

안정상태 뇌 대사 활성도에 반영된 정신분열병 환자와 정상인에서의 감정이입과 기분인식 관련 뇌 영역*

박일호¹⁾²⁾ · 전지원¹⁾ · 정영철¹⁾²⁾ · 석정호³⁾ · 박해정⁴⁾ · 이종두⁴⁾ · 김재진^{1)2)4)†}

Empathy and Mood Awareness Reflected in the Resting-State Brain Metabolic Activity in the Patients with Schizophrenia and Normal Subjects*

Il Ho Park, M.D.,¹⁾²⁾ Jiwon Chun, M.S.,¹⁾ Young Chul Jung, M.D.,¹⁾²⁾ Jeong Ho Seok, M.D.,³⁾ Hae-Jeong Park, Ph.D.,⁴⁾ Jong Doo Lee, M.D., Ph.D.,⁴⁾ Jae-Jin Kim, M.D., Ph.D.^{1)2)4)†}

ABSTRACT

Objectives : Empathy has been conceptualized as the ability of emotional resonance and perspective-taking. Emotional awareness has been proposed as the basis of empathy. In this study we examined the relationship between empathy and mood awareness and their neural correlates in resting-state activity in normal controls and patients with schizophrenia.

Methods : Empathy and mood awareness scale scores were compared between 29 patients with schizophrenia and 21 normal controls by voxel-based t-tests and voxel-based correlation analyses of resting-state ¹⁸F-FDG PET images.

Results : Empathy and mood labeling scale scores were significantly decreased in schizophrenic patients. Mood monitoring was positively correlated with empathy score in normal controls, but not in schizophrenic patients. In normal controls, empathy was positively correlated with resting-state activities in the intraparietal sulcus and mood monitoring was positively correlated with the temporal pole, frontopolar cortex, inferior temporal gyrus, entorhinal cortex and the subgenual prefrontal cortex resting activities. The orbitofrontal cortex resting activity was positively correlated with mood monitoring-related subgenual prefrontal cortex activity in the normal controls. Patients with schizophrenia showed decreased orbitofrontal resting activity and loss of its correlations with mood monitoring-related regional activities.

Conclusion : This study showed that alteration in the resting-state activity in schizophrenia may reflect dysfunction.

*This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R & D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A040042).

¹⁾연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소

Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Gwangju, Korea

²⁾연세대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

³⁾한림대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Hallym University Sacred Heart Hospital, Anyang, Korea*

⁴⁾연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

†교신저자 : 김재진, 464-100 경기도 광주시 탄벌동 696-6

전화) (031) 760-9402, 전송) (031) 761-7582, E-mail) jaejkim@yonsei.ac.kr

tional empathy and distorted characteristic of emotional awareness. However, the resting-state activity may not reflect the relationship between emotional awareness and empathy.

KEY WORDS : Empathy · Emotional awareness · Schizophrenia · Resting-state · Orbitofrontal cortex · PET.

서 론

정신분열병 증상에 대한 성공적인 약물치료에도 불구하고 환자들에게 남아있는 사회 기능 장애는 이들이 삶의 질을 회복하는 완전한 치유에 이르는 데 걸림돌이 된다. 최근에는 사회 기능에 있어서 대인관계시 상대방을 이해하고 상대방의 반응과 행동을 예측할 수 있는 능력의 중요성이 부각되면서 사회인지(social cognition)에 대한 연구들이 활발하게 이루어지고 있다. 사회인지에 있어서 다른 사람의 의도나 믿음을 상상할 수 있는 능력인 마음의 추론(theory of mind)와 함께, 다른 사람의 기분을 함께 나누는 감정이입(empathy) 능력이 중요하다고 볼 수 있으며, 최근 마음의 추론과 정서 인식에 대한 연구 결과들에서 정신분열병 환자에서 감정이입 능력이 저하되어 있음이 시사되었다. 이들 연구들은 정신분열병 환자가 타인의 심리상태(mental state)를 잘 인식하지 못하고 타인의 의도를 잘 파악하지 못하며, 긍정적인 감정보다는 부정적인 감정이 얼굴 표정에 나타날 때 잘 인식하지 못한다고 보고하고 있다.¹⁾ 또한 마음의 추론 장애를 보이는 대표적인 질환인 자폐증과 정신분열병을 비교한 연구에서도 정신분열병 환자가 자폐증 환자와 같이 타인의 믿음, 인식(percept)에 대한 상대방의 관점을 이해하지 못할 뿐 아니라 더불어 감정에 대한 감정이입적 관점 획득(empathic perspective-taking)에 장애를 보인다고 보고한 바 있다.²⁾

감정이입은 다른 사람의 감정을 지각하고 이해하며 이를 바탕으로 적절하게 반응할 수 있는 능력을 일컫는데, 최근에는 이를 신경과학적으로 이해하기 위한 개념화가 이루어지기도 하였다. 감정이입은 좁은 의미 또는 기본 기능 측면에서는 감정적 전이(emotional contagion)라 하여 자동적, 무의식적으로 상대방의 얼굴표정, 음조, 자세, 움직임 등을 흉내내고 동조하는 현상으로 보며,³⁾ 보다 넓은 의미 또는 통합되고 성숙된 기능 측면에서는 감정적 전이와 함께 상대방의 관점에서 바라보고 이해할 수 있는 능력(perspective-taking)과 함께 상황에 따라서 감정이입

반응을 조절하여 적절하게 반응, 행동할 수 있는 능력으로 보기도 한다.⁴⁾ 이에 따른 관련 뇌영역으로 관점획득(Perspective-taking)의 경우, ToM의 신경학적 관련 부위로 보고되고 있는 내측 전전두엽 피질(medial prefrontal cortex), 후상측두고랑(posterior superior temporal sulcus), 측두극(temporal pole)이 관여할 것으로 보고되고 있다. 감정적 전이는 상대방의 감정 상태를 바라보거나 상상할 때 관찰자에게서 상대방의 감정 상태에 대한 표상 및 그에 상응하는 자율신경 또는 신체적 반응이 함께 활성화된다고 보고되고 있다.³⁾ 이와 관련된 부위들로서, 뇌섬엽(anterior insula cortex), 전대상회(anterior cingulate), 하전두이랑 판개부(pars opercularis), 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 편도체(amygdala), 2차 신체감각피질(secondary somatosensory cortex)와 거울 신경세포(mirror neuron)과 연관된 전운동피질(pre-motor cortex)과 두정엽(parietal cortex) 영역이 있다.^{3,4)}

