

정신증에서 애착행동의 영향

¹국립정신건강센터 정신건강연구소, ²인하대학교 의과대학 부속병원 정신건강의학과
김양식^{1,2}

Influence of Attachment Behavior in Psychosis

Yangsik Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Mental Health Research Institute, National Center for Mental Health, Seoul,

²Department of Psychiatry, Inha University Hospital, Incheon, Korea

Psychosis is a symptom of functional decline due to hallucinations, delusions, and the resulting behavior, and it appears in several psychiatric conditions including schizophrenia and severe mood episodes of bipolar affective disorder. Psychosis is influenced by environmental factors, including childhood stress, as well as genetic predisposition. People with psychosis are known to have more insecure attachments than the general population, and are particularly more likely to display dismissive attachment styles. Attachment behavior is related to stress-induced CRH secretion, CRH suppression by oxytocin, and dopamine release in the brain. Imbalances of CRH, oxytocin, and dopamine are expected in psychotic patients with unstable attachments, requiring tailored treatment for this condition. Therefore, this review intends to investigate the effects of insecure attachment in individuals with psychosis. (Korean J Schizophr Res 2022;25:23-31)

Keywords: Attachment; Bipolar affective disorder; HPA axis; Oxytocin; Psychosis; Schizophrenia.

서 론

정신증은 환청, 망상, 왜해진 사고를 포함한 지각과 사고의 장애가 나타나는 상태이며, 정신증을 겪는 당사자들은 공포, 불안 등의 부정적 감정상태를 호소하며 그로 인한 고통과 고통에서 벗어나기 위한 행동으로 의하여 개인적, 사회적 기능의 저하를 보인다.^{1,2} 정신증을 동반하는 정신질환으로는 조현병과 조현정동장애를 포함한 조현병 스펙트럼 장애, 양극성 정동 장애와 같은 기분 장애의 중증 삽화가 대표적이며, 이외 망상장애, 물질 사용에 의한 정신증, 기질성 뇌장애를 동반한 정신증 등이 있다.³ 정신증을 동반하는 뇌신경상태에 대한 원인은 여전히 명확한 답을 내리기 어려우며, 조현병은 41%~79%의 유전율(heritability), 양극성 정동 장애는 60%~85%의 유전율을 보여 높은 유전적 요인의 기여도를 보이나 환경적 요

인의 기여 또한 무시할 수 없다.^{4,5}

조현병 발병과 연관된 환경적인 요인은 아동기 역경(adversities), 도시에서 성장, 사회적 약자 계층, 대마초 사용 등이 있으며,² 아동기 트라우마를 포함한 스트레스 생활 사건과 생애 초기 스트레스,⁶ 도시 생활, 태내 감염, 물질 사용, 산과적 합병증에 의한 태아 뇌 손상 및 뇌 손상 등이 요인으로 나타났다.⁷ 그리고 양극성 정동 장애에서는 산전 모체 인플루엔자 감염, 태아 성장, 물질 사용, 부모 상실, 아동기 역경, 뇌 손상 등이 환경적 요인으로 연구되었다.^{8,9} 즉, 조현병과 양극성 장애 발병에 기여하는 환경적 요인이 중복되며, 특히 직접적인 뇌 손상과 다양한 생애 초기 스트레스가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다.

유전적 요인과 함께 환경적인 요인이 상호작용하여 뇌신경 세포에 영향을 미치고, 인지기능 저하를 동반한 정신증이 나타나는데,^{10,11} 특히 일관성 있게 나타나는 연구결과로는, 조현병에서 전체지능지수(full scale intelligence quotient, FSIQ)를 포함한 인지적 기능의 차이와 뇌실 확장이 있다.¹²⁻¹⁵ 한편, 양극성 정동 장애 환자군은 건강대조군과 비교하였을 때 전체지능지수의 통계적인 차이를 보이지 않고 뇌실 확장 소견이 연구마다 차이를 보인다.

Received: April 1, 2022 / Revised: May 24, 2022

Accepted: August 16, 2022

Address for correspondence: Yangsik Kim, Department of Psychiatry, Inha University Hospital, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea
Tel: 032-890-3493, Fax: 032-890-3098

E-mail: ykim@inha.ac.kr

본 논문은 2021년도 국립정신건강센터 임상연구사업(과제번호 2021-18)의 지원을 받아 수행된 연구임.

이와 같은 유전-환경적 상호작용과 인지기능 그리고 정신증의 발병 간의 상관관계를 설명하기 위하여, 회복탄력성(resilience)의 개념을 이용한다.¹⁶⁾ 이를 간략히 살펴보면, 유전적 또는 환경적 요인 간에 상호작용의 결과인 개체의 회복탄력성 정도에 따라 지속적, 삽화적, 일시적 정신증상에 이환되는 모형을 제시하였다. 그리고 개인의 유전적 소인과 발달 중 영향을 받은 환경적 요인의 결과인 애착행동을 이용하여,¹⁷⁾ 애착양식이 유년기에 나타나는 양육의 영향만이 아닌 개인의 일생을 통한 유전적-환경적 요인이 통합되어 나타나는 내적 작동 모델이며, 대인관계를 포함한 전반적인 사회적, 인지적 인 활동에 작용하여 불안정 애착 유형을 가진 개인의 역기능적 대응방식(coping strategy)이 지속되고 회복탄력성의 저하를 동반하여, 스트레스 상황에서 정신증 발현에 기여한다고 설명한다.¹⁸⁾

본 논문에서는 기존 연구 고찰을 통하여, 정신증, 특히 조현병을 가진 개인의 유전적-환경적 요인을 통합하여 설명하는 모델로서 애착이론을 제시하여, 스트레스에 의한 뇌신경세포의 조절 이상과 정신증에 관련된 임상진료에 대한 다른 방향의 시각을 제공하고자 한다.

환경적 요인에 의한 정신증 발병의 고전적 설명: 이중구속(Double bind), 결혼분열/왜곡(Marital schism/skew), 표출감정(Expressed emotion)

환경적 요인, 특히 심리적 요인에 의한 정신증, 특히 조현병의 발병에 대한 가설은 1950년 대부터 존재하였고, 이중구속, 결혼분열/왜곡, 표출감정이 대표적인 조현병 발병의 심리적 가설로 알려져 있다.

