

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(3):210-224
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

정신증고위험군의 임상적 특성 및 진단

연세대학교 의과대학 세브란스병원 정신건강의학교실,
연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소 자기, 정동 및 신경과학섹션

안 석 균

Ultra-High Risk for Psychosis : Clinical Characteristics and Diagnosis

Suk Kyoon An, MD, PhD

Department of Psychiatry, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Section of Self, Affect, and Neuroscience, Institute of Behavioral Science in Medicine,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received July 30, 2018
Revised July 31, 2018
Accepted August 10, 2018

Address for correspondence

Suk Kyoon An, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Severance Hospital, Yonsei University
College of Medicine, Section of Self,
Affect, and Neuroscience, Institute of
Behavioral Science in Medicine,
Yonsei University College of Medicine,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu,
Seoul 03722, Korea
Tel +82-2-2228-1585
Fax +82-2-313-0891
E-mail ansk@yuhs.ac

Early detection is a crucial milestone in the prevention and treatment of schizophrenia spectrum psychosis, which might alter the course of schizophrenia. Currently, there are two complementary approaches to characterizing the clinical-high risk state of psychosis : the ultra-high risk (UHR) and basic symptoms criteria. Individuals at UHR have two phase-specific problems : heightened risk for the potential pathology of schizophrenia spectrum psychosis and the symptoms, distress and psychosocial functional impairment, which make them seek help. The clinical characteristics of UHR are similar to those of overt psychotic disorders in terms of psychopathological symptoms dimensions, psychosocial disability, neurocognitive and socio-cognitive impairments, history of trauma and abuse experience, lack of protective factors and dysfunctional metacognitive beliefs, and the comorbidity of psychiatric illness. Regarding the risk, the pretest risk probability of a psychotic disorder in each high-risk clinic is considered an important factor for predicting the power of an early detection strategy. For the distress and psychosocial disability, the strategies of the therapeutic intervention will be a focus of clinical attention. On the follow-up, one of third of the UHR individuals have sufficient positive symptom to fulfil the at-risk criteria. Most of the UHR individuals have suffered from comorbid psychiatric illness at the times of both baseline and follow-up, and there is no improvement of psychosocial functioning. Currently, it is essential to optimize the early detection and intervention strategy according to the referring and recruitment characteristics of each high-risk clinic in Korean practice situations.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(3):210-224

KEY WORDS Schizophrenia · Ultra-high risk for psychosis · Basic symptom · Prodrome.

서 론

조현병을 비롯한 정신병적장애의 조기진단을 통한 예방적 개입은 조현병의 자연경과를 바꿀 수 있을지도 모르는 점에서 정신의학에서 숙원이다. 1960년대 미국의 Meehl¹⁾은 조현병의 발달학적 모델인 조현조건(schizotaxia)-조현형(schizotypy)-조현병 모델을 제시하여 조기진단전략의 이론적 틀을 제공하였다. 이 모델에 따르면 조현병의 유전적 소질을 갖고 태어난 경우 뇌가 조현 조건을 띄게 되고, 자라면서 사회적 학습에 의해 거의 모든 개인에서 조현형을 보이게 되고 여기에 다른 유전적 인자와 스트레스로 인해 조현병 발병의 위험 상태가 된다.^{1,2)} 1980년대에 이 모델에 근거하여 마술

적사고, 지각왜곡, 무쾌감증 등 조현형의 주관적 경험에 대한 자가보고척도가 개발되었다.³⁾ 일반 대학생을 10년 동안 추적한 연구결과, 높은 조현형을 보인 개인 중 21%에서 조현병 스펙트럼 인격장애가 발병하였고,⁴⁾ 약 6%에서 정동 및 비정동 정신병적 장애가 발병하였다.⁵⁾ 정신병적장애의 발병을 예측할 가능성을 보여준 초기의 연구이나, 발병률이 낮고 장기간 추적해야 한다는 점에서 임박한 발병의 예측 전략으로서의 유용성이 낮았다(그림 1).⁵⁾

2000년대에 접어들어 호주를 비롯한 영미에서 DSM에서와 마찬가지로 관찰 가능하고 객관적으로 평가 가능한 정신병리를 기반으로, 명백한 정신병적 증상을 보이기 전에 전기기-유사 증상을 보이는 위험군을 진단 평가하는 전략이 개

발된 후,⁶⁾ 정신증고위험군(ultra-high risk for psychosis)에 대한 연구가 세계적으로 활발히 전개되고 있다. 초기 연구결과 1년 이내에 35~40%가량에서 정신병적장애가 발병하였다.⁷⁾ 반면, 독일에서는 관찰할 수 없지만 주관적이고 미묘하며 임상 역치-아래의 사고, 지각 및 언어 등에서의 이상 경험 즉, 기초증상(basic symptom) 개념⁸⁾에 따라 조현병의 임박한 발병을 예측하는 전략이 개발되었다.⁹⁾ 기초증상군을 대상으로 한 연구결과 2년에 걸쳐 약 35%에서 정신병적장애가 발병하였다(그림 1).¹⁰⁾

이로써, 개인 및 그 가족의 치료 참여와 신뢰 구축이 좀 더 가능해졌고, 필요한 경우 치료적 개입 그리고 연구 참여의 발판이 마련되었다. 또한 사회적 위축, 정신사회적 기능 손상, 주관적 고통(distress) 등의 심각한 문제에 대해 지속과 악화를 제지할 기회, 우울증이나 물질 남용과 같은 공존정신장애를 효과적으로 치료할 기회, 만약 치료가 기저의 생물학적 병태생리 그리고/혹은 정신사회적 인자에 영향을 줄 수 있다면, 정신병적장애의 발병을 지연시키거나 방지할 수 있는 기회, 만약 정신병적장애가 발병한다면, 비교적 빨리 발견하여 치료받지 않은 정신병 기간(duration of untreated psychosis)을 줄일 수 있는 기회, 마지막으로 정신병적장애로의 이환 과정에 대한 신경생물학적, 정신병리학적 그리고 환경적 측면에서의 전향적 연구를 할 수 있는 기회를 얻게 되었다.⁶⁾

국내에서도 조현병 스펙트럼 정신병적장애에 대한 조기진단 연구가 본격적으로 시작된 지¹¹⁾ 10여 년이 지난 현시점에서 고위험군 및 관련 용어의 개념, 고위험군의 단계 특이성, 조기진단 전략, 임상 양상, 진단 그리고 경과에 대해 개괄하고자 한다.

고위험군 및 관련 용어의 개념

‘고위험군(high risk)’은 일정 기준 이상의 위험성을 갖은 개인에서 전향적으로 정신병적장애의 발병 여부를 추적하는 경우의 용어인 반면, ‘전구기(prodrome)’란 명백한 정신병적장애가 발병한 개인에서 후향적으로 정보를 얻은 후 특정 시기를 일컫는 경우에 사용하는 용어이다. 임상적고위험군(clinical-high risk for psychosis)은 전구기-유사 증상(정신증고위험군) 혹은 기초증상(기초증상군) 등 임상 증상에 기반하여 정의되는 반면,¹²⁾ 유전적고위험군(genetic-high risk for psychosis)은 정신병적장애의 가족력에 따라 정의되는 용어이다. ‘고위험(ultra-high risk)’은 유전적 고위험군에서는 조현병 스펙트럼 정신병적장애의 평생유병률이 일차 가족 내 한 명이 있을 경우 8~12%에 불과한데 비해 발병률이 1년 이내 35~40%에 이르는⁷⁾ 초고위험(ultra-high risk) 상태이기에

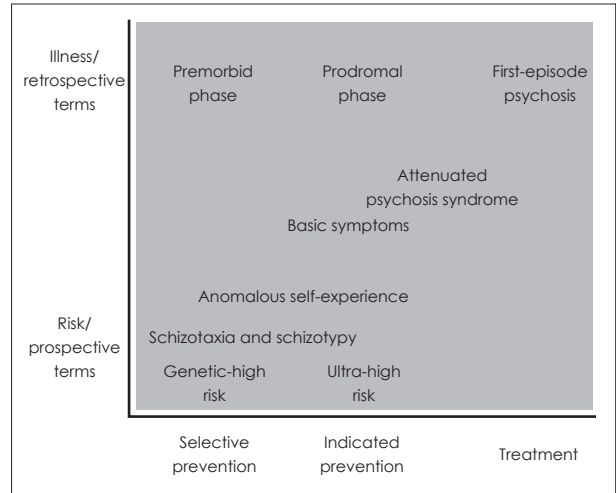


Fig. 1. Conceptual terms of early detection strategies in schizophrenia spectrum psychosis.

사용되는 용어이다(그림 1).

임상적고위험군의 단계-특이성

임상적고위험군에는 두 가지 단계-특이성(phase-specificity)이 있다.¹³⁾ 즉, 도움-요청을 하계한 증상, 고통 및 정신사회적 기능 손상 문제가 있다는 점과 본인 혹은 그 가족이 도움-요청을 하였는지 여부와 무관하게 더 큰 병리 즉, 정신병적장애가 발병할 가능성이 있다는 점이다. 전자에 대해서는 치료적 관점 즉, 전구기-유사 증상의 관해 및 지속 여부에 대해 초점이 주어진다. 이 점에서 미국정신과학회의 진단 및 통계 편람-5(DSM-5)¹⁴⁾에 약화된 정신병증후군(attenuated psychosis syndrome)이 포함되었다. 후자에 대해서는 예방적 관점 즉, 정신병적장애의 발병 예측과 지연 혹은 방지에 초점이 모이게 된다. 검사결과 특정 질병의 역치-아래 증상을 보이는 고위험군에 대한 개입이므로 권장형 예방(indicated prevention)에 해당한다(그림 1).¹⁵⁾

조기진단 전략

조기진단 전략 개발의 고려점

유전적 고위험군이나 일반인을 대상으로 한 조현형 전략이 넘어서지 못한 걸림돌로 높은 거짓양성률(false positive rate)과 장기간 추적이 필요하다는 점이 있다. 따라서 거짓양성률을 낮추고 짧은 기간 추적하는 전략을 위해 다중관문선별(multiple gate screen)과 근접 추적(close-in followup) 전략 개념이 제시되었다.^{6,16)} 다중관문선별은 서로 다른 선별검사를 순차적으로 수회 실시함으로써 위험도의 수준을 점점

농도 짙게 하여 고위험군으로 선택하는 개념이다. 근접 추적은 정신병적장애가 흔히 발생하는 나이에 근접하여 추적을 시작함으로써 추적 기간을 줄이는 개념이다. 한편 고위험군 식별/진단의 정확도(accuracy)를 높이기 위해 행동 문제의 임상 징후가 선택 기준의 하나로 제시되었다. 이는 증상이 분명히 있는, 도움-요청을 한 청년에 초점을 둘 수 있어 좀 더 임상적인 상황이 된다. 예측률을 높이고 또한 도움-요청을 한 개인에 대한 정신과적 개입이 정당화되기 위해서는 시기가 매우 중요하다. 가능한 '초기 증례(incipient case)'이어야 한다. 결국 고위험군에서 정신병적장애 이환율은 첫째, 고위험군 식별/진단받기 전까지의 요소 즉, 고위험군 식별을 받고자 선별된 개인들 중에서 정신병적장애가 발생할 개인의 비율이 얼마나 높은지(pre-test probability)¹⁷⁾ 그리고 둘째로 고위험군 식별/진단 도구의 민감도, 특이도 등의 요소에 의해 결정된다.^{6,17)}