감정적 전이와 관련된 위 영역들은 내부 신체 상태에 대한 정서적 인식과 연관되어 활성화된다고 보고된 부위들이기도 하다.⁵⁾ Damasio⁶⁾는 그의 somatic marker hypothesis에서 감정은 신체 상태에 대한 뇌의 표상의 변화에서 나타난다고 주장한 바 있다. 또한 자기 의식(self-awareness) 기능과 자신 또는 타인의 심리상태에 대한 귀인(mental state attribution) 기능이 공유하는 신경인지 처리과정이 있다고 보고되기도 하였고⁷⁾ ToM 관련 신경부위들도 계통발생적으로 기존에 존재하던 기능으로부터 새로운 기능이 진화되어 나타난 것이라는 관점⁸⁾을 종합해 보면, 감정이입 능력은 자신의 내부적인 감정 상태를 인식하는 신경체계에 근간을 두고 있다고 유추해 볼 수 있다. 정신분열병 환자에서는 자신의 기분을 인식하는 데 있어서도 장애를 보인다고 하는데, 정신분열병 환자에서 대개 부정적인 감정 수준이 증가되어 있다고 하며⁹⁾ 정신분열병에서의 감정표현불능증(alexithymia)에 대한 연구에서는 정신분열병 환자가 정서적 각성(emotional arousal)은 증가되어 있으나 감정을 말로 표현하거나 식별하는 능력이 저하되어 있다고 보고한 바 있다.¹⁰⁾

대부분 감정이입, 정서인식에 대한 뇌영상 연구들은 타인에게 통증 자극이 가해지는 장면을 관찰하게 하거나 감정을 유발시키는 사진을 보여주는 등 자극을 통한 뇌활성화 상태(state)를 보는 연구들⁴⁾¹¹⁾로, 감정이입과 정서인식의 소질(trait)에 대하여 보고된 뇌영상 연구는 없었다. 자가보고식 설문조사는 조사대상의 소질 및 주관적 경험을 반영하므로 이를 반영하는 뇌기능이 자극이나 과제를 이용한 상태 활성화에만 국한되어 반영된다고 보기는 어렵다. ‘뇌 기능의 기본 상태(default mode of brain function)’ 가설은 과제 독립적으로 비활성화되거나 목표 지향적 활동시 활성도가 감소되는 뇌영역들의 발견을 통해 안정 상태에서의 뇌활성 상태에 조직적인 뇌 기능이 존재한다고 보며 선행 fMRI 연구들에서는 안정 상태 뇌 활성화도에 내재적인 기능적 연결성(intrinsic functional connectivity)이 있다고 보고하기도 하였다.¹²⁻¹⁶⁾ 이러한 안정 상태 뇌 기능은 과제와 관계없는 심상이나 사고, 의식 상태, 자기 관련 정신활동, 내관적 사고 등 주관적 경험과 관련이 있을 것이라 보고되고 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 이는 안정 상태의 뇌 활성화도에 주관적 경험과 관련된 소질이 반영될 수 있음을 시사한다.

본 연구는 정상대조군과 정신분열병 환자군에서 주관적 경험으로서의 정서 인식 능력과 감정이입 능력을 자가보고식 설문지를 통해 평가 비교하고 안정 상태에서의 ¹⁸F-FDG PET 스캔을 통해 정서 인식과 감정이입의 관련 뇌활성화 영역을 조사하고 이들 간의 연관성을 알아보고자 하였다. 또한 환자에서의 안정 상태 뇌기능 저하가 주관적 정서 인식과 감정이입에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

지역사회에서 모집한 21명의 정상 성인과 세브란스정신건강병원에 내원한 29명의 정신분열병 환자를 대상으로 하였다. 정신분열병의 진단 및 배제 기준에 대한 선별은 한국판 구조화 임상면담도구(Structured Clinical interview for DSM-IV)¹⁷⁾를 이용한 구조적 면담을 통해 이루어졌다. 과거력상 정상대조군에서 주요정신질환이 있는 경우, 정신분열병 환자군에서 정신분열병을 제외한 기타 주요정신질환이 있는 경우 배제하였고 두 군 모두 뇌 외상 병력, 알코올을 포함한 약물남용 병력이 있는 경우, 혹

은 기타 내과적, 신경과적 이상소견이 있는 경우 배제하였다. 손잡이설문지(Annett's Handedness Questionnaire)¹⁸⁾를 이용하여 정상대조군 21명과 환자군 29명 전원이 오른손잡이임을 확인하였다. 두 군은 성별, 연령, 교육년수에 대하여 짝짓기(matching)하였다(표 1). 모든 환자들은 risperidone, olanzapine, clozapine, quetiapine, aripiprazole, amisulpiride, chlorpromazine, haloperidol의 항정신병약물들을 한 가지 또는 세 가지까지 혼합처방 받았다. 본 연구는 세브란스정신건강병원의 임상시험 심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았으며, 모든 참여자에게 서면 동의서를 받았다.

2. PET 영상 촬영

영상자료는 4.8mm full width at half maximum (FWHM)의 공간분해능을 가진 GE ADVANCE PET scanner(GE, Milwaukee, Wisconsin, USA)를 이용하여 얻었다. 15.2cm의 longitudinal field에서 4.25mm 간격의 단면으로 영상자료를 얻었다. 피검자들에게 ¹⁸F-FDG를 185 MBq(5mCi) 정맥주사하고 약간 어두운 방에서 눈을 감고 40분 동안 기다리도록 하였다. 감쇠(attenuation) 보정을 위해서 8분간 Ge-68 투과 스캔(transmission scan)을 시행하였고 방출 스캔(emission scan)은 귀마개나 눈가리개 없이 3차원 모드로 15분간 시행하였다. 모든 피검자들은 촬영시간동안 눈을 감되 잠은 들지 않는 안정상태를 유지하도록 지시받았다.

3. 자가보고식 정서 척도

PET 영상 촬영 후 모든 피검자들은 감정이입과 기본인식을 측정하는 자가보고식 설문지를 작성하고 Positive and Negative Symptom Scale(PANSS)¹⁹⁾ 평가를 위한 면담을 시행받았다. ‘감정이입척도’는 타인의 감정 상태를 느끼고 이해하며 이를 통해 타인을 도와주고 싶은 마음이 생기는 지 여부를 ‘예/아니오’로 대답하는 17개의 항목으로 구성된 척도로 감정이입 능력을 측정하며, 이수정과 이훈구²⁰⁾가 Trait Meta-Mood Scale의 타당화 연구 중 개발하였던 척도이다. 기본인식척도(Mood Awareness Scale)²¹⁾는 자신의 감정에 대하여 지속적으로 주목하고 감정의 경험을 지칭하는 처리과정을 측정한다고 한다. 이 척도는 각각 5개 항목으로 구성된 기분감시(mood monitoring)와 기분식별(mood labeling) 차원(dimension)으로 구성되어 있고 각 항목은 6점 Likert scale로 채점된다. 본 연구에서는 한국어 번역판²⁰⁾을 사용하였다.

