

## 눈깜박임의 정신질환 행동지표로서의 가능성에 대한 고찰

가톨릭대학교 의과대학,<sup>1</sup> KAIST 바이오 및 뇌공학과<sup>2</sup>

오 지 훈<sup>1</sup> · 정 재 승<sup>2</sup>

### Potential Significance of Eyeblinks as a Behavior Marker of Neuropsychiatric Disorders

Jihoon Oh, MD,<sup>1</sup> Jaeseung Jeong, PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, Daejeon, Korea

The primary purpose of this review is to present an overview of relationship between human spontaneous eyeblinking and internal cognitive processes. The second purpose is to address the neural substrates of human eyeblinking based on recent studies focusing on the central dopaminergic system and to explore the significance of spontaneous eyeblinks in neuropsychiatric disorders. We reviewed recent and previous studies on eyeblink patterns under various cognitive tasks. We also reviewed neural substrates of eyeblinking, particularly based on the central dopaminergic system. This paper suggests that spontaneous eyeblinks are highly correlated with various cognitive processes and the activity of central dopaminergic system. Various neuropsychiatric disorders are related to the alteration of the occurrence of eyeblinking. Spontaneous eyeblinking is the unique human behavior that occurs regularly without conscious effort. It is known that the rate of eyeblinking is modulated by internal cognitive processes and dopamine-related neuropsychiatric disorders. Further research is required to how the temporal dynamics of spontaneous eyeblinking is correlated with the disease activity and progression.

**Key Words** Eyeblink · Spontaneous eyeblink · Eyeblink rate · Dopamine · Dynamics.

Received: October 4, 2011 / Revised: November 3, 2011 / Accepted: November 7, 2011

Address for correspondence: Jaeseung Jeong, PhD

Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, 291 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 305-701, Korea

Tel: +82-42-350-4319, Fax: +82-42-864-5318, E-mail: jsjeong@kaist.ac.kr

## 서 론

눈깜박임(eyeblink)은 정상적인 성인에서 3~5초에 한 번씩 자발적(spontaneous)으로 일어나는데,<sup>1)</sup> 이는 인간의 일상 행동 중에서 유일하게 반복적이면서도 비의식적으로 일어나는 활동이다. 이러한 눈깜박임의 일차적인 목적은 주기적으로 증발하는 각막의 눈물층의 두께를 일정하게 유지하는 데에 있다.<sup>2)</sup> 눈물층의 가장 바깥에는 마이봄 샘(Meibomian gland)에서 분비된 지질 성분으로 구성된 층이 존재한다. 이 지질층은 눈물층의 증발 정도를 90~95% 감소시키고 눈의 자연스러운 움직임을 돕는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 이 지질 성분 덕분에 각막의 눈물층이 붕괴되는데에는 10~60초의 시간이

소요된다.<sup>4,5)</sup> 이 시간동안 눈물은 천천히 증발하면서 각막 표면으로부터 열을 빼앗아가고, 각막 내의 온도-수용체가 이러한 온도 변화를 감지하여 눈깜박임을 일으킨다. 약 300 msec의 짧은 시간 동안 일어나는 눈깜박임을 통해 눈물층은 각막 위에 재형성되고, 다시 안구의 건조를 막는 역할을 한다.<sup>2)</sup>

하지만 일상에서의 눈깜박임은 단순히 각막의 건조를 방지하기 위한 것보다 훨씬 더 많거나 더 적게 일어난다.<sup>6)</sup> 대표적인 사례가 영아의 눈깜박임 횟수인데, 생후 2개월 미만의 영아는 평균 85초마다 한 번씩(0.7회/분) 눈을 깜박이는 것으로 알려져 있다.<sup>1,7)</sup> 이는 20세 성인의 평균 눈깜박임 횟수인 분당 16회에 비해 훨씬 적은 횟수이며, 신생아의 평균 눈물층 붕괴 시간(tear breakup time)인 32초보다도 더 긴 시간이다.<sup>8)</sup>

영아의 이러한 긴 눈깜박임 시간 간격은, 성인에 비해 조금 더 두꺼운 지질층과 더 작은 눈구멍(palpebral aperture) 그리고 아직 미숙한 감각기관과도 관련이 있는 것으로 생각된다.<sup>2)</sup> 하지만 영아의 눈깜박임 횟수가 수유 중 또는 새로운 시각 자극이 있을 경우 증가한다는 사실은, 눈깜박임이 물리적인 각막 건조뿐만 아니라 다른 조건에 의해서도 영향을 받고 있음을 시사하였다.<sup>9)</sup>

이처럼 특정 연령에서 관찰된 눈깜박임 횟수의 변화와 더불어, 여러 행동 연구들은 눈깜박임 횟수가 외적·내적 조건에 따라 다양하게 변화함을 보여주었다.<sup>10)10)</sup> 특히 성인의 눈깜박임 횟수는 감정 상태나 각성 정도와 같은 전반적인 신체 조건에 의해서도 유의하게 변화하는데, 인지 활동이나 정보처리 정도에 따라서도 달라지는 것으로 알려져 있다.<sup>10)11)</sup> 제시된 시각 정보를 다시 상기(rehearsal) 하거나<sup>12)</sup> 특정 문장을 소리 내어 읽을 때에는<sup>13)</sup> 눈깜박임 횟수가 증가한 반면, 시각 정보에 집중하거나 제시된 문장을 눈으로 읽을 때에는 평상시에 비해 눈깜박임 횟수가 감소하는 것으로 나타났다.<sup>9)12)</sup> 이는 눈깜박임 횟수가 대뇌인지과정과 밀접한 상관관계가 있음을 간접적으로 의미한다.

1980년대 이후, 도파민 회로 이상과 연관이 있는 정신질환자에서 눈깜박임 횟수가 유의하게 차이남을 발견하면서, 눈깜박임이 도파민 회로의 활성화와 밀접한 관계가 있을 것이라는 가설이 제시되었다.<sup>14)15)</sup> 도파민 시스템의 활동이 크게 증가해 있는 것으로 알려진 조현병 환자의 경우 눈깜박임 횟수가 정상인에 비해 1.5배 이상 증가한 것으로 알려졌으며,<sup>14)16)</sup> 도파민과 아세틸콜린의 불균형으로 인해 생기는 발생하는 것으로 추정되는 연축성 사경(spasmodic torticollis) 환자에서도 눈깜박임 횟수가 증가하는 것으로 밝혀졌다.<sup>17)</sup>

반면, 도파민을 분비하는 흑질(substantia nigra) 세포의 퇴화로 인해 발생하는 파킨슨병(Parkinson's disease) 환자의 경우, 눈깜박임 횟수가 정상인에 비해 유의하게 감소한 것으로 관찰되었다.<sup>17)</sup> 파킨슨병 환자들은 연령이 비슷한 정상인에 비해 절반가까이 눈을 덜 깜박였으며, 일부 환자는 매우 적은 눈깜박임 횟수(3회/분)를 보여주기도 하였다.<sup>14)</sup>

이처럼 눈깜박임 횟수에 영향을 직접적인 영향을 미치는 기저 신경전달경로가 제시되면서 눈깜박임이 단순히 눈의 건조를 막기 위해 일어나는 반사적인 행동이 아니라, 뇌의 정보처리과정과 신경전달물질의 활성화와 밀접한 관련이 있음이 밝혀지고 있다. 다시 말해, 눈깜박임이 대뇌인지과정에서 수반되는 불수의적 행위이거나, 대뇌인지과정을 반영하는 부산물임을 간접적으로 시사한다. 만약 위의 가설이 맞다면, 환자와의 문진과정에서 눈깜박임에 대한 관찰을 통해 진단에 도움을 얻을 수도 있다는 점에서 눈깜박임은 정신의학에서 주목할만

한 행위지표라고 생각된다.

따라서 본 논문은 눈깜박임에 영향을 끼치는 여러 인지·행동 조건들을 중심으로, 눈깜박임과 관련된 인지·뇌영상 연구를 고찰하고 비교하여, 특히 눈깜박임이 대뇌의 정보처리과정 및 도파민 회로와 어떠한 연관을 가지고 있는지 통찰하고자 한다. 구체적으로 눈깜박임 횟수와 시계열적(time-series) 분포가 인지 조건 및 도파민 활성화도에 의해 어떻게 변화하는지를 비교하여 인간의 유일한 자발적, 비의식적 행동인 눈깜박임을 보다 정확하게 이해하는데 그 목표를 두고 있다. 이를 바탕으로, 눈깜박임이 정신질환의 발병이나 진행정도를 확인하는 행동지표로서 어떠한 가능성을 가지고 있는지를 살피고자 한다.

## 본 론

### 눈깜박임의 신경해부학적 기원

눈깜박임은 크게 눈꺼풀을 닫는 과정과, 닫혀진 눈꺼풀을 다시 들어올리는 두 개의 과정으로 일어난다. 눈꺼풀을 닫는 과정에는 눈 주위를 둘러싸고 있는 눈돌레근(orbicularis oculi muscle)이 주로 관여한다. 눈돌레근은 안와(orbit) 주위에 원형으로 위치하고, 이마뼈(frontal bone)와 위턱뼈(maxilla)에서 기원하여 눈꺼풀(eyelid)에 이른다. 눈돌레근은 크게 내측 눈꺼풀 인대(medial palpebral ligament)에서 기원하는 눈꺼풀 부분(palpebral portion)과 외측 눈꺼풀 연결(lateral palpebral commisure)에서 기원하는 안와 부분(orbit portion)의 두 부분으로 이루어져 있다. 이 중 눈꺼풀 부분은 일상적으로 일어나는 불수의적인 눈깜박임에 주로 관여하며, 안와 부분은 의식적이거나 반사적인 눈깜박임에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 차이는 눈깜박임을 측정할 때 의식적인(voluntary) 눈깜박임과 자발적인(spontaneous) 눈깜박임을 구별하는 기준이 된다.

