

뇌영상 연구를 통해 밝혀진 양극성 장애에서의 뇌 신경망 기능이상

한림대학교 의과대학 정신과학교실¹, 연세대학교 의과대학 정신과학교실²
 석정호¹ · 김재진² · 전덕인¹

Dysfunction of Brain Network in Bipolar Disorder Observed through Neuroimaging Studies

Jeong-Ho Seok, MD, PhD¹, Jae-Jin Kim, MD, PhD² and Duk-In Jon, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

²Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Bipolar disorder, known as multiple episodes with mood fluctuation, is one of major psychiatric illnesses which give huge socioeconomic burden to our country as well as a patient's family. Cognitive deficits which have been known to persist in the euthymic phase of bipolar patients may provide important clues of the pathophysiology of bipolar disorder. Neuroimaging researches on bipolar disorder have been vigorously done during recent a few decades. Through these investigations, hyperactivity of limbic structures and ventrolateral prefrontal cortex which have been known to process the emotional stimuli and generate emotional response and hypoactivity of brain structures such as dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex and cerebellum which have been known to regulate and modulate emotional responses have been observed in the patients with bipolar disorder. We have an important insight that bipolar disorder may be developed due to the dysfunction of brain network for regulation of emotion, especially limbic and associated forebrain structures, which is called 'anterior limbic network'. We have to continue further investigations to find the fundamental pathophysiology in bipolar disorder. (*J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2007;5:19-24*)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Brain network dysfunction.

서 론

양극성 장애는 반복적인 기분삽화를 갖는 임상경과와 안정기에도 인지기능 저하가 동반되는 정신질환으로 국내에서는 약 0.1~0.2%의 평생유병률이 보고되고 있으며^{1,2)} 개인은 물론 가정 및 사회적으로 상당한 부담을 가져오는 주요 정신질환이다. 양극성 장애는 그 질환의 양상이 매우 특징적이기 때문에 Kraepelin에 의해 최초로 병의 특성이 근대적으로 정리되어 언급된 이래³⁾ 오랜 연구와 임상경험을 통해 이 병의 기원은 뇌의 이상에서 비롯되었을 것이라는 가설이 지지를 받아 왔다. 최근 뇌 영상연구를 포함한 신경인지과학의 발전과 함께 이 가설의 과학적 근거가 될

수 있는 결과보고가 이어지고 있으며 양극성 장애의 신경생물학적 이상을 밝히는 연구활동이 매우 활발하게 이루어지고 있다. 지금까지의 연구결과를 통해 양극성 장애 환자들에서 대뇌피질의 위축, 뇌질의 확장, 백질에서의 T2영상 신호강도 증가 등과 함께 기저신경절, 변연계 영역 및 전두엽 피질 등의 국소적인 부피변화 등이 보고되었지만⁴⁾ 일관된 결과는 아니며 이러한 변화의 원인에 대해서는 아직 충분히 이해하지 못하고 있다.⁵⁾ 따라서, 양극성 장애는 뇌의 특정부위의 이상에 의한 것이라기 보다는 정서조절의 어려움, 자율신경계 증상(neurovegetative symptoms), 충동성 등의 증상과 관련하여 이러한 정서조절의 전통적 중추인 변연계를 포함한 여러 뇌 영역의 이상이 함께 동반되는 앞쪽 변연계 신경망(Anterior limbic network)의 기능이상과 관련이 있을 것이라는 주장이 주목을 받고 있다.⁶⁾ 이러한 연구결과들은 양극성 장애의 병태생리를 좀 더 깊이 이해할 수 있게 해주어 양극성 장애의 치료기법을 발전시키는 방면에도 도움과 단서를 제공할 수 있을 것이다. 이 논

이 내용의 일부는 2006년 대한우울조울병학회 춘계학술대회에서 발표한 내용임.

교신저자 : 전덕인, 431-070 경기도 안양시 동안구 평촌동 896번지 한림대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (031) 380-3750 · 전송 : (031) 381-3753

E-mail : cogni@hallym.or.kr

문에서는 양극성 장애에 대한 뇌 영상 연구문헌들을 검토하여 양극성 장애와 관련하여 지금까지 밝혀진 뇌의 이상에 대한 연구결과들 중 기분을 조절하는 것과 관련된 신경망을 구성하는 주요 영역별 구조 및 기능적 이상에 초점을 맞추어 정리해보고자 한다.

