

기분장애 뇌신경기저에 대한 이해 : 뇌영상 연구를 중심으로

김 유 라 · 이 경 욱

Understanding of Neural Mechanism of Mood Disorders :
Focused on Neuroimaging Findings

Yoo-Ra Kim, MD, Kyoung-Uk Lee, MD, PhD

ABSTRACT

Mood disorder is unlikely to be a disease of a single brain region or a neurotransmitter system. Rather, it is now generally viewed as a multidimensional disorder that affects many neural pathways. Growing neuroimaging evidence suggests the anterior cingulate–pallidostratial–thalamic–amygdala circuit as a putative cortico–limbic mood regulating circuit that may be dysfunctional in mood disorders. Brain–imaging techniques have shown increased activation of mood–generating limbic areas and decreased activation of cortical areas in major depressive disorder(MDD). Furthermore, the combination of functional abnormalities in limbic subcortical neural regions implicated in emotion processing together with functional abnormalities of prefrontal cortical neural regions probably result in the emotional lability and impaired ability to regulate emotion in bipolar disorder. Here we review the biological correlates of MDD and bipolar disorder as evidenced by neuroimaging paradigms, and interpret these data from the perspective of endophenotype. Despite possible limitations, we believe that the integration of neuroimaging research findings will significantly advance our understanding of affective neuroscience and provide novel insights into mood disorders.

KEY WORDS : Mood disorders · Depression · Bipolar disorder · Neuroimaging.

서 론

주요 우울증을 비롯한 기분장애는 평생 유병률이 주요 우울증의 경우 12~25%,¹⁾ 양극성 장애의 경우 5%에 이

르는 비교적 흔한 정신질환이다.²⁾ 또한 이들 질환은 적절한 치료를 시행하여도 완전 관해를 이루기가 어렵고³⁾ 관해 후에도 대인관계 스트레스, 부정적 생활사건 등과 같은 심리사회적 스트레스로 쉽게 재발하기 때문에⁴⁾⁵⁾ 큰

Received : January 10, 2011 / Revised : January 27, 2011 / Accepted : February 1, 2011

Address for correspondence

Kyoung-Uk Lee, MD, PhD, Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, 65-1 Geumo-dong, Uijeongbu 480-130, Korea

Tel : 031-820-3609, Fax : 031-847-3630, E-mail : mindcure@catholic.ac.kr

가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Uijeongbu, Korea

개인적, 사회적 부담이 되어왔다.

그럼에도 불구하고 임상 실제에서 질환의 초기부터 적절한 치료를 받는 경우는 일부에 불과하다. 아직까지도 우울증을 비롯한 기분장애는 치료가 필요한 질환이라기보다 개인의 성격적 특성이거나 의지의 부족, 혹은 일시적 상태로 여겨지는 경우가 많고, 정신과 진료에 대한 선입견 등의 견고한 치료 장벽을 가지고 있다.⁶⁾ 또한 양극성 장애는 질환 초기 우울 삽화로 시작되는 경우가 많으며⁷⁾ 정신병적 증상을 동반하거나 입원이 필요할 정도의 조증 삽화가 있었던 것이 아니라면 환자가 먼저 조증 증상에 대해 보고하는 경우가 드물기 때문에⁸⁾ 우울증으로 잘못 치료받는 경우도 흔하다. 따라서 우울증과 양극성 장애 등의 기분장애의 치료에 있어 가장 중요한 것은 조기 선별과 정확한 진단이다.

그러나 기분 장애를 비롯한 대부분의 정신 질환들은 단일 유전 요인으로 일어나는 현상이 아니기 때문에 유전형(genotype)으로 질환을 구분하는 것은 어렵다.⁹⁾ 증상과 현상학적 관찰에 근거한 표현형(phenotype)에 따른 진단 역시 다양한 질환이 비슷한 증상으로 나타나는 복잡한 정신질환의 특성을 반영하기 어려운 면이 있다.¹⁰⁾ 따라서 정신질환에서 신경생리학적, 생화학적, 유전학적 정보 및 개인의 심리적 특성 등을 아울러 설명할 수 있는 질환의 객관적 지표로서 생물학적 표지자(biomarker), 즉 endophenotype을 밝히고, 임상 증상과 endophenotype을 연관 지으려 하거나 다른 질환과 구별하고자 하는 시도들이 증가되어 왔다.¹¹⁾¹²⁾ 특히 최근에는 기능적 자기공명영상(functional Magnetic Resonance Imaging, 이하 fMRI), 양전자 방출단층촬영술(positron emission tomography) 등 뇌영상 촬영 및 분석 기법이 발달하면서 뇌영상이 정신질환의 endophenotype을 밝히는 데 유용한 도구 중 하나로 주목 받기 시작하였다. 이에 본 고에서는 현재까지 기분장애의 뇌영상 연구들에서 밝혀진 뇌신경기저의 이상에 관해 고찰하고, 앞으로의 연구 방향 및 임상응용에 관해 제언하고자 한다.

