

남성 알코올 의존 환자 대뇌의 휴지기 네트워크별 피질 두께

충북대학교 의과대학 정신건강의학교실

이 준 기 · 김 시 경

Cortical Thickness of Resting State Networks in the Brain of Male Patients with Alcohol Dependence

Jun-Ki Lee, MD, Siekyeong Kim, MD

Department of Psychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Objectives It is well known that problem drinking is associated with alterations of brain structures and functions. Brain functions related to alcohol consumption can be determined by the resting state functional connectivity in various resting state networks (RSNs). This study aims to ascertain the alcohol effect on the structures forming predetermined RSNs by assessing their cortical thickness.

Methods Twenty-six abstinent male patients with alcohol dependence and the same number of age-matched healthy control were recruited from an inpatient mental hospital and community. All participants underwent a 3T MRI scan. Averaged cortical thickness of areas constituting 7 RSNs were determined by using FreeSurfer with Yeo atlas derived from cortical parcellation estimated by intrinsic functional connectivity.

Results There were significant group differences of mean cortical thicknesses (Cohen's *d*, corrected *p*) in ventral attention (1.01, < 0.01), dorsal attention (0.93, 0.01), somatomotor (0.90, 0.01), and visual (0.88, 0.02) networks. We could not find significant group differences in the default mode network. There were also significant group differences of gray matter volumes corrected by head size across the all networks. However, there were no group differences of surface area in each network.

Conclusions There are differences in degree and pattern of structural recovery after abstinence across areas forming RSNs. Considering the previous observation that group differences of functional connectivity were significant only in networks related to task-positive networks such as dorsal attention and cognitive control networks, we can explain recovery pattern of cognition and emotion related to the default mode network and the mechanisms for craving and relapse associated with task-positive networks.

Key Words Alcohol dependence · Resting state networks · Cortical thickness · FreeSurfer · MRI.

Received: December 15, 2016 / Revised: January 12, 2017 / Accepted: January 31, 2017

Address for correspondence: Siekyeong Kim, MD

Department of Psychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, 1 Chungdae-ro, Seowon-gu, Cheongju 28644, Korea

Tel: +82-43-269-6187, Fax: +82-43-267-7951, E-mail: poshong@chungbuk.ac.kr

서 론

알코올 의존에 따른 문제 음주가 뇌의 구조와 기능의 손상을 일으키는 데 작용하는 에탄올의 신경독성이나 영양결핍과 같은 연관 병태생리 과정은 잘 알려져 있다.^{1,2)} 뇌영상이나 사후 연구를 통하여 알코올에 의해 일어나는 대뇌 실질 부피 감소나 뇌실 확장과 함께 대뇌의 백질, 회백질의 감소, 해마, 미상핵, 피각, 중격핵과 같은 피질하 구조물의 부피 감소와 같은 다양한 유형의 구조 변화가 확인되었다.³⁾ 이러한

신경 손상은 만성 음주에 의해 발생하는 인지기능 저하, 기분 저하, 불안, 사고 장애와 같은 다양한 정신 문제뿐 아니라 내성, 금단, 갈망과 같은 의존 행동과 연관된다.^{4,5)}

한편 신경생물학적 성과를 통하여 대뇌 기능을 평가하기 위한 다양한 생화학적 표지자들이 제시되었다. 기능적 뇌자기공명영상을 이용한 휴지기 네트워크의 연결성은 정상 노화에서의 변화와 함께 알츠하이머병과 같은 신경퇴행질환의 조기 선별 표지자로서 가치가 입증되었다.⁶⁾ 대뇌는 과제를 수행하지 않는 휴지기에 활발히 에너지를 소모하면서 네트워크에

따른 연결성을 유지하는데, 이러한 연결성은 시간에 따른 혈액산소수준 의존성(blood oxygen level dependent, BOLD) 값의 정상적인 변동을 통하여 확인 가능하며 이 활성이 유사하게 나타나는 지역이 묶여 휴지기 네트워크(resting state network, 이하 RSN)가 형성된다.⁷⁾ 대표적인 과제 음성 네트워크로 알려진 디폴트 모드 네트워크(default mode network, 이하 DMN) 외에도 연구자들에 따라 다양한 과제 양성 네트워크가 제시되었으며, Yeo 등⁸⁾은 시각, 체성운동, 등쪽 주의력, 배쪽 주의력, 변연, 전두두정 네트워크와 DMN을 구분하여 네트워크 영역별 대뇌 지도를 제공하였다.

