

조현병 환자의 인지기능과 뇌 사건유발전위의 관계

가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실

김가영 · 민정아 · 채정호

Cognitive Abilities and Auditory Event Related Potentials in Patients with Schizophrenia

Ka-Young Kim, MD, Jung-Ah Min, MD, Jeong-Ho Chae, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Objectives Event-related potentials have been suggested as an objective marker for brain functions in psychiatric disorders. This study was aimed to investigate the relationships between P300, the mismatch negativity (MMN), the loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP), demographic and clinical variables including neurocognitive abilities in patients with schizophrenia.

Methods P300, the MMN, and the LDAEP were measured and the Korean Stroop color-word test (K-stroop test) and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) were performed in 43 patients with schizophrenia. The relationship of the latency and amplitude of P300 and the MMN as well as regression slope of the LDAEP with demographic and clinical variables were analyzed by t-test and correlation analyses for categorical and continuous variables, respectively.

Results After controlling for age, the latency of central (Cz) and parietal (Pz) P300 positively correlated with GAF at admission (Cz; $\gamma = 0.385, p = 0.047$, Pz; $\gamma = 0.421, p = 0.029$). The amplitude of parietal P300 correlated with the correction rate of the K-stroop test ($\gamma = 0.575, p = 0.002$). In addition, the frontal (Fz) P300 latency tended to negatively correlated with the correction rate of the WCST ($\gamma = -0.371, p = 0.057$).

Conclusions Our findings suggest that the values of P300 latency and amplitude might be correlated with GAF at admission and working memory measured by the K-Stroop test and the WCST. Meanwhile, the MMN and the LDAEP did not correlate with demographic and clinical variables. These results support the results of previous studies showing associations with P300 and impaired cognitive ability.

Key Words Schizophrenia · Neurocognitive test · P300 · MMN · LDAEP.

Received: September 22, 2011 / Revised: November 8, 2011 / Accepted: May 2, 2012

Address for correspondence: Jeong-Ho Chae, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6083, Fax: +82-2-594-3870, E-mail: alberto@catholic.ac.kr

서론

조현병은 양성 증상, 음성 증상 및 인지기능 저하¹⁾를 동반하며 기능손상이 현저한 정신병적 질환으로, 최근 환자들의 조기 사회 복귀 및 재활의 중요성이 강조되면서 여러 문제 영역 중에서 특히 인지기능 이해의 중요성이 더욱 대두되고 있다.

뇌 사건유발전위(event related potential, 이하 ERP)는 특정한 시간 내 자극 제시를 처리하는 뇌의 전기적 활동을 조사하는 신경생리학적 방법 중 하나로, 단시간에 일어나는 인지

정보 처리 과정(cognitive information processing)을 이해할 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있다. ERP는 자극을 주었을 때 발생하는 짧은 시간 내의 뇌의 전기적 처리과정을 해석할 수 있으며 동시에 측정된 인지기능의 행동 변인과의 관련성을 평가할 수 있을 정도로 시간 해상도가 뛰어난 장점이 있다. 조현병 환자에서 활발히 연구되었던 P300은 특정 자극을 준 후 300~400 msec 후에 최고치에 도달하는 파형을 얻는 방식으로 측정하는 ERP²⁾로 특정 자극과 관련한(state-task specific) 주의력과 관련되어 있다고 알려져 있다.³⁾ 조현병 환자에게

서의 P300의 전위값(amplitude)이 정상인보다 감소되어 있다는 것이 여러 연구에서 반복 제시되었다.⁴⁻⁶⁾ Turetsky 등⁷⁾은 대부분의 조현병 환자에게서 특히 좌측 측두부위 P300의 전위값 감소가 특징적이라고 하였다. P300은 비교적 약물의 영향을 덜 받는 지표로 알려져 있으며, 치료를 받고 증상이 안정화된 환자들에게서도 상대적으로 정상수준으로 돌아오지 않아 조현병 환자들의 발병을 예측하는 지표로 생각하고 있으며, 조현병 환자들의 주요한 소질 표지자(trait marker)의 하나로 제시되기도 하였다.⁸⁾ 특히 P300은 집중력 및 주의와 밀접한 관련이 있는 앞쪽 띠이랑(anterior cingulate gyrus)을 포함하는 전두-두정엽 연결(fronto-parietal network) 간의 활성을 나타내는 생물학적 지표로 고려되고 있으며,^{9,10)} 정상인과 조현병 환자 모두에게서 인지능력을 잘 반영하는 것으로 생각된다.¹¹⁾

