

주요 정신장애에서의 주의력 장애

Attentional Dysfunction in Major Psychiatric Disorders

하 규 섭*
Kyoo-Seob Ha, M.D., Ph.D.*

Abstract

Attentional dysfunction is considered as one of the core deficits in schizophrenic process. The findings, pathophysiological mechanisms, and their clinical implications of clinical and experimental neurocognitive tests for the attentional impairment in schizophrenics are reviewed. The influences of psychopathology, antipsychotic treatment, and chronic institutionalization are also included in the review. In contrast, there are only a few evidences that attentional dysfunction would be a core deficit of depressive, manic, and anxiety disorders. Some recent findings of attentional impairment in these disorders are reviewed. (Sleep Medicine and Psychophysiology 5(2):155-169 1998)

Key words: attention, schizophrenia, mood disorder, anxiety disorder (Sleep Medicine and Psychophysiology)

서 론

Emil Kraepelin과 Eugen Bleuler 시대부터 정신분열병에서 주의력 저하가 있음을 관찰한 이래, 주의력 저하의 기전과 임상적 의미를 알아보고자 많은 연구들이 이루어져 왔다. 특히, 최근 computer 및 전기생리학적 발전으로 다양한 실험적 조건제시와 milliseconds 단위의 반응시간 측정이 가능해지면서 이 분야는 급속히 발전하고 있다. 이 글에서는 그간 주요 정신장애에서의 주의력 장애에 관하여 이루어진 연구결과들을 종합해보고, 그 임상적 의미에 관하여 고찰해 보고자 한다.

본 론

1. 주의력장애 연구에서 고려할 점

정신장애에서 주의력 장애와 관련한 연구들을 살펴보면, 몇가지 고려해야 할 점이 있다(1-3). 첫째는, 정신장애와 관련한 다른 연구들에서와 마찬가지로, 진단기준에 의하여 동일한 장애로 분류된 환자들에게서 관찰된 현상이 사실은 각기 다른 종류의 본질적인 장애를 지니고 있을 가능성이 있다. 둘째는, 인지장애, 특히 주의력의 장애가 관찰되었을 때, 이것이 정신장애의 증상이나 다른 임상변인에 의한 이차적인, 또는 일반적인 현상인지, 혹은 질병자체의 본질적 장애의 반영인지(specific core deficit) 구분하기가 어렵다는 것이다. 따라서 인지기능장애를 확인하기 위해서는 정상대조군 뿐만 아니라 다른 정신장애를 가진 환자도 대조

본 논문은 대한수면·정신생리학회 1998년도 춘계학술대회 심포지움에서 발표되었음.

* 서울대학교 의과대학 정신과학교실

* Assistant Professor, Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine

연락처: 서울시 종로구 연건동 28, E-mail: kyooha@plaza.snu.ac.kr

군으로 설정하는 연구방법이 필요한데, 이러한 점까지 고려한 연구는 많지 않다. 셋째는 trait 혹은 state marker인지를 구분하는 일이다. Trait marker라면 발병하지 않은 가족이나 고위험군(high risk group)에게서도 발견이 되는지도 고려해봐야 할 것이다. 넷째는 관찰된 주의력 장애가 정신병리, 진단, 치료, 재활 등 실제 임상에서 어떤 의미를 지니는지 알아보아야 한다. 이 글에서는 위와 같은 점들을 고려하면서 정리해 보고자 한다.

2. 정신분열병에서의 주의력 장애

정신분열병 환자는 흔히 주의력 장애를 보인다. 이들은 주변 자극에 의하여 쉽게 산만해지거나, 외부 자극이 없는데도 지각을 하거나, 주변 상황에 전혀 주의를 기울이지 않는 등 여러 형태의 주의력 저하 조건을 보인다(2,3). 이런 이유로 오래 전부터 정신분열병에서의 주의력 저하는 관심의 대상이 되어 왔다.

Kraepelin은 정신분열병 환자에게서 primary attention deficit가 있다고 하면서, 주의력 장애를 두 개로 구분하였는데, 하나는 적극적 주의력(aufmerksamkeit; active attention)의 장애로, 다른 하나는 수동적 주의력(auffassung; passive attention)의 장애로 나타난다고 하였다(1). Bleuler 역시 Kraepelin과 같은 두 가지 종류의 주의력 장애를 기술하면서, 적극적 주의력 저하는 정동의 둔마와 관련된 동기의 결여 때문에 목표 지향적으로 주의를 기울이고 지속하는데 장애가 생기기 때문이라고 하였고, 자폐적인 환자들이 주변에 대하여 무관심하고 주변의 자극에 주의를 기울이지 않는 것은 수동적 주의력의 장애 때문이라고 주장하였다. Freedman(4)은 정신분열병 환자들의 주관적 증상을 보고 하면서 Bleuler가 주장한 바와 같은 내용이 환자들의 기술 속에서 관찰된다고 하였다.

그러나, 이후 1970년 초반까지만 하더라도 주의력 등 인지기능의 저하는 정신분열병의 다른 정신병리에 의한 이차적인 현상이거나, 동기저하, 혹은 장기간 수용에 따른 이차적인 현상일 뿐, core deficit는 아니라는 주장이 더 설득력 있게 받아들여지게 되면서(5) 이 분야의 연구는 관심에서 멀어지게 되었다. 그러나, 1970년대 후반부터 정신분열병 환자들의 인지장애, 특히 주의력의 장애가 이차적인 현상이 아니라는 증거들이 이어지면서 주의력 장애는 다시 관심의 대상이 되었고(1,2,6), 특히, 1980년대 이후 CT나 MRI 소견(7), regional cerebral blood flow(8)와 PET(9) 소견 등과 주의력 저

하와의 관련성이 보고되면서, 주의력 저하는 정신분열병의 core deficit의 반영일 가능성이 제기되었고, 이에 따라 많은 연구자들이 이 분야의 연구를 통하여 정신분열병의 병태생리를 이해하고(1-3,6), 나아가 정신분열병의 아형 구분, vulnerability의 측정, 치료 반응과 예후의 예측, 치료 및 인지재활 계획의 수립 등에 유용한 정보를 얻고자 노력하고 있다(1,10).

그간의 이 분야의 연구는 크게 두방향으로 발전되어 왔다. 하나는 임상에서 정신분열병과 다른 질환, 특히 기질성 정신장애와의 감별진단을 위한 검사, 즉 임상 신경심리학 분야이며, 다른 한 분야는 보다 실험적인 연구 방법을 적용함으로써 정신분열병에서의 인지장애의 병태생리를 규명하고자 하는 실험심리학적 접근방법이다 (1). 전자에서는 neuropsychology라는 용어를, 후자에서는 cognition이라는 용어를 더 선호해 왔지만, 근래에는 양쪽 모두 신경인지(neurocognition)이라는 용어를 더 선호하고 있다(1, p27).

1) 임상 신경인지학적 접근

(Clinical Neurocognitive Approaches)

초기 연구들의 주된 관심은 정신분열병과 기질적 정신장애와의 감별이었다. Heaton 등 (11)이 1960년부터 1975년까지 뇌 손상 환자와 주요 정신장애 환자들을 감별하기 위하여 수행된 연구들을 종합하여 보고한 바에 따르면, 임상신경인지검사가 정신장애와 기질적 정신장애를 구분하는 정도는 대략 50-77% 정도이다(표 1).

