

## 정신분열병 환자에서 자기공명영상 구획화를 이용한 전두엽 하위구조의 구조적 이상 관찰

김재진<sup>1)</sup> · 권준수<sup>2)†</sup> · 강도형<sup>2)</sup> · 윤 탁<sup>2)</sup> · 한문희<sup>3)</sup> · 장기현<sup>3)</sup>

### Frontal Substructural Abnormalities Evaluated by the Parcellation of MRI in Patients with Schizophrenia

Jae-Jin Kim, M.D., Ph.D.,<sup>1)</sup> Jun Soo Kwon, M.D., Ph.D.,<sup>2)†</sup> Do Hyung Kang, M.D.,<sup>2)</sup>  
Tak Youn, M.D.,<sup>2)</sup> Moon Hee Han, M.D., Ph.D.,<sup>3)</sup> Kee-Hyun Chang, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

#### 국문초록

##### 연구목적 :

정신분열병 환자를 대상으로 한 구조적 뇌영상 연구들은 국소적 전두피질(prefrontal cortex)의 이상에 대하여 상당히 다양한 결과들을 보고하였다. 본 연구는 정확한 해부학적 구획화를 바탕으로 한 관심영역 체계를 통해 정신분열병에서 전두피질의 구조적 이상 유무를 탐색하고자 시행되었다.

##### 방법 :

12명의 정신분열병 환자와 12명의 나이 및 성별 분포가 동일한 정상인들을 대상으로 뇌 자기공명영상을 획득한 후, 지형학적 표지물을 이용하여 8개의 전두엽 하위구조 구획 작업을 실시하였다. 구획된 전두엽 하위구조들의 용적을 측정하여 두 군간에 차이가 있는가 관찰하였고, 하위구조 용적과 정신분열 증상의 심각도 간의 상관관계를 살펴보았다.

##### 결과 :

상당 수의 전두엽 하위구조들의 용적이 정상인에 비해 정신분열병 환자들에서 작은 경향을 보였고, 특히 우측 부운동영역(supplementary motor area)이 통계적으로 유의하게 작은 용적을 보였다( $p < 0.003$ ). 또 이러한 전두엽 하위구조들의 용적 감소는 정신분열병 음성 증상의 심각도와 밀접한 상관성을 보였고, 이러한 현상은 우측 상전두이랑(superior frontal gyrus)에서 가장 대표적이었다( $\gamma = -0.704, p = 0.01$ ).

##### 결론 :

이러한 결과는 정신분열병에서 전두엽기능저하의 바탕이 되는 구조적 결함의 존재 가능성을 시사한다. 이러한 전두피질의 구조적 결함은 정신분열병에서의 인지기능결핍과 신경회로의 장애 소견과 연 결될 수 있다.

**중심 단어 :** 정신분열병 · 전두엽 기능저하 · 전두엽 하위구조 · 자기공명영상.

접수일자 : 2002년 6월 20일

심사완료 : 2002년 9월 2일

<sup>1)</sup>연세대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul*

<sup>2)</sup>서울대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Seoul National University Medical College, Seoul*

<sup>3)</sup>서울대학교 의과대학 방사선과학교실 *Department of Radiology, Seoul National University Medical College, Seoul*

†Corresponding author

## 서론

정신분열병 환자를 대상으로 한 기능적, 구조적 뇌영상 연구들은 주로 환자들의 인지결핍이 전전두피질(prefrontal cortex)의 병태생리와 밀접한 관련이 있는 것으로 보고하여 왔다. 1974년 Ingvar와 Franzen<sup>1)</sup>에 의해 정신분열병 환자에서 전두엽의 국소적 뇌혈류 감소가 보고된 이래 지속적으로 전전두피질 뇌혈류 혹은 대사의 이상이 보고되었고,<sup>2,3)</sup> 이에 따라 소위 '전두엽기능저하(hypofrontality)'라는 용어도 생겨났다. 이와 같은 전두엽기능저하는 [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O PET을 이용한 최근의 연구에서도 검증되었고,<sup>4,5)</sup> 집행기능을 포함하는 인지과제 동안에 전두엽 활성화의 정도를 측정한 연구들을 통해서도 증명되고 있다.<sup>6-8)</sup> 그러나 종합적으로 보아 문제로 지적될 수 있는 것은 지금까지의 기능적 영상 연구들은 전전두피질의 어떤 영역이 특별히 정신분열병 환자의 병태생리와 관련되는지에 대하여 상당히 다양한 결과를 내놓고 있다는 점이다. 즉, 전전두피질의 여러 부위, 다시 말해 배외측,<sup>2,9)</sup> 하측,<sup>7,10-12)</sup> 안외측,<sup>11,13)</sup> 상측/내측<sup>7,10,11)</sup> 등의 기능저하가 연구마다 다르게 보고되고 있다. 더구나 이러한 기능적 이상들이 해당 부위의 구조적 이상과 관련되는지 혹은 뇌의 다른 일차 병변에 의한 이차적 파급 결과인지도 불확실하다.

자기공명영상의 도입에 따라 높은 해상도로 뇌의 구조를 평가할 수 있게 되고, 영상 처리 기술의 발달로 뇌의 국소적 구조물의 용적도 측정할 수 있게 됨에 따라, 정신분열병 환자의 전전두피질의 구조적 이상 유무에 대하여도 상당히 많은 연구가 진행되고 있다. 이와 같은 구조적 뇌영상 연구는 신경학적 질환에 비해 이상 소견이 보다 미세한 정신분열병과 같은 정신과적 장애의 병태생리 연구에 특히 유용할 수 있다. 이는 정신분열병에서의 생화학적인 이상소견이 단지 분자수준에 머무르지 않고 뇌 특정 부위의 미세한 구조적 이상과 관련될 것이라는 가정을 기초로 한다. 실제로 사후 뇌(postmortem brain)를 이용한 조직학적 연구를 통해 전전두피질의 미세한 구조적 이상이 보고되고 있다.<sup>14-17)</sup> 자기공명영상을 이용한 연구에서는 과거 전두엽 전체 혹은 전두엽의 회질과 백질의 전체 용적을 측정하여 그 이상이 보고되기도 하였으나,<sup>18,19)</sup> 최근에 와서는 전두엽을 보다 세분화시키는 방법을 이용하여 전전두피질 하위구조들의 용

적 이상이 보고되고 있다.<sup>20-23)</sup> 그러나 이들 연구 역시 기능적 영상 연구와 마찬가지로 비정상상을 보고하고 있는 전전두피질의 부위들이 서로 다른, 일관되지 못한 결과를 보이고 있다.