이중구속은 의사소통과 인공두뇌학(cybernetics) 분야를 연구하는 Gregory Bateson의 주장으로 시작되었는데,¹⁹⁾ 가족 내 소통 이상을 제어이론(control theory)으로 설명하려는 시도였으며, 소통 문제로 인한 감정불화가 조현병 발병에 기여할 것으로 설명하였다. Bateson은 개인(또는 그룹)이 두 개 이상의 상충되는 메시지를 수신하고, 이중구속의 피해자는 서로 다른 수준의 의사 소통에서 모순적인 금지 명령 또는 감정적 메시지를 받고, 두 메시지 중 어느 것이 유효한지 묻거나 소통이 의미가 없으며, 피해자는 소통 상황을 떠날 수 없으며, 모순된 금지 명령을 이행하지 못하면 처벌되는 등 실험적인 조건을 제시하였다. 이중구속 이론은 처음에는 조현병의 발병을 설명하기 위한 이론으로 제시되었으나, 현재는 역사적 의미 이상으로 임상영역에서 다루어지지 않는다.²⁰⁾ 오히려 이중

구속의 내용을 자세히 들여다 보면, 비반영적이고 비효과적인 감정 소통에 의한 스트레스 상황을 전제로 하며, 이는 불안정 애착 양식을 갖는 개인의 내적 작동 모델 형성 과정에서 아이의 신체적, 감정적 어려움을 반영해주지 못하는 양육자의 행동과 소통 방식을 보여준다.²¹⁾

그리고, 결혼분열/왜곡은 조현병을 유발하는(schizophrenogenic) 가족 또는 어머니가 조현병 발병에 기여한다는 가설로,^{22,23)} 20세기 초부터 정신의학 영역에 큰 영향을 미친 정신분석학의 영향으로 가족 내 갈등과 병리적인 모자 관계를 이용하여 정신병리를 설명하고자 1957년 Lidz 등에 의하여 제안되었다. 결혼분열/왜곡은 전체 가족관계 구조적 장애를 강조하였고, 이러한 구조적 장애는 만성적이고 왜곡된 영향으로 인한 성격 발달로 인하여 조현병 환자와 정도가 달한 비정신병적 형제 자매가 나타남을 설명하였다. 이 가설 또한 이중구속과 같이, 가족 내 비반영적, 비효과적 감정 소통에 의한 스트레스 상황을 전제로 만들어진 가설로 고려된다.²⁴⁾

표출감정은 가족과 환자 사이의 상호 작용 양식 및 가족 관계의 특성을 포함하는 가족 내 환경을 말하며, 높은 표출감정을 갖는 가족을 가진 환자는 더 높은 재발을 보인다는 연구가 주된 내용이다. 이는 1950년대에 영국 정신과 의사인 George Brown이 chlorpromazine을 사용하면서 퇴원한 조현병 환자들의 재발에 대한 연구를 하면서 그 개념이 제시되었다.^{25,26)} 즉, 만성적으로 입원해 있던 조현병 환자들이 당시 신약인 chlorpromazine 치료를 받으면서 증상이 호전되어 퇴원 후 가족들과 같이 살게 되었고, 가족과 같이 살던 환자는 재발을 하고, 오히려 일을 하거나 가족들과 접촉이 더 적은 환자에서 재발이 적은 것을 주목하였다. 가족간의 소통에서 비판, 적대감, 정서적 과잉참여 등이 표출감정의 요소로 제시되었으며, 위에 서술한 두 이론들과 마찬가지로 비반영적, 비효과적인 가족 내 감정 소통으로 인하여 취약한 개인인 조현병 환자가 스트레스를 받아 정신증상의 재발을 일으킬 수 있다는 환경적 요인을 제공한다는 설명에 부합한다.²⁷⁾

이와 같은, 소통과 가족 내에서의 문제에 의한 스트레스는 조현병 및 양극성 정동 장애의 환경적 요인에 해당하는 유년기 외상, 역경, 생활 스트레스, 부모 사별 등 가족 문제와 심리적 스트레스에 속하며, 성격 형성을 포함한 정신분석학적 설명 그 이상으로 뇌신경세포의 저하 및 인지기능 저하에 역할을 하여, 추후 정신증 발병에 영향을 미칠 수 있는 요소로 볼 수 있다.²⁸⁾ 그리고 연장선상에, 유전적-환경적 요인과 가족 내 상호작용을 모두 포함할 수 있는 애착이론을 통하여 정신증의 발병에 영향을 미칠 수 있는 기여 요인을 찾고자 여러 연구가 진행되어 왔고, 이를 본 논문에서 소개하고자 한다.

애착이론

애착 행동은 인간을 포함하는 포유류 뿐만 아니라 조류, 어류 등 동물에서 관찰되는 양육 관련 행동으로, 부모-자녀 관계, 부부관계, 연인관계, 형제관계, 교우관계, 직업적 관계 등 전반적인 사회적 행동에 영향을 미친다. 정신과 영역에서 애착 행동은 영국의 정신과 의사 John Bowlby에 의해 주목을 받게 되었는데, John Bowlby가 세계2차 대전 전후 고아가 된 아이들의 양육 환경과 정신 병리의 관계, 그리고 당시 병원 시스템에서 모자 분리에 의한 건강상태 및 분리불안 등에 대한 WHO 보고서 작성을 위한 조사를 진행하면서 애착 행동에 대해 관심을 갖게 되었다.^{29,30)} John Bowlby는 대상관계이론을 포함한 정신분석에 관한 수련을 받은 배경과 함께, 당시에 급속히 발전하던 연구 분야인 진화생물학, 동물행동학, 제이이론, 인지심리학, 뇌신경과학적인 연구를 통합하여, 애착 행동의 중요성을 과학적으로 입증 및 정리하고 애착 이론을 체계적으로 수립하였다.

John Bowlby의 연구는 Mary Ainsworth라는 미국에서 심리학을 공부한 박사 후 연구원에 의해 발전하였는데, Mary Ainsworth는 'Strange Situation'이라는 영유아의 애착 행동 관찰 평가를 개발하였다. Strange Situation을 통하여, 1세 전후의 영유아를 대상으로 모성 분리 - 낯선 사람의 등장 - 모자 재결합의 실험적인 환경 변화에 따른 아이의 분리-재결합 반응을 평가하여 안정 애착양식과 불안정 애착양식을 구분하였다.³¹⁾ 또한 그 다음 학문 세대인, Mary Main은 Ainsworth의 박사과정 학생으로 성인에서의 애착 행동을 평가하기 위하여 성인 애착 인터뷰(Adult Attachment Interview)를 개발하였으며, 성인에서의 애착양식을 구분하고, 불안정 애착을 더 세분화하여 disorganized attachment의 개념을 창안하였다.³²⁾

애착 이론은 현재 반응성 애착장애(Reactive attachment disorder)라는 DSM 내 진단명 중 하나로 남아 있으나, 반응성 애착장애에만 한정하기에는 애착 행동이 사람의 사회적 생활 및 정신건강에 미치는 영향이 지대하기 때문에, 애착 행동에 대한 뇌과학적 연구 및 정신증에서 애착의 영향에 대한 연구를 더 고찰하고자 한다.³³⁾

