

강박증 환자에서의 Mismatch Negativity 이상에 관한 연구

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 서울대학교 의학연구원 신경과학연구소 임상인지신경과학센터,² 서울대학교 자연과학대학 뇌인지과학과³

장준환¹ · 신경순² · 손준희³ · 권준수^{1,2,3}

Abnormal Mismatch Negativity in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Joon Hwan Jang¹, Kyung Soon Shin², June Hee Son³, Jun Soo Kwon^{1,2,3}

Department of Psychiatry¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul,
Clinical Cognitive Neuroscience Center², Neuroscience Institute, SNU-MRC, Seoul,
Department of Brain and Cognitive Sciences³, College of Natural Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : Mismatch negativity (MMN) provides an electrophysiological index of an involuntary attention switching process. This study investigated MMN anomalies and their relationship to clinical variables in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD).

Methods : Study participants were 29 OCD patients and 24 normal controls. We used a 128-channel EEG to measure MMN during a passive oddball paradigm. Then we assessed the correlations between MMN amplitudes and clinical measures.

Results : The OCD patients exhibited significantly greater MMN amplitude compared to the controls. Also, the right frontal lobe MMN amplitudes correlated significantly to the OCD patients' Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale total scores ($r = -0.520$, $p = 0.005$).

Conclusion : These results suggest that MMN anomalies in OCD patients reflect a monitoring circuit dysfunction, raising the possibility that the OCD's pathophysiology includes glutamatergic dysfunction. (Anxiety and Mood 2010;6 (1) :31-36)

KEY WORDS : Obsessive-compulsive disorder · Mismatch negativity · Event-related brain potential.

서 론

강박증은 침입적이고 반복적인 강박사고(obsession)와 이를 중화시켜 불안을 감소시키고자 하는 강박행동(compulsion)을 특징으로 하는 불안장애의 하나이다. 강박증은 발병이 적은 질환이라는 과거의 인식과는 달리 평생 유병률이 전체 인구의 2~3%에 달할 정도로 상당히 흔한 질환이며, 미국의 조사 결과에 의하면 공포증, 우울증, 물질사용장

애에 이은 4번째로 흔한 정신질환이다.^{1,2}

강박증의 원인에 대한 연구가 지속적으로 이루어져 온 편이지만 1980년대까지는 주로 심리학적인 원인에서 강박증의 원인을 찾고자 하는 시도가 대부분이었으며, 최근 10~20년 간에 심리적 원인이 아닌 생물학적 관점에서 강박증의 기능적 이상을 밝힘으로써 그 원인을 찾고자 하는 시도가 이루어지고 있다. 뇌 영상 연구들에서는 전전두엽(prefrontal cortex)의 대사 이상과 치료 후에 이 부위의 대사 호전 소견이 관찰되었으며, 이는 여러 연구에서 비교적 일관성 있게 보고되고 있다.³⁻⁵

뇌 기능을 평가하는 도구들 중 뇌영상 이외의 방법 중 하나가 전기생리학적 방법을 통하여 뇌 활성도를 객관적으로 평가할 수 있는 사건관련전위(event-related potential, ERP)의 mismatch negativity(MMN)이다.⁶ MMN은 150~250 ms 정도의 잠복기(latency)를 가지는 음전위 파형으로

접수일 : 2010년 3월 4일 / 수정일 : 2010년 4월 8일
게재확정일 : 2010년 4월 8일

Address for correspondence

Jun Soo Kwon, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel : +82.2-2072-2972, Fax : +82.2-747-9063

E-mail : kwonjs@snu.ac.kr

본 논문은 대한신경정신의학회 최신헤 정신의학연구기금(1998년)의 지원을 받아 수행되었음.

