

## 조현병(調鉉病) : 뇌 연결성의 장애

용인정신병원 정신건강의학과,<sup>1</sup> 한양대학교 정신건강연구소<sup>2</sup>  
 김기원<sup>1</sup> · 박경민<sup>1</sup> · 장혜련<sup>1</sup> · 이유상<sup>1,2</sup> · 박선철<sup>1,2</sup>

### Attunement Disorder : A Disorder of Brain Connectivity

Ki Won Kim, MD,<sup>1</sup> Kyung-Min Park, MD,<sup>1</sup> Hye-Ryeon Jang, MD,<sup>1</sup> Yu Sang Lee, MD<sup>1,2</sup>, Seon-Cheol Park, MD,<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

<sup>2</sup>Institute of Mental Health, Hanyang University, Seoul, Korea

**Objectives** We reviewed cellular and synaptic dysconnectivity, disturbances in micro- and macro- circuitries, and neurodevelopmentally-derived disruptions of neural connectivity in the pathogenesis of schizophrenia.

**Method** We reviewed the selected articles about disturbances in neural circuits which had been proposed as a pathogenetic mechanism of schizophrenia.

**Results** The literature review reveals that schizophrenia may be a disease related to disturbance in neurodevelopmental mechanism, shown as 'a misconnection syndrome of neural circuit or neural network'. In descriptive psychopathological view, definition of a disorder of brain connectivity has limitation to explain other aspects of schizophrenia including deterministic strictness in thought process.

**Conclusion** Schizophrenia is considered as a disorder of brain connectivity as well as a neurodevelopmental disorder related with genetic and environmental factors. We could make a suggestion that "JoHyeonByung (attunement disorder)" denotes the disturbances of psychic fine-tuning which correspond to the neural correlates of brain dysconnectivity metaphorically.

**Key Words** Schizophrenia · Brain connectivity · Neurodevelopment.

Received: September 30, 2013 / Revised: October 23, 2013 / Accepted: October 24, 2013

Address for correspondence: Seon-Cheol Park, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 446-769, Korea

Tel: +82-31-288-0203, Fax: +82-31-288-0184, E-mail: cogito-ergo-sum@hanmail.net

## 서 론

조현병은 신경퇴행성 장애보다는 '신경발달성 장애'로 설명된다. 신경발달은 자궁 내 성장과 같이 협의의 개념으로도 이해 가능하지만, 일반적으로는 뉴런의 분화(neuronal differentiation), 뉴런의 이주(neuronal migration), 축색돌기의 형성과 수상돌기의 증식(axon formation and dendritic proliferation), 시냅스 형성(synaptogenesis), 마이엘린화(myelination), 시냅스 가지치기(synaptic pruning), 세포자살(apoptosis) 등과 같이 자궁에서부터 시작되어 20대 초반까지 지속되는 일련의 뇌 발달과 성숙(brain development and maturation)의 과정으로 이해하는 것이 더 포괄적일 것이다. 조현병을 신경발달성 장애로 이해하는 것은 기능저하를 평가하는 지표에서도 뒷받

침된다. 즉, 완전한 증후군이 시작되기 전에도 기능저하는 보고되고, 첫-삽화 환자의 경우에는 기준시점에서도 뇌의 구조적 및 기능적 이상이 발견되며, 정상적인 신경 통합(neural integrity)의 자연적 노화보다도 더 악화된 것이 보인다. 첫-삽화 환자의 인지기능 평가 수행에 대한 추적 연구에서는 치료를 함에 따라 발병 초기 이후로 인지적 황폐화가 발생하지 않고 경한 호전을 보이는 것이 보고된 바 있다. 반면에, 저자들이 아는 범위 내에서는 세포자살에 의하지 않은 뉴런 상실 과정 중 특징적인 신경퇴행의 과정인 신경아교증(gliosis)은 아직 조현병에서 문헌으로 보고된 바가 없다.<sup>1-3)</sup> 뇌 국소적인 영역의 비정상 정보다는 '뇌 영역 사이 연결성의 변화'가 조현병의 병태생리로서 더 타당할 것으로 여겨진다. 이러한 개념은 1906년에 Wernicke<sup>4)</sup>가 정신병은 연합섬유(association fibers)의 해부학적

파열(anatomical disruption)으로부터 발생한다고 한 가정으로부터 유래한다. 그리고 1911년에 Bleuler<sup>5)</sup>가 다양한 정신기능들 사이의 '분리'를 조현병의 핵심적인 정신 병리로 규정하여 mind-split-disease를 의미하는 "group of schizophrenias"로 명명한 것은 이러한 개념을 재구성한 것으로 볼 수 있다. 그리고 변연계(limbic system)가 감정과 복잡한 행동을 매개하는 연결 구조로 알려지면서 그 개념은 구조적으로도 계승되었다고 할 수 있다.<sup>6)</sup> 1985년에 Alexander 등<sup>7)</sup>은 기분, 인격, 인지의 조절에 기여를 하는 운동, 안운동, 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal), 외측 안와전두엽(lateral orbitofrontal), 전측 대상회엽(anterior cingulate) 회로 등 5가지 기저핵-시상피질 회로(basal ganglia-thalamocortical circuits)를 병렬적으로 조직화하도록 제안하였다. 한편, Mesulam<sup>8)</sup>은 인지기능에 대한 모델로서 이미 예정된 목표를 지향하는 순차적이고 위계적인 진행(sequential and hierarchical progression)보다는 다양한 요소들이 동시에 작동하고 상호작용을 하는 체계를 제안한 바 있다. 그는 복잡한 행동을 개념화하기 위해서는 데카르트적 선형 모델보다는 융통성이 있는 컴퓨터 구조가 보다 타당할 것으로 여겼으며, 신경회로를 인지와 행동에 관여하는 뇌 영역에서의 활성화 양상으로 정의함으로써 그 개념을 확장시킨 신경망 모델을 제시하였다. 즉, 그는 이를 통해 조현병의 정신병리를 신경과학적으로 개념화하기 위한 이론적 준거를 제시하였다.

