 미만을 배제하기 위해 한국판 웨슬러 성인 지능 검사(Korean version of the Wechsler Adult Intelligence Scale : K-WAIS)를 사용하여 대상자들을 평가하였다. 그리고 정신병적 상태의 정도를 평가하기 위하여 Scale of Prodromal Symptoms (SOPS)와 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)를 사용하였다. 그 외에, Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)를 통하여 우울증상을 평가하였고, HAM-A(Hamilton Rating Scale for Anxiety)를 이용하여 불안증상을 평가하였다.

MR 영상 획득

뇌영상은 3 Tesla 장비(MAGNETOM Trio Tim Syngo MR B17 Scanner ; Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 획득하였다. T2-weighted gradient echo-planar imaging (EPI) sequence를 사용하였으며, 촬영 변수는 아래와 같다 : 반복 시간(repetition time : TR)=3.5 s, 에코시간(echo time : TE)=30 ms, 영상범위(FOV)=240×240 mm, 속임각(flip angle : FA)=90°, 부피소(voxel) 크기=1.9×1.9×3.5 mm, slice thickness=5 mm, 0.7 mm gap, 35 axial slices, parallel to AC-PC plane. 영상 촬영을 하는 동안에는 피험자에게 편안히 눈을 감은 상태에서 별 다른 생각을 하지 않도록 주문했다. 총 116장의 image volume이 촬영되었다.

MR 영상 전처리 과정

모든 영상 자료는 Statistical Parametric Mapping (SPM8b ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)를 이용하여 전처리 및 분석을 시행했다. 전처리 과정은 아래와 같은 순서로 이루어졌다. 자기공명영상이 자기적 평형상태에 도달하기 전의 처음 4장의 영상은 분석에서 제거하였고, slice-timing correction을 통해 각 slice 영상간의 시간차이를 보정하였다. 또한 검사 중 발생할 수 있는 피험자의 머리 움직임을 head motion correction으로 보

정하였다. 또한 각 피험자의 공간적 표준화 작업을 시행하였고, 표준화된 좌표계(MNI coordinate system)로 정합하였으며, 이후 영상의 신호 대 잡음비(signal to noise ratio)를 높이기 위해 4-mm full width at half maximum Gaussian kernel을 이용하여 smoothing작업을 시행했다.

MR 영상 분석

전처리를 통해 얻어진 기능적 뇌영상 자료를 Resting-state fMRI Data Analyze Toolkit (REST version 1.7 ; <http://resting-fmri.sourceforge.net>)를 사용하여 휴지기 상태의 기능적 연결성 지도를 구성하였다. 시간 경과에 따른 linear trend를 제거하고, band-pass filtering 기법을 통하여 신경세포의 활동 신호와 관련된 특정 주파수 영역(0.01 Hz<f<0.08 Hz)의 신호를 추출하였다. 한편, 실제 신경 세포의 활동과 관계가 없는 뇌 전체 영역과 백질, 그리고 뇌척수액의 영역으로부터 추출한 기능적 자기공명영상의 신호와, 전처리 과정에서 발생한 head motion 정도를 변수로 이용, nuisance regression을 시행하여 신경세포의 활동과 무관한 신호를 제거했다. 본 연구에서는 DMN 중에서 후측 대상피질(posterior cingulate cortex : PCC)를 중심으로 다른 영역과의 상관성을 분석했다. 후측 대상피질은 이전 다른 연구³⁸⁾에서 기초하여, 표준화된 좌표계에서(-5, -49, 40)의 위치에 10 mm의 지름으로 설정했다. 각 개인별로 후측 대상피질을 중심으로 다른 뇌 영역과의 기능적 연결성 정도를 구하기 위해 Pearson's correlation coefficient를 통해 기능적 연결성 수치를 계산하였고, 이 값을 표준화하기 위해 Fisher's z transform 과정을 거쳤다.

통계적 분석

저자들은 가족력으로 구분한 두 군 사이에 인구학적 특성 및 임상 증상 평가 척도 점수에 유의한 차이가 있는지 확인하기 위하여 Mann-Whitney 검정을 사용하였다. 분석은 양측검정으로 유의성은 $p < 0.05$ 로 설정하였다. 두 번째로 두 군 사이의 기능적 연결성의 비교 분석을 위해 Voxel-wise two sample t-test를 이용하였다(criterion $p < 0.001$, uncorrected). 마지막으로, 임상 증상 평가 척도와 두 군의 기능적 연결성의 연관성을 평가하기 위하여 Spearman 상관 검정을 이용하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics 19[®]를 사용하였다.