고전적 구조 뇌영상 연구에서는 주로 부피에 대한 평가가 이루어졌으나, 임상적인 유용성과 자동화 분석 프로그램의 도입으로 피질의 두께나 표면적과 같은 표면 기반 지표를 이용한 연구가 다양한 영역에서 시도되고 있다. 특히 피질 두께는 정상 노화나 치매와 같은 신경퇴행 상태뿐만 아니라 조현병, 양극성 장애와 같은 주요 정신장애의 유용한 임상 지표로서 의미가 있다.⁹⁾¹⁰⁾ 또한 알코올 의존과 같은 중독 질환에서도 높은 타당도와 민감도를 가지는데,¹¹⁻¹³⁾ 이는 알코올 의존에서 보이는 신경 손상과 임상 증상을 모두 반영하고 있을 것이다. 표면 기반 분석은 피질 두께나 표면적, 피질 주름과 같은 표면 기반 지표뿐만 아니라 두께와 표면적의 곱을 통한 대뇌 구조의 부피를 결정할 수 있는데, 이는 기존 부피소(voxel)를 기반으로 하는 부피 결정에 부합한다.¹⁴⁾

인간의 발달과 노화에 따라 회백질 부피를 구성하는 피질 표면적과 두께의 변화는 독립적으로 일어난다. 예를 들면, 발달 측면에서 청소년기에 연접 가지치기와 연관되어 피질 두께의 감소가 일어나는 반면 표면적은 확장되는데, 이렇게 효과적인 피질의 확장이 효율적인 기능적 연결성과 연관된다.¹⁵⁾ 또한 노화에 따른 피질 두께 감소는 잘 알려진 현상이지만, 노인의 회백질 부피 감소에는 피질 두께보다 오히려 표면적이 더 연관된다는 주장도 있다.¹⁶⁾ 이렇듯 피질 두께와 표면적은 발달이나 노화의 측면에서 상호 독립적으로 복잡하게 작용하고 있으며, 파킨슨병과 같은 퇴행질환의 인지기능에도 다르게 영향을 미치게 된다.¹⁷⁾ 이러한 맥락에서 과도한 음주와 회복에 따른 뇌의 구조 변화, 특히 회백질 부피 변화에 있어서도 피질 두께와 표면적의 변화는 독립적인 과정을 밟을 것으로 추정할 수 있다.

이전 연구에서 저자들은, 충분한 금주를 통해 회복 중인 알코올 의존 환자들의 대뇌 구조를 표면 기반 접근방법을 이용함으로써 대상업을 포함한 대부분의 대뇌 영역에서 피질 두께의 집단차이를 확인하였다. 그러나 표면적의 집단 차이는 확인하지 못하였다.¹⁸⁾ 또 피질 두께의 집단 차이 정도는 영역에 따라 달랐는데, 효과 크기는 측두엽, 두정엽의 집단 차이

가 전두엽이나 후두엽, 뇌섬엽에서보다 더 컸다. 그러나 이러한 고전적인 대뇌엽의 구분만으로 임상적 표현형을 설명하는 데에는 한계가 있다.

앞선 연구에서 표면 기반 지표 결정을 위해 보편적으로 사용하는 Desikan atlas를 통한 대뇌엽 구분을 이용하여 비교하였는데,¹⁹⁾ 이는 고전적인 영역-기능의 측면에서 유용하지만 복잡한 대뇌 영역-기능 상호작용을 충분히 반영해 주지 못할 수 있었다. 이에 저자들은 이전에 보고한 대상의 영상 자료를 활용하여 Yeo 등⁸⁾이 RSN의 영역을 구분하여 제시한 대뇌 지도에 따른 표면 기반 변수들을 결정하고, 이들의 집단 차이를 확인하였다. 이를 통하여 기능적 연구를 통해 관찰된 집단 차이와 표면 기반 기법을 이용한 구조 차이와의 연관성을 확인하고자 하였으며, 특히 회백질 부피, 피질 두께, 표면적과 같은 세부 표면 기반 지표의 집단 차이 양상을 확인하고자 하였다. 이러한 과정을 통하여 문제 음주 이후 회복 과정 동안의 중추신경계의 변화에 대한 이해할 수 있는 자료를 제시하고자 한다.