본 론

우울증의 뇌영상 연구

피질-변연계 회로의 이상

여러 임상적, 유전적, 생화학적 연구들에서 연구자들은

우울증이 단순히 한 가지 신경전달물질의 이상과 같은 단일 취약 인자의 발현이 아니라 유전적, 환경적, 발달학적 취약 요인들이 종합하여 일어나는 총체적인 이상이라는 합의에 도달하고 있다. 마찬가지로 최근 뇌영상 연구들에서도 우울증을 단일한 뇌 영역의 이상으로 인한 것이라기보다 다양한 영역들의 상호 관계, 시스템의 이상으로 인한 결과로 보는 관점이 확립되기 시작하였다.¹³⁾

그 중에서도 가장 주목 받고 있는 부분은 스트레스 반응을 매개하며, 기분과 정서 조절에 중요한 역할을 하고 있는 것으로 알려진 피질-변연계 회로(cortico-limbic circuit)이다. 특히 초기 뇌영상 연구들에서는 우울증에서 변연계(limbic area)의 역할을 규명하기 위한 시도들이 주로 이루어져 왔는데, 일차성 우울증에서 편도체의 위축이나 양측성 소실,¹⁴⁾¹⁵⁾ 해마와¹⁶⁾¹⁷⁾ 꼬리핵(caudate nucleus) 부피 감소¹⁸⁾ 등 변연계의 구조적 이상이 일반적으로 보고되어 왔다. 또한 기능 뇌영상 연구들에서도 공포 얼굴 표정과 같은 부정적 감정 자극 처리시 편도체의 활성화 증가,¹⁹⁾ 편도체와 대상회의 연결 감소²⁰⁾ 등의 소견이 확인되고 있다. 일반적으로 편도체를 비롯한 변연계는 의식적, 무의식적으로 인식된 감정 자극을 인지하고 분류하며 정서에 따른 자율신경계 반응을 매개하는 역할을 하는 것으로 알려져 있는바,²¹⁾²²⁾ 변연계 이상이 우울증 환자들에서 연관되게 보고되고 있는 것은 타당하다. 그러나 의식적 수준으로 감정 자극이 제시될 때에는 무의식적 수준의 감정 자극에서보다 변연계의 활성화도가 감소하며²³⁾²⁴⁾ 건강인에서 재평가(reappraisal) 등 인지적 감정 조절 전략이 부정적 정서를 없애고 변연계의 활성화 감소를 유발하였다는 연구들을²⁵⁾²⁶⁾ 볼 때 단순히 변연계의 과활성으로만 우울증을 설명하기는 어렵다. 따라서 감정의 인지적 해석과 처리(cognitive emotional processing)를 매개하는 전두엽에 대한 뇌영상 연구들이 많이 이루어져 왔다. 이 중 특히 전전두엽은 감정 조절, 주의 집중, 보상 체계, 반응 억제 등을 매개하는 복잡한 구조로서, 전대상회(anterior cingulate, 이하 ACC), 변연계와 상호 작용을 주고 받는다는 점에서 의미를 지닌다.²⁷⁾ 이에 초기 구조적 뇌영상 연구들에서는 우울증 환자에서 전두엽 부피 감소,²⁸⁾²⁹⁾ 전두엽 신경세포 수와 크기 감소³⁰⁾ 등의 해부학적 이상들을 보고해왔다. 아울러 뇌기능영상 연구들에서도 우울증 환자에서 감정 과제 수행 시에 배외측 전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex, 이하 DLPFC), 복내측 전전두엽(ventromedial prefrontal

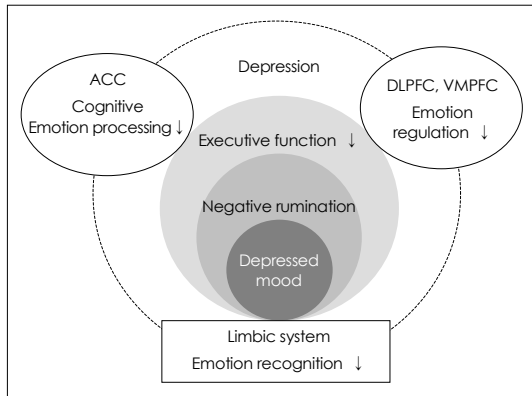


Fig. 1. Summary of neuroimaging findings related to major depressive disorder. ACC : anterior cingulate cortex, DLPFC : dorsolateral prefrontal cortex, VMPFC : ventromedial prefrontal cortex.

cortex, 이하 VMPFC)의 활성화 감소 및 혈류, 대사 감소가 밝혀졌으며,³¹⁾³²⁾ 전전두엽의 활성화 감소로 인해 변연계의 활성화도가 조절이 되지 않음으로써 감정 자극을 처리하지 못하는 것이 부정적 정서와 반추(rumination),³³⁻³⁵⁾ 실행기능의 저하³⁶⁾와 같은 우울증의 임상 증상으로 나타난다는 것이 확인되고 있다. 종합해 볼 때, 정서 자극을 인식하고 처리하는 과정을 조절하는 전전두엽의 기능저하로 인해 과다활성화된 변연계를 억제하지 못하는 것이 우울증의 가장 중요한 뇌영상 소견으로 생각된다(Fig. 1).

우울증 취약 요인의 뇌영상 연구

앞서 언급한 바와 같이, 피질-변연계 회로의 이상은 우울증 환자들을 대상으로 한 뇌영상 연구들에게 비교적 일관되게 보고되고 있는 소견이다. 그러나 뇌영상 연구들은 그 특성상 연구 시점에서 관찰되는 이상들이 과연 그 질환의 원인인지 아니면 결과로 나타나는 것인지 설명하기 어렵다는 한계를 지닌다. 따라서 피질-변연계 회로 이상을 우울증의 endophenotype으로 생각하기 위해서는 가족력이 있거나 어린 시절 외상 경험 등 우울증 취약 인구에서 피질-변연계 회로 이상이 관찰되는지, 성격 요인 등 이차적 관련 인자 및 환경적 요인들은 어떠한 영향을 미치는지 혹은 우울증 치료를 통해 피질-변연계 회로 이상이 교정되며 이러한 호전이 증상의 호전과 관련이 있는지 등에 대한 추가적인 고려가 필요하다.