반면 눈꺼풀을 들어올리는 과정은 안와 안쪽에서 기원하는 눈꺼풀올림근(levator palpebrae superioris muscle)에 의해서 일어난다. 눈꺼풀올림근은 눈꺼풀판(tarsal plate)과 피부 사이를 힘줄로 연결하고 있으며, 수축을 통해 윗눈꺼풀을 들어올리는 역할을 한다.

이처럼 눈을 깜박이는 과정이 서로 다른 곳에서 기원한 두 개의 근육으로 이루어져있기 때문에, 눈깜박임은 두 개의 신경 기원을 가진다. 눈꺼풀을 닫는 역할을 하는 눈돌레근은 얼굴신경(facial nerve, CN VII)의 지배를 받는 반면, 눈꺼풀을 들어올리는 눈꺼풀올림근은 눈돌림신경(oculomotor nerve, CN III)의 지배를 받는다. 얼굴신경의 운동부분은 다리뇌(pons)에 위치한 얼굴신경운동핵(motor nucleus of facial nerve)에

서 지원하지만, 눈돌림신경은 중뇌(midbrain)의 앞쪽 부분의 두 가지 핵(nucleus)에서 비롯된다. 이 중 눈꺼풀을 들어올리는 눈꺼풀올림근은 눈돌림운동핵(oculomotor nucleus)에서 신호를 받는 것으로 알려져있다.<sup>18)</sup>

눈깜박임을 일으키는 운동 신호의 기원이 중뇌와 다리뇌 단계에서는 비교적 명확히 밝혀져 있지만, 소뇌나 대뇌피질(cerebral cortex)의 어느 부분이 눈깜박임과 관련이 있는지는 아직 자세히 알려져 있지 않다. 소뇌를 관심영역으로 진행된 기능적 뇌영상 연구(functional MRI)에 의하면, 눈을 깜박이는 동안 소뇌의 두 영역 ; 소뇌 반구의 앞쪽 소엽(lobule) VI과 뒷쪽 소엽 VIIb영역이 활성화되는 것으로 관찰되었다.<sup>19)</sup> 이러한 결과는 눈깜박임과 관련된 삼차신경(trigeminal nerve)의 신경기원과도 일치하며, 눈깜박임 반사(blink reflex)의 소뇌 활성화영역과도 관련이 있는 것으로 나타났다.

눈깜박임과 대뇌피질(cerebral cortex)의 활성화 정도를 살핀 뇌영상 연구에 의하면, 눈깜박임은 단순히 운동과 관련된 영역뿐 아니라 시각정보를 처리하는 곳이나 더 상위 단계의 연합영역들과 관련이 있는 것으로 보인다. 8명의 피험자를 대상으로 한 뇌영상 연구에서 정상적인 눈깜박임은 안와전두피질(orbitofrontal cortex)과 시각피질(visual cortex)의 일부 영역을 활성화시키는 것으로 밝혀졌다.<sup>20)</sup> 안전도(Electro ocular-gram)와 기능적 뇌영상 장비를 이용한 연구에서는 자발적 눈깜박임(spontaneous eyeblink)동안 내측전두엽(medial frontal cortex)의 활성이 관찰되었으며,<sup>21)</sup> 의식적 눈깜박임(voluntary eyeblink) 동안에는 일차 운동영역과(primary motor cortex)과 해마결이랑(parahippocampal gyrus)의 활성이 관찰되었다.<sup>22)</sup> 이러한 연구결과들은 눈깜박임이 운동과 관련된 뇌의 영역들뿐만 아니라 인지과정과 관련된 여러 상위 영역들과도 연관되어 있음을 시사하였다.

### 눈깜박임의 신경생리학적 특성과 측정 방법

눈깜박임은 그 기원과 물리적 특성에 따라 자발적인(spontaneous) 눈깜박임, 의식적인(voluntary) 눈깜박임 그리고 반사적인(reflex) 눈깜박임으로 구별할 수 있다. 이 세 가지 종류의 눈깜박임은 사용되는 근육의 정도나 지속 시간 등이 다르기 때문에, 안전도와 근전도 신호에서 조금씩 다른 패턴을 나타낸다.<sup>23)24)</sup>

가장 많이 측정되는 자발적인 눈깜박임의 경우, 세 종류의 눈깜박임 중에 가장 작은 진폭(amplitude)과 가장 짧은 지속 시간(duration time)을 나타내는 것으로 알려져 있다.<sup>23)</sup> 이는 자발적인 눈깜박임이 눈돌레근의 일부분(눈꺼풀부분 : palpebral portion)에 의해 발생하기 때문으로 생각되고 있다. 반면, 외부의 비물리적 지시나 의식적 사고에 의해 일어나는 의

식적인 눈깜박임은 근전도 신호에서 가장 큰 진폭과 가장 긴 지속시간을 나타낸다. 이러한 파형의 차이로 인해, 안전도와 근전도 신호에서 의식적인 눈깜박임과 자발적 눈깜박임을 서로 구별해낼 수 있다.<sup>23)</sup>

반사적인 눈깜박임은 때때로 자발적인 눈깜박임과 비슷한 패턴을 보이지만, 눈깜박임이 일어난 맥락에 따라 서로를 분별할 수 있다. 반사적인 눈깜박임은 커다란 소리나 순간적 공기 자극(air puff) 등과 같이 예상치 못한 외부 요인에 의해 발생하기 때문에, 어떠한 상황에서 눈깜박임이 일어났는지를 기록하면 특정 눈깜박임 파형이 자발적인지 반사적인지를 판단할 수 있다.<sup>9)</sup>

이러한 눈깜박임의 구체적인 형태와 신호를 측정하는 데에는 주로 안전도와 근전도가 이용된다. 근전도를 이용하여 눈깜박임을 기록하기 위해서는 Ag/AgCl 전극이 이용되는데, 각각의 눈에 두 개씩 총 4개의 전극이 사용된다. 하나의 전극은 눈꺼풀의 가쪽 경계에서 바깥쪽으로 10~15 mm 부근에 위치하며, 다른 하나의 전극은 아래 눈꺼풀 밑 10~15 mm 부근에 위치시킨다.<sup>24)</sup>

안전도를 이용하여 눈깜박임을 측정하는 경우에도 총 4개의 전극이 사용된다. 근전도와 마찬가지로 하나의 전극은 아래 눈꺼풀 밑 10 mm 부근에 위치하지만, 다른 하나의 전극은 눈꺼풀의 위쪽 경계에서 바깥쪽으로 10 mm 부근에 위치하는 것이 근전도와와의 차이점이다.<sup>23)</sup> 이처럼 안전도를 이용하여 눈깜박임을 측정하는 경우 눈의 움직임(ocular rotation)이 함께 기록될 수 있다. 하지만 눈깜박임은 좁고 높은 파형의 신호를 발생시키는 반면, 눈의 움직임은 신호의 기저선(baseline)을 일시적으로 변화시키기 때문에 두 움직임을 구별하는 것이 가능하다.

기능적 뇌영상(이하 fMRI) 장비를 이용하면서 동시에 눈깜박임을 측정하기 위해서는 magnetic resonance imaging(이하 MRI) 촬영에 적합한(MRI-compatible) 장비가 필요하다.<sup>21)22)</sup> 주로 기능적 뇌영상과 뇌파(이하 EEG)를 동시에 측정하기 위해 제작된 장비가 이용되며, 일반 안전도와 비슷하게 아래 눈꺼풀 밑 10 mm 부근에 전극을 설치하여 눈깜박임을 측정한다. MRI 안에서 측정된 눈깜박임 신호에는 EPI 펄스에 의한 잡음이 함께 들어가 있기 때문에, 이를 교정하기 위한 별도의 신호처리과정이 필요한 것으로 알려져 있다.<sup>21)</sup>

### 눈깜박임과 인지과정의 상관관계

눈깜박임과 관련된 기존의 많은 연구들은, 눈깜박임이 1분에 몇 번 일어났는지를 나타내는 눈깜박임률(eyeblink rate per min, 이하 EBR)을 주된 지표로 활용하고 있다. 1928년, Ponder<sup>7)</sup>는 인간의 눈깜박임 횟수가 개개인에 따라 차이가