방 법

연구 대상

참여자는 2014년 3월 1일부터 같은 해 8월 31일까지 청주 지역의 알코올 의존 전문병원에 입원한 남성 환자를 대상으로 하였으며, 이들의 연령 분포에 따른 정상대조군은 지역에서 광고를 통하여 모집하였다. 알코올 의존의 진단은 정신장애의 진단 및 통계 편람 제4판을 이용한 구조적 면담을 통하여 확인하였다. 모든 참여자는 알코올 사용 장애에 대한 지속적인 치료를 최소한 3개월 이상 시행받았으며, 연구 참여 당시 완전 금주 상태였다. 이들의 평균 금주 기간은 13.2 ± 16.1 개월이었다. 참여 배제 기준은 주요 정신 장애, 신경학적 장애와 심각한 신체 문제나 담배와 카페인을 제외한 다른 물질 사용 장애가 있는 경우였다. 최종적으로, 26명의 알코올 의존 환자와 28명의 정상 대조군이 본 연구에 포함되었다. 모든 연구 과정은 충북대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다.

MRI 촬영

MRI 영상 자료는 한국기초과학연구원 오창캠퍼스의 3T Philips Achieva scanner(Philips Medical Systems, Best, the Netherlands)를 이용하여 획득하였다. 모든 참여자는 동일한 32채널 헤드 코일과 펄스 시퀀스를 이용하여 촬영하였다. MRI T1 지표는 다음과 같다[TR = 6.8 ms, TE = 3.1 ms, flip angle = 9 degrees, 256×256 (1 × 1 mm) in-plane resolution, 170 1.2-mm slices without gaps].

영상 처리

획득한 영상 자료를 이용한 피질 두께 결정은 Mac Pro 64 비트 OS X 운영체제(Apple Inc., Cupertino, CA, USA) 플랫폼에서 기본 설정의 FreeSurfer(version 5.3.0. ; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)를 이용하여 처리하였다. FreeSurfer를 이용한 피질 두께 측정 방법과 타당성에 대해서는 기존 연구에서 잘 기술되어 있다.²⁰⁾ 이를 요약하자면, 표면 기반 방법으로 회백질, 백질과 뇌척수액 공간을 분획화한 후에 회백질과 백질 경계 사이의 거리를 측정한다. 모든 영상은 피질 접힘 양상에 정렬된 표면 기반의 평균화 기법을 사용하여 공통의 표면 판형에 정렬시킨다. 자동으로 계산된 백질, 회백질과 뇌척수액 공간의 경계는 T1 증강 영상 공간에 놓여져 시각적으로 확인한다. 유의한 이상이 관찰되면 FreeSurfer 패키지에 포함된 Freeview 프로그램을 이용하여 조정점 삽입을 통한 수동 교정과 재구성 및 재확인하는 과정을 반복하였다.

구성된 표면 기반 지표에 Yeo 등⁸⁾이 설정한 일곱 개 네트워크 지도를 이용하였으며, 각 네트워크의 평균 피질 두께는 표면적을 감안한 좌우 반구 두께의 조화평균을 이용하였다. 최종적으로 시각(visual), 체성운동(somatomotor), 등쪽 주의력(dorsal attention), 배쪽 주의력(ventral attention), 변연계(limbic), 전두두정(frontoparietal), 디폴트(default) 네트워크를 구성하는 영역의 피질 두께가 결정되었다. 각 영역의 결정된 표면적에 따라 회백질 부피가 계산되며, 이렇게 결정된 회백질 부피는 추정 전체 두개강내 용적(estimated total intracranial volume, eTIV)을 이용한 공변량 방법으로 보정한 값을 이용하였다. 정점 기반 분석(vertex-wise analysis)은 대상자의 재구성된 대뇌의 부풀린 피질 표면의 두께 지도를 통해 이루어졌으며, 이 두께 지도는 10 mm 반값전폭 가우스 커널을 통해 편평화하였다. 중심화된 연령을 공변수로 입력한 FreeSurfer의 MRI-GLMFIT 절차를 이용하였으며, 이를 통하여 양 반구의 모든 정점상의 효과 크기와 방향성을 시각화할 수 있었다. 다중 비교에 대한 조정을 위해 허위발견율(false discovery rate, FDR)은 $q < 0.05$ 로 설정하였다.