이와 같은 일관성 결여의 원인에는 정신분열병의 비균질성에 따른 연구들간 대상자 구성의 차이가 중요하게 작용할 수 있지만, 이 보다 더 중요한 요인으로 연구들간의 측정 방법의 차이, 특히 관심영역(region of interest, ROI) 정의의 차이가 고려될 수 있다. 자기공명영상을 이용하여 일부 관심영역의 용적을 측정 조사한 종전의 연구방법들은 대부분 관심영역들을 모든 단면에서 일일이 규정하지 않고, 일부 단면에서 단순히 정의하는 경우가 많았다. 그러나 뇌 고량의 경로는 대단히 다양하기 때문에, 이처럼 단순한 정의만으로 모든 연속적 직각 평면(orthogonal planes)에서 해당 뇌 고량의 표지물을 찾아내기란 매우 어렵다. 한편 모든 단면을 일일이 조사한 연구도 있기는 하지만, 이 경우에도 3차원으로 재구성된 뇌의 표면 위에서 뇌 고량을 단순한 인위적 선으로 표현하는 방법을 이용하였기 때문에, 뇌 고량의 복잡성을 제대로 반영하지 못하는 문제가 있었다.<sup>20)</sup> 따라서 정확한 해부학적 구획화를 위해서는 이와 같은 뇌 고량의 다양성을 포괄할 수 있는 명시적인 기술이 필요하다.

종전의 지형학적 구획에 대한 연구는 Rademacher 등<sup>24)</sup>에 의해 기술된 바 있다. 그들은 개별 뇌의 지형학적 특이성이 유지되는 지도체계를 제시하였다. 그들은 뇌 고량을 경계로 하는 것을 원칙으로 하고 경우에 따라 해부학적 관례에 따른 가상선을 경계로 하여, 뇌 전체 신피질을 48개(전두엽의 경우 10개의 하위구조 포함)의 단위로 구획하였다. 단위의 경계로 16개의 관례적 관상면(coronal plane)과 31개 뇌 고량이 구획에 이용되었는데, 각각에 대한 간단한 정의가 구획화 지침으로 제공된 바 있다. 그러나 자기공명영상을 구획화하는 실제 상황에서, 뇌 고량의 형태가 상당히 변화무쌍하여 이처럼 단순한 정의로 신뢰성 있는 표지물(landmark)을 찾아내기란 쉽지 않다. 특히 고량의 단절과 가지화는 여러 뇌에서 대응되는 위치를 찾아내는 것을 복잡하게 만든다.

최근 이러한 복잡성을 반영하여 상세한 구획지침을 포함하는 새로운 지형적 구획법이 미국 아이오와 신경영상 연구팀에 의해 개발되었다.<sup>25-27)</sup> 이 방법에 의하면 전두엽은 상전두이랑(superior frontal gyrus), 중전두이랑(middle frontal gyrus), 하전두이랑(inferior frontal

gyrus), 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 곧은이랑(gyrus rectus), 전두내측피질(frontal medial cortex), 전측 띠이랑(anterior cingulate), 상측 띠이랑(superior cingulate), 부운동영역(supplementary motor area), 운동피질(motor cortex) 등 10가지의 하위구조로 분류될 수 있다.

본 연구의 목적은 이러한 정확한 해부학적 구획법을 적용하여 정신분열병에서 중요한 전두피질 부위의 구조적 이상을 탐색하는 것이다. 이를 위해 정신분열병 환자 및 정상인들을 대상으로 뇌 자기공명영상 획득하여 상기한 해부학적 구획화를 실시한 후, 각 전두엽 하위 구조들의 용적이 두 군간에 차이가 있는가 관찰하였다. 덧붙여 전두엽 하위구조의 용적이 정신분열 증상의 심각도와 상관성을 갖는가 조사하였다.

## 방 법

### 1. 연구 대상

정신분열병 환자 12명과 나이 및 성별 분포가 환자군과 동일한 정상인 12명 등, 총 24명을 대상으로 하였다. 정신분열병 환자는 서울대학교병원 신경정신과 외래 및 입원 병동을 통해 모집되었고, DSM IV를 위한 구조화 임상면접(SCID-IV)의 한국어판<sup>28)</sup>을 통해 진단되었다. 진단 기준으로는 DSM-IV<sup>29)</sup>를 이용하였고, 과거력상 심각한 신경학적 혹은 내과적 질환이 있는 경우나 물질 남용의 병력이 있는 경우에는 배제하였다. 환자군은 남자 6명과 여자 6명으로 구성되었고, 평균 26.2(SD=4.0)세의 연령과 평균 14.7(SD=1.6)의 교육연한을 가졌으며, 부모의 사회경제상태<sup>30)</sup>는 2.9(SD=1.1)로 평가되었다. 손잡이 평가<sup>31)</sup> 상에서 환자들은 모두 오른손잡이였고, 검사 시기를 기준으로 환자들은 평균 2.8(SD=3.2)년의 이환기간을 가지고 있었다. 증상의 심각도는 양성 및 음성 증상 척도(Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS)<sup>32)</sup>를 통해 측정되었는데, 양성 증상은 평균 14.1(SD=6.6), 음성 증상은 평균 17.6(SD=6.8), 일반 증상은 평균 31.3(SD=6.0)의 심각도로, 전체적으로는 평균 62.9(SD=10.7)로 평가되었다. 검사 당시 대상 환자들은 모두 항정신병약물을 투여 받고 있었는데, 약물의 종류는 risperidone(5명), olanzapine(2명), clozapine(2명), risperidone과 olanzapine 병합(2명), risperidone과 clozapine 병합(1명) 등이었다.

대조군을 위한 정상 자원자는 신문 및 인터넷광고를 통해 모집되었고, 주요 정신과적 장애의 병력이 있는 경우는 배제되었다. 환자군과 동일하게 남자 6명, 여자 6명으로 구성되었고, 평균 연령 25.6(SD=4.8), 평균 교육연한 15.3(SD=1.6), 부모의 사회경제상태 3.2(SD=1.0) 등으로 환자군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정상자원자 역시 모두 오른손잡이였다. 연구에 참여한 모든 대상 환자 및 정상인들은 연구에 대한 개괄적 설명을 듣고 동의서를 제출하였다.