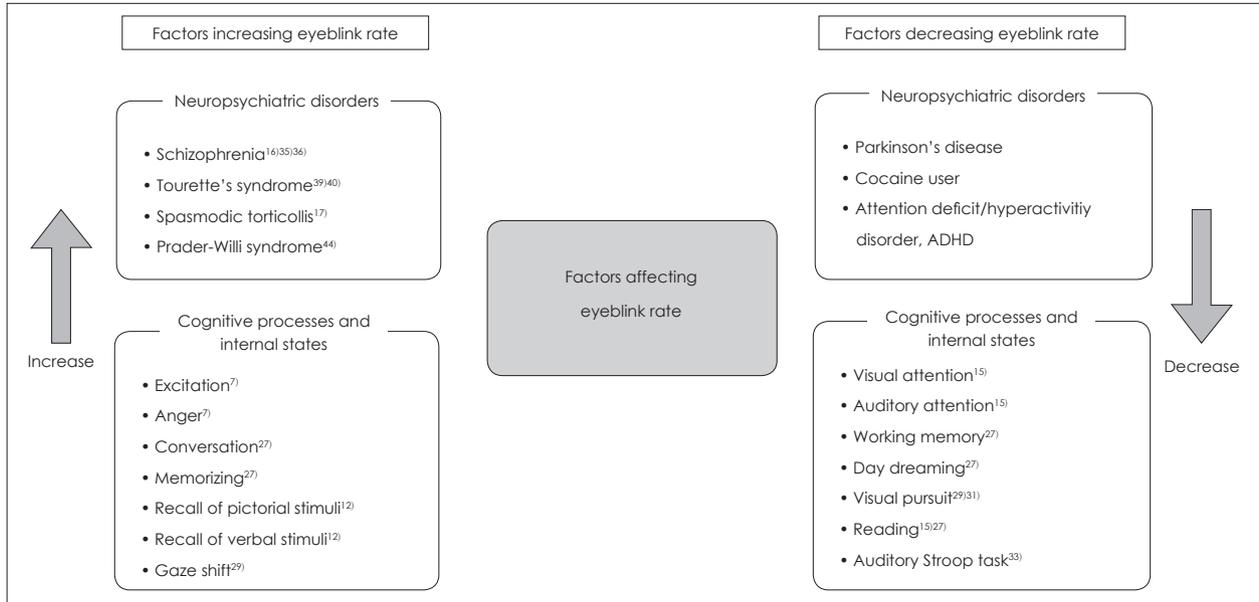


Fig. 1. Various factors affecting eyeblink rates.

있으며, 흥분(excitation)이나 화난(anger) 상태에서 유의하게 증가한다고 보고하였다. 또한 그는 사람들이 시각 정보와 관련된 일을 할 때보다 대화할 때 눈을 더 많이 깜박임을 발견하였으며, 눈깜박임이 내적인 감정 상태 또는 인지과정과 연관되어 있을 수 있다는 점을 최초로 언급하였다(Fig. 1).<sup>25)</sup>

이후의 다양한 외적·내적 인지과정 동안 눈깜박임을 관찰한 연구들은 눈깜박임률이 특정 상황에서 증가하거나 감소함을 발견하였다. 말을 하거나 특정 문장을 기억하는 순간에는, 가만히 있을 때에 비해 눈깜박임률이 유의하게 증가하였으며,<sup>13)14)</sup> 무언가를 눈으로 읽는 경우에는 눈깜박임률이 크게 감소하는 것으로 나타났다.<sup>11)14)26)</sup>

이러한 눈깜박임률의 변화는 정보처리의 정도와도 관련이 있는 것으로 나타났다. 시각 자극을 이용한 실험에서 자극의 난이도가 높을수록 눈깜박임률이 감소하는 정도가 더 컸으며,<sup>14)</sup> 특정 시각 정보를 눈으로 보고 인지하는 경우에는 눈깜박임률이 감소하는 것으로 나타났다.<sup>12)</sup> 하지만 시각 정보를 차단하고 그것을 다시 떠올리게 한 경우에는 다시 눈깜박임률이 증가하는 결과를 보였다.<sup>12)</sup> 이러한 결과는 눈깜박임의 횟수가 시각적으로 제시된 정보의 직접적인 처리 과정과 밀접한 연관이 있음을 시사하였다.

눈깜박임률은 시각 자극뿐만 아니라, 비시각 자극(non-visual) 상황에서도 내적인 인지과정에 의해 변화하는 것으로 알려져 있다.<sup>14)27)</sup> 일련의 숫자를 들려주고 더하게 하거나, 특정 톤(tone)의 음을 분별하게 하는 테스트에서도 눈깜박임률은 유의하게 증가하거나 감소하는 양상을 보였다.<sup>28)</sup> 또한 작업 기억(working memory) 테스트에서 숫자나 문양을 떠올리게

나, 특정 이미지를 상상하는 경우에도 눈깜박임률이 평소에 비해 감소하는 것으로 나타났다.<sup>27)</sup> 이러한 연구들은 비시각적 자극이나 일반적인 인지과정을 이용하였기 때문에, 눈깜박임 횟수 변화가 시각정보처리 이외의 과정과 연관되어 있음을 잘 보여준다. 즉, 여러 인지과정에서 눈깜박임 횟수가 변화하는 이유가 단지 눈 앞에 제시된 시각 자극의 간섭을 막기 위한 무의식적인 억제라 아니라, 인지과정 자체와 관련이 있음을 시사하였다.

이처럼 눈깜박임률은 여러 인지적 조건뿐 아니라, 생리학적 조건에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있다. 개인의 눈깜박임 횟수를 장시간(~14시간)에 걸쳐 측정된 연구에 의하면, 눈깜박임률은 측정 시간에 따라 분당 2회에서 50회까지 다양하게 변화하는 것으로 나타났다.<sup>29)</sup> 같은 연구에서, 피험자들을 눈을 덜 깜박이는 그룹(분당 6회 미만)과 많이 깜박이는 그룹(분당 20~30회)으로 분류할 수 있었는데, 이는 기본적인 눈깜박임 횟수가 개인에 따라 큰 차이가 있을 수 있음을 시사한다.<sup>29)30)</sup> 이러한 눈깜박임의 개인적 차이는 횟수뿐 아니라 시간적 분포에서도 비롯되는 것으로 보이는데, 개개인에 따라 눈깜박임 사이의 시간 간격이나 분포에 차이가 있는 것으로 나타났기 때문이다.<sup>31)</sup>

정상적인 성인에서 눈깜박임 횟수는 하루 중에도 다양하게 변화하며, 주로 저녁 시간(오후 8시)에 증가하는 것으로 나타났다.<sup>32)</sup> 이러한 눈깜박임의 일주기적 변화는 주관적인 졸림(sleepiness) 또는 연령과도 관련이 있었으며, 도파민 활동의 일주기적 변화와 관련이 있는 것으로 생각되고 있다.<sup>32)33)</sup> 이처럼 눈깜박임률이 하루 중에도 다양하게 변화하는 것은, 생리

학적 요인과 인지과정이 복합된 결과로 보인다. 하루 중의 눈 깜박임 변화를 살핀 연구에서, 눈깜박임률은 시각(vision)과 관련된 활동이 증가할 때 유의하게 변화하였으며,<sup>29)</sup> 개인이 하루 중에 느끼는 각성상태(wakefulness)<sup>34)</sup>나 졸림에 의해서도 영향을 받는 것으로 나타났다. 따라서 눈깜박임률을 인지과정의 지표로 이용하기 위해서는, 개개인의 차이뿐 아니라 피로도와 측정 시간같은 생리학적 요인들을 반드시 고려해야 할 것으로 보인다.

**눈깜박임의 동역학적 분포**

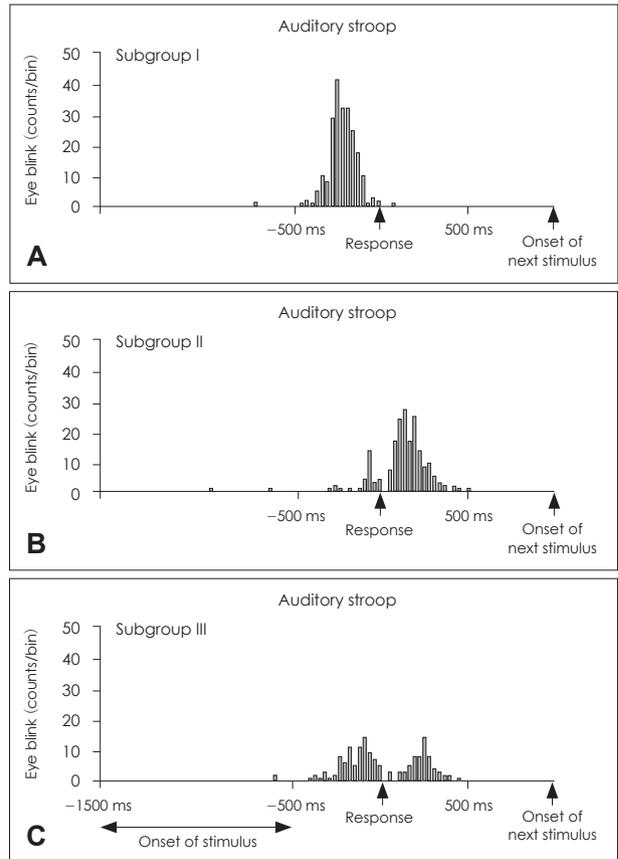
이처럼 많은 연구들이 눈깜박임률을 이용하여 눈깜박임과 인지과정 사이의 연관성을 밝혀낸 것에 비해, 특정 인지과정 동안 눈깜박임의 구체적인 시점(timing)이나 시계열(time-series)을 관찰하는 연구는 비교적 적게 수행되었다(Table 1).