하지만, 조현병에서 진단적으로 특이적인 신경병리학적 소견은 아직 엄밀히 정의되지 못한 상태다. 조현병에서 배외측 전전두엽, 시상, 해마의 손상은 사후 및 신경영상학 연구에서 일관되게 보고되었기에, 이러한 손상은 진단적 가치를 가지는 병리학적 특징 중 일부로 규정할 수 있으리라 생각된다. 또한 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 유전자 발현의 감소는 조현병의 병태생리에서 미시회로(micro-circuitry) 및 거시회로(macro-circuitry)의 장애에 관여할 것으로 추정된다.<sup>9)</sup> 고해상도 자기공명영상학이 정신의학의 연구방법론으로서 지속적으로 발전함에 따라, 조현병 환자에서 피질 및 피질하 구조의 회백질 용적이 감소되는 것은 여러 차례 보고되었다. 그리고 다양한 연구들에서 전두-측두, 전두-두정, 피질-시상, 양 반구 간, 피질-소뇌 회로 등 거시회로 연결성의 장애가 제안되었다.<sup>10)</sup> Ellison-Wright 등<sup>11)</sup>이 자기공명영상 연구결과들을 메타분석을 하여 첫-삽화 조현병과 만성 조현병 사이 뇌의 구조적인 차이점을 보고하였다. 첫-삽화 조현병 환자는 해마, 미상핵, 시상, 섬엽(insula), 전측 대상회(anterior cingulate gyrus), 하측 전두회 및 소뇌의 회백질이 감소된 것으로 관찰된 반면에, 만성 조현병 환자들은 이러한 피질하 구조에서 나타난 유사한 변화 외에도 보다 광범위한 피질 구조의 변화가 관찰되었다. 이를 통

해 조현병의 발병기전이 변연계에서 시작해서 선조체와 시상을 거쳐 전전두피질 및 대상피질에 이르는 신경회로의 이상과 관련되어 있음을 추론할 수 있다.

이에 저자들은 조현병의 공통된 병태생리로서 뇌 연결성의 장애(disorder of brain connectivity)를 논의하고자, 1) 시냅스 가소성 조절의 측면에서 본 세포 및 시냅스 차원의 뇌 연결성, 2) Gamma-Amino-Butyric Acidergic 개재 뉴런(GABAergic interneuron)에서 동기화된 네트워크 진동(synchronized network oscillations)의 변화 등 피질 미시회로의 기능부전, 3) 인지적 실조(cognitive dysmetria)와 연관된 피질-소뇌-시상-피질 회로나 확산텐서영상이나 자화전달영상 등 연구에서 보고된 마이엘린화의 장애 등으로 거시회로에 있어서의 연결성 이상, 4) 신경발달적 관점에서의 뇌 연결성 장애를 다루고자 한다. 그리고 '뇌 연결성의 장애'라는 견지에서 schizophrenia의 새로운 한글용어인 "조현병(調鉉病)"<sup>12)</sup>과 그 영문번역에 해당하는 "attunement disorder"가 지니는 질병기술학적 의미를 논의하고자 한다.

## 본 론

### 세포 및 시냅스 단계의 뇌 연결성 이상

조현병에서 뇌 연결성의 이상은 해부학적으로는 세포 수준에서 연결섬유의 구조적 변화로, 기능적으로는 시냅스 수준에서 시냅스 가소성(synaptic plasticity)의 비정상적 조절로 나타난다. 여기에서는 뇌 연결성의 이상을 시냅스 강도, 시냅스 가소성, 시냅스 가소성의 조절과 같이 순차적으로 구성하여 위계적 단계로 고찰하고자 한다.<sup>13)</sup> 조현병에서는 N-methyl-D-aspartate(이하 NMDA)-종속적인 가소성(NMDA-dependent plasticity)이 비정상적으로 조절되어, 뇌 영역 사이 연결성에 있어 정량적이면서도 정성적인 이상이 나타난다.<sup>14-16)</sup> 글루타메이트 시냅스의 효능이나 강도는 시냅스 후 aminomethyl phosphoric acid(이하 AMPA) 수용체들의 숫자와 기능적 상태에 달려 있다. 한편, AMPA 수용체들(AMPA receptors, AMPARs)의 상태-역학(state-dynamics)은 주로 NMDA 수용체들(NMDA receptors, 이하 NMDARs)에 종속된다. NMDARs의 기능은 아세틸콜린, 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민 등 다양한 신경조절성 전달물질뿐 아니라 metabotropic glutamate receptors(mGluR)로부터 영향을 받게 된다. 또한 조현병의 후보 유전자(candidate gene)로서 제안되는 *G72/DAO*, *dysbindin*, *metabotropic glutamate receptor(mGluR3)*, *Regulator of G protein signaling 4(RGS4)*, *Catechol-O-Methyltransferase (COMT)* 등은 시냅스 가소성과 그 조절에 관여하는 단백질의 부호화(en-