결 과

연구 대상자의 특징

전체 대상자는 30명이었으며, 11명의 정신질환의 가족력이 있

는 임상적 고위험군(CHR-F)과 19명의 가족력이 없는 임상적 고위험군(CHR-NF)이 선정되었다. 정신질환의 가족력이 있는 고위험군 11명의 친족들 중 총 18명이 현재나 과거에 정신질환 병력이 있었고, 조현병 5명, 주요우울장애 8명, 불안장애 5명(공황장애 1명, 기타 상세불명의 불안 장애 2명, 강박장애 2명)으로 구성되어 있었다. 한편, 두 군 사이의 인구학적 정보 및 임상 평가 척도에서는 가족력이 없는 임상적 고위험군에서 SOPS 척도 중 양성 증상의 평균 점수가 가족력이 있는 임상적 고위험군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이외의 다른 변수에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다(표 1).

DMN의 기능적 연결성 분석

가족력이 있는 임상적 고위험군과 가족력이 없는 임상적 고위험군의 DMN을 비교한 결과, 후측 대상피질과 왼쪽 췌기전소엽의 기능적 연결성이 가족력이 있는 임상적 고위험군에서 유의하게 증가한 소견을 보였다(peak-level $t = 5.49$, $p < 0.001$)(그림 1). 한편, 가족력이 없는 임상적 고위험군이 가족력이 있는 임상적 고위험군에 비해서 기능적 연결성이 증가된 영역은 없었다.

DMN의 기능적 연결성과 임상 증상 평가 척도와의 상관성

가족력이 있는 임상적 고위험군의 SOPS 척도 중에서, 와해(disorganization) 영역의 척도에서만 췌기전소엽과 후측 대상피질의 기능적 연결성과 상관성을 보였다($r = 0.739$, $p = 0.009$)(그림 2). 기능적 연결성과 다른 SOPS, PANSS 등의 임상 증상 평가 척도는 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 가족력이 없는 임상적 고위험군에서는 어떤 척도와의도 유의한 상관 관계를 보이지 않았다.

고 찰

저자들은 이번 연구에서 정신질환의 가족력이 임상적 고위험군에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 정신질환 가족력의 유무에 따라 조현병 및 주요우울장애, 양극성 장애 등에서 내적 표현형이라고 알려져 있는 DMN에 차이가 있는지를 고찰하였다. 그리고 DMN과 임상증상들과의 연관성도 검증하였다.

이전 초기 정신증과 임상적 고위험군의 DMN에 관한 연구들은 설계 측면에서 정상 대조군을 환자 혹은 고위험군과 분석하였으나, 본 연구에서는 정신질환 가족력의 유무를 변수로 하여 임상적 고위험군 내에서 DMN 및 임상 양상의 차이를 분석했기 때문에, 이전 연구들과 직접적인 비교는 어렵다. 그럼에도 불구하고, 이전 연구와 마찬가지로 후측 대상피질과 췌기전소엽의 연결성이 증가한 소견이 관찰되었다.^{42,43,47,49)}

정신질환이 있는 환자들의 DMN변화를 조사한 이전 연구들을 살펴보면, 조현병의 경우에는 전반적인 DMN의 기능적 연결성이나,^{43,59} 전측 DMN 활성화도의 변화를 보였고,^{44,45} 주요우울장애에서는 전측 대상피질과 시상하부의 기능적 연결성의 변화,⁵⁴ 불안장애에서는 전측과 후측 DMN의 활성화도의 변화를 보였으며,⁵⁵ 주의력결핍-과잉행동 장애에서도 DMN의 전측 부위와 후측 부위의 DMN의 기능적 연결성에 변화를 보였다.⁶⁰ 즉 정신질환의 증상이 있는 경우 전측 DMN 및 여러 영역에 변화가 나타나는데,⁵³ 이를 통해 유추할 때, 이번 연구에서는 두 대상군의 임상 증상 척도에서 SOPS 중 양성 증상 척도는 유의한 차이가 있었지만, 그럼에도 불구하고 PANSS 총점, SOPS 총점, 우울증상, 불안증상 등 전반적인 증상들의 유의한 차이가 없어서, 전측 DMN과 기준 영역인 후측 대상피질의 기능적 연결성 양상의 변화가 비슷하고, 이에 DMN 분석에서 전측 DMN 영역에 유의한 결과가 나타나지 않은 것으로 생각해 볼 수 있다. 양성 증상 척도가 가족력이 없는 군에서 유의하게 높았으

나, 가족력이 있는 군 역시 양성 증상이 정상군에 비해 높은 편이기 때문에, 정상인과 조현병 환자를 비교했던 이전 연구들처럼 큰 차이가 나지 않는 것으로 생각된다.