자극의 변화가 있을 때 유발된다. 청각자극의 주파수, 세기, 자극 시간 등의 변화에 의해 그 진폭이 달라지며, 뇌의 작업기억(working memory) 체계의 일부인 주의 집중 여부와 관련 없는 전 주의적 과정(pre-attentive process)의 청각기억(echoic memory)과 관련되어 있다고 알려져 있다.^{7,8} MMN을 발생시키는 주된 부위는 하전두이랑(inferior frontal gyrus)과 상측두이랑(superior temporal gyrus) 부위로 추정되고 있으며,^{9,10} 측두엽 신호원(source)은 소리의 물리적 특성 변화를 처리하는데 관련되고, 전두엽 신호원은 주의력의 재조정(reorientation)에 관계되는 것으로 알려져 있다.^{11,12} MMN의 두 신호원은 위와 같이 구별되는 정보 처리를 하고 있으며, 강박증에서 보고되었던 신경인지기능의 이상을 고려해 볼 때 MMN 이상여부, 특히 전두엽 부위의 MMN 이상 규명은 강박증의 병태생리를 설명하는데 유용한 도구가 될 수 있을 것이다.¹³

이러한 MMN 연구는 정신분열병 환자에서는 비교적 일관된 결과를 얻어 왔으나,¹⁴ 현재까지 강박증 환자에서 MMN의 이상여부를 관찰한 논문은 매우 제한적이다. Oades 등¹⁵은, 주로 청소년인 13명의 강박증 환자와 24명의 정신분열병 환자, 25명의 정상 대조군을 대상으로 MMN을 측정하였으며 강박증 환자의 경우에 유의한 MMN의 진폭(amplitude)이나 잠복기의 변화를 발견하지 못했다. 하지만 이 연구에서는 강박증 환자가 대조군으로 사용되었으며 대상군 숫자가 적다는 한계점이 있어 강박증의 MMN 이상에 대한 연구는 아직 거의 되어 있지 않은 상태라고 할 수 있다.

이에 본 연구에서는 성인 강박증 환자에서 MMN 이상 소견의 여부를 정상 대조군과의 비교연구를 통해 알아보고자 하였다. 이전 연구들에서 강박증과 주의력 이상과의 관련성을 고려하여, 특히 전두엽 부위의 MMN의 이상이 두드러질 것으로 예상하였다. 또한, MMN의 이상 정도와 강박증

상의 심각도 간의 관련성을 조사함으로써 강박증상과 뇌 기능간의 관계를 명확히 규명하고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상

제 일측 진단이 강박증으로 진단된 29명의 성인 환자(남자 20명, 여자 9명)와 24명의 정상 대조군(남자 18명, 여자 6명)이 본 연구에 참여하였다. 강박증 환자는 서울대학교병원 강박증 클리닉에 내원한 환자를 대상으로 모집하였으며, 정신과적 진단은 DSM-IV를 위한 구조화 임상면접(Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID)¹⁶을 이용하여 DSM-IV의 강박증 진단기준에 따라 진단하였다. 두부외상이나 내과 및 신경과적 질환, 또는 알코올이나 약물 남용의 병력이 있는 경우 연구에서 제외하였다. 대조군을 위한 정상 자원자는 광고를 통해 모집되었고, SCID-NP를 이용해 정신과적 장애의 소견이 있는 경우는 배제되었고 이외의 배제기준은 환자군과 같은 기준을 적용하였다.

강박증 증상의 중증도는 예일-브라운 강박 척도(Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS)¹⁷로 평가하였으며 평균 Y-BOCS 총점은 21.3(표준편차 7.4)이었다. 환자군의 평균 나이는 25.6세(표준편차 6.9)였고, 평균 이환 기간은 8.5년(표준편차 5.5)이었다. 대조군의 평균 나이는 28.8세(표준편차 8.9)이었다. 모든 피험자의 지능 지수를 한국판 웨슬러 성인 지능 검사(Korean Wechsler Adult Intelligence Scale, K-WAIS)¹⁸중 어휘, 산수, 토막 짜기, 차례맞추기 소항목을 검사하여 추정치를 측정하였다. 두 집단의 나이와 손잡이는 통계적 차이가 유의하지 않으나, 교육연수에서 차이를 보였다(Table 1).

