우울장애의 뇌영상학적 최신지견과 임상 적용

연세대학교 의과대학 정신과학교실
석정호 · 조현상 · 김재진

Recent Updates in Brain Imaging Studies on Depressive Disorders and Its Clinical Applications

Jeong Ho Seok, MD, Hyun-Sang Cho, MD and Jae-Jin Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry, Severance Mental Health Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Neuroimaging techniques and methodologies in psychiatric research area have been developed for a few decades with a surprising amount of products. Although there has been a consensus that depressive disorders are neuropsychiatric illnesses associated with dysfunctions of brain, the neurobiological basis for these dysfunctions has not been established. Numerous investigators have reported structural, functional, and neurochemical changes occurred in depressive disorders through neuroimaging and post-mortem studies. In addition, baseline neuroimaging finding as a predictor for treatment response has been suggested and replicated in several studies. In turn, clinical treatment strategies and hypothesis of pathogenesis of depressive disorders have been suggested based on the result of these neuroimaging studies. This article will briefly review the structural and functional brain changes in depressive disorders, especially in unipolar depressive disorder and introduce a limbic-cortical network model of depression. However, we have to consider the limitations and problems in current neuroimaging studies for appropriate clinical applications of the results and continuing development in neuroimaing studies of depressive disorder. (**J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2004;2:75-87**)

KEY WORDS : Brain imaging · Depressive disorder.

서 론

우울장애는 삶의 질을 저하시키고 개인 및 사회에 상당한 기능장애를 유발하며 약 15~25%의 높은 평생 유병률[1]을 보이는 정신질환으로 임상에서 흔히 접할 수 있다. 하지만, 대부분의 다른 정신질환과 마찬가지로 우울장애를 일으키는 특이적 원인은 아직 확실하게 밝혀지지 않고 있다. 신경영상학 분야의 발전이전에는 후천성으로 뇌의 병변이 생긴 환자들 중에서 우울장애를 보이는 환자들을 대상으로 한 병변-결핍증상 연구를 통해 우울장애와 관련된 뇌 영역을 조사해 볼 수 있었으며 여러 연구에서 일관되게 관찰된 결과로서 전두엽(frontal lobe)과 선조체(striatum)가 우울장애와 관련이 있다는 사실을 부분적으로나마 알 수 있었다.[2] 이러한 연구에 뒤이어, 20세기 후반부터 급속하게 이루어진 인지신경과학과 신경영상학 분야의 발전은 우울장애가 뇌의 기능이상에 근거한 질환이라는 것에 대한 전체적인 의견의 일치를 가능하게 해주었다. 하지만, 아직도 그러한 기능이상이 구체적으로 어떠한 것이며 어떤 원인에 의하여 발생하는가에 대해서는 분명하게 밝혀진 바가 아직 없다. 1972년 살아있는 환자의 뇌 조직에 대한 컴퓨터 단층촬영(computerized tomography, CT)이 도입된 이래,[3] 30여년 동안 발전해 온 신경영상학적 기법들은 우울장애와 관련이 있는 신경해부학적 혹은 신경생화학적 이상을 확인하는 과정을 통해 우울장애의 신경 매개체(neural substrate)를 밝혀 가는데 중요한 역할을 하고 있다. 신경영상학적 연구의 방대한 내용으로 인하여 이 논문에서는 우울장애의 구조적, 기능적 뇌영상학적 연구에 대한 연구결과들을 중점적으로 검토하고 임상적 측면에서 어떻게 활용할 수 있을 지에 대하여 주로 논의하였고 신경화학적, 전기생리학적인 신경영상 연구에 대해서는 간단히 소개하고자 한다. 참고로 이 논문에 사용된 신경해부학 용어는 대한 해부학회의 새 한글 해부학 용어를 주로 사용했으나 전두엽, 측두엽, 선조, 뇌량 등

교신저자 : 김재진, 464-100 경기도 광주시 탄벌동 696-6
연세대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (031) 790-9402 · 전송 : (031) 761-7582
E-mail : jaejkim@yumc.yonsei.ac.kr

일부 자주 사용되던 용어는 옛 해부학 용어를 병용하였다.

우울장애의 발병과 관련있는 신경 구조들

우울장애의 원인에 대한 초기 연구들은 신경화학물질이나 신경펩타이드 등에 대한 것이었지만[4] 최근에는 일반적으로 우울장애가 단일 뇌 영역이나 신경전달체계의 이상에 의한 결과라기 보다는 뇌의 여러영역이 연결된 회로속에서 다양한 신경화학적, 신경생리학적인 상호작용에 의하여 증상이 발생한다고 여겨지고 있다.

피질과 피질하 구조의 위축과 관련있는 신경학적 질환들에서 일반적인 빈도보다 현저하게 증가된 우울증상을 보이는 경우가 있다. 헌팅턴(Huntington)씨 병,[5] 뇌졸중 후 증후군,[6] 알츠하이머(Alzheimer)형 치매,[7] 간질,[8][9] 파킨슨(Parkinson)씨 병[10][11] 등에서 이러한 보고들이 있었으며 이 질환에서 손상을 받는 구조들은 정서 기능에 주요한 역할을 하는 구조인 전두엽, 해마, 편도, 시상, 기저핵 등이 포함된다.

뇌 허혈 혹은 경색 환자에서 우울장애를 보이는 경우에 대하여 손상부위와 우울장애 발생가능성의 관련성을 연구한 연구에서는 뇌 손상 부위에 의해 우울장애를 예견할 수 없다는 연구[12]도 있지만 전두엽의 허혈성 손상부위가 심한 우울장애와 관련이 있다는 연구[13][14]와 전전두피질(prefrontal cortex)과 피질하 구조간의 연결구조에 손상을 주는 병소가 특히 좌측에 있는 경우 우울장애가 뒤이어 발생한다는 연구결과[15]도 있다.

위에서 언급한 뇌의 구조들이 전통적이고 일차적인 주요 우울장애에서 기능장애를 보이는 부분들이다. 아직까지 일치된 의견은 아니지만 우울장애의 발병기전에 관여하는 이러한 신경회로로 피질과 광범위한 피질하 구조들이 풍부한 상호연결을 갖고 있는 변연 - 피질 - 선조 - 담창 - 시상 회로(limbic - cortical - striato - pallido - thalamic tract, LCSPT)가 이상이 있는 것으로 많은 연구자들에 의해 보고되고 있다.[16 - 23] 이 회로내 구조의 이상에 의한 기능장애가 초래될 경우 우울장애의 선행인자로 작용할 수 있으나, 이 회로의 이상이 우울장애에서 관찰되는 모든 현상을 설명할 수 있는 것은 아니다.

우울장애에서 관찰되는 뇌의 구조적 변화

우울장애에 대한 많은 구조적 신경영상학 연구에서 다양한 보고들을 통해 볼 수 있는 전반적인 결과는 여러 뇌 영역에 걸친 용적의 감소에 관한 내용으로 이러한 용적의 감소는 취약성 소질 혹은 병의 경과나 동반된 신경질환 등과 같은 다양한 원인에 의해 이루어지는 신경변성 때문일 것으로 추정된다. 여기서 언급되는 주요 부위는 전전두피질, 해마(hippocampus), 선조체, 뇌량슬하 띠이랑(subgenual cingulate gyrus)과 같은 변연계 구조들이다. 이러한 결과의 유의성은 아직 확실하지 않으며, 세부구조의 용적 변화는 보고되고 있음에도 불구하고 전체 뇌 용적의 감소는 일관되게 보고되고 있지 않다.[24] Table 1에는 뇌 영상학적 연구, 병변연구, 사후부검연구 등을 통해 우울장애에서 관

Table 1. Structural brain changes in depressive disorder

Region	MRI, lesion study, postmortem study	References (positive/negative result)
Cortical		
Frontal	↓Subgenual cortex volume	26)38)/32)
	↓Frontal (prefrontal) volume	25)27-30)37)/31 -34)
	↓Orbitofrontal cortex volume	35-37)
	Left frontal and caudate and strokes associated with depression	15)
Temporal	↓Temporal lobe volume	31)34)63)64)/65)66)
Limbic		
Hippocampus	↓Hippocampal volume	31)50-54)/44-49)
	Hippocampal volume change related to depression symptoms	29)44)60)61)
Amygdala	↓Amygdala core volume	69)
	↑Amygdala volume	42)61)
	↑Loss of normal asymmetry	62)
Basal ganglia	↓Caudate volume (esp. in late-onset MDD)	29)59)/31)62)
	↓Putamen volume or signal intensity	60)61)/62)
Others	↓Cerebellar volume	72-74)/75)
	↓Total brain volume	65)145)/31)60)63)
	↑White matter signal intensities	65)68)81-83)88)

MRI : Magnetic resonance imaging, MDD : Major depressive disorder

찰되는 구조적 변화들을 부위별로 분류하여 정리하였다.