증상이 심한 정신분열병 환자들은 Digit Span 등 단순한 검사에서도 정상대조군보다 낮은 성적을 보이는 경우도 있지만(12), 일반적으로는 검사가 복잡해질수록 정상인에 비하여 낮은 성적을 보이는데(1), 언어기억력의 손상(13)이나, 추상적 사고력, 문제해결능력 등 (14) 특정 인지영역의 저하를 보인다는 주장도 있고, 전반적

Table 1. Classification rates for psychiatric patients versus brain damaged patients

Type of Psychiatric Patients	Number of Studies	Classification Rates (%)
Mixed Psychiatric	29	77
Affective	10	77
Mixed Psychotic	8	70
Acute Schizophrenic	14	77
Chronic Schizophrenic	34	54

Table adopted from Heaton et al.(11)

인 인지능이 저하되어 있을 뿐 특정 영역의 저하는 아니라는 주장이 있기도 하다(15). 그러나, 현재까지의 연구결과를 종합하면 일반적인 임상신경인지검사들로서는 일관된 유형을 발견하기 어렵다는 인상이다(1,2,6).

2) 실험적 인지검사를 이용한 연구 결과

(Experimental Neurocognitive Approaches)

정상 인지과정 및 인지장애를 설명하는데는 두가지 모델이 제시되어 있다. 하나는 stage model로서, 정보는 순차적으로 처리되어 한 단계씩 진행된다는 것이다. 이 이론을 따르는 연구 방법들은 장애가 생긴 단계를 찾고자 하는 것이 주목적이다. Span of Apprehension 이나 Backward Masking 등이 이 이론에 근거한 검사방법들이다. 다른 이론은 capacity model로서 정보를 처리하기 위한 전체 능력이 더 중요하다는 관점이다. 이 이론을 따르는 연구자들은 다양한 수준의 mental effort를 요구하는 검사들을 이용한다. Continuous Performance Test (CPT)가 대표적인 검사 중의 하나이다.

(1) Span of Apprehension

다른 글자들과 섞여 있는 'i' 혹은 'f' 와 같은 글자를 짧은 기간 (대개 50ms - 100ms) 동안 제시하고 목표 글자가 있었는지 혹은 화면의 어느 부분에 있었는지 찾으려 하는 검사인데, 교란자극의 수를 점점 증가시킨다. 이전에는 tachistoscope로 자극을 제시하였지만, 최근에는 대개 PC를 이용한다.

주어진 자극을 처리하는 첫단계는 제시된 자극을 image, 혹은 감각기억(sensory memory)으로 받아들이는 단계이다. 이렇게 형상화된 것을 (visual) iconic memory 혹은 (auditory) echoic memory라고 한다. 이러한 감각기억은 약 250ms 정도 지속되는 것으로 알려져 있다. 이러한 과제를 원만히 수행하기 위해서는 1) 주의력을 iconic image에 고정하고, 2) 주의력을 옮기며, 3) 주의력 집중을 해제하는 능력을 필요로 하는데, 이 과정에 잘못이 있거나, 정보처리 속도가 느리거나, 주의과정의 시작 자체가 지연되어 있을 경우에는 오류가 발생하게 된다.

약 50% 정도의 정신분열병 환자들은 교란자극이 많아지면 검사성적의 저하를 보이는데(16), 이러한 현상은 trait-dependent한 것으로 보이며 (그림 1)(17), 발병하지 않은 가족에게서도 발견된다.

이 검사에서 장애를 보이는 환자들은 대개 anergia를 동반하며, 상대적으로 높은 용량의 항정신병약물을 사용하였을 경우에 예후가 더 좋았다고 하며(표준용량: 저용량 =86%:22%, 2년후), 이 검사에서 정상적인 반응을 보이는 환자들은 상대적으로 낮은 용량에서 예후가 더 좋았다(표준용량:저용량=44%:79%, 1년 후)는 보고가 있다(그림 2)(18). 또한, 비정상적인 검사 결과를 보이는 환자 중 치료로 호전된 환자들은 예후가 좋다는 보고도 있다. 그러나, 정신분열병 이외의 다른 정신장애를 가진 환자들도 이 검사에서 낮은 수행을 보였다는 보고도 있다.

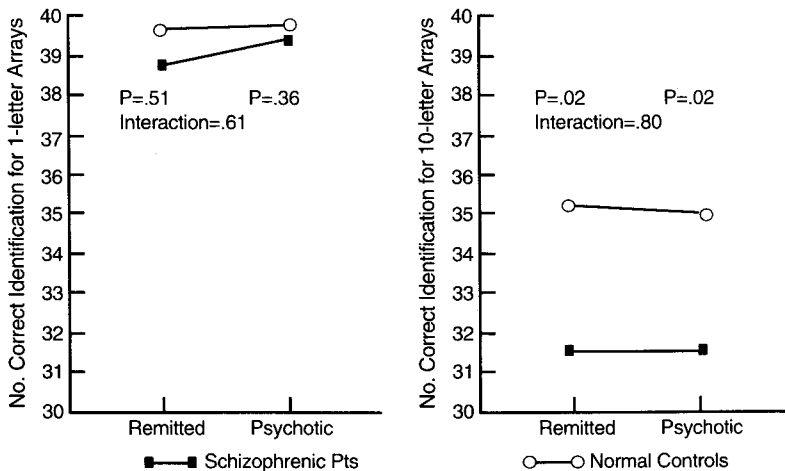


Fig. 1. Span of apprehension in remitted and psychotic state. Figure from Green (1), p.68

주요 정신장애에서의 주의력 장애

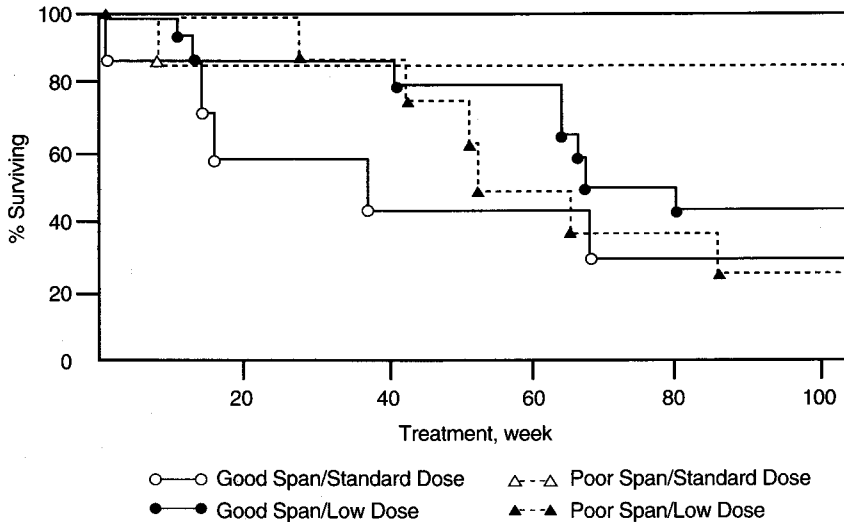


Fig. 2. Differential effects of low and conventional doses of Fluphenazine on schizophrenic outpatients with good and poor span of apprehension.
Figure from Asamow et al.(18)

(2) Visual Backward Masking

자극을 5-20ms 정도의 극히 짧은 동안만 제시한 후 빠른 시간(500ms 이내) 후에 다른 종류의 다음 자극을 제시하게 되면, 두 자극 사이의 간격이 어느 정도 이상 일 때는 처음 자극과 나중 자극을 모두 지각하지만, 자극 간격이 짧아지면 처음 자극은 지각하지 못하고, 두 번째 자극만 지각하게 되는 현상이다. 즉, 뒤따라온 두 번째 자극에 의하여 처음 자극의 지각이 (backward) 방해받게 된다는 것이다 (masking). 정신분열병 환자들은 정상인에 비하여 자극 간격이 길 때에도 backward masking이 잘 일어난다고 보고되고 있다(19,20). 아직 이러한 현상의 정확한 기전은 잘 모르지만, 정신분열병 환자들은 internal representation (icon)의 형성에 장애가 있거나, mask의 영향이 너무 클 가능성이 제시되고 있다(20). Catecholamine 장애와 관련있다는 주장이 있다.