연구에 참여한 모든 대상 환자 및 정상 대조군에게 연구

Table 1. Demographic and clinical characteristics of OCD patients and control subjects

Characteristic	Normal controls		OCD patients		Analysis ^a		
	(N=24)		(N=29)		χ^2	df	p
	Male	Female	Male	Female			
Sex	18	6	20	9	0.236	1	0.762
	Mean	SD	Mean	SD	T	df	p
Age (yr)	28.8	8.9	25.6	6.9	1.466	51	0.149
Education (yr)	15.2	2.1	13.6	2.4	2.425	51	0.019*
Handedness	11.5	1.0	11.6	1.7	-0.132	51	0.896
IQ	115.3	11.4	106.4	9.9	2.97	49	0.005*
Y-BOCS			21.3	7.4			
Duration of illness (yr)			8.5	5.5			

a : Independent t test or Welch's t test if the variances were not equal, and χ^2 analysis for categorical data, * : Significant difference between patients and control subjects (p<0.05). OCD : obsessive-compulsive disorder, IQ : Intelligence Quotient, Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Table 2. Mismatch negativity peak amplitude in OCD patients and normal controls

Electrode	Mismatch negativity (microvolts)					
	Normal controls		OCD patients		Analysis	
	Mean	SD	Mean	SD	F	p
Fz	-2.699	1.559	-3.501	1.884	4.193	0.046*
F3	-2.817	1.576	-3.575	1.883	3.337	0.074
F4	-2.863	1.580	-3.699	2.051	5.226	0.027*
F7	-2.787	2.340	-3.293	1.942	2.492	0.121
F8	-2.831	1.812	-3.366	1.807	2.085	0.155
FCz	-2.517	1.534	-3.631	1.934	7.090	0.011*
FC3	-2.570	1.486	-3.934	2.200	7.005	0.011*
FC4	-2.814	1.823	-3.755	3.059	0.729	0.398
FT7	-2.357	1.624	-3.272	2.046	4.576	0.038*
FT8	-2.359	1.399	-3.749	3.750	0.833	0.366
Cz	-2.448	1.620	-2.970	1.967	2.618	0.112
C3	-2.255	1.444	-3.190	1.895	5.477	0.024*
C4	-2.492	1.510	-3.567	3.091	4.558	0.038*
T7	-2.082	1.470	-2.746	3.226	5.576	0.022*
T8	-2.216	1.353	-3.100	1.769	5.348	0.025*
CPz	-2.146	1.480	-2.598	1.757	2.702	0.107
CP3	-1.893	1.518	-2.632	1.913	5.635	0.022*
CP4	-2.108	1.427	-2.628	1.677	3.155	0.082
TP7	-1.809	1.504	-3.006	1.796	9.665	0.003*
TP8	-2.131	1.431	-2.936	1.735	4.218	0.046*
Pz	-1.723	1.440	-2.466	1.618	6.955	0.011*
P3	-1.716	1.419	-2.759	1.695	9.879	0.003*
P4	-2.070	1.546	-2.545	1.709	2.495	0.121
P7	-1.727	1.420	-2.756	1.708	8.719	0.005*
P8	-2.049	1.411	-2.626	1.651	3.508	0.067
POz	-1.667	1.478	-2.447	1.583	7.147	0.010*
Oz	-1.678	1.426	-2.260	1.609	4.374	0.042*
O1	-1.650	1.424	-2.335	1.682	5.682	0.021*
O2	-1.644	1.476	-2.352	1.533	6.883	0.012

* : significant difference between patients and control subjects (p<0.05)

에 대한 설명을 제공한 후 서면동의서를 모든 연구 대상자로부터 받았다.

실험 자극 및 절차

Oddball paradigm

피험자가 수동적 oddball paradigm을 수행하는 동안 뇌파를 측정하였다. 피험자에게 외부와 차폐된 공간에서 편안한 의자에 앉아 컴퓨터 모니터를 응시하도록 요구하였다. 피험자에게 이어폰을 이용하여 소리(1,000 Hz, 80 dB)를 들려주었는데, 소리는 표준자극(50 msec, 85%)과 특이자극(100 msec, 15%)으로 구성되어 있었다. 자극간 간격은 300 msec이었다. 피험자에게는 사전에 소리를 들려주지만,

소리를 무시하라고 지시하였다.