전두엽(Frontal lobe)

전두엽의 용적감소에 대해서는 전체 전두엽 용적의 7%가 감소했다[25]는 연구에서부터 뇌량슬하 전전두피질(subgenual prefrontal cortex)용적의 48%가 감소했다[26]는 연구까지 다양하게 보고되고 있다.[27-30] 하지만, 전전두피질의 용적감소가 유의하지 않다[31-33]는 보고도 있으며 Pantell 등[34]은 만발성(late-onset) 우울장애 환자들에서 전전두피질의 용적이 정상 대조군과 유사하다고 보고하였다. Kumar의 연구[28]에서 전체 뇌 용적으로 교정한 경우, 전전두피질의 용적은 병의 심각도와 역의 상관관계가 있었다는 점을 고려할 때, 우울장애에서 관찰되는 전두엽의 용적감소는 질환의 상태와 관련이 있을 가능성도 있다. 한편, 안와전두엽의 용적감소를 보고하는 연구도 있다.[35][36] 사후부검연구(postmortem study)를 통해 주요 우울장애환자의 전전두피질 여러 영역에서 정상 대조군과 유의한 차이를 보인다는 보고도 있다. 안와전두엽 피질의 입쪽(rostral) 부위에서 피질 두께, 신경세포크기의 감소, Ⅱ층과 Ⅳ층의 아교세포(glial cell) 소실이 관찰되었고 안와전두엽 피질의 꼬리쪽(caudal) 부위 이상은 Ⅴ층과 Ⅵ층의 아교세포 소실, 신경세포크기 감소가 관찰되었으며 전전두피질 피질에서는 전층에 걸친 아교세포와 신경세포수의 감소, 세포 크기의 감소가 관찰되었다.[37] 주요 우울장애 환자에서 뇌량슬하 띠이랑의 아교세포 감소도 보고되었다.[38]

전전두피질은 단가아민이 주로 전달되는 곳으로 단가아민 수용체, 수송체, 이차 전달체계 등의 이상이 주요우울장애에 대한 여러 연구에서 보고되고 있다.[39-43] 안와내측 전전두 피질은 글루코코르티코이드 수용체의 농도가 높은 곳이다. 따라서, 전전두피질은 스트레스에 의한 손상에 취약할 것으로 생각되고 있는 부위이다.

해마(Hippocampus)

일부 용적의 감소를 관찰할 수 없었던 경우도 있었지만,[44-49] 여러 연구에서 8%에서 19%에 이르는 유의한 해마 용적의 감소를 보고하였다.[31][50-54] 우울장애에서 보이는 해마 용적의 감소가 갖는 기능적 의미에 관한 연구들도 있는데 급성 우울증상과 서술기억의 이상[55]및 회상기억의 이상[54]과의 연관성이 보고 되었고 증상관해상태의 우울장애 환자에서도 언어성 기억 검사에서 낮은 점수를 보였다[52]는 보고가 있다. 해마 용적의 감소는 우울증의 경과와 연관성이 있는 것으로 보이는데, 한 연구에서는 해마의 위축이 만성 우울장애 환자에서 관찰되었지만, 관해상태의 우울장애 환자에서는 관찰되지 않았고[51] Vakili 등[44]은 우울증상의 심각도와 해마 용적간의 상관관계를 보고하였다. Frodl 등[45]은 해마용적의 전체적인 감소는 유의하지 않았지만 해마백질의 변화를 보고하였다. 최근의 사후부검 연구[56]에서는 편도와 함께 해마의 치아이랑(dentate gyrus)에서 아교세포의 소실을 관찰하였다. 스트레스에 의한 글루코코티코이드의 증가가 해마의 신경연접부(synapse)에서 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트를 증가시키고 신경생성을 억제함으로서, 우울장애에서의 해마용적의 감소에 관여하는 것으로 보인다.[57]

편도(Amygdala)

편도의 용적에 관한 연구결과는 일관적이지 않다. 우측 편도용적의 증가,[31] 첫 삽화 환자들에서 양측 편도의 용적 증가,[45] 정상적 비대칭성의 소실[46]을 보고한 연구도 있었으며 양측 편도 중심핵의 감소[58]를 관찰한 연구도 있다. 편도는 피질이 주위를 둘러싼 피질과 융합되어 있어서 경계를 정하는 방법이 연구에 따라 다양하기 때문에 측정에 어려움이 있는 구조이다. 하지만, 편도는 정서와 관련된 처리에 있어 중심적인 역할을 하고 있는 구조로 알려져 있기 때문에 기분장애와 관련된 신경영상연구에서 주목을 받고 있는 구조이다.

기저핵(Basal ganglia)

많은 연구들에서 주요 우울장애, 특히 만발성 우울장애에서의 기저핵 구조의 용적감소를 관찰하였다.[29][59-61] 꼬리핵(caudate nucleus)과 조가비핵(putamen)의 용적에 차이가 없었다는 보고[31][62]도 있었으나, 이러한 연구 중 일부에서는 엄격한 통계적 유의수준에는 해당하지 않았지만, 용적의 감소를 관찰할 수 있었다. 기저핵의 용적감소가 첫 삽화에서부터 발생하는지 아니면 반복적인 삽화 후에 발생하는지 혹은 만발성 우울장애환자에서만 발생하는지에 대하여는 아직 분명하지 않다.

측두엽(Temporal lobe)

측두엽의 용적은 여러 연구를 통해 우울장애에서 유의한 감소를 보이지 않는다고 보고되고 있다.[31][34][63][64] 하지만, 측두엽 용적의 감소가 관찰된다고 보고한 연구도 있었다.[65][66]

뇌실(Ventricles)

측뇌실의 확장(lateral ventriculomegaly)의 정신분열병에서보다는 적은 정도로 기분장애 환자들에게서도 관찰된다는 보고가 있지만, 일관되지는 않다. Dahabra 등[67]은 만발성 우울장애 환자에서 조발성 우울장애 환자에 비해 뇌실의 확장이 관찰된다고 하였지만, Lesser[68]와 Greenwald

등[59]은 이와 유사한 만발성 우울장애 환자군에서 뇌실의 확장이 관찰되지 않는다고 하였다. 또한, 만발성 우울장애 환자들에서 기저핵 용적의 감소가 관찰되기 때문에 뇌실의 확장이 이것에 의한 것인지 자세히 연구해볼 필요가 있다.

소뇌(Cerebellum)

소뇌는 대뇌의 변연계와 밀접한 상호연결을 갖고 있으므로 운동의 조절뿐 아니라 기분의 조절에도 관여할 것으로 생각되고 있다.[69-71] 그럼에도 불구하고 소뇌에 대한 연구는 드물다. 양극성 장애에 대한 자기공명영상 연구에서 소뇌 충부(vermis)의 크기가 이전의 우울삽화의 수와 역의 상관관계가 있다는 보고[72]가 있다. Shah 등[73]은 주요 우울장애 환자에서 소뇌충부의 용적이 감소했다고 보고했으며 Escalona 등[74]은 평균 소뇌 용적의 감소를 관찰했다. 그러나, 다른 연구에서는 소뇌용적의 차이를 발견할 수 없었다.[47][75] 아직 충분히 연구가 되지 않은 영역이므로 우울장애의 경과에 따른 변화가 있는지 더 많은 연구가 필요한 부분이다.

노년기 우울장애에서 보이는 뇌의 구조적 변화

노년기 우울장애 환자에 대한 신경영상학적 연구를 통해 광범위한 피질과 피질하 구조의 위축, 뇌실의 확장이 관찰되었다.[22][34][65][76] 이러한 뇌 위축에 관여하는 요소로 고혈압,[77] 쿠싱(Cushing)씨 병,[78] 당뇨,[79] 알코올 남용 등[80]이 보고 되었다. 하지만, Kumar 등[28]은 만발성 우울장애 환자에서 전반적인 뇌의 위축은 없이 전전두피질의 용적감소를 관찰하였는데, 이는 조발성 우울장애에서와 유사하게 만발성 우울장애 환자에서도 국소적인 용적감소가 있을 수 있다는 것을 시사한다.

만발성 우울장애 환자의 신경영상학적 연구에서 반복적으로 관찰되는 또 하나의 현상은 자기공명영상(Magnetic resonance imaging, MRI)의 T2-weighted scans에서의 높은 신호강도(이하에서 T2H로 칭함)이다.[65][68][81-83] 젊은 우울장애환자들에게 T2H가 관찰되기도 하지만,[63][84] 노년기 우울장애 환자의 자기공명영상에서 가장 잘 반복되는 연구결과이다. T2H의 원인이 되는 기전은 아직 알지 못하지만, T2H는 정상 노인의 60% 정도에서도 발견되고 있으며,[85] 이 결과의 유의성도 아직 알지 못하고 있다. 노년기 우울장애에서 관찰되는 T2H와 상관성이 있는 임상적 지표로 노령, 혈관성 위험인자, 신경심리적 손상, 늦은 발병 연령 등이 보고되었다.[63][86][87] 흥미롭게도, 노년기 우울장애 환자에서 T2H는 피질하 구조와 함께 전두엽의 피질부위에 집단을 이루어 관찰되고 있다.[88] 이러한 배경에서 Krishnan 등[89]은 심혈관계 질환의 위험인자가 많고 뇌자기공명영상에서 T2H가 관찰되는 혈관성 우울장애(vascular depression)의 개념을 제안하였다. 최근의 한 연구에서는 자기화 전달비율(Magnetization transfer ratio, MTR)을 측정하는 신경영상학적 기법을 이용하여 특정 뇌 영역의 생리학적 특성을 조사하는 연구를 노년기 우울장애 환자에게 시행하였는데, 뇌량의 무릎과 팽대부(the genu and splenium of the corpus callosum), 우측 꼬리핵, 조가비핵, 그리고 후두엽의 백질에서 정상인에 비해 낮은 자기화 전달율(MTR)을 보여 노년기 우울장애 환자의 뇌에서 정상적으로 보이는 구조들에서도 현미경적 구조상 손상되어 있을 가능성을 보여주었다.[90]