연구 방법

지금까지 발표된 양극성 장애 관련 뇌영상 연구문헌들을 찾기 위하여 양극성 장애(bipolar disorder)와 뇌영상(neuroimaging)을 중심단어(Keyword)로 하여 PubMed 검색을 시행한 결과 125개의 문헌이 검색되었으며 이 중 양극성 장애의 뇌영상 연구결과로 본 논문의 주제와 관련이 있는 종설과 원저 문헌을 선택적으로 검토하여 신경망의 기능이상과 관련되는 주요 뇌 영역과 그 연결과 관련된 백질의 이상을 중심으로 정리하였다.

본 론

전두엽의 앞쪽에 위치한 전전두피질은 정서적 정보처리와 관련하여 자극-보상의 연관, 보상에 의해 유도된 행동, 정서의 조절 등을 통합하는 기능적으로 다양한 역할을 하는 영역이 합쳐져 있으며,⁷⁾ 주의력, 작동기억, 단기기억, 행동반응의 조절 및 억제 등에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 전전두 피질은 기저신경절, 시상, 측두엽의 안쪽 뇌영역들(medial temporal structures)과 특정 영역간에 구별되는 풍부한 상호연결을 갖고 있어 이들과의 반복적인 상호작용을 통해 다양한 정서적, 인지적, 사회적 행동 반응을 만들어 내는 것으로 생각되고 있다.

정신질환과의 관련성이 높은 이 영역에 대하여 양극성 장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 전체부피의 감소가 연속수행과제(Continuous performance task)의 수행 정도와 관련이 있다는 보고가 있긴 하지만⁸⁾ 전체 전전두엽 영역의 부피변화를 정상대조군과 비교한 여러 연구에서는 뚜렷한 차이를 보이지 않았다.^{9,10)} 전전두엽은 위에서 언급한 바와 같이 조직학적으로나 기능적으로 구별되는 여러 영역으로 나눌 수 있는 곳이지만 현재의 뇌영상 연구 방법의 공간적 해상도가 이를 구별할 수 있는 정도는 아니기 때문에 구조적 뇌영상에서 이 영역들을 구분하기는 어려운 상황이다.¹¹⁾ 이에 대한 대안으로 해부학적으로 구별할 수 있는 특징을 기준으로 전전두엽을 나누어 연구하려는 시도들이 있는데 Lopez-Larson 등은 전전두엽을 기능적 구분에 대략적으로 맞춘 해부학적 경계표(landmark)를 기준으로 위 전전두피질, 가운데 전전두피질, 아래전전두피질, 안와전전두피

질, 띠이랑피질 등 다섯 개의 세부영역으로 나눌 수 있다고 제안하였다.¹²⁾ 이렇게 나누어 피질(gray matter)과 백질(white matter)을 구분하여 분석해 본 결과 전전두엽 전체부피에서는 양극성장애 환자군과 정상대조군 사이에 차이가 없지만 좌반구의 왼쪽 위와 가운데 전전두피질과 우반구의 가운데와 아래 전전두피질의 부피감소를 보고하였다.¹²⁾ 한편, 중년의 양극성 장애 환자에서 나이가 들수록 피질의 부피가 감소한다는 보고도 있어¹³⁾ 양극성 환자가 나이가 많아지면서 반복성 기분삽화를 겪게 되는 결과로 피질의 손실이 진행될 수 있음을 시사하는 내용이다.

전전두피질의 각 세부영역별 기능과 주변 구조와의 연결을 알아보고 양극성 장애에서 관찰되는 변화에 대해 살펴봄으로써 전전두피질의 이상에 대해 정리해보고자 한다.