4. 인구학적 특성 및 척도의 통계분석

정상대조군과 정신분열병 환자군 간에 인구학적 특성, 감정이입척도 점수, 기분인식척도 총점 및 기분인식척도의 차원 점수 비교는 독립표본 t 검정(independent samples t-test)과 chi-square 검증을 시행하였다. 또한 두 군에서 감정이입척도 점수와 기분인식척도 총점 및 기분인식척도의 두 차원 점수들의 연관성, 정신분열병 환자군에서 항정신병약물 용량(chlorpromazine dose equivalent)과 감정이입척도 및 기분인식척도 점수와의 연관성을 알아보기 위해 상관분석을 시행하였다. 통계분석의 유의수준은 $p < 0.05$ 로 규정하였고 통계분석에는 SPSS version 11.5가 사용되었다.

5. PET 영상 자료의 처리 및 통계분석

스캐너를 통해 획득한 영상자료는 transaxial 8.5mm Hanning filter와 8.5mm axial Ramp filter를 이용하여 노이즈를 제거한 후, 역투사 방법(back-projection)을 이용하여 횡단면 $128 \times 128 \times 35$ matrix, $1.95 \times 1.95 \times 4.25$ mm pixel size로 재구성하였다. 재구성된 영상자료는 Statistical Parametric Mapping 2(SPM2, University College of London, UK)로 공간적 전처리(spatial pre-processing)를 시행하고 통계분석하였다. 재구성된 모든 영상자료들은 피험자간 해부학적 변이성(inter-subject anatomical variability)를 제거하기 위해 affine transformation과 추가적으로 nonlinear registration을 이용하여, 표준 PET template에 공간 정규화하였다. 정규화된 영상자료들은 14mm FWHM의 Gaussian kernel로 평면화(smoothing)를 하여 신호 대 잡음 비(signal-to-noise ratio)를 향상시켰고 미세한 해부학적 구조들의 차이를 조정하였다.

교란요소로 작용할 수 있는 뇌 전체 대사 변동을 제거하기 위해 SPM2상 전체 대 복셀(voxel)의 비율을 비교치로 이용하는 proportional scaling을 이용하였다. 정신분열병 환자군에서 정상대조군보다 감소되거나 증가된 뇌 피질 대사 활성화 영역들을 찾아보기 위해 복셀 단위 T-검증을 시행하였다. 해석의 편의를 위해 복셀별 t-값은 표준 가우시안 분포(Gaussian distribution)에서 Z-값으로 변환한 값을 사용하였다. 복셀에 대한 미수정(uncorrected) p값이 0.001 미만이고 클러스터(cluster)의 크기가 20개를 초과하는 서로 인접한 복셀들로 구성될 때 통계학적으로 유의미하다고 보았다. T-검증 결과에서 정

상대조군과 정신분열병 환자군 간 대사 활성화 차이를 보이는 뇌영역들에 대하여 각 군에서의 영역별 보정 평균 대사 활성화도(adjusted mean regional metabolic activity)를 계산하였다. 그리고 이들 영역별 보정 평균 대사 활성화도와 정신분열병 환자군에서의 증상 심각도와의 연관성을 알아보기 위해 PANSS의 양성 및 음성 증상 점수와의 상관분석을 시행하였다. 이때 정상대조군에서는 피어슨 상관관계수(Pearson correlation coefficient)를, 정신분열병 환자군에서는 항정신병약물의 용량을 보정한 편상관계수(Partial correlation coefficient)를 구하였으며 통계학적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 규정하였다.

정상대조군과 정신분열병 환자군에서 뇌영역별 대사 활성화도와 감정이입척도 점수, 기분인식척도 총점 및 차원별 점수와의 관계를 알아보기 위해 '복셀 단위 상관분석(voxel-based correlation analysis)'을 시행하였다. 통계적으로 유의미한 영역은 복셀의 미수정 p값이 0.001 미만, 클러스터가 서로 인접한 20개를 초과하는 복셀들로 구성될 때로 규정하였다. 복셀 단위 상관분석 결과에서도 각 군에서 감정이입 및 기분인식 차원별 점수와 상관관계를 보인 뇌영역별 활성화도에 대하여 영역별 보정 평균 대사 활성화도를 계산하였다.

정신분열병 환자군에서 정상대조군에 비해 안정 상태 뇌 활성화도가 감소 또는 증가됨으로 인해 감정이입, 기분감시, 기분식별 관련 안정 상태 뇌 활성화 영역들에 영향을 미치는 지 알아보기 위해 환자군과 대조군 간 활성화 차이를 보인 영역들 중 대뇌변연계와 관련이 있는 영역의 보정 평균 대사 활성화도와 복셀 단위 상관분석을 통해 구한 감정이입, 기분감시, 기분식별 점수 관련 영역들의 보정 평균 대사 활성화도와의 상관분석을 시행하였다. 이때의 통계적 유의미 수준은 $p < 0.05$ 로 규정하였다.

결 과

1. 정상대조군과 정신분열병 환자군 간 척도 점수들의 차이 및 척도 점수들 간 상관관계

정신분열병 환자군이 정상대조군보다 감정이입척도 점수가 유의미하게 낮았고($t=3.84$, $p < 0.01$) 기분인식척도의 기분감시 차원 점수는 차이가 없었으나($t=1.76$, $p=0.09$) 기분식별 차원에서 유의미하게 낮았다($t=2.20$, $p < 0.05$) (표 1). 감정이입척도 점수와 기분감시 차원 점수는 정상대조군에서만 유의미한 양의 상관관계를 보였고 정

Table 1. Demographic and clinical characteristics

	Normal controls (n=21)		Patients with schizophrenia (n=29)		X ² /t	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Sex						
Male	11		15		0.002	0.96
Female	10		14			
Age	30.1	3.0	29.8	3.9	0.30	0.77
Years of education	13.1	1.6	12.8	1.9	0.56	0.58
Duration of illness			7.5	4.1		
Dosage of antipsychotics (chlorpromazine DEq)			633.2	415.6		
Duration of medication			7.3	4.0		
PANSS						
Positive			15.9	3.0		
Negative			16.7	2.5		
General			33.8	4.8		
Total			66.4	8.7		
Empathy scale†	11.8	2.7	9.1	2.2		
MAS						
Total	40.4	5.4	37.6	5.7		
Mood monitoring	20.0	3.7	20.2	4.7		
Mood labeling*	20.4	4.0	17.4	5.3		

SD : standard deviation, DEq : dose equivalent, PANSS : Positive and Negative Symptom Scale, MAS : Mood Awareness Scale, * : p<0.05 in independent-samples T-test, † : p<0.01 in independent-samples T-test

Table 2. Pearson correlation coefficients between the empathy scale and the mood awareness scale (MAS) scores

	Empathy scale	
	Normal controls	Patients with schizophrenia
MAS-total	0.41	-0.13
MAS-mood monitoring	0.44*	-0.11
MAS-mood labeling	0.16	-0.04

* : p<0.05

신분열병 환자군에서는 유의미한 상관관계를 보이지 않았다(표 2).

정신분열병 환자군에서 PANSS의 양성증상, 음성증상, 일반정신병리 척도 점수, 총점 중 PANSS의 총점만 기분감시 차원 점수와 유의미한 양의 상관관계를 보였고(r=0.37, p<0.05) 그 외 양성증상, 일반 정신병리 척도 점수와는 경향성 수준(p<0.1)의 양의 상관관계를 보였다(각각 r=0.35, p=0.06, r=0.32, p=0.09).