(3) Sustained Attention (Vigilance)

장기간 정보처리에 필요한 지속적 주의력을 측정하기 위하여 가장 흔히 사용되는 방법이 Continuous Performance Test(CPT)이다. 목표자극과 교란자극이 일정한 시간 간격 (대개 1-2초)으로 무작위로 제시되는데, 자극은 대개 40-200ms 정도의 짧은 동안만 제시된다. 피검자의 반응은 민감도의 저하(diminished sensitivity), 즉 누락오류(omission errors)와 반응기준

(response criterion), 즉 위양성 반응(false positive) 혹은 오경보 오류(commission error)로 측정한다. 민감도의 정도를 vigilance라고도 부르며, 시간이 경과하면서 민감도가 저하되는 것을 vigilance decrement라고도 한다. 자극 지각의 난이도를 달리하는 많은 종류의 방법들이 개발되어 사용되고 있다. 여러 종류의 CPT에서 정신분열병 환자들은 일관되게 장애를 보이는데(21), 특징적으로 민감도의 저하는 관찰되지만, 오경보 오류의 증가는 보이지 않으며, vigilance drop도 보이지 않는다(22). 여러 연구 결과들을 종합하면, 정신분열병에서 보이는 CPT의 장애는 trait marker (stable vulnerability indicator)이며, 동시에 state marker(episode indicator)인 것으로 생각된다(mediating vulnerability indicator)(그림 3)(21).

Berman등(8)은 CPT 수행이 저하된 환자에게서 CPT 수행시 SPECT를 촬영한 결과 이상조건을 발견하지 못하였다고 보고하였으나, 최근 Siegle등(23)은 PET를 이용한 연구에서 CPT 수행성적의 저하가 medial superior frontal gyrus와 lateral inferior temporal gyrus의 대사 감소와 anterior cingulate의 대사증가와 관련이 있다고 보고하고 있다.

위의 세가지 검사에서의 이상은 모두 정신분열병의 vulnerability indicator로서 가능성이 있는 것으로 생각되며(표 2), 음성증상과도 관련이 있는 것으로 생각

하 규 섭

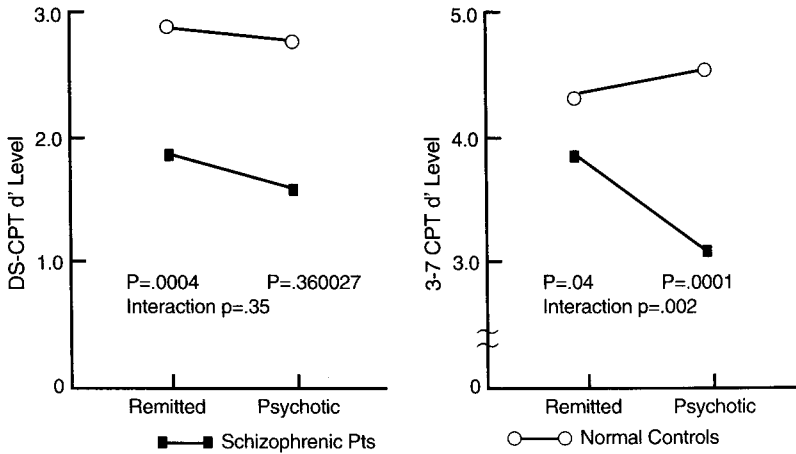


Fig. 3. Continuous performance test in remitted and psychotic state. Figure from Green (1), p.67

Table 2. Findings for three promising indicators of vulnerability to schizophrenia

Measures	Deficit in	Remission	Family Members	High-Risk Group	Schizotypal Subjects
Span of apprehension		Yes	?	Yes	Yes
Backward masking		Yes	Yes	?	Yes
Continuous performance test		Yes	Yes	Yes	Yes

Table adopted and modified from Green (1), p77

된다 (1,24-27).

(4) Selective Attention

정신분열병 환자들은 선택적 주의력을 평가하는 dichotic listening 등의 검사에서 더 많은 누락 오류를 보인다 (28,29). 이러한 distractibility는 임상 상태의 호전과 함께 호전된다는 보고도 있고, 발병하지 않은 가족에게서도 발견된다는 보고도 있다. 정신분열병 환자들이 교란자극을 피하는 능력이 저하되어 있기 때문에 생각되는데, 그 이유로는 정상적으로는 자동적인 preattentive process가 자동성을 상실하였거나(deautomatization), 주의력 분배에 장애가 있어서 schema-relevant하지만 task-relevant하지 않은 자극에도 주의력을 부적절하게 분배하거나, 주의력 유지의 장애에 의한 이차적인 현상이거나, 복잡한 상황에서 과도하게 각성되어 반응 선택에 장애가 초래되었을 가능성 등이 제기되고 있다.

(5) 반응시간 지연과 교차현상 (Cross Over Effects) 및 Modality Shift Effects

정신분열병 환자들은 빠른 반응이 요구되는 과제에 대하여 뚜렷한 반응시간(reaction time)의 지연을 보이지만 (30,31) 이 현상은 다른 정신장애에서도 관찰되

는 비특이적인 현상이며(32), 주의력, 지각, 처리, 실행 등 정보처리 과정의 모든 단계가 다 관여하는 것으로 생각된다. 따라서, 반응시간 저하를 좀 더 민감하고, 특이적으로 평가할 수 있는 방법을 모색하게 되었는데, 그 중 하나가 이전 자극(preceding stimuli)이 다음 자극에 대한 반응속도에 미치는 영향을 측정하는 연속적 반응시간 검사법 (sequential reaction time paradigm)으로서(32,33), Cross Over Effect(COE)와 Modality Shift Effect(MSE)가 대표적이다.

경고신호가 제시된후 목표자극이 주어질 때 까지의 자극예비시간 (preparatory interval)이 규칙적인 간격과 불규칙적인 간격으로 다양하게 주어지게 되면 (대개 1초 부터 9초), 정상인의 경우에는 규칙적인 간격인 경우의 반응시간이 불규칙적인 경우보다 항상 짧지만, 정신분열병 환자의 경우에는 자극예비시간이 길어지게 되면 (대개 3-5초 이상) 규칙적인 경우가 불규칙적인 경우에 비하여 반응시간이 오히려 더 길어지게 되어, 자극예비시간과 반응시간을 축으로 하는 그래프상에서 교차하는 현상이 나타나게 된다 (Cross over effect; 그림 4).

초기에는 COE가 정신분열병 환자들에게서만 관찰

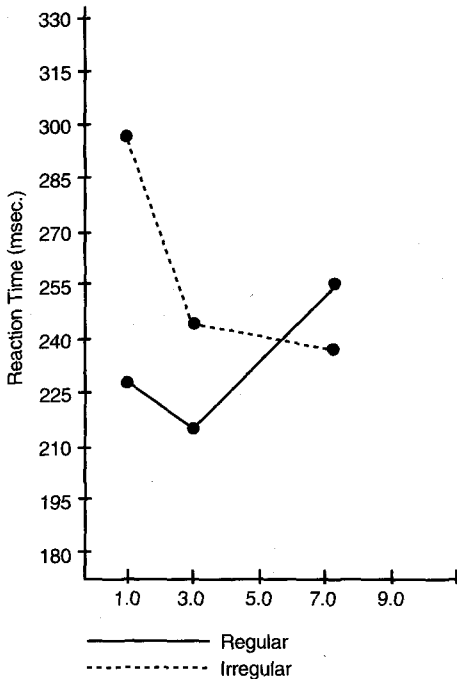


Fig. 4. Cross over effects

된다고 보고되었으나, 이후 측두엽 간질 환자(34)나 기분장애 환자(35)에게서도 COE가 발견되었다는 보고들이 있다. 또한, 남자에서는 정신분열병 환자와 기질적 뇌 손상군에서만 COE 현상이 관찰되나, 여자에서는 대조군에서도 COE가 관찰되었다는 보고도 있다 (36).