coding)를 담당한다. 따라서 이러한 유전자들의 대다수는 NMDA 수용체들의 기능에 직접적으로 영향을 미치게 된다.<sup>17)</sup>

그리고 mismatch negativity(이하 MMN)는 본래 자동적 의미 의존적 정보 처리(automatic context dependent information processing)와 청각 기억을 측정하는 데 쓰일 수 있는 일종의 청각 사건 관련 전위(event-related potential)의 하나로 알려져 있는데,<sup>18)</sup> 이환된 지 오래된 조현병 환자에서의 이러한 MMN 손상이 두루 보고된 바 있다. 조현병 환자에서 동반된 MMN 손상은 비단 인지기능의 연합(association) 문제가 고차원적인 영역뿐 아니라 감각과 전주 단계에서의 정보 처리에서도 있음을 뒷받침하는 것이다.<sup>18)</sup> 조현병에서 관찰되는 MMN 손상은 전반적인 자극에 걸쳐, 그 진폭(MMN amplitude)면에서 감소된 것으로 보이고 MMN이 가장 큰 상황에서 그 손상이 더욱 두드러지게 나타나는 것으로 보인다. 또한 조현병 환자에서 보이는 MMN 손상은 다른 질환인 알츠하이머 병, 뇌졸중, 알코올 중독에서 보이는 손상과는 양상이 다른 것으로 보였다.<sup>19)</sup> MMN 손상에 NMDA 수용체 기능 변화가 유의하다는 것이 여러 인간과 동물 연구에서 밝혀졌고 경쟁 혹은 비경쟁적인 NMDA 수용체 길항제에 의해 유인원의 피질 내 구조에서 기록된 MMN이 용량 의존적으로 감소하는 것이 관찰되기도 하였고 신경약물학적 연구를 통해 재현되기도 하였다.<sup>20)</sup> 이와 달리 세로토닌과 도파민의 조절은 MMN 변화에 있어 제한적으로 보고되었으나, 콜린성 자극은 MMN 진폭을 증가시키고 콜린성 차단은 MMN 진폭을 감소하게 한다고 보고되었다.<sup>18)21)</sup> 구조적으로는 전전두엽의 병변이 있는 환자에서 측두엽의 MMN 진폭이 감소되었던 연구결과를 그 근거로 하여, MMN 반응은 청각영역과 전전두엽 사이의 상호 연결성(reciprocal connectivity)을 반영하는 것으로 제시되었다.<sup>22)</sup> 그러므로 일련의 MMN 변화를 관찰한 연구들로부터 다음의 사항이 제시될 수 있다. 첫째, MMN 손상의 양상의 그 진폭과 기간 등에 걸쳐 다양하게 나타날 수 있으며 이러한 변화가 조현병의 초기보다 오래 이환된 환자에서 나타나는 것으로 미루어 볼 때, 질병의 경과와 관련이 있을 수 있겠다. 둘째, 기존의 조현병에서 관찰된 인지 기능의 고차원적 영역 간 연결성의 문제 외에도 MMN 손상이 전조 단계인 자극의 정보 처리 과정에서 역시 연결성 문제가 있음을 보여주어 이차적인 보다 하위 구조 내에서의 연결성에도 문제가 있음을 제시한다. 셋째, 여전히 다양한 논란이 있지만, 조현병 환자에서의 MMN 변화가 NMDA 수용체 변화에 따라 영향을 받고 이러한 감소성에 아세틸콜린이 관여한다는 최근 연구들을 통해 보다 기초적인 단계에서의 세밀한 접근으로 MMN 손상과 조현병 연결성의 장애 사이를 연구해 볼 가치가 있겠다. 마지막으로 조현병에서 이러한 연결성의 문제는 수용체 단위부터 해부학적 구조에 이르기까지 위계적으로 나

타난다는 것을 알 수 있다.<sup>13)</sup>

하지만, 조현병의 병태생리에서 시냅스 가소성이 기여하는 역할을 단정짓기에는 아직 여러 제한점들이 있다. 먼저, 취약성 유전자가 충분히 식별되지 않았다. 그러므로 이러한 유전자가 뇌의 특정 체계 활동에 기여하는 정도와 이 유전자의 발현 양상 변화에 따라서 체계에 미치는 기계적 영향을 이해해야 할 필요가 있다. 그리고, 조현병 환자의 가소성에 있어, 그 개인적 특징을 나타낼 수 있고 진단적 분류와 최적의 약물치료 등 임상적인 결정에 도움을 줄 수 있는 원인적 모델과 전형적 예를 조합해야 할 필요성이 제기된다.<sup>13)</sup>

### 피질 미시회로의 기능부전

‘잘못-연결된’ 변연계 회로(‘miss-wired’ limbic lobe circuitry)는 조현병에서 편도체, 전측 대상피질, 해마 등 변연계 구조의 미시회로 이상을 의미한다. 해마체(hippocampal formation)뿐만 아니라 전측 대상피질, 전전두엽 피질에서 비-피라미드 세포(non-pyramidal cell)의 밀도가 조현병에서 특이적으로 감소되었음이 보고되었다. 비-피라미드 세포는 국소적인 회로 뉴런이자 개재뉴런으로서 주로 GABA 뉴런으로 구성된다. 조현병에 있어 전측 대상피질의 2층 내의 피라미드 뉴런(pyramidal neuron)은 도파민과 GABA 모두로부터 억제가 감소되는 반면에, GABA 세포는 서로에게 길항작용을 하는 편도체(흥분성)와 도파민(억제성) 섬유로부터 동시에 입력자극이 증가하게 된다. 편도체로부터 유래하는 흥분성 유입의 증가에 따른 GABA 세포의 반응은 도파민이 분비됨에 따라서 억제되는데, 결과적으로 피라미드 뉴런에 대한 억제성 조절은 적절하게 이루어지지 못하게 된다.<sup>24)</sup> 전반적으로 조현병에서 신경회로는 흥분성 자극은 과도해지는 반면에 억제성 자극은 매우 빈약하게 되므로, 궁극적으로 비정상적인 정보 처리, 피라미드 뉴런과 GABA 세포에서의 산화 스트레스에 의한 세포자살적 변화(apoptotic changes), 회로에서 기능부전이나 보상작용 상실의 심화를 초래하게 된다.

실제로, 조현병 환자의 신피질(neocortex)에서 parvalbumin(이하 PV) 아형을 포함하는 GABA 뉴런은 PV의 mRNA, glutamate decarboxylase isoform of 67 kDa(이하 GA67), GABA membrane transporter 1(이하 GAT-1)이 감소한다고 보고되었다.<sup>25)</sup> 게다가 상들리에 뉴런(chandelier neurons)이 형성한 시냅스에서 시냅스 전으로는 GAT-1 단백질의 농도가 감소하고,<sup>26)</sup> 시냅스 후로는 GABA-A 수용체의  $\alpha 2$  아단위가 증가한다고 보고되었다.<sup>27)</sup> 그러므로 항정신병제는 GABA 세포에 작용하는 도파민 수용체를 차단함으로써, 스트레스의 영향을 호전시키고 GABA 세포가 피라미드 뉴런의 발화(firing)를 억제하도록 하는 것으로 볼 수 있다. 반면에, 칼슘-결합 단백질 cal-

retinin을 포함하는 GABA 뉴런은 조현병 환자의 신피질에서 변화하지 않는 것으로 알려졌다.