통계분석

통계분석은 CRAN R 통계 패키지 version 2.15.3(<http://r-project.org>)과 효과 크기 분석을 위한 effsize version 0.7.0 등 필요한 R 패키지 라이브러리를 이용하였다. 산출된 각 네트워크별 피질 두께, 표면적, 회백질 부피의 집단 비교는 F 검증을 통하여 두 표본의 분산이 다르지 않음을 확인한 후 Student's t-검정을 이용하였으며, 일곱 개 관심 네트워크의 반복 다중 비교에 따라 본페로니 교정을 수행한 교정된 p값(corrected p)을 사용하였고, 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

또한 집단 간 차이의 효과 크기를 비교하기 위하여 Cohen's d 값을 이용하였다.

결 과

연구 참여자의 일반적인 특성은 이전 연구에서 기술되었다.²¹⁾ 모두 40~63세 사이의 중년 남성으로 체중 이외에 일반 인구학적 특성의 집단 차이는 관찰되지 않았다.

일반 평균 비교 시 모든 네트워크를 구성하는 피질에서 알코올 집단이 대조집단에 비해 유의하게 얇은 피질 두께를 보였다(uncorrected $p < 0.05$). 반복 측정을 고려하여 유의성을 보정하였을 때에는 시각, 체성운동, 등쪽 주의력, 배쪽 주의력 네트워크에서 알코올 집단이 대조집단에 비해 유의하게 얇은 피질 두께를 보였다(corrected $p < 0.05$). 한편 변연 네트워크와 전두두정 네트워크는 일반 비교에서는 유의하였으나 보정할 경우 유의성이 감소하였으며(두 네트워크 모두 corrected $p = 0.06$), 디폴트 모드 네트워크는 두 집단 사이에 피질 두께의 차이가 관찰되지 않았다(corrected $p = 0.12$). 효과 크기를 이용하여 비교하였을 때 배쪽 주의력, 등쪽 주의력, 체성운동, 시각 네트워크 순으로 집단 사이의 차이가 관찰되었다.

모든 네트워크 영역에서 피질 면적의 집단 차이는 관찰되지 않았다. 반면에 피질 부피는 전 영역에서 유의한 집단 차이가 관찰되었는데, 특히 디폴트 모드 네트워크에서 차이가 두드러졌으며, 이어 배쪽 주의력, 체성운동, 전두두정, 변연계, 등쪽 주의력 및 시각 네트워크 순으로 효과 크기가 감소하였으며(Table 1), 이러한 양상은 정점 기반 분석에서도 확인되었다(Fig. 1).

고 찰

저자들은 같은 대상을 이용하여 기능성 뇌자기공명영상을 통한 대뇌연결성을 확인하였는데, 그 결과 디폴트 모드나 현출(salience) 네트워크 연결성의 집단 차이는 관찰되지 않았고 실행 조정 네트워크 중 특히 대상-덧개 네트워크와 일부 등쪽 주의력 네트워크의 집단 간 연결성 차이를 관찰하였다.²²⁾ 이러한 결과의 맥락에서, 구조 지표 중 표면적이나 회백질 부피보다 피질 두께가 이와 유사한 영역의 집단 차이를 보이고 있어 지역의 기능을 반영하는 더 유용한 지표로 볼 수 있을 것이다.

앞서 언급하였듯이 회백질 부피는 피질 표면적과 두께의 곱으로 결정되는데, 이 두 변인들은 각기 독립적인 유전과 발달의 영향에 의해 진행하며 노화나 퇴행 질환에 따른 변화도 구

Table 1. Group differences of cortical thickness, surface area and gray matter volume of resting state networks