연속되는 자극의 순서를 소리-빛-소리 등 다른 감각기관을 이용하는 자극들로 교대로 제시하게 되면 (modality shift), 특히 직전 자극이 다른 감각 자극인 경우, 반응시간의 지연이 더욱 뚜렷하게 나타나게 되는데, 이러한 현상을 Modality Shift Effect라고 한다.

정신분열병에서 관찰되는 COE와 MSE의 정확한 기전에 대해서는 아직 밝혀진 것은 없으나, 자극에 대한 예기(preparation)의 장애와 관련이 있을 것으로 생각되고 있다(37). 자극에 대한 기대는 motor programming(38)과 순차적 시간 흐름에 따른 처리 기능과 관련이 있는데, 순차적 시간 흐름에 따른 판단은 전전두엽-피질하 (prefrontal-subcortical) circuit에 의하여 조절된다는 주장이 있으며(39), 또한 working memory와 관련이 있다고 보고되는 것(40)으로 미루어, COE와 MSE는 전전두엽 기능저하와 관련이 있지 않나 추

정된다.

3) 전기생리학적 접근:

Orienting Response: Skin Conductance

각성 수준이 높아지든지, 주의력이 증가하게 되면 교감신경의 활동이 증가하여 땀의 분비가 증가하게 되고, 피부저항이 감소하게 피부전도도의 변화를 측정할 수 있다는 것이 피부전기활동도의 원리이다. 피부전기활동도에 관한 측정방법 및 내용에 관해서는 필자의 다른 증설을 참조하기 바란다(41). 피검자가 아무런 자극을 받지 않았을 때 측정하는 tonic skin conductance level (SCL)은 각성수준을 반영하고, 자극을 준 후 측정하는 skin conductance orienting response (SCOR)은 자극에 주의를 기울이고 관련된 정보를 처리하는 과정을 반영하는 것으로 알려져 있다.

Dawson과 Nuechterlein(31)이 피부전도도에 관한 10편의 논문을 정리한 바에 따르면 연구마다 꼭 일치하지는 않으나 항정신병약물을 복용하지 않은 정신분열병 환자들은 정상보다 높은 피부전도도상의 각성수준을 보인다고 한다. 또한, 정상인에서는 새로운 자극에 대한 피부전도도의 증가(SCOR)를 보이지 않는 경우(nonresponder)가 10-15% 정도인데 반하여 정신분열병 환자에서는 40-50% 정도가 nonresponder로 보고되고 있으며 (31,42,43), 새로운 자극에 대하여 적응하는 속도도 지연되어 있다고 한다(44). SCOR nonresponsivity는 개념 형성 장애나 음성증상과 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며(45), 고위험군에서도 발견되며(46), trait marker로서(47), 좋지 않은 예후의 지표로 생각되고 있다(48).

동일한 자극이 반복되는 경우, orienting response는 서서히 줄어들어 결국은 없어지게 되는데, 이러한 현상을 habituation이라고 한다. 이 현상은 친숙하거나, 예상할 수 있거나, 의미없는 자극에 대해서는 반응정도가 줄어드는 적응과정이라고 할 수 있다. 정상인에 있어서는 nonhabituation이 20% 정도인 것으로 보고되고 있으나, 정신분열병에서는 더 많아서, 많게는 50%까지 보고되고 있다(42).

이러한 관찰을 종합하면, 정신분열병 환자들은 수동적으로 유발되는 주의력(passively elicited attention)에도 장애가 있음이 시사되며, 정신분열병 환자의 정보처리과정의 장애가 특정 단계의 장애라기 보다는 hyperarousal에 의한 일반적인 효과일 가능성도 제기

되고 있다. Yamamoto는 일련의 동물실험을 통하여 피부전도도의 이상과 관련된 신경전달물질은 dopamine보다는 norepinephrine일 가능성이 많다고 주장하고 있다(49).

4) 정신분열병에서의 주의력 저하의 기전

정신분열병에서의 주의력 저하가 각성수준의 장애 때문인지, mental effort의 장애때문인지, 아니면 정보처리과정의 어느 단계의 결함때문인지에 관하여 엇갈리는 주장들이 있다.

초기의 연구들은 정신분열병 환자들이 filtering 과정에 장애가 있다고 주장하였으나, 이후의 여러 연구들은 iconic memory, working memory, processing speed, attentional shifting, selective attention, perceptual judgments 등 주의력의 다각적인 측면의 포괄적인 장애를 보고하고 있다(2,6). 이러한 관찰로 미루어 정신분열병 환자들은 filtering 보다는 attentional capacity에 더 큰 문제가 있는 것이 아닌가 추정된다(6). 따라서, 정신분열병 환자들은 자동적이며, 단순하고, 무의식적이며, parallel한 작업의 수행에는 정상인과 차이를 보이지 않으나(30), 적극적 반응을 요구하는 과제 수행에서는 저하를 보이게 된다(50). 과도한 mental effort를 요구하는 검사들에서의 비정상적인 반응은 고위험군이나, 발병하지 않은 가족, 그리고 관해된 정신분열병 환자들에게서도 관찰된다. 그러나, 실제에 있어서는 effortful task와 automatic task를 구분하는 검사를 만든다는 것이 쉽지 않다. Effortful task가 단순히 더 어렵기 때문에 이상이 더 잘 발견되고, automatic task는 쉽기 때문에 이상이 잘 관찰되지 않을 가능성도 있다. 또 다른 문제는 정신분열병 환자들에게서 가장 확실하게 반복되어 검증되는 결과중의 하나인 absent orienting response이다. Tonic SCL의 이상과 함께, 이러한 결과는 정신분열병 환자들이 적극적 주의력 뿐만 아니라, 수동적 주의력에도 장애를 지니고 있을 가능성을 남겨두고 있다(1,6).

Cowan(51)이 제시한 모델은 정신분열병에서 관찰되는 다양한 주의력 장애를 잘 설명하는 모델로 평가받고 있다(52). Cowan의 모델은 brief sensory store, memory store, 그리고 중앙의 executive part로 구성된다. 주어진 정보는 sensory store에 수백 msec 정도 유지된다. Attentional focus라는 것은 의식화된 activated memory로 이해되고, 어느 정보가 atten-

tional focus를 받을 것인가를 결정하는 것은 executive part의 기능이다. 정보가 의식되느냐 아니냐 하는 것은, 개체가 그 자극에 대하여 habituated된 정도(bottom-up)와 central executive part가 자극이 중요성을 파악하여 의식적으로 주의를 할당할 것인가(top-down)의 여부에 의하여 결정된다. Cowan의 모형에 의하면 brief sensory store에 이상이 있으면 memory store에서 적당한 code를 activate하지 못하기 때문에 sensory/perceptual abnormality가 생기게 된다. Central executive control이 voluntary attention을 제대로 조절하지 못하면 특정 자극의 선정과 지속 작업 과정이 방해받게 되므로, 선택적 주의력과 지속적 주의력의 장애가 생기게 된다. 정상적으로 central executive가 무시해야 하는 자극에 대하여 주의를 기울이게 되면 slow habituation이 생기게 되며, 정상적으로 attentional focus를 받아야 하는 자극이 주의력을 받지 못하면 orienting response의 장애를 보이게 된다.