쌍둥이, 입양 연구를 비롯한 임상적 관찰 연구, 역학 연구, 유전 연구들에서 밝혀진 것처럼 가계 내 기분장애

는 우울증의 주요 취약 요인 중 하나로, 가계 내 우울증 환자가 있는 경우 우울증이 발병할 위험은 대조군에 비하여 2.3~3.98배 증가하는 것으로 알려져 있다.³⁷⁻⁴⁰⁾ 이러한 우울증 발생 위험의 증가는 비단 심리사회적 스트레스의 공유, 미숙한 대처 기술의 전달 등 환경적 요인으로 인한 것일 뿐만 아니라 뇌 회로 이상이 유전적으로 전달될 가능성을 시사한다. 실제 우울 증상을 경험한 적 없는 정상인을 우울증 가족력을 지닌 취약군과 가족력이 없는 군으로 나누어 비교해 봤을 때 가족력이 있는 군에서 유의하게 해마 부피가 감소되어 있었고,⁴¹⁾⁴²⁾ 전전두엽 부피도 유의하게 감소되어 있었다는 결과⁴³⁾⁴⁴⁾ 등이 우울증의 유전성을 일부 설명해주고 있다. 또한 기능 뇌영상 연구들에서도 부정적 감정 과제를 수행하게 했을 때 우울증 가족력이 있는 정상인군에서 가족력이 없는 정상인군에 비하여 과제로 인한 기분 저하 효과가 더 증대되어 나타나고 더불어 편도체의 각성 정도도 더 증가하였으며,⁴⁵⁾ 보상(reward)이 기대되는 상황에서 조가 비핵(putamen)과 섬이랑(insula) 활성이 가족력이 없는 군에 비하여 적고 처벌(punishment)이 예견되는 상황에서는 ACC 활성이 더 증가하는 소견을 보이는⁴⁶⁾ 등의 보고들이 있었다. 이러한 연구 결과들은 복잡한 우울증의 유전성을 일부 설명해줄 수 있을 것으로 기대되며, 특히 아직 임상적으로 의미 있는 우울증상이 없는 경우에도 변연계와 전전두엽의 이상이 보고되고 있는 점에 대하여 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

그러나 우울증은 유전적 취약성으로만 설명 가능한 질환은 아니다. 따라서 일부에서는 어린 시절의 외상 경험, 성격적 요인 등 우울증의 환경적, 개인적 취약 요인들을 어떻게 뇌영상에서의 이상과 연결 지을 수 있을 것인가에 대한 연구들이 이루어져 왔다. 즉 11세 이전 성적 학대 경험이 있었던 우울증 환자군에서 성적 학대 경험이 없는 우울증 환자 대조군에 비하여 해마 부피가 감소하고,⁴⁷⁾ 소아 학대(child maltreatment) 경험군에서 대조군에 비하여 배내측 전전두엽(dorsomedial prefrontal cortex, 이하 DMPFC) 부피가 감소하였다는⁴⁸⁾ 일련의 연구들은 과연 어린 시절의 심리적 외상과 같은 생물학적, 심리적 발달에 영향을 미치는 환경 요인들이 어떻게 병태생리로 연결되는가에 답변하기 위한 연구들이다. 하지만 같은 유전인자를 가지고 같은 환경에서 자라도 모두가 같은 정신병리를 보이는 것은 아니라는 점에서 알 수 있듯,⁴⁹⁾ 개인의 대처 기술(coping strategy), 성격적

요인, 리질리언스 등이 우울증의 발현에 기여함으로써 우울증의 병태 생리는 더욱 복잡해진다.⁵⁰⁻⁵²⁾ 따라서 정상인에서 신경증(neuroticism) 정도가 높을수록 공포, 분노와 같은 부정적 얼굴 표정을 볼 때 우측 편도체-DM-PFC 연결성이 증가하고, 좌측 편도체-ACC 연결성이 감소하였다는 연구,⁵³⁾ 외향성(extraversion) 성향이 높은 군과 신경증 성향이 높은 군에서 긍정적/부정적 사진 자극을 보았을 때 외향성 성향이 높은 군은 긍정적 자극에 대하여 편도체 활성이 증가하는 반면 신경증 성향이 높은 군은 부정적 자극을 보았을 때 편도체 활성이 증가하였다는 연구⁵⁴⁾ 등은 성격적 요인이 정서의 인지 및 처리 과정에 어떠한 영향을 미쳐 기분장애를 유발하는지를 보고자 하는 연구들이다.

이처럼 복잡한 우울증 병태 생리를 종합적으로 이해하고 한 개인에서 우울증이 발생하는 과정을 다각적으로 이해하되 뇌영상 소견 하에 통합하려는 시도들은 여러 분야에서 다양한 질문들을 통해 이루어지고 있다. 앞서 제기된 질문들 즉, 알려진 우울증 취약 요인을 지닌 개인에서도 우울증에서 발견되는 피질-변연계 이상이 관찰되는가, 환경적 요인이나 성격 등과 같은 이차적 인자들의 영향은 어떻게 뇌영상으로 설명할 수 있는가에 대한 답이 임상 실재에서 밝혀진 사실들과 조화를 이룰 수 있다면 우울증에 대한 이해는 한 층 넓어질 수 있을 것이다.