최근 P300 외에도 mismatch negativity(이하 MMN)나 loudness dependence of the auditory evoked potential(이하 LDAEP) 등도 활발하게 적용되고 있다. MMN은 자극을 주었을 때 100~200 ms에서 최고치의 잠복기(latency)를 보이는 파형으로 정의되며¹²⁾ 대상자의 주의집중과 관련이 없는 청각 기억(pre-attentive echoic memory)과 관련되어 있다고 알려져 있다.¹³⁾ MMN은 주로 상측두이랑(superior temporal gyrus)과 연관이 있다고 생각되고 있으며, 기능 뇌 영상 연구에서 조현병 환자들의 상측두이랑 기능저하가 발견되었다는 점과 연계할 때¹⁴⁾ MMN의 저하가 조현병의 핵심 병리와 관련되었을 것을 추정할 수 있다. LDAEP는 청각자극의 크기(dB)가 증가 될수록 뇌전위의 크기가 변화됨을 이용하여 청각자극 제시와 관련된 N1/P2 요소의 전위 변화량을 측정할 것을 말한다. LDAEP는 세로토닌계와 밀접한 관련이 있으며 낮은 LDAEP 값은 세로토닌 활성(serotonergic tone)의 크기가 큰 것을 의미한다.¹⁵⁾ 5-HT_{2A} 수용체의 부분작용제(partial agonist)로 작용하는 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA)의 환각 효과에서 비롯된 조현병의 세로토닌 가설은 조현병 환자들에게서의 부검연구를 통해 뇌 피질의 5-HT_{2A} 수용체의 밀도 변화로 일부 확인되었으며¹⁶⁾ LDAEP의 변화 역시 조현병의 병리에 영향을 줄 가능성이 있는 것으로 생각하고 있다.

이제까지 조현병 환자에서 P300과 인지능력의 연관에 대해서는 많은 연구가 있었으나, MMN, LDAEP 및 인지능력의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않았다. 따라서 본 연구에서는 조현병 환자들에게서 청각자극 ERP로 측정된 P300, MMN, LDAEP와 신경인지학적 기능들이 얼마나 서로 연관관계가 있는지를 알아보고자 하였다. 아울러 본 저자들은 임상 환경에서 얻을 수 있는 병력 및 약물력, 총괄기능평가척도(global assessment functioning, 이하 GAF)로 평가되는 조현병 환자의 상태와 ERP 지표와의 상관관계도 조사하였다.

방 법

대 상

본 연구는 2010년 3월부터 2011년 7월까지 가톨릭대학교 서울성모병원 정신건강의학과에서 ERP를 시행받은 환자의 의무기록을 조사한 후향적 연구이다. 이 중 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR(이하 DSM-IV-TR)¹⁷⁾에 의거해 조현병으로 진단받은 18세 이상 65세 미만 환자만을 대상으로 하였다. 환자들은 입원 당시 주치의가 정신상태검사를 시행하였고, ERP 검사와 연구 적용에 대한 설명 및 동의서를 받았다. 이 중 1) 구조 뇌영상으로 확인되는 뇌 기질적 장애가 있는 환자, 2) 간질 등의 기왕력이 있는 환자, 3) DSM-IV-TR¹⁷⁾에 의한 '섬망, 치매, 기억상실장애 및 기타 인지장애' 범주에 속하는 공존질환을 가진 환자, 4) 검사에 협조되지 않는 환자들은 제외하였다.

발병기간은 의무기록을 통하여 첫 발병시 시점부터 검사 시점까지의 경과 시간을 개월 수로 환산하여 기록하였다. ERP를 시행하기 전 뇌파기사가 교육년수, 우세손을 확인하였다. 또한 흡연은 세로토닌계의 기능에 영향을 미칠 수 있어¹⁸⁾ LDAEP에 영향을 줄 수 있는 변수이므로,¹⁸⁾ ERP 검사 당시의 흡연 여부도 확인하였다. 측정 도중 신경인지기능 검사에 대한 이해 및 검사태도를 최적, 양호, 보통, 불량으로 구분하였는데 ERP에 대한 이해력 및 검사태도가 모두 보통 이상인 환자들만 최종 대상으로 하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 성의교정 임상연구심의위원회의 승인(IRB : KC11RISI0712)하에 시행되었다.