고위험군은 거짓양성과 거짓 거짓양성(false false positive)을 구분할 수 없는 또 다른 걸림돌을 안고 있다.⁶⁾ 정신증고위험군은 이론적으로 참 양성(true positive), 거짓양성(false positive) 그리고 거짓 거짓양성(false false positive)으로 나눌 수 있다. 첫째, 정신병적장애에 대한 취약성을 갖고 있고, 진단평가 결과 고위험군에 해당하고, 그리고 추적 기간 동안 정신병적장애로 이환 되는 경우(참 양성) ; 둘째, 정신병적장애에 대한 취약성은 없고 정신장애에 대한 비특이적 취약성이 있어 진단평가 결과 고위험군에 해당하나, 추적 기간 동안 정신병적장애가 발병하지 않는 경우(거짓양성) ; 마지막으로 정신병적장애에 대한 취약성을 갖고 있고, 진단평가 결과 고위험군에 해당하나, 회복 탄력성을 갖고 있거나 치료적 개입을 받아서 추적 기간 동안 정신병적장애로 이환 되지 않는 경우(거짓 거짓양성)로 나눌 수 있다.¹⁸⁾ 비임상정상군 혹은 도움-요청을하지 않은 경우를 대상으로 할 경우 역시 거짓양성으로 식별될 가능성이 증가하게 된다.¹⁹⁾ 정신병리학 입장에서 거짓양성과 거짓 거짓양성을 구분할 수 있는 방법이 없기에 정신병적장애로의 이환을 정확히 예측할 수 없다. 향후에는 생물학적 생체표지자를 이용한 전략이 고위험군의 진단에 추가로 필요한 상태이다.

임상적고위험군 진단 전략개발 현황

현재 임상적고위험군 진단에는 상호보완적인 정신증고위험군과 기초증상군 전략이 가장 많이 적용되고 있다.¹²⁾ 정신증고위험군은 기술정신병리학에 따라 개인의 관찰 가능하고 객관적인 양성증상의 심각도와 빈도 및 기간으로 정의된다.^{6,7,13)} 심각도 측면에서 정신병적 역치-아래의 양성증상을 보이는 경우인 약한양성증상 증후군(attenuated positive

symptoms syndrome, 이하 APSS), 심각도 측면에서 정신병적 증상의 역치는 넘어섰으나, 빈도 및 기간의 측면에서 정신병적장애의 역치-아래인 단기간헐성정신병 증후군(brief intermittent psychotic syndrome, 이하 BIPS), 그리고 조현병 스펙트럼장애의 유전적 위험과 최근의 기능저하가 병존하는 유전적위험 및 기능저하 증후군(genetic risk and deterioration syndrome, 이하 GRDS)으로 나눈다. 한 개인은 이 중 하나 혹은 다수에 모두 속할 수 있다.

기초증상군은 조현병 환자의 주관적 경험에 대한 현상학적 정신병리학에 기반하는 기초증상 개념⁸⁾에서 개발된 전략이다.⁹⁾ 기초증상은 욕동, 스트레스 내인성, 정동, 사고, 언어, 지각 및 운동 등의 영역에서 미묘한 임상-역치 아래의 자기-경험이상으로,⁸⁾ 객관과 관찰 기능에 초점을 두는 기술정신병리학에 기반한 약한양성증상 증후군과는 현상학적으로 분명히 다르다.²⁰⁾ 첫 번째 정신병적 삽화 이전부터 존재하며, 삽화 사이에도 그리고 삽화 이후에도 존재하며, 삽화 기간 동안에도 존재한다. 정신병적장애 발병의 기저 신경생물학적 이상을 가장 극각적으로 반영하는 심리적 표현으로 개념화되었다. 이런 의미에서 '기초증상'이라 한다. 현상학적 정신병리인 기초증상은 기술적 정신병리인 양성 및 음성증상과는 외부에서 관찰할 수 없다는 점에서 다르며, 이 자기-경험에 대한 인식(insight)이 온전하여 자가 보고가 가능하다는 점에서도 다르다. 기초증상은 자신의 평소 모습과는 다른 변화된 경험으로 소아/청소년/성인이 정상적인 자신의 모습이 라 여기는 정상적, 비병리적 정신상태 변화와도 다르다. 이 점에서 유전적고위험군이 자신의 특질(trait)로 여기는 미묘한 이상과 구분이 된다.²⁰⁾

따라서 기초증상은 이상한 주관적 경험에 대한 심리학적

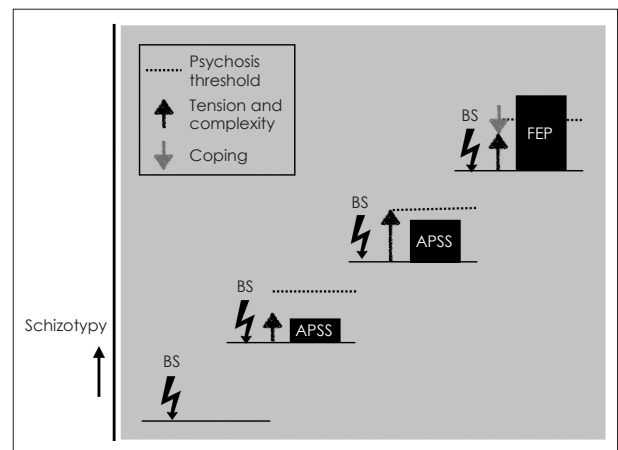


Fig. 2. Model of the hypothetical relationship and interactions of the schizotypy, BS, APSS, and overt FEP (according to Klosterkötter²¹⁾ and Debbané et al.²²⁾. BS : Basic symptom, APSS : Attenuated positive symptom syndrome, FEP : First-episode schizophrenia spectrum psychosis.

측면과 생물학적 측면 양쪽을 매개하는 병인 과정을 조현병을 가진 개인의 언어로 추론할 수 있는 개념이다. 현재는 뇌의 기질적 결핍에 대한 개인의 즉각적이고 일차적인 반응인 비특이적인 기초증상(단계 1)에서부터 다소 특이적인 기초증상(단계 2) 그리고 조현병 특이적 일급증상(단계 3)으로 전개 악화되어 조현병이 발병한다고 본다.^{20,21)} 이 과정에는 기질성 결핍과 이에 대한 일차적 이상경험(단계 1), 외부화 귀인을 통한 이상경험에 대한 적응 과정(단계 2), 그리고 경험의 내용을 완고하게 설명함으로써 복잡성 및 정동적 긴장을 환원하는 대처 반응 과정이 있다(단계 3)(그림 2).²¹⁾ 정신병적장애 발병 예측력을 보이는 인지-지각적 기초증상을 기준으로 기초증상군을 진단한다.²⁰⁾

상호보완적인 두 가지 접근을 통합해서 살펴보면, 기초증상군과 정신증고위험군의 유전적위험 및 기능저하 증후군이 시기적으로 좀 더 앞서고 있고, 정신증고위험군의 약한양성 증상 증후군, 이어 단기간헐성정신병 증후군을 거쳐 명백한 정신병적장애로 이환되는 과정을 밟을 것으로 개념화하고 있다. 물론 모든 개인이 이 과정을 순차적으로 밟지는 않는다. 예를 들어 약한양성증상 증후군에서 곧바로 명백한 첫발병 정신병적장애로 이환 되는 경우도 가능하다고 본다(그림 3).²³⁾

최근에 고위험군 연구의 한 흐름으로 이상자기경험(anomalous self-experience) 개념이 대두되고 있다. 자기-장애(self-disorder, ipseity-disturbance)라고도 불리는데, 이는 현상학적 정신병리학의 입장에서 과반사와 성찰과다(hyperreflexivity/hyperreflexivity), 자기-존재감 감소(diminished self-presence), 지각적/개념적 파악 상실(loss of perceptual/conceptual grip)을 조현병 스펙트럼 정신병적장애의 핵심적이고 필수적인 특질(trait)로 제시한다.²⁴⁾ 평가도구(examination of anomalous self-experience)가 개발되어 있다.²⁵⁾ 장기적 특질로 여겨지기에 임박한 정신병적장애 발병의 예측에 가까운 기간 내에 유용하게 적용할 수 있을지는 모르지만, 고위험군 연구를 포함하여 정신병리학 연구의 한 가지 대안으로 고려할 수 있다(그림 1).²⁶⁾

정신증고위험군에서의 정신병적장애 발병률 저하와 그 대책

초기 연구 결과 임상적고위험군 진단 전략이 비교적 짧은 2~4년 이내에 30%를 넘는 정신병적장애의 발병률을 보고 하였으나,^{7,10,27)} 주요 거점에서 임상연구 기간이 흘러가면서 정신병적장애로의 이환율이 감소하고 있다.^{18,28)} 감소되는 가장 큰 이유는 아마도 등록 과정에서 적극적인 유인이 정착하면서 다중 관문 선별과정이나 의뢰를 통한 여과 과정²⁹⁾이 느슨해져서 결국 고위험군 식별을 받고자 선별된 개인들 중에서 정신병적장애가 발생할 개인의 비율(pre-test probability)이 낮아졌기 때문일 수 있다.¹⁷⁾ 이는 등록 과정과 표본화(sampling) 과정이 일관되어 검사 전 위험도 농축(pretest risk enrichment)이 잘 유지되는 영국그룹에서 체계가 정착된 이후에는 최근까지도 정신병적장애 이환율이 감소하지 않고 유지되고 있다는 점에서 지지된다.³⁰⁾ 따라서 검사 전 위험도 농축을 조절하는 인자를 찾고 이를 일관되게 유지하는 것이 필수적이다.^{30,31)}

대안으로 임상적고위험군 진단 과정을 강화해서 검사 후 위험도 농축을 증가시키던지 혹은 검사 후 위험도를 계층화하는 전략(risk stratification strategy)을 강구할 수 있다. 검사 후 위험도 농축 전략의 예로 정신증고위험군 진단 기준과 기초증상군 진단 기준³²⁾ 혹은 이상자기경험¹⁷⁾ 모두를 만족하는 경우에만 임상적고위험군으로 진단하는 전략을 들 수 있다. 위험도 계층화 전략의 예로 먼저 1단계로 정신증고위험군 진단기준과 기초증상군 진단기준 중 하나를 충족하면 임상적고위험군으로 진단하고, 2단계로 이 둘의 몇몇 기준을 합하여 이환예후지표를 만들어서 이 지표에 따라 4군으로 나누어서 각 군별 이환 위험도를 계층화하는 전략을 들 수 있다.³³⁾ 이 전략의 장점은 기존의 임상적고위험군은 어쨌든 위험도를 갖고 있는 개인이니 이들의 이환예후지표가 높건 낮건 일정한 수준의 개입을 제공하면서 관리하고 이환예후지표가 높은 군은 좀 더 강화된 개입을 제공하는 전략을 강구할 수 있다는 점이다. 또한 이환예후지표가 동일한 군 내에서 몇몇 특정의 정신과적 개입을 시도하여 그 효과를 비