치료에의 적용

Endophenotype을 설명함에 있어 고려해야 할 또 한 가지 중요한 요소는 치료로의 호전여부이다.⁵⁵⁾ 최근 항우울제나 인지행동치료와 같은 알려진 우울증 치료로 피질-변연계 회로의 이상이 정상화되는 것이 밝혀지고 있다.⁵⁶⁻⁵⁸⁾ 즉 sertraline으로 6주간 치료한 우울증 환자군에서 치료 전에 비해 중립자극이나 긍정적 감정 자극을 볼 때 ACC와 변연계의 연결성이 증가하였다는 연구,⁵⁹⁾ venlafaxine 치료로 증상 관해 후 얼굴 표정 사진을 비롯한 사회적 자극에 대하여 전전두엽, 측두엽, 해마, 섬야의 활성도가 치료 전에 비하여 증가되었다는 연구⁶⁰⁾ 등 항우울제 치료가 피질-변연계 회로의 이상을 회복시킨다는 것이 입증되고 있다. 또한 미주신경 자극술(vagal nerve stimulation), 경두개 자기자극술(transcranial magnetic stimulation) 등 전전두엽을 자극하는 국소적 치료들이 변연계와 전전두엽의 활성도를 변화시

킴으로써 증상의 호전을 가져온다는⁶¹⁾⁶²⁾ 연구 결과들도 치료를 통해 피질-변연계 회로의 이상이 회복된다는 것을 뒷받침하고 있다.

나아가 치료 시작 전 뇌영상을 통해 치료 반응을 미리 예측해보고자 하는 시도,⁶³⁾⁶⁴⁾ 각 항우울제의 기전 별로 피질-변연계 회로에 미치는 영향이 어떻게 다른지⁶⁵⁾ 혹은 마음챙김 인지행동치료(mindfulness based cognitive therapy), 수용전념치료(acceptance and commitment therapy) 등 새로운 우울증 치료 기법들은 어떠한 방식으로 뇌기지를 변화시키는지⁶⁶⁾⁶⁷⁾ 등에 대한 연구가 계속되고 있으며 이를 통해 뇌영상 연구들이 좀더 임상 실재에 가깝게 다가설 수 있을 것이다.

양극성 장애의 뇌영상연구

양극성 장애는 부정적 정서와 우울감만 지속되는 주요 우울증과 달리 감정 불안정성(mood instability)과 반복되는 기분삽화가 주요 증상을 이루는 보다 복잡한 질환이라 할 수 있다.⁶⁸⁾ 따라서 양극성 장애 뇌영상 연구의 해석 시에는 어떠한 기분삽화에서 시행된 것인지를 고려해야 한다.

양극성 조증, 우울증, 관해 상태에서의 뇌기능 이상

양극성 우울증의 경우 현재까지의 연구 결과들은 주요 우울증의 뇌영상 연구 결과들과 거의 일치한다. 즉, 감정 자극을 처리할 때 증가된 변연계 활성화, 혈류 증가와 함께 전전두엽의 대사 및 활성도 감소가 관찰되었으며 특히 전전두엽의 활성도가 감소되어 있을수록 변연계의 활성도는 높았고, 이는 우울 증상의 심각도와도 관련이 있었다.⁶⁹⁾⁷⁰⁾ 기분조질제나 항정신병약물을 복용한 환자들에서는 치료를 받지 않은 환자들에 비해 기저핵과 시상 등을 비롯한 변연계의 활성화가 높았다는 점도 우울증의 소견과 유사하다.⁷¹⁾

그러나 앞서 언급하였듯 양극성 장애 환자들은 다양한 기분 삽화를 보이기 때문에 기분 상태나 관해 여부에 따라 다양한 결과를 보이며, 우울 삽화 외 다른 기분 삽화나 관해 상태의 연구 결과들은 더욱 다양하다. 예를 들어 정상 기분 상태(euthymic)에서 감정 처리 과제 수행 시에는 DLPFC 활성도 감소,⁶⁹⁾ 하부 전전두엽(inferior prefrontal cortex)의 활성도 증가⁷²⁾ 등 여러 결과가 보고되고 있고, 조증 또는 경조증 삽화에서도 감정 인지 실험에서 ACC 및 전전두엽 활성도 감소,⁷³⁾⁷⁴⁾ 혹은 정

상 대조군과 뇌 활성화에 차이가 없었다는 연구⁷⁵⁾ 등 각기 다른 결과들이 나오고 있다. 아마 이 연구의 다양한 결과들은 감정 스트룹 검사(emotional stroop test),⁷⁶⁾⁷⁷⁾ 얼굴 표정 인식 과제,⁷⁸⁾ 감정을 유발하는 단어 기억 과제⁷⁹⁾ 등 각기 다른 과제를 수행하였기 때문일 것이며, 환자군 또한 동반 질환, 약물 복용 여부, 연령 등이 다른 다양한 환자들이기 때문에 각 연구들의 결과를 단순 비교하는 것에는 무리가 있다.

따라서 최근에는 관해 상태, 조증 삽화 및 우울 삽화의 환자들에서 공통된 과제를 수행하게 하여 뇌영상을 직접 비교한 연구들이 이루어지기 시작하였다. Van der Schot 등⁸⁰⁾은 최근 양극성 장애 환자들에서 얼굴 표정 인식 과제를 수행하게 했을 때 조증 삽화, 우울 삽화, 관해 상태 모두에서 정상 대조군에 비하여 양측 안외전두엽(orbitofrontal cortex, 이하 OFC)의 활성이 감소하였고, 조증 삽화 중에서는 우울삽화 중의 환자 및 정상 대조군에 비하여 편도체와 DLPFC의 활성 감소가 관찰됨을 보고하였다. OFC는 감정 자극을 통합하고 해석하며, 이에 대한 반응의 정도를 조절하는 영역으로서⁸¹⁾ 이전 연구들에서도 우울 삽화, 조증 삽화 및 관해 상태의 양극성 환자들에서 활성 감소가 지속적으로 보고되어 왔다.⁸²⁻⁸⁴⁾ 또한 OFC는 편도체, 전전두엽과 직접적으로 정보를 주고받고 변연계를 조절하는 역할을 한다는 점에서⁸⁵⁾ OFC 활성 감소는 양극성 환자들이 보이는 충동성과 감정의 불안정성을 설명할 수 있는 것으로 생각되며⁸⁶⁾ 양극성 장애의 질환의 생물학적 표지자(biological marker) 중 하나가 될 수 있을 것으로 생각된다.