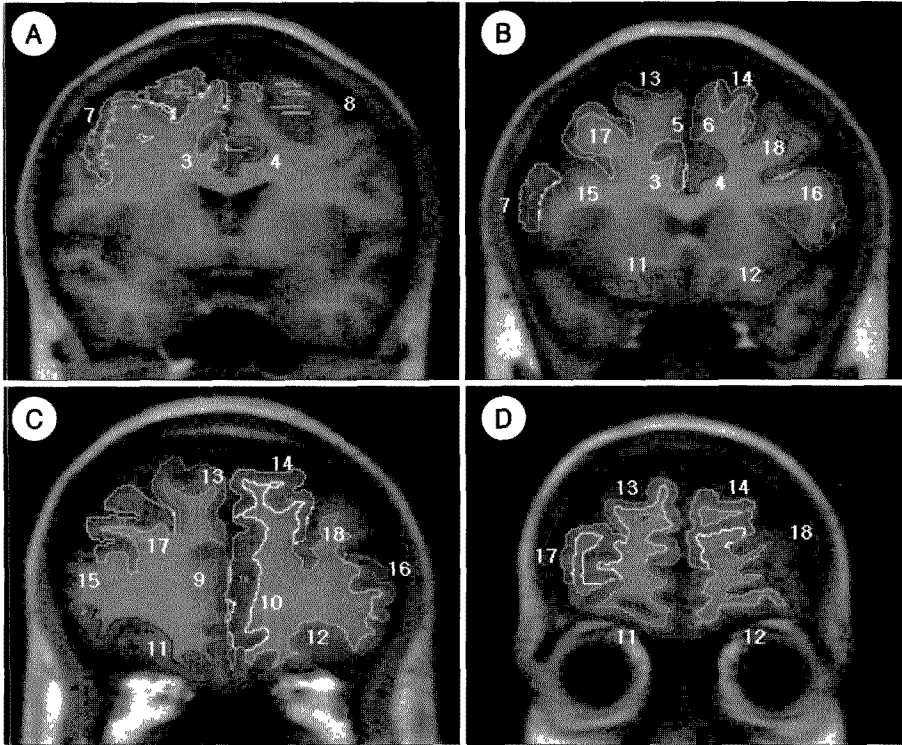
## 2. 뇌 자기공명영상(Brain Magnetic Resonance Imaging, MRI)

### 1) 영상의 획득

서울대학교병원 진단방사선과의 1.5-Tesla 장비(GE, USA)에서 Spoiled gradient-recalled(SPGR) 방법을 이용하여 1.5mm 두께로 연속된 124장의 시상면(sagittal images)의 T1 영상을 얻었다. SPGR의 파라미터는 Repetition time 14.4ms, Echo time 5.5ms, repetition 횟수 1회, Flip angle 20도, acquisition matrix 256×256, Field of view 210mm 등으로 하였다.

### 2) 영상 후 처리

자기공명영상 장비에서 촬영된 ACR-NEMA 2.0 형식의 파일을 PACS를 통해 영상처리를 위한 개인용 컴퓨터로 이동시켰다. 영상 파일의 처리는 ANALYZE 3.0 소프트웨어(Mayo clinic, USA)를 이용하였다. 먼저 ACR-NEMA 2.0 형식의 영상 파일을 ANALYZE 형식의 3차원 파일로 변환한 후, 해부학적 위치의 표준화를 위한 영상의 재배열(realignment)을 시행하였다. 이 과정에서 관상면(coronal plane)과 횡단면(transverse plane)에서는 대뇌세로통새(longitudinal cerebral fissure)가 수직선에 정렬되도록 하였고, 시상면(sagittal plane)에서는 전교련(anterior commissure)과 후교련(posterior commissure)을 잇는 선에 평행하게 정렬되도록 하였다. 이렇게 재구성된 영상의 회절과 백질의 구분력을 증강시키기 위한 여과기법으로, 5회의 Anisotropic Iteration을 적용하였다. 반자동의 영역확장(region growing) 기법을 이용하여 두개골이 제거된 뇌 영상을 추출한 후, Fuzzy C-means 알고리즘<sup>33)</sup>을 이용하여 뇌 조직을 회질, 백질 및 뇌척수액으로 분리한 후, 각각의 전체 용적을 계산하였고, 이들 세 변인의 총합을



**Fig. 1.** The regions of interest traced on the magnetic resonance images. Examples of the coronal slices are displayed on the level of slice number 140(A), 160(B), 180(C), and 200(D). The parceled frontal subregions are caudal portion of the anterior cingulate(right 3/left 4), the supplementary motor area(right 5/left 6), the precentral gyrus(right 7/left 8), rostral portion of the anterior cingulate(right 9/left 10), the orbitofrontal cortex(right 11/left 12), the superior frontal gyrus(right 13/left 14), the inferior frontal gyrus(right 15/left 16), and the middle frontal gyrus(right 17/left 18).

누개골내 용적(intracranial volume)으로 정의하였다.

### 3) 신경해부학적 구역의 결정과 계측

관심영역의 범위는 8개의 전두엽 하위구조로 한정하였고, 그 종류는 상전두이랑(superior frontal gyrus), 중전두이랑(middle frontal gyrus), 하전두이랑(inferior frontal gyrus), 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 전측 띠이랑 앞쪽(rostral anterior cingulate), 전측 띠이랑 뒤쪽(caudal anterior cingulate), 부운동영역(supplementary motor area), 중심앞이랑(precentral gyrus) 등이었다. 각 부위의 정의는 본 연구자가 참여한 연구진에서 발표한 바 있는 논문<sup>(7)</sup>에 정리된 것을 참조하였다. 중심앞이랑을 제외한 모든 관심영역은 관상면에서 그려졌고, 중심앞이랑은 횡단면에서 그려졌다. 영역간 경계는 원칙적으로 고량의 최심점(deepest point)으로 하였고, 경우에 따라 다른 점 혹은 가상면을 이용하기도 하였다. 정의된 고량이 이분화되어 이중으로 보이는 부

분에서는 보다 우세한 고량의 최심점을 택하였고, 정의된 고량이 단절되어 보이지 않는 부분에서는 가상의 연장선을 이용하였다. 관심영역들은 3차원 T1 영상의 모든 단면에서 각 관심영역의 정의에 입각하여 회질만을 에워싸는 경계선을 그리는 방법으로 구축되었고(그림 1) 이들은 파일 형태로 저장되었다. 이 관심영역 경계선 파일은 관심영역의 용적을 산출하는데 이용되었고, 아울러 성립된 PET 영상에 적용시켜 관심영역의 혈류량을 측정하는 단위로도 이용되었다. 이들 하위구조 각각의 해부학적 경계선에 대한 정의는 다음과 같다.

#### (1) 상전두이랑

앞쪽 경계는 전두극(frontal pole)의 앞쪽 끝으로 하였고, 뒤쪽 경계는 외측면의 경우 중심앞고랑(precentral sulcus), 내측면의 경우 뇌랑(genu of the corpus callosum)의 뒤쪽 끝을 포함하는 가상면으로 하였다. 바깥쪽 경계는 상전두고랑(superior frontal sulcus)의 최

심점, 안쪽 경계는 앞부분은 상부리고랑(superior rostral sulcus)의 최심점(중단부에서는 그 연장선), 중간부에서는 띠고랑(cingulate sulcus)의 상내측 끝점(superomedial end point), 뒷부분에서는 대뇌반구의 내측면과 배외측면간의 능선으로 하였다.

#### (2) 중전두이랑

앞쪽 경계는 전두극의 앞쪽 끝으로 하였고, 뒤쪽 경계는 중심앞고랑으로 하였다. 위쪽 경계는 상전두고랑으로 하였고, 아래쪽 경계는 안와전두피질과 접하는 앞부분의 경우 전두변경고랑(frontomarginal sulcus)의 최심점으로, 하전두이랑과 접하는 뒷부분의 경우 하전두고랑의 최심점으로 하였다.