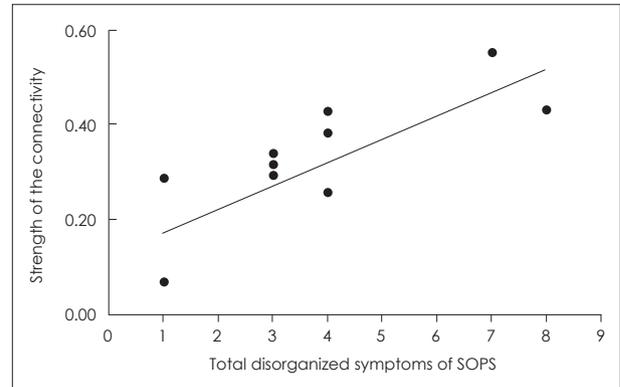


Fig. 2. Positive correlation between disorganized SOPS score and functional connectivity between the PCC seed region and precuneus area in the clinical high risk group with familial history. $r=0.739$, $p=0.009$. SOPS : Scales of Psychosis-risk Syndrome, PCC : posterior cingulate cortex.

Table 1. Demographic and clinical variables of subjects

| Variables | CHR-F (n=11) | CHR-NF (n=19) | Analysis | |
|-------------------|-----------------|-----------------|----------------------|---------|
| | | | $U^*/\chi^2\ddagger$ | p value |
| Age (years) | 19.82 (1.94) | 20.26 (3.38) | -0.458* | 0.65 |
| Sex (M/F) | 6/5 (0.522) | 14/5 (0.452) | 1.056 [†] | 0.3 |
| Handedness (R/L) | 11/0 | 19/0 | | |
| Education (years) | 12.73 (1.272) | 12.53 (1.775) | 0.329* | 0.745 |
| IQ | 111.27 (14.171) | 111.89 (10.979) | -0.134* | 0.894 |
| SOPS | | | | |
| Total | 35.55 (9.406) | 36.89 (12.644) | -0.307* | 0.761 |
| Positive | 8.00 (2.828) | 10.26 (2.825) | -2.113* | 0.044 |
| Negative | 16.09 (3.448) | 15.68 (6.219) | 0.199* | 0.844 |
| Disorganized | 3.73 (2.149) | 4.47 (3.272) | -0.674* | 0.506 |
| General | 7.73 (4.197) | 6.47 (4.389) | 0.766* | 0.450 |
| PANSS | 65.27 (12.256) | 66.58 (13.858) | -0.259* | 0.797 |
| HAM-D | 14.82 (7.846) | 10.26 (5.311) | 1.712* | 0.107 |
| HAM-A | 13.18 (8.965) | 8.58 (5.189) | 1.558* | 0.144 |

Data are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated. * : Mann-Whitey test, [†] : Chi-square test. CHR-F : clinical high risk group with familial history, CHR-NF : clinical high risk group without familial history, M/F : Male/Female, R/L : Right/Left, IQ : intelligence quotient, SOPS : Scale of Prodromal Symptoms, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, HAM-D : Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-A : Hamilton Rating Scale for Anxiety