ERP 측정

뇌파 측정

뇌파는 Neuroscan Synamp amplifier(Neuroscan Computimedics, El Paso, TX, USA)와 Ag-AgCl 전극이 10~20 체계에 의해 심어져 있는 전극모자로 측정하였다. 접지는 앞이마(forehead)를 사용하였으며 우/좌측 안구의 위아래 두 곳 및 양안의 외안각(outer canthi)에서 각각 수직안구전도[vertical electrooculogram(이하 EOG)] 및 수평안구전도(horizontal EOG)를 측정하여 안구의 움직임이나 눈깜박임에 의한 잡음을 배제하고자 하였다. ERP는 P300, MMN, 및 LDAEP를 측정하였고, 접지시 전극 저항은 10 kΩ, 통과 주파수 대역(band pass)은 0.30~100 Hz로 하였다.

실험자극 및 ERP 분석

P300과 MMN은 두 가지 종류의 소리자극(1000 Hz, 2000 Hz, 80 dB)을 이용한 oddball 패러다임을 이용하여 측정하

었다. 자극 제시시간은 50 ms, 자극 간의 간격은 P300 측정시 1050 ms, MMN 측정시 600 ms로 설정하였다. P300은 -100~800 ms까지의 구간, MMN 측정시에는 -100~300 ms까지의 구간을 시기(epoch)로 추출해 자극 전 구간을 기준으로 보정하였으며, 각 시기를 평균하여 Fz, Cz, Pz 등 세 개의 단극(unipolar lead)에서 측정된 자료로 비교하였다. P300은 235~400 ms에서 가장 큰 전위값의 양전위로 정의하였고, 자극을 주었을 때 대상자가 반응하기까지 걸리는 시간인 반응시간(reaction time, ms)을 함께 측정하였다. MMN은 130~260 ms 사이에서 가장 큰 전위값을 갖는 음전위 간의 차이로 정의하였다. LDAEP의 측정은 무작위의 자극간 간격을 가지는 55, 65, 75, 85, 95 dB의 5가지 강도를 가진 1000개의 자극에 의해 유발된 전위를 이용하였다. 각 소리자극의 제시 후 80~130 ms 사이에서 가장 큰 전위값을 갖는 음전위를 N1으로 정의하였으며 130~230 ms 사이에서 가장 큰 전위값의 양전위를 P2로 정의하였다. LDAEP는 Cz 전극의 5가지 강도에서의 극대극(peak-to-peak) N1/P2 전위값의 선형회귀(linear regression)의 기울기로 정의하였다. 얻어진 유발전위는 Scan 4.3(Neuroscan Compumedics, El Paso, TX, USA) 프로그램으로 분석하였고 안구의 움직임을 개인별로 제거하였으며, 모든 시행에서 80 μ V를 넘는 잡음은 배제하였다.

신경인지기능 검사

환자들은 사건유발전위의 측정 후 스트룹 단어-색채 검사(Korean Stroop color-word test, 이하 K-Stroop 검사)와 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test, 이하 WCST)를 시행하였다. K-Stroop 검사의 경우에는 총 200개의 단어와 씌어진 글씨가 조화 혹은 부조화를 이룬 장면을 보여주고 단어 혹은 단어의 색깔을 읽게 하여 맞춘 경우를 세어 200을 분모로 정답률을 계산하였다(정답률 : 정답수 / 200 \times 100). WCST의 경우에는 모양, 색깔, 개수의 범주를 각각 2개씩 총 6 범주를 완성하여야 검사가 종료되도록 구성되어 있으며, 범주의 완성은 10개 이상을 맞추는 경우로 하였다. 결국 총 60번의 정답 수가 고정되어 있으며, 이를 위해 환자가 정답 및 오답을 포함하여 총 시도한 횟수를 분모로 나누어 정답률을 계산하였다(정답률 : 60 / 총 시도수 \times 100).