상술하면, GABA 뉴런으로 매개되는 억제(GABA neuron-mediated inhibition)는 피질 미시회로에서 뉴런 활성도의 동기화를 담당하는 기전으로 그 의의를 가진다. GABA 뉴런 중에서도 특히 fast-spiking(이하 FS)과 PV 아형은 피라미드 세포의 perisomatic compartment에 시냅스를 형성함에 따라 강한 억제성 효과를 야기하기 때문에 중요하다.<sup>28)</sup> 만약 동기화된 진동이 FS/PV가 매개하는 신호전달의 효능에 영향을 받는다면, GABA 합성이 줄어들어 따라 FS/ PV 세포 시냅스에서의 억제 기능이 줄어들면서 조현병에서 나타나는 뉴런 동기화의 변화에 영향을 끼칠 것이다. 그밖에, GABA 뉴런 가운데 FS/PV 아형 이외에도 somatostatin(SST)과 neuropeptide Y(NPY)와 같은 다른 아형의 변화도 조현병에서 보고되었다.<sup>25)</sup>

한편, NMDA 수용체로 매개되는 글루타메이트 전달(NMDA receptor-mediated glutamate transmission)은 도파민과 GABA 신호전달에서 직접적인 동시에 간접적으로 관련된다. 조현병 환자에서 편도체의 기저외측핵으로부터 기시하는 투사 섬유(projection fibers)를 받아들이는 내피질(entorhinal cortex)에서 글루타메이트 축색돌기의 숫자가 증가한다고 보고되었다. 반면에 편도체로부터 입력자극을 많이 받지 않는 배외측 전전두엽에서는 축색돌기의 변화가 나타나지 않았다고 보고되었다. 이러한 연구결과들로부터 피라미드 세포와 GABA 개재뉴런 모두에 과도한 흥분성 입력 자극이 작용할 것이라 예측할 수 있기에,<sup>24)</sup> 기저외측핵 복합체가 해마체의 CA2/3 영역뿐 아니라 전측 대상피질의 두 층에 대량으로 섬유를 투사하고 있는 것은 주목할 필요가 있다.

### 시상피질 회로와 인지적인 실조

피질-소뇌-시상-피질 회로(cortico-cerebello-thalamo-cortical circuit, 이하 CCTCC)는 유동적인 정신활동(동조성; synchrony)을 감독하고 조정하는 데 있어 다양한 집합점으로 구성된 피드백 역할을 할 것으로 사료된다. CCTCC의 활성화도 파열은 인지적인 실조를 초래하여 궁극적으로 조현병의 인지적 장애와 다양한 임상적인 증상들을 야기하게 된다. 일찍이 언어나 삽화적 기억과 같은 복잡한 정신활동의 신경적인 기질(neural substrate)로서 CCTCC의 중요성은 이론적으로, 그리고 경험적으로 제시되었다.<sup>3)</sup>

조현병에서 CCTCC 기능부전의 근거들은 다음과 같이 제시되었다. 조현병의 전전두엽 피질은 오랫동안 연구자로부터 관심을 일으켰으며, 구조적 및 기능적 영상술의 연구결과들은 ‘저전두엽성’이라는 비교적 투박한 개념을 지지하는 근거들을 제시하였다.<sup>29)30)</sup> 그리고 사후, 자기공명영상, 양전자방출단층영상

연구들이 ‘여과(filter)’나 ‘통로(gate)’ 역할을 담당하는 시상에 밀집된 상호연결성이 있다고 보고함으로써 조현병에서의 시상 기능부전에 대한 근거를 제시하였다.<sup>31)</sup> 소뇌는 초기의 연구자들로부터 조현병에서의 역할이 제시되었지만, 이에 대한 연구는 제한적으로만 이루어졌다.<sup>32)</sup> 한편, CCTCC 전반에 걸친 비정상성에 대한 근거는 조현병 환자들의 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET) 연구에서 단어와 얼굴과 관련된 기억 과제를 수행할 때 이 회로의 요소가 자주 파열된다는 보고가 이뤄짐으로써 제시되었다. 한편, Andreason 등<sup>33)</sup>은 PET 연구를 통하여, 조현병 환자들에서 단어목록 회상의 기억과제 수행 중, CCTCC의 중요한 집합점에 해당하는 전전두엽, 시상, 소뇌 영역의 활성화가 경미하게 나타나거나 전혀 나타나지 않음을 보고하였다. 또한 Andreason 등<sup>34)</sup>은 조현병환자들에게 유쾌, 중립, 불쾌의 시각적 자극을 제공할 때, 이러한 과제를 수행할 때 관여될 것으로 추정되는 편도체, 방추회(fusiform gyrus), 직회(straight gyrus) 등 피질 및 피질하의 특이적인 영역뿐만 아니라 소뇌와 시상에서도 혈류가 감소되었음을 보고하였다. 이외에도 일련의 PET 연구들은 조현병에서의 신경 연결성에 비정상성이 있으며 이러한 비정상성이 피질 및 피질하의 영역으로부터 정보를 통합하는 회로에 영향을 미칠 것으로 제안하였다. 시상이 조현병 회로의 비정상성에서 중요한 영역이라 보고되었고, 피질은 과제의 종류에 따라 그 비정상성이 다양하게 밝혀졌으며 소뇌에서도 역시 비정상성이 보고되고 있다.<sup>3)</sup>

이를 통해 시상의 내배측 핵(mediodorsal nucleus, 이하 MDN)과 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC)로 구성되는 시상피질 회로(thalamocortical circuitry)의 비정상성이 인지기능장애에서 담당하는 역할이 중요함을 추론할 수 있게 되었다. 시상피질 회로의 구조적 및 기능적 성숙에 대한 이해는 조현병의 인지적 실조의 병태생리적 근거를 파악하는 데 필수적이다. 조현병 환자의 사후연구에서 MDN과 DLPFC 간 연결성에서 나타나는 여러 가지 변화들이 보고되었다. 첫째, MDN에서 뉴런의 수가 30~35%의 감소가 있었고 DLPFC의 시상 수용층(thalamic recipient layer)에서 MDN에서 기원된 축색돌기 말단은 25% 가량의 감소가 있었다. 둘째, DLPFC 3층의 피라미드 뉴런의 수상돌기 밀도는 25%의 감소가 있었고, 피라미드 뉴런 체세포(soma)의 크기에서는 10%의 감소가 있었다. 셋째, GABA 뉴런의 일부에서 GA67, GAT-1, PV mRNA가 감소되었고, 반면에 calretinin mRNA는 변화가 없었다. 넷째, DLPFC 6층의 MDN으로 투사되는 피라미드 뉴런에서 도파민을 포함하는 축색돌기의 밀도에서 감소가 있었다. 동물실험에서도 영장류 두뇌의 시상피질 회로가 생후 성숙의 지연이나 정상적인 발달과정의 장애가 인지적인 장

에의 발현에서 본질적인 역할을 담당할 것이라고 추정되었다.