애착 체계와 옥시토신

애착 행동은 양육을 제공받는 개체인 자손(offspring)이 양육을 제공하는 개체-양육자(caregiver)를 필요로 할 때 나타나는 행동이며 자손과 양육자간의 정서적 유대 행동이다. 자손이 신체적, 정서적으로 불편함(discomfort)을 겪을 때 양육

자를 부르기 위해 울거나 소리를 내고, 양육자에게 다가가기 위해 쫓아다니거나 붙잡는 등의 행동을 보이면, 양육자는 이에 반응하여 자손을 찾고 다가가며, 자손이 호소하는 불편함을 해결하고 정서적 안정감을 제공하는 행동을 보인다.²⁹⁾ 또한 이러한 애착 행동을 보일 때 뇌에서는 애착 관련 호르몬이 분비 및 작용을 하며, 옥시토신(oxytocin)이 가장 중추적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 옥시토신은 시상하부의 실방핵(paraventricular nucleus)과 시삭상핵(supraoptic nucleus)에서 만들어지고 분비되며, 뇌 내 옥시토신의 직접적인 분비는 해마(hippocampus), 후각망울(olfactory bulb), 측좌핵(nucleus accumbens), 편도체(amygdala), 가측 중격(medial septum)에서 관찰되고, 대뇌피질, 시상, 중뇌 등 뇌 영역에서 옥시토신 수용체가 존재하여 이를 토대로 옥시토신이 뇌 전반에 작용할 것으로 예측한다.³⁴⁾

옥시토신은 G protein coupled receptor인 옥시토신 수용체에 작용하여 이차 신호(secondary messenger)로 Gq subunit을 활성화하여 신경세포 발화 증가, 세포 내 칼슘 신호 증가 및 DNA 전사, 단백질 생산 증가를 야기하거나, Gi subunit을 활성화하여 신경세포 활성을 억제하는데, 세포내 G protein 이차신호는 뇌 부위에 따라 분포의 차이를 보인다. 그리고 옥시토신 수용체는 인간을 포함한 영장류에서는 시각 피질에 많이 분포하고, 생쥐와 같은 설치류에서는 후각 피질에 많이 분포하는 양상과 차이를 보이며, 이는 종별로 사회적 교류에 더 중요한 감각기관에 옥시토신 수용체가 더 많이 분포하는 것으로 설명한다.³⁴⁾

애착 체계의 행동연구에서 가장 선구적인 생물학적 연구는 노벨생리의학상을 수상한 Konrad Lorenz의 imprinting 관찰 실험으로,^{35,36)} 새끼 거위가 알을 깨고 부화할 때 처음 본 대상을 양육자로 생각하고 따라다니며 가까이 다가가고자 한 행동을 말한다. 이와 같은 애착 행동은 침팬지 등 영장류 연구에서도 관찰되었고,³⁷⁻³⁹⁾ 사람에서 영유아의 사회적 미소, 웅얼이, 따라가기, 매달리기 등의 발달 단계에 따른 사회적 행동도 양육자의 애착 체계를 활성화하는 것으로 알려져 있다.^{40,41)}

애착 체계는 영유아가 생리적, 심리적 불쾌함을 느끼는 스트레스 상황과 함께, 양육자가 영유아의 지각 범위 내에서 부재할 때 활성화한다. 애착 체계가 활성화된 자손은 양육자를 찾게 되고 접근 대상 탐색(proximity seeking) 행동으로 양육자에게 다가가, 양육자에 의한 적절한 보살핌을 받아 불쾌함을 해소하고 내면의 안정감을 찾아 놀이를 포함한 탐색 활동에 다시 복귀한다.²⁹⁾ Bowlby는 이와 같은 경험이 쌓여 영유아의 양육자를 포함한 대인관계를 포함한 외부세계에 대한 심리적 표상(representation) 또는 내적 작동 모델(internal work-

ing model)을 형성할 것으로 설명하였고, 안전 기지(secure base)라는 개념을 제안하였다.^{29,30)} 그리고, 영유아가 불쾌함을 호소할 때 양육자가 이를 해소해주는 적절한 행동을 취해 주지 못하는 경험이 쌓이게 되면 불안정한 내적 작동 모델을 갖게 되어 애착 문제가 발생하고 불안정 내적 작동 모델 또는 애착양식을 형성한다는 것이 현대 애착 이론의 애착양식에 대한 설명이다.

다르게 말하면, 아이의 불쾌감으로 인한 울음 등 애착 행동은 아이의 편도체 활성을 유발하며, 그에 대한 반응으로 양육자도 함께 편도체 활성이 나타난다.⁴²⁾ 편도체 활성은 아이-양육자 양측의 애착 체계 활성을 일으키고, 활성화된 애착 체계는 놀이와 같은 탐색 행동을 억제하고 행동의 목표를 수정하여 안정감을 얻기 위한 접근 대상 탐색 행동을 최우선적인 목표로 설정하게 한다. 그리고 아이가 양육자를 찾고 가까이 다가감으로써 안정감을 얻게 된다.²⁹⁾ 일반 성인을 대상으로 한 뇌영상 연구에서, 아이의 울음에 의해 유도된 편도체 활성이 옥시토신 비강 투여군이 비투여군에 비하여 감소한다는 일관된 보고가 있으며,⁴³⁾ 이 실험 결과로부터 애착 체계 활성화에 의한 편도체 활성화와 이를 안정시키는 옥시토신의 역할을 유추할 수 있다.

애착체계 활성을 유발하는 스트레스 상황은 corticotropin releasing hormone(CRH)의 분비를 늘리는데,¹⁸⁾ 옥시토신과 같이 시상하부의 시상상핵 및 실방핵에서 분비되는 CRH는 뇌하수체-부신피질에서 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) - glucocorticoid 분비를 증가시키는 hypothalamus-pituitary-adrenal axis (HPA axis)의 최상위단계 신호로, 옥시토신에 의하여 분비가 억제되는 것으로 알려져 있다.⁴⁴⁾ 더 나아가, 옥시토신에 의한 편도체 활성화 감소와 더불어 놀이, 일, 작업과 같은 탐색 행동을 늘리는 도파민이 옥시토신에 의해 작용이 촉진된다는 연구도 존재한다.^{45,46)} 다시 말하면, 스트레스 상황에 의한 뇌 내 CRH 증가는 애착행동 및 접근 대상 탐색 행동을 유발하고, 성공적인 애착대상으로부터의 보살핌을 통하여 옥시토신 분비 및 CRH 억제가 이루어지고, 이후에 개체의 생존을 위해 필요한 도파민의 작용이 촉진될 수 있다고 볼 수 있다.