우울장애에 의한 뇌 기능 변화

기능적 신경영상연구는 단일광전자 방출 단층촬영(SPECT), 양전자 방출 단층촬영(PET), 기능적 자기공명영상(fMRI) 등을 이용하여 뇌의 혈류량과 대사량을 측정함으로써 뇌기능의 변화를 조사하는 연구방법이다. 우울장애의 기능적 신경영상연구를 통해 관찰되는 공통적인 양상은 등가쪽 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)과 앞쪽 띠이랑(anterior cingulate)의 활성화가 줄어들고 편도, 해마, 측두엽 전부(anterior temporal lobe), 시상(thalamus), 기저핵과 같은 변연계와 변연계 주위구조의 활성화가 증가되는 소견이다.[24] 또한, 이러한 전두엽과 변연계 영역의 혈류 변화의 상호성(reciprocity)이-즉, 성공적인 치료 후에는 이상을 보이던 혈류가 정상화되는-기능적 신경영상연구를 통해 밝혀지고 있다.[91][92] 지금부터는 우울장애 환자에서 관찰되는 각 부위별 기능적 뇌 영상 소견에 대해 논의하겠으며, 치료에 반응을 보인 우울장애 환자에서의 치료 후 기능적 뇌 영상 소견의 변화와 그 의미에 대해서는 뒤에서 좀 더 자세히 소개하겠다. Table 2에는 우울장애에 관한 기능적 뇌 영상연구결과들을 정리하였다.

전두엽 활성의 저하 혹은 증가

우울장애 환자들에게 있어 다양한 양상으로 전두엽의 일부에서는 활성도 저하가 관찰되고 일부에서는 활성도 증가를 보이는 것이 기능적 신경영상연구를 통하여 확인되고 있다. 한 연구에서는 우울장애 환자들이 유창성 과제를 수행하는 동안 정상대조군에 비해 전전두피질의 활성화가 둔화되고 앞쪽 띠이랑의 활성화가 관찰되지 않았다는 보고가 있다.[93] 만성 주요 우울장애로 심한 무쾌감증(anhedonia)를 보이는 환자들에서는 정상인과 비교했을 때 긍정적인 정서가가 담긴 사진에 대한 반응으로 내측 전두피질의 활성화의 감소와 하측 전두피질 및 피질하 구조의 활성화가 증가했는데, 내측 전두피질의 활성화 감소가 우울장애 환자의 긍정적 정서처리의 이상에 관여할 것으로 보고하였으며, 활

Table 2. Functional brain imaging findings in depressive disorder

Region or topic	Functional changes	Modality	References
Cortical	↓ Prefrontal cortex/cingulate activation during verbal fluency task	fMRI	93)
	↑ Inferior frontal and subcortical activation	fMRI	94)
	↓ Rt. dorsolateral prefrontal, inferior parietal blood flow	PET	146)
	↓ Hemispheric specialization due to hypofrontality	fMRI PET	98)
Limbic		PET	
	↑ Limbic-paralimbic blood flow	PET	147)
	↑ Resting CBF and glucose metabolism in the amygdala	fMRI	148-150)
	Blunted CBF increase in the amygdala during exposure to picture of fearful face compared with controls	PET	151) 152)
Cortical-subcortical interactions	↓ Blood flow in cortical and subcortical structures with T2-weighted hyperintensity	MRI SPECT	96)
	Impairment in frontostriatal pathway	PET	95)
Treatment related	↑ Slow wave in frontal lobe ass. with ECT effect	MET	115)116)
	↑ Metabolism of rostral anterior cingulate predicts antidepressant response (+)	PET	129-132)
	↓ Metabolism in Rt. insula, claustrum, ventromedial caudate/putamen ass. with anhedonic symptoms normalization after successful treatment	PET	99)
	Reciprocal limbic-cortical function	PET	91)
	Resolution of increased amygdala response	fMRI	92)
Symptom related	↓ Metabolism in bilateral frontal pole, dorsolateral prefrontal cortex, supracallosal cingulate ass. with negative cognitive symptoms in depression	PET	99)
	↓ Medial prefrontal cortex ass. with anhedonia	fMRI	94)
	↑ Amygdala, insula, and ventrolateral prefrontal cortex activation in condition of transient induction of sadness*	fMRI	100)101)
	↑ Rt. dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex activation in condition of suppression of sadness*	fMRI	101)
Neurochemical changes	Presynaptic and postsynaptic serotonin deficiency	MRS	102-105)
	↓ GABA concentration in unipolar depression	MRS	106)

* : Subjects of these studies were not depressed patients but healthy controls and their sadness had been induced in experimental conditions. MRI : magnetic resonance imaging, fMRI : funtional magnetic resonance imaging, MRS : magnetic resonance spectroscopy, PET : positron emission tomography, SPECT : single photon emission computed tomography, CBF : cerebral blood flow, ECT : electroconvulsive therapy, GABA : γ-ammino-butyric-acid

성화가 증가된 부위는 일시적인 슬픈 감정을 일으키는 데 관여하는 것으로 이전에 보고된 조가비핵과 시상이 포함되었으며 이 부위들도 우울장애 환자의 무쾌감증에 관여할 수 있음을 보여주었다.[94]

피질-피질하 경로의 이상

스트룹 검사를 이용한 기능적 뇌영상 연구에서는 환자들의 검사수행이 전두엽과 섬이랑 그리고 기저핵 주변의 백질의 병변수와 상관관계를 보여 우울장애 환자의 전두선조체 경로(frontostriatal pathway)의 신경전달에 손상이 있을 가능성을 제시하였다.[95] 다른 연구에서는 우울장애 환자의 자기공명영상 결과에서 확인된 T2H와 국소 뇌혈류량(rCBF)의 변화간의 상관성을 알아본 결과, T2H를 보인 환자들은 전두엽, 측두엽, 앞쪽 띠이랑의 혈류감소와 함께 시상, 기저핵, 뇌간 등의 영역에서도 혈류의 감소를 보여 전두-측두엽간 피질 구조의 기능이상과 더불어 피질하 구조에서도 기능이상이 있을 가능성을 제시하였다.[96]

편도기능의 이상

편도는 스트레스-반응 체계(stress-response system)와 정서처리 및 유발에서 중요한 기능을 하는 구조인데, 주요 우울장애환자에서 편도를 포함한 스트레스-반응 체계가 비정상적으로 활성화되어 있고 이와 관련된 반응들을 정상적으로 조절하는 역할을 하는 전전두피질과 단가아민 신경전달체계의 기능이상이 확인된다는 보고가 있다.[97] Irwin 등은 인간의 뇌기능에 있어 정상적으로 존재하는 편도의 반구 특이화(hemispheric specialization) 현상이 우울장애 환자에서 감소한다는 것을 관찰하면서 전두엽의 기능저하로 인하여 각 반구에서의 전두엽과 편도사이의 특이적 상호작용에 있어서의 기능이상이 유발되고 이러한 기능이상이 우

울장애의 증상형성에 관여한다고 제안하였다.[98)]

우울장애의 증상과 관련된 뇌 대사량의 변화

우울장애의 증상과 국소적 뇌 기능간의 관련성에 대한 신경영상학적 연구도 진행되고 있다. Dunn 등은 우울장애 환자에서 증상과 국소적 뇌 대사량과의 관계를 연구한 결과 정신운동성 - 무쾌감증과 관련된 증상들은 우측 섬이랑(insula), 담장(claustrum), 앞배쪽 꼬리핵/조가비핵(anteroventral caudate/putamen)과 측두엽의 낮은 대사량과 관련이 있고 부정적 인지와 관련된 증상들은 양측 전두극(bilateral frontal pole), 우측 등가쪽 전두엽 피질(dorsolateral frontal cortex), 뇌량위 띠이랑(supracallosal cingulate)의 낮은 대사량과 관련이 있다고 보고하였다.[99)]

슬픈 감정에 대한 자발적 조절과 관련된 뇌 영역

정상인들을 대상으로 하여 슬픈 감정을 유발하고 억제시키는 조건에서 뇌 기능의 활성화 양상을 관찰하여 슬픈 감정의 조절과 관련된 뇌 영역을 관찰한 신경영상학적 연구도 있었다. Posse 등은 60초 동안 자발적인 슬픈감정의 유발을 시도하면서 실시간 기능적 자기공명영상(real time functional MRI) 촬영자료를 분석한 결과 슬픈 감정의 유발과 편도의 활성화가 밀접하게 관련되어 있음을 보고하였다.[100)] Levesque 등은 슬픈감정을 자발적으로 억제하는 기능과 관련된 뇌의 영역을 조사하였는데, 일시적인 슬픈 감정의 유발 상황에서는 좌측 편도, 섬이랑, 우측 배가쪽(ventrolateral) 전전두피질 등과 함께 양측 앞 측두엽극(anterior temporal pole), 중뇌 등의 활성화가 관찰되었으며, 슬픈 감정의 억제 상황에서는 우측 등가쪽(dorsolateral) 전전두피질, 안와전두 피질 등의 활성화가 관찰되었다고 보고하면서 이러한 영역의 기능이상이 우울장애와 관련이 있을 가능성을 제안하였다.[101)]

우울장애와 관련한 신경화학적 변화

양전자 방출 단층촬영(PET) 및 단일 광전자 방출 단층촬영(SPECT)법을 이용한 수용체 영상(receptor imaging) 연구를 통해서도 우울장애에서의 신경화학적 변화가 밝혀지고 있다. 세로토닌에 대한 연구들이 가장 많이 이루어지고 있는데, 시냅스 전 세로토닌 기능의 감소와 시냅스 후 세로토닌 수용체의 감소를 동반하는 세로토닌 결핍을 주장하는 많은 연구들이 있다.[102 - 105)] 도파민 계통에 대한 연구는 아직 부족한 실정이며, 노르아드레날린 계통에 대한 연구는 유용한 방사성추적자(radiotracer)가 없어서 연구가 진행되지 않고 있다.