앞쪽 띠이랑은 다양한 인지기능과 정서반응을 조절하는데 관여하며 전전두피질의 다른 부분들과 풍부한 연결을 갖고 있다.¹⁴⁾ 앞쪽 띠이랑에 손상을 일으키면 정서반응의 이상이 생기고 위험과 연관된 의사-결정 과정에 영향을 받게 되는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 앞쪽 띠이랑은 안와전두피질 및 복측 전전두피질(ventral prefrontal cortex)과의 상호연결을 통해 해마(hippocampus)와 편도(amygdale)를 포함하는 변연계 및 변연계 주위 영역, 기저신경절, 시상, 섬이랑 등의 영역과 연결망을 형성하고 있어 이를 통해 정서 반응과 조절에 관여하는 것으로 생각된다.¹⁶⁾ 양극성 장애 환자에서 좌반구의 앞쪽 띠이랑의 부피감소가 관찰되기도 하였고,^{17,18)} 우반구의 앞쪽 띠이랑의 자기화 전도율(magnetization transfer ratio)이 감소되었다는 관찰을 통해 이 영역 신경세포들의 수초화(myelination)가 감소되었음을 제안한 연구도 있다.¹⁹⁾ 또한 이 영역의 피질부피감소가 치료반응에 있어 불량한 예후와 관련이 있다는 보고와²⁰⁾ 이 영역의 대사량 감소가 보고되기도 하여²¹⁾ 기분장애에 있어 앞쪽 띠이랑의 구조적 기능적 변화가 보고되고 있다.

안와전두피질(orbitofrontal cortex)은 정서적으로 안정된 상태를 유지하기 위해 신체내부 혹은 외부로부터 발생한 자극에 대한 정서적 반응을 조절하는 영역이다.^{16,22)} 내측 안와전두피질(medial orbitofrontal cortex)과 복외측 전전두피질(ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)은 편도, 측두엽, 뇌량무릎밑 앞쪽띠이랑(subgenual anterior cingulate cortex), 선조체 등의 영역과 상호 연결되어 있다. 안와전두피질과 선조체 영역간 상호기능의 이상은 우울증상의 발생과 관련된 것으로 알려져 있으며 안와전두피질의 활성도는 우울증상의 심각도와 편도의 활성에 역상관계가 보고되어²³⁾ 이 두 영역간 상호연결을 통한 조절의 중요성이 확인되었다. 안와전두피질은 시상하부로 신호를 보내는 원심성 연결을 갖고 있어 부신피질호르몬(cortisol)

의 분비를 조절하는 것으로 알려져 있으며 이 기능의 이상이 우울삽화에서 보이는 신경영양증상(neurovegetative symptom)과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.²³⁾ 전전두피질의 세부영역들은 시상하부의 여러영역들로 각기 다르게 연결되어 조절기능을 하는 것으로 알려져 있는데 유인원에 대한 연구결과에 의하면 내분비기능의 조절은 시상하부의 안쪽부위와의 연결을 통해, 자율신경계기능은 시상하부의 등쪽(dorsal)부위와의 연결을 통해, 행동조절기능은 시상하부의 바깥쪽 부위와의 연결을 통해 기능조절을 담당하게 된다.²⁴⁾ 양극성 장애 환자의 안와전두피질의 문제들을 지지하는 결과들이 여러 뇌 영상연구들에서 보고되고 있다. Cecil등은 청소년 양극성장애 환자군에서 안와전두피질의 안쪽부분에서 NAA의 감소를 보고하였고²⁵⁾ 또 다른 연구에서는 소아와 청소년 양극성 장애 환자에서 남성에서는 안와전두피질의 부피가 감소되고 여성에서는 안와전두피질의 부피가 증가했다고 보고했으나²⁶⁾ 차이를 보이지 않는다는 보고도 있다.²⁷⁾

복외측 전전두피질(VLPFC)은 안와전두피질과 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 등 전전두피질의 다른 영역과 밀접하게 연결되어 있고 변연계를 포함한 피질하구조의 여러 영역들과도 상호 연결되어 정서처리와 신체감각 및 이에 따르는 반응을 조절하기 위한 이상적인 위치에 자리잡고 있다.^{16,22,28)} 앞쪽 띠이랑(anterior cingulate cortex, ACC), 측두엽의 안쪽 영역들, 기저 신경절, 시상, 뇌간 등이 복외측 전전두피질과 연결된 피질하구조들이다. 또한, 뇌량무릎밑 전전두피질은 정서조절 및 보상과 관련된 선조체의 복내측 부위와 풍부한 연결을 갖고 있다.²⁹⁻³¹⁾ 이 영역에서 나온 신경섬유다발은 시상하부의 바깥쪽 부위와 뇌간의 자율신경계 핵과 연결되어 있어 신경영양증상의 조절과 관련하여 안와전두피질과 상호작용이 있을 것으로 생각되고 있다.²³⁾ 양극성 장애 환자의 전전두피질에 대한 사후부검연구에서 뇌량무릎밑 전전두피질의 아교세포의 감소와 같은 신경조직학적 변화가 보고되고²³⁾ 뇌 자기공명영상 연구에서는 이 영역의 피질위축이 보고되었다.^{12,21)} 이러한 변화들과 함께 양전자방출단층촬영을 이용한 뇌 대사량 연구에서는 이 영역의 기초 당대사량이 증가가 보고되어 양극성 장애를 포함한 기분장애에서 이 영역의 변화가 중요한 역할을 할 것으로 주목을 받게 되었다.²³⁾