감정이입과 기본인식 척도의 점수들과 항정신병약물의 투여용량(chlorpromazine dose equivalent), 약물투여기

간, 유병기간과는 유의미한 상관관계를 보여주지 않았다.

2. 정상대조군과 정신분열병 환자군 간 안정 상태 뇌 대사 활성도의 차이(표 3)

정신분열병 환자군은 정상대조군에 비해 광범위한 안정 상태 뇌 대사 활성도의 차이를 보였다. 환자군에서 정상대조군에 비해 대사 활성도가 감소된 영역은 등쪽내측 전전두피질(dorsomedial prefrontal cortex), 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 상전두고랑(superior frontal sulcus), 전운동 피질(premotor cortex), 판개부(pars opercularis)를 포함하는 전두엽 부위로 국한되었고, 환자군에서의 뇌 대사 활성도의 증가는 주로 기저핵(basal ganglia)과 소뇌(cerebellum)을 포함하는 뇌 후방의 여러 부위들에서 관찰되었다. 본래 규정하였던 유의수준으로는 기저핵과 소뇌에서의 클러스터들이 너무 크고 서로 겹쳐져서 각 클러스터의 보정 평균 대사 활성도를 구할 수 없었다. 따라서 기저핵과 소뇌에 대해서만 유의수준을 미수정 p<0.0005와 20개를 초과하는 인접한 복셀들로 조정하여 두 영역의 보정 평균 대사 활성도를 구하였다.

Table 3. The brain regions with significant difference in the resting-state metabolic activity between the normal controls and the patients with schizophrenia and their corresponding adjusted mean metabolic activities and the correlations between the adjusted mean regional metabolic activities in the patient group and the PANSS scores

Region	Zmax	MNI coordinates			Voxels	Adjusted mean metabolic activity in control	Adjusted mean metabolic activity in schizophrenia	PCC with PANSS P	PCC with PANSS N
		x	y	z					
Decreased in patients with schizophrenia									
Dorsomedial prefrontal cortex (BA8/9)	3.94	-2	30	38	1095	91.7±2.5	87.2±4.7	-0.39 [†]	0.02
	3.75	4	44	38					
Superior frontal sulcus (BA8)	4.02	-24	12	54	283	89.6±2.7	85.3±4.2	-0.20	0
Premotor cortex (BA6)	3.71	32	-4	70	152	72.8±2.9	69.0±3.8	-0.39 [†]	-0.13
Pars opercularis (BA44)									
Left	4.05	-52	8	38	348	81.8±2.7	77.5±4.2	-0.37	-0.09
Right	3.43	54	14	42	87	88.8±2.8	84.8±4.5	-0.31	-0.06
Orbitofrontal cortex (BA11)	3.33	-10	62	-20	26	59.1±2.3	55.2±4.6	-0.22	-0.07
Increased in patients with schizophrenia									
Lentiform nucleus*	6.16*	-32	-14	-6	12872*	68.9±2.0	75.0±3.9	0.15	-0.04
	5.85*	32	-14	-6					
Cerebellum*									
Vermis	4.37*	8	-58	-30	7435*	72.0±3.9	77.5±4.8	0.52 [‡]	0.55 [‡]
Hemisphere	3.85*	-38	-60	-28					
Intraparietal sulcus (BA5)	3.76	18	-40	56	302	71.8±2.5	75.3±3.2	0.11	-0.04
Inferior temporal gyrus (BA20)	3.42	48	-6	-38	128	67.1±2.7	70.5±3.5	0.09	0.08
Parietal operculum									
Right (BA43)	3.73	66	-8	20	66	72.4±2.0	74.8±2.3	-0.09	-0.13
Left (BA43)	3.45	-62	-8	22	62	68.7±1.4	71.5±3.1	-0.01	-0.01
Central sulcus	3.33	-16	-24	58	37	69.0±3.4	72.3±3.2	0.06	0.11

The threshold of significance was defined as an uncorrected $p < 0.001$ with contiguous voxels > 20 . * : Adjusted threshold of significance to an uncorrected $p < 0.0005$ with contiguous voxels > 20 due to excessive cluster sizes causing difficulty obtaining adjusted mean metabolic activity, † : $p < 0.05$, ‡ : $p < 0.01$. PANSS : Positive and Negative Symptom Scale, PANSS P : PANSS positive symptom score, PANSS N : negative symptom score, PCC : Partial correlation coefficient controlling for chlorpromazine dose equivalent

T 검증에서 얻은 영역들의 보정 평균 대사 활성도와 PANSS 양성 및 음성증상 척도를 항정신병 약물의 용량을 보정하여 편상관분석을 시행하였을 때, 등쪽내측 전전두피질과 전운동 피질(premotor cortex)의 뇌 대사 활성도가 양성증상 척도 점수와 유의미한 역상관관계를 보였고, 소뇌의 뇌 대사 활성도는 양성 및 음성증상 척도 점수 모두와 유의미한 상관관계를 보였다.

3. 정상대조군과 정신분열병 환자군 내 안정 상태 뇌 대사 활성도와 기본감시 차원, 기본식별 차원, 감정이입척도 점수와의 상관관계 (표 4, 그림 1, 2)

감정이입척도 점수와 뇌 대사 활성도가 유의미한 양의

상관관계를 보이는 영역으로 정상대조군에서는 두정내교량(intraparietal sulcus)이 정신분열병 환자군에서는 미상핵 머리(head of caudate nucleus)가 관찰되었다. 기본감시 차원 점수와 유의미한 양의 상관관계를 보이는 뇌 영역 대사 활성도로는 정상대조군에서는 측두극(temporal pole), 전두극피질(frontopolar cortex), 하측두이랑(inferior temporal gyrus), 내후각뇌피질(entorhinal cortex), 슬하전전두피질(subgenual prefrontal cortex)이, 정신분열병 환자군에서는 상전두교량(superior frontal sulcus)만이 관찰되었다. 정상대조군에서만 기본식별 차원 점수와 유의미한 상관관계를 보이는 뇌영역 대사 활

Table 4. The regional resting-state brain metabolic activities showing correlation with the empathy scale scores and the dimension scores of the mood awareness scale in the normal controls and the patients with schizophrenia