Networks	Alcohol (n)	Control (n)	T	Corrected p	Cohen's d
Thickness					
Visual	2.01 ± 0.09	2.08 ± 0.07	3.17	0.02*	0.88
Somatomotor	2.32 ± 0.11	2.41 ± 0.07	3.25	0.01*	0.90
Dorsal attention	2.27 ± 0.12	2.36 ± 0.08	3.36	0.01*	0.93
Ventral attention	2.62 ± 0.11	2.71 ± 0.07	3.64	< 0.01 [†]	1.01
Limbic	2.94 ± 0.11	3.01 ± 0.10	2.73	0.06	0.76
Frontoparietal	2.37 ± 0.11	2.45 ± 0.08	2.73	0.06	0.76
Default mode	2.61 ± 0.11	2.67 ± 0.09	2.45	0.12	0.68
Surface area					
Visual	32328.23 ± 3531.60	33154.50 ± 2808.84	0.95	1.00	0.26
Somatomotor	26238.42 ± 2538.28	26624.29 ± 1984.42	0.64	1.00	0.18
Dorsal attention	18156.15 ± 1726.73	18804.61 ± 1504.38	1.47	1.00	0.41
Ventral attention	17044.00 ± 1618.50	17463.00 ± 1311.39	1.05	1.00	0.29
Limbic	13965.92 ± 1105.30	14410.18 ± 986.11	1.56	0.87	0.43
Frontoparietal	23586.50 ± 2364.93	24405.43 ± 1717.76	1.46	1.00	0.41
Default mode	36320.50 ± 2909.73	37717.93 ± 2789.76	1.80	0.54	0.50
Gray volume					
Visual	69583.44 ± 4858.37	73523.70 ± 5005.58	2.93	0.04*	0.81
Somatomotor	66548.38 ± 3518.56	69603.19 ± 3301.57	3.29	0.01*	0.91
Dorsal attention	44541.12 ± 4308.55	47619.10 ± 2966.89	3.08	0.02*	0.85
Ventral attention	47868.14 ± 3604.87	50779.23 ± 2718.93	3.37	0.01*	0.93
Limbic	50755.76 ± 2834.43	53276.33 ± 3154.86	3.08	0.02*	0.85
Frontoparietal	62194.76 ± 5269.19	66035.94 ± 3604.35	3.15	0.02*	0.87
Default mode	107980.50 ± 7102.80	114497.10 ± 6721.01	3.46	0.01*	0.96

* : $p < 0.05$, † : $p < 0.01$ by Student's t-test with bonferroni correction

분되어 변화한다.

이번 연구에서 알코올에 의한 영향은 주로 피질 두께에 집중되는 것으로 보이며, 표면적으로는 별다른 영향을 주지 않았다. Rakic²³⁾은 표면적은 피질 기둥(cortical column)의 수에 따라 결정되며 피질 두께는 각 기둥이 가진 신경원의 수에 의해 결정된다고 하였는데, 이에 따르면 알코올에 의한 복합적인 신경 퇴행 효과는 신경원에 직접적인 영향을 미쳐 피질 두께를 유의하게 감소시킬 수 있으나 피질 기둥과 같은 표면적에 미치는 영향은 미미한 것으로 보인다.

구조 공학적으로 표면적이 넓을수록 지점 간의 거리가 멀어지면서 연결성은 감퇴한다. 이번 연구에서 통계적으로 검증되지는 않았지만, 디폴트 모드 네트워크를 구성하는 영역의 표면적의 집단 차이는 다른 네트워크를 구성하는 영역의 표면적의 집단 차이보다 상대적으로 컸다. 기능적 자기공명 영상을 이용하여 휴지기 네트워크 연결성을 확인했던 이전 연구의 디폴트 모드 네트워크에서는 연결성의 집단 차이가 나타나지 않았었다.¹⁸⁾ 그런데 이번 구조 분석에서는 이 네트워크를 구성하는 피질 영역의 회백질 부피의 집단 차이가 뚜렷하였다. 여기에는 알코올 집단에서 보인 상대적으로 큰 표

면적의 영향이 작용하였을 것으로 추정할 수 있으며, 이는 문제 음주에 따른 직접적인 영향보다 내인적 표현형이나 발달과정의 차이와 같이 이전부터 결정된 특성일 수 있겠다.²⁴⁾

디폴트 모드 네트워크에서의 결과와 달리 등쪽 혹은 배쪽 주의력 네트워크를 구성하는 영역은 피질 두께나 회백질 부피에서 더욱 뚜렷한 집단 차이를 보였으며, 이 네트워크는 이전 연결성 연구에서 뚜렷한 집단 차이를 보였던 영역들과 상당 부분 중복된다.

알코올에 의한 직접적인 신경독성이나 지속적인 음주에 따른 영양 결핍으로 인하여 전반적인 영역의 구조적 손상이 일어나며, 여기에는 표면적보다 주로 피질 두께가 전반적으로 감소하였을 것으로 추정할 수 있다. 충분한 기간의 금주를 통하여 나타나는 구조적 회복에서 디폴트 모드 네트워크를 구성하는 영역의 피질 두께 회복이 다른 영역에 비해 먼저 시작되어 대뇌 연결성과 같은 기능의 정상화가 이루어지는 것으로 보인다. 충분한 기간 동안의 금주를 통하여 나타나는 구조 회복은 주로 측두엽, 시상, 뇌간, 소뇌, 뇌량, 전대상엽, 뇌섬엽, 피질하 백질 등에서 나타나는데, 이러한 영역들은 디폴트 모드 네트워크를 구성하는 영역과 상당 부분 연관된다.²⁵⁾ 결국,