해마와 편도를 포함한 측두엽의 안쪽 영역에 있는 뇌 구조들은 기억과 정서정보의 처리에 있어 중요한 역할을 하며 기분장애에 있어 연구자들의 주목을 받고 있는 또 하나의 뇌 영역이다. 유인원에 대한 연구를 통해 편도에서 전전두피질로 향하는 신경연결은 주로 기저핵(basal nucleus)에

서 나오는 것으로 알려졌는데 안와전전두피질(orbitofrontal cortex)은 복내측 기저핵과 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex)은 복외측 기저핵과 연결되는 것으로 알려졌다.³²⁾ 해마로부터 전전두피질로 연결되는 신경세포는 주로 해마이행부(subiculum)의 머리쪽 부분(rostral part)과 그 주위영역에서 시작되는 것으로 알려져 있다.^{32,33)} 전전두엽의 안쪽과 복외측 영역은 편도 및 해마와 상호연결을 갖고 있으며 편도는 이외에도 전전두엽의 다른 영역들과 해마, 내후각피질(entorhinal cortex), 조롱박모양피질(piriform cortex) 등으로부터 신호전달을 받고 있다.^{7,16,22)} 양극성 장애 환자에서 안와피질의 뒤쪽 부분과 섬이랑의 앞쪽 부분, 앞쪽 띠이랑의 과활성 등이 편도의 과활성과 관련된 것으로 여겨지고 있다.²³⁾

편도의 중심핵(central nucleus)으로부터 나오는 신경연결은 시상하부의 뇌실주변핵(paraventricular nucleus)에서의 부신결절자극호르몬방출인자(corticotropin-releasing factor)의 분비를 촉진하는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾ 이러한 편도의 시상하부와 뇌실주변핵 등으로 향하는 신경연결도 양극성 장애 환자의 신경영양증상과 관련이 있을 것으로 생각되고 있다.

선조체를 중심으로 한 기저 신경절은 전전두엽의 여러 영역으로 상호적인 신경 연결망을 갖고 있어 정서자극과 관련된 다양한 정신적, 신체적 반응에 관한 뇌 기능 조절에 있어서 중요한 매개자 역할을 하고 있으며 전전두피질도 역시 이 연결망을 통해 기저 신경절의 반응을 조절하는 것으로 알려져 있다.^{16,35)} 측좌핵(nucleus accumbens)은 해마, 편도, 시상 등을 포함한 변연계로부터 풍부한 구심성 연결을 받고 있으며 시상하부, 뇌간, 복측 창백핵(ventral pallidum) 등으로 원심성 연결을 갖고 있어 변연계와 선조체 간의 이러한 상호작용을 위한 신경 연결망의 중심적인 구조로 위치하여 기능하고 있다.^{7,16,22)} 측좌핵은 특히 편도와 밀접한 연관성을 갖고 있어 공통적인 기능적 연결성을 갖는 구조들로 여겨진다.

기저신경절에 대한 뇌 자기공명영상 연구들을 통해 양극성 장애 환자에서 피질하 구조의 부피가 증가했다는 보고가 많고 단극성 우울장애 환자에서는 부피가 감소했다는 보고들이 더 많아 기분장애에서의 일차적인 이상소견이 있음을 시사하는 결과들이 보고되고 있지만 아직까지는 연구방법의과 연구대상의 다양성으로 인해 일관되지 못한 결과들을 보이고 있다.³⁶⁾

소뇌는 대뇌의 광범위한 영역으로부터 소뇌로 전달되는 구심성 신경연결을 갖고 있으며 다시 소뇌로부터 대뇌로 향하는 원심성 신경연결도 함께 갖고 있어 운동기능의 조절뿐만 아니라 인지기능과 정서처리의 조절에도 관여하는 뇌