주의력의 이상은 전전두엽, 두정엽, cingulate cortex, reticular formation, striatum, thalamus 등의 이상에서 모두 나타날 수 있기 때문에(표 3), 주의력의 연구를 통하여 neuropathophysiology를 접근하기는 쉽지 않으리라 생각된다. 이런 이유로 최근에는 다른 연구 방법들, 특히 신경영상학적 접근과 결합하고자 하는 시도들이 이루어지고 있다.

5) Source of Variance

(1) 약물에 의한 효과

정신분열병에서의 주의력 장애 자체가 약물의 효과에 의한 것이라는 주장들도 있었으나, 비교적 최근에 이루어진 연구들에 의하면 약물의 효과는 그다지 크지 않은 것으로 생각된다(53,54). 오히려 약물치료에 의하여 주의력이 호전된다는 보고들이 더 많다(55-57).

Clozapine이 verbal fluency를 호전시킨다는 보고는 있으나(58), reaction time을 호전시키지는 않았다고 한다(59). Risperidone은 verbal working memory 뿐만 아니라 반응시간도 호전시키는 것으로 보고되고 있다(60).

항콜린약물에 의한 기억력의 저하는 다수 보고되고 있지만(61), 반응시간의 지연만 보고되고 있을 뿐(62), 주의력 자체에 관해서는 거의 연구가 이루어지지 않았다.

주요 정신장애에서의 주의력 장애

Table 3. Attentional Dysfunction and Related Brain Lesions

	Frontal	Prietal	Limbic	R.F.	Hypothalamic
I. Sensory attention					
Select/focus	+	++	+/?	+	-
Automatic shifts-OR	++	+	++	++	++
Sensory filtering	-	++	-		-
II. Capacity					
Arousal	++	+	++	++	++
Motivation	++		++	+	++
Processing speed	+	+		+	++
Temporal dynamics	++	?	++	+/?	++
Spatial distribution	+	++	+	-	-
Memory	+	+	++	+	+
Global capacity (IQ)	+	+	+	+	+
III. Response selection and control					
Intention	++	+/?	++	-	++
Initiation	++	+/?	++	+	++
Inhibition	++		++	-	+
Active switching	++	+/?	+	+	+
Executive control	++		++	+	+
IV. Sustained attention					
Fatigue	++	-	+	++	++
Persistence	++	+	++	+	++
Vigilance	++	+	+	++	++
Reinforcement	++	-	++	-	++

R.F.: reticular formation

++: moderate to severe impairment; +: mild impairment; +/? : possible impairment

-: not significantly impaired; ?: probably not impaired, but not enough information

Table adopted and modified from Cohen and O' Donnell(6), p. 347

(2) 다른 정신병리에 의한 영향

어떤 연구들은 양성증상의 심한 정도와 인지기능저하가 양적 상관관계를 보인다는 보고도 있고, 다른 연구들은 이러한 현상을 관찰할 수 없었다고 하는 등 엇갈리는 결과를 보고하고 있다. 그러나, 약물을 사용하여 양성증상이 호전된 뒤에도 동일한 정도의 인지장애가 남는 것으로 미루어 양성 증상이 그다지 큰 영향을 미치는 것 같지는 않다(63).

(3) 장기간 수용에 따른 효과:

장기간 입원중인 환자들과 그렇지 않은 환자를 비교한 연구(64)와 245명을 대상으로 연령과 학력을 통제 한 Goldstein 등(65)의 보고에 의하면, 두 군 사이에 유의한 차이를 발견할 수 없었다고 한다.

3. 기분장애에서의 주의력 장애

기분장애에서 인지장애를 연구하기란 쉽지 않다. 우울증 환자들은 '모른다'고 하거나, 검사 수행을 일찌감치 포기해 버리는 경우가 많고, 조증 환자들은 검사에 잘 응하지 않고, 설사 응한다 하더라도 성의없이 충

동적으로 반응해 버리는 경우가 많고, 또한 주변 자극에 의하면 쉽게 주의가 산만해지기 때문이다.

정신분열병과는 달리 기분장애에서는 질병에 특이적인 인지장애는 없으며, 인지장애의 정도는 임상상태의 심한 정도에 따라 달라지는 것으로 생각해 왔으나(3,66), 최근들어 이러한 생각이 잘못된 것이었음을 알려주는 연구결과들이 이어지고 있으며, 우울증과 조증에서 비슷한 결과가 관찰되면서 기분장애에 특이적인 신경생리학적 기전이 존재할 가능성도 제기되고 있다(6,66).

1) 우울증

우울증 환자들이 보이는 정신운동 지체는 인지검사에서도 그대로 반영된다(67). 우울증 환자의 인지기능 성적의 저하는 모두 정신운동 지체의 결과라는 주장이 있었지만(68), Abrams와 Taylor(69)등에 의하면 그렇지 않다고 한다.

우울증 환자와 정신분열병 환자를 비교한 연구들에 의하면 우울증 환자들은 언어기능에 있어서는 정

신분열병 환자들보다 우수하나, trail-making test에서는 동일한 수준을 보이는 등(70), 주로 비언어적 기능의 저하가 관찰된다고 한다(71). 이러한 결과에 근거하여 우울증에서는 비우성반구의 기능이 저하되어 있다는 주장이 제기되었다. Cohen등(72)은 우울증 환자들이 주로 실행기능이나 정신운동협응을 요하는 과제들의 수행이 저하되어 있다고 하면서, 우울증 환자들은 누락오류가 많으며, 반응시간의 지연을 보이는 반면, 조증 환자들은 오경보 오류가 많으며, 반응지연은 짧고, 충동적인 성향이 관찰된다고 하였다. 이러한 현상은 정신적 노력을 더 많이 요구하는 과제들이나 새로운 과제에서 더 뚜렷하게 나타난다고 하였다. 이러한 결과와 함께 비우성반구의 기능저하라는 주장은 비우성반구의 기능을 측정하는 과제들이 대개 더 많은 정신적 노력을 요구하고, 더 오랜 시간 집중해야 하며, 정신운동협응을 더 요구하기 때문에 얻어진 잘못된 결과라는 주장도 제기되고 있다. Stromgren(73)은 Digital Span과 Serial Addition 검사와 같이 mental control 혹은 working memory를 요구하는 과제에서는 성적이 저하되어 있다고 보고하였다.

Byrne(74)은 우울증 환자들의 경계력 검사 성적에 우울증의 정도와 비례한다고 보고한바 있으며, Malone과 Hemsley(75)도 signal detection task 성적이 우울증의 정도와 비례하며, 호전되면 정상화된다고 하였다. Frith등(76)도 CPT 성적이 state-dependent하게 저하되어 있다고 보고한바 있다. 일부 연구에서는 내인성 우울증 환자들이 보다 더 심한 장애를 보이며, 단극성 우울증 환자들 보다는 양극성 우울증 환자들이 더 심한 장애를 보인다는 보고도 있다(66). 실제로 양극성 우울증 환자들의 수행성적은 Huntington's chorea 환자들의 수행성적과 비슷하였다고 한다.