사람이 책을 읽는 동안 눈깜박임의 시점을 관찰한 연구에 의하면, 대부분의 눈깜박임이 하나의 문장이 끝나거나 다음 행(line)이 시작되는 시점에서 일어나는 것으로 보고되었다.<sup>35)</sup> 또한 시각 자극을 제시하고 눈깜박임의 시계열을 살핀 연구에서는, 하나의 인지과정이 끝나고 난 후에 눈깜박임이 많이 일어나는 것이 발견되었으며,<sup>36)</sup> 특정 시각 자극을 추적(pursuit)하는 경우에는 눈깜박임이 억제되는 것으로 관찰되었다.<sup>37)</sup> 이러한 결과는 여러 인지과정에서의 눈깜박임 횟수 변화가 시계열 위에서 특정 시점과 관련이 있음을 보여준다. 즉, 눈깜박임 횟수가 평소에 비해 증가하거나 감소하였을 경우 그 횟수가 시간적으로 균일하게 늘어나기 보다는, 특정 시점에 집중되거나 억제됨으로써 전체적인 눈깜박임 횟수에 변화가 생기는 것으로 생각할 수 있다.

이처럼 눈깜박임이 시계열 상에서 불균일하게 분포하는 것은 단지 시각자극을 원활히 처리하기 위함은 아닌 것으로 보인다. 청각 자극을 이용하여 특정 음(tone)을 들려주고 분별하도록 한 연구에서도 눈깜박임의 분포가 변화했기 때문이다.<sup>38)</sup> 음을 들려주는 동안에는 눈깜박임률이 평소와 유의한 차이가 없었지만, 음을 듣고 분별한 직후에 눈깜박임이 증가하는

것으로 나타났다.

시각 스트룹 Stroop)과 청각 스트룹을 이용한 연구는 눈 깜박임의 분포가 자극의 제시수단과 관련없이, 특정 인지과정이나 행동과 관련이 있다는 점을 잘 보여준다.<sup>33)</sup> 34명을 대상으로 한 이 연구에서, 피험자들은 시각 자극으로 구성된 스트룹 과제와 청각 자극으로 구성된 스트룹 과제를 수행하였



**Fig. 2.** Eyeblinks distribution near the vocal response during auditory Stroop task. In a short trial that lasted 2 to 3 seconds, most eyeblinks occurred near the vocal response. Subjects were classified into three groups by the distribution of eyeblinks. A : The subjects who blinked mostly before the vocal response (n = 23). B : The subjects who had a peak location after the vocal response (n = 2). C : The subjects who blinked both before and after the vocal response (n = 3).

**Table 1.** Studies on the temporal dynamics of spontaneous eyeblinking

Author	Year	Method	N	Stimulus type	Main conclusion
Orchard LN	1991	EOG	6	Vision	36% of total eyeblinks occurred near the line change saccades.
Fukuda et al.	1994	Video	10	Vision, Audition	Eyeblinks were suppressed during the processing of presented stimuli, regardless of stimulus modalities.
Ichikawa et al.	2004	EOG	8	Vision	Eyeblinks were mainly distributed at the end of each task. Stimulus difficulty modulated the interval between stimulus offset and eyeblink timing.
Oh et al.	-	vEOG	23	Vision, Audition	Eyeblinks were closely associated with vocal responses during the performance of the Stroop task on a short time scale.
Oh et al.	-	vEOG	34	Audition	During the stimulus period, eyeblinks decreased as the level of the task difficulty increased, and facilitated following (< 1 sec) the response.

다. 청각 자극 스트룹 과제는 피험자의 앞, 뒤, 좌, 우 방향에 스피커를 설치하고, 각 스피커에서 ‘앞’, ‘뒤’, ‘좌’, ‘우’와 같은 소리를 들려줌으로써 시각 자극과 동일한 일치(congruent)와 불일치(conflict) 상황을 겪도록 하였다.

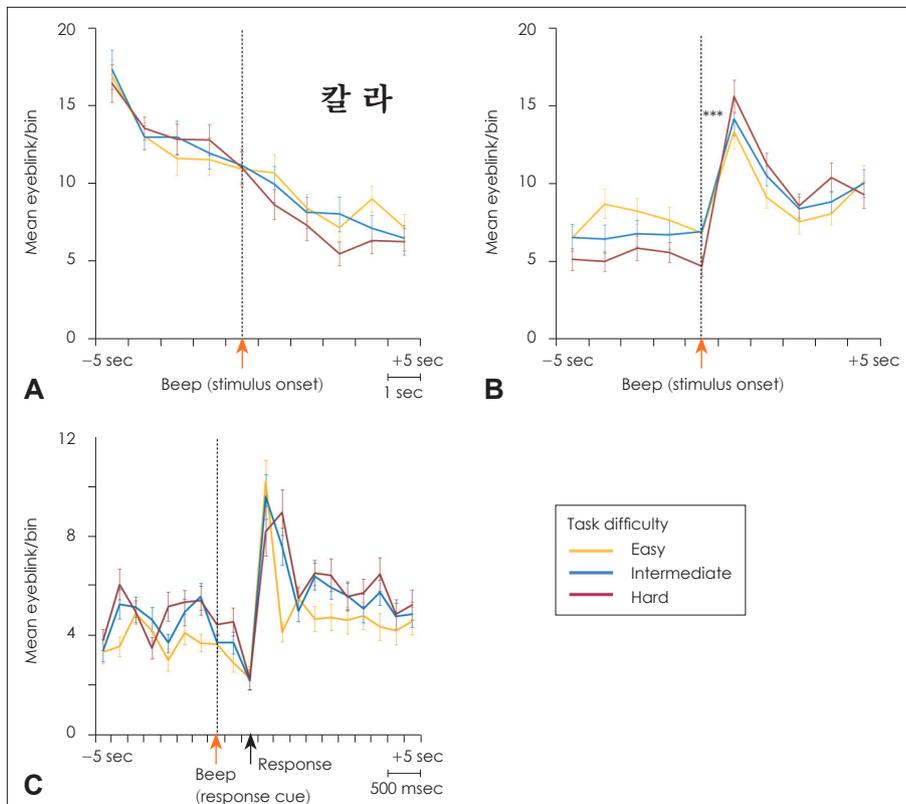
실험 결과, 스트룹 과제의 서로 다른 두 조건과 큰 관련 없이, 대부분의 눈깜박임이 대부분 음성 응답(vocal response) 부근에서 일어나는 것으로 관찰되었다(Fig. 2).<sup>39)</sup> 다만, 음성 응답과 눈깜박임의 전-후 관계는 사람에 따라 다소 차이가 있는 것으로 나타났다. 시각과 청각 스트룹 모두에서 대부분의 피험자가 음성 응답 직전에 눈을 깜박인 반면, 소수의 피험자들은 음성 응답 직후 또는 직전/직후 모두에 눈을 깜박이는 것으로 나타났다. 비록 눈을 깜박이는 시점과 음성 응답 사이에는 다소 차이가 있었지만, 대부분의 눈깜박임이 자극이 제시되거나 자극의 종류를 판별하는 시점보다 음성 응답 근처에서 일어난다는 사실은 공통적인 것으로 나타났다.

이러한 눈깜박임의 시간적으로 불균일한 분포는 청각 자극을 이용한 연구에서 조금 더 상세히 관찰되었다.<sup>34)</sup> 제시되는 청각 자극의 빠르기를 조절하며 눈깜박임의 시계열적 분포를 살핀 연구에서, 눈깜박임은 청각 자극이 제시되는 동안 유의하게 억제되는 것으로 관찰되었다. 이러한 눈깜박임의 억제 현상은 청각 자극의 난이도가 높을 수록 더 강한 것으로 나타났는데, 가장 어려운 난이도 자극의 경우 가장 쉬운 난이도에 비

해 50% 이상 더 감소하였다(가장 어려운 자극의 눈깜박임률,  $15.1 \pm 10.2$ 회/분 ; 가장 쉬운 자극의 눈깜박임률,  $22.9 \pm 11.2$ 회/분). 더 어려운 자극을 처리하는 동안 더 많은 주의집중(attention)이 필요하다는 점을 고려할 때,<sup>40)</sup> 이와 같은 난이도와 눈깜박임률 감소의 유의한 상관관계는 눈깜박임이 뇌의 정보 처리과정, 특히 주의집중과 같은 하향식(top-down)과정과도 밀접한 연관이 있음을 잘 보여준다.

반면, 청각 자극이 끝난 직후에는 눈깜박임이 크게 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 눈깜박임의 증가는 청각 자극의 난이도와 상관없이 청각 자극이 끝나고 1초 이내에 일어났으며, 자극 제시 기간의 눈깜박임에 비해 3배 가까이 일시적으로 증가하였으며, 청각 자극의 난이도와는 큰 상관이 없었다. 이러한 결과는 청각 자극이 제시되는 동안 억제되어 있던 눈깜박임이 자극이 끝남과 동시에 촉진(facilitation)된 것으로 생각된다.