자료 분석

환자의 성별 및 흡연 여부가 P300과 MMN, LDAEP에 미치는 영향을 알아보기 위해 P300과 MMN의 잠복기 및 전위값, P300의 반응시간, LDAEP에 대하여 각각 t-test로 비교하였다. 발병기간과 P300, MMN, LDAEP 지표에 대해 Pearson 상관분석을 시행하였다. 환자의 나이는 P300의 잠복기와

전위값에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있으므로,¹⁹⁾ 본 분석에서는 나이와 P300, MMN, LDAEP에 대한 Pearson 상관분석을 우선 실시한 후, 나이를 통제된 상태에서 Fz, Cz, Pz에서의 청각 P300의 잠복기, 전위값 및 반응시간, Fz, Cz의 MMN의 잠복기 및 전위값, LDAEP 등의 변수와 신경인지검사(K-Stroop 검사, WCST), GAF와의 관계를 알기 위해 편상관분석을 실시하였다. 환자에게서 P300과 MMN의 파형을 형성하지 못한 경우는 해당되는 자료를 결측치로 처리하였다.

통계 프로그램은 SPSS 19.0(trial edition)을 이용하였으며 p값이 0.05 미만인 경우 통계적 유의한 것으로 하였다.

결 과

후향적 의무기록의 조사로 DSM-IV-TR¹⁷⁾의 기준에 합당한 총 47명의 환자(남자 27명, 여자 20명) 중 의무기록상 제외 기준이 불확실한 4명을 제외하고 43명의 환자(남자 25명, 여자 18명)를 최종 대상으로 하였다. 이 중 흡연자는 9명(남자 4명, 여자 5명)이었으며, 손잡이는 오른손잡이가 38명(남자 22명, 여자 16명), 왼손잡이 1명(남자 1명), 양손잡이가 4명(남자 2명, 여자 2명)이었다. 본 연구에 참여한 환자들의 여타 인구학적 정보 및 임상학적 정보는 Table 1과 같았다.

환자의 성별에 따라서는 P300의 잠복기와 전위값에는 유의한 차이가 없었다(잠복기 Fz p = 0.467, Cz p = 0.945, Pz p = 0.932 ; 전위값 Fz p = 0.078, Cz p = 0.069, Pz p = 0.108). MMN의 잠복기 및 전위값도 성별에 따라 유의한 차이가 없었다(잠복기 Fz p = 0.283, Cz p = 0.429 ; 전위값 Fz p = 0.826, Cz p = 0.381). 흡연 여부에 대해서도 P300, MMN의 잠복기 및 전위값은 유의한 차이가 없었다(P300 잠복기 Fz p = 0.651, Cz p = 0.888, Pz p = 0.834 ; P300 전위값 Fz p = 0.431, Cz p = 0.733, Pz p = 0.581 ; MMN 잠복기 Fz p = 0.715, Cz p = 0.523 ; 전위값 Fz p = 0.992, Cz p = 0.702).

LDAEP는 성별에 따라서는 유의한 차이가 없었고(p = 0.139), 흡연을 하는 집단에서 다소 큰 경향이 있었으나 유의하지는 않았다(비흡연군 mean \pm standard deviation 1.40 \pm 0.86, 흡연군 2.00 \pm 0.83 ; p = 0.072). P300 잠복기는 성별에 따라서는 유의한 차이가 없었으며(p = 0.139), 흡연을 하는 집단에서 수치상으로는 짧았으나 유의하지 않았다(비흡연군 376.7 \pm 85.1 ms, 흡연군 323.2 \pm 81.8 ms, p = 0.10).

환자의 나이와 P300, MMN, LDAEP 지표에 대해서 시행한 Pearson 상관분석 결과에서는 나이가 증가함에 따라 Cz, Pz에서 측정된 P300 잠복기의 유의한 증가가 관찰되었으나(Cz ; r = 0.340, p = 0.032, Pz ; r = 0.310, p = 0.049) 전위값의 변화와는 관련이 없었으며, MMN, LDAEP에 대해서도 유

의한 연관이 없었다.

나이를 통제하고 각 변수들에 대해 시행한 편상관분석 결과는 Table 2에 제시하였다. Fz에서 측정된 P300의 잠복기의 연장은 K-stroop 검사의 정답률과는 유의한 상관관계가 없었으나, WCST의 정답률과는 부적 상관관계를 보이는 경향을 보였으며($r = -0.371, p = 0.057$), 직전 전년도 최대 GAF와 정적 상관관계가 있는 경향성만을 나타냈으나 유의하지 않았다($r = 0.381, p = 0.050$). 반면, Cz, Pz에서 측정된 P300의 전위값은 입원 당시 GAF와 유의한 정적 상관관계가 있었다(Cz ;

$r = 0.385, p = 0.047, Pz ; r = 0.421, p = 0.029$). Pz에서 측정된 P300의 전위값은 K-stroop 검사의 정답률과 강한 정적 상관관계가 있었다($r = 0.575, p = 0.002$).