이와 같은 애착행동과 애착양식은 일차 양육자가 자손에게 양육을 제공하며, 양육자 민감도, 행동학습 등을 통한 기전으로 대물림 되는 것으로 보고되며,⁴⁷⁾ 따라서 유전적-환경적 요인의 상호작용에 의한 행동의 세대 전달을 보여주는 대표적인 모델로 고려된다. 따라서, 애착행동을 정신증을 포함한 정신질환과 개인의 정신건강에 대한 중요한 설명요인으로 볼 수 있다.¹⁷⁾

불안정 애착과 정신증의 관계

성인에서 애착양식은 안정(secure) 애착양식과 불안정 애착양식으로 나눌 수 있으며, 불안정 애착양식은 거부형(dismissive), 의존형(preoccupied), 그리고 와해형(disorganized) 애착양식으로 분류된다.⁴⁸⁾ 애착양식의 분류는 앞서 말한 Mary Main의 성인 애착 인터뷰를 통한 연구 및 후속 연구들을 바탕으로 하고 있으며, 거부형은 자신에 대한 신뢰와 타인에 대한 불신, 의존형은 자신에 대한 불신과 타인에 대한 신뢰, 그리고 와해형은 자신과 타인 모두 불신하는 내적 작동 모델을 가지는 것으로 간략히 설명할 수 있다.

불안정 애착과 정신증에 관한 연구를 보면, 특히 거부형 애착양식과 정신증 사이의 연관성이 높은 것으로 나타났다.^{49,50)} 정신증 중 조현병 환자군에서 건강 대조군에 비하여 불안정 애착이 높으며, 가까움, 의존에 해당하는 척도와 정신병리의 심각도와 음적(negative) 상관관계를 보였고,⁵¹⁾ 또한 불안정 애착과 정신증상을 동시에 가진 개인의 거부형 애착양식의 정도는 양성증상, 음성증상의 중증도와 관련이 있으며,⁵²⁻⁵⁴⁾ 병전적응이 낮고, 대인관계 문제, 정신화의 손상을 보였다.⁵⁵⁾ 그리고 일반 인구를 대상으로 한 연구에서, 거부형 애착양식은 피해사고, 망상적 경험, 약한 정도의 정신증상과도 연관이 있었다.⁵⁶⁾ 조현병과 양극성 정동 장애 진단을 포함하는 첫 정신병 삽화 및 만성 조현병 환자 연구에서도 거부형 애착양식을 보이는 경우가 가장 주요한 양상으로 나타났다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾ 여러 연구를 통해 보았을 때, 조현병, 양극성 정동 장애를 포함한 정신증상을 보이는 군에서는 48%-71%(일반 인구에서는 27%) 정도 거부형 애착양식을 보였고, 의존형애착양식은 일반 인구와 큰 차이를 보이지는 않았다.^{51,54,55,58,60-62)}

와해형 또는 공포형(fearful) 애착양식의 경우, 양극성 정동 장애 환자군에서 29%-35%으로 보고 되었으며, 이는 PTSD의 57%의 결과보다는 낮은 것으로 나타났다.⁶³⁾ 추가로, 양극성 정동 장애 환자군을 대상으로 한 연구에서는, 조증삽화, 우울삽화 등 기분상태와 상관없이 의존형 애착양식이 높았으며,^{50,64)} 불안정 애착의 정도와 기분증상간에 높은 상관관계를 보였다.⁶⁵⁾

불안정 애착과 정신증의 신경생물학적 설명

불안정 애착을 가진 개인은 스트레스에 대한 반응 중 하나인 HPA axis 항진이 더 높고 이를 해소하기도 더 어렵기 때문에, 불안정 애착과 그로 인한 HPA axis 기능 이상이 정신증상 발현 또는 악화에 기여할 것으로 예상된다.^{49,66)} 이는 앞서 설

명한, 영유아가 양육자를 필요로 하는 상황에서, 양육자의 부재 또는 필요가 충족되지 않는 스트레스로 인한 애착체계 활성화에 따라 양육자(애착대상)를 찾는 반응을 통하여 성인의 애착관계에 유추하여 설명할 수 있으며, 스트레스 상황에서 CRH 분비의 증가와 애착대상과 밀접접촉을 통한 옥시토신 분비로 CRH 분비의 억제 및 해소로 이어지는 뇌 내 반응과도 연결지어 생각할 수 있다.^{34,67,68)} 추가로, 불안정 애착 자체가 환경에 대한 개체의 생존을 위한 적응적인 행동 양식이며, 불안정 애착에 의해 발생하는 정신증 또한 발달상의 스트레스에 의한 적응적인 행동양식의 일종으로 보는 시각도 존재한다.^{49,50,69)}

아동기 트라우마 등 스트레스는 해마, 전전두엽의 glucocorticoid 수용체의 높은 밀도,⁷⁰⁻⁷²⁾ HPA axis 과다항진-반응저하⁷³⁻⁷⁵⁾ 및 amygdala의 부피 저하와 높은 반응성⁷⁶⁻⁷⁸⁾과도 연관되어 있어,⁷⁶⁻⁷⁸⁾ 정신질환, 인지기능, 감정기능과 연관된 뇌 기능에 다양한 영향을 미칠 수 있다.

스트레스에 의한 CRH의 증가는 정신증, 우울 이외에도 당뇨, 위궤양, 만성통증, 골다공증 등 신체상태와도 연관이 있으며, 이는 정신과적 문제를 가진 환자에서 신체증상이 더 늘어나는 것과도 연관이 있다.⁷⁹⁾ 또한 CRH의 증가는 도파민의 분비를 증가시키고, 도파민 또한 CRH의 분비를 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁸⁰⁾ 도파민의 분비 증가는 정신증의 병태생리학의 공통최종경로(final common pathway)로 항정신병약물과 같은 생물학적 치료를 설명할 수 있는 가장 널리 받아들여지는 조현병의 병태생리 가설이며,⁸¹⁻⁸³⁾ 이는 스트레스로 유발된 CRH가 정신과적 증상 뿐만 아니라 도파민 체계로 조절되는 생존에 필수적인 보상, 감정, 에너지 조절기능 등에도 영향을 미칠 수 있음을 시사한다. 또한 모성 분리 등 애착 관련 스트레스는 받은 동물은 성체 시기에 급성 스트레스 상황에서 도파민 생성 및 분비가 늘어남을 관찰한 연구도 이를 뒷받침한다.^{84,85)} 그리고 CRH의 만성적인 증가는 BDNF의 감소를 유발하고 그로 인한 해마, 뇌실주변부의 신경줄기세포의 분화를 억제하여 뇌 신경세포의 수를 감소시키고, 우울증상 및 기억력을 포함한 인지기능을 저하하는 것으로 알려져 있어,⁸⁶⁾ 정신증에 특이적이지는 않으나 스트레스와 애착행동이 정신증을 포함한 정신과적 문제에 기여하는 바가 크다는 것을 알 수 있다.