자기공명분광법(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)은 자기에너지를 이용하여 조직 내의 분자를 감지해 낼 수 있는 뇌영상 기법으로 조직 내의 관심물질(예, choline, creatinine, N - acetylaspartate(NAA), glutamate, glutamine, lactate, γ - aminobutyric acid(GABA) 등)을 측정할 수 있는 방법이다.[3)] 자기공명분광법을 이용한 연구에서는 단극성 우울장애에서 GABA의 감소가 관찰되는데,[106)] 이것이 GABA의 단독적인 감소때문인지 다른 요소에 의한 영향인지는 분명하지 않다. 이 밖에도, 대사이상 및 신경전달 이상의 지표가 될 수 있는 glutamate의 감소, choline, myo-inositol, nucleoside triphosphate(NTP)와 brain purine의 변화 등이 관찰되며,[107 - 112)] NAA는 일부 정신장애와는 다르게 기분장애에서는 감소되지 않는다고 보고가 있으며, 우울장애 환자에서 전기충격요법 이후에도 감소되지 않는다는 결과가 있어 전기충격요법이 뇌조직의 손상이나 세포사멸을 일으키지 않는 것을 간접적으로 보여주고 있다.[113)] 이외에도 약물투여 후 뇌에서의 약물농도를 측정하는 정신약물학적 연구에도 MRS가 이용될 수 있다.[112)]

전기생리학적 신경영상학 연구

뇌파를 이용한 연구는 오래전부터 있어왔지만 컴퓨터를 이용한 뇌파검사결과의 분석을 통해 뇌 유발전위 등의 뇌활성도를 간편하게 분석할 수 있는 정량화 혹은 전산화 뇌파검사(Quantitative or Computerized EEG)를 이용해 정신과적 질환에서의 뇌 기능변화를 보다 효율적으로 분석할 수 있게 되었다. 이 방법을 이용한 한 연구에서는 주요우울장애와 원발성 퇴행성 치매의 감별진단을 시도하였는데 치매환자군에서 우울장애 환자군에 비해 서파의 편향과 알파파의 감소 등을 관찰하여 감별진단에 유용할 수 있음을 제안하였다.[114)] 또한, 자기뇌파검사(Magnetoencephalography, MEG)는 1990년대 초반부터 뇌영상연구에 본격적으로 이용되기 시작하였는데, 비침습적이며 동위원소를 사용하지 않으면서도 공간해상도와 시간해상도가 매우 우수하여 뇌영상연구에 있어 주목을 받고 있는 연구기법이지만, 아직까지 다양한 연구결과가 보고되지 않고 있다. 일부 연구에서는 주요 우울장애에 대한 전기충격요법의 치료효과를 평가하기 위하여 자기뇌파검사를 통해 분석한 결과 전두엽의 서파 증가가 전기충격요법의 치료효과와 상관성을 보인다고 보고하였다.[115)116)]

우울장애의 치료 반응에 대한 뇌영상 연구

증상의 호전에 따른 기능적 뇌영상의 변화

한 연구에서는 우울장애환자에게 약물치료와 정신치료를

시행하면서 치료 전과 치료 후의 증상을 여섯가지 요소로 나누어 평가하고 양전자 방출 단층촬영(PET)을 시행하여 증상의 호전과 뇌 혈류량 변화간의 관련성을 분석하였다. 그 결과 불안, 정신운동성 지체, 인지기능 저하, 피로감 등의 증상요소의 호전은 배쪽(ventral) 전두엽의 활성도 감소와 관련이 있고 불안 및 긴장 증상 요소의 호전은 앞배쪽(ventral anterior) 띠이랑과 앞쪽 섬이랑의 활성도 감소와 관련이 있다고 보고하였다. 또한, 정신운동성 지체요소에 해당하는 증상의 호전은 앞등쪽(dorsal anterior) 띠이랑 의 활성도 증가와, 인지기능 요소에 해당하는 증상의 호전은 등가쪽(dorsolateral) 전전두피질의 활성도 증가와 관련이 있다고 보고하였다.[117]

약물치료와 인지치료의 치료반응 기전

약물치료 효과에 대한 뇌영상 연구들을 통해 가장 일관되게 변화가 보고되는 영역은 전두엽으로서 과활성을 보이는 영역과 저활성을 보이는 영역이 치료 후 정상화되는 것이 관찰되고 있다.[118-122] 또한, 뇌량슬하 띠이랑, 해마, 뒤쪽 띠이랑, 섬이랑 등과 같은 변연계와 피질하 구조들의 변화도 보고되고 있는데, 치료 후에 위 영역의 활성도가 감소한다는 것이 가장 자주 관찰되는 효과이다.[118,120-124] 우울장애에 대한 인지치료의 효과에 대해서는 Mayberg 등이 시행한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에서 약물치료 반응군의 결과와는 구별되는 결과를 보였는데 인지치료에 대한 반응은 해마와 등쪽 띠이랑에서의 대사량 증가와 등쪽, 배쪽, 그리고 안쪽 전두 피질의 대사량 감소와 연관이 있었다.[125] 약물치료와 인지치료에 대한 반응으로서의 뇌 대사량의 변화 양상이 차이를 보인다는 결과는 치료방법에 따른 치료반응 기전이 다르다는 치료방법 - 특이적(modality - specific) 효과를 반영하는 것으로 생각해 볼 수 있다. 이러한 결과는 우울장애에 대한 약물치료와 인지치료가 작용하는 뇌의 부위가 다를 것이라는 이론과 부합한다. 즉, 추정이기는 하나 약물치료의 작용부위는 피질하 구조로서 상향(bottom - up) 기전에 의해 작용하게 될 것이며 인지치료의 작용부위는 피질구조로서 하향(Top - down)기전에 의해 작용하게 될 가능성이 있다는 것이다.[126-128]

치료 반응을 예측할 수 있는 뇌영상학적 소견

치료 전 검사를 통해 우울장애의 치료에 대한 반응을 예견할 수 있는 가능성을 제시한 연구들이 있다. 앞쪽 입쪽(rostral or pregenual anterior) 띠이랑이 치료의 반응을 예측하는데 있어 중요한 부위로 지목되고 있는데, 치료 후 우울장애 증상이 호전된 치료반응군은 치료에 반응하지 않은 군에 비해 이 부위의 치료 전 대사량이 증가되어있다는 결과가 신경영상학적 방법을 통한 여러 연구에서 반복적으로 확인되었다(Fig. 2).[129-132] 한 연구에서는 위에서 언급한 부위와 인접한 등쪽 앞쪽(dorsal anterior) 띠이랑의 치료 전 대사량이 증가해 있는 환자군에서 수면박탈을 통한 우울장애의 치료에 좋은 반응을 보인다고 보고하고 있다.[133] 이외에도 내인성 우울증상을 보이는 환자들에서 자기공명영상촬영을 통해 확인된 뇌척수액 공간의 확장이 임상적 호전에 대한 부정적인 예측인자라는 보고가 있으며,[134] 만발성 주요우울장애 환자에서 좌측 전두 - 소뇌 관류비(anterior