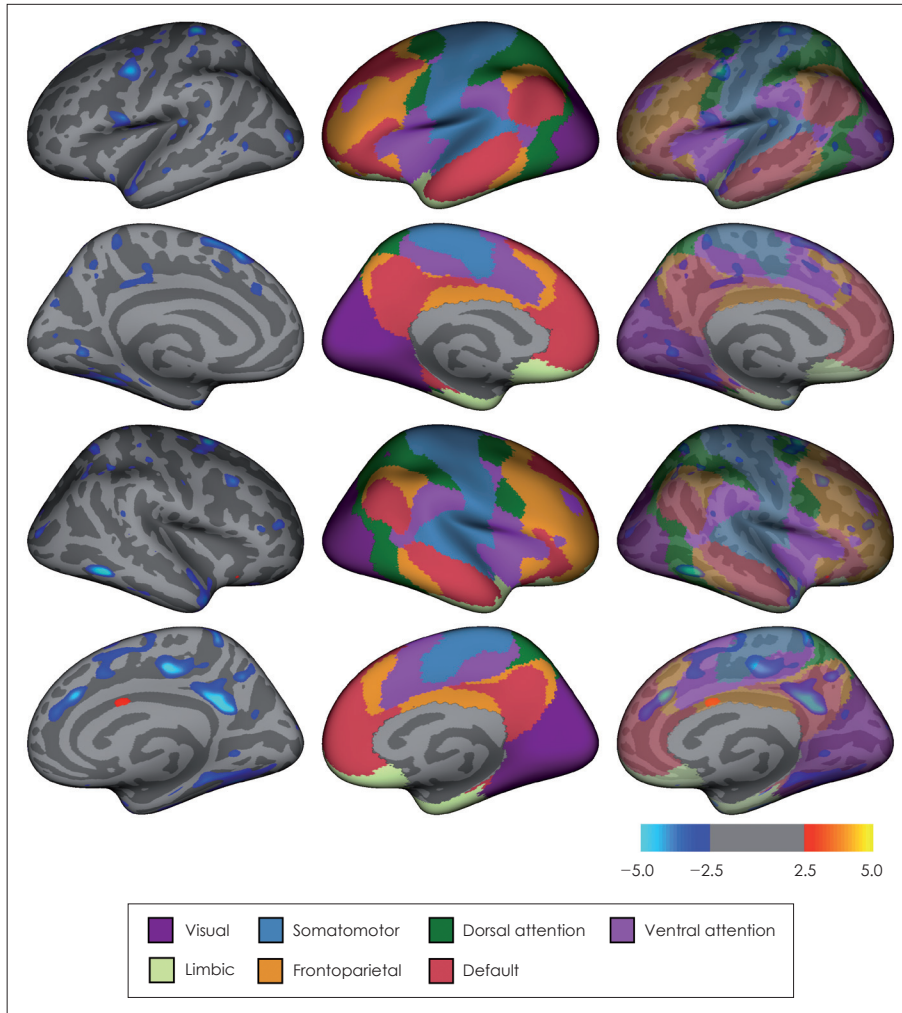


Fig. 1. Vertex-wise analyses. Left column : distribution of group effect on cortical thickness over whole cortical area. Middle column : intrinsic 7-network parcellation of the human cerebral cortex from Yeo's atlas. Right column : distribution of group effect over intrinsic network template.

디폴트 모드 네트워크에서의 피질 두께 회복이 다른 영역에 비해 먼저 시작되어 대조군과의 차이가 사라졌다고 추정할 수 있다. 피질 두께 회복은 대뇌 연결성과 같은 생물학적 표지자로 확인이 가능한 기능 회복으로 이어지며 자서전적 기억이나 삽화 기억, 사회적 맥락에 따른 정서와 같은 디폴트 모드 네트워크의 기능을 반영하는 영역이 금주를 통해 상대적으로 빨리 회복되는 임상적인 관찰에 부합한다.²⁶⁾

반면에 배쪽 및 등쪽 주의력 네트워크와 같은 과제 양성 네트워크 영역의 구조 회복은 아직 완료되지 못하였다. 이러한 영역은 선택적 및 지속적 주의력, 특히 과제의 유형과 해결 전략을 유지하는 것과 같은 특정 인지기능을 담당하는데, 이러한 인지 요소가 주관적 갈망감에 중요하다는 이전 보고를 고려할 때 문제 음주 후 상대적으로 장기간 지속되는 갈망 현상과 이에 따른 재발과 연관될 수 있을 것이다. 이와 더불어 이 영역과 상당 부분의 영역을 공유하는 실행 조절 네트워크는 대뇌의 보상 회로와도 연결되어 있어,²⁷⁾ 의존의 생물학적 기반의 손상은 상대적으로 오래 지속된다고 볼 수 있다.