옥시토신이 CRH를 억제하는 기전을 이용하여,⁴⁵⁾ 비강 내 옥시토신 주입을 이용한 정신증의 치료 임상연구가 진행되었으나, 일관되고 긍정적인 효과를 보이지 못하였고, 따라서 추가적으로 치료 대상 선택 등 추가 연구가 필요한 상황이다.⁸⁷⁻⁸⁹⁾ 건강 대조군을 대상으로 한 연구를 보면, 비강내 옥시토신 투

약이 믿음과 협동을 촉진하였고,⁹⁰⁾ 애착 안정감을 높였으며,⁹¹⁾ 배신에 대한 혐오감을 줄였다.⁹²⁾ 그리고 건강대조군에서는 옥시토신의 증가와 신뢰감 간의 상관관계를 보였으나, 조현병 환자군에서는 그렇지 않았다.⁹³⁾ 조현병 환자군은 더 낮은 혈중 옥시토신 농도를 보였고, 이는 얼굴 감정 인식, 타인에 대한 신뢰, 그리고 정신증상의 심각도와 연관성이 있었다.⁹³⁻⁹⁵⁾

종합하면, 개개인의 유전적 취약성과 함께 양육환경, 스트레스 등 환경적 요인과의 상호작용에 따라 다양한 뇌신경세포의 기능저하를 일으키고, 적응적인 행동양식으로 불안정 애착을 형성하며, CRH, 옥시토신, 도파민 등을 포함한 신경전달물질의 불균형에 의한 지각-사고 장애가 정신증으로 나타난다고 볼 수 있다.^{49,53,55)} 애착양식은 유전적 요인과 환경적 요인 간의 상호작용에 의한 중간 산물로 볼 수 있고,^{18,49)} 스트레스에 의한 HPA axis 과다항진-반응저하, 불안정 애착으로 인한 옥시토신 부족, 그리고 도파민 조절 이상을, 불안정 애착양식을 동반한 정신증의 뇌 내 신경전달물질 이상을 설명하는 생물학적 기전으로 고려할 수 있다.

불안정 애착을 동반 정신증 환자의 치료

정신증의 치료와 애착행동에 관련된 이전 연구에서는, 안정 애착이 음성증상에서 회복을 예측할 수 있었으며, 애착 안정성의 증가는 음성증상 호전과 연관을 보였으며, 안정애착을 보이는 조현병 환자의 증상 관해 및 기능 회복을 설명하였다.⁵⁵⁾ 그리고 불안정 애착 정도가 심할 수록 정신과적 치료의 참여가 더 감소하였고,⁵⁴⁾ 거부적 애착양식이 도움을 요청하지 않고(help-seeking), 치료에 적극적으로 참여하지 않고(treatment engagement), 낮은 치료적 동맹(treatment alliance)을 맺는 것과 연관이 있었다.^{52,62,96)}

스트레스와 정신증의 신경생물학을 기반으로, HPA axis 최상위 신호전달물질인 CRH 작용/분비를 억제하고, 옥시토신 작용/분비를 촉진하며, 통제되지 않은 도파민 체계의 과활동을 적절한 수준으로 조절하기 위한 새로운 약물 개발이 필요하다.^{68,97,98)} 일례로, 범불안장애, PTSD, 우울증 환자군에서 CRH1 수용체에 대한 길항제 치료 연구를 보면, CRH 수용체 길항제는 SSRI보다 효과가 더 적은 것으로 나타나 추가적인 탐색을 요하는 상황이다.

그리고 비약물적인 치료로,^{18,49,99)} 정신증 환자에서 감소된 정신화 기능을 강화하기 위한 정신화 기반 치료(mentalization-based treatment),¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ 거절형 애착양식에서 위축된 감정표현을 지지하는 지지정신치료 등을 고려할 수 있다.⁴⁹⁾ 특히, 불안정 애착 및 정신과적 문제를 가진 임신과 출산을 준

비하는 부모에게 증상 조절을 위한 약물 치료와 더불어 자녀 양육에 대한 교육을 통해 자녀가 안정적인 애착을 형성하고 회복탄력성을 가질 수 있도록 충분한 교육이 필요하다. 거절형 애착양식을 가진 환자에서는 감정을 인지하고 표현하도록 지지 및 격려하는 수용적인 치료 환경이 필요하고, 의존형 애착양식을 보이는 개인을 위하여 애착 대상과 적당한 거리를 유지하고 스트레스 상황에서 부정적인 감정을 치료자와 함께 조절하는 치료 세팅을 제안할 수 있다.

추가로, 불안정 애착의 위험이 높은 상황들⁴⁹⁾ - 부모 중 한 명 이상이 정신과적 문제를 가진 아동, 낮은 경제사회적 상황, 아동기 대인관계 트라우마, 시설에서 성장 경험 등 환경적 위험 요인을 줄이기 위하여 정책적, 사회적 지지도 필수적이다. 특히 정신질환을 가진 개인은 고립된 상황이 많고, 그로 인한 정서적, 경제적 스트레스가 더 높은 상황으로 이에 대한 도움과 자립을 포함한 재활 서비스 제공이 정책적으로 필요하며, 사회복지 서비스를 통하여 정신증 환자의 사회적 고립 상태를 확인하고, 도움을 요청하지 않고 거부하는 정신증 환자가 지역사회에서 제공하는 서비스를 충분히 누릴 수 있도록 참여시킬 수 있는 적극적인 방안이 필요하다.

결론

종합하면, 애착이론은 이중구속, 결혼분열/왜곡, 표출감정 등 기존 정신증 및 조현병의 환경적 설명요인들의 심리사회적 관계 문제를 포함하고 또한 생물학적인 기반을 가지고 있으므로, 관계 문제와 함께 뇌영상에서 구조적 이상 및 뇌신경계의 생화학적 변화를 동반하는 정신증 환자의 발병 또는 악화 설명을 위한 더 적합한 이론으로 생각된다. 또한 최근 애착행동과 정신증의 연관관계에 대한 연구는, 애착양식에 따른 정신증을 가진 개인의 정신과적 공존이환에 대한 연구와 옥시토신, 인지기능, 뇌영상 등 측정가능한 지표를 통한 연구, 정신화 기반 치료(mentalization-based treatment, MBT) 등 심리치료와의 연관성, 정신증 고위험군에서 애착양식, 그리고 아동청소년 시기 뿐만 아닌 성인 시기에서 애착관계와 정신증에 관한 연구 등 외연을 확장하는 중이다.^{51,100,103-113)}

본 논문에서는 정신증과 애착에 관한 연구에 대한 고찰을 통하여, 유전적-환경적 요인 간 상호작용의 결과로써 불안정 애착, 특히 거절형 애착양식이 정신증을 가진 개인에서 더 빈번하게 나타남을 알 수 있었다. 그리고 불안정 애착이 HPA axis, 옥시토신, 그리고 도파민 체계에 영향을 미쳐 해당 시스템을 조절할 수 있는 치료가 필요함을 고찰하였다. 본 연구를 통하여, 정신증을 보이는 개인의 진료 시에 애착-스트레스 체

계에 대한 평가를 포함할 것을 제안하며, 불안정 애착을 보완할 수 있는 치료에 대한 연구로 정신증 환자의 미충족 의료 수요를 개선할 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 애착; 양극성 정동 장애; 옥시토신; 정신증; 조현병; HPA 축.

