online© ML Comm
Korean J Schizophr Res Vol. 11 No. 1, 2008

정신분열병의 기능적 뇌 영상 연구

연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소
박 경 민 · 김 재 진

Functional Brain Imaging Studies in Schizophrenia

Kyung-Min Park, MD and Jae-Jin Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry, Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography studies have demonstrated brain regions associated with clinical symptom, cognition, emotion and social cognition in schizophrenia. The aim of this review is to summarize the various findings of functional brain imaging studies in schizophrenia. Disorganization and psychomotor poverty symptoms are associated with reduced prefrontal activations ; auditory hallucinations with increased left superior and middle temporal activations ; formal thought disorder with decreased left posterior superior temporal activations ; attentions with decreased anterior cingulate cortex ; memory with decreased hippocampal complex activations ; working memory with decreased lateral prefrontal activations ; executive functions with decreased prefrontal activations ; emotional face processing with decreased amygdala activations ; Theory of Mind with decreased medial prefrontal cortex. However, these findings should be considered in the context of disconnection syndrome in schizophrenia. (Korean J Schizophr Res 2008;11:20-25)

KEY WORDS : Schizophrenia · Functional imaging · fMRI · PET.

서 론

다양한 정신질환에서 관찰되는 많은 정신현상들은 다양한 뇌 영역의 혹은 뇌 영역간의 기능적 상호작용의 이상으로부터 생긴다. 따라서 최근의 양성자 방출 단층촬영(positron emission tomography : PET) 혹은 기능적 자기공명영상 (functional magnetic resonance imaging : fMRI)을 이용한 연구들은 뇌 영역의 혹은 뇌 영역간의 기능적 상호작용의 이상을 조사함으로써 다양한 정신질환의 본질을 이해하는데 크게 기여하였다. 현재까지 다양한 정신질환에 대해서 기능적 뇌 영상 연구가 진행되어 왔지만, 그 중에서도 특히 정신분열병에 대한 기능적 뇌 영상 연구가 가장 활발히 진행되어 왔다. 따라서 정신분열병의 기능적 뇌 영상 연구들은 대단히 다양한 연구영역을 가지고 있을 뿐만 아니라 보고된 각각의 연구영역에서 보고된 결과만 하더라도 헤아릴 수 없을 만큼 방대하다. 따라서 본 고찰에서는 정신분열병의 증상 인지, 감정 및 사회인지 기능에 대한 기존의 연구들에 대해서 간략하게 다루기로 한다.

접수일자 : 2008년 5월 15일 / 심사완료 : 2008년 5월 29일
Address for correspondence : Jae-Jin Kim, Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine Yongdong Severance Hospital, 612 Unju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : 02-2019-3341, Fax : 02-3462-4304
E-mail : jaejkim@yuhs.ac

본 론

정신분열병의 증상에 대한 연구

와해된 언어 및 행동과 정신운동 결핍

정신분열병의 임상적 양상들은 대단히 다양하다. 따라서 효과적인 연구를 위해서는 증상에 따라 정신분열병을 세부적으로 구분할 필요가 있었다. 가장 보편적으로 정신분열병을 구분하는 방법은 언어와 행동의 와해를 특징으로 하는 '와해된 형태(disorganized type)', 언어 및 자발적 운동의 결핍, 정동의 제한을 특징으로 하는 '정신운동 결핍 형태(psychomotor poverty type)', 환청과 망상을 특징으로 하는 '현실 왜곡 형태(reality distorted type)'의 세 가지로 구분하는 것이다. 와해된 형태가 두드러진 환자들은 계획하는 능력, 목적을 정의하는 능력, 작동기억(working memory) 능력과 같은 집행기능의 두드러진 결핍을 보였다. 이 형태가 두드러진 환자들은 정상 대조군에 비해 내측기저 전전두엽(mediobasal prefrontal cortex)의 활

성이 두드러지게 감소되어 있었다.[1] 한편, 정신운동 결핍 형태가 두드러진 환자들 역시 두드러진 집행기능 결핍 증상을 보여 와해된 형태가 두드러진 환자들과 유사해 보였으나, 뇌 활성 양상에서는 배측외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex)의 저활성[2] 및 측두엽 혈류 이상 소견[1]을 보여 와해된 형태가 두드러진 환자들과는 구별되었다.