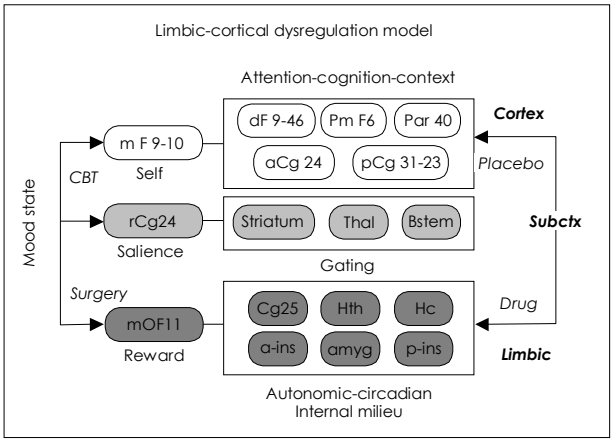

Fig. 1. Limbic-cortical dysregulation model. Regions with known anatomical interconnections, that also show synchronized changes using PET in 3 behavioral states-baseline depressed (unipolar and Parkinson's disease patients), post-treatment (medication, cognitive therapy, placebo, surgery), and transient induced sadness (controls, patients, neurotics)-form the basis of this schematic. Failure of this regional network is hypothesized to explain the combination of clinical symptoms seen in depressed patients (i.e. mood, motor, cognitive, vegetative). Regions are grouped into 3 main compartments, cortical (black), limbic (darkgrey) and subcortical (lightgrey). The frontal-limbic (dorsal-ventral) segregation additionally identifies those brain regions where an inverse relationship is seen across the different PET paradigms. Sadness and depressive illness are both associated with decreases in dorsal neocortical regions and relative increases in ventral limbic paralimbic areas. The model, in turn, proposes that illness remission occurs when there is appropriate modulation of dysfunctional limbic-cortical interactions (solid black arrows)-an effect facilitated by various forms of treatment. It is further postulated that initial modulation of unique subcortical targets by specific treatments facilitates adaptive changes in particular pathways necessary for network homeostasis and resulting clinical recovery. Dorsal medial frontal (mf9), rostral anterior cingulate (rCg24) and medial orbital frontal cortex (oF11) are separated from their respective 'compartments' in the model to highlight their critical primary interactions both within and between 'levels' in the integration self-referential, emotionally salient, exogenous stimuli relevant to reward, punishment and learning in the healthy and depressed state. Abbreviations : mF, medial prefrontal ; dF, prefrontal ; pm, premotor ; par, parietal ; aCg, dorsal anterior cingulate ; pCg, posterior cingulate ; rCg, rostral cingulate ; thal, thalamus ; bstem, brainstem ; mOF, mdical orbitofrontal ; Cg25, subgenual cingulate ; Hth, hypothalamus ; Hc, hippocampus ; a-ins, anterior insula ; amyg, amygdala ; p-ins, posterior insula. Numbers are Brodmann designations. Adapted with permission from (Mayberg. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression : towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. Br Med Bull 2003;65:193-207).[135]

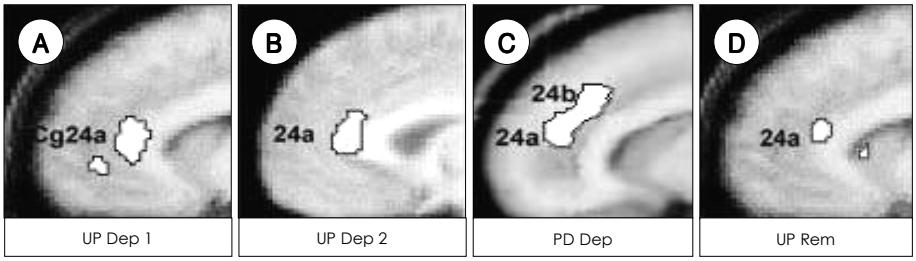

Fig. 2. Predictive value of baseline rostral cingulate metabolism. Glucose metabolic activity in rostral anterior cingulate (Cg24a) measured prior to treatment predicts 6-week response to pharmacotherapy in three patient groups (A-C) : Non-responders are hypometabolic and responders hypermetabolic relative to healthy controls. Location of significant rostral cingulate increases in responders compared to non-responders is demonstrated as white demarcated regions. This pattern continues long-term, as demonstrated by persistent increases in a separate group of fully remitted patients on maintenance medication (D). Abbreviation : UP Dep1, unipolar depression group 1 (n=18 ; 10 responders, 8 non-responders) ; UP Dep2, unipolar group 2 (n=45 ; 25 responders, 20 non-responders) ; PD Dep, Parkinson's disease patients with major depression (n=15 ; 9 responders, 5 non-responders) ; UP Rem, unipolar depression in full remission (n=10 versus 10 healthy controls). Adapted with permission from (Mayberg. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression : towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. Br Med Bull 2003;65:193-207).[135]

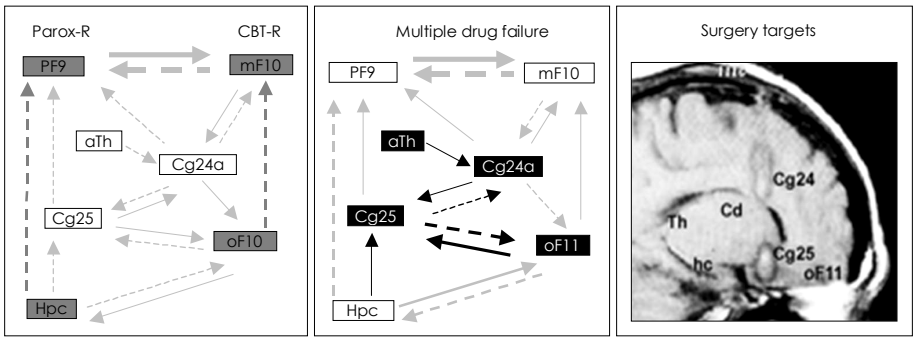

Fig. 3. Regional relationships predicting treatment outcome identified using structural equation modeling. A prescribed analytic model linking prefrontal (F9), medial frontal (mF10), orbital frontal (OF11), subgenual cingulate (Cg25), rostral cingulate (Cg24a), anterior thalamus (aTh), and hippocampus (hc) was used to test first for overall differences between 3 separate cohorts of depressed subjects subdivided as a function of treatement type and response outcome. Pathways within each treatment group demonstrating differences with response are illustrated. Solid arrows represent positive path coefficients (positive effect of a region on its target) ; dotted arrows represent negative path coefficients. Value of path coefficients are not shown but are representedby thickness or arrows. Lightgrey, common across comparison groups ; grey, CBT reponse pathways ; darkgrey, drug response pathways ; black, unique abnormalities in drug non-responsive patients. MRI demonstrates limbic leucotomy lesions with regions of interest from the model superimposed. Note the overlap between site of subcaudate tractotomy and overactive pathways seen in the drug failure group. Adapted with permission from (Mayberg. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression : towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. Br Med Bull 2003;65:193-207).[135]

fronto - cerebellar perfusion ratio)가 급성 약물치료 반응에 중요한 예측인자라는 보고가 있다.[135]

신경영상학적 연구의 임상적용 : 진단과 최적치료를 위한 뇌 - 기반 알고리듬 개발

지금까지 위에서 살펴본 바와 같이 우울장애를 유발하는 발병기전을 규명하기 위해 지속적으로 발전해 온 신경영상학적 연구의 임상적인 주요 목표는 진단의 정확성을 높이고 그에 따라 개인에 맞는 치료방법을 선택하도록 도와줄 수 있는 유용한 생물학적 표지자를 찾아내는 것이다. Mayberg는 지금까지의 연구결과들로부터 질환, 치료, 반응 - 특이적인 피질 - 변연계 하부구조들간의 상호작용 기능이상에 대한 모델을 제시하였다(Mayberg[136]에서 인용한 Fig. 1 참조). 또한, Fig. 2[136]에 인용한 바와 같이 우울장애의 치료반응에 관한 예견인자로서의 입쪽 띠이랑 부위의 대사량 증가 소견이 여러 연구에서 반복적으로 확인된다고 보고하였다. 아울러, Mayberg 등은 그동안의 우울장애의 치료 연구들에서 반복적으로 확인된 7개의 뇌 영역들 - 등쪽 전전두영역(F9), 안쪽 전두영역(mF10), 안와 전두영역(OF11), 입쪽 띠이랑(Cg24a), 뇌량슬하 띠이랑(Cg25), 앞쪽 시상(aTh), 해마(Hc) - 을 연결하는 신경망(network)을 구성하여 급성기 우울증상을 보이는 세 군의 독립적인 환자 코호트를 대상으로 시행한 안정시 양전자 방출 단층촬영(PET) 자료를 활용하여 치료 형태와 치료반응에 따라 우울장애 환자를 세부그룹으로 다시 나누어 차이를 비교해 보았다. Fig. 3[136]에 표시된 바와 같이 인지치료에 반응한 환자군과 약물치료에 반응한 환자군에 특이적인 상관성을 보이는 신경 경

로가 각각 구별되게 관찰되었고, 약물치료에 반응을 보이지 않는 군과 상관성이 있는 신경 경로가 선별적으로 확인되었다. 인지치료 반응군에서는 피질만으로 구성된 상호연결양상을 보였고 약물치료 반응군은 변연계와 피질이 함께 연결된 양상을 보여 두 군 간의 차이를 뚜렷하게 보였다. 약물치료 실패군에서는 변연계 만의 연결양상을 보이며 피질과의 선별적인 관련성이 관찰되지 않았다. 위의 결과는 이러한 영역간의 기능적 연결양상에 대해 분석함으로써 신경영상학적 검사기법을 우울장애의 진단과 치료를 위해 유용하게 활용할 수 있는 가능성을 제시한바, 치료 전 뇌 활성양상에 근거하여 무작위로 치료방법을 배정한 후 이 치료효과를 비교해 보는 전향적 연구의 가능성을 기대해 볼 수 있을 것이다.

한편, Stahl 등[137]은 주요우울장애 환자의 약물치료에 있어서 완전한 증상관해를 방해하는 잔류증상이 있음을 주장하며 그 동안의 신경영상학과 정신약물학적 연구를 통해 이러한 잔류증상이 각기 다른 역기능적인 신경회로에 의해 매개될 가능성을 언급하고 이에 대한 적극적인 치료대안을 제시하고 있다. 그는 이 논문에서 졸리움, 피로감, 실행기능의 장애(executive dysfunction) 등을 흔히 접하게 되는 주요우울장애의 잔류증상으로 설명하면서 이와 관련된 역기능적 회로에 특이적인 신경전달물질을 추진시킬 수 있는 추가 약물치료효과의 가능성을 제시하고 있다.