ORCID iD

Yangsik Kim

<https://orcid.org/0000-0003-1841-727X>

REFERENCES

- 1) Raballo A. From perception to thought: a phenomenological approach to hallucinatory experience. *Schizophrenia Bulletin* 2017; 43:18.
- 2) van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-212.
- 3) Association AP. Schizophrenia spectrum and other psychotic disorders: DSM-5® selections. *American Psychiatric Pub*;2015.
- 4) Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skytthe A, Christensen K, Werge TM, *et al.* Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biological Psychiatry* 2018;83:492-498.
- 5) McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60: 497-502.
- 6) Morgan C, Fisher H. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma--a critical review. *Schizophr Bull* 2007;33:3-10.
- 7) Misiak B, Stramecki F, Gawęda L, Prochwicz K, Sasiadek MM, Moustafa AA, *et al.* Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Molecular Neurobiology* 2018;55:5075-5100.
- 8) Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 2003;5:231-242.
- 9) Marangoni C, Hernandez M, Faedda GL. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J Affect Disord* 2016;193:165-174.
- 10) Assary E, Vincent JP, Keers R, Pluess M. Gene-environment interaction and psychiatric disorders: Review and future directions. *Semin Cell Dev Biol* 2018;77:133-143.
- 11) Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JP, Reichenberg A, Phiphopathsanee N, Amir T, *et al.* What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018; 17:49-66.
- 12) Zammit S, Hamshere M, Dwyer S, Georgiva L, Timpson N, Moskvin V, *et al.* A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophrenia Bulletin* 2014; 40:1254-1262.
- 13) Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008; 165:579-587.
- 14) Vreeker A, Boks MP, Abramovic L, Verkooijen S, van Bergen AH, Hillegers MH, *et al.* High educational performance is a distinctive feature of bipolar disorder: a study on cognition in bipolar disorder, schizophrenia patients, relatives and controls. *Psychological Medicine* 2016;46:807-818.
- 15) Hibar D, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung J, Ching

- CR, *et al.* Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular Psychiatry* 2018;23:932-942.
- 16) Bozikas VP, Parlapani E, Holvea V, Skemperi E, Bargiota SI, Kirila D, *et al.* Resilience in patients with recent diagnosis of a schizophrenia spectrum disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 2016;204:578-584.
- 17) Gervai J. Environmental and genetic influences on early attachment. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2009; 3:1-12.
- 18) Debbané M, Salaminios G, Luyten P, Badoud D, Armando M, Solida Tozzi A, *et al.* Attachment, neurobiology, and mentalizing along the psychosis continuum. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016;10:406.
- 19) Bateson G, Jackson DD, Haley J, Weakland JH. A note on the double bind: 1962. *Family Process* 1963;2:154-161.
- 20) Cullin J. Double bind: Much more than just a step 'Toward a theory of schizophrenia'. *Australian and New Zealand Journal of Family Therapy* 2006;27:135-142.
- 21) Moskowitz A, Montirosso R. Childhood Experiences and Delusions: Trauma, Memory, and the Double Bind. *Psychosis, Trauma and Dissociation: Evolving Perspectives on Severe Psychopathology*;2018. p.117-140.
- 22) Goldstein MJ, Rodnick EH. The family's contribution to the etiology of schizophrenia: Current status. *Schizophrenia Bulletin* 1975;1:48-63.
- 23) Lidz T, Cornelison AR, Fleck S, Terry D. The intrafamilial environment of schizophrenic patients: II. Marital schism and marital skew. *American Journal of Psychiatry* 1957;114:241-248.
- 24) Şar V. The many faces of dissociation: opportunities for innovative research in psychiatry. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2014;12:171.
- 25) Brown GW. Experiences of discharged chronic schizophrenic patients in various types of living group. *The Milbank Memorial Fund Quarterly* 1959;37:105-131.
- 26) Brown GW, Rutter M. The measurement of family activities and relationships: a methodological study. *Human Relations* 1966;19: 241-263.
- 27) Jacobsen T, Hibbs E, Ziegenhain U. Maternal expressed emotion related to attachment disorganization in early childhood: a preliminary report. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2000;41:899-906.
- 28) Matheson S, Shepherd AM, Pinchbeck R, Laurens K, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychological Medicine* 2013;43:225-238.
- 29) Bowlby J. Attachment. Basic books;2008.
- 30) Holmes J. John Bowlby and attachment theory. Routledge;2014.
- 31) Ainsworth MDS, Blehar MC, Waters E, Wall SN. Patterns of attachment: a psychological study of the strange situation. Psychology Press;2015.
- 32) George C, Kaplan N, Main M. Adult attachment interview;1996.
- 33) Berry K, Wearden A, Barrowclough C, Liversidge T. Attachment styles, interpersonal relationships and psychotic phenomena in a non-clinical student sample. *Personality and Individual Differences* 2006;41:707-718.
- 34) Grinevich V, Neumann ID. Brain oxytocin: how puzzle stones from animal studies translate into psychiatry. *Molecular Psychiatry* 2021;26:265-279.
- 35) Lorenz KZ. The comparative method in studying innate behavior patterns;1950.
- 36) Lorenz K. King Solomon's ring. Routledge;2003.
- 37) Pusey A, Williams J, Goodall J. The influence of dominance rank on the reproductive success of female chimpanzees. *Science* 1997; 277:828-831.
- 38) De Waal FB, van Roosmalen A. Reconciliation and consolation among chimpanzees. *Behavioral Ecology and Sociobiology* 1979; 5:55-66.
- 39) De Waal FB. A century of getting to know the chimpanzee. *Nature* 2005;437:56-59.
- 40) Swain JE. Baby stimuli and the parent brain: functional neuroimaging of the neural substrates of parent-infant attachment. *Psychiatry (Edmont)* 2008;5:28-36.
- 41) Stern DN. The first relationship. Harvard University Press;2009.
- 42) Lemche E, Giampietro VP, Surguladze SA, Amaro EJ, Andrew CM, Williams SC, *et al.* Human attachment security is mediated by the amygdala: evidence from combined fMRI and psychophysiological measures. *Human Brain Mapping* 2006;27:623-635.
- 43) Sobota R, Mihara T, Forrest A, Featherstone RE, Siegel SJ. Oxytocin reduces amygdala activity, increases social interactions, and reduces anxiety-like behavior irrespective of NMDAR antagonism. *Behav Neurosci* 2015;129:389-398.
- 44) Jamieson BB, Nair BB, Iremonger KJ. Regulation of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurone excitability by oxytocin. *J Neuroendocrinol* 2017;29(11).
- 45) Knobloch HS, Charlet A, Hoffmann LC, Eliava M, Khrulev S, Cetin AH, *et al.* Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron* 2012;73:553-566.
- 46) Love TM. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2014;119:49-60.
- 47) Van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Atkinson L, Zucker K. Intergenerational transmission of attachment: a move to the contextual level. *Attachment and Psychopathology*;1997. p.135-170.
- 48) Negrini LS. Wiley Online Library;2018.
- 49) Harder S. Attachment in Schizophrenia--Implications for Research, Prevention, and Treatment. *Schizophrenia Bulletin* 2014; 40:1189-1193. doi:10.1093/schbul/sbul133.
- 50) Dozier M, Stovall-McClough KC, Albus KE. Attachment and Psychopathology in Adulthood;2008.
- 51) França G, Laranjeira E, Silva F, Monteiro L, Moreira AM, Carvalho S. Attachment style and insight in schizophrenia: a cross-sectional study. *Psychiatric Quarterly* 2020;91:31-43.
- 52) Berry K, Barrowclough C, Wearden A. A review of the role of adult attachment style in psychosis: unexplored issues and questions for further research. *Clin Psychol Rev* 2007;27:458-475.
- 53) Korver-Nieberg N, Berry K, Meijer CJ, De Haan L. Adult attachment and psychotic phenomenology in clinical and non-clinical samples: a systematic review. *Psychology and Psychotherapy: theory, Research and Practice* 2014;87:127-154.
- 54) Gumley A, Taylor H, Schwannauer M, MacBeth A. A systematic review of attachment and psychosis: measurement, construct validity and outcomes. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2014;129: 257-274.
- 55) Gumley AI, Schwannauer M, Macbeth A, Fisher R, Clark S, Rattier L, *et al.* Insight, duration of untreated psychosis and attachment in first-episode psychosis: prospective study of psychiatric recovery over 12-month follow-up. *The British Journal of Psychiatry* 2014;205:60-67.
- 56) Varghese D, Scoot J, McGrath J. Correlates of delusion-like experiences in a non-psychotic community sample. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2008;42:505-508.
- 57) MaBeth A, Gumley A, Schwannauer M, Fisher R. Attachment states of mind, mentalization, and their correlates in a first-episode psychosis sample. *Psychol Psychother* 2011;84:42-57; discussion 98-110.
- 58) MacBeth A, Gumley A, Schwannauer M, Fisher R. Attachment states of mind, mentalization, and their correlates in a first-episode psychosis sample. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 2011;84:42-57.
- 59) Mickelson KD, Kessler RC, Shaver PR. Adult attachment in a na-