지금까지의 연구를 종합하면, 우울증 환자들은 주의력 유지나 effortful and elaborate rehearsal에 장애가 있는 것으로 생각된다. 즉, controlled limited-capacity process에 장애가 있거나, 적절한 수준의 노력을 기울이기 시작하는데 장애가 있는 것으로 보이며(1,6), 이러한 effort의 실패는 각성수준의 저하와 관련이 있는 것으로 보인다.

2) 조 증

조증 환자에게서 가장 일관되게 관찰되는 결과는 distractibility인데, state-dependent한 것으로 생각된

다. Span of apprehension이나, backward masking task 등에서 정신분열병에서와 비슷한 결과가 관찰되는 하나, remission 상태에서는 이러한 현상이 일반적으로 관찰되지 않는다(66).

양극성 기분장애 환자들이 관해상태에 있을 때 인지 기능을 검사한 연구는 많지 않다. Coffman등(78)은 관해상태에 있는 양극성 기분장애 환자와 정상대조군에 관한 비교연구에서 다른 인지기능과 함께 주의력의 저하를 보고하고 있다. 실험적인 연구에서 Addington과 Addington(24)은 양극성 기분장애 환자들의 시각적 주의력(CPT와 Span)이 정신분열병 환자와 같은 정도로 저하되어 있는 것으로 보고하고 있다.

Altshuler(79)는 양극성 기분장애 환자의 인지기능 장애가 시간이 경과함에 따라 심해지는 것 같다고 하면서 양극성 장애가 반복되면서 뇌 조직에 손상을 일으키기 때문일 것이라고 추정하였다. 또한 그는, hypercortisolemia가 hippocampus에서 toxicity를 일으키고, glucocorticoid receptor 수를 감소시키며, 궁극적으로 temporal lobe에서 신경조직의 손실을 가져오는 것이 아닌가 추정하면서, 세포손상이 인지기능의 저하와 다음번 재발에 관여한다고 주장하고 있다.

Lithium이 인지기능에 미치는 영향에 관해서는 많은 연구들이 이루어졌지만, 주의력 저하에 뚜렷하게 작용한다는 보고는 많지 않다(80,81).

4. 불안장애에서의 주의력 장애

경도 내지 중등도의 불안은 주의력을 오히려 증진시키지만, 불안이 심하게 되면 주의력 실행은 저하된다. 높은 불안 수준은 내적, 외적인 자극에 대하여 hypervigilance를 초래하는데, 이렇게 됨으로써 주의력의 범주가 좁아지게 되어 특정자극에만 집중하게 되고, 다른 자극들은 무시하게 되어 주의력이 저하되는 결과를 초래하게 된다(6). 특히 불안환자들은 자신을 향한 주의력이 너무 강하다고 한다(extreme self-directed attention).

연구들에 의하면 불안한 환자들은 공포 혹은 위협과 관련된 단어들에 더 많은 주의를 기울인다고 한다. 아마도 특정한 종류의 자극에 prime되어 있는 automatic, parallel attention process가 있지 않나 생각된다. 불안한 환자들은 Stroop 검사에서 불안과 관련된 단어들에 있어서 반응시간의 지연을 보인다. 이러한 현상은 posttraumatic stress disorder(PTSD) 환자들

주요 정신장애에서의 주의력 장애

에게서도 관찰된다. 특히 자신이 경험한 사고와 관련된 위협에 대하여 그러하다(3,82).

불안장애 중 가장 많은 연구가 이루어진 것은 PTSD이다. PTSD는 진단 기준에 입면장애, 집중장애, hypervigilance, exaggerated startle response 등 hyperarousal과 관련되는 증상의 지속이 포함되어 있을 만큼 각성 및 주의력 장애와 관련이 깊다. Dalton등(83)이 100명의 전쟁 PTSD 환자들을 대상으로 수행한 연구에 의하면, 여러 종류의 인지검사 중 Digit Span과 Digit Symbol에서 가장 수행성적이 저조하였다고 한다. Everly와 Horton(84)도 14명을 대상으로 한 연구에서 장기기억력은 장애는 없으나, 단기기억력의 장애가 있다고 하였다. 다른 사고로 인한 PTSD 환자들도 전투관련 PTSD 환자와 같은 유형의 인지장애를 가지는지는 명확하지 않다. 다만 McCaffrey등(84)은 이들이 전투관련 PTSD 환자들보다 덜 hyperarousal 되어 있으며, 다른 유형의 인지기능장애를 보인다고 보고하고 있다(82).

Orsillo와 McCaffrey(85)는 공황장애 환자들의 인

지검사에서 전반적으로 좌반구 기능 이상을 시사하는 결과들이 관찰되지만, 주의력의 특이적인 저하는 관찰되지 않는다고 보고하고 있다.

Flor-Henry등(86)은 11명의 강박장애 환자를 대상으로 일련의 신경인지검사를 수행한 결과 다른 검사에서는 정상대조군과 차이가 없었지만, Digit Span과 Digit Symbol 검사에서 특징적으로 낮은 검사 수행을 보였다고 보고한 바 있다. 하지만, Insel등(87)은 18명의 강박장애 환자를 대상으로 한 연구에서 이러한 현상을 관찰하지 못하였다고 하였다.

정상인이 느끼는 불안이 신경인지기능에 미치는 영향에 관한 연구가 몇 편 있는데, 그 중 주의력과 관련한 연구는 Chavez등(88)의 연구가 대표적이다. 이들에 의하면 불안한 정도와 Digit Symbol, Digit Span, Trail Making Test A와 B 등 주의력을 평가하는 검사 성적과는 상관관계가 없었다고 한다. 이 분야에 관해서는 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

주요 정신장애에서 관찰되는 다양한 주의력 저하의 결과를 정리하면 표 4와 같다.

Table 4. Attentional Dysfunction in Major Psychiatric Disorders

	SPR	Dep.	Mania	Anxiety
I. Sensory attention				
Select/focus	++	+/?	+/?	+/?
Automatic shifts-OR	++	++		?
Sensory filtering	+/?	-	-	-
II. Capacity				
Arousal	+	++	++	++
Motivation	++	++	++	-
Processing speed	++	++	++	-
Temporal dynamics	++	++	++	+
Spatial distribution	+	-	-	-
Memory	+	+	+	-
Global capacity (IQ)	+	-	-	-
III. Response selection and control				
Intention	+/?	++	+	-
Initiation	+/?	+	-	+
Inhibition	+	-	++	+/?
Active switching	+	+	++	+/?
Executive control	++	+	++	-
IV. Sustained attention				
Fatigue	-	++	-	-
Persistence	+	++	++	-
Vigilance	+	++	++	++
Reinforcement	+/?	++	++	-

SPR: Schizophrenia; Dep.: Depression; OR: Orienting Response

++: moderate to severe impairment; +: mild impairment; +/? : possible impairment

-: not significantly impaired

Table adopted and modified from Cohen and O' Donnell(6), p. 348

결 론

정신분열병에서의 주의력 저하는 이 질환의 본질적인 장애 중의 하나로 생각되는 정보처리과정의 장애를 반영하는 좋은 지표이다. 정신분열병에서 다양한 주의력 측면을 보다 특이적으로, 정확하게 측정할 수 있는 기법을 개발하고, 나아가 신경영상학적 방법과 연결하여 정보처리장애의 본질을 규명해 나가는 노력이 필요하다. 이러한 노력은 치료에 대한 반응, 예후의 예측, 인지재활 계획 수립, 고위험군의 조기 발견 등 정신분열병의 임상에 유용한 정보를 제공해 줄 수 있을 것이다.