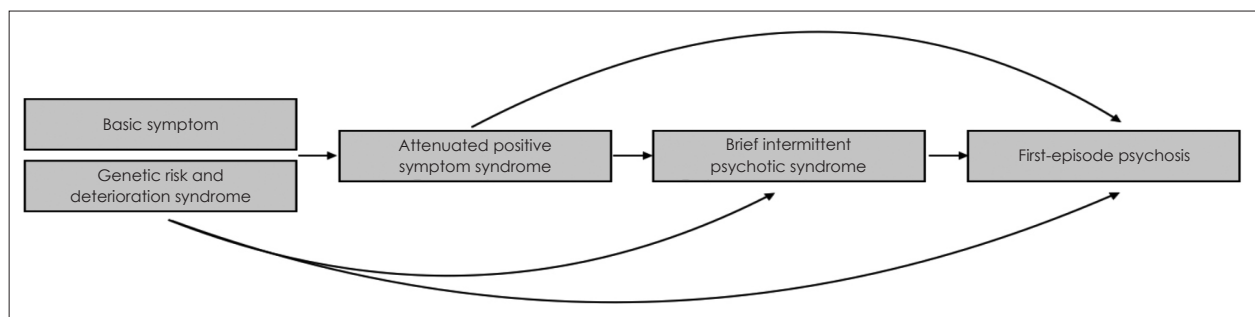


Fig. 3. Hypothetical early course of the schizophrenia spectrum psychosis (according to Schultze-Lutter and Schimmelmann²³⁾).

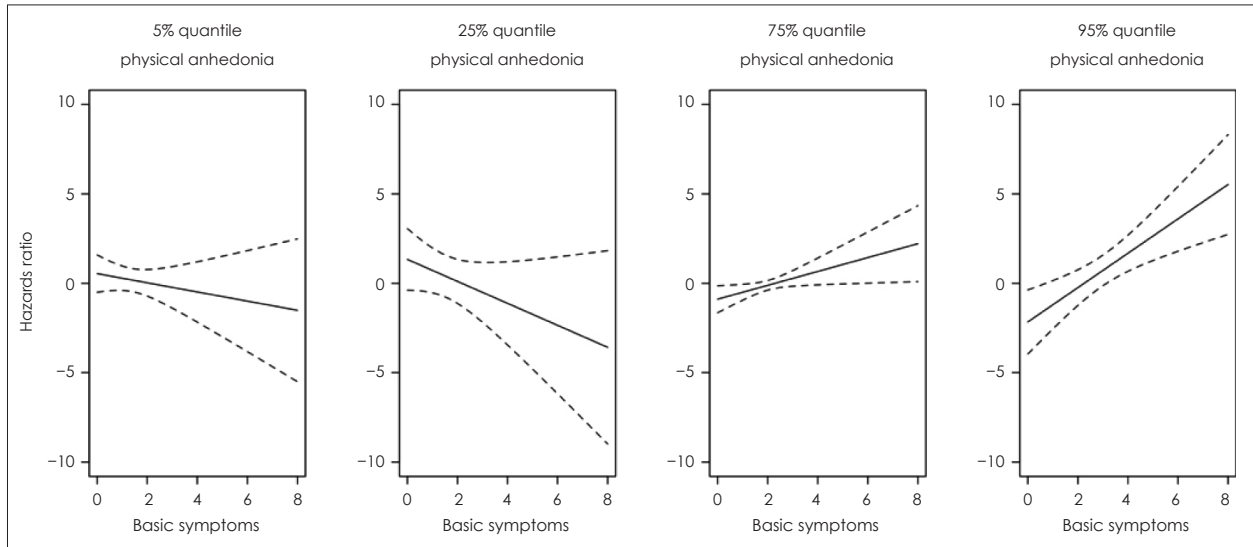


Fig. 4. Hazard plots for basic symptoms based on the levels of physical anhedonia in individuals (n=77) at the ultra-high risk for psychosis at the Clinic FORYOU of the GRAPE project (according to Bang et al.³⁴⁾).

교 검증하는 전략도 가능할 것이다. 한편 정신증고위험군에서 조현형과 기초증상의 상호작용이 정신병적장애 이환에 유의한 영향을 미칠 수 있다 보고되었다(그림 4).³⁴⁾ 병전 취약성인자인 조현형과 초기 임상적고위험군의 지표인 기초증상기준 및 후기의 지표인 정신증고위험군 기준을 모두 이용하여 위험도 농축 강화 전략 혹은 위험도 계층화 전략 개발 역시 시도될 수 있을 것이다.

정신증고위험군의 임상 양상

정신증고위험군은 조현병보다 임상적으로 좀 더 상호이질적이다.^{35,36)} 정신병적장애 이환을 뿐만 아니라 스스로 도움을 요청한 혹은 전문가가 평가한 임상 양상은 매우 다양하다. 정신병리, 정신사회적 기능, 신경인지손상, 사회인지 결핍과 편향, 역기능적 메타인지신념(dysfunctional metacognitive belief) 및 보호인자 결핍, 외상 및 스트레스 경험, 자살 및 자해, 공존정신장애, 공존신체질환 및 생활양식 그리고 주관적 도움-요청 이유 등 임상 양상에 대해 살펴보겠다.

정신병리

정신증고위험군의 정신병리 중 양성증상은 1) 대체로 약한 정신병적 증상(attenuated psychotic symptoms) 혹은 2) 분명한 망상, 환각, 형식적 사고 장애 등이 있을 수 있으나, 일시적이고 간헐적으로만 나타나는 경우이다.^{7,12)} 약한 정신병적 증상은 1) 인지에 의해 즉각적으로 정정되지 않는 수준의 관계 사고(idea of reference ; 아래 기초증상에 기반한 진단 참조) 등 확신하지 않는 수준의 일상적이지 않은 사고 내

용 혹은 망상적 아이디어, 2) 병식이 남아 있는 지각적 이상 혹은 환각, 3) 여전히 이해할 수 있고 면담의 구조화에 반응하는 와해된 의사소통 혹은 언어이다. 정신증고위험군은 양성 증상만을 바탕으로 하여 진단되지만, 정신병리는 조현병 스펙트럼 정신병적장애에서와 마찬가지로 음성증상, 우울증상, 불안증상, 인지증상 등 다양한 영역에서 나타난다. 정신병리차원(dimension)은 예를 들어 양성증상 요인, 음성증상 요인, 인지/와해 요인, 불안/우울 요인, 적개심 요인 등 조현병에서처럼 4~5개로 나뉜다.³⁷⁾

특이한 점은 객관적 정신병리는 우울이나 불안 등 정동증상³⁸⁾을 제외하고는 첫발병 정신병적장애군에서 더 심각하나, 주관적 정신적 고통의 경우 정신증고위험군에서 더 크다.³⁹⁾ 그 이유는 우선 대부분의 연구에서 첫발병 정신병적장애군의 경우 치료 시작 후 일정 기간이 경과되어 급성기 이후 연구에 참여하여 기저 평가가 이루어지는 반면, 정신증고위험군의 경우 대부분 도움을 요청한 시점에서 연구에 참여하여 기저 평가가 이루어지기 때문일 것이다.³⁹⁾ 둘째로는 정신증고위험군에서 우울과 불안 등의 정동증상이 동반되는 경우가 흔한데,³⁸⁾ 정동조절장애가 정신 병리에 대한 부담감을 증가시켜 객관적인 수준과 달리 주관적 평가 혹은 그로 인한 고통의 평가에서는 심각도를 더 크게 보고할 수 있다. 셋째로는 기초증상 개념에 따르면 전기기를 지나 정신병적 수준으로 악화 고정되면서 복잡성과 정동적 긴장이 오히려 감소된다고 관찰되는데,²¹⁾ 정신증고위험군에서는 망상과 환각과 같은 정신병적 증상은 아직은 고정되지 않은 역치-아래의 약화된 상태이나, 주변 및 스스로에 대한 지각의 혼돈, 불안 및 이로 인한 고통은 오히려 최고조에 달하는 상태이기 때

문일 수 있다.

정신사회적 기능 손상

기저 시점에서 사회적 기능과 역할 기능 등의 정신사회적 기능은 이미 손상되어 있다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 정신사회적 기능 손상의 정도는 양성증상보다 음성증상^{41,42)} 혹은 우울증상⁴³⁾ 그리고 신경인지손상⁴⁴⁾과 밀접히 연관된다. 질적 연구결과 정신사회적 기능 손상은 정신병리, 부정적 인생 경험, 인지 결핍 뿐만 아니라, 병명 자체보다는 증상에 대한 걱정^{에 몰두하고}(self-stigmatizing attitude) 자기-초점적 주의가 증가하고 불안이나 당황(embarrassment)에 대한 두려움의 반복적인 반추(rumination, 아래 역기능적 메타인지신념 및 보호인자 결핍 참조)로 기인한다고 보고된다.⁴⁵⁾

병전 상태에 대한 후향적 보고 결과 정신증고위험군 이전에도 이미 전반적으로 정신사회적 기능이 저하되어 있다.⁴⁶⁾ 사회적 기능은 후기 청소년 및 성인기 동안, 학문적 기능은 소아기와 초기 청소년기 동안에 저하된다.