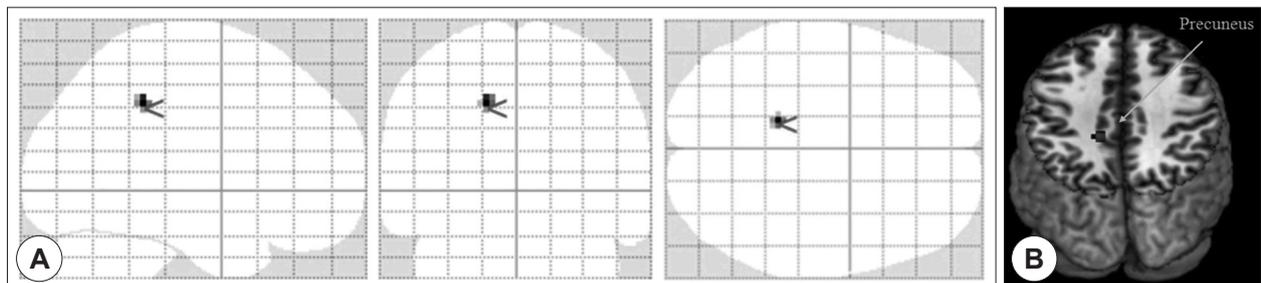


Fig. 1. (A) Glass brain and (B) axial section view for the brain areas in which clinical high risk group with familial history showed significantly increased functional connectivity than clinical high risk group without familial history.

한편, 췌기전소엽과 후측 대상피질은 이전 다른 연구를 통해, 다른 DMN 영역들과 직접적으로 상호작용하는 유일한 부위이며, 자의식 유지에 중추적인 역할을 하는 곳이라고 알려져 있다.⁶¹⁻⁶³ 이를 이번 연구 결과와 함께 고려한다면, 가족력이 있는 임상적 고위험군은 자의식 유지의 중추적인 부위의 유전적 이상과 그에 따른 내적 표현형의 변화가 가족력이 없는 임상적 고위험군에 비해 더 심하고 다른 DMN 영역과 상호작용에서 이상이 발생할 가능성이 더 클 수 있을 것으로 짐작할 수 있다. 즉, 본 연구의 단면적 비교에서는 전반적인 증상에 유의한 차이는 없었으나, 향후 외부적 자극에 더 취약할 수 있겠다. 또한, 조현병 환자와 친척, 일반인을 대상으로 DMN을 비교한 연구에서는 환자와 친척이 일반인과 비교했을 때 내측 전두엽과 후측 대상 피질의 이상을 보였으나, 환자와 친척을 비교했을 때는 췌기전소엽/후측 대상피질 영역의 차이를 보였다.⁴⁹ 한편, 양극성 장애와 조현병의 DMN을 비교한 이전 연구에서, 두 환자군은 임상적인 증상은 비슷했으나, 양극성 장애 환자는 복내측 전전두엽 영역에, 조현병 환자는 후측 DMN 영역에 각각 더 큰 변화를 보였다.⁶⁴ 정리해보면, 췌기전소엽/후측 대상피질은 DMN의 중추적인 부위로 다른 영역들과 긴밀한 상호작용을 하는데, 특히 고위험 상태를 넘어서 조현병 환자에서는 다른 정신질환에 비해 뚜렷한 이상을 나타내는 것으로 생각해 볼 수 있다.

두 번째로, 두 군 사이에 의미 있는 차이를 보인 췌기전소엽/후측 대상피질 영역의 연결성과 임상 증상 척도를 분석했을 때, 가족력이 있는 임상적 고위험군 내에서만 기능적 연결성과 SOPS 중 와해증상 항목이 의미 있는 정적 상관관계를 보였다. DMN 이상과 임상증상간의 상관 관계를 분석한 이전 연구들을 살펴보면, PANSS 척도 중 양성 증상이 내측 전전두엽, 췌기전소엽, 중간 측두이랑의 이상과 정적 상관관계를 보였고,⁴⁴ 내측 전전두엽을 포함한 전두엽 영역이 양성증상 평가척도(Scale for the Assessment of Positive Symptoms : SAPS) 및 일반적인 인지기능과 정적 연관성을 보였다.⁴⁷ 하지만, 본 연구에서는 두 군 모두 이전 연구들의 전반적인 결과와는 다르게, SOPS 중 양성 증상 항목이 췌기전소엽/후측 대상피질의 기능적 연결성과 유의한 연관성은 보이지 않았다. 과거 연구들은 초기 조현병 환자들을 대상으로 했다는 점에서 저자들의 연구와는 차이가 있다. 조현병 환자들은 임상적 고위험군에 비해 증상이 더 확고하고 지속적인데, 임상적 고위험군에서는 조현병 환자에 비해 증상이 뚜렷하지 않고, DMN의 변화 역시 크지 않기 때문에 이번 연구에서는 연관성을 보이지 않았을 수 있겠다. 하지만 가족력이 있는 임상적 고위험군에서 와해 증상 영역이 DMN 변화와 유의한 연관성을 보인 것은, 양성 증상이나 음성 증상과 같은 정신증적 증상들이 임상적으로 뚜렷해지기 전에, 집중력의