환 청

환청은 정신분열병의 진단에 중요한 증상일 뿐만 아니라 상대적으로 쉽게 조사될 수 있기 때문에 많은 연구들이 환청의 신경상관물을 보고하였다. 환청이 있는 동안의 뇌 활성과 환청이 없는 동안의 뇌 활성을 측정한 fMRI와 PET 연구들[3-7]에서, 환청과 관련된 뇌 활성은 왼쪽 상측과 중간 측두엽(superior and middle temporal lobe)에서 관찰되었다. 즉, 실제 외부의 소리를 지각하는 동안 활성을 보이는 뇌 영역들이 환청을 듣는 동안에도 활성을 보였다. 한편, 환청은 자기 모니터링 시스템(self-monitoring system)의 결함[8-10]에 의한 내적 표상(representation)과 외적 표상을 구분하는 능력의 장애, 즉 현실 모니터링(reality monitoring)[11] 능력의 장애로 설명되어 왔다. 따라서 환청과 실제 외부의 소리를 지각하는 동안의 뇌 활성이 같은 뇌 영역에서 관찰된다는 결과는 환청에 대한 이론적 설명을 뒷받침할 수 있다. 그런데, 환청을 듣는 동안에는 왼쪽 상측과 중간 측두엽 외에도 감정 처리과정에 관련된 뇌 영역에서도 추가적인 활성을 보였다.[6,7] 이와 같은 감정 처리과정과 관련된 뇌 영역의 활성은 환청을 듣는 동안 동반되는 불안과 관련이 있는 것으로 생각된다.

형태 사고장애

형태 사고장애(formal thought disorder)는 신어증(neologisms) 및 연상 이완(loosening of association)과 같은 '양성(positive) 증상', 사고 빈곤(thought impoverishment) 및 사고 단절(thought blocking)과 같은 '음성(negative) 증상', 그리고 반향어(echolalia) 및 보속증(perseveration)과 같은 양성 및 음성 증상의 분류에 해당하지 않는 증상으로 구분될 수 있다.[12] 양성 형태 사고장애를 조사한 연구들은 환자들이 시각적 자극에 대해 계속해서 이야기를 하는 동안 뇌 활성을 측정하고, 표준화된 척도에 의해 환자들의 사고 및 언어의 장애의 정도를 평가하여 이들간의 상관관계를 조사하였다. 이런 연구들[13,14]의 결과는 양성 형태 사고장애가 후측 상측 측두엽(posterior superior temporal gyrus)의 저활성과 관련이 있음을 보여주었다. 양성 형태 사고장애가 있는 환자의 언어는 베르니케 실어증(Wernicke's aphasia) 환자의 언어와 상당히 유사하다[15]는 점을 고려하면, 양성 형태 사고장애는 베르니케 영역(Wernicke's area)의 일시적 기능적 장애와 관련이 있는 것으로 생각된다.[3-7,13,14,16] 그러나 음성 형태 사고장애는 양성 형태 사고장애와는 달리 왼쪽 전방쐐기엽(precuneus), 왼쪽 쐐기엽(cuneus), 왼쪽 내측 전두회(medial prefrontal gyrus) 그리고 오른쪽 하측 두정엽(inferior parietal lobe)에서의 뇌 활성과 양적 상관관계(positive correlation)를 보였다.[17] 형태 사고장애는 환청과 유사하게 자기 모니터링 시스템의 장애와 관련이 있다.[10] 특히 환자들은 실시간의 언어적 오류 모니터링 및 언어적 계획 과정에 오류를 보인다. 정상인을 대상으로 한 연구[18]에서 이들 과정들은 왼쪽 후측 상측 측두엽, 즉 베르니케 영역의 활성과 관련이 있었다. 그런데 이 영역은 형태 사고장애를 보이는 정신분열병 환자에서 저활성을 보이는 영역과 정확히 일치한다. 따라서 형태 사고장애는 실시간의 언어적 모니터링의 장애와 관련이 있을 수 있다.