전향적 추적연구에 대한 메타분석 결과 현재의 통상적인 치료적 개입으로 정신사회적 기능 손상은 호전되지 않는다.⁴⁴⁾ 정신병적장애로 발병하지 않은 경우, 6년이 지난 후에도 약 절반에서 기능 손상이 지속된다고 보고된다.⁴⁷⁾ 이는 정신증고위험군에서 정신병적장애로의 이환 뿐만 아니라 정신사회적 기능 손상 역시 독자적인 임상적 관심의 대상이 된다는 것을 의미한다. 추적 시점에서의 정신사회적 기능 손상의 예측 인자는 기저 진단평가 당시의 음성증상, 와해증상, 신경인지손상, 정신사회적 기능 수준이고 양성증상과는 무관하다.⁴⁴⁾

신경인지손상

신경인지손상의 특성

기저 시점에서 메타분석⁴⁸⁾ 및 종설⁴⁹⁾에서 이미 신경인지기능은 손상되어 있다 보고된다. 손상 양상은 거의 모든 신경인지 영역에서 나타난다.⁴⁸⁾ 손상 정도는 첫발병 조현병 스펙트럼 정신병적장애군에 비해서는 덜 심한 편이다.^{48,49)} 정상대조군에 비해 주의/경계심(vigilance), 언어적 학습, 시각적 학습, 처리속도 영역은 손상되어 있으며(Hedges $g=-0.17\sim-0.42$),⁴⁸⁾ 작업기억,⁴⁸⁾ 추리(reasoning)/문제해결영역은 유의하지 않았지만 경향성 수준에서 저하되어 있다.^{48,50)} 첫발병 정신병적장애군에 비해 주의/경계심, 언어적 학습, 처리속도 영역과 작업기억 영역은 덜 심하게 손상되어 있고(Hedges $g=0.29\sim0.40$), 추리/문제해결영역은 차이가 없다.⁴⁸⁾

정상대조군과 첫발병 정신병적장애군사이 중간 정도의

손상을 보이는 것은 정신증고위험군에서 정신병적장애로 넘어가면서 신경인지손상이 더 진행된 결과일 수도 있지만, 그것보다는 거짓양성군이 포함되어 있어 희석된 결과일 가능성이 더 높다. 우선, 기저 시점에서의 신경인지기능을 정신병적장애로 이환된 정신증고위험군과 이환되지 않은 정신증고위험군을 비교한 결과, 이환군은 미이환군에 비해 주의 및 경계심, 언어적 학습, 시각적 학습 영역에서 더 큰 손상을 보였다(Hedges $g=-0.24\sim-0.54$).⁴⁸⁾ 그리고 최근에 도움-요청을 하였으나, 정신증고위험군으로 진단되지 않은 집단(도움-요청군)을 포함한 연구결과,⁵⁰⁾ 미이환 정신증고위험군은 정상대조군에 비해 전반적 신경인지기능은 0.4 표준편차 정도 저하되어 있어 도움-요청군과 비슷한 수준이었다. 반면, 정신병적장애로 이환된 정신증고위험군은 첫발병 정신병적장애군과 마찬가지로 정상대조군에 비해 1 표준편차 수준으로 손상되어 있었다. 더욱 중요하게는 신경인지기능을 추적한 연구를 메타분석한 결과 정신증고위험군^{48,51)}과 첫발병 정신병적장애군⁵¹⁾ 모두에서 신경인지기능 검사 수행이 더 저조해지지 않았다. 특히, 정신병적장애로 이환군에서도 추적한 신경인지기능이 정상대조군에 비해 저하되어 있었지만, 그 효과 크기가 기저 시점에 비해 확대되지 않았다.⁴⁸⁾ 따라서 조현병 스펙트럼 정신병적장애에서 신경인지손상은 이미 전주기 단계에서부터 나타나고 이것이 명백한 정신병적장애로 이환되면서 악화되기보다는 일정한 손상 수준을 유지하는 것으로 보이며, 이는 신경변성모델보다는 신경발달가설^{52,53)}에 좀 더 부합한다.

신경인지손상의 정신병적장애 발병 예측

메타분석 결과 정신병적장애로 이환군에서 미이환군에 비해 기저 시점에 주의 및 경계심, 언어적 학습, 시각적 학습 영역에서 더 큰 손상이 관찰된다.⁴⁸⁾ 정신병적장애 예측모델 연구결과 이환 예측력을 보이는 영역은 작업기억력,⁵⁴⁾ 실행기능,⁵⁵⁾ 언어적 학습,^{50,56)} 시각적 학습,⁵⁷⁾ 처리 속도⁵⁸⁾ 등이 제시되었으나, 아직 일관된 소견을 보이지 않는다.

이환 예측력을 보이는 신경인지영역이 일관되지 않은데 가능한 설명 중 하나는 연구마다 참여한 정신증고위험군 개인의 특성이 다른 데서 기인하는 것이다. 저자는 그중에서도 나이를 고려해 볼 수 있다고 생각한다. 발병이 흔한 이 시기는 신경 발달이 아직 완성 안된 시기로 대뇌 뒤쪽에서 앞으로 신경가지치기(neural pruning)가 어느 수준 혹은 어느 부위까지 진행된 정신증고위험군이 주로 포함된 연구인지에 따라 결과가 다를 수 있다고 생각한다. 예를 들어 전두엽까지 아직 신경가지치기가 완성되지 않은 나이의 정신증고위험군을 대상으로 연구를 한다면, 기저 시점에서 고위 전두

업 기능은 정상대조군에 비해 큰 효과 크기의 유의한 차이도 없을 것이며 또한 추적 결과 정신병적장애 이환 여부에 따른 유의한 차이도 없고 예측력도 없을 것이다. 그렇다고 해서 고위 전두엽 기능이 거저양성군과 차별적이지 않다고 결론내릴 수 없다. 단지 아직 개인별로 잠재된 고위 전두엽 기능의 차이가 드러나지 않는 나이일 뿐이기 때문이다. 이는 나이별로 집단을 나누어서 혹은 대뇌 부위별 피질 두께 등의 지표를 고려하여 발병예측모델 분석을 하여 검증해 볼 수 있을 것이다.

사회인지 결핍과 편향

사회인지는 신경인지와 달리 불투명해 보이는 다른 사람의 마음 상태를 추론하는 인지기능이다. 여기에는 인생 경험을 기억하고, 이 기억을 추상적으로 사고하여 사회적인 상황에서의 어떤 원리와 같은 것을 이론화하고 다시 이를 현실 상황에 그때마다 적절히 적용할 수 있는 능력(theory theory), 자신 입장을 잠시 유보하고 상대의 입장에 서서 다른 사람의 마음 상태를 모의해 보고 다시 자신의 입장으로 돌아와서 다른 사람의 마음 상태가 어떻게 되는 과정(high-level simulation), 거울 뉴런처럼 비교적 직접적, 자동적으로 상대의 단순한 의도를 알아채는 과정(low-level simulation) 등이 필요하다. 영역으로는 마음이론(theory of mind), 사회지각(social perception), 귀인편향(attribution bias), 정서처리(emotional processing)로 나눌 수 있다.⁵⁹⁾ 마음이론은 자신이나 다른 사람의 정신 상태를 표상하고 자신과 다른 상대가 갖고 있는 믿음, 소망, 의도 등을 이해하는 능력이며, 사회지각은 전형적 사회적 상황에서의 표현 행동에 부응하는 능력 혹은 상대의 마음 상태를 이해하고 예측하는 것을 넘어서 사회적 판단을 하는 능력이며, 귀인편향은 자신과 타인의 행동, 사회적 사건 및 상호작용의 원인을 확인하려 시도하거나 평가할 때 잘못된 해석의 인지적 편향을 의미한다. 정서처리는 얼굴, 신체 및 언어적 표현의 특이 양상을 이용하여 자신 혹은 다른 사람의 정서 상태를 지각하고 인식하는 능력이다.⁵⁹⁾

기저 시점에서 메타분석한 결과^{48,60)} 신경인지손상 수준보다 적지 않은 정도로 손상(Hedges $g=-0.48$ vs. -0.3460 , Hedges $g=-0.43$ vs. $-0.17\sim-0.42^{48)}$ 을 보인다. 영역별로 보면 마음이론(Hedges $g=-0.43$), 사회지각(Hedges $g=-0.38$), 귀인편향(Hedges $g=-0.71$), 정서처리(Hedges $g=-0.45$)로 다소 차별적 양상을 보인다.⁶⁰⁾

정신병적장애 이환군과 비이환군을 비교한 결과 영역별로 차별적인 양상을 보인다. 이환군은 마음이론영역에서 비이환군 보다 더 큰 손상을 보인다(Hedges $g=-0.63$ vs. -0.37). 반면, 귀인편향의 경우 비이환군은 이환군에 비해 외부귀인

(Hedges $g=-0.17$ vs. 0.02)과 개인화 귀인(Hedges $g=-0.31$ vs. 0.22)이 더 적다. 또한 첫발병 정신병적장애군의 경우 귀인편향이 없거나 정도 수준이었다.⁶⁰⁾

따라서 마음이론은 조현병 스펙트럼 정신병적장애의 특질적 결핍으로 보이나, 귀인편향의 경우 조현병 스펙트럼 정신병적장애의 특질적 요소라기보다는 우울증 등 다른 공존정신장애의 영향에 따른 혼란일 수 있다.⁶⁰⁾ 그러나 마음이론을 언어성과 시각성으로 나누어 본 메타분석 결과⁶¹⁾ 언어성에서만 중등도의 손상을 보이고 시각성에서는 손상이 없었다는 점을 보면 마음이론 결핍이 신경인지 손상으로부터 독립적인 일차적 결핍인지 여부에 대해서는 확신할 수 없다.

사회인지 결핍과 편향은 정신증고위험군에서 편집증,⁶²⁾ 사회적 기능,^{63,64)} 사회기술⁶³⁾의 기저기능으로 생각되기에 치료에의 함의가 크다. 현재로서는 사회인지가 전반적으로 그리고 영역별로 신경인지, 조현형, 이상자기경험과 밀접히 연관되어 있기에⁶⁵⁻⁶⁷⁾ 먼저 이들 사이의 관계에 대한 더 깊은 통찰이 필요하고,⁶⁷⁾ 또한 서로 독립적인 일차적 영향을 살펴볼 수 있도록 이상자기경험, 신경인지, 사회인지, 이상메타인지 등을 추출할 수 있는 추후의 연구가 필요하다.

역기능적 메타인지신념 및 보호 인자 결핍

자기-조절 실행 기능(self-regulatory executive function)의 이상은 자기-초점적 주의의 증가, 인지기능의 효율성 감소, 반복적 반추 등 인지적 주의력 증후군을 유발하여 역기능적 메타인지신념에 부합하지 않는 정보를 처리하는데 필요한 자원을 고갈시키고, 유사한 역기능적 메타인지신념을 점화시키며, 개인으로 하여금 신념에 일치하는 내외부의 정보에 좀 더 민감하게 한다.⁶⁸⁾ 메타분석 결과 정신증고위험군은 정상군 혹은 도움-요청군에 비해 역기능적 메타인지신념(예, 스스로의 생각을 위협하고 조절할 수 없는 것으로 바라보고 또한 자신의 기억력이나 주의력을 확신하지 못함 또한 스스로의 생각을 더 의식하고 모니터함)이 증가되어 있고, 이는 정신병적장애군에 비교할만한 정도의 수준이다.⁶⁸⁾ 편집증과도 밀접히 관련되어 있을 것으로 보인다(“의심은 나를 지키는 좋은 수단이다.”),⁶⁹⁾ 현재 특이 정신병리와외의 상관성에 대해서는 일관된 소견이 없다.

왜곡된 자기 개념(self-concept)과 타인-개념(other-concept)은 편집증과 관련된다. 편집증은 자신이 타인으로부터 위해를 받을 만하다(deservedness)는 ‘못난 나 편집증(bad me paranoia)’과 위해를 받을 만하지 않다는 ‘억울한 나 편집증(poor me paranoia)’으로 나눌 수 있다. 전구기에는 ‘못난 나 편집증’을 보이다가 급성기 정신병적 증상이 나타나면서 ‘억울한 나 편집증’으로 이환 된다.⁷⁰⁾ 정신증고위험군은 자신

과 타인 모두에 대해 부정적 신념은 더 크고, 긍정적 신념은 더 적다. 이는 우울, 음성증상 및 편집증과 상관성을 보인다.⁷¹⁾ 정신증고위험군에서 취약한 자기-개념은 위협 민감 편향 등 귀인편향과 관련된다.⁶⁷⁾

성급한 예단 편향(jumping-to-conclusion bias)은 피해망상 유지의 주요 인자이다. 정신병적장애군은 자신의 인지에 대한 조절 능력이 손상되어 있다. 이로 인해 주어진 정보를 평가하고 가중치를 두는 능력, 지각에 기초한 적절한 반응의 선택, 인지적 결함에 대한 대처, 정신상태 재건 등의 어려움이 있다. 그 예로 확률적 추리 과제에서 결정을 서두르는 성급한 예단 편향을 들 수 있다. 정신증고위험군은 정상대조군 뿐만 아니라 기초증상군 보다도 성급히 예단하는 편향성이 증가되어 있다.⁷²⁾ 기초증상군이 정신증고위험군에 비해 선행한다는 점에서 보면, 성급한 예단 편향은 특질(trait)이라기보다는 상태(state)로 보인다.⁷²⁾ 기초증상 개념에 따라 이해하면,²¹⁾ 전구기에서 정신병적 상태로 악화되어 가면서 외부화, 견고화 과정에서 발생하는 인지적 적응의 한 양상일 수도 있다.