하지만, MDN-DLPFC 회로의 기능적 구조와 발달에 대한 모델은 아직 많은 제한점을 내포하고 있다. 즉, 영장류 MDN-DLPFC 회로의 조직화를 세부적으로 다룬 연구가 아직은 드물기에, 이 회로의 기능적 속성에 대한 설명은 여전히 감각시상계 연구결과들로부터 유추된 이론적인 외삽법(speculative extrapolation)을 적용한 것에 불과하다. 더군다나, MDN-DLPFC 회로의 장애와 관련된 연구는 약물치료, 물질남용, 질병 기간 등의 다양한 혼란변인을 엄밀하게 배제하지 못했다는 제한점이 있다. 따라서 인지장애의 기전으로서 영장류 MDN-DLPFC 회로의 성숙 지연이라는 병적 과정 모델 체계를 완성 시키기에는 아직 이르며 건실한 방법론을 갖춘 후속 연구가 필요하다고 여겨진다.<sup>35)</sup>

### 마이엘린화의 장애

조현병과 관련된 뇌 영역이 광범위하게 분포하고 희소돌기 아교세포도 역시 넓게 분산되어 있기에, 마이엘린화 및 희소돌기아교세포처럼 마이엘린화에 영향을 주는 요인들은 뉴런의 연결성에 크게 영향을 준다. 이전에는 조현병에 있어 피질 하 섬유 경로의 구조적인 연결성 장애는 기능적 자기공명영상과 전기생리학 연구들처럼 간접적인 방법론에 의한 연구결과들을 통해서만 보고되었다. 최근 자화전달영상(magnetization transfer imaging, 이하 MTI) 및 확산텐서영상(diffuse tensor imaging, 이하 DTI)은 조현병에서 실제로 존재하는 섬유 경로를 직접적으로 연구할 수 있게 해주었다.<sup>36)</sup>

MTI는 마이엘린이나 세포막처럼 거대분자 구조에 연결된 양자(photon)를 간접적으로 시각화하여, 마이엘린 추정 지표인 자화전달비(magnetization transfer ratio, 이하 MTR)를 산출한다.<sup>37)</sup> MTI에서 조현병 환자들은, 정상 대조군과 비교하여, 양측 측두엽 모두에서 마이엘린이나 축색돌기막의 통합이 유의하게 줄어들어 있다. 화소분석(voxel-by-voxel analysis)에서도 조현병 환자에 있어 하측 및 중측 전두회, 하측 및 중측 측두회, 상측 후두회의 MTR이 유의하게 감소된 것이 보였다. 환자들의 음성 증상이 두드러지게 평가될수록 피질의 MTR 감소가 보다 넓게 관찰된다고 보고되었다. 종합적으로 피질부위 백질의 MTR 감소는 조현병에서 나타나는 축색돌기막이나 마이엘린의 장애에 대한 근거로 보인다.<sup>38)</sup>

DTI는 축색돌기나 마이엘린 내에서의 물이 확산하는 벡터를 합산해서 주어진 영역에서의 조직 일관성(tissue coherence)을 의미하는 조직 비등방성(tissue anisotropy)을 평가한다.<sup>38)</sup> 조현병 환자들은 전전두엽, 측두-두정 영역, 두정-후두 영역, 뇌량팽대(splenium), 대상다발(cingulum), 후낭(posterior capsule) 및 연결 후두엽 백질에서 비등방성이 감소되어

있으므로 백질경로의 일관성이 감소되었음을 추정할 수 있다. 백질 전반의 비등방성 감소와 백질 횡단 이완시간(white matter transverse relaxation time)의 장기화는 조현병에서 백질경로의 일관성이 감소하는 양상과 일치되는 경향을 띤다.<sup>36)</sup> Friedman 등<sup>39)</sup>은 DTI를 이용하여 첫-삽화 및 만성 조현병에 있어 백질(white matter) 변화의 양상을 보고하였다. 분율 비등방성(fractional anisotropy, FA)을 이용하여 백질 연결성의 통합성을 평가하였는데, 첫-삽화 조현병 환자는 오직 하측 세로다발(inferior longitudinal fasciculus)에서의 연결성이 감소한 반면에 만성 조현병 환자는 백질 전반의 광범위한 영역에서 연결성의 감소가 나타났다. 조현병에서 관찰된 비등방성의 감소는 마이엘린과 희소돌기아교세포와 같은 백질 구성요소의 이상이 인지적 결핍과 같은 증상에 상응하는 피질-피질 및 피질-피질 상호관계에서 기능적 장애물로 작용할 수 있음을 시사한다.

사후연구에서도 마이엘린화는 주요한 연구주제로서 다뤄져왔으며, 조현병에서 희소돌기아교세포의 유의한 감소와 마이엘린 겹질(myelin sheaths)의 전자현미경적 구조 변화가 일부 연구에서 보고되었다. 조현병에서 마이엘린과 관련된 유전자가 비정상적으로 발현하게 되는 것을 지지하는 근거들은 지속적으로 축적되고 있다. Neuregulin 1(이하 NRG 1)은 희소돌기아교세포의 발달과 기능에 있어 중요한 역할을 하며, NRG 1 수용체들 중 하나인 erbB3의 변화된 발현은 조현병에서 익히 알려졌다. 그리고 이러한 결과들은 NRG 1이 조현병의 유전적 위험도에서 기여할 것이라고 제시하는 최근의 유전학 연구 보고들과 일치한다. 하지만 구조적인 연결성의 이상이 조현병의 일차적인 위험요인과 본질적으로 연관된 것인지, 아니면 피질의 기능부전으로 야기된 이차적 섬유 퇴행과 같이 이차적으로 발생한 하향성 효과와 연관된 것인지는 아직 명료하게 밝혀진 바가 없다.<sup>40)</sup>