Normal controls						Patients with schizophrenia							
Regions	Z	MNI coordinates			Vox	AMA (SD)	Regions	Z	MNI coordinates			Vox	AMA (SD)
		x	y	z					x	y	z		
Empathy scale						Empathy scale							
<i>Positive correlation</i>						<i>Positive correlation</i>							
Intraparietal sulcus (BA40)	3.45	28	-34	38	29	47.1 (2.0)	Head of caudate nucleus	3.90	-2	20	2) 303	59.9 (3.7)
								3.76	8	16	0		
<i>Negative correlation</i>						<i>Negative correlation</i>							
None						None							
MAS-mood monitoring						MAS-mood monitoring							
Temporal pole (BA38)	4.11	-28	12	-46) 328	61.4 (3.7)	Superior frontal Sulcus (BA8)	3.40	18	8	50	30	76.0 (3.0)
	3.46	-26	10	-24									
Frontopolar cortex (BA10)	3.73	40	60	20	23	50.1 (2.3)							
Inferior temporal gyrus (BA37)	3.45	66	-56	-18	50	59.6 (3.0)							
Entorhinal cortex (BA28)	3.34	26	4	-26	48	6.26 (3.7)							
Subgenual prefrontal cortex (BA25)	3.29	0	12	-16	23	71.7 (3.0)							
None						None							
MAS-mood labeling						MAS-mood labeling							
<i>Positive correlation</i>						<i>Positive correlation</i>							
Middle temporal gyrus (BA21)	3.46	-54	-24	-10	66	83.5 (4.2)	None						
Inferior temporal gyrus (BA37)	3.30	-46	-58	-6	40	80.2 (4.1)							
<i>Negative correlation</i>						<i>Negative correlation</i>							
None						None							

The threshold of significance was defined as an uncorrected $p < 0.001$ with contiguous voxels > 20 . Z : Zmax, Vox : voxels, AMA : adjusted mean activity, SD : standard deviation

성도가 관찰되었는데, 중측두이랑(middle temporal gyrus)과 하측두이랑(inferior temporal gyrus)의 대사 활성도가 양의 상관관계를 보였다.

4. 정상대조군과 정신분열병 환자군 간 차이를 보인 변연계 영역의 안정 상태 대사 활성도와 기분감시, 기분식별, 감정이입 관련 뇌영역 대사 활성도 간의 상관관계 (표 5)

정상대조군과 정신분열병 환자군 간 뇌 대사 활성도 차이를 보인 영역들 중 변연계와 관련 있는 부위로는 안와전두피질이 있었다. 안와전두피질의 안정 상태 활성도는 정상대조군에서 기분감시 차원 점수와 활성도 간 상관관

계를 보인 뇌영역들 중 슬하전전두피질과만 유의미한 양의 상관관계를 보였다($r=0.57$, $p < 0.01$). 정신분열병 환자군에서는 안와전전두피질의 뇌활성도와 유의미한 상관관계를 보이는 기분감시 차원, 감정이입 관련 뇌영역 활성도는 관찰되지 않았다.

기분감시 차원 관련 뇌영역 활성도와 감정이입 관련 뇌영역 활성도는 정상대조군과 정신분열병 환자군 모두에서 유의미한 상관관계를 보이지 않았고, 기분식별 차원 관련 뇌영역 활성도와 감정이입 관련 뇌영역 활성도 간 상관분석은 기분식별 차원과 감정이입척도 점수와의 상관관계를 보이지 않았기 때문에 시행하지 않았다.

Table 5. Pearson correlation coefficients between the adjusted mean metabolic activities of the orbitofrontal cortex, with difference between the normal controls and the patients with schizophrenia, and the mean metabolic activities of empathy and mood awareness related regions

		Orbitofrontal cortex
Normal controls		
Empathy	Intraparietal sulcus	-0.004
MAS-mood monitoring	Temporal pole	0.30
	Frontopolar cortex	0.35
	Inferior temporal gyrus	0.11
	Entorhinal cortex	0.20
	Subgenual prefrontal cortex	0.57*
MAS-mood labeling	Middle temporal gyrus	0.28
	Inferior temporal gyrus	0.31
Patients with schizophrenia		
Empathy	Head of caudate nucleus	-0.23
MAS-mood monitoring	Superior frontal sulcus	0.27

* : p<0.05

고 찰

본 연구에서는 기존의 연구결과들과 일치되게 정신분열병 환자에서 감정이입 능력과 자신의 감정경험을 지칭할 수 있는 기분식별 능력이 유의미하게 저하되어 있음을 보여주었다.¹⁾¹⁰⁾ 한편, 정신분열병 환자에서 자신의 감정 상태에 주목하는 기분감시 능력은 유지되는 것으로 나타났는데, 이는 정신분열병 환자에서 정서적 각성 상태가 증가되어 있다는 보고와도 상통한다고 볼 수 있다.¹⁰⁾ 정상대조군에서는 감정이입이 기분인식의 차원 중 기분감시와만 양의 상관관계를 보여주었으나 정신분열병 환자군에서는 감정이입이 기분인식의 어떤 차원과도 상관성을 나타내지 않았다. 즉, 정상인은 자신의 감정상태에 대해 감시하고 의식할 수 있는 능력이 있으면 타인에 대하여 감정이입이 잘 되는데 반해, 정신분열병 환자는 자신의 기분에 대한 감수성은 유지되어 있으면서도 감정이입에 어려움이 있음을 시사한다. 이는 정신분열병 환자들이 자신의 감정 상태에 몰입되어 자폐적이 되거나 사회적으로 위축되는 현상을 반영한 결과라 볼 수 있다.

본 연구는 정상대조군과 약물을 투여한 정신분열병 환자군 간 안정상태 뇌 대사 활성화 차이를 보고한 선행 연구 결과들과 일치하는 결과를 보여 주었다. 항정신병약물 치료는 기저핵의 활성도를 증가시키고 피질 영역들의 활성도를 감소시킨다고 알려져 있다.²²⁾²³⁾ 그러나 본 연

구 결과에서와 같은 전두엽의 활성화 감소와 소뇌의 활성화 증가는 drug-naive 정신분열병 환자에서도 나타난다고 하며²⁴⁾²⁵⁾ 특히 전두엽의 활성화 감소는 약물에 의한 효과 보다는 정신분열병의 병리 소견으로서 보고가 더 일관되어 왔다.²⁶⁾ 또한 항정신병 약물의 사용이 환자군과 정상대조군 간에 뇌 활성화 차이에 크게 기여하지는 못한다는 메타 분석 결과가 보고되기도 하였다.²⁷⁾ 투여된 항정신병약물의 용량을 보정한 편상관분석에서도 감소된 등쪽내측 전전두피질과 증가된 소뇌의 안정상태 활성화도가 양성증상이나 음성증상과 상관관계를 보였던 점은 약물 효과가 있음에도 정신분열병의 병리소견으로서의 뇌활성화 변화가 충분히 반영되고 있음을 시사한다고 볼 수 있다. 또 감정이입과 기분인식에 대한 약물의 영향을 확인하기 위해 각 척도의 점수들과 항정신병약물의 투여용량과 약물투여기간 간 상관분석을 시행하였으나 유의미한 결과를 보여주지 않은 점으로 보아 감정이입과 기분인식에 대한 약물효과는 크지 않을 것으로 추정할 수 있다. 정서처리과정과 연관된 영역으로 안와전두피질의 안정 상태 활성화도가 정신분열병 환자군에서 저하되었다. 안와전두피질은 신체내부와 외부로부터의 감각정보들이 들어오는 부위로 내외부로부터의 정보와 감정의 신체적 반응을 통합, 감시하는 기능을 가질 것이라고 보고 있다.¹⁵⁾ 따라서 정신분열병 환자에서는 안정 상태에서 자신과 관련짓는 정신활동 및 정서적 온라인 감시(online monitoring)에 장애가 있을 것으로 유추해 볼 수 있다.