고찰

본 연구에서 조현병 환자의 P300 잠복기의 연장은 WCST 정답률과 부적 상관관계의 경향성을 보였다. P300 잠복기는 정상인에서 숫자 외우기 검사(digit span test) 점수와 유의한 부적 상관관계가 있음이 보고된 바 있다.²⁰ 비록 유의하지는 않았으나, 경향성을 나타낸 본 연구 결과는 기존의 연구 결과와 유사한 것으로 P300 잠복기는 인지기능 수행시간을 나타내며 과제를 수행하는데 많은 시간이 필요한 경우에서 잠복기가 증가된다고 알려져 있다.²¹

본 연구 결과에서 분명하게 확인된 P300 전위값과 K-Stroop 검사 간의 유의한 정적 상관관계는 기존의 P300 전위값과 신경인지기능의 정적 상관관계를 제시했던 많은 연구 결과와 일치한다.⁴⁻⁶ 이러한 결과는 P300 전위값이 집중력의 분배(attentional allocation) 및 작업기억(working memory) 능력과 연관있다는 점에서는 의미가 있겠다.^{9,22} 조현병 환자들의 P300 전위값이 정상인들에 비해 감소된다는 것은 여러 연구들에서 확인된 바 있다.^{3,23} 이에 대해 Iwanami 등²⁴은 사고장애의 심각도와 P300의 전위값이 반비례하는 경향이 있다고 하였고 Mathalon 등^{25,26}은 증상의 변동에 따라 P300 전위값이 변하여 조현병의 상태 표지자(state marker)로 이용될 수 있음을 제기하기도 하였다. Stroop 단어-색채 검사는 피험자에게 색상을 지칭하는 단어와 실제 단어의 의미가 일치하는 정보와 일치하지 않는 정보를 동시에 준 후 반응시간을 측정하는 검사로, 정보를 처리하는데 보이는 자동성(automaticity)과 간섭(interference)을 알아보는 데에 유용하다.²⁷ 즉, Stroop 단

Table 1. Demographic and clinical information of participated patients with schizophrenia

	Patients (n = 43)
Age (years)	31.4 ± 11.3
Morbid duration (months)	84.3 ± 112.9
Formal education years	14.1 ± 2.2
Current smoker	9 (20.9)
Auditory P300 latency (Fz)	352.4 ± 45.2
Auditory P300 latency (Cz)	349.6 ± 49.7
Auditory P300 latency (Pz)	351.6 ± 49.3
Auditory P300 amplitude (Fz)	5.1 ± 9.1
Auditory P300 amplitude (Cz)	6.7 ± 5.6
Auditory P300 amplitude (Pz)	8.5 ± 4.6
MMN latency (Fz)	181.1 ± 19.5
MMN latency (Cz)	182.9 ± 18.5
MMN amplitude (Fz)	-2.8 ± 1.4
MMN amplitude (Cz)	-3.5 ± 5.3
LDAEP slope	1.5 ± 0.9
K-Stroop test (correct %)	77.8 ± 16.1
WCST (correct %)	60.7 ± 19.6
Past year highest GAF	67.8 ± 7.9
Admission GAF	32.7 ± 5.4
Discharge GAF	60.8 ± 10.3

The above values were mean ± standard deviation or number (%). MMN : mismatch negativity, LDAEP : loudness dependence of the auditory evoked potential, WCST : Wisconsin Card Sorting Test, GAF : Global Assessment Functioning

Table 2. Partial correlation coefficients on variables after controlling for age

	K-Stroop test (correct %)	WCST (correct %)	GAF		
			Past year highest	At admission	At discharge
Auditory P300 latency (Fz)	-0.222	-0.371*	0.381*	-0.319	0.157
Auditory P300 latency (Cz)	-0.162	-0.301	0.303	-0.311	0.158
Auditory P300 latency (Pz)	-0.131	-0.252	0.323	-0.275	0.194
Auditory P300 amplitude (Fz)	0.244	-0.022	0.189	0.165	-0.092
Auditory P300 amplitude (Cz)	0.446	-0.164	-0.256	0.385†	-0.162
Auditory P300 amplitude (Pz)	0.575†	0.149	-0.308	0.421†	-0.103
MMN latency (Fz)	-0.126	0.050	-0.119	-0.002	-0.139
MMN latency (Cz)	-0.118	-0.069	-0.043	-0.016	0.017
MMN amplitude (Fz)	-0.292	-0.341	0.232	-0.053	-0.227
MMN amplitude (Cz)	-0.200	-0.204	0.202	0.015	-0.144
LDAEP slope	0.020	0.003	-0.177	0.072	-0.279