같은 연구에서, 눈깜박임은 순간적인 주의집중이 필요한 짧은 순간에도 일시적으로 억제되거나 촉진됨이 관찰되었다. 키보드 응답(keypad response)을 이용한 이 연구에서, 눈깜박임은 응답을 하기 직전(< 500 ms)에 잠시 억제되었다가 응답을 한 후에 크게 증가하는 것으로 나타났다(Fig. 3).<sup>34)</sup> 음성 응답을 이용한 이전 연구와 마찬가지로, 대부분의 눈깜박임이 키보드 응답 직후 1초 이내에 촉진되었으며, 응답 직전의 짧은 순



**Fig. 3.** Eyeblink timing distributions around the transitions of the three periods (i.e., the stimulus onset, stimulus offset, and response) for all trials for each subject with a bin size of 1 sec (n = 34). Beeps represent the stimulus onset, stimulus offset, and response cue. A : Eyeblinks monotonically decreased around the stimulus onset without any peaks. B : The eyeblink distribution near the stimulus offset for tasks with three different levels of difficulty. After termination of the series of tones was marked by a beep (the stimulus offset), the eyeblinks increased with a peak at 1 sec. C : The eyeblink distribution near the response (bin size of 500 msec).

간 동안은 억제되는 것이 관찰되었다. 이러한 눈깜박임의 억제 현상(transient eyeblink suppression)은 연구에서 측정된 자발적 눈깜박임 이외에도 반사적 눈깜박임에서도 관찰되는 현상으로,<sup>41)</sup> 서로 다른 생리학적 기원을 가지는 두 눈깜박임이 인지과정 처리에 의해 비슷한 영향을 받고 있음을 시사한다.

이처럼 청각자극을 이용한 연구결과는 여러 인지과정에서 눈깜박임이 억제·촉진되는 현상이, 시각자극의 처리를 방해 받지 않기 위한 무의식적인 억제와는 큰 관련이 없으며, 인지과정의 시간적 변화에 따라 빠르게 영향을 받고 있음을 보여 준다. 또한 눈깜박임 횟수나 시계열 분포의 변화는 제시된 자극을 처리하는 단계뿐만 아니라 조금 더 상위단계의 정보처리 과정이나 뇌의 전체적인 상태와 더 밀접한 관련을 가지고 있는 것으로 생각되고 있다.

### 눈깜박임 횟수와 정신질환과의 상관관계

정상피험자를 대상으로 진행된 수많은 눈깜박임 연구들은 눈을 깜박이는 행위가 뇌의 정보처리과정과 밀접한 연관이 있음을 시사하였지만, 뇌의 어떠한 신경전달경로와 연관이 있는지는 밝혀내지 못하였다. 하지만 도파민 활동과 밀접한 연관이 있는 파킨슨병과 조현병 환자를 통해 눈깜박임이 특정 신경전달물질과 관련되어 있을 가능성이 제시되었다.

1978년, Stevens<sup>42)</sup>는 44명의 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서 이들의 눈깜박임 횟수와 눈의 움직임이 정상인에 비해 과도하게 증가하거나 활발함을 발견하였다. 뒤이은 연구에서 조현병 환자의 눈깜박임 횟수(27/분)가 정상인(17회/분)에 비해 훨씬 더 많이 일어나는 것으로 나타났으며,<sup>16)</sup> 이러한 효과는 치료약의 복용여부와 상관없이 일정한 것으로 관찰되었다.<sup>43)</sup> 조현병 환자의 여러 증상들은 과활성화된 도파민과 연관되어 있는 것으로 알려져 있었기 때문에,<sup>44,45)</sup> 이러한 눈깜박임 횟수의 큰 증가는 눈깜박임과 도파민 회로의 연관성을 암시하는 중요한 지표가 되었다.

조현병 환자의 눈깜박임 횟수는 정상시뿐 아니라, 특정 과제를 수행하는 경우에도 정상인에 비해 증가하는 것으로 나타났다. 특정 물체를 시각적으로 추적하도록 한 시각운동과제(visuomotor task)에서 조현병 환자(17회/분)는 대조군(9회/분)에 비해 크게 증가한 눈깜박임률을 보여주었다.<sup>46)</sup> 이러한 결과는 조현병 환자의 눈깜박임률의 증가가 기질적, 정서적인 상태 뿐 아니라 정보처리과정과도 연관이 있음을 시사하였다.

비슷한 시기에, 파킨슨병 환자에서도 눈깜박임률에 유의한 변화가 있음이 보고되기 시작했다.<sup>14)15)</sup> 레보도파(Levo-Dopa) 치료를 받고 있는 52명의 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서, 파킨슨병 환자 그룹(7회/분)은 대조군(17회/분)에 비해 훨씬 낮은 눈깜박임률을 나타냈다.<sup>14)</sup>

자발적인 눈깜박임뿐만 아니라, 파킨슨병 환자의 의식적이고 반사적인 눈깜박임도 정상인에 비해 다른 패턴을 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>47)</sup> 파킨슨병 환자의 자발적인 눈깜박임은 정상인보다 더 작은 진폭과 지속 시간을 나타냈으며, 이들은 눈꺼풀을 닫고 여는데 더 많은 시간이 걸리는 것으로 관찰되었다. 하지만 이들에게 도파민 약제를 투여한 경우에는 자발적인 눈깜박임의 지속 시간이 짧아지고 눈깜박임률도 증가하는 것으로 나타났다.<sup>47)</sup>

파킨슨병은 도파민을 분비하는 것으로 알려진 흑질핵의 위축과 커다란 관련이 있기 때문에,<sup>48)</sup> 이러한 결과는 눈깜박임이 도파민의 활성도와 직접적인 관련이 있음을 직접적으로 시사하는 중요한 계기가 되었다.

이후에 이어진 연구에서도 도파민과 관련된 여러 질환들이 눈깜박임률의 유의한 변화와 관련되어 있음이 밝혀졌다. 51명의 파킨슨병 환자와 49명의 연축성 사경(spasmodic torticollis)을 대상으로 한 연구에서는 파킨슨병 그룹(6회/분)은 대조군(13회/분)에 비해 눈깜박임률이 유의하게 감소하였으며, 연축성사경 그룹(16회/분)은 대조군에 비해 눈깜박임률이 더 증가한 것으로 나타났다.<sup>17)</sup>

또한 9명의 뚜렛 환자(Tourette's syndrome)를 대상으로 한 연구에서, 뚜렛 환자는 대조군에 비해 안정 상태와 시각 자극을 제시한 경우 모두 눈깜박임이 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.<sup>49)</sup> 이러한 눈깜박임률의 증가는 틱(tic)의 정도와 횟수와의 상관관계가 있는 것으로 관찰되었다.<sup>50)</sup>

이밖에 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD)를 보이는 환자<sup>51)</sup>와 코카인 중독 환자<sup>52)</sup>에서도 눈깜박임률이 정상인에 비해 감소한 것으로 나타났다. ADHD 환자의 경우, 특정 단어를 회상하는 경우에 대조군에 비해 눈깜박임이 현저히 적은 반면, 청각 자극을 듣고 있는 동안에는 눈깜박임이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.<sup>53)</sup>

연축성 사경과 뚜렛, ADHD의 경우, 파킨슨병처럼 도파민과의 밀접한 관련성이 알려진 것은 아니지만 질환의 정도와 도파민의 활성이 서로 연관되어 있음이 잘 알려져 있다.<sup>54-56)</sup>

이처럼 특정 신경전달회로의 기능 이상과 관련된 정신질환에서 눈깜박임이 유의하게 변화함이 확인되면서, 눈깜박임이 도파민 회로의 활성도에 의해 영향을 받을 것이라는 의견이 제시되었다.<sup>14)57)</sup>

### 눈깜박임과 도파민 회로의 연관성

눈깜박임이 도파민 회로와 직접적인 연결관계를 가지고 있음은 도파민 약제를 이용한 여러 실험을 통해 확인되었다. 원숭이를 대상으로 한 일련의 실험들은 이러한 가능성을 뒷받침

하는 결과들을 보여주었다.<sup>58)59)</sup> 필리핀 원숭이(cynomolgus monkey)에게 높은 유효성(efficacy)과 낮은 유효성 두 종류의 도파민 작용물질(agonist)을 투여한 결과, 두 물질 모두에서 용량과 관련하여 유의하게 눈깜박임 횟수가 증가하는 것이 관찰되었다.<sup>58)</sup>

또한 원숭이에게 도파민 D1, D2 수용체를 차단하는 약물인 MPTP를 주입한 결과, 원숭이의 자발적인 눈깜박임 횟수가 크게 줄어드는 것이 확인되었다.<sup>59)60)</sup> 연구팀은 원숭이 뇌의 여러 영역들에 약물을 국소적으로 주입하면서, 어느 영역이 눈깜박임 횟수의 변화와 가장 큰 상관관계가 있는지도 조사하였다. 그 결과, 대뇌 기저부에 있는 미상핵(caudate nucleus)에 MPTP를 주입하였을 때 눈깜박임 횟수에 가장 큰 영향을 미치는 것으로 나타났다.<sup>59)</sup> 이러한 동물 실험 결과는 도파민이 눈깜박임 횟수를 조절하는데 핵심적인 역할을 할 뿐 아니라, 파킨슨병이나 조현병 환자에서 관찰된 눈깜박임률의 변화가 도파민 회로의 비정상적 변화로 인해 생겨난 현상임을 시사하였다.