### 신경발달학적 견지에서 연결성의 감소

조현병의 원인론은 피질, 변연계, 피질하 회로의 발달과 그 신경전달물질 체계의 발현이나 조절에서의 이상성과 관련된다. 엄밀한 신경 연결성이 형성되기 위해 필요한 과정은 다음과 같이 제시된다. 첫째, 세포는 연속적인 세포 분화를 통해 생성되고 뉴런 및 뉴런 중에서 계열과 같은 성격이 결정된다. 둘째, 한 영역의 뉴런은 적절한 최종 영역까지 특이 경로를 따라 축색돌기를 확장하면서 기능적 체계의 연결성을 형성해 간다. 세포 유형의 결정과 경로의 형성에 관련한 이 두 단계를 '활성도-독립적인 과정(activity-independent processes)'으로 명명하는데, 그 이유는 뉴런의 활성도가 이러한 과정에서는 요구되지 않기 때문이다. 분화, 세포 유형의 결정, 축색돌기의 안내(axo-

nal guidance)는 고식적인 준거를 명확하게 형성하는 유전적으로 특이적인 분자 신호로부터 영향을 받게 된다.<sup>41)</sup> 조현병에서 세포의 특이화와 경로 형성 같은 신경발달에 있어서의 큰 오류에 대한 근거는 거의 없다고 알려져 있다. 셋째 단계는 연결성의 특이적인 양상을 형성하기 위해서 초기에는 신경 연결성의 개선이 요구되는 것을 의미한다. 피질하와 피질 뇌 영역이 처음 연결될 때의 그 연결 양상은 초기부터 엄밀한 것은 아니다. 엄밀한 연결은 축삭돌기와 수상돌기의 정교화(elaboration), 철회화(retraction), 개조화(remodeling) 과정을 통해 정돈된다. 이와 같은 신경 연결성에서 정교화, 철회화, 개조화의 과정은 ‘활성도-종속적인(activity-dependent)’ 것으로서 간주된다. 뉴런의 특이적인 전기적인 활성도는 일부 신경 연결성을 추가하거나 강화하고 이외의 것을 제거함으로써 얻어지는 ‘미세한 조율(fine-tuning)’의 연결성을 의미한다. 특정한 행동 발달을 위한 결정적 시기(critical period)는 정상적인 성인의 양상이 형성되기 위해서 필요한 정상적인 신경 활성도까지 이르는 기간을 의미한다. 결정적 시기 동안 정상적인 신경 활성도가 얻어지지 못하면 영구적인 영향을 받는 반면에, 결정적 시기 이후에는 크게 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있다. 반면 활성도-종속적인 발달은 많은 지점에서 파열될 수 있다. 이후의 연결성 형성을 결정하는 서브플레이트 뉴런(subplate neurons)과 같이 특이적인 뉴런의 결핍으로 야기된 비정상성으로도 파열될 수 있다. 피질의 발달기간 동안에 자발적이거나 감각으로부터 유래된 연관 활성도에서의 변화로부터도 파열될 수 있다. 활성도에서 특정한 시공간적인 양상(temporospatial pattern)의 미묘한 변화나 활성도의 전반적인 균형에 있어 주요한 파열은 비정상적인 연결성을 초래할 수 있다. 이처럼 뉴런 활성도 양상의 파열은 산전의 약물 사용, 바이러스의 노출, 주산기 저산소증, 다양한 약제에 출산 후 노출로부터 발생할 수 있는 시냅스 전달에서의 방해로부터 초래된다. 신경 활성도의 파열은 뇌의 광범위한 형태학적 구조가 아니라 신경회로의 미세한 조율에 영향을 미치게 된다. 결과적으로 발달과정 동안에 미세한 신경회로의 기능에 대한 미세한 규모의 관찰은 조현병과 같은 복잡한 질병에 관여하는 다양한 요인들의 고찰에서 결정적인 역할을 하게 된다.<sup>42)</sup>

McGlashan과 Hoffman<sup>43)</sup>은 사후 및 신경영상학적 연구결과들을 토대로 발달상 감소된 시냅스 연결성(developmentally reduced synaptic connectivity, 이하 DRSC)을 조현병의 병태생리적 모델로 개념화하였다. DRSC 모델은 임신, 초기 아동기 및 청소년기 동안의 시냅스 가지치기 과정에서 발생하는 시냅스 형성의 발달적 장애로 인한 결과로서 시냅스 연결성이 현저하게 감소된 것으로부터 조현병이 발생한다고 설명한다. DRSC 모델은 조현병의 증상과 경과에 대한 ‘궁극

의 공통된 경로’로서 전전두엽 피질과 연합피질 모두에 연관된 다른 영역에서의 시냅스 밀도 감소를 제시하였다. 이에 따라 컴퓨터 모의실험을 통해 시냅스 밀도의 감소된 정도에 따라 조현병의 증상 심각도와 경과를 결정하는 모델을 제시하였다. 이에 따라 시냅스 밀도가 정상 성인 수준의 40%가 감소한다면 전주기 증상을 야기하고, 50%가 감소한다면 정신병적 증상을 초래하고, 60%가 감소한다면 만성적인 활성화된 정신병을 초래할 것으로 제시하였다. 하지만, DRSC 모델은 뉴런 증식의 정도, 전두엽, 측두엽, 두정엽, 후두엽의 영역적 차이에 따른 시냅스 가지치기의 차이점과 같은 다양한 변인들을 모델 내에 포함시키지 않고 과도하게 단순화한 한계점이 있다. 그럼에도 불구하고 DRSC 모델은 시냅스 밀도의 감소라는 개념을 통해 조현병의 조기 발견과 예방적 중재를 위한 예측 모델을 제시했다는 데 의의가 있다.