- tionally representative sample. *Journal of Personality and Social Psychology* 1997;73:1092.
- 60) Bakermans-Kranenburg MJ, van IJzendoorn MH. The first 10,000 Adult Attachment Interviews: Distributions of adult attachment representations in clinical and non-clinical groups. *Attachment & Human Development* 2009;11:223-263.
 - 61) Dozier M. Attachment organization and treatment use for adults with serious psychopathological disorders. *Development and Psychopathology* 1990;2:47-60.
 - 62) Dozier M, Stevenson AL, Lee SW, Velligan DI. Attachment organization and familial overinvolvement for adults with serious psychopathological disorders. *Development and Psychopathology* 1991;3:475-489.
 - 63) Stovall-McClough KC, Cloitre M. Unresolved attachment, PTSD, and dissociation in women with childhood abuse histories. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2006;74:219.
 - 64) Morris RK, van der Gucht E, Lancaster G, Bentall RP. Adult attachment in bipolar I disorder. *Psychology and Psychotherapy: theory, Research and Practice* 2009;82:267-277.
 - 65) Wagner-Skacel J, Bengesser S, Dalkner N, Mörk S, Painold A, Hamm C, *et al.* Personality structure and attachment in bipolar disorder. *Frontiers in Psychiatry* 2020;11:410.
 - 66) Pietromonaco PR, Powers SI. Attachment and health-related physiological stress processes. *Current Opinion in Psychology* 2015; 1:34-39. doi:10.1016/j.copsyc.2014.12.001.
 - 67) Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:524-538.
 - 68) Caldwell HK, Stephens SL, Young WS. Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Molecular Psychiatry* 2009;14:190-196.
 - 69) Scheepers FE, De Mul J, Boer F, Hoogendijk WJ. Psychosis as an evolutionary adaptive mechanism to changing environments. *Frontiers in Psychiatry* 2018;9:237.
 - 70) Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: a case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *American Journal of Psychiatry* 2013;170:1114-1133.
 - 71) Phillips LJ, McGorry PD, Garner B, Thompson KN, Pantelis C, Wood SJ, *et al.* Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2006;40:725-741.
 - 72) Mondelli V, Cattaneo A, Murri MB, Di Forti M, Handley R, Hepgul N, *et al.* Stress and inflammation reduce brain-derived neurotrophic factor expression in first-episode psychosis: a pathway to smaller hippocampal volume. *J Clin Psychiatry* 2011;72:1677-1684.
 - 73) Quirin M, Pruessner JC, Kuhl J. HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:581-590.
 - 74) Beatson J, Taryan S. Predisposition to depression: the role of attachment. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2003; 37:219-225.
 - 75) Gunnar MR, Quevedo KM. Early care experiences and HPA axis regulation in children: a mechanism for later trauma vulnerability. *Progress in Brain Research* 2007;167:137-149.
 - 76) McCrory EJ, De Brito SA, Sebastian CL, Mechelli A, Bird G, Kelly PA, *et al.* Heightened neural reactivity to threat in child victims of family violence. *Current Biology* 2011;21:R947-R948.
 - 77) Aas M, Navari S, Gibbs A, Mondelli V, Fisher HL, Morgan C, *et al.* Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophrenia Research* 2012;137:73-79.
 - 78) Jalbrzikowski M, Murty VP, Tervo-Clemmens B, Foran W, Luna B. Age-associated deviations of amygdala functional connectivity in youths with psychosis spectrum disorders: relevance to psychotic symptoms. *American Journal of Psychiatry* 2019;176:196-207.
 - 79) Claes S. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. *Annals of Medicine* 2004;36:50-61. doi:10.1080/07853890310017044.
 - 80) Payer D, Williams B, Mansouri E, Stevanovski S, Nakajima S, Le Foll B, *et al.* Corticotropin-releasing hormone and dopamine release in healthy individuals. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76:192-196.
 - 81) Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowes M, *et al.* Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *American Journal of Psychiatry* 1998;155:761-767.
 - 82) McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends in neurosciences* 2019;42:205-220.
 - 83) Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, *et al.* Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [18 F] DOPA PET study. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:941-950.
 - 84) Hall F, Wilkinson LS, Humby T, Inglis W, Kendall D, Marsden C, *et al.* Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1998;59:859-872.
 - 85) Meaney MJ, Brak W, Gratton A. Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? *Psychoneuroendocrinology* 2002;27:127-138.
 - 86) Jeanneteau FD, Lambert WM, Ismaili N, Bath KG, Lee FS, Garabedian MJ, *et al.* BDNF and glucocorticoids regulate corticotrophin-releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109:1305-1310.
 - 87) Lee MR, Wehring HJ, McMahon RP, Liu F, Linthicum J, Verbalis JG, *et al.* Relationship of plasma oxytocin levels to baseline symptoms and symptom changes during three weeks of daily oxytocin administration in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2016;172:165-168.
 - 88) Shilling PD, Feifel D. Potential of oxytocin in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2016;30:193-208.
 - 89) Martins D, Paduraru M, Paloyelis Y. Heterogeneity in response to repeated intranasal oxytocin in schizophrenia and autism spectrum disorders: a meta-analysis of variance. *British Journal of Pharmacology*;2021.
 - 90) Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN. Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in Cognitive sciences* 2011;15:301-309.
 - 91) Buchheim A, Heinrichs M, George C, Pokorny D, Koops E, Henningsen P, *et al.* Oxytocin enhances the experience of attachment security. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34:1417-1422.
 - 92) De Dreu CK, Shalvi S, Greer LL, Van Kleef G A, Handgraaf MJ. Oxytocin motivates non-cooperation in intergroup conflict to protect vulnerable in-group members. *PloS One* 2012;7:e46751.
 - 93) Kéri S, Kiss I, Kelemen O. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Social Neuroscience* 2009;4:287-293.
 - 94) Rubin LH, Carter CS, Drogos L, Pournajafi-Nazarloo H, Sweeney JA, Maki PM. Peripheral oxytocin is associated with reduced symptom severity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010;124:13-21.
 - 95) Goldman M, Marlow-O'Connor M, Torres I, Carter C. Diminished plasma oxytocin in schizophrenic patients with neuroendocrine dysfunction and emotional deficits. *Schizophrenia Research* 2008; 98:247-255.
 - 96) Tait L, Birchwood M. Adapting to the challenge of psychosis: per-