한편, 구조적 뇌 영상 연구들의 결과들은 환청 및 형태 사고장애가 상측 측두 이랑이 관련이 있다는 기능적 뇌 영상 연구들의 결과를 지지할 수 있다. 구조적 뇌 영상 연구들[7,19]은 정신분열병의 상측 측두 이랑의 용적 감소를 보여주었을 뿐만 아니라, 이 영역에서의 용적 감소가 형태 사고장애의 심한 정도 및 환청에 대한 증가된 감수성과 상관관계가 있음을 증명하였다. 따라서 환청 및 형태 사고장애와 같은 정신병리와 측두엽에서 관찰된 뇌 활성의 이상, 그리고 이 영역에서의 뇌 용적의 감소간의 상관성에 대해서는 충분한 증거가 있다고 생각된다.

정신분열병의 인지기능에 대한 연구

주의력(Attention)

정신분열병에서 주의력의 장애는 가장 쉽게 관찰되는 인지증상의 하나인데, 특히 유지적 주의력(sustained attention) 및 선택적 주의력(selective attention)의 결핍이 잘 알려져 있다. 유지적 주의력의 결핍과 관련된 뇌 영역을 조사하기 위해 정신분열병 환자들을 대상으로 지속수행검사(Continuous Performance Test)를 이용한 기능적 뇌 영상 연구가 시행되어 왔다. 연구 결과에 따르면, 정상인들은 앞대상회(anterior cingulate gyrus)와 두정엽에서 증가된 활성을 보이는 반면에, 환자들은 오히려 전전두엽에서 감소된 활성을 보인다.[20] 한편, 선택적 주의력의 결핍과 관련된 뇌 영역을 조사하기 위해서는 스트룹 과제(Stroop Task)를 이용한 기능적 뇌 영상 연구가 시행되어 왔다. 연

구 결과는 유지적 주의력의 결핍에 대한 연구 결과와 유사한데, 정상인들은 앞대상회에서 증가된 활성을 보이는 반면, 환자들은 활성이 감소되었다.[21]

기억력(Memory)

정신분열병 환자들은 정상인들에 비해 거의 모든 인지기능의 영역에서 결핍 증상을 보이지만, 그 중에서도 기억력은 가장 지속적이고 심각한 장애를 보이는 인지영역이다.[22,23] 뇌 손상 환자들을 대상으로 한 연구들[24]은 해마가 새로운 정보의 학습이나 학습된 정보의 재생에 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다. 뿐만 아니라, 정신분열병에서 해마의 용적이 감소되어 있고 해마 내의 세포들의 구성형태(architecture)는 변형되어 있다.[25] 한편, 정신분열병의 기억력 장애와 관련된 뇌 영역들을 조사하기 위한 기능적 뇌 영상 연구들[26-30]은 정신분열병 환자들에게 단어나 그림을 학습(등록 : encoding)하거나 이전에 학습했던 것들을 기억(재인 : recognition, 재생 : retrieval)하게 함으로써 정신분열병 환자들의 기억력 장애와 관련된 뇌 영역을 조사하였다. 이 연구의 결과들은 공통적으로 정신분열병 환자들이 해마 복합체 (hippocampal complex)에서 유의한 활성 저하를 보이고 심지어 이런 활성 저하는 환자의 손상된 기억력을 보정한 경우에도 지속된다고 하였다.

작동기억(Working memory)

작동기억은 뇌 내에서 실시간으로 정보를 저장하고 조작하는 과정을 말하는데, 정상적인 인지기능을 위한 필수적인 요소이다. 작동기억의 결핍은 정신분열병의 핵심적인 인지기능 장애로 여겨져 왔고 다양한 임상 증상의 기초를 이룰 것으로 여겨진다.[31] 한편, 기능적 뇌 영상 연구들에 의해 작동기억은 외측 전전두엽(lateral prefrontal cortex) 및 외측 전전두엽의 대상회, 측두엽, 두정엽과의 상호작용에 의한 것으로 알려져 있다.[32] 그러나 정신분열병 환자들은 작동기억 과제(n-back working memory task)를 수행하는 동안 이들 영역에서의 활성이 감소되어 있고, 특히 과제와 관련된 '과소전두엽 현상(hypofrontality)'을 보인다.[33] 그러나 이런 결과에 대해서는 환자의 저조한 수행 때문에 이와 같은 과소전두엽 현상이 초래되었다는 비판이 제기될 수 있다. 그런데 주목할 점은 정상적인 수행을 보이는 환자들은 작동기억의 과정에서 과소전두엽 현상보다는 특정한 전전두엽의 활성 양상을 보였다는 점이다(그림 1). 이런 결과는 정신분열병 환자들은 작동기억 과제를 수행하는 동안 정상인들과는 외측 전전두엽의 영역을 사용한다는 것을 의미한다. 외측 전전두엽은 작동기억의 과정의 일부 구성요소의 처리과정을 전담하는 기능적 소영역들로 구분이 가능하다[34]는 점에 비추어 볼 때, 정신분열병에서의 특정한 전전두엽의 활성 양상은 정신분열병 환자들이 작동기억을 요구하는 수행을 하는 도중에 정상인들과는 다른 전략을 사용한다는 점을 보여주는 것일 수 있다. 따라서 정신분열병 환자들의 독특함, 작동기억 과제를 수행함에 있어서의 저조한 수행률 및 늦은 반응성 등은 이와 같은 작동기억 과정의 구별성 때문일 수 있다.