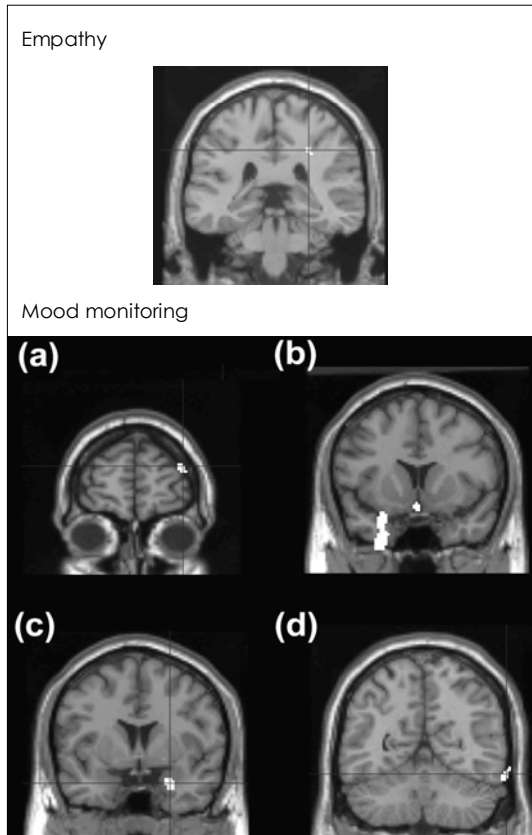


Fig. 1. Regions showing correlation between metabolic activities and the empathy scale scores and mood awareness scale-mood monitoring dimension scores in the normal controls. Empathy : intraparietal sulcus, mood monitoring : a : frontopolar cortex, b : subgenual prefrontal cortex and temporal pole. c : entorhinal cortex. d : inferior temporal gyrus.

본 연구에서 정상대조군은 부분적으로 감정이입 관련 뇌영역과 상관관계를 보였으나 환자군에서는 상관관계를 보이지 않았다. 정상대조군에서는 두정엽 내고랑의 안정 상태 활성화도가 감정이입 척도 점수와 상관관계를 보였는데, 두정엽 내고랑은 감정적 전이의 한 근거가 된 거울 신경세포(mirror neuron)의 활성화에 해당되는 회로의 한 영역으로 보고된 바 있고⁴⁾²⁸⁾ 관찰된 제스처, 활동의 목표나 순서와 연관이 있다고 보고된 바 있다.²⁹⁾³⁰⁾ 또한 공간적 작업 기억과 외부 정보에 대한 주의력과 연관이 있다고 보고되기도 하였다.³¹⁾ 하두정피질(inferior parietal cortex)은 후대상피질과 함께 ‘뇌기능의 기본 상태’의 기능적 신경망을 형성한다고 보고된 바 있다.¹⁴⁾ 이 신경망

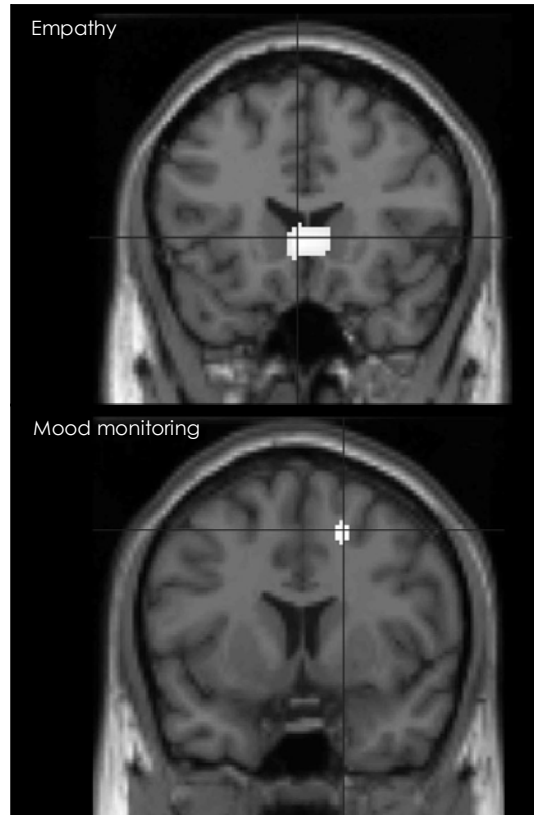


Fig. 2. Regions showing correlation between metabolic activities and the empathy scale scores and mood awareness scale-mood monitoring dimension scores in the patients with schizophrenia. Empathy : head of caudate nucleus, mood monitoring : superior frontal sulcus.

은 사회적 자극에 대한 주의력과 연관성을 보이고 안정시 내부나 외부 환경의 잠재적인 변화에 대응하기 위한 준비된 정신활동 기능을 할 것이라고 제시된바 있다.¹³⁾¹⁵⁾ 따라서 두정내고랑의 감정이입과 연관된 안정 상태 활성화도의 기능은 타인의 감정 상태에 대한 주의력과 민감성을 유지하는데 있고 감정이입의 초기반응으로서 감정적 전이의 준비 상태를 반영한다고 생각된다.

정신분열병 환자군에서는 감정이입이 피질 영역의 활성화도와는 연관성을 보이지 않았고 배쪽(ventral) 미상핵 머리의 활성화도와 상관관계를 보였다. 기저핵은 쓸모 없는 운동을 억제하는 문지기(gatekeeper)로서의 기능뿐 아니라 연상, 인지 기능에 있어서도 영향을 미친다고 한다. 배쪽 미상핵 머리는 안와 및 내측 전전두피질로부터 원

심성섬유를 받고 창백상 투사(palidothalamic projection)를 통해 다시 안와와 배쪽내측 전전두피질(ventromedial prefrontal cortex)과 연결성을 이룸으로서 정서처리과정과 연관된 신경망에 속한다고 볼 수 있다.³²⁾ 이는 정신분열병 환자군에서 피질 구조의 기능적 장애 또는 피질구조와의 연결성 장애로 인해 감정이입 능력이 저하되고 피질-피질하 연결성의 왜곡으로 피질하 구조의 기능이 감정이입에 반영된 것이라고 생각된다.