구조이다.³⁷⁾ 소뇌는 대뇌피질과의 풍부한 연결과 함께 시상하부, 해마주위 구조, 띠이랑 등의 피질하 구조와도 밀접하게 연결되어 있다.³⁷⁾ 소뇌의 왼쪽 치아핵(dentate nucleus)과 시상, 꼬리핵, 오른쪽 조가비핵, 오른쪽 해마형성체, 전전두피질의 뒤쪽, 등가쪽, 안쪽 영역과 앞쪽 띠이랑 등이 기능적으로 연결되어 있음이 보고되었다.³⁷⁾ 양극성 장애 환자에서는 소뇌의 층부(vermis)의 부피가 감소된 것으로 보고된 바 있으나³⁸⁾ 최근에는 초기 양극성 장애 환자에서 양측 소뇌의 부피가 증가했다는 보고도 있어³⁹⁾ 아직까지 일관된 결과는 아니지만 소뇌 영역에서도 양극성 장애와 관련된 일차적 결핍소견이 있을 가능성이 제시되었다.

지금까지 뇌영상연구를 통해 양극성 장애 환자에서 정서 조절과 관련된 뇌의 여러 영역에서의 구조 및 기능변화에 대한 내용을 정리했다. 이러한 영역별 구조 및 기능변화와 더불어 이러한 뇌 영역들을 연결하며 신경망을 구성하는 경로인 백질의 이상도 함께 연구되고 있다. 백질에 대한 연구들을 통해 가장 많이 보고되고 있는 이상은 양극성 장애 환자에서 비교적 이른 나이부터 높은 빈도로 관찰되는 T2 뇌자기공명영상에서의 신호강도 증가 소견(white matter hyperintensity on T2 weighted magnetic resonance image)이다.^{40,41)} 이러한 신호강도증가 소견은 신경섬유의 탈수초화(demyelination)의 초기 소견일 수 있으나⁴⁾ 아직 신호강도가 증가된 원인이나 그 효과에 대해서는 충분한 연구가 이루어지지 않았다. 이러한 뇌 백질의 변화가 뇌 전체에서 관찰될 수 있으나 정서관련 신경 연결망이 있는 전두엽과 측두엽 영역의 백질에서 더 자주 관찰된다는 주장도 있다.⁴²⁾ 이러한 소견이 보이는 경우 치료의 결과가 좋지 않고 인지기능 저하와 관련이 있을 가능성이 있다.⁴³⁾

백질에서는 신호강도 증가 소견 이외에도 양극성 장애 환자에서 전반적인 백질 부피의 감소가 관찰되었고⁴⁴⁾ 양극성 장애가 발병하지 않은 쌍둥이 형제에서도 유사한 결과가 확인되었다.⁴⁵⁾ 컴퓨터를 이용한 화소기반형태분석법(voxel-based morphometry)을 통해 백질의 이상을 관찰한 연구에서는 백질의 부피 및 밀도 감소가 전두엽과 피질하구조를 연결하는 신경망이 분포한 영역에서 뚜렷하게 관찰되었다.¹⁹⁾ 이러한 결과는 양극성 장애 환자에서 수초관련 유전인자(myelin-related genes)와 이 유전인자의 발현과 관련된 전사요인(transcription factor), 희소돌기아교세포(oligodendrocyte) 등의 감소 등을 보고한 분자생물학적 연구들과 관련있는 결과이다.⁴⁶⁾

비교적 최근에 소개된 뇌영상연구 방법으로 물분자의 확산을 이용하여 백질의 이상을 연구하는 확산텐서영상법(diffusion tensor imaging)을 사용한 양극성 장애 환자의 뇌 백질 연구에서 전전두피질과 피질하 구조를 연결하는 전두-

후두 신경다발(anterior fronto-occipital fasciculus)의 앞쪽 부분에서 분획 비균등확산도(fractional anisotropy, FA)가 감소되어 있는 것이 보고되었다.⁴⁷⁾ 이후의 다른 연구에서도 유사하게 전전두엽에서의 분획 비균등확산도의 감소가 보고되고 있다.^{48,49)}