스트레스에 대한 대처 전략의 경우 도움 요청, 문제해결과 같은 적응적 대처보다는 긴장 완화와 같은 부적응적 대처를 더 많이 사용한다.^{73,74)} 이는 음성증상 및 정신사회적 기능 손상과 관련되어 있다. 부적응적 대처전략은 스트레스에 대한 인지적 평가 즉, 위협 민감 귀인편향, 사회적 지지에 대한 지각의 감소, 자기 효능감 저하 등과 관련되어 있었다.⁷³⁾ 따라서 정신증고위험군에서 부적응적 대처전략을 개선하기 위해서는 스트레스에 대한 인지적 평가에 대한 개입과 더불어 시행될 필요성이 시사된다.

외상 및 스트레스 경험

소아기 외상은 만 17세 이전에 심리적, 신체적, 정서적 혹은 성적 학대(abuse) 및 정서적 방임(neglect)으로 정의된다. 최근의 생활사건스트레스는 최근 1개월 동안 개인 상황에 상당한 변화를 야기하고 위협이 되는 사건으로 이사, 실직 및 취업, 가족의 죽음 등을 예로 들 수 있다. 정신증고위험군에서 소아기 외상 경험은 약 86.8%로 정상대조군(42.7~60%)에 비해 높다(Hedges $g=1.09$). 반면, 최근의 생활사건스트레스는 더 적다(Hedges $g=-0.53$).⁷⁵⁾

소아기 외상은 자기, 다른 사람 및 세상에 대해 부정적 스키마에 이르게 되어 임상 역치-아래의 정신병적 증상에 이르게 될 수 있다.⁷⁶⁾ 생물학적으로 보면, 외상 경험이 스트레스 조절 체계인 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis, 이하 HPA axis)에 영향을 미쳐 과활성 상태가 되고, HPA 축의 과활성은 피질하 도파민 활성을 증가시켜서 정신병적 증상이 발생할 가능성이 증가된다.^{77,78)}

소아기 외상에 반복해서 노출되는 경우 전전두엽, 해마 및 편도의 구조적, 기능적 이상이 유발되고⁷⁹⁾ 이것이 수년 동안 상대적으로 잠재되어 있다가 청년 혹은 초기 성인기에 증상이 발현될 수 있을 것이다. 이 점에서 신경발달가설^{52,53)}을 지지한다.

최근의 생활사건스트레스는 오히려 적었고, 정신병적장애로의 이환과는 무관하였다. 이는 정신과적 증상에 대한 대처로 사회적 고립을 선택하기 때문일 수 있다. 생활사건스트레스는 실제로 드물게 일어나는 일이기보다 더 자주 일어나며 현재의 역할과 책임에 주는 영향이 덜할 것으로 생각되는 성가신 일(hassles) 즉, 열쇠를 못 찾거나 버스 시간을 놓치거나 날씨가 안 좋거나 등을 최근의 스트레스 지표로 측정하는 것이 필요할 수도 있다. 성가신 일 역시 생활사건스트레스처럼 부정적일 뿐만 아니라 긍정적인 일일 수도 있다.⁸⁰⁾ 실로 정신증고위험군에서 성가신 일은 혈중 코티졸과 상관성을 보였으나, 생활사건스트레스는 보이지 않았다.⁸⁰⁾ 그러나 소아기 외상 경험으로 인해 스트레스에 대한 일반적 민감도에 변화가 생기고 이에 따라 생활사건스트레스가 결국 정신병적장애의 역치를 넘기게 유발할 수 있기에 향후 연구결과를 지켜봐야 한다.⁷⁵⁾

소아기 외상 경험은 기저 시점과 추적 시점에서의 증상 심각도와 정신사회적 기능 등에 영향을 준다.⁸¹⁾ 정신병적장애로의 이환에도 소아기 외상 경험(성적 외상/학대와 정서적 남용)이 영향을 준다. 그러나 정신병적장애 뿐만 아니라 우울과 불안에도 영향을 준다. 따라서 소아기 외상 경험이 정신병적장애와 특이적 관계라고 보기는 힘들다.⁸²⁾

자살 및 자해

자살 및 자해 관련 지표가 높으며(평생 자해율 약 49%, 자살 시도 약 18%) 기저 시점 2주 동안 자살 사고가 있는 경우가 약 66% 정도로 보고된다.⁸³⁾ 공존정신장애, 기분변동, 정신과적 문제의 가족력이 연관된다.⁸³⁾ 우울증상과 편집증상 역시 자살 사고와 연관된다.⁸⁴⁾ 구조방정식모형 연구결과 소아기 외상 경험이 자신의 역량에 대한 신념, 대처 양식, 우울 증상, 기초증상 등의 매개로 인해 자살 사고에 이르는 것으로 보고된다.⁸⁵⁾ 따라서 우울증상 뿐만 아니라, 자기 개념, 대처 양식에 대한 개입의 필요성이 있다.

추적연구 결과 낙인으로 인한 스트레스의 증가가 있는 경우 1년 후 자살 사고와 연관되었다.⁸⁶⁾

공존정신장애

기저 시점에서 우울장애(26%), 불안장애(8%), 우울장애와 불안장애가 동시에 있는 경우(14%), 물질남용(8%) 등 공존

정신장애가 많이 발견된다.³⁸⁾ 국내의 연구결과에서도 기분 장애(64.1%), 불안장애(46.7%), 인격장애(21.7%) 등이 기저 시점에서 동반되어 있었다.⁸⁷⁾ 기저 시점에서의 공존정신장애는 더 심한 증상⁸⁸⁾과 높은 고통⁸⁸⁾ 그리고 정신사회적 기능 손상과 연관된다.^{38,88)} 공존정신장애는 정신병적장애 이환에 영향을 주지 않는다.³⁸⁾

추적한 결과(4~10년) 공존정신장애가 지속성 혹은 재발성인 경우가 43.2% 정도이며 기저 시점에만 있는 경우는 27.0%였다. 반면 기저 시점에는 없었으나 추적 시점에 공존정신장애가 있는 경우가 13.5%였고 두 시점 모두 공존정신장애가 없는 경우는 16.2%였다.⁸⁹⁾

따라서 정신증고위험군에서의 공존정신장애는 정신병적 장애의 이환 여부와 무관하게 독자적인 임상적 관심의 대상이 된다. 우울과 불안이 정신증고위험군에서 공존하는 경우가 많다는 점에서 정신장애의 단계 모델(staging model)이 제시되었다.⁹⁰⁻⁹²⁾ 비정신병적 및 정신병적 증상은 비특이적으로 초기 단계에 병발할 수 있으나 이 증상이 진행하면서 좀 더 악화되고 분명해지면서 공식적 정신장애로 속하게 될 수 있다.

공존신체질환 및 생활양식

정신증고위험군에서 항정신병약물을 투약하지 않은 경우에도 대사증후군의 유병률이 더 높다.⁹³⁾ 남자에서는 high density lipoprotein(이하 HDL) cholesterol 저하(<40 mg/dL, 20.7% vs. 12.1%)와 혈당상승(공복혈당 \geq 110 mg/dL 혹은 당뇨병 진단 병력; 11.2% vs. 5.9%)이, 여자에서는 HDL cholesterol 저하(<50 mg/dL, 18.8% vs. 13.9%), 허리둘레증가(>88 cm; 29.7 vs. 17.4) 그리고 triglycerides(TG) 상승(\geq 150 mg/dL, 17.6% vs. 8.6%)이 많았다. 정신증고위험군은 신체 활동 감소, 흡연 및 알코올 사용문제 등 건강한 생활양식을 보이지 않는다.⁹⁴⁾ 따라서 정신증고위험군에 대한 건강한 생활 양식 개발을 위한 개입이 필요하다. 질적 연구⁹⁵⁾에서 제시된 대로 동기 저하와 우울, 편집증으로 인한 사회적 고립 그리고 건강한 생활양식을 갖출 기회의 상실에 주목해야 한다. 사회적 지지의 증가와 자율성 강화가 주요 심리적 고려사항이 될 것이다.

주관적 도움-요청 이유

도움-요청에 대한 주관적 호소는 우울, 불안과 같은 정동 증상(47.1%), 억치-아래의 정신병적 증상(39.8%), 정신사회적 기능 손상(4.5%) 순이었다.⁹⁶⁾ 억치-아래의 정신병 증상을 보이는 경우가 일반 집단에서는 약 5%가량 되고 이것이 도움-요청으로 연결되지 않는다는 점⁹⁷⁾에서 아마도 정동증상이

억치 아래의 정신증 증상으로 인한 부담을 확대시켜 도움-요청으로 이끌게 되는 것으로 보인다.⁹⁶⁾

주관적 고통은 사회적 기능적 어려움(가족 및 친구와의 상호관계), 우울증상, 억치-아래의 정신병적 증상(환각과 편집증)이 주요 대상 영역이다. 억치-아래의 정신병적 증상과 물질남용 영역에서 고통이 클수록 나중에 정신병적장애로 이환될 가능성이 증가되었다.⁹⁸⁾ 반면, 사고내용으로 인한 고통의 강도가 적을수록 증상이 발생한 이후 도움-요청할 때까지의 기간이 지연된다.⁹⁹⁾

임상적고위험군의 진단

정신증고위험군의 진단

임상적으로 전구기-유사(prodrome-like) 증상의 시작은 유의한 행동 변화 혹은 분명한 정신과적 증상이 시작되면서 주변의 다른 사람에게 걱정을 끼칠 정도의 변화가 시작되는 시점이다. 정신병적 수준의 증상은 지각, 인지 및 사고 등에서 현실 검증력이 현저히 손상된 정도의 경험을 하고, 그 경험에 대해 다른 가능성이나 설명을 고려하지 않고 실제라고 여기는 경우로 볼 수 있다. 임상적으로 유의한 수준의 정신병적장애는 망상적 사고의 표적이 되는 장소나 사람을 피하거나 환각에 반응하는 행동을 보이는 경우이다.¹⁰⁰⁾

정신증고위험군의 주요 진단 도구인 전구증후군을 위한 구조화된 면담(structured interview for prodromal syndrome)¹⁰¹⁾은 먼저 과거와 현재의 정신병적장애가 있는지 확인하고 배제하고, 둘째 세가지 전구증후군 중 하나 혹은 그 이상에 해당하는지 진단하고, 마지막으로 전구증상의 현재 심각도를 평가하도록 구성되어 있다. 정신병적장애는 1) 이상한 사고 내용/망상적 사고(당혹감(perplexity)과 망상적 기분, 일급증상, 지배신념, 피해적인 내용이 아닌 관계사고, 기타), 2) 의심/피해 사고(피해적 관계사고, 의심 또는 편집성 사고, 경계하거나 불신하는 태도가 망상적 확신을 반영하고 면담과 행동을 방해함), 3) 과대 사고, 4) 지각 이상/환각(청각, 시각, 신체지각, 후각 및 미각 영역에서 지각의 왜곡, 착각, 환각), 5) 와해된 의사소통 등의 양성증상에 대해 발생시기-지속기간-빈도, 고통의 정도, 생활에 지장을 주는 정도, 확신의 정도/의미를 기준으로 정의된다. 양성증상의 1) 심각도가 정신병적 수준이고 그리고 2) 빈도와 지속기간(적어도 하루에 한 시간 이상씩, 최소한 일주일에 평균 4일의 빈도로, 한 달 넘게 발생)을 충족시키거나 위급함(심각하게 와해되거나 위험한 증상인 경우이면 정신병적장애로 진단한다.