양극성 장애의 뇌영상 연구에 관한 제언

양극성 장애에서 또 하나 중요한 이슈는 과연 뇌영상으로 양극성 우울증과 단극성 우울증을 구분할 수 있는지의 문제이다. 주지하였듯이 양극성 장애 환자들은 치료 초기 단극성 우울증으로 오인되기 쉬우며, 연구에 따르면 심지어 2/3 이상의 환자들이 단극성 우울증에 대한 항우울제 치료로 치료를 시작하며 양극성 장애 진단을 받기까지 4명 이상의 정신과 의사를 방문한다고 한다.⁸⁾ 따라서 치료 초기에 단극성 우울증과 양극성 우울증을 구별할 수 있는 생물학적 표지자가 확립된다면 환자의 올바른 선별과 치료에 도움이 될 것이라는 점에는 이견이 없다.

Keener 등⁸⁷⁾에 따르면, 양극성 우울증은 다음과 같은 점에서 단극성 우울증과 구별된다. 첫째, 단극성 우울증

은 증상 호전 후 뇌영상 연구들에서 관찰된 이상 소견들이 회복되는 데 반해 양극성 우울증은 기분 삽화가 관해된 후에도 이상이 지속된다. 둘째, 단극성 우울증은 부정적 감정 자극에 대해서만 변연계의 과다 활성화와 같은 이상이 나타나나 양극성 우울증은 긍정적 감정 자극에도 편도체가 과다 활성화되며, 이는 관해된 이후에도 유지된다. 셋째, 양극성 우울증 환자들에서는 집중이 필요한 과제(attention-control task)들에서 관해 상태에 비하여 우울 삽화 시에 측면 전전두엽(lateral prefrontal cortex) 활성이 증가되는 반면에 단극성 우울증에서는 우울 삽화 시에는 전전두엽 활성이 감소하고, 관해 상태에서 활성이 증가한다. 그러나 저자들도 언급하였듯이 이와 같은 구분에는 아직 논란의 여지가 많다. 예를 들어 양극성 장애에서 증상이 관해된 상태와 우울 삽화 모두에서 편도체의 활성 증가를 보고한 연구⁸⁸⁾와 달리 조증 삽화에서나 증상이 관해된 상태에서는 변연계의 활성 정도가 정상인과 차이가 없거나, 오히려 감소한다고 보고한 연구들도 있다.⁷²⁾⁷³⁾⁸⁹⁾ 심지어 일부에서는 뇌영상 연구로 단극성 우울증과 양극성 우울증을 구별하는 것은 불가능하다는 회의적인 시각도 존재하는 것이 사실이다.⁹⁰⁾ 따라서 단극성 우울증과 양극성 우울증을 뇌영상으로 구별하고, 진단을 공고히 하기 위해서는 양극성 장애 환자들을 대상으로 각 기분 삽화 및 관해 상태에서 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 또한 제 2형 양극성 장애, 양극성 장애의 급속 순환형(rapid cycling), 순환성 기분 장애(cyclothymia) 및 비정형 우울증(atypical depression) 등 양극성 장애의 아형으로 생각되거나 우울증 증상 중 양극성 장애를 시사하는 소견을 지닌 환자군에서 뇌영상 연구가 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

정서처리과정과 기분 장애

연구 결과들을 종합하여 볼 때 감정자극을 인지하고 처리하는 과정에는 복측 신경계(ventral system)와 배측 신경계(dorsal system) 양측이 통합되어 작용하는 것으로 보인다.⁹¹⁾ 즉 편도체(amygdale), 섬야(insula), 복측 선조체(ventral striatum), 전전두엽의 복측 부분을 포함하는 복측 신경계는 두드러지는 감정 자극을 인지하고 중요성을 결정함으로써 정서를 유발하는 한편 적절한 자율신경계 반응이 일어나도록 한다. 한편 이 과정은 해마(hippocampus), ACC와 전전두엽의 배측 부분이 포함되는 배측 신경계에 의해 의식적으로 조절되어 정서

가 조율되어(emotion regulation) 표현되고, 적절한 해석과 사회적 반응을 동반하게 된다.⁹²⁾ 또한 이 모든 두 신경계의 통합 과정은 고위 실행 기능(executive function), 선택적 주의 집중, 계획, 보상 체계 등을 포함한 다른 뇌 영역간의 상호작용에도 영향을 받는다.⁹¹⁾

양극성 장애 환자들을 대상으로 한 연구들에서 일관적으로 관찰되는 편도체, 슬하 대상영역(subgenual cingulate area), 복측 선조체 등의 과활성은 이러한 감정 인식 및 처리 과정의 뇌 기저에 이상이 있다는 것을 시사하며, 주위 감정 자극에 지나치게 민감해짐으로써 정동의 불안정성을 유발하는 것으로 해석될 수 있다. 또한 동반된 배측 신경계의 이상으로 인해 감정 및 행동의 적절성을 평가하고 통제하는 과정이 이루어지지 않기 때문에 정동은 더욱 불안정해지고 충동성은 증가하게 된다. 마찬가지로 우울증 환자에서도 배측 신경계의 이상은 감정 자극, 특히 부정적 감정 자극을 정확히 평가하고 인식하는 것을 어렵게 하여 부정적 정서 편향(negative affective bias)을 유도하는 한편, 고위 인지 기능과 실행 기능을 저하시키고 부정적 반응을 유도한다.