#### (3) 하전두이랑

앞쪽 경계는 하전두고랑의 앞쪽 끝으로 하였고, 뒤쪽 경계는 중심앞고랑으로 하였다. 위쪽 경계는 하전두고랑의 최심점으로 하였고, 아래쪽 경계는 앞부분에서는 외안와고랑(lateral orbital sulcus), 뒷부분에서는 섬돌레고랑(circular sulcus of the insula)으로 하였다.

#### (4) 안와전두피질

이 관심영역에는 안와전두이랑 뿐 아니라 곧은이랑 전체와 띠고랑 아래쪽의 내측 전두피질 일부를 포함하도록 정의하였다. 이에 따라 바깥쪽 경계는 앞부분에서는 전두변경고랑, 중간부에서는 외안와고랑, 뒷부분에서는 섬돌레고랑으로 하였다. 안쪽 경계는 앞부분에서는 상부리고랑의 최심점(고랑의 중단부에서는 그 연장선), 뒷부분에서는 띠고랑의 하내측 끝점으로 하였다. 앞쪽 경계는 전두극 앞쪽 끝으로 하였고, 뒤쪽 경계는 안와전두백질의 돌출선이 사라지는 점으로 하였다.

#### (5) 전측 띠이랑 앞쪽

이 관심영역은 'C'자형 구조를 하므로 뇌랑술의 뒤쪽 끝을 포함하는 가상면을 뒤쪽 경계로 하였고, 곡면의 안쪽 경계는 뇌랑고랑(callosal sulcus)의 최심점으로 하였다. 곡면의 바깥쪽 경계는 윗부분은 띠고랑의 상내측 끝점, 아랫부분은 띠고랑의 하내측 끝점으로 하였고, 띠고랑이 아랫부분에서 뒤쪽 끝에 도달하지 않는 경우에는 상부리고랑의 최심점으로 경계를 대치하였다.

#### (6) 전측 띠이랑 뒤쪽

뇌랑술의 뒤쪽 끝을 포함하는 가상면을 앞쪽 경계로,

중심고랑(central sulcus)의 최고점을 포함하는 가상면을 뒤쪽 경계로 하였다. 위쪽 경계는 띠고랑의 상내측 끝점, 아래쪽 경계는 뇌랑고랑의 최심점으로 하였다.

#### (7) 부운동영역

뇌랑술의 뒤쪽 끝을 포함하는 가상면을 앞쪽 경계로, 부중심고랑(paracentral sulcus)을 뒤쪽 경계로 하였다. 위쪽 경계는 대뇌반구 내측면과 배외측면간의 능선으로 하였고, 아래쪽 경계는 띠고랑의 상내측 끝점으로 하였다.

#### (8) 중심앞이랑

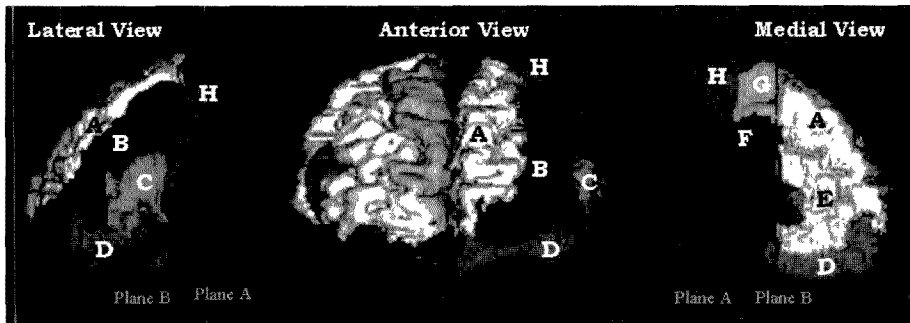
운동기능을 담당하는 이 관심영역은 다른 전두엽 하위 구조와 달리 위에서 아래로 뻗은 구조를 하고 있으므로 유일하게 횡단면에서 구획되었다. 위쪽 경계는 운동피질을 포함하는 최상점으로 하였고, 외측면의 아래쪽 경계는 전두덮개(frontal operculum)의 최하점, 내측면의 아래쪽 경계는 부중심고랑의 최심점으로 하였다. 앞쪽 경계는 중심앞고랑의 최심점으로 하였고, 뒤쪽 경계는 중심고랑의 최심점으로 하였다.

상기된 8개 영역 구획의 신뢰도를 측정하기 위하여, 10명분의 자기공명영상 표본을 대상으로 2명의 연구자가 독립적으로 구획화를 실시하였다. 8개 영역을 좌우로 나누어 총 16개 영역에 대하여 Intraclass correlation coefficients를 산출함으로써, 평가자간 신뢰도를 측정하였다.

### 4) 통계분석

자료의 통계적 분석은 통계분석 소프트웨어인 SAS (version 8.01)를 이용하여 처리하였다. 먼저 정상군과 환자군 사이에 인구학적 변인에 관한 차이를 Wilcoxon 순위합검정을 이용하여 비교하였다. 양 군의 전체 회질, 전체 백질, 전체 뇌척수액 용적 및 이들을 합산한 두개골내 용적 등의 평균치의 차이는 Wilcoxon 순위합검정을 통해 비교하였고, 전두엽 하위구조들의 용적 차이는 두개골내 용적을 공변량으로 하여 공분산분석(ANCOVA)을 통해 비교분석하였다. 또 전두엽 하위구조들의 용적과 정신분열 증상의 심각도(양성 증상, 음성 증상, 일반 증상)와의 상관성은 Spearman 상관계수를 산출함으로써 조사되었다.

분석은 8개의 하위구조 좌우측 각각 16개의 관심영역으로 나누어져 이루어지기 때문에 제 1형 오류의 증가가 예상되었다. 따라서 보다 엄격한 유의수준을 적용하기 위



**Fig. 2.** The 3D reconstructed frontal substructures displayed on the three different views. The regions consist of the superior frontal gyrus(A), the middle frontal gyrus(B), the inferior frontal gyrus(C), the orbitofrontal cortex(D), rostral portion of the anterior cingulate(E), caudal portion of the anterior cingulate(F), the supplementary motor area(G), and the precentral gyrus(H). Plane A and B indicate the artificial coronal planes, which are the posterior boundary of the medial portion of the frontal lobe and the anterior boundary of the supplementary motor area and caudal portion of the anterior cingulate, respectively.

하여, Bonferroni의 수정원칙에 따라 0.05/16의 수치를 준용하여,  $p < 0.003$ 의 기준을 만족하는 경우에만 통계적으로 유의한 것으로 규정하였고,  $p < 0.05$ 의 경우에는 차이를 보이지 않는 경향이 있는 것으로 해석하였다.