세 가지 전구증후군 즉, 단기간혈성정신병 증후군(BIPS), 약한양성증상 증후군(APSS), 유전적위험 및 기능저하 증후

군(GRDS) 중 하나 혹은 그 이상에 해당하는지 진단한다. 단 기간형성정신병 증후군은 최근 아주 짧은 기간 동안 존재한 명백한 정신병적 증상으로 정의된다. 기준을 충족하기 위해서는 정신병적 수준의 증상이 지난 3개월 동안에 시작되어 적어도 한 달에 한 번의 빈도로, 적어도 하루에 수분 이상 지속해야 한다. 약한양성증상 증후군은 최근에 충분한 심각도와 빈도를 가진 약한 정신병적 증상이 있었을 때로 정의된다. 또한 증상이 지난 1년 동안 시작되거나 현재의 점수가 12개월 전에 주어졌을 만한 점수보다 적어도 더 높게 평가되어야 하며, 증상은 적어도 일주일에 한 번의 빈도로 현재 수준의 심각도로 발생해야 한다. 유전적위험 및 기능저하 증후군은 조현병 스펙트럼장애의 유전적위험과 최근의 기능저하가 병존하는 것으로 정의된다. 개인의 일차 친족 중에 어떤 정동성 또는 비정동성 정신병적장애가 있거나/또는 환자가 DSM-IV의 조현형인격장애의 진단 기준에 해당하는 경우 유전적위험이 있다는 기준에 부합된다. 기능저하는 지난 한 달간을 12개월 전과 비교하여 Global Assessment of Functioning(이하 GAF) 점수가 30% 이상 감소한 것으로 정의된다.

전구기 증상의 심각도를 평가한다. 음성증상, 와해증상, 일반증상에 대해 더 자세히 평가한다. 이 증상은 정신증고위험군을 진단하는 기준으로 사용되지는 않는다.

감별사항으로 정상 발달 과정의 한 단면으로 역치-아래의 증상과 유사한 상상 속의 청중(imagery audience ; 청소년이 주의의 초점이 되고 그들을 둘러싼 모든 사람이 그들의 평소 행동에 대해 과한 관심과 비판을 한다고 믿는다고 정의)¹⁰²이나 개인적 우화(personal fable ; 청소년이 자신의 느낌에 대해 독특하고 불사신이고, 전능적이라고 경험하는 것으로 정의)¹⁰²를 고려해야 한다.¹⁰³

DSM-5의 약화된 정신병 증후군의 진단

약화된 정신병 증후군(attenuated psychosis syndrome)은 정신증 고위험군에 대한 일련의 연구 결과 DSM-5에 새롭게 제시된 진단이다. 마치 심근경색에 대해 고콜레스테롤혈증과 협심증으로 개념화하듯이 조현병(정신병적 장애)에 대해 정신증고위험군은 예방의 대상이라는 데 초점이 있는 반면, 약화된 정신병 증후군은 병적 상태로 치료의 대상으로 보는 데 초점이 있는 용어이다.

DSM-5¹⁴에서 제시한 기준은 망상, 환각 혹은 와해된 언어 증상이 비교적 온전한 현실 감각이 있는 약화된 형태로 존재하며, 증상은 심각도나 빈도가 임상적 관심의 대상이 되기에 충족해야 한다(기준 A), 이 증상은 지난 한 달 동안 일주일에 최소한 일회 이상 있어야만 한다(기준 B), 지난 일 년 동안 시작되거나 혹은 악화되어야만 한다(기준 C), 증상은

임상적 관심의 대상이 되기에 충분한 정도로 고통스럽고 기능 손상을 유발한다(기준 D), 증상이 정신병적 양상을 동반한 다른 우울장애 혹은 양극성장애를 포함하는 정신장애에 의해 더 잘 설명되는 경우이거나, 물질 혹은 다른 의학적 상태의 생리적 효과로 인한 경우에는 배제된다(기준 E), 정신병적장애의 임상적 기준을 충족한 적이 없다(기준 F) 이다. 정신증고위험군과는 다소 차이가 있다. 우선 정신증고위험군 중 거의 모든 단기간형성정신병 증후군(BIPS)과 몇몇 유전적위험 및 기능저하 증후군(GRDS)은 DSM-5¹⁴의 약화된 정신병 증후군의 기준에 부합할 수 없다. 정신증고위험군에서 우울장애가 공존하는 경우에는 공존정신장애 배제 기준에 따라 DSM-5의 약화된 정신병 증후군으로 진단될 수 없다. 정신증고위험군과 약화된 정신병 증후군 사이의 진단 일치도는 중등도 수준이다(kappa=0.59).¹⁰⁴

기본증상에 기반한 진단

면담 중 나타나지 않더라도 자기가 경험한 그리고 자기가 보고한 인지적 기초증상으로 다음 중 최소한 2개가 병전 시기에 존재하지 않았으며, 지난 3개월 동안 일정한 시간 동안 최소한 일주일마다 발생했고, 약물 사용 효과가 아닌 경우에 진단한다.¹² 진단기준¹⁰⁵에 제시된 인지적 기초증상으로 1) 완전히 중요하지 않은 사고내용으로 인한 방해(interference), 2) 집중 혹은 주의 부족에 의해 설명되지 않는 사고 차단(blocking), 3) 현재 공통의 주제와 무관한 사고에 의한 사고 압박(pressure), 4, 5) 모국어로 매일 사용하는 데 있어 수용성 혹은 표현성 말의 손상, 6) 예를 들어 샌드위치를 먹으면서 누군가와 얘기를 하는 것과 같이 일반적으로 완전한 주의를 필요로 하지 않고 서로 다른 감각과 관련된 과제사이에서 주의를 나누지 못함, 7) 어떤 종류이건 추상적, 은유적 혹은 상징적 문구 혹은 내용에 대한 즉각적 인식과 이해의 손상, 8) 인지에 의해 거의 언제나 즉각적으로 정정되는 자기-참조의 주관적 경험(unstable idea of reference, 위의 정신증고위험군의 임상 양상 참조), 그리고 9) 좀 더 타당한 자극에 주의를 기울이는 것을 손상시키는, 시야에서 중요하지 않은 세세한 부분에 의해 주의가 사로잡힘을 들 수 있다.

유의 사항

위의 정신증고위험군과 기초증상군의 진단기준을 적용하기 위해서는 정신과적 문제로 고통을 받고 있고 그리고 이 문제에 대해 도움을 요청하거나 혹은 정신병적장애에 대한 취약성에 대한 현재의 위험성을 명료화하고자 평가를 요청한 개인을 대상으로만 적용할 수 있다. 현재로서는 이 경우 이외에는 어떤 임상적 선별을 통해 선택된 개인에게 적용하는

것은 과학적 근거가 없다는 점을 유념해야 한다. 훈련된 정신보건 관련 전문가 중 임상적고위험군에 대한 임상적 경험이 충분한 사람만이 이 진단 도구에 의한 진단을 실시할 수 있다.¹²⁾

정신증고위험군의 경과

정신병적장애 이환

정신병적장애 이환은 대부분 DSM에 따른 비정동적 조현병 혹은 조현양상장애이며(71.4~100%), 정동적 정신병적장애인 경우는 드물다.¹²⁾ 메타분석 결과 정신증고위험군의 정신병적장애 이환율은 6개월째 9.6%, 12개월째 15.0%, 2년째 19.4%, 3년째 29.1%, 4년 이상일 때 37.0%로 증가된다. 기초증상군의 이환율은 1년째 25.3%, 2년째 28.4%, 3년째 50%, 4년 이상일 때 61.3%로 증가된다.¹²⁾ 저자의 Green Program of Recognition and Prevention of Early Psychosis(GRAPE) 프로젝트의 청년클리닉포유(Clinic FORYOU, Seoul, Korea)의 정신증고위험군의 정신병적장애로의 이환 역시 비슷하였다(그림 5).³⁴⁾

유의할 점은 정신병적장애의 이환율에 대한 보고는 현재 도움-요청을 한 개인의 경우 임상적고위험군 진단 결과와 무관하게 정신병적장애에 대한 위험도를 이미 약 15%를 갖고 있는 사람들을 대상으로 얻은 결과란 점이다(pretest probability=15%).¹⁷⁾ 실로 도움-요청을 하였으나 임상적고위험군으로 진단되지 않은 개인 중 4년 이상 추적할 때 이환율

이 9.6%로 임상적고위험군으로 진단받은 경우보다는 분명히 낮았지만,¹²⁾ 이미 구축된 일정한 등록체계내에서 도움-요청을 한 경우 위험도는 농축되어 있는 것이 분명하다(앞의 조기진단 전략 참조). 일반 인구집단에서 정신증-유사 증상을 경험했으나 도움을 요청하지 않은 집단에서 2년 동안의 정신병적장애 이환율은 1.2%로 매우 낮다.¹⁰⁶⁾ 역으로 말한다면, 등록 체계와 의뢰 과정이 다중관문선별이 아닌 경우, 여과 과정이 느슨한 경우 혹은 스스로 도움-요청을 하지 않은 경우를 대상으로 임상적고위험군 진단 기준을 적용하고, 기준에 맞다고 선불리 위와 같은 메타분석 결과의 정신병적장애 이환 가능성을 갖는다고 여겨서는 안 된다.