뇌파 측정

128 채널 Neuroscan을 이용하여 사건관련전위를 수집하였다. 뇌파의 측정은 전기장 차폐와 방음 장치가 갖추어진 서울대학교병원 임상의학연구소내의 뇌신경기능연구실에서 측정되었다. 안구의 움직임을 기록하기 위한 안전도(electrooculogram, EOG)는 왼쪽 눈 밑과 안가에 부착한 전극을 통하여 기록하였다. 모든 전극의 저항은 5 K Ω 이하로 유지되도록 하였다. 0.05~100 Hz의 아날로그 대역 필터를 사용하여 1초당 1,000번의 비율(sampling rate)로 디지털 신호화하여 지속적으로 기록하였다. 데이터의 수집이 완료된 후, 연속적으로 측정된 뇌파는 400 ms의 epoch

으로 분리하였다(자극 제시 전 100 ms부터 자극 제시 후 300 ms까지). 눈 깜박임과 몸 움직임 등으로 인한 잡음 (artifact)은 ± 80 uV 범위 밖의 진폭을 보인 시행은 자동적으로 폐기하였으며, 자동적 관찰 이외에 시각적인 개별 epoch에 대한 관찰을 통해 ± 80 uV 범위 안에 있지만 비정상적인 epoch은 제거 하였다. 표준 자극과 특이 자극의 사건유발전위를 각각 평균화 하였으며, MMN을 구하기 위해 특이 자극의 평균 사건관련전위에서 표준 자극의 평균 사건관련전위를 빼서 산출하였고, 0.1~30 Hz의 cutoff 기준에 따라 필터링하였다.

통계 분석

각 29명의 강박증 환자와 24명의 정상 대조군에서 MMN의 최고점의 진폭을 추출하였다. 집단간 차이를 보기 위해 지능지수와 교육년한을 공변량으로 넣고 공분산분석 (analysis of covariance, ANCOVA)을 실시하였다. 그 외에 인구통계학적 비교를 위해, t검정과 χ^2 검정을 사용하였고, 피어슨 r 상관(Pearson r correlation)을 이용하여 MMN과 Y-BOCS 점수와의 상관관계를 분석하였다.

결 과

각 전극에서의 MMN 진폭의 크기를 비교한 결과를 Table 2에 제시하였다. 강박증 환자군과 정상 대조군 모두 전두엽 부위에서 MMN의 최대 진폭을 보였다(강박증군 : FCz 전극에서 -3.934 uV ; 대조군 : F4 전극에서 -2.863 uV). 양 군의 전두엽 부위(Fz) 평균 MMN 파형은 Figure 1과 같으며, Figure 2에 강박증 환자군과 대조군이 가장 유의하게 차이를 보이는 FCz, FC3 전극에서 측정된 MMN 진폭

을 제시하였다. 전두엽 부위 MMN의 평균 진폭을 비교하였을 때도 강박증 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 큰 MMN 진폭이 관찰되었다($p=0.039$). MMN의 잠복기는 양 군 간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

MMN과 Y-BOCS 점수와의 상관관계를 평가하였을 때, 강박증상의 심각도가 심할수록 MMN의 진폭이 유의하게

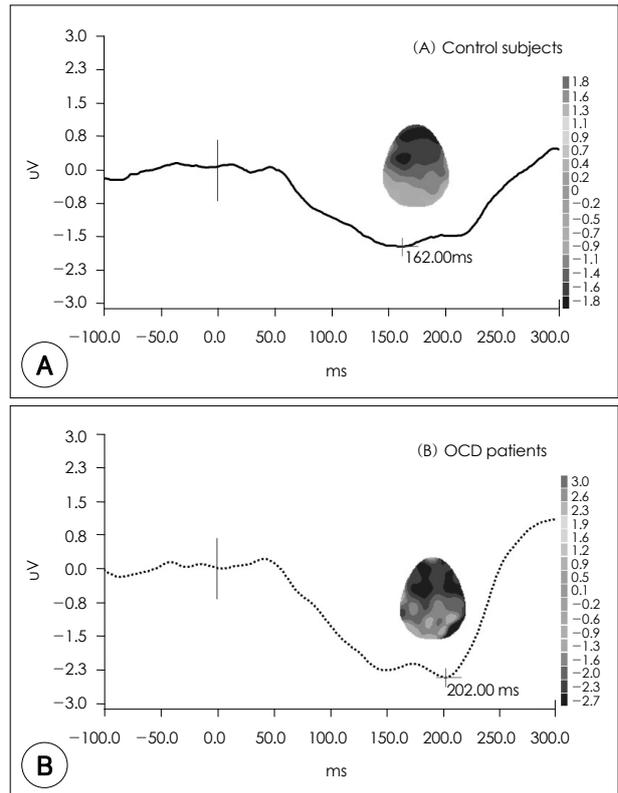


Figure 1. Grand-average waveforms at FZ electrode and topographic distribution of the mismatch negativity in (A) control subjects and (B) OCD patients.