## 결 과

### 1. 전두엽 하위구조 구획화의 신뢰도

전두엽 하위구조들의 Intraclass Correlation Coefficients은 0.82에서부터 0.97까지 다양하지만, 비교적 높은 수치를 나타내어, 모든 경우에서 신뢰도가 우수한 것으로 나타났다. 구체적으로 상관계수를 살펴보면, 상전두이랑(좌 : 0.85, 우 : 0.90), 중전두이랑(좌 : 0.92, 우 : 0.95), 하전두이랑(좌 : 0.93, 우 : 0.82), 안와전두피질(좌 : 0.92, 우 : 0.83), 전측 띠이랑 앞쪽(좌 : 0.90, 우 : 0.90), 전측 띠이랑 뒤쪽(좌 : 0.90, 우 : 0.86), 부운동영역(좌 : 0.97, 우 : 0.90), 중심앞이랑(좌 : 0.85, 우 : 0.87) 등이었다.

### 2. 전두엽 하위구조의 용적 비교

모든 연구대상자들의 전두피질은 상기한 자기공명영상 구획법에 따라 효과적으로 분할되었다 이는 구획된 하위구조들의 경계선 파일들을 입체적으로 재구성하여 작성된 삼차원 뇌영상을 통하여 확인할 수 있었다(그림 2). 그림 2에 예시된 바와 같이 각각의 하위구조들은 경계가 되는 뇌 고랑에 따라 적절하게 구분되었다.

정신분열병 환자군과 정상대조군에서 전두엽 하위구조의 평균용적은 표 1에 정리된 바와 같다. 표 1에는 8개

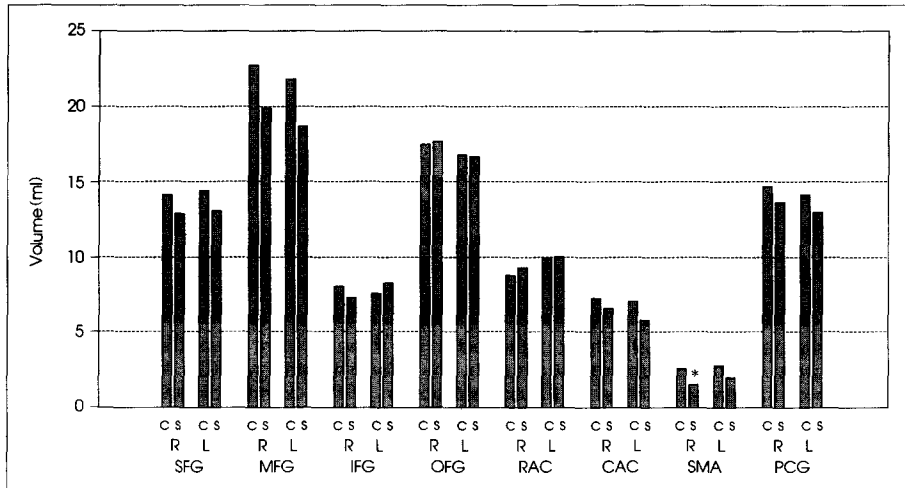
**Table 1.** Morphometric volume (ml) of the hand-traced frontal substructures

Frontal substructures	Normal (n=12)		Schizophrenia (n=12)	
	Mean	(SD)	Mean	(SD)
R. superior frontal gyrus	14.1	( 2.5)	12.9	( 3.0)
L. superior frontal gyrus	14.5	( 2.3)	13.1	( 2.5)
R. middle frontal gyrus*	22.7	( 3.0)	19.9	( 4.5)
L. middle frontal gyrus*	21.8	( 3.8)	18.7	( 4.8)
R. inferior frontal gyrus	8.1	( 2.8)	7.3	( 2.1)
L. inferior frontal gyrus	7.6	( 2.0)	8.3	( 1.8)
R. orbitofrontal cortex	17.5	( 2.4)	17.7	( 2.1)
L. orbitofrontal cortex	16.8	( 2.8)	16.7	( 2.1)
R. AC, rostral	8.9	( 1.3)	9.4	( 2.6)
L. AC, rostral	10.0	( 1.5)	10.1	( 2.7)
R. AC, caudal*	7.3	( 0.7)	6.7	( 1.2)
L. AC, caudal*	7.1	( 1.0)	5.9	( 1.1)
R. SMA**	2.7	( 1.2)	1.7	( 0.7)
L. SMA*	2.9	( 1.0)	2.1	( 0.9)
R. precentral gyrus	14.7	( 2.0)	13.7	( 2.5)
L. precentral gyrus	14.1	( 2.1)	13.0	( 2.3)
R. total frontal*	95.9	( 10.4)	89.3	( 4.4)
L. total frontal*	95.0	( 10.2)	87.8	( 4.3)
Whole brain GM	809.8	( 70.0)	825.8	( 80.0)
Whole brain WM	530.8	( 53.5)	573.7	( 85.3)
Cerebrospinal fluid	100.3	( 37.4)	106.1	( 26.3)
Intracranial volume	1440.9	( 123.3)	1505.6	( 147.2)

R : right, L : left, AC : anterior cingulate, SMA : supplementary motor area, GM : gray matter, WM : white matter

\* : Lesser in the patient group than in the normal comparison group ( $p < 0.05$ )

\*\* : Significantly lesser after Bonferroni correction ( $p < 0.003$ )



**Fig. 3.** Comparison of the subregional volumes between the normal comparison group (C) and the schizophrenia group (S). R : right, L : left, SFG : superior frontal gyrus, MFG : middle frontal gyrus, IFG : inferior frontal gyrus, OFG : orbitofrontal gyrus, RAC : rostral anterior cingulate, CAC : caudal anterior cingulate, SMA : supplementary motor area, PCG : precentral gyrus. Significant volume reduction (\*) in the patient group was found in the right SMA ( $p=0.0025$ ).

하위구조들을 좌우측으로 나누어 총 16개 관심영역의 평균용적, 좌우측 각각의 하위구조들의 합으로 산출된 전체 전두피질의 평균용적, 자기공명영상의 전처리 과정을 통해 산출된 뇌 조직 성분들의 용적과 두개골내 용적 등이 제시되어 있다. 상당 수의 하위구조 용적들에서 환자군이 정상대조군에 비해 작은 경향을 보였다(그림 3). 즉, 중전두이랑, 전측 띠이랑 뒤쪽 및 부운동영역 등의 좌우측 모두가 환자군에서 작은 경향이었고, 특히 우측 부운동영역은 통계적으로 유의한 정도로 환자군에서 작았다( $F=11.8$ ,  $p=0.0025$ ). 전체 전두피질의 용적 역시 좌우측 모두에서 환자군이 작은 경향을 보였다. 그러나 전체 회질, 전체 백질, 전체 뇌척수액 용적 등이나 이들을 합산한 두개골내 용적은 평균치에 대한 통계분석 결과 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

### 3. 전두엽 하위구조의 용적 및 활성도와 정신분열 증상의 상관성

전두엽 하위구조의 용적과 PANSS로 평가된 정신분열 증상의 심각도와와의 상관성은 표 2에서 Spearman 상관계수로 제시되고 있다. 특기할만한 사항은 모든 하위구조들의 용적이 양성 증상과 일반 증상과는 정적 관계를 갖는데 비해, 음성 증상과는 좌측 부운동영역을 제외한 모든 영역에서 부적 관계를 보여주었다는 점이다. 이러한 경향은 전체 전두피질과의 상관성에도 이어져서, 통