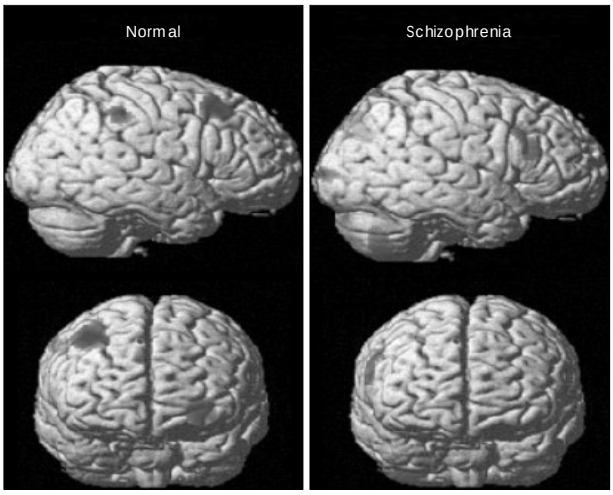

Fig. 1. 정상적인 작업기억 수행을 보인 정신분열병 환자에서의 뇌 활성.

집행기능(Executive functions)

정신분열병 환자들은 집행기능에서 뚜렷한 장애를 보인다. 목표 선정(goal selection), 미리 계획하기(pre-planning), 모니터링, 피드백(feedback)의 활용 그리고 예견(anticipation)과 같은 능력의 장애가 전두엽 손상이 있는 환자들뿐만 아니라 특정 형태의 정신분열병 환자들 특히 무쾌감증(anhedonia)과 감정적 사회적 철퇴와 같은 음성증상이 두드러진 환자들에서도 관찰되었다.[35] 집행기능을 평가하기 위해서는 런던 타워 과제(Tower of London Task)와 위스콘신 카드 분류 검사(Wisconsin Card Sorting Test)가 사용되었다. 런던 타워 과제를 이용한 기능적 뇌 영상 연구에서, 정상인은 인지적 부하(cognitive load)가 증가할수록 전전두엽의 활성 역시 증가하였지만,[36] 정신분열병 환자들은 전전두엽의 활성이 감소하였다.[37] 위스콘신 카드 분류 이용한 기능적 뇌 영상 연구들[38-40] 역시, 정상인들의 전전두엽 활성 증가와 정신분열병 환자들의 활성 감소를 보고하였다. 이런 결과들은 정신분열병의 안정상태(resting state)에서의 과소전두엽증 소견과 궤를 같이 하는 것이다. 그러나 이와 같은 과소전두엽증은 정신분열병에 무조건적으로 옳은 것은 아니다. 즉, 과소전두엽

증은 정신분열병 환자의 증상 양상과 사용된 인지과제가 어떤 것인지에 영향을 받는다. 실제로 일부 연구 결과들은 정신분열병에서 전전두엽의 정상적인 활성을 보고하였을 뿐만 아니라,[41] 오히려 증가된 활성을 보여주기도 하였다.[42,43]

정신분열병의 감정 및 사회인지에 대한 연구

감정적 얼굴 처리과정(Emotional face processing)