저하 혹은 와해 증상과 DMN의 이상 등의 미묘한 변화를 보다 조기에 보일 수도 있음을 시사한다. 한편, Bleuler⁶⁵는 연상 이완(loosening of association)이 조현병에 근본적인 병리라고 언급했고, 현재에도 다른 사고 장애에서 찾아보기 어려운 증상으로 인정되고 있다.⁶⁶ 그리고 사고 형태의 장애(formal thought disorder), 인지 기능의 손상 등이 서로 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.⁶⁷ 또한 내적표현형을 이용한 연구는 환경의 영향이 포함되지 않은, 비교적 순수한 유전적 위험성(genetic risk)을 측정하는데 적합하다는 보고들이 있다.^{68,69} 이런 점에서 저자들의 결과는, DMN의 이상이 유전적 감수성(genetic susceptibility), 그리고 와해 증상 영역 사이에 연관성이 있음을 보였고, 조현병에 근본적이고 특징적인 와해 증상 영역의 근저에는 가족력이나 유전적 요소 같은 특질(trait)적인 면과 모종의 연관성이 있을 가능성을 제시한 것으로 볼 수 있겠다.

이전에 조현병, 주요우울장애, 양극성 장애와 연관된 유전적 소인에 관한 연구와,^{70,71} 뇌 구조 변화를 통한 초기 정신증 환자 연구 등^{51,72}이 있었으나 감별을 위한 생물학적 도구로는 한계가 있는 것처럼 보인다. 또한 임상적 고위험군에서 각각 양극성 장애와 조현병으로 전환된 사람들을 양성증상, 전반적인 기능과 신경인지기능 등으로 구분하기 어렵다는 보고도 있었다.⁷³ 하지만, DMN의 차이를 이용한 연구에서는 임상 증상이 비슷한 군에서 양극성 장애와 조현병 환자를 구분할 수 있다는 결과를 보고했다.⁶⁴ 본 연구에서 저자들은 정신질환의 가족력을 세분화 하지는 않았지만, 임상적 고위험군 내에서 뚜렷한 임상적인 차이가 없는 경우에도 정신질환의 가족력에 따라서 DMN의 중추 부위인 췌기전소엽과 후측 대상피질의 기능적 연결성의 차이를 발견하였다. 이러한 DMN의 이상은 주요 정신질환의 내적 표현형으로, 향후 DMN 변화에 대한 주요 정신질환의 환자와 친척들에 대한 연구 결과가 축적이 되면, 정신증의 임상적 고위험군 뿐만 아니라, 각 질환의 고위험군에 대한 이해를 넓혀갈 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째, 대상자 수가 적어 결과를 해석하는 데 제한이 있다. 하지만 정신과적 가족력이 동반된 충분한 숫자의 임상적 고위험군을 모집하는 것은 극히 어렵기 때문에 대상자 수가 적음에도 불구하고 연구를 수행한 것이 의의 있다고 할 수 있다. 한편, 연구 결과의 의미를 확인하기 위해, 정신질환의 가족력이 있는 군이 어떤 질환으로 진행되는지, 와해 증상 영역과 DMN이 어떻게 변화하는지에 대한 추적관찰이 필요하겠다. 두 번째로 가족력을 보다 세분해서 추후 연구에 적용해 볼 수 있겠다. 본 연구는 전체적인 대상자 수가 적고, 한 가계 내에서 조현병과 다른 정신질환이 혼재된 경우가 있어, 가족력의 영향을 세분하여 살펴 보는 것이 어려

왔다. 조현병에서 공존 가능성이 높은 기분 장애, 불안 장애의 가족력을 가진 사람을 확보하는 것이 중요하고, 한 가계에 서로 다른 종류의 질환이 있는 경우는 제한하는 것이 바람직할 것으로 보인다. 마지막으로 추후 분석에서는 정상 대조군도 포함하여 이전 연구들과 유사한 DMN 소견 차이를 입증하는 것이 필요하겠다.