**Table 2.** Spearman Correlations between frontal subregional volume and clinical symptom severity in the patients with schizophrenia

Frontal substructures	Positive	Negative	General
R. superior frontal gyrus	0.52	-0.70*	0.31
L. superior frontal gyrus	0.18	-0.39	0.31
R. middle frontal gyrus	0.25	-0.48	0.11
L. middle frontal gyrus	0.52	-0.45	0.32
R. inferior frontal gyrus	0.23	-0.04	0.23
L. inferior frontal gyrus	0.27	-0.31	0.10
R. orbitofrontal cortex	0.09	-0.50	0.02
L. orbitofrontal cortex	0.33	-0.49	0.14
R. AC, rostral	0.48	-0.48	0.37
L. AC, rostral	0.52	-0.53	0.45
R. AC, caudal	0.62	-0.56	0.26
L. AC, caudal	0.60	-0.45	0.47
R. SMA	0.43	-0.18	0.50
L. SMA	0.07	0.18	0.26
R. precentral gyrus	0.60	-0.54	0.42
L. precentral gyrus	0.58	-0.59	0.42
R. total frontal	0.52	-0.62	0.28
L. total frontal	0.53	-0.53	0.35

R : right, L : left, AC : anterior cingulate, SMA : supplementary motor area  
\* :  $p < 0.01$

계적으로 유의하지는 않으나 양성 증상과는 비교적 높은 정적 관계(우측 전체 :  $\gamma=0.52$ ,  $p=0.08$ /좌측 전체 :  $\gamma=0.53$ ,  $p=0.07$ ), 일반 증상과는 비교적 낮은 정적 관계

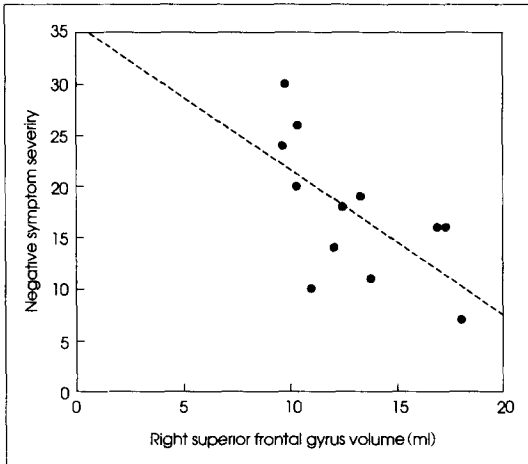


Fig. 4. Plotting chart showing a negative correlation between the right superior frontal gyrus volume and negative symptom severity in the patients with schizophrenia (Spearman correlation:  $\gamma = -0.70$ ,  $p = 0.01$ ).

(우측 전체:  $\gamma = 0.28$ ,  $p = 0.38$ /좌측 전체:  $\gamma = 0.35$ ,  $p = 0.27$ ), 음성 증상과는 비교적 높은 부적 관계(우측 전체:  $\gamma = -0.62$ ,  $p = 0.03$ /좌측 전체:  $\gamma = -0.53$ ,  $p = 0.08$ )를 보였다. 전두엽 하위구조 용적과의 상관성 조사에서 발견된 가장 특기할만한 영역은 우측 상전두이랑으로 이 영역은 정신분열병의 음성 증상과 상당히 높은 부적 상관성을 갖는 것으로 나타났다( $\gamma = -0.70$ ,  $p = 0.01$ ). 이러한 부적 상관성은 그림 4에서 직선적 관계로 잘 예시되고 있다.

## 고 찰

본 연구 결과의 타당도의 핵심은 전두피질에 대한 정확한 지형학적 구획에 달려 있다. 본 연구에 이용된 구획법의 타당성에 대해서는 이미 Crespo-Facorro 등<sup>27)</sup>의 연구를 통해 검증된 바 있다. 다만 본 연구에서 이용된 구획법이 이전의 방법<sup>27)</sup>과 다른 점은 곧은 이랑과 전두내측피질(Frontomedial cortex)이 본 연구에서는 따로 구획되지 않고 안와전두이랑에 포함되었다는 점이다. 이는 삼각선(triangulated line)을 이용하지 않는 현재의 방법으로는 구획되기 어려웠기 때문이었다. 그러나 사실 곧은 이랑의 경우 같은 수준에서 비교하기에는 다른 하위구조와 비교해 너무 용적이 작다는 문제가 있다. 이는 환자-대조군 비교 연구에서 제 1형 오류(type 1 error)의 가능성을 증가시킨다. 실제로 Crespo-Facorro 등<sup>34)</sup>

의 연구에서 정신분열병 환자들은 정상대조군에 비해 곧은 이랑의 유의하게 작은 표면적을 보이는 것으로 보고되었지만, 이는 제 1형 오류에 의한 위양성 결과이었을 가능성을 배제할 수 없다. 전두내측피질의 경우 이 하위구조가 정의되어야 할 당위성이 사실 부족하다. 이는 곧은 이랑을 정의함에 따라 자투리 부위로 정의되었다. 따라서 이들 영역을 안와전두이랑에 포함시킨 본 연구의 방법은 위양성 효과의 가능성을 줄이면서 당위성도 확보하는 것으로 보인다.

기존의 자기공명영상을 이용한 구조적 영상 기법은 대규모 그룹의 환자 및 대조군에서 전두피질의 포괄적인 구조적 평가를 위한 방법론을 제공하였지만, 정신분열병 환자군과 정상인군 간의 일관된 차이를 예측하는 데에는 실패하였다.<sup>35)36)</sup> 일부는 전전두 회질 및 백질의 감소,<sup>19)37)</sup> 회질 감소,<sup>18)38)</sup> 백질 감소<sup>39)</sup>를 보고하였다. 이처럼 다양한 서로 다른 결과들은 연구들간의 영상 획득 혹은 분석 과정의 차이 때문일 수 있다. 즉 스캐너의 자성도(0.5~1.5T), 영상 획득 슬라이스의 두께(1.5~10mm), 분석된 슬라이스 사용의 수 등의 요인들이 연구들마다 서로 달랐고, 이러한 차이들이 결국 최종 측정치에 상당한 차이로 연결될 수 있다. 덧붙여 무엇보다도 중요한 것은 종전의 연구 대부분은 전두피질의 복잡한 구조적 비균질성을 설명하지 못했다는 것이다. 전두피질은 기능적으로 매우 다양하고, 세포구조 및 연결성에서도 서로 다른 여러 하위구조들로 구성된다. 종전의 연구들은 이러한 다양성을 반영하지 못한 채 하위구조 정의에서 인위적인 표지물을 사용하거나 전두엽 전체를 하나로 측정하거나 하였다.