정신분열병 환자들의 감정 처리 과정은 정신분열병의 병태생리를 연구하는데 중요한 주제가 되어 왔으며 감정적 얼굴 자극을 인식하는 과제를 이용한 수많은 연구들이 있다. 이런 연구들은 정신분열병 환자들이 감정 처리하는 과정에 장애가 있고 특히 슬픔이나 공포와 같은 부정적인 감정을 처리하는 장애가 두드러진다고 보고하였다.[44] 한편, 정신분열병 환자들을 대상으로 한 기능적 뇌 영상 연구들은 이런 결과를 뒷받침하면서 환자들이 정상인에 비해 부정 감정적 얼굴 자극에 대해 편도체의 활성이 저하되어 있다고 보고 하였다.[45,46] 그런데, 이런 결과들은 부정 감정적 얼굴 자극에 대한 활성을 중성 감정적(neutral) 얼굴 자극에 대한 활성과 비교한 경우에서 관찰되었다. 반면, 부정 감정적 얼굴 자극에 대한 활성을 얼굴 자극이 없는 상태(baseline resting state)에 대한 활성과 비교한 연구에서는 정신분열병 환자들의 부정 감정적 얼굴 자극에 대한 편도체 활성이 정상인과 다르지 않았을 뿐만 아니라, 엉뚱하게도 중성 감정적 얼굴에서는 편도체 활성이 증가된다고 보고하였다.[47] 따라서, 정신분열병 환자들은 부정 감정적 얼굴 자극에 대한 감정 및 인지 반응의 저하를 특징으로 하는 것이 아니라, 오히려 중성 감정적 얼굴 자극에 대해서도 부적절한 감정 및 인지 반응을 보이는 것을 특징으로 하는 것일 수 있다.

마음이론(Theory of mind)

정상인을 대상으로 한 마음이론에 대한 기능적 뇌 영상 연구들은 내측 전전두엽(브로드만 영역 8, 9)이 마음이론의 핵심적 영역임을 일관되게 보여주었다.[48-50] 그러나 현재까지도 정신분열병 환자의 마음이론에 대한 연구는 많이 부족한 상황이다. 다만 Russell 등[51]은 정신분열병 환자들과 정상인들이 사진 속의 눈을 보면서 그 사람의 마음 상태를 옳게 기술하는 단어를 선택하게 하는 마음이론 과제를 수행하는 동안 참가자들의 기능적 뇌 자기공명영상 자료를 얻었다. 이 연구에서 환자들은 정상인들에 비해 정신상태 귀인(mental state attribution) 과정에서 더 많은 오류를 범하였을 뿐만 아니라, 브로드만 영역 9를 포함하는 왼쪽 전전두엽에서 활성이 감소를 보였다(그림 2). 이 연구는 정신분열병 환자들의 저조한 마음이론 과제 수행과 뇌 활성 결핍을 연결시켰다는 점에서 가치가 있다.

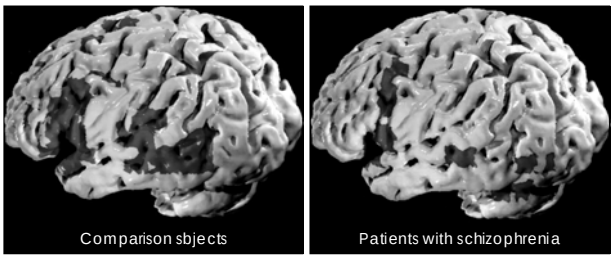

Fig. 2. 정신분열병 환자에서 마음이론 과제를 수행하는 동안의 뇌 활성(Russell 등[52]).

결 론

많은 뇌 영상 연구들이 정신분열병의 장애와 관련된 신경 상관물(neural correlates)을 보고하여 왔다. 이런 연구들은 정신분열병이 피질 및 피질하 구조들을 포함한 광범위한 영역에서 이상을 가지는 만성적인 질환임을 증명하였다. 기능적 뇌 영상 연구의 결과는 뇌의 구조적 이상을 넘어서 정신분열병에 존재하는 기능적 단위로서의 신경 회로상의 장애로서 규명할 수 있다. 현재까지 상당수 연구들의 결과가 서로 일치하지 않고 있는 점을 인정하더라도, 적어도 정신분열병이 피질과 피질하 구조들을 모두 관련시키는 뇌 신경 회로의 장애라는 사실에는 합의할 수 있을 것 같다. 따라서 기능적 뇌 영상 연구의 결과에서 보고되는 뇌 활성의 이상은 뇌 신경 회로의 연결성의 맥락에서 이해하는 것이 타당하다.