신경영상학적 연구의 문제점과 함정들

Table 1에 제시된 바와 같이 우울장애에 대한 다양한 신경영상학적 연구들에서 일관되고 반복가능한 연구결과를 제시하기 위한 많은 노력이 있어왔다. 지금까지 단지 소수의 연구에서만 일관된 결과들이 보고되고 있는 상황이긴 하지만, 한편으로는 공통된 주제들이 모아지고 출현하고 있기도 하다. 따라서, 이러한 연구 결과들을 균형있게 이해하기 위해서는 신경영상연구에 존재하는 변이(variability)의 근원이 될 수 있는 것들에 대한 이해가 필수적이다. 뇌 영상 연구에는 결과를 해석하는데 혼란을 줄 수 있는 많은 주제들이 있다. 이러한 것들은 개념적, 방법론적 그리고 임상 적용에 관한 논제들로 분류해 볼 수 있다.[24]

개념적 논제들로는 첫째, 근원적인 개념론상의 문제로 뇌기능, 특히 고차원의 뇌 기능들이 뇌의 특정 영역들과 연속적인 회로들 안에 국한 되는가 혹은 그 기능들이 분산된 신경망으로 표현되며 다양한 뇌의 영역으로 확장되는 것인가에 관한 문제이다. 뇌 영상 연구가 정신질환의 병태생리학적 근거로서 뚜렷이 구별되는 국소 영역들을 찾는데 지나치게 집중하다보면, 현대의 골상학(phrenology)과 비슷해질 우려가 있다.[138] 둘째, 기능적 뇌 영상연구에서 과제에 대한 반응과정 중에 일어나는 국소적인 뇌 활성도의 변화를 해석할 때 동시에 나타날 수 있는 안정시 대사 활성도의 변화를 무시할 수 있는 가에 관한 문제이다. 따라서 기능적 뇌 영상연구에서의 변화는 안정시 대사 활성도의 변화와 과제에 대한 반응으로서의 변화 모두를 포함할 가능성이 있다. 그러나, 두가지 변화 모두가 그 행동의 신경적 기초를 이해하는데 적절한 의미를 갖고 있을 수도 있다.[139] 셋째, 대사량 혹은 혈류량의 변화 형태인 영상신호들이 신경활성화의 간접적이고 준-정량적인 측정방법일 뿐이며 신경 활성도의 합은 증가된 혈류량이나 대사량과 직접적인 시간적 공간적 상관성을 갖지 않을 수도 있다는 것이다.[140]

방법론적인 문제에 있어서도 뇌영상 연구에서 얻어지는 자료들에는 다양한 변이의 원인들이 내재되어 있다. 즉, 신경영상연구를 통해 얻어지는 자료들은 연구방법이나 대상에 따라 다양한 원인들로 인한 차이가 존재할 수 있기 때문에 함께 비교할 수 없는 한계가 있을 수 있다. 이러한 원인들은 연구대상 내, 연구대상 간, 연구들 간에 다양하게 존재하고 있다. 연구대상 내의 변이 원인으로는 촬영 중의 움직임, 피검사자의 현 상태와 관련된 요소들, 약물의 효과, 여성에서의 생리주기, 검사를 시행하는 중의 감정적 요소나 불안반응, 일중 변이(diurnal variation) 등이 있다. 연구대상 간 변이의 원인으로는 연령, 성별, 약물 효과, 알코올 및 약물 사용, 약력학 및 대사의 차이 등이 포함된다. 연구 간 변이 원인에는 뇌 영역 설정, 경계 구분 방법 등의 차이가 있을 수 있고 자료 획득 및 분석에 사용된 컴퓨터 프로그램의 차이, 환자군의 차이, 정상 대조군의 차이 등이 포함된다.[24] 하지만, 이러한 어려움에도 불구하고 뇌의 이상에 관한 공통적인 주제들이 지금까지의 연구들을 통해 모아지고 있다.

임상적용에 관한 문제는 뇌 영상기법을 정신과의 실제임상과 진단에 적용할 수 있는지에 대한 적합성의 문제이다. 많은 뇌 영상기법들이 비싼 비용이 필요하기 때문에, 임상적 면담에 의하여 얻게되는 진단적 정보보다 더 믿을만한 정보를 제공한다는 것만으로 그러한 방법의 사용이 정당화될 수 있는가에 관한 문제이다. 최근의 정신과적 약물들은 심각한 부작용이 없기 때문에, 임상가들은 비싼 비용의 뇌 영상검사보다 확정적인 진단을 위한 시험적 약물치료(therapeutic drug trial)를 선호할 것이다. 하지만, 알츠하이머씨 병과 같이 일단 병이 시작되면 악화되는 경과를 갖는 정신질환에 대해서는 질병 초기에 정확한 진단이 중요할 수 있다.[141] 비슷한 이유로, 진단 특이적이고 전형적인 증상을 보이지 않는 소아에서의 정신 질환 진단을 위해서도 신경영상학적 접근은 매우 중요한 수단이 될 수 있다.[142] 정신질

환의 원인에 대한 광범위한 연구에도 불구하고 아직까지 원인이 분명하게 밝혀지지는 않았지만, 치료반응을 모니터하고, 치료반응에 대한 기전을 밝히며, 새로운 치료방법을 개발하는 정신약물학적 연구의 진전에 있어서도 신경영상학적 연구는 많은 도움을 제공하고 있다.[143] 또한, 임상적 진단에 포함되는 환자군의 다양성으로 인해 정신과적 질환에 대한 유전학적 연구에 어려움이 있어왔는데, 뇌 영상 결과에 의한 객관적 진단을 통해 유전적 기초가 되는 분자적, 생리학적, 구조적 특징을 밝히는 데 도움이 될 것이다.[144]

결 론

최근의 신경영상학적 연구기법의 눈부신 발전은 우울장애에 대한 치료 전과 치료 후의 뇌 기능과 구조 변화에 대하여 비침습적이며 비교적 안전한 방법으로 조사할 수 있는 방법들을 제공하며 우울장애의 병태생리에 대한 심도 깊은 연구의 장을 넓혀가고 있다. 또한, 이러한 연구들을 통해 뇌의 신경영상학적 소견에 근거하여 좀 더 단순화되고 객관적인 새로운 치료 알고리듬을 개발할 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 미래에는 훨씬 더 많은 신경영상학적 연구 방법들이 가능해질 것이다. 새로운 신경영상학적 기법에 대한 사려 깊고 현명한 사용과 더불어 연구 방법론과 연구 설계의 발전이 함께 이루어진다면 우울장애의 원인, 진단, 치료에 있어서 새로운 시각과 방법을 갖게 될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 우울장애 · 뇌영상.

REFERENCES

1) Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins;2003. p.535-536.
2) Starkstein SE, Robinson RG. (eds) Depression in Neurologic Disease. Baltimore, Hopkins University Press;1993.
3) Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins;2003. p.108-122.
4) Fava M, Kendler KS. Major depressive disorder. Neuron 2000;28:335-341.
5) Folstein SE, Abbott MH, Chase GA, Jensen BA, Folstein MF. The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. Psychol Med 1983;13:537-542.
6) Starkstein SE, Robinson RG. Affective disorders and cerebral vascular disease. Br J Psychiatry 1989;154:170-182.
7) Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: Disorders of mood. Br J Psychiatry 1990;157:81-86.
8) Sawrie SM, Martin RC, Knowlton R, Faught E, Gilliam F, Kuzniecky R. Relationships among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, and verbal memory in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2001;42:1403-1407.
9) Parashos IA, Oxley SL, Boyko OB, Krishnan KR. In vivo quantitation of basal ganglia and thalamic degenerative changes in two temporal lobectomy patients with affective disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1993;5:337-341.
10) Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: A review. Am J Psychiatry 1992;149:443-454.
11) Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezeiewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. Ann Neurol 1990;28:57-64.
12) Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. Lancet 2000;356:122-126.
13) Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K, Price TR. Mood changes in stroke patients: relationship to lesion location. Compr Psychiatry 1983;24:555-566.
14) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Mood change following bilateral hemisphere brain injury. Br J Psychiatry 1983;143:266-273.
15) Vataja R, Pohjasvaara T, Leppavuori A, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke. Arch Gen Psychiatry 2001;58:925-931.
16) Nauta WJ, Domesick VB. Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. Ciba Found Symp 1984;107:3-29.
17) Swerdlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, mania and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido- thalamic function. Behav Brain Sci 1987;10:197-245.
18) Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. J Neurosci 1992;12:3628-3641.
19) McDonald WM, Krishnan KR. Magnetic resonance in patients with affective illness. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1992;241:283-290.
20) Mayberg HS. Frontal lobe dysfunction in secondary depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:428-442.
21) Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994;6:358-370.
22) Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. Biol Psychiatry 1997;41:86-106.
23) Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. Biol Psychiatry 2000;48:791-800.
24) Anand A, Shekhar A. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. Ann NY Acad Sci 2003;985:370-388.
25) Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: A controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 1993;50:7-16.
26) Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 1997;386:824-827.
27) Cummings JL. The neuroanatomy of depression. J Clin Psychiatry 1993;54 Suppl:14-20.
28) Kumar A, Jin Z, Bilker W, Udupa J, Gottlieb G. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:7654-7658.
29) Krishnan KR, McDonald WM, Escalona PR, Doraiswamy PM, Na C, Husain MM, et al. Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression. Preliminary observations. Arch Gen Psychiatry 1992;49:553-557.
30) 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.
31) Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatry 2000;157:115-118.
32) Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. Neuropsychopharmacology 2002;27:792-799.
33) Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:254-260.