도파민과 관련된 여러 수용체 중에서도, 특히 D1, D2 수용체가 눈깜박임을 조절하는 것과 큰 연관성이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>61)</sup> 5마리의 원숭이를 대상으로 D1과 D2 수용체를 선택적으로 차단하는 약물을 사용한 연구는 각각의 약물들이 눈깜박임률을 유의하게 변화시킴을 보여주었다. D1 작용물질을 투여한 경우에는 자발적인 눈깜박임 횟수가 증가한 반면, D1 길항제(antagonist)를 투여한 경우 평소와 비해 눈깜박임 횟수가 크게 감소하였다. 이러한 결과는 D2 작용물질과 D2 길항제에서도 모두 동일하게 나타났으며, 눈깜박임률과 약물의 농도 역시 상관관계를 가지고 있는 것으로 나타났다.<sup>61)</sup>

이처럼 눈깜박임은 중추신경계 도파민 회로의 활성화도에 의해 영향을 받을 뿐 아니라, 도파민과 관련된 여러 인지과정에서도 유의한 변화를 보이는 것으로 나타났다. 시각운동과제를 이용하여 눈깜박임률을 측정하는 행동 실험에서, 눈깜박임률은 시각운동과제의 성취 정도와 연관성을 가지고 있는 것으로 나타났다.<sup>62)</sup> 시각운동과제를 성공적으로 수행하기 위해서는 전전두엽(prefrontal cortex)과 운동영역(motor cortex) 그리고 기저핵(basal ganglia)의 역할이 필요하며, 이 중 기저핵이 도파민 신호 전달에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>63)64)</sup> 연구팀은 도파민의 활성화와 관련되어 있는 시각운동과제가 눈깜박임률과 상관관계를 가지고 있음을 보여주었다.

또한 짧은 시간 동안 순차적으로 자극을 제시하는 경우 특정 순서의 자극을 제대로 인식하지 못하는 주의과실(attentional blink) 역시, 눈깜박임과 관련이 있는 것으로 나타났다.<sup>65)</sup> 주의과실 과제는 작업 기억의 제한된 용량과 관련이 있으며, 도파민은 작업 기억 처리과정에서 핵심적인 역할을 하는 것

로 알려져 있다.<sup>66)</sup> 따라서 주의과실 정도와 눈깜박임률이 유의한 상관관계를 가진다는 점은 눈깜박임률이 중추 도파민 회로의 활성도를 나타내는 기능적 표지자(functional marker)로 사용될 수도 있음을 보여준다.<sup>65)</sup>

이와 같은 도파민 회로의 활성화도와 눈깜박임률의 강한 상관관계를 이용하여, 최근에는 눈깜박임률을 도파민 활동의 지표로 이용한 연구들도 진행되었다. Hommel은 확산적 사고(divergent thinking)와 수렴적 사고(convergent thinking)와 관련된 자극 수행과 눈깜박임률이 유의한 상관관계가 있음을 발견하였다.<sup>67)</sup> 수렴적인 사고는 눈깜박임률과 음의 상관관계를 가진 반면, 확산적 사고의 성취도는 눈깜박임률이 중간 단계일 때 가장 큰 상관관계를 가지는 것으로 나타났다. 이는 두 사고 과정에 필요한 창의성(creativity)이 도파민의 높은 활성화도와 관련이 있을 것이라는 기존의 가설들<sup>68)69)</sup>과 비슷한 결과를 나타내었다. 이러한 연구들은 눈깜박임을 도파민 회로의 활동의 수동적 지표로 활용할 수 있을 뿐 아니라, 특정 정보처리과정의 활동 지표로도 이용할 수 있음을 보여준다.

### 정신, 신경질환의 진단 지표로서의 눈깜박임

이처럼 눈깜박임은 여러 정신질환과 상관 관계를 가지고 있으며, 이는 도파민과 같은 특정 신경전달회로의 활성화와 밀접한 연관을 가지고 있는 것으로 보인다. 몇몇 연구들은 정신질환의 진단 및 질환의 진행 정도를 판별하는 데에도 눈깜박임 횟수나 눈깜박임 조건화를 이용할 수 있음을 보여주었다.

ADHD를 진단받은 소아를 대상으로 운동요법의 효과를 관찰한 연구에서, 연구팀은 자발적 눈깜박임 횟수 및 반사적 눈깜박임의 반응시간을 ADHD의 주요 경과 지표로 이용하였다. 실험 결과, 남자 아이에게서는 운동요법 직후 눈깜박임 횟수의 유의한 변화가 관찰되었지만, 성별과 운동 강도에 따른 눈깜박임 횟수의 변화는 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다.<sup>70)</sup> 이러한 결과는 ADHD의 치료 방법 중 하나인 운동요법의 효과를 판별하는데 눈깜박임을 이용할 수 있음을 보여준다.

신경모세포종(neuroblastoma) 환자를 대상으로 한 사례보고(case report)에서는 반사적 눈깜박임이 신경모세포종의 진단에 주요 지표가 될 수 있음이 보고되었다. 이 환자는 신경모세포종의 종양학적 진단과 특정 부종양증후군(paraneoplastic syndrome)의 발현 이전부터 과도한 반사적 눈깜박임을 보였는데, 연구팀은 이러한 현상이 도파민 시스템의 과도한 자극과 관련있는 것으로 기술하였다.<sup>71)</sup> 이는 특정 신경질환의 치료 효과 또는 부작용으로 인해 환자의 눈깜박임 횟수 등이 변화할 수 있으며, 임상적으로 질환을 진단하기 이전에 육안적인 지표로 눈깜박임을 이용할 수도 있음을 시사한다.

이 외에 반사적 눈깜박임을 이용한 눈깜박임 조건화(eye-

blink conditioning)도 알츠하이머 병(Alzheimer's disease)나 태아알콜증후군(fetal alcohol syndrome)의 진단 및 병의 진행 정도를 판별하는 지표로 이용되었다.<sup>72-76)</sup> 알츠하이머 질환이 있는 경우, 눈깜박임 조건화 실험에서 매우 낮은 성취도를 보였으며 이는 일시적인 기억 형성에 관여하는 해마(hippocampus) 부위의 이상과 관련있는 것으로 알려져있다.<sup>72)</sup> 태아알콜증후군을 가진 소아를 대상으로 한 연구에서도, 태아알콜증후군 환자의 눈깜박임 조건화 정도는 대조군에 비해 크게 떨어지는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 눈깜박임 조건화를 형성하는데 필요한 단기기억과 학습능력의 차이에서 비롯되는 것으로 생각된다.<sup>76)</sup> 눈깜박임 조건화는 육안적으로 쉽게 구별할 수 있는 눈깜박임 횟수와 달리, 제한된 조건에서 실험을 거쳐야만 확인할 수 있지만, 눈깜박임을 질환의 진행 정도를 판별하는 하나의 지표로 사용할 수 도 있음을 잘 보여준다.

반면, 눈깜박임이 특정 질환의 발병이나 진행 정도를 확인하는데 부적합하다는 연구도 있다. 50세 이상의 중국인 파킨슨병 환자를 대상으로 한 연구에서, 연구팀은 60세 이상의 남성 파킨슨병 환자와 50세 이상의 여성 파킨슨병 환자에서 눈깜박임 횟수의 유의한 차이를 발견할 수 없었다.<sup>77)</sup> 연구팀은 대부분의 파킨슨병이 50세 이후에 발병하기 때문에, 눈깜박임 횟수만으로 파킨슨병을 감별해내는 것은 적절치 않음을 지적하였다.

하지만 파킨슨병 환자는 눈깜박임 횟수가 크게 저하되어 있고 이로 인해 심한 안구 건조증을 겪으며, 외양적으로 멍한 상태를 보인다는 보고도 있다.<sup>78)</sup> 또한 파킨슨병 환자는 눈깜박임 반사 기능이 저하되어 있어, 미간(glabella)을 두드렸을 경우 발생하는 눈깜박임 반사가 잘 일어나지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>79)</sup> 따라서 두드러진 눈깜박임 횟수의 저하를 파킨슨병의 주요 행동지표로 생각할 수 있지만, 질환의 발병과 진행 정도를 판별할 수 있는 유용성에 대해서는 더 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 고 찰

일찍이 눈깜박임이 인지과정의 중요한 표지자로 제기된 이후, 눈깜박임과 관련된 연구는 주로 행동 연구를 통해 진전되어왔다. 특히 눈깜박임이 단순히 안구의 건조를 막는 수동적인 과정이 아니라, 인지과정의 정도와 뇌의 활동과 관련이 있다는 사실이 밝혀지면서 눈깜박임은 여러 인지 연구에서 주요한 행동 표지자로 이용되고 있다.

눈깜박임은 인간의 다른 신체적 활동과 다르게, 불수의적(invuntary), 수의적(voluntary) 그리고 자발성(spontaneous)

의 특징을 모두 가지고 있는 행동이다. 우리가 의식하지 않는 동안에도 눈깜박임은 일정한 시간 간격을 가지고 수시로 일어나고 있지만, 외부의 물리적 조건이나 필요에 의해서도 의식적, 반사적으로 일어난다.