* : $p < 0.1$, † : $p < 0.05$. K-Stroop test : Korean Stroop color-word test, WCST : Wisconsin Card Sorting Test, GAF : Global Assessment Functioning, MMN : mismatch negativity

어-색채 검사는 대상자가 서로 다른 색상-의미의 연결을 처리하게 될 때 주의를 기울이는 정보(attentional resource)의 양을 반영하게 된다.²⁸⁾ WCST는 개념형성(concept formation) 및 인지적 유연성(cognitive flexibility)과 관련되어 있으나 시공간적 구성능력에 문제가 있는 대상자의 경우에 상대적으로 그의 인지능력을 과소평가할 우려가 있다. Rossi 등²⁹⁾은 조현병 환자에게서 주의집중(forced attention) 및 반응 유연성(response flexibility)을 평가하는 Stroop 단어-색채 검사 역시 WCST에서 확인할 수 있는 전두엽 실행 평가 영역이 일부 중복되며, 두 검사의 보속오류(perseveration error)가 서로 연관성이 있다고 하였다. 따라서 조현병 환자의 인지기능을 평가할 때는 두 검사를 함께 사용하는 것이 더욱 상호 보완적인 것이다.

Cz, Pz에서 측정된 P300 전위값은 입원 당시 GAF와 정적 상관관계를 보였다. 이는 조현병 환자를 대상으로 조사하였던 기존의 연구와 일치한다.³⁰⁾ Pallanti 등³¹⁾은 조현병 환자에게서 최근 1년 내 유의한 스트레스 유발인자가 있었던 경우 P300 전위값이 저하됨을 보고하기도 하였으며 Hegerl 등³²⁾은 조현병 환자에게서 나타나는 낮은 P300 전위값은 불량한 병전 적응 상태와 연관된다고 보고하였다.

NMDA 길항제인 케타민이 성인에서 현저한 정신행동이상을 유발하며,³³⁾ 조현병과 연관된 주요 두뇌 회로인 피질선조체 신경회로(corticostriatal circuit) 등에서 많은 글루타메이트 수용체가 존재한다는 점³⁴⁾ 등은 조현병 환자에서 NMDA 수용체 이상에 대한 가설을 지지해준다. 원숭이를 대상으로 하였던 Javitt 등³⁵⁾은 장기 기억 수용 및 작동 기억 능력과 관련되어 있다고 알려져 있는 NMDA 수용체 체계 및 MMN의 관련성을 보고하였다. 이러한 결과는 NMDA 수용체 체계와 연관되어 있는 MMN 역시 조현병의 정신병리와 연관이 있을 것이라 추측하게 한다. 그러나 본 연구에서는 조현병 환자의 인지기능 수행과 MMN과의 유의한 연관성은 찾지 못하였다. 이는 MMN이 환자의 주의집중과 무관한 수행능력을 측정하는데 비해³⁾ 본 연구에서 시행한 두 가지의 신경인지검사가 주로 집중력 평가와 연관된 도구였다는 점으로 유추할 수 있을 것이다. 그러나 조현병 환자에서 MMN의 결함이 주의력 결함과 상관관계가 있었다고 보고한 기존 연구도 있으며³⁶⁾ Baldeweg 등³⁷⁾도 조현병 환자에서 측정된 MMN의 기울기가 단기 기억 및 장기 기억 영역의 손상과 연관이 있는 것을 밝힌 바 있다 따라서 MMN의 결함을 보이는 조현병 환자의 작동기억 평가에 대해서는 추후 지속적인 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서 유의하지는 않았으나 흡연하는 환자에서 LDAEP가 커지는 경향성을 보였다. 이는 니코틴 투여가 세로토닌 농도를 증가시킨다고 보고한 기존의 논문 결과와는 상이하다.³⁸⁾ 그러나 직접적으로 니코틴 흡수가 LDAEP에 어떠한 영