정상대조군에서 기분감시 차원과 연관성을 보인 안정상태 뇌활성화 영역들 중 슬하전전두피질과 전두극피질은 정서인식 및 감정적 전이 관련 뇌영역들에 대한 선행연구결과들과 부분적으로 부합하였다. 정상대조군에서 기분감시와 연관성을 보인 뇌활성화 영역들 중 슬하전전두피질과 전두극피질은 변연계의 대표적인 구조 중 하나인 안와전두피질의 하부영역들이다. 안와전두피질은 외부 감각정보 뿐 아니라 내장계 내부 감각정보가 입력되는 부위로서 Damasio의 체감표지이론(somatic marker hypothesis)에 따르면, 내장계 내수용성 정보(visceral interoceptive information)가 뇌섬엽(insula)을 통해 기분감정상태를 반영하는 신체적 상태에 대한 정신적인 상(mental image)을 형성하면, 안와전두피질에서 이를 감정으로 의식하게 된다고 한다.³³⁾ 본 연구에서는 감정이 유발되지 않은 안정상태에서의 뇌활성도와 상관관계를 보았기 때문에 뇌섬엽(insula)보다는 안와전두피질이 기분인식과 관련성을 나타낸 것으로 보인다. 또한 안와전두피질은 보상 가치에 대한 분별기능과 연관성이 있다고 하는데³⁴⁾ 본 연구에서 기분감시 차원의 문항들 중 과반수 이상에서 자신의 기분상태를 “평가”하는지 여부를 묻고 있어 안와전두피질과의 연관성이 더 잘 나타났을 것으로 생각된다. ‘뇌 기능의 기본 상태’ 가설에서는 배쪽내측 전전두피질(ventromedial prefrontal cortex)이 의식 상태에서 상황에 따른 감각적 정보, 반응, 결과에 대한 온라인 감시 기능을 담당하고 있을 것이라 본다.¹⁵⁾ 따라서 안정상태의 의식 상태에서 안와전두피질의 내부적 정보 및 정서적 정보에 대한 기저 감지 기능이 기분감시의 소질을 반영한다고 생각된다.

그 외 기분감시와 상관관계를 보인 측두극과 내후각뇌피질은 자전적 기억의 회상과 연관되어 있다고 보고된 바 있고³⁵⁾ 특히 측두극은 일인칭 시점, 자기 자신의 정신상태(mental state)에 대한 사고와 연관된 기능을 가지고 있을 것으로 추정하고 있으며,³⁴⁾ 하측두이랑의 기능은 얼

굴, 단어 등의 재인(recognition)과 연관된다고 알려져 있다.³⁶⁾ 기분인식척도의 기분감시 차원은 개념적으로는 자기의식(self-consciousness)과 중첩되는 부분이 있어²¹⁾ 자전적 기억과 재인이 정서에 대한 내관적 감시에 관여한다고 볼 수 있다. 안와전두피질은 다류처리영역(polymodal processing area)으로서 측두극, 내후각뇌피질, 하측두이랑과도 연결성을 가지고 있다고 알려져 있어,³⁷⁾ 기분감시에 중추적인 기능을 할 것이라 볼 수 있다.

정신분열병 환자군에서는 정서처리과정에 관여하는 영역들이 기분감시와 연관성을 보이지 않았으나, 기분감시 차원 점수는 정상대조군과 유의미한 차이는 없었다. 이는 정신분열병 환자에서 자신의 기분상태를 감시하는 기능은 유지되고 있으나 안정 상태 뇌기능에는 반영되지 않는다는 것을 의미한다. 이전 연구들에 의하면 정신분열병 환자에서 주관적 정서 경험은 감소되어 있지 않으며 정상인에 비해 오히려 감정이 유발되는 상황에서의 정서적 반응성이 더 증가되어 있다고 한다.¹⁰⁾ 따라서 정신분열병에서는 감정이 유발되는 상황에서의 기분감시 기능은 유지되어 있으나 자극이 주어지지 않는 안정상태에서의 정서적 온라인 감시 기능이 떨어져 있어 내외의 정서적 신호에 따른 인식이 늦어질 수 있음을 추정해 볼 수 있다. 본 연구에서는 상전두고랑의 활성화도가 정신분열병 환자의 기분감시와 연관성을 보였는데, 상전두고랑은 작업기억(working memory)의 기능을 담당하는 등쪽외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 한 영역으로서 정보의 감시 및 조작에 관여한다고 하며 측두두정부와 함께 내적 신호에 따라 주의를 돌릴 수 있는 능력(endogenous orienting)과 연관되어 있다고 한다.³⁸⁾³⁹⁾ 이는 정신분열병 환자에서 내적 주의력이 기분감시의 주관적 경험에 주된 영향을 주고 있음을 시사한다.

정상대조군에서 기분인식 척도의 차원 중 기분식별 점수는 중측두이랑 및 하측두이랑과 양의 상관관계를 보였다. 중측두이랑은 ‘뇌기능의 기본 상태’와 관련된 영역은 아니나 문자나 그림과 같은 자극의 종류와는 독립적으로 의미론적 처리(semantic processing)시 활성화되는 부위로 보고된 바 있고⁴⁰⁾ 하측두이랑은 얼굴, 사물, 시각적 단어형태 재인(recognition)과 연관되어 있다고 알려져 있다.³⁶⁾ 따라서 이들 측두엽 영역들은 기분식별에 있어서 정서의 언어적 표현 및 재인을 위한 의미론적 처리과정을 반영하고 있는 것으로 보인다. 정신분열병 환자군에서 주관적 기분식별의 저하는 이들 영역의 안정 상태 활

성도와 기분식별의 연관성 부재로 반영되는 기분식별 관련 신경망의 왜곡과 관련있을 것으로 생각한다.

본 연구에서는 정상인에서 주관적으로 보고된 자신의 기분 상태를 감지하는 능력과 타인에 대하여 감정 이입할 수 있는 능력이 연관성이 있음을 보여 주었다. 그러나 이러한 기분감지와 감정이입의 연관성은 안정 상태 뇌활성화 영역들에는 반영되지 않은 한편, 기분감지 관련 영역들이 감정이입 관련 영역들보다 많았다. 이는 안정 상태 뇌활성도가 내부 정서 처리 활동을 더 많이 반영하기 때문이라 생각할 수 있다. 안정 상태에서의 내관적-외관적 신경망 활성화의 파동에 대한 보고에도 불구하고 '뇌 기능의 기본 상태'에서 최대 활성도를 보이는 영역으로 가장 일관되게 보고되는 내측 전전두엽과 내측 두정엽은 자신과 관련된 정신활동과 관련이 있다고 한다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 본 연구에서 슬하전전두피질의 활성도와 기분감지와의 연관성은 이러한 안정 상태에서 내관적 정신활동의 우세를 반영한다고 생각된다. 한편 감정이입과 연관성을 보인 두정내고랑이 안정 상태에서의 외부 정서 자극에 대한 감정적 전이의 준비 상태를 반영한 것으로 볼 때 감정이입 과정의 일부분만 반영이 된 것으로 추정된다. 따라서 기분감지와 감정이입 관련 뇌영역간 연관성은 감정이입의 모든 내외관적 과정이 반영될 수 있는 활성화 실험에서 찾아볼 수 있을 것으로 생각된다.