눈깜박임은 근전도나 안전도 장비를 이용하여 쉽게 측정이 가능하고, 그 횟수나 패턴을 실험 도중에도 직접 확인할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 눈깜박임 자체가 피험자의 의식적인 자각에 의해서도 일어날 수 있지만, 여러 전기생리학적 연구들은 기록된 눈깜박임 신호에서 자발적인 것과 의식적, 반사적인 눈깜박임을 분별할 수 있음을 보여주고 있다.<sup>23)</sup>

기존의 연구들이 대부분 특정 정신질환이나 인지과정에서 1분 당 눈깜박임 횟수(눈깜박임률)가 어떻게 변화하는지에 초점을 둔 반면, 눈깜박임의 동역학적 분포가 어떻게 변화하는지에 대한 연구는 많이 이루어지지 않았다. 그러나 눈깜박임은 1초 미만의 짧은 시간동안 일어나는 현상이기 때문에, 비교적 긴 시간 간격인 1분 동안 발생하는 눈깜박임의 횟수로 인지과정을 탐구하는 데에는 어느 정도 제약이 있다. 따라서 앞으로 눈깜박임의 시계열적 패턴이나 동역학적 특성이 특정 정신질환을 가진 사람에서 어떻게 변화하는지를 살피는 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

여러 인지과정과 눈깜박임률이 관련되어 있음을 관찰한 연구들과 더불어, 최근의 연구들은 눈깜박임의 조절이 중추신경계의 도파민 회로와 강한 연관관계를 가짐을 보여주었다. 특히 도파민의 과잉-부족 등으로 생기는 정신질환자에서 눈깜박임률이 크게 증가 또는 감소되어있다는 사실은 눈깜박임이 단순히 인지과정의 부산물이 아니라 뇌의 특정 신호 전달체계와 밀접한 연관이 있음을 강하게 시사하였다. 인위적으로 도파민 작용제와 길항제를 주입한 연구에서도 눈깜박임 횟수가 유의하게 변화함이 밝혀지면서, 눈깜박임률이 도파민 회로의 활성도를 간접적으로 나타내는 하나의 표지자로도 이용되고 있다.

이처럼 눈깜박임과 도파민회로의 연관성에 대한 연구 뿐 아니라, 뇌의 정보처리과정에서 중요한 역할을 하는 세로토닌(serotonin)과 같은 신경전달물질과 눈깜박임이 어떠한 역할을 하는지에 대한 연구도 필요할 것으로 보인다. 이미 원숭이나 고양이 같은 동물 연구를 통해, 세로토닌이 자발적인 눈깜박임을 증가시킨다는 점이 알려져 있지만,<sup>80)</sup> 인간에서 어떠한 영향을 미치는지에 대한 연구는 잘 알려져 있지 않다.<sup>34)</sup> 세로토닌은 우울증이나 수면장애와도 밀접한 연관을 가지고 있는 것으로 알려져 있기 때문에,<sup>81)</sup> 관련 질환을 가진 환자에서 눈깜박임률이나 눈깜박임의 동역학적 분포가 어떻게 변화하는지 살피는 것이 필요한 것으로 보인다.

또한 정신질환과 관련하여, 파킨슨병이나 조현병 이외에 두

렛이나 ADHD 등의 질환과 눈깜박임의 상관관계를 살핀 연구는 상대적으로 적으며, 특정 약물 효과가 눈깜박임에 어떠한 역할을 미치는지에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다. 일상적으로 코카인을 흡입하는 사람들을 대상으로 한 최근 연구에 의하면,<sup>52)</sup> 코카인 중독자는 대조군에 비해 절반 가까이 감소한 것으로 나타났다. 이는 코카인이 대뇌의 도파민 수용체(D2 receptor)의 밀도를 감소시키기 때문으로 생각된다.<sup>52)</sup> 이러한 연구결과는 특정 약물의 효과를 확인하는데에 눈깜박임 횟수를 간접적으로 이용할 수 있음을 시사한다.

기존의 여러 연구들이 눈깜박임을 특정 정신 질환의 진단이나 발병 정도를 확인하는데 이용할 수 있음을 보여주었지만, 아직 그 유용성에 대해서는 논란이 있다.<sup>77)</sup> 일상적인 상황에서의 눈깜박임 횟수는 정서적 상태나 인지과정 등에 따라 차이가 있기 때문에, 눈깜박임을 정신질환의 행동지표로 사용하기 위해서는 눈깜박임의 절대적인 횟수를 이용하기보다는 개개인의 눈깜박임 횟수가 어떻게 변화하는지를 살펴야 할 것으로 생각된다.

예를 들어, 청각 자극 등을 이용하여 간단한 인지과정을 테스트하면서 눈깜박임의 횟수나 동역학적 분포를 기록할 수 있으며, 특정 정신질환의 상태나 진행 정도에 따라 이 물리적 지표들이 어떻게 변화하는지를 확인할 수 있다. 눈깜박임 조건화를 이용한 연구들은 일정한 자극을 이용하여 눈깜박임의 분포를 관찰하였으며,<sup>72)76)</sup> 비슷한 방식으로 눈깜박임의 횟수나 시계열적 분포를 행동 지표로 이용할 수 있다.

눈깜박임은 발생 정도나 횟수를 손쉽게 확인할 수 있기 때문에, 임상적인 진단이나 검사에 앞서 질환의 진행 정도에 대한 단서를 얻는데에 유용한 방법이 될 수 있다. 눈깜박임을 정신질환의 주요한 행동 지표로 사용하기 위해서는, 눈깜박임 횟수에 대한 연구뿐 아니라 눈깜박임이 일어나는 시점과 동역학적 분포가 특정 정신질환과 어떠한 관련을 가지고 있는지에 대한 행동, 뇌영상 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

**중심 단어:** 눈깜박임 · 자발적 눈깜박임 · 눈깜박임률 · 도파민 · 동역학.

**Conflicts of interest**

The authors have no financial conflicts of interest.

**REFERENCES**

- 1) **Zametkin AJ, Stevens JR, Pittman R.** Ontogeny of spontaneous blinking and of habituation of the blink reflex. *Ann Neurol* 1979;5:453-457.
- 2) **Lawrenson JG, Birhah R, Murphy PJ.** Tear-film lipid layer morphology and corneal sensation in the development of blinking in neonates and infants. *J Anat* 2005;206:265-270.
- 3) **Lozato PA, Pisella PJ, Baudouin C.** [The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology]. *J Fr Ophtalmol* 2001;24:643-658.

- 4) **Lemp MA, Hamill JR Jr.** Factors affecting tear film breakup in normal eyes. *Arch Ophthalmol* 1973;89:103-105.
- 5) **Vanley GT, Leopold IH, Gregg TH.** Interpretation of tear film breakup. *Arch Ophthalmol* 1977;95:445-448.
- 6) **Doane MG.** Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol* 1980;89:507-516.
- 7) **Ponder E, Kennedy W.** On the act of blinking. *Quarterly Journal of Physiology* 1928;18:11.
- 8) **Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, Wei J, Guillon JP.** The lipid layer and stability of the precocular tear film in newborns and infants. *Ophthalmology* 2003;110:1408-1411.
- 9) **Bacher LF, Smotherman WP.** Spontaneous eye blinking in human infants: a review. *Dev Psychobiol* 2004;44:95-102.
- 10) **Stern JA, Walrath LC, Goldstein R.** The endogenous eyeblink. *Psychophysiology* 1984;21:22-33.
- 11) **Doughty MJ.** Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci* 2001;78:712-725.
- 12) **De Jong PJ, Merckelbach H.** Eyeblink frequency, rehearsal activity, and sympathetic arousal. *Int J Neurosci* 1990;51:89-94.
- 13) **von Cramon D, Schuri U.** Blink frequency and speed motor activity. *Neuropsychologia* 1980;18:603-606.
- 14) **Karson CN.** Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain* 1983;106:643-653.
- 15) **Karson CN, Berman KF, Donnelly EF, Mendelson WB, Kleinman JE, Wyatt RJ.** Speaking, thinking, and blinking. *Psychiatry Res* 1981;5:243-246.
- 16) **Freed WJ, Kleinman JE, Karson CN, Potkin SG, Murphy DL, Wyatt RJ.** Eye-blink rates and platelet monoamine oxidase activity in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1980;15:329-332.
- 17) **Deuschl G, Goddemeier C.** Spontaneous and reflex activity of facial muscles in dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:320-324.
- 18) **Aqr AMR, Dalley AF.** Grant's Atlas of Anatomy. 12th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008.
- 19) **Dimitrova A, Weber J, Maschke M, Elles HG, Kolb FP, Forsting M, et al.** Eyeblink-related areas in human cerebellum as shown by fMRI. *Hum Brain Mapp* 2002;17:100-115.
- 20) **Tsubota K, Kwong KK, Lee TY, Nakamura J, Cheng HM.** Functional MRI of brain activation by eye blinking. *Exp Eye Res* 1999;69:1-7.
- 21) **Yoon HW, Chung JY, Song MS, Park H.** Neural correlates of eye blinking; improved by simultaneous fMRI and EOG measurement. *Neurosci Lett* 2005;381:26-30.
- 22) **Chung JY, Yoon HW, Song MS, Park H.** Event related fMRI studies of voluntary and inhibited eye blinking using a time marker of EOG. *Neurosci Lett* 2006;395:196-200.
- 23) **Kaneko K, Sakamoto K.** Evaluation of three types of blinks with the use of electro-oculogram and electromyogram. *Percept Mot Skills* 1999;88:1037-1052.
- 24) **VanderWerf F, Brassinga P, Reits D, Aramideh M, Ongerboer de Visser B.** Eyelid movements: behavioral studies of blinking in humans under different stimulus conditions. *J Neurophysiol* 2003;89:2784-2796.
- 25) **Irwin DE, Thomas LE.** *Tutorials in Visual Cognition.* London: Psychology Press;2010.
- 26) **Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E, Carretta D, Tonali P, Albanese A.** Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Mov Disord* 1997;12:1028-1034.
- 27) **Holland MK, Tarlow G.** Blinking and thinking. *Percept Mot Skills* 1975;41:503-506.
- 28) **Gregory L Jr, Gregory RL.** Diseases of the parathyroid glands. *Tex State J Med* 1952;48:741-748.