아직까지 충분한 연구가 수행된 것은 아니지만 인지과제와 정서적 자극을 이용한 지금까지의 기능적 뇌영상 연구를 통해 뇌 신경연결망의 기능 이상을 추정해 볼 수 있게 되었다. 양극성 장애 환자에서 주의력을 조사하는 연속수행과제를 수행하는 동안 변연계 및 변연계 주위 구조의 활성화와 함께 복외측 전전두피질(VLPFC)의 활성이 증가된 것이 관찰되었으며⁵⁰⁾ 이는 양극성 장애환자에서 전두엽과 변연계 영역의 상호작용이 중요한 역할을 한다는 것을 시사하는 결과이다. 작동기억과제를 이용한 뇌기능 연구에서도 위에서 관찰된 전전두피질의 뇌기능의 활성화 증가와 함께 왼쪽 시상과 꼬리핵의 활성화 증가, 앞쪽 띠이랑의 활성화 감소 등이 관찰되었다.^{51,52)} 안정기 양극성 장애 환자들을 대상으로 시행한 스트룹검사 Stroop test)를 이용한 연구에서도 복외측 전전두피질의 활성화 증가와 앞쪽 띠이랑, 배외측 전전두피질의 활성화 감소 등의 유사한 결과를 보였다.^{53,54)}

복외측전전두피질과 변연계를 포함한 피질하 영역의 과활성과 함께 앞쪽 띠이랑의 활성화감소는 정서조절과 관련된 정서관련 신경망의 기능 이상을 반영하는 결과이다. 한편, 작동기억과제 등에서 인지과제 수행 정도는 정상대조군에 비해 결핍된 소견을 보였는데 이는 배외측 전전두피질(DLPFC)을 포함한 실행기능과 관련된 전전두피질 영역의 기능저하와 관련이 있을 수 있다.⁵¹⁾ 또 다른 연구에서는 양극성 장애 환자들이 공포스러운 얼굴 표정에 대하여 편도의 활성화 증가와 함께 배외측 전전두피질의 활성이 감소하는 결과를 보였다.⁵⁵⁾ 지금까지의 뇌기능 연구들을 통해서 양극성 장애 환자에서 정서반응과 관련된 복외측 전전두피질, 편도, 시상, 시상하부 등의 피질하 영역에서의 활성화 증가와 함께 이의 조절과 조율을 담당하는 배외측 전전두피질과 앞쪽 띠이랑 등의 활성화 감소가 발견되었다. 이는 양극성 장애 환자의 발병에 있어 정서조절 관련 신경 연결망의 기능 이상이 중요한 병태생리 기전일 가능성을 시사하는 결과이다.

결 론

정신질환에 대한 뇌영상 연구의 초기에는 뇌의 특정부위와 특정 증상이나 질환과의 관련성을 밝히려는 시도들이 있었다. 하지만, 뇌영상 연구가 활발히 진행되고 있는 요즘 정신질환과 관련된 뇌의 여러 부위에 걸친 이상이 밝혀지면서 정신과적 질환이 뇌의 한 부위에 국한된 이상이라

기 보다는 여러 구조들을 상호 연결하는 신경망의 기능 이상이라는 주장이 지지를 받고 있다. 양극성 장애에 대한 뇌영상 연구 역시 최근 십여 년 동안 활발하게 이루어지면서 양극성 장애에서 정서처리의 중추로 오래 전부터 알려진 변연계 영역의 이상과 함께 이 영역과 밀접하게 연결되어 있어 정서의 조절과 조율에 관여하는 전전두피질과 소뇌 영역, 이를 연결하는 신경경로인 백질을 함께 아우르는 앞쪽 변연계 신경망(anterior limbic network)의 기능이상⁶⁾이 양극성 장애의 중요한 병리적 기전임이 알려지게 되었다.

정서조절과 관련된 신경 연결망의 기능 이상이 어디서부터 시작되었는지에 대해서 아직 충분한 연구가 이루어지지 않는 것이다. 정서조절과 관련된 신경 연결망이 건강한 기능을 갖기 위해서는 신경다발의 수초화(myelination) 과정과 피질의 신경연접의 가지치기와 같은 성숙의 과정이 원활하게 이루어져야 한다.⁵⁶⁾ 편도와 시상, 기저신경절 등을 포함하는 피질하 구조에서의 이러한 성숙과정은 사춘기까지 지속되는 것으로 알려져 있다.⁵⁷⁾ 따라서, 정서조절 관련 신경망을 구성하는 세부 구조에서의 수초화 과정과 가지치기가 원활하게 이루어지지 못할 경우 정서조절기능의 이상과 기분장애로의 이환으로 이어질 수 있으며 양극성 장애 환자에서의 선조체 부피의 증가소견은 이러한 신경연접 가지치기 과정의 결손으로 인한 것으로 생각해 볼 수 있으며 양극성 장애를 가진 청소년에서 기저 신경절의 발달 이상을 보고한 결과와 일관되는 결과이다.⁵⁸⁾ 최근에는 양극성 장애 환자에서 선조체 부피의 변화보다는 모양의 변화가 관찰되었다는 보고도 있다.⁵⁹⁾