향을 주는지에 대한 연구는 극히 제한적이며 본 연구에서는 흡연량, 흡연력 등에 대한 자세한 병력청취가 없이 흡연 여부만 확인하였으며, 흡연 방식에 따라 흡수되는 니코틴의 양을 확인하지 못한 점, 검사 직전 흡연 유무를 파악하지 못한 점 등이 결과 해석에 영향을 줄 수 있겠다. 또한 검사 일자에 따라서 흡연 중인 환자일지라도 금연 단계에서 검사한 경우도 있다는 문제점이 있다. 아울러 사용하는 항정신병약물 및 다른 약물들을 사전에 미리 통제하지 않았던 점, 여성의 경우 LDAEP에 영향을 줄 수 있는 월경 주기³⁹⁾와 같은 변수를 통제하지 못했다는 점이 본 연구의 결과를 해석하는 데에 한계로 작용할 것이다.

본 연구는 한 병원 자료만을 사용한 후향적 연구로 입원한 조현병 환자만을 대상으로 한 연구라는 단점이 있으며 각 환자들의 조현병의 양성 증상 및 음성 증상 등을 정확히 평가하지 않았다는 한계가 있었다. 추후 조현병 환자에서의 P300, MMN과 인지기능의 관련성을 연구하는 데 있어서는 조현병의 임상 증상 중 세부항목을 비교하는 작업이 필요할 것이다. 또한, 정상 성인에서도 1년에 1~2 ms 가량 연장된다는 P300 잠복기를 고려해 볼 때,¹⁹⁾ 추후 임상에서 P300 잠복기 증가와 인지기능과의 관계를 해석하는 데에는 각 환자에 맞는 절단치를 확정하는 부분이 문제가 될 수 있겠다.

이러한 한계에도 불구하고, 본 연구는 조현병 환자들의 P300이 환자의 인지 및 사회적 기능을 평가하는데 유용하며 환자의 장기적 예후에 대한 중요한 정보를 제공할 수 있음을 제시한다. 향후 임상에서 조현병 환자에게 P300을 포함한 ERP를 시행하고, 이를 환자의 증상의 변화에 맞추어 정기적 추적 관찰 하는 것은 환자의 장기적 예후를 평가하고 사회적 재활 등 개인화된 치료 전략을 세우는데 도움이 될 것이며, 이는 본 연구에서 활용하였던 K-Stroop 검사나 WCST 등의 측정도구를 활용하여 다각적으로 인지기능을 평가함으로써 보다 높은 활용도를 보일 수 있겠다. 향후 연구에서는 본 연구에서는 다루어지지 않았던 부분인 환자들의 증상에 대한 평가와 더불어 인지기능 평가를 여러 영역별로 세분화하고, 이를 뇌 사건유발전위의 여러 지표들과 비교하는 작업이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병 · 신경인지검사 · P300 · MMN · LDAEP.