이전 연구와 마찬가지로 모든 네트워크 영역에서 표면적의 집단 차이는 뚜렷하지 않았다. 피질 부피와 전반적인 인지 능력의 유전적 연관성은 피질 두께보다 표면적에 더 영향을 받을 정도로 유전적 측면에서 중요하다.¹⁵⁾ 또한 정상 노화 과정에서 피질 두께와 함께 표면적도 감소하지만 표면적과 피질 두께는 부적 상관관계를 보이는데, 이는 대뇌의 연결성을 촉진하기 위하여 표면적과 뇌 주름을 최대화하려는 시도의 산물이라고 설명한다.¹⁶⁾ 그럼에도 불구하고 이번 연구에서는 표면적의 유의한 역할을 확인하지 못하였다. 이번 대상군의 피질 표면적은 문제 음주에 의한 신경 독성이나 퇴행과 같은 후천적 변화보다는 신경발달 과정의 영향이 더 컸을 가능성을 시사한다.²⁴⁾ 그러나 피질 표면적의 임상적 가치 역시 부정할 수 없으며, 보정되지 않은 통계량에서 일부 집단의 차이를 완전히 배제할 수 없기 때문에 제한된 표본수에서 차이가 확인되지 않았을 가능성도 있다. 한편 표면적은 백질의 부피에 영향을 받는다. 알코올 집단의 백질 부피는 대조 집단에 비해 유의하게 작다. 따라서 표면적의 집단 차이는 백질 부피의 집

단 차이에 기인했을 가능성도 있다. 피질 두께와 달리 표면적의 차이는 보다 미묘하고 다양한 요인을 고려해야 할 것으로 보여 향후 확장된 표본을 대상으로 백질 등 다른 부피 지표를 보정한 보완 연구가 필요하다.

본 연구의 제한점으로 우선 결론을 내리기에 다소 부족한 표본수의 문제가 있다. 특히 표면적의 집단 차이와 같이 미묘한 문제들을 확인하기 위해서는 보다 확장된 표본을 통한 검증이 필요하다. 알코올 집단의 금주 기간이 최소 3개월부터 최대 20개월까지 개인 차이의 폭이 비교적 컸기 때문에 금주에 따른 일관된 변화를 반영하지 못할 수 있었다. 알코올 집단의 뇌 부위별 부피 혹은 피질 두께와 금주 기간과의 상관관계는 관찰되지 않았는데, 이 역시 적은 표본수에 따른 한계일 수 있어 보완 연구가 필요하다. 또한 입원 환자를 대상으로 하여 항갈망제나 진정수면제와 같은 약물 복용을 통제하지 못하였고, 배제 기준에 해당하는 주요 정신장애와 기분장애, 다른 물질관련장애 이외의 경미한 동반질환이 결과에 끼치는 영향을 충분히 고려하지 못하였다. 따라서 이번 연구는 알코올 의존 상태에서 입원을 통하여 금주를 유지하면서 정신의학적인 치료를 받고 있는 남성 환자의 3~20개월 동안의 변화 과정에 국한하여 이해해야 할 것이다.

결론적으로 3개월 이상 금주한 알코올 의존 남성 환자는 대조 집단에 비해서 전체 휴지기 네트워크를 구성하는 영역의 대뇌 피질 부피가 작았다. 그러나 표면적은 전체 네트워크를 걸쳐 집단 차이가 관찰되지 않았으며, 피질 두께는 디폴트 모드 네트워크를 구성하는 영역을 제외한 모든 네트워크에서 집단 간 차이를 보였고 알코올 집단이 유의하게 얇았다. 피질 두께의 집단 차이는 배쪽 주의력 네트워크에서 가장 뚜렷하였고 등쪽 네트워크, 체성 운동, 시각 네트워크 순이었다. 각각의 네트워크 기능을 고려할 때, 문제 음주에서 회복되는 과정에서 관찰되는 인지 및 정서 변화, 갈망과 재발에 관여하는 생물학적 근거를 제시하였다.