정상대조군에서의 기분감지 관련 영역 중 슬하전전두피질의 안정 상태 활성도는 안와전두피질의 활성도와 연관성을 보이는 반면, 정신분열병 환자군에서는 안와전두피질의 안정 상태 활성도가 저하되어 있으면서 기분감지 관련 영역이 정상대조군과 달랐다. 이는 정신분열병에서 안와전두피질의 안정 상태 기능 저하로 인해 기분감지 관련 신경망의 왜곡되었음을 시사한다. 그리고 기분감지 관련 신경망의 왜곡이 감정이입 관련 뇌신경망에도 영향을 미칠 것이라 추정해 볼 수 있으나, 안정 상태에서는 감정이입 관련 뇌신경망이 모두 활성화되지 않은 상태로 확인할 수 없었다.

본 연구는 첫 번째 주요 제한점으로는 항정신병약물의 효과를 보정하여 통계분석하였음에도 불구하고 감정이입과 정서인식에 대한 항정신병약물의 효과를 완전히 배제할 수 없다는 데 있다. 그러나 본 연구의 환자 대상자군처럼 장기간 항정신병약물 치료를 받는 정신분열병 환자들이 약물에 의해 정서적 경험이 영향을 받는다면 이는 임상적으로 관심을 가져야 할 부분이라고 볼 수 있다. 두

번째로는 본 연구에서 사용된 자기보고식 측정도구들이 정신분열병 환자의 감정이입과 기분인식을 얼마나 타당성있게 측정할 수 있었는지 의문을 제기할 수 있겠다. 따라서 향후 이들 척도와 함께 정서 유발 자극을 이용하여 측정된 뇌 활성도를 함께 비교하는 연구들이 이루어져야 할 것이다. 또, 감정이입과 정서인식의 신경학적 관련 영역들의 기능적 상호관계는 안정 상태 뇌 대사 활성화에서만 확인하였기 때문에 이들의 네트워크상 관련성 여부에 대한 결론을 내릴 수 없다.

본 연구는 정상대조군과 정신분열병 환자군에서 안정 상태에서의 뇌대사 활성도에 주관적으로 보고되는 감정이입과 기분인식의 소질 및 기분인식과 감정이입 간의 상호관계가 반영되는 지 알아보았다. 연구결과, 정상 안정 상태 뇌 활성도에는 슬하전전두피질을 중심으로 한 기분감지의 뇌신경망이 잘 반영되는데 반해 감정이입은 기저 신경망의 일부만이 반영되었다. 정신분열병 환자에서는 상대적으로 감정이입, 기분식별, 기분감지 관련 신경망의 안정 상태 활성도 왜곡을 보였는데, 이 중 기분감지 관련 신경망이 안와전두피질의 안정 상태 활성도의 저하의 영향을 받았다. 향후 약물을 투여하지 않은 정신분열병 환자에서 감정이입과 기분인식의 소질과 관련된 활성화 영역들에 대한 탐색과 정서 유발 시 뇌 활성 반응을 통한 감정이입과 기분인식 간 상호관계를 살피는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 감정이입 · 정서인식 · 정신분열병 · 안정상태 · 안와전두피질 · PET.

참고문헌

1. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:815-824.
2. Langdon R, Coltheart M, Ward PB. Empathetic perspective-taking is impaired in schizophrenia: evidence from a study of emotion attribution and theory of mind. *Cognit Neuropsychiatry* 2006;11:133-155.
3. Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:855-863.
4. Leiberg S, Anders S. The multiple facets of empathy: a survey of theory and evidence. *Prog Brain Res* 2006;156:419-440.

5. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004;7:189-195.
6. Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996;351:1413-1420.
7. Platek SM, Keenan JP, Gallup JGG, Mohamed FB. Where am I? The neurological correlates of self and other. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004;19:114-122.
8. Frith CD, Frith U. Interacting minds-a biological basis. *Science* 1999;286:1692-1695.
9. Blanchard JJ, Mueser KT, Bellack AS. Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998;24:413-424.
10. van't Wout M, Aleman A, Bermond B, Kahn RS. No words for feelings: alexithymia in schizophrenia patients and first-degree relatives. *Compr Psychiatry* 2007;48:27-33.
11. Wiens S. Interoception in emotional experience. *Curr Opin Neurol* 2005;18:442-447.
12. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:9673-9678.
13. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 2005;26:15-29.
14. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:253-258.
15. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685-694.
16. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *PNAS* 2001;98:676-682.
17. Han OS, Hong JP. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, research version. Seoul, Korea: Hana Medical Publishing;2000.
18. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol* 1970;61:303-321.
19. Yi JS, Ahn YM, Shin HK, An SK, Joo YH, Kim SH, et al. Reliability and Validity of the Korean Version of the Positive and Negative Syndrome Scale. *J Korean Neuropsychiatric Assoc* 2002;40:1090-1105.
20. Lee H, Lee S. The research on the validation of the Trait Meta-Mood Scale. *The Korean J Soc Personality Psychology* 1997;11:95-116.
21. Swinkels A, Giuliano TA. The measurement of conceptualization of mood awareness: monitoring and labeling one's mood states. *Personality Soc Psychology Bulletin* 1995;21:934-949.
22. Buchsbaum MS, Potkin SG, Siegel BV Jr, Lohr J, Katz M, Gottschalk LA, et al. Striatal metabolic rate and clinical responses to neuroleptics in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:966-974.
23. Davis CE, Jeste DV, Eyer LT. Review of longitudinal functional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;78:45-60.
24. Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998;24:203-218.
25. Kim JJ, Mohamed S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Ponto LLB, et al. Regional neural dysfunctions in chronic schizophrenia studied with positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000;157:542-548.
26. Desco M, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Sarra-mea F, et al. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;122:125-135.
27. Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122:69-87.
28. Grezes J, Decety J. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;12:1-19.
29. Hamilton AF, Grafton ST. Goal representation in human anterior intraparietal sulcus. *J Neurosci* 2006;26:1133-1137.
30. Frey SH, Gerry VE. Modulation of neural activity during observational learning of actions and their sequential orders. *J Neurosci* 2006;26:13194-13201.
31. Imaruoka T, Yanagida T, Miyauchi S. Attentional set for external information activates the right intraparietal area. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;16:199-209.
32. Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006;16:916-928.
33. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:655-666.
34. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 2004;72:341-372.
35. Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, Bruckbauer T, Kessler J, Heiss WD. Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci* 1996;16:4275-4282.
36. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998;121:1013-1052.
37. Elliott R, Dolans RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2000;

- 10:308-317.
38. D'Esposito M, Postle BR, Rypma B. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 2000;133:3-11.
39. Mayer AR, Dorflinger JM, Rao SM, Seidenberg M. Neural networks underlying endogenous and exogenous visual-spatial orienting. *Neuroimage* 2004;23:534-541.
40. Booth JR, Burman DD, Meyer JR, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam MM. Modality independence of word comprehension. *Hum Brain Mapp* 2002;16:251-261.