구획화 방법을 이용한 연구에서도 결과는 역시 다양하였다. Wible 등<sup>40)</sup>은 전전두 하위구조들의 유의한 차이를 발견하지 못한데 비해, Schlaefter 등<sup>41)</sup>은 배외측 전전두 회질 용적 감소를 보고하였다. 그러나 Schlaefter 등<sup>41)</sup>의 연구의 문제점은 관심영역들이 제한된 수의 횡단면 슬라이스 위에서 그려졌다는 점이다. 이에 비해 모든 해당 슬라이스들을 이용한 Buchanan 등<sup>20)</sup>의 연구의 경우, 환자와 정상인 사이에 유의한 차이는 중전전두부위(middle prefrontal region)가 아니라 하전전두부위(inferior prefrontal region)에서 발견되었다. 그러나 그들의 연구 역시 대뇌 고랑의 다양한 변화를 고려하지 않고 인위적 연결을 이용하여 하위구조를 정의하였기 때문에 정확한 구획법이 적용되었다고 보기 어렵다. 또 배



외측 및 안외측 전전두 회질의 용적 감소를 보고한 Gur 등<sup>23)</sup>은 외부의 표지물을 이용해 일반적으로 구획을 실시하는 방법을 이용하였기 때문에, 구조적 용적 측정에 타당한 방법이 적용되었다고 보기 어렵다. 실제로 정확한 구획법을 적용한 Crespo-Facorro 등<sup>34)</sup>의 연구에서 전두엽 하위구조의 용적은 환자군과 정상인군 간에 크게 다르지 않았다.

본 연구의 결과에서는 정신분열병 환자들이 정상대조군에 비해 상당 수의 전두엽 하위구조들에서 작은 용적을 보였는데, 특히 중전두이랑, 전측 띠이랑 뒤쪽 및 부운동영역 등의 좌우측 모두가 환자군에서 작은 경향이었다. 중전두이랑은 소위 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 주요 구성 요소로, 이 부분의 용적 감소는 Schlaefter 등<sup>41)</sup>이나 Gur 등<sup>23)</sup>의 결과와 일치되는 것이다. 이 부분은 정신분열병의 병태생리와 관련하여 가장 주목받고 있는 부위 중의 하나로, 전두엽 기능 저하가 구조적 변화와 관련될 수 있다는 가능성을 제시한다는 점에서 흥미로운 결과이다. 전측 띠이랑 뒤쪽과 부운동영역은 모두 운동의 미세조절과 관련되는 부위로, 현재의 결과는 정신분열병 환자들이 중심앞이랑내의 운동중추 자체에는 이상이 없으나 운동 보조영역에 구조적 이상이 있을 수 있음을 지적하는 것이다. 이는 정신분열병 환자들에서 흔히 발견되는 연성 신경학적 징후의 빈번성이나 정신운동지체 등의 증상과 관련될 수 있다.<sup>42)</sup>

한편 전체 전두피질의 용적 역시 좌우측 모두에서 환자군이 작은 경향을 보였는데, 이는 전체 회질이나 두개 골내 용적이 정상대조군에 비해 환자군에서 작지 않았던 결과와 대조가 되는 것이다. 본 연구에서 전두피질 이외의 뇌피질에 대하여는 관심영역으로 설정되지 않아 조사되지 않았기 때문에 결론을 내리기는 어려우나, 이 결과는 다른 부위에 비해 상대적으로 전두피질의 용적 감소가 심함을 시사하는 것 같다. 덧붙여 본 연구대상 환자들에서 특기할만한 점은 이러한 전두피질의 용적 감소가 정신분열증상과 밀접한 관련이 있다는 것이다. 즉 양성 증상과는 비교적 높은 정적 관계, 음성 증상과는 비교적 높은 부적 관계를 보였다. 특히 우측 상전두피질의 감소는 음성 증상의 악화와 높은 상관성을 보였다. 이전의 자기공명영상 연구에 의하면 이 영역은 정신분열병 환자에서 개인간에 구조적 변이성이 특히 높은 부위로 보고된 바 있다.<sup>43)</sup> 따라서 이러한 구조적 변이는 증상의 심각도, 특히 음성 증상의 심각도와 밀접한 관련이 있을 가

능성이 높다.

본 연구의 결과는 유사한 구획법을 적용하여 특별한 용적 이상을 발견하지 못했던 Crespo-Facorro 등<sup>34)</sup>의 연구 결과와 상당한 차이를 보이고 있다. 이러한 차이의 바탕에는 약물효과의 가능성이 있는데, 그들의 연구가 치료전 첫 삽화 정신분열병 환자들을 대상으로 했던 것에 비해, 현재의 연구 대상자 대부분은 항정신병 약물을 복용한 전력이 있거나 복용 중인 환자들로 구성되었다는 점이 고려될 필요가 있다. 또한 본 연구의 대상 환자의 수가 12명으로 상대적으로 작았기 때문에, 정신분열병 전체의 구조적 이상 소견으로 일반화하는 것은 문제가 있다는 점이 고려되어야 한다.

결론적으로 본 연구는 종래의 신경영상 연구의 문제점을 극복하고자, 정신분열병에서 중요한 전전두피질 부위의 구조적 이상 유무를 정확한 해부학적 구획법을 이용하여 검증한 것이다. 연구 결과, 정신분열병에서 전전두피질 구조적 이상의 주요 소견은 우측 부운동영역 용적의 현저한 감소와 우측 상전두이랑 용적과 음성증상간의 유의한 관련성으로 요약될 수 있다. 이러한 결과는 정신분열병에서 전두엽기능저하의 바탕이 되는 구조적 결함의 존재 가능성을 시사한다. 이러한 전두피질의 구조적 결함은 정신분열병에서의 인지기능결핍과 신경회로의 장애 소견과 연결될 수 있다.

## 참고문헌

- 1) Ingvar DH, Franzen G(1974) : Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 50 : 425-462
- 2) Weinberger DR, Berman KF, Zec RF(1986) : Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I. Regional blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 114-124
- 3) Weinberger DR, Berman KF(1988) : Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 14 : 157-168
- 4) Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD(1997) : Hypofrontality in schizophrenia : distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349 : 1730-1734
- 5) Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, Hichwa RD(2000) : Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with

- positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 157 : 542-548
- 6) Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, Asarnow R, Potkin S, Guich S (1990) : Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Brit J Psychiatry* 156 : 216-227
  - 7) Andreasen NC, Rezaei K, Allinger R, Swayze VW, Flaum M, Kirehner P, Cohen G, O'Leary DS (1992) : 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* 49 : 943-958
  - 8) Volz HP, Gaser C, Hager F, Rzanny R, Mentzel HJ, Kratschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H (1997) : Brain activation during cognitive stimulation with the Wisconsin Card Sorting Test. a functional MRI study on healthy volunteers and schizophrenics. *Psychiatry Res : Neuroimaging* 75 : 145-157
  - 9) Wolkin A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J (1992) : Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 959-965
  - 10) Buchsbaum MS, Haier RJ, Potkin SG, Nuechterlein K, Bracha HS, Katz M, Lohr J, Wu J, Lottenberg S, Jerabek PA, Trenary M, Tafalla R, Reynolds C, Bunney Jr WE (1992) : Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 935-942
  - 11) Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezaei K, Ponto LLB, Watkins GL, Hichwa RD (1996) : Schizophrenia and cognitive dysmetria : A positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 9985-9990
  - 12) McGuire PK, Shah GMS, Murray RM (1993) : Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet* 342 : 703-706
  - 13) Bertollo DN, Cowen MA, Levy AV (1996) : Hypometabolism in olfactory cortical projection areas of male patients with schizophrenia : an initial positron emission tomography study. *Psychiatry Res* 60 : 113-116
  - 14) Benes FM, McSparren J, Bird ED, Vincent SL, San Giovanni JP (1991) : Deficits in small interneurons in prefrontal and anterior cingulate cortex of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 996-1001
  - 15) Akbarian S, Bunney WE, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG (1993) : Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 50 : 169-177
  - 16) Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS (1995) : Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex : a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 805-818
  - 17) Daviss SR, Lewis DA (1995) : Local circuit neurons of the prefrontal cortex in schizophrenia : selective increase in the density of calbindin-immunoreactive neurons. *Psychiatry Res* 59 : 81-96
  - 18) Zipursky RB, Lim KO, Sullivan EV, Brown BW, Pfefferbaum A (1992) : Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 195-205
  - 19) Andreasen NC, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Ehrhardt JC, Yuh WT (1994) : Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *JAMA* 272 : 1763-1769
  - 20) Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GE (1998) : Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155 : 1049-1055
  - 21) Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, Tourville J, Caviness VS Jr, Faraone SV, Tsuang MT (1999) : Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 537-547
  - 22) Szeszko PR, Bilder RM, Lencz T, Pollack S, Alvir JMJ, Ashtari M, Wu H, Lieberman JA (1999) : Investigation of frontal lobe subregions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res : neuroimaging* 90 : 1-15
  - 23) Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, Bilker WB, Gur RC (2000) : Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57 : 761-768
  - 24) Rademacher J, Galaburda AM, Kennedy DN, Filipek PA, Caviness Jr VS (1992) : Human cerebral cortex. localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *J Cog Neurosci* 4 : 352-374
  - 25) Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, Spinks R, O'Leary DS, Bockholt HJ, Harris G, Magnotta VA (2000) : Cerebral cortex : a topographic segmentation

- method using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res : neuroimaging* 100 : 97-126
- 26) Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Zhang B, Harris G, Magnotta VA (2000) : An MRI-based parcellation method for the temporal lobe. *NeuroImage* 11 : 271-288
  - 27) Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary D, Wiser A, Bailey JM, Harris G, Magnotta V (1999) : Human frontal cortex : an MRI-based parcellation method. *NeuroImage* 10 : 500-519
  - 28) 한오수, 홍진표 (2000) : DSM-IV의 제 1 축 장애의 구조화된 임상적 면담. SCID-I 연구용 판. 하나의 학사
  - 29) American Psychiatric Association (1994) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Washington, D.C., American Psychiatric Press
  - 30) Hollingshead AB, Redlich FC (1958) : Social Class and Mental Illness : A Community Study. New York, John Wiley and Sons
  - 31) Annett M (1970) : A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychology* 61 : 303-321
  - 32) Key SR (1987) : The positive and negative syndromes scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 261-267
  - 33) Phillips WE, Velthuizen RP, Shuphanich S, Hall LO, Clarke LP, Silbiger ML (1995) : Application of fuzzy C-means segmentation technique for tissue differentiation in images of a hemorrhagic glioblastoma multiforme. *Magnetic Resonance Imaging* 13 : 277-290
  - 34) Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta VA (2000) : Regional frontal abnormalities in schizophrenia. A quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry* 48 : 110-119
  - 35) Kelsoe JR Jr, Cadet JL, Pickar D, Weinberger DR (1988) : Quantitative neuroanatomy in schizophrenia. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 45 : 533-541
  - 36) Andreasen NC, Ehrhardt JC, Swayze VW 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S (1990) : Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 47 : 35-44
  - 37) Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Crosssett JH (1986) : Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43 : 136-144
  - 38) Lim KO, Sullivan EV, Zipursky RB, Pfefferbaum A (1996) : Cortical gray matter volume deficits in schizophrenia : a replication. *Schizophr Res* 20 : 157-164
  - 39) Breier A, Buchanan RW, Elkashef A, Munson RC, Kirkpatrick B, Gellad F (1992) : Brain morphology and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 921-926
  - 40) Wible CG, Shenton ME, Hokama H, Kikinis R, Jolesz FA, Metcalf D, McCarley RW (1995) : Prefrontal cortex and schizophrenia : a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 279-288
  - 41) Schlaefter TE, Harris GJ, Tien AY, Peng LW, Lee S, Federman EB, Chase GA, Barta PE, Pearlson GD (1994) : Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151 : 842-848
  - 42) King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL (1991) : The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 158 : 770-775
  - 43) Narr K, Thompson P, Sharma T, Moussai J, Zoumalan C, Rayman J, Toga A (2001) : Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia : gender effects. *Am J Psychiatry* 158 : 244-255

## Frontal Substructural Abnormalities Evaluated by the Parcellation of MRI in Patients with Schizophrenia

Jae-Jin Kim, M.D., Ph.D., Jun Soo Kwon, M.D., Ph.D., Do Hyung Kang, M.D.,  
Tak Youn, M.D., Moon Hee Han, M.D., Ph.D., Kee-Hyun Chang, M.D., Ph.D.

*Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul*

**Objectives :** Although most of the functional and structural neuroimaging studies have reported the association of the that cognitive deficits in patients with schizophrenia with the pathophysiology of the prefrontal cortex, their findings vary considerably. Based on the precise parcellation methods, this study was designed to investigate substructural abnormalities of the prefrontal cortex in patients with schizophrenia.

**Methods :** The subjects consisted of twelve patients with schizophrenia and 12 age- and sex-matched normal volunteers. Magnetic resonance images were obtained in all subjects, and parceled into 8 frontal substructures using the topographic landmarks. The frontal substructural volumes were compared between the two groups, and their correlations with the schizophrenic symptom severity were analysed in the patient group.

**Results :** In the comparison of substructural volumes, most frontal substructures of the patient group tended to be smaller than those of the normal comparison group ; particularly the right supplementary motor area was significantly smaller ( $p < 0.003$ ). Negative symptoms tended to be inversely correlated with the frontal substructural volumes, particularly with the right superior frontal gyral volume ( $\gamma = -0.70, p = 0.01$ ).

**Conclusion :** These findings suggest the possibility of structural defects related to 'hypofrontality' in schizophrenia. These frontal structural defects may be the basis of neurocognitive deficits and neural circuitual dysfunction in schizophrenia.

**KEY WORDS :** Schizophrenia · Hypofrontality · Frontal Substructures · MRI.