또한, 신경연결망의 기능 이상이 병의 진행과정과 어떻게 관련되어 있는지를 밝히는 것도 중요하다. 다발 삽화를 보인 양극성 장애 환자에서 전전두피질의 부피변화가 보고되었는데⁶⁰⁾ 신경연결망을 구성하는 구조 중 어떠한 이상이 병의 초기부터 관찰되고 병의 진행과정에서 만성기나 병의 후기에 관찰되는 이상은 어떤 것인지를 아는 것은 신경 연결망의 일차적인 이상과 이차적인 이상을 구별할 수 있게 된다는 점에서 중요한 의미를 갖는다.

요약하면, 양극성 장애는 뇌의 어느 국한된 한 구조의 이상이라기 보다는 정서조절과 관련된 뇌의 여러 영역과 이를 연결하는 경로의 기능 이상이 관련된 정신질환이며 변연계를 포함한 주위 피질하 구조와 전전두엽, 소뇌를 아우르는 앞쪽 변연계 신경망의 기능이상에 의한 것으로 생각되고 있다. 이러한 관점에서 양극성 장애의 병태생리를 연구해 가는 것은 앞으로 양극성 장애가 발병하기 이전에 관찰될 수 있는 취약성 요인을 발견하여 병의 발생을 막는 과정부터 발병 이후 진행되어 가는 뇌 기능이상에 대한 치료방법

을 개발하고 발전시키는데 도움을 줄 수 있을 것이다.

중심 단어 : 양극성 장애 · 뇌 신경망 기능이상.

REFERENCES

- 1) Park JH, Yoon SJ, Lee HY, Cho HS, Lee JY, Eun SJ, et al. Estimating the burden of psychiatric disorder in Korea. *J Prev Med Public Health*. 2006;39:39-45.
- 2) Korean Ministry of Health and Welfare. Report on epidemiology of psychiatric illness in Korea:2001.
- 3) Mondimore FM. Kraepelin and manic-depressive insanity: an historical perspective. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:49-52.
- 4) Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:393-403.
- 5) Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 2002;4:89-104.
- 6) Adler CM, DelBello MP, Strakowski SM. Brain network dysfunction in bipolar disorder. *CNS Spectr* 2006;11:312-320; quiz 323-314.
- 7) McDonald AJ, Shammah-Lagnado SJ, Shi C, Davis M. Cortical afferents to the extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:309-338.
- 8) Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, DelBello MP, Keck PE, Jr., Hawkins JM. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:139-141.
- 9) Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* 2002;4:80-88.
- 10) Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 1):148-164.
- 11) Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005;10:105-116.
- 12) Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:93-100.
- 13) Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, et al. Differential effects of age on brain gray matter in bipolar patients and healthy individuals. *Neuropsychobiology* 2001; 43:242-247.
- 14) Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000;23: 475-483.
- 15) Gao YJ, Ren WH, Zhang YQ, Zhao ZQ. Contributions of the anterior cingulate cortex and amygdala to pain- and fear-conditioned place avoidance in rats. *Pain* 2004;110:343-353.
- 16) Ongur D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000;10:206-219.
- 17) Kaur S, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Monkul ES, et al. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1637-1643.
- 18) Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry* 2004;56:467-475.
- 19) Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M, Symms M, Ron MA. A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 2004;127(Pt 11):2433-2440.
- 20) Doris A, Belton E, Ebmeier KP, Glabus MF, Marshall I. Reduction of cingulate gray matter density in poor outcome bipolar illness. *Psychiatry Res* 2004;130:153-159.
- 21) 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.
- 22) Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry*