34) Pantel J, Schroder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. J Affect Disord 1997;42:69-83.
35) Lee SH, Payne ME, Steffens DC, McQuoid DR, Lai TJ, Provenzale JM, et al. Subcortical lesion severity and orbitofrontal cortex volume in geriatric depression. Biol Psychiatry 2003;54:529-533.
36) Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2004;55:353-358.
37) Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biol Psychiatry 1999;45:1085-1098.
38) Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:13290-13295.
39) Arango V, Underwood MD, Gubbi AV, Mann JJ. Localized alterations in pre- and postsynaptic serotonin binding sites in the ventrolateral prefrontal cortex of suicide victims. Brain Res 1995;688:121-133.
40) Biver F, Wikler D, Lotstra F, Damhaut P, Goldman S, Mendlewicz J. Serotonin 5-HT2 receptor imaging in major depression: focal changes in orbito-insular cortex. Br J Psychiatry 1997;171:444-448.
41) Duman RS. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. Biol Psychiatry 1998;44:324-335.
42) Mintun MA, Sheline YI, Morelein SM, Snyder AZ. Regional [18F] altanserin binding in the treatment of major depression. Neuroimage 2000;11:S83.
43) Price JL. Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. Ann NY Acad Sci 1999;877:383-396.
44) Vakili K, Pillay SS, Lafer B, Fava M, Renshaw PF, Bonello-Cintron CM, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2000;47:1087-1090.
45) Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jager M, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. Am J Psychiatry 2002;159:1112-1118.
46) Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychol Med 2000;30:117-125.
47) Ashtari M, Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Hu J, Wu H, Patel M, et al. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. Psychol Med 1999;29:629-638.
48) Axelson DA, Doraiswamy PM, McDonald WM, Boyko OB, Tupler LA, Patterson LJ, et al. Hypercortisolemia and hippocampal changes in depression. Psychiatry Res 1993;47:163-173.
49) Swayze VW 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 1992;31:221-240.
50) Sheline YI, Wang PW, Gado MH, Csernansky JG, Vannier MW. Hippocampal atrophy in recurrent major depression. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93:3908-3913.
51) Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 1998;172:527-532.
52) Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci 1999;19:5034-5043.
53) Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF 3rd, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. Am J Psychiatry 2002;159:1424-1427.
54) MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:1387-1392.
55) Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. Psychol Bull 1995;117:285-305.
56) Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, Price JL. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2002;52:404-412.
57) Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry 2000;57:925-935.
58) Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. Neuroreport 1998;9:2023-2028.
59) Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Bogerts B, Ashtari M, Aupperle P, Wu H, et al. Qualitative magnetic resonance imaging findings in geriatric depression. Possible link between later-onset depression and Alzheimer's disease? Psychol Med 1997;27:421-431.
60) Husain MM, McDonald WM, Doraiswamy PM, Figiel GS, Na C, Escalona PR, et al. A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression. Psychiatry Res 1991;40:95-99.
61) Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings, implications for classification, and future directions. Biol Psychiatry 1998;43:705-712.
62) Lenze EJ, Sheline YI. Absence of striatal volume differences between depressed subjects with no comorbid medical illness and matched comparison subjects. Am J Psychiatry 1999;156:1989-1991.
63) Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. Arch Gen Psychiatry 1993;50:7-16.
64) Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Ritchie JC, Aque M. The dexamethasone suppression test and quantitative cerebral anatomy in depression. Biol Psychiatry 1993;33:442-449.
65) Rabins PV, Pearlson GD, Aylward E, Kumar AJ, Dowell K. Cortical magnetic resonance imaging changes in elderly inpatients with major depression. Am J Psychiatry 1991;148:617-620.
66) Ketter TA, George MS, Ring HA, Pazzaglia P, Marangell LB, Kimbrell T, et al. Primary mood disorders: structural and resting functional studies. Psychiatr Ann 1994; 24:637-642.
67) Dahabra S, Ashton CH, Bahrainian M, Britton PG, Ferrier IN, McAllister VA, et al. Structural and functional abnormalities in elderly patients clinically recovered from early- and late-onset depression. Biol Psychiatry 1998;44:34-46.
68) Lesser IM, Miller BL, Boone KB, Hill-Gutierrez E, Mehringer CM, Wong K, et al. Brain injury and cognitive function in late-onset psychotic depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1991;3:33-40.
69) Anand BK, Malhotra CL, Singh B, Dua S. Cerebellar projections to limbic system. J Neurophysiol 1959;22:451-457.
70) Heath RG, Dempesy CW, Fontana CJ, Myers WA. Cerebellar stimulation: effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. Biol Psychiatry 1978;13:501-529.
71) Nasrallah HA, Jacoby CG, McCalley-Whitters M. Cerebellar atrophy in schizophrenia and mania. Lancet 1981;1:1102.
72) DelBello MP, Strakowski SM, Zimmerman ME, Hawkins JM, Sax KW. MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. Neuropsychopharmacology 1999;21:63-68.
73) Shah SA, Doraiswamy PM, Husain MM, Escalona PR, Na C, Figiel GS, et al. Posterior fossa abnormalities in major depression: a controlled magnetic resonance imaging study. Acta Psychiatr Scand 1992;85:474-479.
74) Escalona PR, Early B, Mcdonald WM, Doraiswamy PM, Shah SA, Husain MM, et al. Reduction of cerebellar volume in major depression: a controlled study. Depression 1993;1:156-158.
75) Pillay SS, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Lafer B, Fava M, Renshaw PF. A quantitative magnetic resonance imaging study of cerebral and cerebellar gray matter volume in primary unipolar major depression: relationship to treatment response and clinical severity. Biol Psychiatry 1997;42:79-84.
76) Rothschild AJ, Benes F, Hebben N, Woods B, Luciana M, Bakanas E, et al. Relationships between brain CT scan findings and cortisol in psychotic and nonpsychotic depressed patients. Biol Psychiatry 1989;