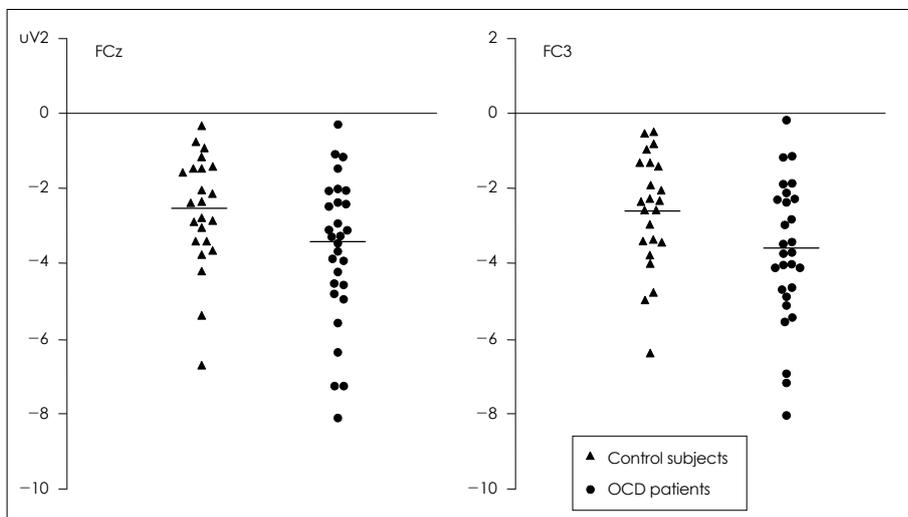


Figure 2. Amplitude of mismatch negativity in control subjects and OCD patients showing a significant group difference. The horizontal lines in the graph indicate mean value of mismatch negativity amplitude.

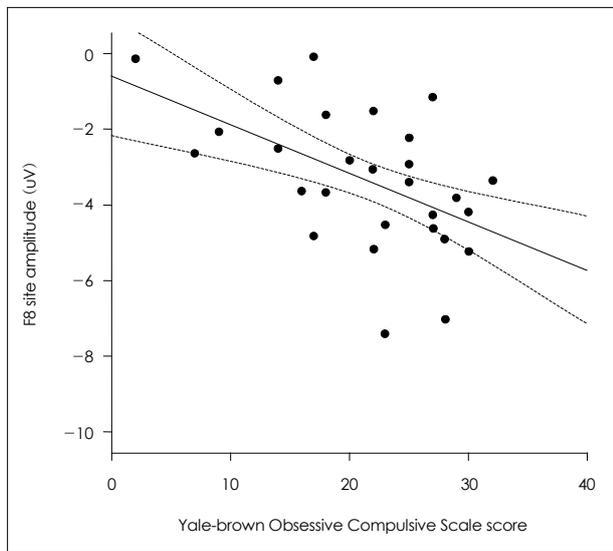


Figure 3. The correlation between mismatch negativity amplitude measured at right frontal region (F8) and total Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale scores in patients with OCD ($r=-0.520$, $p=0.005$).

증가하는 상관관계가 전두엽 부위에서 관찰되었으며, 우측 전두엽 부위(F8)에서 가장 높게 나타났다($r=-0.520$, $p=0.005$; Figure 3). 다른 인구학적 특성과 MMN의 진폭, 잠복기 간의 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 현 시점까지 발표된 연구 중 강박증 환자에서 MMN의 이상을 규명한 국내 최초의 연구이다. 이 연구를 통해 강박증 환자군은 정상 대조군에 비해 전반적으로 증가된 MMN 진폭을 보임을 확인할 수 있었다. 또한, 전두엽의 MMN 진폭 증가의 정도가 강박증상의 심각도와 유의한 상관관계가 있다는 것을 밝혔다.