그러나 아직 현재까지의 연구결과들로 피질-변연계 회로의 이상을 기분장애의 endophenotype으로 해석하는 것에는 몇 가지 제약이 있다. 특정 소견을 한 질환의 endophenotype으로 생각하기 위해서는 그 소견이 질환과의 연관성, 유전성, 상태-특이성(state-dependency)을 가지고 있어야 하며 환자의 일차 친족 등을 비롯한 고위험군에서 일반 인구에서보다 더 높은 비율로 발견되어야 한다.⁵⁵⁾ 즉 피질-변연계 회로와 감정 처리 과정의 이상이 기분장애의 endophenotype으로 이해되기 위해서는 구체적으로 어떠한 영역의 이상이 endophenotype의 요건을 만족하며, 상태-특이적 혹은 특성-특이적(trait-dependent) 소견들은 각각 무엇인지, 과연 이 이상이 치료 반응을 예측하거나 고위험군을 선별하는 데 적절한지에 대한 연구들이 더 이루어져야 한다. 이를 위해 현재에도 소아 기분 장애 환자들을 대상으로 한 뇌영상 연구,⁹³⁻⁹⁵⁾ 일차 친족을 비롯한 고위험군에서 감정 처리 과정의 이상을 규명하는 연구⁹⁶⁾⁹⁷⁾ 등 다양한 대상에서 연구들이 진행되고 있는 중이다. 또한 세로토닌 수용체 다형성(serotonin polymorphism)과 같이 알려진 기분장애의 유전적 위험 요인과 뇌영상에서 관찰되는 신경기저와 감정 처리과정의 이상을 연결하려는 노력들도 이루어지고 있다.⁹⁸⁾ 아울러 스트레스에 대처하는 개인의 성

격, 방어 기제, 감정 조절 전략들이 질환의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 뇌영상 연구를 통해 기분장애의 발현을 통합적으로 이해함으로써 궁극적으로 유전형과 표현형을 아우르는 endophenotype을 밝히고자 하는 시도들⁹⁹⁻¹⁰¹⁾이 현재 진행형이다.

결론

기분장애의 endophenotype을 밝히고자 하는 시도들에서 뇌영상, 특히 기능뇌영상은 특별한 위치를 점해 왔다. 특히 주요 우울증에서 일관적으로 보고되고 있는 피질-변연계 회로의 이상은 우울증의 여러 임상 증상을 종합적으로 이해하는데 도움이 되고 있으며 치료 반응 예측, 고위험군 선별 등에 응용되기 시작하는 단계이다. 양극성 장애에서도 질환의 특징인 정동의 불안정성과 충동성을 설명하기 위한 뇌영상 연구들이 활발히 이루어지고 있으며, 특히 기분 삽화 및 관해 여부에 관계없이 양극성 장애 환자들에서 발견되는 OFC 활성화 감소는 양극성 장애의 질환 특이적 표지자로 많이 연구되고 있다. 향후 뇌영상 기술 및 분석 기법의 발달과 함께 기분장애의 endophenotype의 결정에 뇌영상이 더 많은 역할을 하리라 기대한다.

중심 단어 : 기분 장애 · 우울증 · 양극성장애 · 뇌영상.

Acknowledgements

본 연구는 교육과학기술부 뇌과학원천기술연구사업(2009-0093893) 및 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 : 050047).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

참고문헌

1. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62: 617-627.
2. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552.

3. Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, et al. Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:809-816.
4. Backs-Dermott BJ, Dobson KS, Jones SL. An evaluation of an integrated model of relapse in depression. *J Affect Disord* 2010;124:60-67.
5. Post RM, Leverich GS. The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorder and its comorbidities: the need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Dev Psychopathol* 2006;18:1181-1211.
6. Weinberger MI, Mateo C, Sirey JA. Perceived barriers to mental health care and goal setting among depressed, community-dwelling older adults. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:145-149.
7. Hirschfeld RM, Vornik LA. Recognition and diagnosis of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65 Suppl 15:5-9.
8. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:161-174.
9. Cloninger CR. The discovery of susceptibility genes for mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:13365-13367.
10. Chakravarti A, Little P. Nature, nurture and human disease. *Nature* 2003;421:412-414.
11. Gatt JM, Clark CR, Kemp AH, Liddell BJ, Dobson-Stone C, Kuan SA, et al. A genotype-endophenotype-phenotype path model of depressed mood: integrating cognitive and emotional markers. *J Integr Neurosci* 2007;6:75-104.
12. Goodman M, New AS, Triebwasser J, Collins KA, Siever L. Phenotype, endophenotype, and genotype comparisons between borderline personality disorder and major depressive disorder. *J Pers Disord* 2010;24:38-59.
13. Hahn T, Marquand AF, Ehlis AC, Dresler T, Kittel-Schneider S, Jarczok TA, et al. Integrating Neurobiological Markers of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010.
14. Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998;9:2023-2028.
15. Mervaala E, Föhr J, Könönen 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;58:843-853.
20. Matthews SC, Strigo IA, Simmons AN, Yang TT, Paulus MP. Decreased functional coupling of the amygdala and supragenual cingulate is related to increased depression in unmedicated individuals with current major depressive disorder. *J Affect Disord* 2008;111:13-20.
21. Sabatinelli D, Fortune EE, Li Q, Siddiqui A, Krafft C, Oliver WT, et al. Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing. *Neuroimage* 2011;54:2524-2533.
22. Ohman A. The role of the amygdala in human fear: automatic detection of threat. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:953-958.
23. Winston JS, O'Doherty J, Dolan RJ. Common and distinct neural responses during direct and incidental processing of multiple facial emotions. *Neuroimage* 2003;20:84-97.
24. Gorno-Tempini ML, Pradelli S, Serafini M, Pagnoni G, Baraldi P, Porro C, et al. Explicit and incidental facial expression processing: an fMRI study. *Neuroimage* 2001;14:465-473.
25. Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005;9:242-249.
26. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:829, 833-857.
27. Carmichael ST, Price JL. Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995;363:615-641.
28. 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.
29. 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.
30. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dille 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.
31. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol Med* 1997;