26:565-575.
77) Kobayashi S, Okada K, Yamashita K. Incidence of silent lacunar lesion in normal adults and its relation to cerebral blood flow and risk factors. Stroke 1991;22:1379-1383.
78) Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. Biol Psychiatry 1992;32:756-765.
79) Aronson SM. Intracranial vascular lesions in patients with diabetes mellitus. J Neuropathol Exp Neurol 1973;32:183-196.
80) Charness ME. Brain lesions in alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17:2-11.
81) Coffey CE, Figiel GS, Djang WT, Weiner RD. Subcortical hyperintensity on magnetic resonance imaging: a comparison of normal and depressed elderly subjects. Am J Psychiatry 1990;147:187-189.
82) Howard RJ, Beats B, Forstl H, Graves P, Bingham J, Levy R. White matter changes in late onset depression: A magnetic resonance imaging study. Int J Geratr Psychiatry 1993;8:183-185.
83) Krishnan KR, McDonald WM, Doraiswamy PM, Tupler LA, Husain M, Boyko OB, et al. Neuroanatomical substrates of depression in the elderly. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1993;243:41-46.
84) Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. Biol Psychiatry 1995;37:151-160.
85) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, et al. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. Am J Neuroradiol 1991;12:915-921.
86) Krishnan KR, Goli V, Ellinwood EH, France RD, Blazer DG, Nemeroff CB. Leukoencephalopathy in patients diagnosed as major depressive. Biol Psychiatry 1988;23:519-522.
87) Simpson S, Baldwin RC, Jackson A, Burns AS. Is subcortical disease associated with a poor response to antidepressants? Neurological, neuropsychological and neuroradiological findings in late-life depression. Psychol Med 1998;28:1015-1026.
88) MacFall JR, Payne ME, Provenzale JE, Krishnan KR. Medial orbital frontal lesions in late-onset depression. Biol Psychiatry 2001;49:803-806.
89) Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. Am J Psychiatry 1997;154:497-501.
90) Kumar A, Gupta RC, Albert Thomas M, Alger J, Wyckoff N, Hwang S. Biophysical changes in normal-appearing white matter and subcortical nuclei in late-life major depression detected using magnetization transfer. Psychiatry Res 2004;130:131-140.
91) Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. Am J Psychiatry 1999;156:675-682.
92) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. Biol Psychiatry 2001;50:651-658.
93) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. Neuropsychobiology 2003;47:21-26.
94) Mitterschiffthaler MT, Kumari V, Malhi GS, Brown RG, Giampietro VP, Brammer MJ, et al. Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study. Neuroreport 2003;14:177-182.
95) Videbech P, Ravnkilde B, Gammelgaard L, Egander A, Clemmensen K, Rasmussen NA, et al. The Danish PET/depression project: performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain. Psychiatry Res 2004;130:117-130.
96) Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, et al. Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. Biol Psychiatry 2003;53:150-156.
97) Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. Ann NY Acad Sci 2003;985:420-444.
98) Irwin W, Anderle MJ, Abercrombie HC, Schaefer SM, Kalin NH, Davidson RJ. Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain. Neuroimage 2004;21:674-686.
99) Dunn RT, Kimbrell TA, Ketter TA, Frye MA, Willis MW, Luckenbaugh DA, et al. Principal components of the Beck Depression Inventory and regional cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. Biol Psychiatry 2002;51:387-399.
100) Posse S, Fitzgerald D, Gao K, Habel U, Rosenberg D, Moore GJ, et al. Real-time fMRI of temporolimbic regions detects amygdala activation during single-trial self-induced sadness. Neuroimage 2003;18: 760-768.
101) Levesque J, Eugene F, Joanette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, et al. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. Biol Psychiatry 2003;53:502-510.
102) Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta- carbomethoxy-3beta- (4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. Biol Psychiatry 1998;44:1090-1098.
103) Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. Ann NY Acad Sci 1999;877:614-637.
104) Yatham LN, Liddle PF, Dennie J, Shiah IS, Adam MJ, Lane CJ, et al. Decrease in brain serotonin 2 receptor binding in patients with major depression following desipramine treatment: a positron emission tomography study with fluorine-18-labeled setoperone. Arch Gen Psychiatry 1999;56:705-711.
105) Attar-Levy D, Martinot JL, Blin J, Dao-Castellana MH, Crouzel C, Mazoyer B, et al. The cortical serotonin 2 receptors studied with positron-emission tomography and [18F]-setoperone during depressive illness and antidepressant treatment with clomipramine. Biol Psychiatry 1999;45:180-186.
106) Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. Arch Gen Psychiatry 1999;56:1043-1047.
107) Charles HC, Lazeyras F, Krishnan KR, Boyko OB, Payne M, Moore D. Brain choline in depression: in vivo detection of potential pharmacodynamic effects of antidepressant therapy using hydrogen localized spectroscopy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1994;18: 1121-1127.
108) Frey R, Metzler D, Fischer P, Heiden A, Scharfetter J, Moser E, et al. Myo-inositol in depressive and healthy subjects determined by frontal 1H-magnetic resonance spectroscopy at 1.5 tesla. J Psychiatr Res 1998; 32:411-420.
109) Moore CM, Christensen JD, Lafer B, Fava M, Renshaw PF. Lower levels of nucleoside triphosphate in the basal ganglia of depressed subjects: a phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy study. Am J Psychiatry 1997;154:116-118.
110) Volz HP, Rzanny R, Riehemann S, May S, Hegewald H, Preussler B, et al. 31P magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobe of major depressed patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1998;248: 289-295.
111) Renshaw PF, Parow AM, Hirashima F, Ke Y, Moore CM, Frederick Bde B, et al., Multinuclear magnetic resonance spectroscopy studies of brain purines in major depression. Am J Psychiatry 2001;158: 2048-2055.
112) Soares JC, Krishnan KR, Keshavan MS. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: new insights into the pathophysiology of mood disorders. Depression 1996;4:14-30.
113) Ende G, Braus DF, Walter S, Weber-Fahr W, Henn FA. The hippocampus in patients treated with electroconvulsive therapy: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:937-943.
114) Deslandes A, Veiga H, Cagy M, Fiszman A, Piedade R, Ribeiro P. Quantitative electroencephalography (qEEG) to discriminate primary degenerative dementia from major depressive disorder (depression).

Arq Neuropsiquiatr 2004;62:44-50.
115) Heikman P, Salmelin R, Makela JP, Hari R, Katila H, Kuoppasalmi K. Relation between frontal 3-7 Hz MEG activity and the efficacy of ECT in major depression. J Ect 2001;17:136-140.
116) Sperling W, Martus P, Alschbach M. Evaluation of neuronal effects of electroconvulsive therapy by magnetoencephalography (MEG). Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2000;24:1339-1354.
117) Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, Fairbanks LA, Ho ML, Baxter LR. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2001;50:171-178.
118) Freo U, Ori C, Dam M, Merico A, Pizzolato G. Effects of acute and chronic treatment with fluoxetine on regional glucose cerebral metabolism in rats: implications for clinical therapies. Brain Res 2000;854:35-41.
119) Stewart CA, Reid IC. Repeated ECS and fluoxetine administration have equivalent effects on hippocampal synaptic plasticity. Psychopharmacology(Berl) 2000;148:217-223.
120) Rush AJ, George MS, Sackeim HA, Marangell LB, Husain MM, Giller C, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry 2000;47:276-286.
121) Beck AT, Rush AJ, Shaw BF. Cognitive therapy of depression. New York, Guilford;1979.
122) Teasdale JD, Moore RG, Hayhurst H, Pope M, Williams S, Segal ZV. Metacognitive awareness and prevention of relapse in depression: empirical evidence. J Consult Clin Psychol 2002;70:275-287.
123) Cosgrove GR, Rauch SL, Psychosurgery. Neurosurg Clin N Am 1995;6:167-176.
124) Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 1999;21:683-693.
125) Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. Arch Gen Psychiatry 2004;61:34-41.
126) Rush AJ, Kovacs M, Beck AT, Weissenburger J, Hollon SD. Differential effects of cognitive therapy and pharmacotherapy on depressive symptoms. J Affect Disord 1981;3:221-229.
127) Derryberry D, Tucker DM. Neural mechanisms of emotion. J Consult Clin Psychol 1992;60:329-338.
128) Tucker DM, Luu P, Pribram KH. Social and emotional self-regulation. Ann NY Acad Sci 1995;769:213-239.
129) Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, Jerabek PA, Brickman JS, Tekell JL, et al. Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. Neuroreport 1997;8:1057-1061.
130) Brannan SK, Mayberg HS, McGinnis S, Silva JA, Tekell J, Mahurin RK, et al. Cingulate metabolism predicts treatment response: a replication. Biol Psychiatry 2000;47:107S.
131) Stefurak T, Mahurin R, Soloman D, Brannan D, Mayberg H. Response specific regional metabolism changes with fluoxetine treatment in depressed Parkinson's patients. Movement Disorders 2001;16(Suppl 1):S39.
132) Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. Am J Psychiatry 2001;158:405-415.
133) Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, Tang C, Cadwell S, Wiegand M, et al. Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. Am J Psychiatry 1999;156:1149-1158.
134) Cardoner N, Pujol J, Vallejo J, Urretavizcaya M, Deus J, Lopez-Sala A, et al. Enlargement of brain cerebrospinal fluid spaces as a predictor of poor clinical outcome in melancholia. J Clin Psychiatry 2003;64:691-697.
135) Navarro V, Gasto C, Lomena F, Torres X, Mateos JJ, Portella MJ, et al. Prognostic value of frontal functional neuroimaging in late-onset severe major depression. Br J Psychiatry 2004;184:306-311.
136) Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. Br Med Bull 2003;65:193-207.
137) Stahl SM, Zhang L, Damatarca C, Grady M. Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 14):6-17.
138) Hyman SE. Brain neurocircuitry of anxiety and fear: implications for clinical research and practice. Biol Psychiatry 1998;44:1201-1203.
139) Shulman RG. Functional imaging studies: linking mind and basic neuroscience. Am J Psychiatry 2001;158:11-20.
140) Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? Trends Neurosci 2002;25:27-31.
141) Silverman DH, Gambhir SS, Huang HW, Schwimmer J, Kim S, Small GW, et al. Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. J Nucl Med 2002;43:253-266.
142) Ernst M, Rumsey JM. Functional neuroimaging in child psychiatry. Curr Psychiatry Rep 2000;2:124-130.
143) Maria Moresco R, Messa C, Lucignani G, Rizzo GG, Todde S, Carla Gilardi M, et al. PET in psychopharmacology. Pharmacol Res 2001;44:151-159.
144) Martinez D, Broft A, Laruelle M. Imaging neurochemical endophenotypes: promises and pitfalls. Pharmacogenomics 2001;2:223-237.
145) Pantel J, Schroder J, Essig M, Popp D, Dech H, Knopp MV, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in geriatric depression and primary degenerative dementia. J Affect Disord 1997;42:69-83.
146) Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. Arch Gen Psychiatry 1989;46:243-250.
147) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia-focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med 1992;22:607-615.
148) Drevets WC, Videen TO, Price JL, Preskorn SH, Carmichael ST, Raichle ME. A functional anatomical study of unipolar depression. J Neurosci 1992;12:3628-3641.
149) Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. Pharmacol Biochem Behav 2002;71:431-447.
150) Nofzinger EA, Nichols TE, Meltzer CC, Price J, Steppe DA, Miewald JM, et al. Changes in forebrain function from waking to REM sleep in depression: preliminary analyses of [18F]FDG PET studies. Psychiatry Res 1999;91:59-78.
151) Thomas KM, Drevets WC, Dahl RE, Ryan ND, Birmaher B, Eccard CH, et al. Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. Arch Gen Psychiatry 2001;58:1057-1063.
152) Drevets WC, Proper S, Gauttier C, Perrett DI, Kupfer DJ. Hemodynamic responses to facial emotion in amygdala, inferotemporal cortex altered in depression. Presented at a conference entitled Advancing from the Ventral Striatum to the Extended Amygdala: Implications for Neuropsychiatry and Drug Abuse: 1998;Charlottesville, VA.