## 고찰

이상에서 살펴본 바와 같이, 조현병에서 뇌 연결성의 이상은 시냅스 단계시냅스 가소성의 조절, 시냅스 가소성, 시냅스 효능이나 강도로 구성되는 확률론적 구조의 위계에 걸쳐서 나타난다. 미시회로 수준에서는 편도체의 증가된 흥분성 유입에 대한 GABA 뉴런의 억제성 반응이 차단됨에 따라서 전반적으로 흥분성 자극이 억제성 자극에 비해 과도해지는 양상을 띠게 된다. 또한, 조현병에서 나타나는 인지적인 실조의 신경생물학적 근거로서 거시회로인 CCTCC의 이상성에 관한 근거들이 Andreason 등<sup>33)</sup>의 연구결과들을 통해 제안되었다. 한편, MTR과 DTI 연구결과들은 조현병의 병태생리로서 마이엘린화 및 희소돌기의 이상성을 그 근거로 제안되었으며, 이에 따라 NRG 1이 조현병의 유전적 위험도에 관여할 것으로 여겨졌다. 그리고 조현병의 병태생리가 신경발달적 견지에서 결정적 시기 동안 활성도-종속적인 과정의 박탈과 연관되어 있음이 제시된 바 있다. 요약하면, 조현병의 병태생리에서 시냅스 형성과 신경전달물질 작용기전의 토대는 유전적인 요인으로부터 영향을 받는 반면에, 환경적 경험은 그 종류에 따라 개별적으로 유출되는 유전자와의 상호작용을 거쳐서 시냅스에 영향을 주고 신경회로나 신경망의 병리적인 변화를 유도하여 질환의 유발이나 악화에 관여하게 된다고 결론지을 수 있다.

하지만, 조현병에서 나타나는 신경회로의 변화를 그 변화의 정량성과 정성성을 토대로 하여 질병기술학적 근거로 제시하기는 아직 몇 가지 제한점이 제시된다. 즉, ‘신경회로에서 정상성과 비정상성 간 엄밀한 차이의 존재 유무’, ‘그 차이의 차원성 혹은 범주성 가능성’ 등은 여전히 그 결론을 제시하기에는

어려운 상태이다.<sup>44)</sup> 또한, 신경회로나 신경망의 다양한 집합점들은 그 기능이 건설한 연구방법론을 통해 엄밀하게 정립되지 못하고 이론적인 외삽법으로 추론된 것에 머물고 있다. 더불어, 신경회로나 신경망의 이상과 관련된 개연성이 있는 물질남용이나 질병의 이환기간, 항정신병제의 사용 등 다양한 혼란변인을 연구방법론적으로 적절하게 배제하지 못한 제한점도 있다. 마지막으로, DRSC 모델<sup>43)</sup>은 신경발달과 관련된 다양한 변인들을 조현병의 정신병리와 경과에 과도하게 단순화하여 적용하였다는 한계점이 있다. 그렇지만, 정신병의 초고위험도 집단(individuals at ultra-high-risk for psychosis)에 대한 다수의 신경영상학적 연구들에서 전전두엽, 측두엽, 전측 대상회엽 피질의 이상성이 발병 이전에도 보고되었는데, 이는 첫-삼화 조현병에서 이상성이 보고된 구조물과 상응한다는 점에서 주목해야 한다.<sup>45)</sup> 즉, 이러한 결과들은 신경회로나 신경망의 이상을 조현병의 질병기술에서 나타나는 한계점의 대안적인 근거가 되어줄 것으로 여겨진다.

독일의 정신병리학자 Klaus Conrad(1905~1961)는 게슈탈트(Gestalt) 과정에 기초를 두고 심적 사상을 고찰하는 생성론적(生成論的) 이해를 전제로 하여 조현병의 과정을 게슈탈트적으로 분석하였다. 그는 그의 저서 결론부에서 다음과 같이 기술하였다.<sup>46)</sup>

“조현병이라는 병은 분명한 체험으로서, 인간과 동물을 구별하는 중심핵을 침범한다. 그것은 ‘나’와 ‘뛰어넘기’라는 반성 능력이다. 이렇게 생각해보면 조현병 기반의 물리적 변화를 어디에서 구하면 좋을지에 대한 하나의 힌트를 얻게 된다. 그것은 인간의 뇌를 유인원의 뇌와 구별한다. 인간에게 특이적인 뇌 조직의 기능 변화에 관계하고 있을 것이다. 그것은 반드시 국소적인 것은 아니며 국소적으로 존재될 수도 없다.”

즉, 현대 정신병리학이 정립된 이후부터 조현병의 발병기전에 관한 연구결과들은 정신의 미세한 조율에서 발생하는 문제의 물리적이거나 신체적인 근거가 신경발달학적으로 발생한 신경회로나 신경망 조율의 장애나 파열에 수렴됨을 미루어 짐작해 볼 수 있다. 한편, Bleuler<sup>5)</sup>는 ‘group of schizophrenia’라고 명명하면서 증상학적 논의에서 단일모델(unitary model)을 적용하였다. 그는 조현병의 증상들을 일차적 개념이 아닌 ‘연상의 이완(loosening of associations)’ 등 기본적인 증상에 따른 이차적 개념으로 제안하였다. 한편, “정신분열병”에서 “조현병”으로의 schizophrenia에 대한 한글용어의 개정은 청허휴정의 ‘조현지법(調絃之法)’에서 유래하였다.<sup>12)</sup> 즉, 질병기술학적 견지에서 “조현병”과 그 영문번역 “attunement disorder”는 ‘정신의 미세한 조율(fine-tuning of psyche)’에서의 문제를 핵심적인 정리병리로서 상정함으로써, Bleuler의 단일모델을 반영하는 동시에 현대 신경과학적 연구방법론을 통해 제시된

‘뇌 연결성의 장애’를 은유적으로 함축하고 있는 것이라고 할 수 있다.

## 결론

Emil Kraepelin이 조발성 치매(dementia praecox)를 정의한 이후부터 조현병의 핵심적인 병태생리를 규정하기 위한 시도는 다양하게 이루어져 왔다. 저자들은 조현병의 공통된 병태생리로서 ‘뇌 연결성의 장애’를 시냅스 수준, 미시회로, 거시회로, 마이엘린화 및 신경발달의 장애라는 견지에서 고찰하였다. 따라서 schizophrenia의 새로운 국문용어인 “조현병”과 “attunement disorder”는 뇌 연결성에서 미세한 조율의 장애를 은유적으로 표현함으로써, Bleuler의 ‘group of schizophrenia’ 개념을 계승하면서 동시에 조현병에 대한 현대의 축적된 신경과학적 연구결과들을 반영한 질병기술학적 의의가 있다고 하겠다.