- Clin Neurosci 1997;9:315-330.
- 23) Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:614-637.
 - 24) Ongur D, An X, Price JL. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998;401:480-505.
 - 25) Cecil KM, DelBello MP, Sellars MC, Strakowski SM. Proton magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobe and cerebellar vermis in children with a mood disorder and a familial risk for bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13:545-555.
 - 26) Najt P, Nicoletti M, Chen HH, Hatch JP, Caetano SC, Sassi RB, et al. Anatomical measurements of the orbitofrontal cortex in child and adolescent patients with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2007;413:183-186.
 - 27) Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Charney DS, Pine DS, et al. Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:734-741.
 - 28) Chen CH, Lennox B, Jacob R, Calder A, Lupson V, Bisbrown-Chippendale R, et al. Explicit and implicit facial affect recognition in manic and depressed States of bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2006;59:31-39.
 - 29) Russchen FT, Bakst I, Amaral DG, Price JL. The amygdalostratial projections in the monkey. An anterograde tracing study. *Brain Res* 1985;329:241-257.
 - 30) An X, Bandler R, Ongur D, Price JL. Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1998;401:455-479.
 - 31) Kunishio K, Ohmoto T, Haber SN. [Topographic organization of the ventral striatum afferent projection from amygdaloid complex and hippocampal formation]. *No To Shinkei* 1996;48:534-542.
 - 32) Carmichael ST, Price JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995;363:615-641.
 - 33) Herman JP, Cullinan WE. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 1997;20:78-84.
 - 34) Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:151-180.
 - 35) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
 - 36) Bonelli RM, Kapfhammer HP, Pillay SS, Yurgelun-Todd DA. Basal ganglia volumetric studies in affective disorder: what did we learn in the last 15 years? *J Neural Transm* 2006;113:255-268.
 - 37) Allen G, McColl R, Barnard H, Ringe WK, Fleckenstein J, Cullum CM. Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage* 2005;28:39-48.
 - 38) Mills NP, Delbello MP, Adler CM, Strakowski SM. MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1530-1532.
 - 39) Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, Levine A, Adams J, Strakowski SM. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007;61:776-781.
 - 40) Gulseren S, Gurcan M, Gulseren L, Gelal F, Erol A. T2 hyperintensities in bipolar patients and their healthy siblings. *Arch Med Res* 2006;37:79-85.
 - 41) Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, Mintz J, Denicoff K, Post R. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1995;152:1139-1144.
 - 42) Adleman NE, Barnea-Goraly N, Chang KD. Review of magnetic resonance imaging and spectroscopy studies in children with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother* 2004;4:69-77.
 - 43) Bruno SD. Neuroimaging of bipolar disorder: emphasis on novel MRI techniques. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 4:14-18.
 - 44) Davis KA, Kwon A, Cardenas VA, Deicken RF. Decreased cortical gray and cerebral white matter in male patients with familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004;82:475-485.
 - 45) Kieseppa T, van Erp TG, Haukka J, Partonen T, Cannon TD, Poutanen VP, et al. Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:896-905.
 - 46) Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798-805.
 - 47) Haznedar MM, Roversi F, Pallanti S, Baldini-Rossi N, Schnur DB, Licalzi EM, et al. Fronto-thalamo-striatal gray and white matter volumes and anisotropy of their connections in bipolar spectrum illnesses. *Biol Psychiatry* 2005;57:733-742.
 - 48) Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, et al. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord* 2004;6:197-203.
 - 49) Adler CM, Adams J, DelBello MP, Holland SK, Schmithorst V, Levine A, et al. Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry* 2006;163:322-324.
 - 50) Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills N, DelBello MP. A preliminary FMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1734-1740.
 - 51) Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004;6:540-549.
 - 52) Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SC, et al. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disord* 2004;6:550-564.
 - 53) Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills NP, DelBello MP, Eliassen JC. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005;162:1697-1705.
 - 54) Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R. An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7 Suppl 5:58-69.
 - 55) Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000;2 (3 Pt 2):237-248.
 - 56) Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci* 2003;6:309-315.
 - 57) Machado CJ, Bachevalier J. Non-human primate models of childhood psychopathology: the promise and the limitations. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:64-87.
 - 58) Sanches M, Roberts RL, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, et al. Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disord* 2005;7:153-158.
 - 59) Hwang J, Lyoo IK, Dager SR, Friedman SD, Oh JS, Lee JY, et al. Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:276-285.
 - 60) Adler CM, Levine AD, DelBello MP, Strakowski SM. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:151-157.