- 27:931-942.
32. Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, Steinhauer SR, Thase ME. Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007; 61:198-209.
 33. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspectives from affective neuroscience. *Annu Rev Psychol* 2002;53:545-574.
 34. Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Frackowiak RS, Dolan RJ. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med* 1993;23:579-590.
 35. Erk S, Mikschl A, Stier S, Ciaramidaro A, Gapp V, Weber B, et al. Acute and sustained effects of cognitive emotion regulation in major depression. *J Neurosci* 2010;30:15726-15734.
 36. Vasic N, Wolf RC, Walter H. [Executive functions in patients with depression. The role of prefrontal activation]. *Nervenarzt* 2007;78:628, 630-632, 634-636 passim.
 37. Rice F. Genetics of childhood and adolescent depression: insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Genome Med* 2010;2:68.
 38. Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:39-44.
 39. Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: a review. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:65-79.
 40. Hammen C, Burge D, Burney E, Adrian C. Longitudinal study of diagnoses in children of women with unipolar and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1112-1117.
 41. Chen MC, Hamilton JP, Gotlib IH. Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:270-276.
 42. Baaré WF, Vinberg M, Knudsen GM, Paulson OB, Langkilde AR, Jernigan TL, et al. Hippocampal volume changes in healthy subjects at risk of unipolar depression. *J Psychiatr Res* 2010;44:655-662.
 43. Amico F, Meisenzahl E, Koutsouleris N, Reiser M, Möller HJ, Frodl T. Structural MRI correlates for vulnerability and resilience to major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2011;36:15-22.
 44. Nolan CL, Moore GJ, Madden R, Farchione T, Bartoi M, Loreh E, et al. Prefrontal cortical volume in childhood-onset major depression: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:173-179.
 45. van der Veen FM, Evers EA, Deutz NE, Schmitt JA. Effects of acute tryptophan depletion on mood and facial emotion perception related brain activation and performance in healthy women with and without a family history of depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32:216-224.
 46. Gotlib IH, Hamilton JP, Cooney RE, Singh MK, Henry ML, Joormann J. Neural processing of reward and loss in girls at risk for major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:380-387.
 47. Vythilingam M, Heim C, Newport J, Miller AH, Anderson E, Bronen R, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2072-2080.
 48. van Harmelen AL, van Tol MJ, van der Wee NJ, Veltman DJ, Aleman A, Spinhoven P, et al. Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment. *Biol Psychiatry* 2010;68:832-838.
 49. Keyes CL, Myers JM, Kendler KS. The structure of the genetic and environmental influences on mental well-being. *Am J Public Health* 2010;100:2379-2384.
 50. Papadakis AA, Prince RP, Jones NP, Strauman TJ. Self-regulation, rumination, and vulnerability to depression in adolescent girls. *Dev Psychopathol* 2006;18:815-829.
 51. Pietrzak RH, Johnson DC, Goldstein MB, Malley JC, Rivers AJ, Morgan CA, et al. Psychosocial buffers of traumatic stress, depressive symptoms, and psychosocial difficulties in veterans of Operations Enduring Freedom and Iraqi Freedom: the role of resilience, unit support, and postdeployment social support. *J Spec Oper Med* 2009;9:74-78.
 52. Spijker J, de Graaf R, Oldehinkel AJ, Nolen WA, Ormel J. Are the vulnerability effects of personality and psychosocial functioning on depression accounted for by subthreshold symptoms? *Depress Anxiety* 2007;24:472-478.
 53. Cremers HR, Demenescu LR, Aleman A, Renken R, van Tol MJ, van der Wee NJ, et al. Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage* 2010; 49:963-970.
 54. Canli T, Zhao Z, Desmond JE, Kang E, Gross J, Gabrieli JD. An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli. *Behav Neurosci* 2001; 115:33-42.
 55. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-645.
 56. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry* 2007;62:407-414.
 57. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;48: 830-843.
 58. Ritehey M, Dolcos F, Eddington KM, Strauman TJ, Cabeza R. Neural correlates of emotional processing in depression: Changes with cognitive behavioral therapy