기분장애 및 불안장애에서는 주의력이나 정보처리과정의 특이한 장애를 발견하지 못하였다는 것이 지금까지의 일반적인 보고이다. 그러나, 새로운 paradigm이 도입되기 전까지는 정신분열병의 연구에서도 주의력 장애가 단지 다른 증상에 기인한 비특이적인 현상으로 취급되었던 바와 같이, 대상군의 동기저하나 충동성 등 일반적인 증상때문에 실제 존재하는 주의력 장애가 가리워졌거나, 혹은 지금까지 우리가 적용해 온 검사기법들이 이들 장애에서의 주의력 장애를 측정하기에 방법론적으로 적절하지 않거나, 너무 민감도가 낮았기 때문일 가능성도 배제할 수 없다. 최근, 만성화된 기분장애 및 일부 불안장애 환자에서도 질병 특유의 인지기능장애가 존재할 가능성이 있다는 보고들이 있다. 이들 장애에서 주의력을 비롯한 인지기능장애를 평가할 수 있는 새로운 검사기법의 개발 및 도입이 절실히 요청된다고 하겠다.

중심단어: 주의력, 정신분열병, 기분장애, 불안장애

REFERENCES

1. Green MF. Schizophrenia from a Neurocognitive Perspective. Boston, Allyn and Bacon, 1998.
2. Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. The neuropsychology of schizophrenia. In: Clinical Neuropsychology, 3rd edition, ed by Heilman KM, Valenstein E, New York, Oxford University Press, 1993; 499-522.
3. Siegel DJ. Contributions of the psychological sciences; perception and cognition. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry, 6th edition, ed by Kaplan HI, and Sadock BJ, Baltimore, Williams & Wilkins, 1995; 283-290.
4. Freedman BJ. The subjective experience of perceptual and cognitive disturbances in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1974; 30 : 333-340.
5. Heaton RK, Vogt AT, Hoehn MM, Lewis JA, Crowley TJ, Stallings MA. Neuropsychological impairments with schizophrenia vs. acute and chronic cerebral lesions. J Clin Psychol 1979; 35 : 46-53.
6. Cohen RA, O'Donnell BE. Attentional dysfunction associated with psychiatric illness. In: The Neuropsychology of Attention, ed by Cohen RA, New York, Plenum Press, 1993 ; 275-305.
7. Lawson WB, Walsman IV, Weinberger DR. Schizophrenic dementia. Clinical and computed axial tomography correlates. J Nerv Ment Dis 1988; 176 : 207-212.
8. Berman KF, Zec RF, Weinberger DR. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1986; 43 : 126-135.
9. Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, Wu J, Sicotte N, Hazlett E, Asarnow R, Potkin S, Guich S. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. Br J Psychiatry 1990; 156 : 216-227.
10. Walker E, Lucas M, Lewine R. Schizophrenic Disorders. In: Handbook of Neuropsychological Assessment, ed by Puente AE, McCaffrey RJ, New York, Plenum Press, 1992; 309-334.
11. Heaton RK, Baade LE, Johnson KL. Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. Psychology

주요 정신장애에서의 주의력 장애

- Bulletin 1978; 85 : 141-162.
12. Frame CL, Oltmanns TF. Serial recall by schizophrenic and affective patients during and after psychotic episodes. *J Abnorm Psychol* 1982; 91 : 311-318.
 13. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48 : 618-624.
 14. Goldberg TE, Weinberg DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44 : 1008-1014.
 15. Blanchard JJ, Neale JM. The neuropsychological signature of schizophrenia; Generalized or differential deficit? *Am J Psychiatry* 1994; 151 : 40-48.
 16. Davidson GS, Neale JM. The effects of signal-noise similarity on visual information processing of schizophrenics. *J Abnorm Psychol* 1974; 83 : 683-686.
 17. Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, Ventura J, Goldstein MJ, Snyder KS, Yee CM, Mintz J. Developmental processes in schizophrenic disorders: Longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 1992; 18 : 387-425.
 18. Asarnow RF, Marder SR, Mintz J, Van Putten T, Zimmerman KE. Differential effect of low and conventional doses of fluphenazine on schizophrenia outpatients with good and poor information processing abilities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45 : 822-826.
 19. Braff DL, Saccuzzo DP. Information processing dysfunction in paranoid schizophrenia; a two-factor deficit. *Am J Psychiatry* 1981; 138 : 1051-1056.
 20. Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: Specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51 : 939-944.
 21. Nuechterlein KH. Vigilance in schizophrenia and related disorders. In: *Handbook of Schizophrenia*, Vol 5, ed by Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J, Amsterdam, Elsevier, 1991; 397-433.
 22. Comblatt BA, Lenzenweger MF, Erlenmeyer-Kimling L. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatr Res* 1989; 29: 65.
 23. Siegel BV Jr, Nuechterlein KH, Abel L, Wu JC, Buchsbaum MS. Glucose metabolic correlates of continuous performance test performance in adults with a history of infantile autism, schizophrenics, and controls. *Schizophr Res* 1995; 17 : 85-94.
 24. Addington J, Addington D. Attentional vulnerability indicators in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1997; 23 : 197-204.
 25. Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophr Bull* 1986; 12 : 408-426.
 26. Braff DL, Callaway E, Naylor H. Sensory input deficits and negative symptoms in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146 : 1006-1011.
 27. Green MF, Walker E. Symptom correlates of vulnerability to backward masking in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143 : 181-186.
 28. Oltmanns TF, Neale JM. Schizophrenic performance when distractors are present: Attentional deficit or differential task difficulty? *J Abnorm Psychol* 1975; 84 : 205-209.
 29. Hemsley DR, Richardson PH. Shadowing by context in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*

- 1980; 168 : 141-145.
30. Neuchterlein KH, Dawson ME. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10: 160-203.
 31. Dawson ME, Nuechterlein KH. Psychophysiological dysfunctions in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr Bull* 1984; 10: 204-232.
 32. Rist F, Cohen R. Sequential effects in the reaction times of schizophrenics: crossover and modality shift effect. In: *Handbook of Schizophrenia, Vol. 5, Neuropsychology, Psychophysiology and Information Processing*, ed by Steinhauer SR, Gruzelier JH, Zubin J, Amsterdam, Elsevier, 1991; 241-271.
 33. DeAmicis LA, Cromwell RL. Reaction time crossover in process schizophrenic patients, their relatives, and control subjects. *J Nerv Ment Dis* 1979; 167 : 593-600.
 34. Greiffenstein M, Lewis R, Milberg W, Rosenbaum G. Temporal lobe epilepsy and schizophrenia: comparison of reaction time deficits. *J Abnorm Psychol* 1981; 90 : 105-112
 35. Bohannon WE, Strauss ME. Reaction-time crossover in psychiatric outpatients. *Psychiatry Res* 1983; 9 : 17-22.
 36. 김종훈, 하규섭. 연속적 시청각 자극에 대한 반응시간 측정에 나타나는 Cross Over 현상에 관하여, 대한신경정신의학회 제 40차 추계학술대회 초록집. 서울, 대한신경정신의학회, 1997; 504.
 37. Zahn TP. Comments on 'Reaction time and attention in schizophrenia'. *Schizophr Bull* 1977; 3 : 452-456.
 38. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28 : 597-613.
 39. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50 : 873-880.
 40. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6 : 348-357.
 41. 하규섭. 피부전기활동도의 측정방법 및 임상에서의 이용. *용인정신의학보* 1994; 1 : 9-20.
 42. Gruzelier JH, Venables PH. Skin conductance orienting activity in a heterogeneous sample of schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1972; 155 : 277-287.
 43. Iacono WG, Ficken JW, Beiser M. Electrodermal nonresponding in first-episode psychosis as a function of stimulus significance. In: *Progress in Electrodermal Research*. ed by Roy JC, Boucsein W, Fowles DC, Gruzelier JH, New York, Plenum Press, 1993; 239-255.
 44. Zahn TP. Studies of the autonomic psychophysiology and attention in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14 : 205-208.
 45. Ohman A, Ohlund L, Alm T, Wieselgren IM, Ost LG, Lindstrom L. Electrodermal nonresponding, premorbid adjustment, and symptomatology as predictor of long-term social functioning in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1989; 98 : 426-435.
 46. Venables PH. Electrodermal indices as markers for the development of schizophrenia. In: *Progress in Electrodermal Research*. ed by Roy JC, Boucsein W, Fowles DC, Gruzelier JH, New York, Plenum Press, 1993; 80-95.
 47. Bernstein AS. The autonomic orienting response as a possible vulnerability marker in schizophrenia. In: *Search for the Causes of Schizophrenia. Volume II*. ed by Hafner H, Gattaz WF, Berlin, Springer-Verlag, 1991; 321-341.
 48. Dawson ME, Nuechterlein KN, Schell AM. Electrodermal abnormalities in recent-onset schizophrenia: Relation to symptoms, prognosis, and process. *Schizophr Bull* 1992; 295-311.
 49. Yamamoto K. Skin conductance response after 6-hydroxydopamine lesion of central nora-