- 29) **Monster AW, Chan HC, O'Connor D.** Long-term trends in human eye blink rate. *Biotelem Patient Monit* 1978;5:206-222.
- 30) **Schellini SA, Sampaio AA Jr, Hoyama E, Cruz AA, Padovani CR.** Spontaneous eye blink analysis in the normal individual. *Orbit* 2005; 24:239-242.
- 31) **Carney LG, Hill RM.** The nature of normal blinking patterns. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982;60:427-433.
- 32) **Barbato G, Ficca G, Muscettola G, Fichelle M, Beatrice M, Rinaldi F.** Diurnal variation in spontaneous eye-blink rate. *Psychiatry Res* 2000; 93:145-151.
- 33) **De Padova V, Barbato G, Conte F, Ficca G.** Diurnal variation of spontaneous eye blink rate in the elderly and its relationships with sleepiness and arousal. *Neurosci Lett* 2009;463:40-43.
- 34) **Barbato G, De Padova V, Paolillo AR, Arpaia L, Russo E, Ficca G.** Increased spontaneous eye blink rate following prolonged wakefulness. *Physiol Behav* 2007;90:151-154.
- 35) **Orchard LN, Stern JA.** Blinks as an index of cognitive activity during reading. *Integr Physiol Behav Sci* 1991;26:108-116.
- 36) **Ichikawa N, Ohira H.** Eyeblink activity as an index of cognitive processing: temporal distribution of eyeblinks as an indicator of expectancy in semantic priming. *Percept Mot Skills* 2004;98:131-140.
- 37) **Tada H.** Spontaneous blinking during a visual tracking performance. *Fukushima J Med Sci* 1978;25:91-100.
- 38) **Fukuda K.** Analysis of eyeblink activity during discriminative tasks. *Percept Mot Skills* 1994;79:1599-1608.
- 39) **Oh J, Han M, Peterson BS, Jeong J.** Spontaneous eyeblinks are correlated with response during Stroop task. *PLoS One* 2012 (In press).
- 40) **Green CS, Bavelier D.** Action video game modifies visual selective attention. *Nature* 2003;423:534-537.
- 41) **Böhmelt AH, Schell AM, Dawson ME.** Attentional modulation of short- and long-lead-interval modification of the acoustic startle eyeblink response: comparing auditory and visual prestimuli. *Int J Psychophysiol* 1999;32:239-250.
- 42) **Stevens JR.** Eye blink and schizophrenia: psychosis or tardive dyskinesia? *Am J Psychiatry* 1978;135:223-226.
- 43) **Kleinman JE, Karson CN, Weinberger DR, Freed WJ, Berkan KF, Wyatt RJ.** Eye-blinking and cerebral ventricular size in chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1984;141:1430-1432.
- 44) **Breier A, Su TP, Saunders R, Carson RE, Kolachana BS, de Bartolomeis A, et al.** Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:2569-2574.
- 45) **Emilien G, Maloteaux JM, Geurts M, Owen MJ.** Dopamine receptors and schizophrenia: contribution of molecular genetics and clinical neuropsychology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:197-227.
- 46) **Mackert A, Woyth C, Flechtner KM, Volz HP.** Increased blink rate in drug-naïve acute schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990;27: 1197-1202.
- 47) **Agostino R, Bologna M, Dinapoli L, Gregori B, Fabbrini G, Accornero N, et al.** Voluntary, spontaneous, and reflex blinking in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:669-675.
- 48) **Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM.** The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999;122:1437-1448.
- 49) **Tulen JH, Azzolini M, de Vries JA, Groeneveld WH, Passchier J, van De Wetering BJ.** Quantitative study of spontaneous eye blinks and eye tics in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:800-802.
- 50) **Karson CN, Kaufmann CA, Shapiro AK, Shapiro E.** Eye-blink rate in Tourette's syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1985;173:566-569.
- 51) **Konrad K, Gauggel S, Schurek J.** Catecholamine functioning in children with traumatic brain injuries and children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003;16:425-433.
- 52) **Colzato LS, van den Wildenberg WP, Hommel B.** Reduced spontaneous eye blink rates in recreational cocaine users: evidence for dopaminergic hypoactivity. *PLoS One* 2008;3:e3461.
- 53) **Caplan R, Guthrie D, Komo S.** Blink rate in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996;39:1032-1038.
- 54) **Standaert DG.** Update on the pathology of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011;42:148-151.
- 55) **Tripp G, Wickens JR.** Research review: dopamine transfer deficit: a neurobiological theory of altered reinforcement mechanisms in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49:691-704.
- 56) **Steeves TD, Ko JH, Kideckel DM, Rusjan P, Houle S, Sandor P, et al.** Extrastriatal dopaminergic dysfunction in tourette syndrome. *Ann Neurol* 2010;67:170-181.
- 57) **Holsen L, Thompson T.** Compulsive behavior and eye blink in Prader-Willi syndrome: neurochemical implications. *Am J Ment Retard* 2004;109:197-207.
- 58) **Kleven MS, Koek W.** Differential effects of direct and indirect dopamine agonists on eye blink rate in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1211-1219.
- 59) **Taylor JR, Elsworth JD, Lawrence MS, Sladek JR Jr, Roth RH, Redmond DE Jr.** Spontaneous blink rates correlate with dopamine levels in the caudate nucleus of MPTP-treated monkeys. *Exp Neurol* 1999; 158:214-220.
- 60) **Lawrence MS, Redmond DE Jr.** MPTP lesions and dopaminergic drugs alter eye blink rate in African green monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1991;38:869-874.
- 61) **Elsworth JD, Lawrence MS, Roth RH, Taylor JR, Mailman RB, Nichols DE, et al.** D1 and D2 dopamine receptors independently regulate spontaneous blink rate in the vervet monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;259:595-600.
- 62) **Colzato LS, van Wouwe NC, Hommel B.** Spontaneous eyeblink rate predicts the strength of visuomotor binding. *Neuropsychologia* 2007;45:2387-2392.
- 63) **Gurney KN, Humphries M, Wood R, Prescott TJ, Redgrave P.** Testing computational hypotheses of brain systems function: a case study with the basal ganglia. *Network* 2004;15:263-290.
- 64) **Gurney K, Prescott TJ, Redgrave P.** A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biol Cybern* 2001;84:401-410.
- 65) **Colzato LS, Slagter HA, Spapé MM, Hommel B.** Blinks of the eye predict blinks of the mind. *Neuropsychologia* 2008;46:3179-3183.
- 66) **Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS.** D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991;251: 947-950.
- 67) **Chermahini SA, Hommel B.** The (b)link between creativity and dopamine: spontaneous eye blink rates predict and dissociate divergent and convergent thinking. *Cognition* 2010;115:458-465.
- 68) **Eysenck HJ.** Creativity and Personality: Suggestions for a Theory. *Psychological Inquiry: An International Journal of Peer Commentary and Review* 1993;4:147-217.
- 69) **Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Martinez-Corral M.** Changes in artistic style and behaviour in Parkinson's disease: dopamine and creativity. *J Neurol* 2009;256:816-819.
- 70) **Tantillo M, Kesick CM, Hynd GW, Dishman RK.** The effects of exercise on children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:203-212.
- 71) **Ramadan M, Whalen B, De Santes K.** Hyperexcitable blink reflex preceding the diagnosis of neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:665-667.
- 72) **Woodruff-Pak DS.** Eyeblink classical conditioning differentiates normal aging from Alzheimer's disease. *Integr Physiol Behav Sci* 2001;36:87-108.
- 73) **Woodruff-Pak DS, Romano S, Papka M.** Training to criterion in eye-

- blink classical conditioning in Alzheimer's disease, Down's syndrome with Alzheimer's disease, and healthy elderly. *Behav Neurosci* 1996;110:22-29.
- 74) **Woodruff-Pak DS, Papka M, Romano S, Li YT.** Eyeblink classical conditioning in Alzheimer's disease and cerebrovascular dementia. *Neurobiol Aging* 1996;17:505-512.
- 75) **Woodruff-Pak DS, Papka M.** Alzheimer's disease and eyeblink conditioning: 750 ms trace vs. 400 ms delay paradigm. *Neurobiol Aging* 1996;17:397-404.
- 76) **Jacobson SW, Stanton ME, Molteno CD, Burden MJ, Fuller DS, Hoyme HE, et al.** Impaired eyeblink conditioning in children with fetal alcohol syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 2008;32:365-372.
- 77) **Chen WH, Chiang TJ, Hsu MC, Liu JS.** The validity of eye blink rate in Chinese adults for the diagnosis of Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:90-92.
- 78) **Biousse V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ.** Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-180.
- 79) **Armstrong RA.** Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clin Exp Optom* 2008;91:129-138.
- 80) **LeDoux MS, Lorden JF, Smith JM, Mays LE.** Serotonergic modulation of eye blinks in cat and monkey. *Neurosci Lett* 1998;253:61-64.
- 81) **Ursin R.** Serotonin and sleep. *Sleep Med Rev* 2002;6:55-69.