**중심 단어:** 조현병(調絃病) · 뇌 연결성 · 신경발달.

### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- 1) Salloway SP, Blitz A. Introduction to functional neural circuitry. In: Kaplan GB, Hammer RP, editors. Brain circuitry and signaling in psychiatry: Basic science and clinical implications. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc;2002. p.1-29.
- 2) Klempan TA, Muglia P, Kennedy JL. Genes and brain development. In: Keshavan MS, Kennedy JL, Murray RM, editors. Neurodevelopment and schizophrenia. Cambridge, UK: Cambridge University Press;2004. p.3-34.
- 3) Andreasen NC, Nopoulos P, O’Leary DS, Miller DD, Wassink T, Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. Biol Psychiatry 1999;46:908-920.
- 4) Wernicke C. Grundrisse der Psychiatrie. Leipzig, Germany: Thieme;1906.
- 5) Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. English Translation 1961. New York: International Universities Press; 1911.
- 6) Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997;9:315-330.
- 7) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 1986;9:357-381.
- 8) Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. Ann Neurol 1990; 28:597-613.
- 9) Schmitt A, Hasan A, Gruber O, Falkai P. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2011;261 Suppl 2:S150-S154.
- 10) Csernansky JG, Cronenwett WJ. Neural networks in schizophrenia. Am J Psychiatry 2008;165:937-939.
- 11) Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The

- anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008;165:1015-1023.
- 12) Lee YS, Kim JJ, Kwon JS. Renaming schizophrenia in South Korea. *Lancet* 2013;382:683-684.
  - 13) Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:929-939.
  - 14) Malinow R, Malenka RC. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:103-126.
  - 15) Montgomery JM, Madison DV. Discrete synaptic states define a major mechanism of synapse plasticity. *Trends Neurosci* 2004;27:744-750.
  - 16) Pérez-Otaño I, Ehlers MD. Homeostatic plasticity and NMDA receptor trafficking. *Trends Neurosci* 2005;28:229-238.
  - 17) Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40-68; image 5.
  - 18) Umbricht D, Kriljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1-23.
  - 19) Javitt DC, Grochowski S, Shelley AM, Ritter W. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:143-153.
  - 20) Kreitschmann-Andermahr I, Rosburg T, Demme U, Gaser E, Nowak H, Sauer H. Brain Effect of ketamine on the neuromagnetic mismatch field in healthy humans. *Res Cogn Brain Res* 2001;12:109-116.
  - 21) Harkrider AW, Hedrick MS. Acute effect of nicotine on auditory gating in smokers and non-smokers. *Hear Res* 2005;202:114-128.
  - 22) Pekkonen E, Hirvonen J, Jääskeläinen IP, Kaakkola S, Huttunen J. Auditory sensory memory and the cholinergic system: implications for Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001;14:376-382.
  - 23) Pekkonen E, Hirvonen J, Jaaskelainen IP, Kaakkola S, Huttunen J. Auditory sensory memory and the cholinergic system: implications for Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2001;14:376-382.
  - 24) Benes F. The development of "mis-wired" limbic lobe circuitry in schizophrenia and bipolar disorders. In: Keshavan M, Kennedy J, Murray R, editors. *Neurodevelopment and schizophrenia*. 1st ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press;2004. p.295-309.
  - 25) Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:944-961.
  - 26) Volk DW, Pierri JN, Fritschy JM, Auh S, Sampson AR, Lewis DA. Reciprocal alterations in pre- and postsynaptic inhibitory markers at chandelier cell inputs to pyramidal neurons in schizophrenia. *Cereb Cortex* 2002;12:1063-1070.
  - 27) Woo TU, Whitehead RE, Melchitzky DS, Lewis DA. A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:5341-5346.
  - 28) Palmer LM, Stuart GJ. Site of action potential initiation in layer 5 pyramidal neurons. *J Neurosci* 2006;26:1854-1863.
  - 29) Andreasen NC. *Can schizophrenia be localized in the brain?* Washington, DC: American Psychiatric Press;1986.
  - 30) Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-958.
  - 31) Jones EG. Cortical development and thalamic pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23:483-501.
  - 32) Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 1990;16:425-432.
  - 33) Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Rezaei K, Watkins GL, et al. I. PET studies of memory: novel and practiced free recall of complex narratives. *Neuroimage* 1995;2:284-295.
  - 34) Andreasen NC, O'Leary DS, Arndt S, Cizadlo T, Hurtig R, Rezaei K, et al. Neural substrates of facial recognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:139-146.
  - 35) Melchitzky DS, Lewis DA. Development of thalamocortical circuitry and the pathophysiology of schizophrenia. In: Keshavan MS, Kennedy JL, Murray RM, editors. *Neurodevelopment and schizophrenia*. Cambridge, UK: Cambridge University Press;2004. p.310-329.
  - 36) Konrad A, Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull* 2008;34:72-92.
  - 37) Foong J, Symms MR, Barker GJ, Maier M, Woermann FG, Miller DH, et al. Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain* 2001;124(Pt 5):882-892.
  - 38) Bassar PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 1995;8:333-344.
  - 39) Friedman JI, Tang C, Carpenter D, Buchsbaum M, Schmeidler J, Flanagan L, et al. Diffusion tensor imaging findings in first-episode and chronic schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008;165:1024-1032.
  - 40) Hakak Y, Walker JR, Li C, Wong WH, Davis KL, Buxbaum JD, et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4746-4751.
  - 41) Goodman CS, Shatz CJ. Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 1993;72 Suppl:77-98.
  - 42) Penn AA. Early brain wiring: activity-dependent processes. *Schizophr Bull* 2001;27:337-347.
  - 43) McGlashan TH, Hoffman RE. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:637-648.
  - 44) Yang BH. *Introduction to psychopathology*. Seoul, Korea: Joongang Moonhwa Co.;2010.
  - 45) Jung WH, Jang JH, Byun MS, An SK, Kwon JS. Structural brain alterations in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review of magnetic resonance imaging studies and future directions. *J Korean Med Sci* 2010;25:1700-1709.
  - 46) Conrad K. *Die Beginnende Schizophrenie*. Bonn, Germany: Das Narrenschiff im Psychiatrie-Verlag. Song JY, Korean translation. Seoul, Korea: Joongang Moonhwa Co.;2004.