예를 들면, 정신분열병에서 떨어져 있는 뇌 영역들간의 기능적 연결성의 결여는 작동기억에 요구되는 피질 회로의 통합과정을 생략했기 때문일 수 있다.[52] 정상인들은 작동기억의 신경 메커니즘으로서 전전두엽과 하측 두정엽이 평행한 활성을 보여준다. 이들 두 영역은 촘촘하게 연결되어 있으며 다양한 피질 및 피질하 영역들에 공통적으로 연결된다. 뿐만 아니라 이들 두 영역은 종종 함께 활성되고, 공간적 및 언어적 작동기억을 매개하는 신경망 내에서 중요한 역할을 한다.[53] 그런데 Kim 등[54]에 따르면, 정신분열병 환자들은 작동기억과 관련이 있는 오른쪽 외측 전전두엽에 특징적인 변화가 있으며 이런 변화는 하측 두정엽과의 기능적 연결성의 결핍과 밀접한 관련이 있다고 한다. 정신분열병의 기능적 연결성을 언급하는 기능적 뇌 영상 연구들 역시 정신분열병에서 전두-측두 회로 및 전

두-두정 회로의 기능적 연결성의 감소를 증명하였다. 따라서 이런 결과들은 기능적 뇌 연결성의 단절성이 정신분열병의 핵심적인 병태생리일 가능성이 있음을 시사하는 것이다. 그렇다면 기능적 뇌 영상 기술은 정신분열병을 본질을 밝히는데 가장 유용한 수단 중 하나일 것으로 생각된다.

중심 단어 : 정신분열병 · 기능적 뇌영상 · 기능적 자기공명영상 · 양성자 방출 단층촬영.

REFERENCES

1) Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia. J R Soc Med 1992;85:224-227.
2) Liddle PF. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. Psychol Med 1987;17:49-57.
3) Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y, Murata M, Kurachi M. Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993;242:257-261.
4) Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, *et al.* A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 1995;378:176-179.
5) Woodruff PW, Wright IC, Bullmore ET, Brammer M, Howard RJ, Williams SC, *et al.* Auditory hallucinations and the temporal cortical response to speech in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study. Am J Psychiatry 1997;154:1676-1682.
6) Dierks T, Linden DE, Jandl M, Formisano E, Goebel R, Lanfermann H, *et al.* Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. Neuron 1999;22:615-621.
7) Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. Arch Gen Psychiatry 2000;57:1033-1038.
8) Frith C. The role of the prefrontal cortex in self-consciousness: the case of auditory hallucinations. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996;351:1505-1512.
9) Kircher TT, Leube DT. Self-consciousness, self-agency, and schizophrenia. Conscious Cogn 2003;12:656-669.
10) Knoblich G, Stottmeister F, Kircher T. Self-monitoring in patients with schizophrenia. Psychol Med 2004;34:1561-1569.
11) Johnson MK. Source monitoring and memory distortion. Philosophical Transactions-Royal Society Biological Sciences 1997;352:1733-1745.
12) Liddle PF, Ngan ET, Caissie SL, Anderson CM, Bates AT, Quested DJ, *et al.* Thought and Language Index: an instrument for assessing thought and language in schizophrenia. Br J Psychiatry 2002;181:326-330.
13) McGuire PK, Quested DJ, Spence SA, Murray RM, Frith CD, Liddle PF. Pathophysiology of 'positive' thought disorder in schizophrenia. Br J Psychiatry 1998;173:231-235.
14) Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 2001;58:769-774.
15) Faber R, Abrams R, Taylor MA, Kasprison A, Morris C, Weisz R. Comparison of schizophrenic patients with formal thought disorder and neurologically impaired patients with aphasia. Am J Psychiatry 1983;140:1348-1351.
16) McGuire PK, Shah GM, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. Lancet 1993;342:703-706.
17) Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Reversed lateralization of temporal activation during speech production in thought disordered patients with schizophrenia. Psychol Med 2002;32:439-449.
18) Kircher TT, Brammer MJ, Levelt W, Bartels M, McGuire PK. Pausing for thought: engagement of left temporal cortex during pauses in speech. Neuroimage 2004;21:84-90.
19) Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res 2001;49:1-52.
20) Cohen RM, Nordahl TE, Semple WE, Andreason P, Pickar D. Abnormalities in the distributed network of sustained attention predict neuroleptic treatment response in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1998;19:36-47.
21) Yücel M, Pantelis C, Stuart GW, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, *et al.* Anterior cingulate activation during Stroop task performance: a PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:251-254.
22) Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, *et al.* Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1994;51:124-131.
23) Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychology 1998;12:426-445.
24) Maguire EA. Hippocampal involvement in human topographical memory: evidence from functional imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1997;352:1475-1480.
25) Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. Psychopharmacology (Berl) 2004;174:151-162.
26) Heckers S, Goff D, Schacter DL, Savage CR, Fischman AJ, Alpert NM, *et al.* Functional imaging of memory retrieval in deficit vs nondeficit schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1117-1123.
27) Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, *et al.* Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. Nat Neurosci 1998;1:318-323.
28) Ragland JD, Gur RC, Raz J, Schroeder L, Kohler CG, Smith RJ, *et al.* Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study. Am J Psychiatry 2001;158:1114-1125.
29) Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn KU, *et al.* Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients. Am J Psychiatry 2003;160:1305-1312.
30) Leube DT, Rapp A, Buchkremer G, Bartels M, Kircher TT, Erb M, *et al.* Hippocampal dysfunction during episodic memory encoding in patients with schizophrenia-an fMRI study. Schizophr Res 2003;64:83-85.
31) Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:348-357.
32) Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. Science 1998;279:1347-1351.
33) Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A. Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. Neuroimage 2001;13:433-446.
34) Smith EE, Jonides J, Koeppe RA. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. Cereb Cortex 1996;6:11-20.
35) Heydebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. Schizophr Res 2004;68:1-9.
36) Schall U, Johnston P, Lagopoulos J, Juptner M, Jentzen W, Thienel R, *et al.* Functional brain maps of Tower of London performance: a positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging study. Neuroimage 2003;20:1154-1161.
37) Andreasen NC, Rezai 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 singlephoton emission computed tomography and the Tower of London. Arch Gen Psychiatry 1992;49:943-958.
38) Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. Arch Gen Psychiatry 1986;43:114-124.

39) Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry 1992;149:890-897.
40) Weinberger DR, Aloia MS, Goldberg TE, Berman KF. The frontal lobes and schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:419-427.
41) Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. Schizophr Res 2003;60:285-298.
42) Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T, Marder SR, *et al.* Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. Biol Psychiatry 2003;53:12-24.
43) Walter H, Wunderlich AP, Blankenhorn M, Schafer S, Tomczak R, Spitzer M, *et al.* No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. Schizophr Res 2003;61:175-184.
44) Kohler CG, Turner TH, Bilker WB, Brensinger CM, Siegel SJ, Kanes SJ, *et al.* Facial emotion recognition in schizophrenia: intensity effects and error pattern. Am J Psychiatry 2003;160:1768-1774.
45) Gur RE, McGrath C, Chan RM, Schroeder L, Turner T, Turetsky BI, *et al.* An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2002;159:1992-1999.
46) Schneider F, Weiss U, Kessler C, Salloum JB, Posse S, Grodd W, *et al.* Differential amygdala activation in schizophrenia during sadness. Schizophr Res 1998;34:133-142.
47) Holt DJ, Kunkel L, Weiss AP, Goff DC, Wright CI, Shin LM, *et al.* Increased medial temporal lobe activation during the passive viewing of emotional and neutral facial expressions in schizophrenia. Schizophr Res 2006;82:153-162.
48) Stuss DT, Gallup GG Jr, Alexander MP. The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. Brain 2001;124:279-286.
49) McCabe K, Houser D, Ryan L, Smith V, Trouard T. A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. Proc Natl Acad Sci U S A 2001;98:11832-11835.
50) Vogeley K, Bussfeld P, Newen A, Herrmann S, Happe F, Falkai P, *et al.* Mind reading: neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. Neuroimage 2001;14:170-181.
51) Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, *et al.* Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. Am J Psychiatry 2000;157:2040-2042.
52) Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn PD, Holt JL, Egan MF, Weinberger DR, *et al.* Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. Am J Psychiatry 2001;158:1809-1817.
53) Friedman HR, Goldman-Rakic PS. Coactivation of prefrontal cortex and inferior parietal cortex in working memory tasks revealed by 2DG functional mapping in the rhesus monkey. J Neurosci 1994;14:2775-2788.
54) Kim JJ, Kwon JS, Park HJ, Youn T, Kang DH, Kim MS, *et al.* Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a[15(O)]H2O PET study. Am J Psychiatry 2003;160:919-923.