결론

본 연구에서 가족력이 있는 임상적 고위험군과 가족력이 없는 임상적 고위험군 사이에 전반적인 임상 증상은 유의한 차이가 없었으나, 후측 대상피질과 췌기전소엽 영역의 기능적 연결성이 가족력이 있는 임상적 고위험군에서 유의하게 증가한 것으로 나타났다. 본 연구 결과는 췌기전소엽과 후측대상피질의 기능적 연결성의 이상이 임상적 고위험군의 유전적 취약성과 관련이 있음을 시사한다.

중심 단어: 임상적 고위험군 · 유전적 소인 · Default Mode Network · 췌기전소엽.

REFERENCES

- 1) Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins;2007.
- 2) Kim ET, Woo JM, Kwon JS. Cost of Relapse in Patients with Schizophrenia in Korea. Korean J Psychopharmacology 2011;22:29-33.
- 3) McGue M, Gottesman II, Rao DC. The analysis of schizophrenia family data. Behav Genet 1986;16:75-87.
- 4) Gottesman II, Shields J. A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. Schizophr Bull 1976;2:360-401.
- 5) Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia. Epidemiol Rev 1985;7:105-126.
- 6) Gottesman II, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. Arch Gen Psychiatry 1989;46:867-872.
- 7) Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. Mol Psychiatry 2008;13:873-877.
- 8) Gejman PV, Sanders AR, Kendler KS. Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. Annu Rev Genomics Hum Genet 2011;12:121-144.
- 9) McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? Biol Psychiatry 1999;46:899-907.
- 10) Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. Br J Psychiatry 2000;177:511-515.
- 11) Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. Schizophr Res 2000;45:1-9.
- 12) Melle I, Larsen TK, Haahr U, Friis S, Johannessen JO, Opjordsmoen

- S, et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. Arch Gen Psychiatry 2004;61:143-150.
- 13) McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. World Psychiatry 2008;7:148-156.
- 14) Anonymous. International clinical practice guidelines for early psychosis. Br J Psychiatry Suppl 2005;48:s120-s124.
- 15) McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. Schizophr Bull 2003;29:771-790.
- 16) Keith SJ, Matthews SM. The diagnosis of schizophrenia: a review of onset and duration issues. Schizophr Bull 1991;17:51-67.
- 17) Cornblatt B, Lencz T, Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. Schizophr Res 2002;54:177-186.
- 18) Yung AR, McGorry PD. Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders? Aust N Z J Psychiatry 1997;31:799-805.
- 19) Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. Schizophr Bull 1996;22:283-303.
- 20) Kwon JS, Shim GS, Park HY, Jang JH. Current concept of prodrome from the experience of the Seoul Youth Clinic high risk cohort in Korea. Clinical Neuropsychiatry 2010;7:56-62.
- 21) Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. Schizophr Bull 2003;29:703-715.
- 22) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr Res 2003;60:21-32.
- 23) Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen R, et al. Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. Schizophr Bull 2009;35:894-908.
- 24) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. Arch Gen Psychiatry 2010;67:241-251.
- 25) Mason O, Startup M, Halpin S, Schall U, Conrad A, Carr V. Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'. Schizophr Res 2004;71:227-237.
- 26) Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. Arch Gen Psychiatry 2008;65:28-37.
- 27) Schlosser DA, Jacobson S, Chen Q, Sugar CA, Niendam TA, Li G, et al. Recovery From an At-Risk State: Clinical and Functional Outcomes of Putatively Prodromal Youth Who Do Not Develop Psychosis. Schizophr Bull;2011.
- 28) Simon AE, Umbricht D. High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis. Schizophr Res 2010;116:168-172.
- 29) Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. Am J Psychiatry 2011;168:800-805.
- 30) Simon AE, Velthorst E, Nieman DH, Linszen D, Umbricht D, de Haan L. Ultra high-risk state for psychosis and non-transition: a systematic review. Schizophr Res 2011;132:8-17.
- 31) Fornito A, Yung AR, Wood SJ, Phillips LJ, Nelson B, Cotton S, et al. Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals. Biol Psychiatry 2008;64:758-765.
- 32) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phil-