중심 단어: 알코올 의존 · 휴지기 네트워크 · 피질 두께 · 프리서퍼 · 자기공명영상

Acknowledgments

이 논문은 2015학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비지원에 의하여 연구되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Alcohol-induced changes in the brain as assessed by MRI and CT. *Eur Radiol* 2010;20:1492-1501.
- 2) Moonat S, Starkman BG, Sakharkar A, Pandey SC. Neuroscience of alcoholism: molecular and cellular mechanisms. *Cell Mol Life*

- Sci 2010;67:73-88.
- 3) Beck A, Wüstenberg T, Genauck A, Wrase J, Schlagenhauf F, Smolka MN, et al. Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:842-852.
- 4) Fein G. Psychiatric comorbidity in alcohol dependence. *Neuropsychol Rev* 2015;25:456-475.
- 5) Diamond I, Messing RO. Neurologic effects of alcoholism. *West J Med* 1994;161:279-287.
- 6) Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67:584-587.
- 7) Rogers BP, Morgan VL, Newton AT, Gore JC. Assessing functional connectivity in the human brain by fMRI. *Magn Reson Imaging* 2007;25:1347-1357.
- 8) Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106:1125-1165.
- 9) Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:878-888.
- 10) Lan MJ, Chhetry BT, Oquendo MA, Sublette ME, Sullivan G, Mann JJ, et al. Cortical thickness differences between bipolar depression and major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2014;16:378-388.
- 11) Durazzo TC, Tosun D, Buckley S, Gazdzinski S, Mon A, Fryer SL, et al. Cortical thickness, surface area, and volume of the brain reward system in alcohol dependence: relationships to relapse and extended abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1187-1200.
- 12) Fortier CB, Leritz EC, Salat DH, Venne JR, Maksimovskiy AL, Williams V, et al. Reduced cortical thickness in abstinent alcoholics and association with alcoholic behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:2193-2201.
- 13) Jacobus J, Squeglia LM, Meruelo AD, Castro N, Brumback T, Giedd JN, et al. Cortical thickness in adolescent marijuana and alcohol users: a three-year prospective study from adolescence to young adulthood. *Dev Cogn Neurosci* 2015;16:101-109.
- 14) Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, Almasy L, Zilles K, Fox PT, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *Neuroimage* 2010;53:1135-1146.
- 15) Vuoksimaa E, Panizzon MS, Chen CH, Fiecas M, Eyer LT, Fennema-Notestine C, et al. The genetic association between neocortical volume and general cognitive ability is driven by global surface area rather than thickness. *Cereb Cortex* 2015;25:2127-2137.
- 16) Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, Fjell AM. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex* 2013;23:2521-2530.
- 17) Gerrits NJ, van Loenhoud AC, van den Berg SF, Berendse HW, Foncke EM, Klein M, et al. Cortical thickness, surface area and subcortical volume differentially contribute to cognitive heterogeneity in Parkinson's disease. *PLoS One* 2016;11:e0148852.
- 18) Im S, Lee SG, Lee J, Kim S, Shin CJ, Son JW, et al. Surface-based parameters of brain imaging in male patients with alcohol use disorder. *Psychiatry Investig* 2016;13:511-517.
- 19) Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968-980.
- 20) Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050-11055.
- 21) Lee J, Im SJ, Lee SG, Stadlin A, Son JW, Shin CJ, et al. Volume of

- hippocampal subfields in patients with alcohol dependence. *Psychiatry Res* 2016;258:16-22.
- 22) **Kim S, Im S, Lee J, Lee SG.** Disrupted control network connectivity in abstinent patients with alcohol dependence. *Psychiatry Investig* [cited 2016 Nov 30]. Available from URL: <http://www.psychiatryinvestigation.org/html/inpress.asp>.
- 23) **Rakic P.** Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988;241:170-176.
- 24) **Kühn S, Witt C, Banaschewski T, Barbot A, Barker GJ, Büchel C, et al.** From mother to child: orbitofrontal cortex gyrification and changes of drinking behaviour during adolescence. *Addict Biol* 2016;21:700-708.
- 25) **Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN.** The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1316:29-52.
- 26) **Andrews-Hanna JR.** The brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist* 2012;18:251-270.
- 27) **Camchong J, Stenger VA, Fein G.** Resting-state synchrony in short-term versus long-term abstinent alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37:794-803.