정신병적장애 미이환군의 경과

정신증고위험군으로 진단된 후 2~14년의 추적 시점에서 정신병적장애 미이환군을 대상으로 실시한 연구결과,¹⁰⁷⁾ 약한양성증상 증후군이 기준을 충족하여 지속되는 경우가 28.3%가 된다. 이 경우 기분장애가 공존할 가능성이 더 높다. 공존정신장애의 경우 정신증고위험군에서 기저 시점에 약 90.1%에서 진단된다. 추적 기간에 26.0%는 공존정신장애가 관해 되고, 37.5%는 새로운 공존정신장애가 발생하며 51.6%는 지속되거나 재발한다. 단지 7.3%만이 기저 시점과 추적 시점 모두에서 어떠한 공존정신장애도 없다. 국내 서울청년클리닉(Seoul Youth Clinic, Seoul, Korea)의 연구결과¹⁰⁸⁾ 1~2년 추적 기간 동안 정신병적장애 미이환군에서 약한양성증상 증후군의 증상이 관해 된 경우가 67.5%, 증상이 관해 되고 그리고 기능이 회복된 경우(GAF >61)가 48.3%로서 비슷하다.

결론

정신병적삽화가 시작되기 이전에 조기 진단하고 개입을 시도하여 정신병적 삽화를 예방하거나 지연할 수 있다면 조현병 스펙트럼 정신병적장애의 치료에 획기적인 이정표가 될 것이다. 임상적 고위험군은 정신병적장애 역치-아래의 양성증상에 따라 정의되는 정신증고위험군과 기초증상에 따라 정의되는 기초증상군으로 구성된다. 두 전략 모두 고위험군 특수클리닉에 도움-요청을 한 개인을 대상으로 진단한 이후 수년 이내에 정신병적장애의 이환을 20~30% 수준 혹은 그 이상으로 예측하고 있다.

정신증고위험군은 첫째, 양성증상으로 정의된 정신병적장애 발병의 위험성 뿐만 아니라, 둘째, 음성증상과 와해증상 등 조현병 스펙트럼 정신병적장애의 고유 증상을 보이고 있다. 더하여 정신사회적 기능손상, 신경인지 및 사회인지손상,

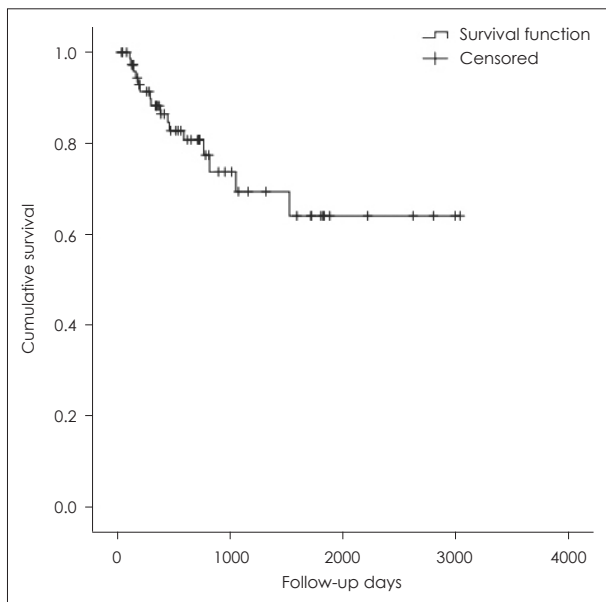


Fig. 5. Kaplan-Meier curve for the transition to schizophrenia spectrum psychosis in individuals (n=77) at the ultra-high risk for psychosis at the Clinic FORYOU of the Green Program of Recognition and Prevention of Early Psychosis project (Bang et al.³⁴⁾.

외상 경험, 역기능적 메타인지신념, 보호인자 결핍, 공존정신장애 등 다른 특성 역시 조현병 스펙트럼 정신병적장애와 비슷한 임상 양상을 보이고 있다.

최근 들어 정신병적장애의 위험성과 관련하여 각 특수클리닉이 의뢰 및 등록 과정에서 얼마나 검사 전 위험성이 농축되어 있는지에 대한 관심이 늘고 있다. 검사 전 위험도의 농축이 희석된 클리닉에서는 정신병적장애의 이환율이 낮기 때문이다. 고통과 기능저하라는 증후군에 대해서는 치료적 초점이 늘고 있다. 정신증고위험군을 추적할 결과 정신병적장애로 이환 되지 않는 경우에도 고위험 상태가 지속하는 경우가 꽤 있고, 공존정신장애가 지속, 재발되거나 새롭게 나타나는 경우가 대부분이고, 또한 정신사회적 기능 역시 개선되지 않고 있기 때문이다.

국내에서도 임상적고위험군에 대한 연구가 시작되지 10여년이 흘렀다. 현재 각 임상현장에서 의뢰 및 등록 과정에서 다중관문선별과 여과 과정 및 도움-요청의 역치 등의 현장 특성을 먼저 검토한 이후, 임상적고위험군으로 진단된 개인에게 제시할 진단명(diagnostic labelling)과 제공 정보의 내용 그리고 개입 서비스를 임상현장별로 최적화할 필요가 있다.

중심 단어 : 조현병 · 정신증고위험군 · 기초증상 · 전구기.

Acknowledgments

본 논문의 일부는 미래창조과학부 한국연구재단(NRF)의 이공분야 기초연구사업의 연구비 지원에 의해 이루어진 것입니다(Grant number : 2017R1A2B3008214).

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol* 1962; 17:827-838.
- Lenzenweger MF. Schizotypy: an organizing framework for schizophrenia research. *Curr Dir Psychol Sci* 2006;15:162-166.
- Chapman LJ, Chapman JP. The search for symptoms predictive of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:497-503.
- Kwapil TR. Social anhedonia as a predictor of the development of schizophrenia-spectrum disorders. *J Abnorm Psychol* 1998;107:558-565.
- Chapman LJ, Chapman JP, Kwapil TR, Eckblad M, Zinser MC. Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 1994;103:171-183.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The “close-in” or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 2003;29: 771-790.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, et al. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res* 2003;60:21-32.
- Huber G. Reine Defektsyndrome und basisstadien endogener psychosen. *Fortschr Neurol Psychiat* 1966;34:409-426.
- Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-164.
- Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM, Ruhrman S. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Neuropsychiatry* 2007;4:11-22.
- Yoo SY, Lee KJ, Kang DH, Lee SJ, Ha TH, Wee W, et al. Characteristics of subjects at clinical high risk for schizophrenia: natural follow up study in ‘Seoul Youth Clinic’-pilot study. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;46:19-28.
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, et al. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 2015;30:405-416.
- McGlashan TH, Addington J, Cannon T, Heinimaa M, McGorry P, O’Brien M, et al. Recruitment and treatment practices for help-seeking “prodromal” patients. *Schizophr Bull* 2007;33:715-726.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing;2013.
- Mrazek PJ, Haggerty RJ. Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research. Washington, DC: National Academies Press;1994. p.19-29.
- Bell RQ. Multiple-risk cohorts and segmenting risk as solutions to the problem of false positives in risk for the major psychoses. *Psychiatry* 1992;55:370-381.
- Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F, Cappucciati M, Rutigliano G, Bonoldi I, Stahl D, et al. The dark side of the moon: meta-analytical impact of recruitment strategies on risk enrichment in the clinical high risk state for psychosis. *Schizophr Bull* 2016;42:732-743.
- Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, et al. Declining transition rate in ultra-high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007;33:673-681.
- Nelson B, Thompson A, Yung AR. Basic self-disturbance predicts psychosis onset in the ultra high risk for psychosis “prodromal” population. *Schizophr Bull* 2012;38:1277-1287.
- Schultze-Lutter F. Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: the basic symptom concept. *Schizophr Bull* 2009;35:5-8.
- Klosterkötter J. The meaning of basic symptoms for the genesis of the schizophrenic nuclear syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46:609-630.
- Debbané M, Eliez S, Badoud D, Conus P, Flückiger R, Schultze-Lutter F. Developing psychosis and its risk states through the lens of schizotypy. *Schizophr Bull* 2015;41 Suppl 2:S396-S407.
- Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG. Early detection and treatment of psychosis: the Bern child and adolescent psychiatric perspective. *Adv Psychiatr* 2014;2014:1-16.
- Parnas J, Raballo A, Handest P, Jansson L, Vollmer-Larsen A, Saebye D. Self-experience in the early phases of schizophrenia: 5-year follow-up of the Copenhagen Prodromal Study. *World Psychiatry* 2011; 10:200-204.
- Parnas J, Møller P, Kircher T, Thalbitzer J, Jansson L, Handest P, et al. EASE: examination of anomalous self-experience. *Psychopathology* 2005;38:236-258.
- Paek MJ, Kang UG. Phenomenological psychopathology. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2011;50:97-115.
- Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:220-229.
- Van Os J, Delespaul P. Toward a world consensus on prevention of

- schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:53-67.
- 30) Fusar-Poli P, Palombini E, Davies C, Oliver D, Bonoldi I, Ramella-Cravaro V, et al. Why transition risk to psychosis is not declining at the OASIS ultra high risk service: the hidden role of stable pretest risk enrichment. *Schizophr Res* 2018;192:385-390.
 - 31) Fusar-Poli P. Why ultra high risk criteria for psychosis prediction do not work well outside clinical samples and what to do about it. *World Psychiatry* 2017;16:212-213.
 - 32) Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S. Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr Res* 2014;154:100-106.
 - 33) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-251.
 - 34) Bang M, Park JY, Kim KR, Lee SY, Song YY, Kang JI, et al. Psychotic conversion of individuals at ultra-high risk for psychosis: the potential roles of schizotypy and basic symptoms. *Early Interv Psychiatry* In press 2017.
 - 35) Nelson B, Yuen K, Yung AR. Ultrahigh risk (UHR) for psychosis criteria: are there different levels of risk for transition to psychosis? *Schizophr Res* 2011;125:62-68.
 - 36) Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, et al. Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 2016;73:113-120.
 - 37) Yang Z, Lim K, Lam M, Keefe R, Lee J. Factor structure of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in people at ultra high risk (UHR) for psychosis. *Schizophr Res* In press 2018.
 - 38) Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull* 2014;40:120-131.
 - 39) Pruessner M, Iyer SN, Faridi K, Joobar R, Malla AK. Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls. *Schizophr Res* 2011;129:29-35.
 - 40) Comblatt BA, Auther AM, Niendam T, Smith CW, Zinberg J, Bearden CE, et al. Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33:688-702.
 - 41) Kim KR, Song YY, Park JY, Lee EH, Lee M, Lee SY, et al. The relationship between psychosocial functioning and resilience and negative symptoms in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2013;47:762-771.
 - 42) Lee SJ, Kim KR, Lee SY, An SK. Impaired social and role function in ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia: its relations with negative symptoms. *Psychiatry Investig* 2017;14:186-192.
 - 43) Corcoran CM, Kimhy D, Parrilla-Escobar MA, Cressman VL, Stanford AD, Thompson J, et al. The relationship of social function to depressive and negative symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Psychol Med* 2011;41:251-261.
 - 44) Cotter J, Drake RJ, Bucci S, Firth J, Edge D, Yung AR. What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. *Schizophr Res* 2014;159:267-277.
 - 45) Cotter J, Bucci S, Drake RJ, Yung AR, Carney R, Edge D. Exploring functional impairment in young people at ultra-high risk for psychosis: a qualitative study. *Early Interv Psychiatry* In press 2018.
 - 46) Dannevang AL, Randers L, Gondan M, Krakauer K, Nordholm D, Nordentoft M. Premorbid adjustment in individuals at ultra-high risk for developing psychosis: a case-control study. *Early Interv Psychiatry* In press 2016.
 - 47) Brandizzi M, Valmaggia L, Byrne M, Jones C, Iwegbu N, Badger S, et al. Predictors of functional outcome in individuals at high clinical risk for psychosis at six years follow-up. *J Psychiatr Res* 2015;65:115-123.
 - 48) Hauser M, Zhang JP, Sheridan EM, Burdick KE, Mogil R, Kane JM, et al. Neuropsychological test performance to enhance identification of subjects at clinical high risk for psychosis and to be most promising for predictive algorithms for conversion to psychosis: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e28-e40.
 - 49) de Paula AL, Hallak JE, Maia-de-Oliveira JP, Bressan RA, Machado-de-Sousa JP. Cognition in at-risk mental states for psychosis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015;57:199-208.
 - 50) Carrión RE, Walder DJ, Auther AM, McLaughlin D, Zyla HO, Adelsheim S, et al. From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: no evidence of a cognitive decline. *J Psychiatr Res* 2018;96:231-238.
 - 51) Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull* 2014;40:744-755.
 - 52) Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998;155:1661-1670.
 - 53) Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci* 2015;19:744-756.
 - 54) Kim HS, Shin NY, Jang JH, Kim E, Shim G, Park HY, et al. Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophr Res* 2011;130:170-175.
 - 55) Pukrop R, Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J. Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res* 2007;92:116-125.
 - 56) Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, et al. Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:863-871.
 - 57) Bang M, Kim KR, Song YY, Baek S, Lee E, An SK. Neurocognitive impairments in individuals at ultra-high risk for psychosis: who will really convert. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:462-470.
 - 58) Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, et al. Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:578-588.
 - 59) Pinkham AE, Penn DL, Green MF, Buck B, Healey K, Harvey PD. The social cognition psychometric evaluation study: results of the expert survey and RAND panel. *Schizophr Bull* 2014;40:813-823.
 - 60) Lee TY, Hong SB, Shin NY, Kwon JS. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;164:28-34.
 - 61) van Donkersgoed RJ, Wunderink L, Nieboer R, Aleman A, Pijnenborg GH. Social cognition in individuals at ultra-high risk for psychosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0141075.
 - 62) An SK, Kang JI, Park JY, Kim KR, Lee SY, Lee E. Attribution bias in ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2010;118:54-61.
 - 63) Glenthøj LB, Fagerlund B, Hjorthøj C, Jepsen JRM, Bak N, Kristensen TD, et al. Social cognition in patients at ultra-high risk for psychosis: what is the relation to social skills and functioning? *Schizophr Res Cogn* 2016;5:21-27.
 - 64) Cotter J, Bartholomeusz C, Papas A, Allott K, Nelson B, Yung AR, et al. Examining the association between social cognition and functioning in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 2017;51:83-92.
 - 65) Lee SB, Koo SJ, Song YY, Lee MK, Jeong YJ, Kwon C, et al. Theo-

- ry of mind as a mediator of reasoning and facial emotion recognition: findings from 200 healthy people. *Psychiatry Investig* 2014;11:105-111.
- 66) Lee SY, Bang M, Kim KR, Lee MK, Park JY, Song YY, et al. Impaired facial emotion recognition in individuals at ultra-high risk for psychosis and with first-episode schizophrenia, and their associations with neurocognitive deficits and self-reported schizotypy. *Schizophr Res* 2015;165:60-65.
 - 67) Park HY, Bang M, Kim KR, Lee E, An SK. Fragile self and malevolent others: biased attribution styles in individuals at ultra-high risk for Psychosis. *Psychiatry Investig* In press 2018.
 - 68) Cotter J, Yung AR, Carney R, Drake RJ. Metacognitive beliefs in the at-risk mental state: a systematic review and meta-analysis. *Behav Res Ther* 2017;90:25-31.
 - 69) Morrison AP, Shryane N, Fowler D, Birchwood M, Gumley AI, Taylor HE, et al. Negative cognition, affect, metacognition and dimensions of paranoia in people at ultra-high risk of psychosis: a multi-level modelling analysis. *Psychol Med* 2015;45:2675-2684.
 - 70) Bentall RP, Fernyhough C, Morrison AP, Lewis S, Corcoran R. Prospects for a cognitive-developmental account of psychotic experiences. *Br J Clin Psychol* 2007;46:155-173.
 - 71) Cowan HR, McAdams DP, Mittal VA. Core beliefs in healthy youth and youth at ultra high-risk for psychosis: dimensionality and links to depression, anxiety, and attenuated psychotic symptoms. *Dev Psychopathol* 2018;6:1-14.
 - 72) Rausch F, Eisenacher S, Elkin H, Englisch S, Kayser S, Striepens N, et al. Evaluation of the 'Jumping to conclusions' bias in different subgroups of the at-risk mental state: from cognitive basic symptoms to UHR criteria. *Psychol Med* 2016;46:2071-2081.
 - 73) Kang M, Bang M, Lee SY, Lee E, Yoo SW, An SK. Coping styles in individuals at ultra-high risk for psychosis: associations with cognitive appraisals. *Psychiatry Res* 2018;264:162-168.
 - 74) Mian L, Lattanzi GM, Tognin S. Coping strategies in individuals at ultra-high risk of psychosis: a systemic review. *Early Interv Psychiatry* In press 2017.
 - 75) Kraan T, Velthorst E, Smit F, de Haan L, van der Gaag M. Trauma and recent life events in individuals at ultra-high risk for psychosis: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2015;161:143-149.
 - 76) Kilcommons AM, Morrison AP. Relationships between trauma and psychosis: an exploration of cognitive and dissociative factors. *Acta Psychiatr Scand* 2005;112:351-359.
 - 77) Walker EF, Diforio D. Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychol Rev* 1997;104:667-685.
 - 78) Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:13-23.
 - 79) McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007;87:873-904.
 - 80) Thompson KN, Phillips LJ, Komesaroff P, Yuen HP, Wood SJ, Panteleis C, et al. Stress and HPA-axis functioning in young people at ultra high risk for psychosis. *J Psychiatr Res* 2007;41:561-569.
 - 81) Brew B, Doris M, Shannon C, Mulholland C. What impact does trauma have on the at-risk mental state? A systematic literature review. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:115-124.
 - 82) Kraan TC, Velthorst E, Themmen M, Valmaggia L, Kempton MJ, McGuire P, et al. Child maltreatment and clinical outcome in individuals at ultra-high risk for psychosis in the EU-GEI high risk study. *Schizophr Bull* 2018;44:584-592.
 - 83) Taylor PJ, Hutton P, Wood L. Are people at risk of psychosis also at risk of suicide and self-harm? A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2015;45:911-926.
 - 84) Bang M, Park JY, Kim KR, Lee SY, Song YY, Kang JI, et al. Suicidal ideation in individuals at ultra-high risk for psychosis and its association with suspiciousness independent of depression. *Early Interv Psychiatry* In press 2017.
 - 85) Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Bendall S, Groth N, Michel C, Inderbitzin N, et al. Mediators linking childhood adversities and trauma to suicidality in individuals at risk for psychosis. *Front Psychiatry* 2017;8:242.
 - 86) Xu Z, Mayer B, Müller M, Heekeren K, Theodoridou A, Dvorsky D, et al. Stigma and suicidal ideation among young people at risk of psychosis after one year. *Psychiatry Res* 2016;243:219-224.
 - 87) Kwon JS, Byun MS, Lee TY, An SK. Early intervention in psychosis: insights from Korea. *Asian J Psychiatr* 2012;5:98-105.
 - 88) Lim J, Rekhi G, Rapisarda A, Lam M, Kraus M, Keefe RS, et al. Impact of psychiatric comorbidity in individuals at Ultra High Risk of psychosis - findings from the Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS). *Schizophr Res* 2015;164:8-14.
 - 89) Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P, Frascarelli M, Cappucciati M, Sear V, et al. Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-110.
 - 90) McGorry PD, Killackey E, Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry* 2008;7:148-156.
 - 91) Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med* 2014;44:17-24.
 - 92) Guloksuz S, van Os J. The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychol Med* 2018;48:229-244.
 - 93) Cordes J, Bechdolf A, Engelke C, Kahl KG, Balijepalli C, Lösch C, et al. Prevalence of metabolic syndrome in female and male patients at risk of psychosis. *Schizophr Res* 2017;181:38-42.
 - 94) Carney R, Cotter J, Bradshaw T, Firth J, Yung AR. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: a systematic review and metaanalysis. *Schizophr Res* 2016;170:290-300.
 - 95) Carney R, Cotter J, Bradshaw T, Yung AR. Examining the physical health and lifestyle of young people at ultra-high risk for psychosis: a qualitative study involving service users, parents and clinicians. *Psychiatry Res* 2017;255:87-93.
 - 96) Falkenberg I, Valmaggia L, Byrnes M, Frascarelli M, Jones C, Rocchetti M, et al. Why are help-seeking subjects at ultra-high risk for psychosis help-seeking? *Psychiatry Res* 2015;228:808-815.
 - 97) van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39:179-195.
 - 98) Rapado-Castro M, McGorry PD, Yung A, Calvo A, Nelson B. Sources of clinical distress in young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res* 2015;165:15-21.
 - 99) Chung YC, Jung HY, Kim SW, Lee SH, Shin SE, Shin YM, et al. What factors are related to delayed treatment in individuals at high risk for psychosis? *Early Interv Psychiatry* 2010;4:124-131.
 - 100) Minzenberg MJ, Yoon JH, Carter CS. Schizophrenia. In: Hales RE, Yudofsky SC, Gabbard GO, editors. *American psychiatric publishing textbook of psychiatry*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.;2008. p.407-449.
 - 101) McGlashan T, Miller T, Woods S, Rosen J, Hoffman R, Davidson L. Structured interview for prodromal syndromes (version 4.0). New Haven, CT: PRIME Research Clinic, Yale School of Medicine;2003.
 - 102) Elkind D, Bowen R. Imaginary audience behavior in children and adolescents. *Dev Psychol* 1979;15:38.
 - 103) Carol EE, Mittal VA. Normative adolescent experience may confound assessment of positive symptoms in youth at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res* 2015;166:358-359.
 - 104) Fusar-Poli P, de Micheli A, Cappucciati M, Rutigliano G, Davies C,

- Ramella-Cravaro V, et al. Diagnostic and prognostic significance of DSM-5 attenuated psychosis syndrome in services for individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr Bull* 2018;44:264-275.
- 105) Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, Klosterkötter J. Schizophrenia proneness instrument adult version (SPI-A). Rome: Giovanni Fioriti;2007.
- 106) Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen HU, Werbeloff N, Weiser M, et al. Dose threshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012;42:2239-2253.
- 107) Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:249-258.
- 108) Lee TY, Kim SN, Correll CU, Byun MS, Kim E, Jang JH, et al. Symptomatic and functional remission of subjects at clinical high risk for psychosis: a 2-year naturalistic observation study. *Schizophr Res* 2014;156:266-271.