- drenaline system in cats. *Biol Psychiatry* 1990; 28 : 151-161.
50. Chapman LJ, Chapman JP. The measurement of differential deficit. *J Psychiatr Res* 1978; 14 : 303-311.
 51. Cowan N. Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychol Bull* 1988; 104 : 163-191.
 52. Nuechterlein KH, Dawson ME, Green MF. Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psy Scand* 1994; 90(suppl. 384) : 71-79.
 53. Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1990; 16 : 477-499.
 54. King DJ. The effects of neuroleptics on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 1990; 157 : 799-811.
 55. Spohn HE, Lacoursiere RB, Thompson K, Coyne L. Phenothiazine effects on psychological and psychophysiological dysfunction in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34 : 633-644.
 56. Marder SR, Asarnow RF, Van Putten T. Information processing and neuroleptic response in acute and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatr Res* 1984; 13 : 41-49.
 57. Braff DL, Saccuzzo DP. Effect of antipsychotic medication on speed of information processing in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139 : 1127-1130.
 58. Buchanan RW, Holstein C, Breier A. The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994; 36 : 717-725.
 59. Zahn TP, Pickar D, Haier PJ. Effects of clozapine, fluphenazine and placebo on reaction time measures of attention and sensory dominance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 13 : 133-144.
 60. Green MF, Marshall BD, Wirshing WC, Ames D, Marder SR, McGurk S, Kern RS, Mintz J. Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997; 154 : 799-804.
 61. Perlick D, Stastny P, Katz I, Mayer M, Mattis S. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143 : 230-232.
 62. Fayen M, Goldman MB, Moulthrop MA, Luchins DJ. Differential memory impairment with dopaminergic versus anticholinergic treatment of drug-induced extrapyramidal symptoms. *Am J Psychiatry* 1988; 145 : 483-486.
 63. Frame CL, Oltmanns TF. Serial recall by schizophrenic and affective patients during and after psychotic episodes. *J Abnorm Psychol* 1982; 91 : 311-318.
 64. Johnstone EC, Cunningham Owens DG, Gold A, Crow TJ, MacMillan JF. Institutionalization and the defects of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1981; 139 : 195-203.
 65. Goldstein G, Zubin J, Pogue-Geile MF. Hospitalization and the cognitive deficits of schizophrenia. The influences of age and education. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179 : 202-205.
 66. Newman PJ, Sweet JJ. Depressive disorders. In: *Handbook of Neuropsychological Assessment*, ed by Puente AE, McCaffrey RJ, New York, Plenum Press, 1992; 263-307.
 67. Newman P, Sweet J. The effects of clinical depression on the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery. *Int J Clin Neuropsychol* 1986; 7 : 109-114.
 68. Weckowicz T, Nutter R, Cruise D, Yonge K, Cairns M. Speed in test performance in relation to depressive illness and age. *Can J*

- Psychiatry 1978; 23 : 107-109.
69. Abrams R, Taylor M. Cognitive dysfunction in melancholia. *Psychol Med* 1987; 17 : 359-362.
 70. Taylor MA, Abrams R, Gaztanaga P. Manic-depressive illness and schizophrenia. A partial validation of research diagnostic criteria utilizing neuropsychological testing. *Comprehensive Psychiatry* 1975; 16 : 91-96.
 71. Taylor MA, Redfield J, Abrams R. Neuropsychological dysfunction in schizophrenia and affective disease. *Biol Psychiatry* 1981; 16 : 467-478.
 72. Cohen R, Weingartner H, Smallberg S, Pickar D, Murphy D. Effort and cognition in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39 : 593-597.
 73. Stromgren LS. The influence of depression on memory. *Acta Psychiatr Scand* 1977; 56 : 109-128.
 74. Byrne DC. Affect and vigilance performance of depressive illness. *J Psychiatr Res* 1977; 13 : 185-191.
 75. Malone JR, Hemsley DR. Lowered responsiveness and auditory signal detectability during depression. *Psychosom Med* 1977; 7 : 717-722.
 76. Frith CD, Stevens M, Johnstone EC, Deakin JF, Lanceer P, Crow TJ. Effects of ECT and depression on various aspects of memory. *Br J Psychiatry* 1983; 142 : 610-617.
 77. Wolfe J, Granholm E, Butters N, Saunders E, Janowsky D. Verbal memory deficits associated with major affective disorders: a comparison of unipolar and bipolar patients. *J Affect Disord* 1987; 13 : 83-92.
 78. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27 : 1188-1196.
 79. Altshuler LL. Bipolar disorder: Are repeated episodes associated with neuroanatomic and cognitive changes? *Biol Psychiatry* 1993; 33 : 563-565.
 80. Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry* 1980; 137 : 1042-1046.
 81. Lund Y, Nissen M, Rafaelsen OJ. Long-term lithium treatment and psychological functions. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 65 : 233-244.
 82. McCaffrey RJ, Hickling EJ, Marazzo MJ. Civilian-related posttraumatic stress disorder: assessment-related issues. *J Clin Psychology* 1989; 45 : 72-76.
 83. Dalton JE, Pederson SL, Ryan JJ. Effects of post traumatic stress disorder on neuropsychological test performance. *Int J Clin Neuropsychology* 1989; 11 : 121-124.
 84. Everly GS, Horton AM. Neuropsychology of posttraumatic stress disorder: a pilot study. *Percept Mot Skills* 1989; 68 : 807-810.
 85. Orsillo SM, McCaffrey RJ. Anxiety disorders. In: *Handbook of Neuropsychological Assessment*, ed by Puente AE, McCaffrey RJ, New York, Plenum Press, 1992; 215-261.
 86. Flory-Henry P, Yeudall LT, Koles ZJ, Howarth BG. Neuropsychological and power spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive syndrome. *Biol Psychiatry* 1979; 14 : 119-130.
 87. Insel TR, Donnelly EF, Lalakea ML, Alterman IS, Murphy DL. Neurological and neuropsychological studies of patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1983; 18 : 741-751.
 88. Chavez EL, Trautt GM, Brandon A, Steyaert J. Effects of test anxiety and sex of subject on neuropsychological test performance: Finger Tapping, Trail Making, Digit Span and Digit Symbol tests. *Percept Mot Skills* 1983; 56 : 923-929.