- sonal resilience and the use of sealing-over (avoidant) coping strategies. *The British Journal of Psychiatry* 2004;185:410-415.
- 97) Coric V, Feldman HH, Oren DA, Shekhar A, Pultz J, Dockens RC, *et al.* Multicenter, randomized, double-blind, active comparator and placebo-controlled trial of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 2010;27:417-425.
 - 98) Nemeroff C, Dunlop B. 688. The CRH-1 Receptor Antagonist Saga in Mood and Anxiety Disorders: the Good, the Bad and the Ugly. *Biological Psychiatry* 2017;81:S279.
 - 99) Berry K, Bucci S. What does attachment theory tell us about working with distressing voices? *Psychosis* 2016;8:60-71. doi:10.1080/17522439.2015.1070370.
 - 100) Boldrini T, Pontillo M, Tanzilli A, Giovanardi G, Di Cicilia G, Salcuni S, *et al.* An attachment perspective on the risk for psychosis: clinical correlates and the predictive value of attachment patterns and mentalization. *Schizophrenia Research* 2020;222:209-217.
 - 101) Brent BK, Fonagy P. A mentalization-based treatment approach to disturbances of social understanding in schizophrenia. In: Ly-saker PH, Dimaggio G, Brüne M (Eds.). *Social cognition and metacognition in schizophrenia: Psychopathology and treatment approaches*. Elsevier Academic Press;2014, p.245-259.
 - 102) Weijers J, Ten Kate C, Viechtbauer W, Rampaart L, Eurelings E, Seltén J. Mentalization-based treatment for psychotic disorder: a rater-blinded, multi-center, randomized controlled trial. *Psychological Medicine*;2020. p.1-10.
 - 103) Spidel A, Daigneault I, Kealy D, Lecomte T. Acceptance and commitment therapy for psychosis and trauma: investigating links between trauma severity, attachment and outcome. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 2019;47:230-243.
 - 104) Chatziioannidis S, Andreou C, Agorastos A, Kaprinis S, Malliaris Y, Garyfallos G, *et al.* The role of attachment anxiety in the relationship between childhood trauma and schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychiatry Research* 2019;276:223-231.
 - 105) Berry K, Bucci S, Danquah AN. Attachment theory and psychosis: Current perspectives and future directions;2019.
 - 106) Carr SC, Hardy A, Fornells-Ambrojo M. Relationship between attachment style and symptom severity across the psychosis spectrum: a meta-analysis. *Clinical Psychology Review* 2018;59:145-158.
 - 107) Lavin R, Bucci S, Varese F, Berry K. The relationship between insecure attachment and paranoia in psychosis: a systematic literature review. *British Journal of Clinical Psychology* 2020;59:39-65.
 - 108) Finzi-Dottan R, Segev M. Well-being of people diagnosed with schizophrenia spectrum disorders: the role of attachment style, parental treatment and couple relationship. *Social Work in Mental Health* 2020;18:217-235.
 - 109) Aydın O, Balıkcı K, Taş C, Ünal-Aydın P, Taneli F, Esen-Danacı A. Assessing the relationship between attachment, parental attitude and plasma oxytocin in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Nordic Journal of Psychiatry* 2019;73:51-57.
 - 110) Speck LG, Schöner J, Bermpohl F, Heinz A, Gallinat J, Majić T, *et al.* Endogenous oxytocin response to film scenes of attachment and loss is pronounced in schizophrenia. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 2019;14:109-117.
 - 111) Gumley A, Liotti G. An Attachment perspective on Schizophrenia: The role of disorganized attachment, dissociation, and mentalization. *Psychosis, trauma and dissociation: Evolving perspectives on Severe Psychopathology*;2018. p.97-116.
 - 112) Pena-Garijo J, Monfort-Escrig C. The centrality of secure attachment within an interacting network of symptoms, cognition, and attachment dimensions in persons with schizophrenia-spectrum disorders: a preliminary study. *Journal of Psychiatric Research* 2021;135:60-67.
 - 113) Gabínio T, Ricci T, Kahn JP, Malaspina D, Moreira H, Veras AB. Early trauma, attachment experiences and comorbidities in schizophrenia. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 2018;40:179-184.