- lips LJ, *et al.* Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-288.
- 33) Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E, *et al.* Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:465-484.
 - 34) Shin KS, Kim JS, Kang DH, Koh Y, Choi JS, O'Donnell BF, *et al.* Pre-attentive auditory processing in ultra-high-risk for schizophrenia with magnetoencephalography. *Biol Psychiatry* 2009;65:1071-1078.
 - 35) Armando M, Girardi P, Vicari S, Menghini D, Digilio MC, Pontillo M, *et al.* Adolescents at ultra-high risk for psychosis with and without 22q11 deletion syndrome: A comparison of prodromal psychotic symptoms and general functioning. *Schizophr Res* 2012;139:151-156.
 - 36) Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobbie DJ, *et al.* Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1242-1250.
 - 37) Reitz C, Mayeux R. Endophenotypes in normal brain morphology and Alzheimer's disease: a review. *Neuroscience* 2009;164:174-190.
 - 38) Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, Horsey SE, Rich BA, Dickstein DP, *et al.* Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:385-389.
 - 39) Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:700-711.
 - 40) Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685-694.
 - 41) Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 2005;26:15-29.
 - 42) Shim G, Oh JS, Jung WH, Jang JH, Choi CH, Kim E, *et al.* Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behav Brain Funct* 2010;6:58.
 - 43) 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.
 - 44) Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, Lloyd D, Kiehl KA, Calhoun VD. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164:450-457.
 - 45) Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martinez A, *et al.* Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 2008; 38:1185-1193.
 - 46) Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, *et al.* Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:379-386.
 - 47) Camchong J, MacDonald AW 3rd, Bell C, Mueller BA, Lim KO. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2011;37:640-650.
 - 48) Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:49-76.
 - 49) Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, *et al.* Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1279-1284.
 - 50) Liu H, Kaneko Y, Ouyang X, Li L, Hao Y, Chen EY, *et al.* Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anti-correlated task-positive network. *Schizophr Bull* 2012;38:285-294.
 - 51) Ziermans TB, Schothorst PF, Schnack HG, Koolschijn PC, Kahn RS, van Engeland H, *et al.* Progressive structural brain changes during development of psychosis. *Schizophr Bull* 2012;38:519-530.
 - 52) Glahn DC, Winkler AM, Kochunov P, Almasy L, Duggirala R, Carless MA, *et al.* Genetic control over the resting brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:1223-1228.
 - 53) Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279-296.
 - 54) Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kennerly H, *et al.* Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol Psychiatry* 2007;62:429-437.
 - 55) Zhao XH, Wang PJ, Li CB, Hu ZH, Xi Q, Wu WY, *et al.* Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur J Radiol* 2007;63:373-378.
 - 56) Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:111-118.
 - 57) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, *et al.* Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39: 964-971.
 - 58) Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, *et al.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 2002;15:273-289.
 - 59) Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld RW, *et al.* Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007;33:1004-1012.
 - 60) Castellanos FX, Margulies DS, Kelly C, Uddin LQ, Ghaffari M, Kirsch A, *et al.* Cingulate-precuneus interactions: a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:332-337.
 - 61) Kjaer TW, Nowak M, Lou HC. Reflective Self-Awareness and Conscious States: PET Evidence for a Common Midline Parietofrontal Core. *Neuro Image* 2002;17:1080-1086.
 - 62) Lou HC, Luber B, Crupain M, Keenan JP, Nowak M, Kjaer TW, *et al.* Parietal cortex and representation of the mental Self. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:6827-6832.
 - 63) Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuro Image* 2008;42:1178-1184.
 - 64) Calhoun VD, Sui J, Kiehl K, Turner J, Allen E, Pearlson G. Exploring the psychosis functional connectome: aberrant intrinsic networks in schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry* 2011;2:75.
 - 65) Bleuler E. [Dementia praecox or the group of schizophrenias]. *Vertex* 2010;21:394-400.
 - 66) Solovay MR, Shenton ME, Holzman PS. Comparative studies of thought disorders. I. Mania and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:13-20.
 - 67) Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 2002;111:211-224.
 - 68) van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull* 2008;34:1066-1082.
 - 69) Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
 - 70) Schulze TG, Akula N, Breuer R, Steele J, Nalls MA, Singleton AB, *et al.* Molecular genetic overlap in bipolar disorder, schizophrenia, and major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry*;2012.
 - 71) Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, *et al.* Common genetic determinants of schizophrenia and bipo-

- lar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-239.
- 72) Reig S, Parellada M, Castro-Fornieles J, Janssen J, Moreno D, Baeza I, *et al.* Multicenter study of brain volume abnormalities in children and adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* 2011;37:1270-1280.
- 73) Olvet DM, Stearns WH, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, Cornblatt BA. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. *Schizophr Res* 2010; 123:59-63.