- and predictors of treatment response. *J Psychiatr Res* 2010.
59. Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, et al. Antidepressant effect on connectivity of the mood-regulating circuit: an fMRI study. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1334-1344.
 60. Schaefer HS, Putnam KM, Benca RM, Davidson RJ. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60:974-986.
 61. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR, Pennell PB, Epstein CM, Faber TL, et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998;39:983-990.
 62. Herbsman T, Avery D, Ramsey D, Holtzheimer P, Wadjik C, Hardaway F, et al. More lateral and anterior prefrontal coil location is associated with better repetitive transcranial magnetic stimulation antidepressant response. *Biol Psychiatry* 2009;66:509-515.
 63. Gong Q, Wu Q, Scarpazza C, Lui S, Jia Z, Marquand A, et al. Prognostic prediction of therapeutic response in depression using high-field MR imaging. *Neuroimage* 2010.
 64. Keedwell PA, Drapier D, Surguladze S, Giampietro V, Brammer M, Phillips M. Subgenual cingulate and visual cortex responses to sad faces predict clinical outcome during antidepressant treatment for depression. *J Affect Disord* 2010;120:120-125.
 65. Wagnier G, Koch K, Schachtzabel C, Sobanski T, Reichenbach JR, Sauer H, et al. Differential effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on brain activity during a cognitive control task and neurofunctional prediction of treatment outcome in patients with depression. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:247-257.
 66. Farb NA, Anderson AK, Mayberg H, Bean J, McKeon D, Segal ZV. Minding one's emotions: mindfulness training alters the neural expression of sadness. *Emotion* 2010; 10:25-33.
 67. Illes J, Lomber S, Rosenberg J, Arnow B. In the mind's eye: provider and patient attitudes on functional brain imaging. *J Psychiatr Res* 2008;43:107-114.
 68. Phillips ML, Frank E. Redefining bipolar disorder: toward DSM-V. *Am J Psychiatry* 2006;163:1135-1136.
 69. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:237-248.
 70. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, et al. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001;49:97-109.
 71. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, Ebersson SC, Kindermann SS, Frank LR, et al. An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performance in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2003;123:171-182.
 72. Robinson JL, Monkul ES, Tordesillas-Gutiérrez D, Franklin C, Bearden CE, Fox PT, et al. Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder: evidence for prefrontal hyperactivation. *Psychiatry Res* 2008;164:106-113.
 73. Lennox BR, Jacob R, Calder AJ, Lupson V, Bullmore ET. Behavioural and neurocognitive responses to sad facial affect are attenuated in patients with mania. *Psychol Med* 2004;34:795-802.
 74. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev P, Mitchell PB, Ivanovski B, Parker GB. Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disord* 2004;6:271-285.
 75. 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.
 76. Lagopoulos J, Malhi GS. A functional magnetic resonance imaging study of emotional Stroop in euthymic bipolar disorder. *Neuroreport* 2007;18:1583-1587.
 77. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SC, et al. Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord* 2006;8:28-39.
 78. Hassel S, Almeida JR, Kerr N, Nau S, Ladouceur CD, Fissell K, et al. Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder: no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disord* 2008;10:916-927.
 79. Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Ivanovski B, Shnier R, Sachdev P. Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord* 2007;97:109-122.
 80. Van der Schot A, Kahn R, Ramsey N, Nolen W, Vink M. Trait and state dependent functional impairments in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2010;184:135-142.
 81. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000;12:1-47.
 82. Altshuler L, Bookheimer S, Proenza MA, Townsend J, Sabb F, Firestone A, et al. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 2005;162:1211-1213.
 83. Krüger S, Alda M, Young LT, Goldapple K, Parikh S, Mayberg HS. Risk and resilience markers in bipolar disorder: brain responses to emotional challenge in bipolar patients and their healthy siblings. *Am J Psychiatry* 2006; 163:257-264.
 84. Mah L, Zarate CA Jr, Singh J, Duan YF, Luckenbaugh DA, Manji HK, et al. Regional cerebral glucose meta-

- bolic abnormalities in bipolar II depression. *Biol Psychiatry* 2007;61:765-775.
85. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2003;54:515-528.
 86. Altshuler LL, Bookheimer SY, Townsend J, Proenza MA, Eisenberger N, Sabb F, et al. Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005;58:763-769.
 87. Keener MT, Phillips ML. Neuroimaging in bipolar disorder: a critical review of current findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:512-520.
 88. Lawrence NS, Williams AM, Surguladze S, Giampietro V, Brammer MJ, Andrew C, et al. Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biol Psychiatry* 2004;55:578-587.
 89. Killgore WD, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Abnormal corticostriatal activity during fear perception in bipolar disorder. *Neuroreport* 2008;19:1523-1527.
 90. Holsboer F. Unipolar versus bipolar disorder: a distinction not helpful for studies of causality. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:405-407.
 91. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003;54:504-514.
 92. Lazarus RS. Cognition and motivation in emotion. *Am Psychol* 1991;46:352-367.
 93. Liu X, Akula N, Skup M, Brotman MA, Leibenluft E, McMahon FJ. A genome-wide association study of amygdala activation in youths with and without bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:33-41.
 94. Pavuluri MN, Passarotti AM, Harral EM, Sweeney JA. An fMRI study of the neural correlates of incidental versus directed emotion processing in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009;48:308-319.
 95. Forbes EE, Christopher May J, Siegle GJ, Ladouceur CD, Ryan ND, Carter CS, et al. Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: an fMRI study. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:1031-1040.
 96. Chan SW, Norbury R, Goodwin GM, Harmer CJ. Risk for depression and neural responses to fearful facial expressions of emotion. *Br J Psychiatry* 2009;194:139-145.
 97. Liu Z, Xu C, Xu Y, Wang Y, Zhao B, Lv Y, et al. Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: a resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry Res* 2010;182:211-215.
 98. Fortier E, Noreau A, Lepore F, Boivin M, Pérusse D, Rouleau GA, et al. Early impact of 5-HTTLPR polymorphism on the neural correlates of sadness. *Neurosci Lett* 2010;485:261-265.
 99. Admon R, Lubin G, Stern O, Rosenberg K, Sela L, Ben-Ami H, et al. Human vulnerability to stress depends on amygdala's predisposition and hippocampal plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:14120-14125.
 100. Goldin PR, McRae K, Ramel W, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry* 2008;63:577-586.
 101. Schwartz CE, Kunwar PS, Greve DN, Moran LR, Viner JC, Covino JM, et al. Structural differences in adult orbital and ventromedial prefrontal cortex predicted by infant temperament at 4 months of age. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:78-84.