MMN은 반복적으로 제시되는 표준 자극에 특이 자극이라는 변화가 나타날 때 자동적으로 나타나게 된다. 또한, 최근의 연구에 의하면 리듬의 변화나 음악 시퀀스의 변화 등 보다 복잡한 수준에서 규칙성이 깨지는 경우에도 MMN이 관찰되는 것으로 보고되고 있다.^{19,20} 또한, MMN의 형성은, 특히 전두엽 신호원의 경우에, 자동적인 주의력 전환 과정과 관련되는 것으로 알려져 있다.^{12,21}

본 연구에서 관찰된 강박증 환자군에서 증가된 MMN 진폭은 자극의 변화에 대해 민감한 반응(response)과 그에 따른 인지적, 행동적, 감정적 과정이 강박증의 신경생리학적 특성일 수 있음을 시사한다. 강박증의 원인병태생리가설로 지금까지 연구결과들에서 추정되는 신경생물학적인 모델은 ‘전두엽-선조체-시상-피질 회로(fronto-striato-thala-

mo-cortical circuitry)’의 이상이다.⁵ 이는 주로 기능적 뇌영상 결과에서 전두엽 및 기저신경절(basal ganglia) 부위의 뇌혈류량이 증가되어 있다는 연구결과들에 기인하고 있으며,^{22,23} 본 연구에서 밝혀진 MMN 진폭 증가소견도 이를 지지하는 소견이다. 이전 연구들에서 앞쪽 띠이랑(anterior cingulate cortex)의 활성화와 관련된 error-related negativity(ERN)의 진폭이 강박증 환자에서 증가되어 있음이 보고되었다.^{24,25} 모니터링(monitring)과 관련해서 앞쪽 띠이랑 부위의 활성이 전두엽의 활성화와 결합(coupling)되는 것을 고려할 때,²⁶ 강박증에서 나타나는 MMN과 ERN의 진폭 증가 양상은 외부자극에 대한 모니터링의 이상 소견을 시사하는 것이라고 볼 수 있다.

MMN의 진폭은 글루타메이트(glutamate)와 관련된 N-methyl-D-aspartic acid(이하 NMDA) 수용체의 신호전달(signaling) 정도와 연관되어 있다.²⁷ 최근 여러 연구들에서 강박증이 세로토닌 뿐 아니라 글루타메이트계 이상과 관련된다고 보고하고 있으며,^{28,29} 양성자 자기공명분광영상(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 연구에서도 전두엽에서 글루타메이트와 글루타민의 농도합이 증가되어 있고, 이러한 증가가 강박증상의 정도와 상관관계가 있음이 관찰되었다.³⁰ 또한, 글루타메이트 길항제인 riluzole이 치료저항성 강박증 환자에 효과적이었다는 보고도 있다.³¹ 이러한 견지에서 본 연구에서 관찰된 MMN 진폭의 증가는 강박증에서의 NMDA나 글루타메이트 과활성에 의한 결과일 가능성이 있다.

본 연구결과는 MMN의 진폭 차이를 발견하지 못한 이전의 Oades 등¹⁵의 연구결과와 일치하지 않는 소견이다. 이전 연구에서 강박증 환자군의 MMN 진폭 크기에 대한 기술이 없어 정확한 비교는 어려우나 강박증 환자의 수가 13명으로 작았기 때문에 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았을 가능성이 있다. 또한 연구에 참여한 환자군의 연령대가 대부분 청소년(평균 : 16.3세, 범위 : 11~19세)이었던 점도 성인 환자를 대상으로 한 본 연구와 차이가 나는 점이었다. 이를 확인하기 위해서는 보다 많은 수의 후속연구가 있어야 할 것이다.

본 연구의 결과를 해석함에 있어서 감안하여야 할 한계점으로 다음과 같은 것들을 들 수 있다. 우선 본 연구에서는 강박증 환자에서 주로 기능 이상이 보고된 안와전두피질(orbitofrontal cortex)의 경우 전두엽의 배내측 깊은 곳에 위치하고 있어서 그 부위의 신경학적 활성이 뇌의 바깥쪽 피질의 활성을 주로 반영하는 뇌파에 제대로 반영되지 못했을 가능성이 있다. 마찬가지로 이유로, 강박증에서 이상이 보고되어온 기저신경절, 띠이랑의 신경학적 이상 활성화도