Acknowledgments

본 연구는 서울시 전략산업지원사업(SS110008)의 지원 및 한국연구재단 원천기술개발사업(2006-2005152)에 의해 수행되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Homayoun S, Nadeau-Marcotte F, Luck D, Stip E. Subjective and objective cognitive dysfunction in schizophrenia-is there a link? *Front Psychol* 2011;2:148.
- 2) King FA. *Handbook of Behavioral Neurobiology*. New York: Plenum Press;1978. p.345-363.
- 3) Ford JM, Mathalon DH, Marsh L, Faustman WO, Harris D, Hoff AL, et al. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46:94-101.
- 4) Walhovd KB, Fjell AM. The relationship between P3 and neuropsychological function in an adult life span sample. *Biol Psychol* 2003; 62:65-87.
- 5) Jausovec N, Jausovec K. Correlations between ERP parameters and intelligence: a reconsideration. *Biol Psychol* 2000;55:137-154.
- 6) McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res* 1991;4:209-231.
- 7) Turetsky BI, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry* 1998; 43:84-96.
- 8) Coburn KL, Shillcutt SD, Tucker KA, Estes KM, Brin FB, Merai P, et al. P300 delay and attenuation in schizophrenia: reversal by neuroleptic medication. *Biol Psychiatry* 1998;44:466-474.
- 9) Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 2001;38:557-577.
- 10) Gaspar PA, Ruiz S, Zamorano F, Altayó M, Pérez C, Bosman CA, et al. P300 amplitude is insensitive to working memory load in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2011;11:29.
- 11) Linden DE. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist* 2005;11:563-576.
- 12) Näätänen R, Escera C. Mismatch negativity: clinical and other applications. *Audiol Neurootol* 2000;5:105-110.
- 13) Winkler I, Reinikainen K, Näätänen R. Event-related brain potentials reflect traces of echoic memory in humans. *Percept Psychophys* 1993;53:443-449.
- 14) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992;327:604-612.
- 15) Juckel G, Gudowski Y, Müller D, Ozgürdal S, Brüne M, Gallinat J, et al. Loudness dependence of the auditory evoked N1/P2 component as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with schizophrenia--a replication study. *Psychiatry Res* 2008;158:79-82.
- 16) Ngan ET, Yatham LN, Ruth TJ, Liddle PF. Decreased serotonin 2A receptor densities in neuroleptic-naive patients with schizophrenia: A PET study using [(18F)]setoperone. *Am J Psychiatry* 2000;157:1016-1018.
- 17) American Psychiatric Association. *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association;2000. p.297-316.
- 18) Yang E, Kim JH, Lee SH. Smoking behavior and loudness dependence of the auditory evoked potential among male patients with major depressive disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2011;22:89-95.
- 19) Polich J, Howard L, Starr A. Effects of age on the P300 component of the event-related potential from auditory stimuli: peak definition, variation, and measurement. *J Gerontol* 1985;40:721-726.
- 20) Polich J, Howard L, Starr A. P300 latency correlates with digit span. *Psychophysiology* 1983;20:665-669.
- 21) Duncan-Johnson CC, Kopell BS. The Stroop effect: brain potentials localize the source of interference. *Science* 1981;214:938-940.
- 22) Dichter GS, van der Stelt O, Boch JL, Belger A. Relations among intelligence, executive function, and P300 event related potentials in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:179-187.
- 23) Ford JM, Pfefferbaum A, Roth W. P3 and schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1992;658:146-162.
- 24) Iwanami A, Okajima Y, Kuwakado D, Isono H, Kasai K, Hata A, et al. Event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;42:187-191.
- 25) Mathalon DH, Ford JM, Rosenbloom M, Pfefferbaum A. P300 reduction and prolongation with illness duration in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:413-427.
- 26) Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 2000;47:434-449.
- 27) Ilan AB, Polich J. P300 and response time from a manual Stroop task. *Clin Neurophysiol* 1999;110:367-373.
- 28) Wickens C, Kramer A, Vanasse L, Donchin E. Performance of concurrent tasks: a psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science* 1983;221:1080-1082.
- 29) Rossi A, Daneluzzo E, Mattei P, Bustini M, Casacchia M, Stratta P. Wisconsin card sorting test and Stroop test performance in schizophrenia: a shared construct. *Neurosci Lett* 1997;226:87-90.
- 30) Yu YW, Chen TJ, Chen MC, Tsai SJ, Lee TW. Effect of age and global function score on schizophrenic p300 characteristics. *Neuropsychobiology* 2005;51:45-52.
- 31) Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A. Relapse in young paranoid schizophrenic patients: a prospective study of stressful life events, P300 measures, and coping. *Am J Psychiatry* 1997;154:792-798.
- 32) Hegerl U, Juckel G, Müller-Schubert A, Pietzcker A, Gaebel W. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:120-125.
- 33) Farde L, Nordström AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-544.
- 34) Huntley GW, Vickers JC, Morrison JH. Cellular and synaptic localization of NMDA and non-NMDA receptor subunits in neocortex: organizational features related to cortical circuitry, function and disease. *Trends Neurosci* 1994;17:536-543.
- 35) Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE, Arezzo JC. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:11962-11967.
- 36) Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbini D, Grzella I. Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: a comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1997;41:1196-1210.
- 37) Baldeweg T, Klugman A, Gruzelier J, Hirsch SR. Mismatch negativity potentials and cognitive impairment in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;69:203-217.
- 38) Mihailescu S, Palomero-Rivero M, Meade-Huerta P, Maza-Flores A, Drucker-Colín R. Effects of nicotine and mecamylamine on rat dorsal raphe neurons. *Eur J Pharmacol* 1998;360:31-36.
- 39) Park YM, Lee SH, Kim S, Bae SM. The loudness dependence of the auditory evoked potential (LDAEP) in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, anxiety disorder, and healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:313-316.