뇌파에 제대로 반영되지 않았을 가능성을 고려할 수 있다. 또한 전두엽 부위 MMN의 평균 진폭을 비교하였을 때 강박증 환자군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 큰 MMN 진폭이 관찰되기는 하였으나, 각 전극간 비교시에 다중 비교(multiple comparison)를 적용하지는 않았기 때문에 결과해석에 있어 이를 고려하여야 한다. 마지막으로 본 연구에서는 대상자들의 글루타메이트나 NMDA 수용체 체계에 대한 분석을 시행하지는 않았기 때문에, 본 연구의 결과와 글루타메이트 기능 이상을 연결하는 것은 가설적인 수준에 머무르고 있다. 자기공명분광연구나 유전자 연구를 함께 시행하였다면 본 결과의 해석에 도움을 줄 수 있을 것이다. 이러한 점들은 후속연구를 통해 보완될 수 있을 것이다.

결론적으로, 본 연구에서는 강박증 환자군에서 MMN 진폭 증가를 관찰하였다. 또한 이러한 MMN의 이상 소견은 강박증 환자에서 NMDA 수용체 체계의 이상 가능성이 있음을 시사한다. 향후 연구를 통해 혈액검사 결과와 뇌파 검사 결과를 같이 해석함으로써 이를 확인할 수 있을 것이다.

중심 단어 : 강박증 · Mismatch negativity · 사건관련전위.

REFERENCES

1. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.
2. Lee CK, Kwak YS, Yamamoto J, Rhee H, Kim YS, Han JH, et al. Psychiatric epidemiology in Korea. Part I: Gender and age differences in Seoul. *J Nerv Ment Dis* 1990;178:242-246.
3. Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS, et al. Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:291-297.
4. Jang JH, Kwon JS, Jang DP, Moon WJ, Lee JM, Ha TH, et al. A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:1202-1207.
5. Kwon JS, Jang JH, Choi JS, Kang DH. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2009;9:255-269.
6. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 2009;120:453-463.
7. Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2544-2590.
8. Javitt DC. Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurootol* 2000;5:207-215.
9. Youn T, Park HJ, Kim JJ, Kim MS, Kwon JS. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res* 2003;59:253-260.
10. Sams M, Paavilainen P, Alho K, Naatanen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;62:437-448.
11. Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schroger E. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance de-

- tection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage* 2003;20:1270-1282.
12. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schroger E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 2002;15:167-174.
13. Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, et al. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2008;131:155-164.
14. Naatanen R, Kahkonen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:125-135.
15. Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbin D, Grzella I. Impaired attention-dependent augmentation of MMN in nonparanoid vs paranoid schizophrenic patients: a comparison with obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1997;41:1196-1210.
16. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorder. New York: New York State Psychiatric Institute;1996.
17. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006-1011.
18. Kim JS, Lee YS. Validity of short forms of the Korean-Wechsler adult intelligence scale. *Korean J Clin Psychol* 1995;14:111-116.
19. Vuust P, Pallesen KJ, Bailey C, van Zuijen TL, Gjedde A, Roepstorff A, et al. To musicians, the message is in the meter pre-attentive neuronal responses to incongruent rhythm are left-lateralized in musicians. *Neuroimage* 2005;24:560-564.
20. van Zuijen TL, Sussman E, Winkler I, Naatanen R, Tervaniemi M. Grouping of sequential sounds--an event-related potential study comparing musicians and nonmusicians. *J Cogn Neurosci* 2004;16:331-338.
21. Escera C, Alho K, Winkler I, Naatanen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci* 1998;10:590-604.
22. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:518-523.
23. Baxter LR Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:211-218.
24. Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG. Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 2000;11:1-6.
25. Hajcak G, Franklin ME, Foa EB, Simons RF. Increased error-related brain activity in pediatric obsessive-compulsive disorder before and after treatment. *Am J Psychiatry* 2008;165:116-123.
26. Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW 3rd, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-1026.
27. Kreitschmann-Andermahr I, Rosburg T, Demme U, Gaser E, Nowak H, Sauer H. Effect of ketamine on the neuromagnetic mismatch field in healthy humans. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001;12:109-116.
28. Hwang SS, Kim CH. Obsessive-compulsive disorder and glutamatergic dysfunction. *Anxiety Mood* 2007;3:20-25.
29. Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ. Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1096-1103.
30. Whiteside SP, Port JD, Deacon BJ, Abramowitz JS. A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 2006;146:137-147.
31. Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasyluk S, Mathalon DH, Valentine G, et al. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:424-428.