

청소년기 자살에 대한 뇌영상 연구

이수지¹ · 김신혜^{1,2} · 윤수정^{1,2}

이화여자대학교 ¹뇌융합과학연구원, ²뇌·인지과학과

A Review on Brain Imaging Studies of Suicide in Youth

Suji Lee, PhD,¹ Shinhye Kim, BS,^{1,2} Sujung Yoon, MD^{1,2}

¹Ewha Brain Institute and ²Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Suicide is a leading cause of death worldwide, especially among adolescents and young adults. Considering this fact, it is imperative that we understand the neural mechanisms underlying suicidal thoughts and behaviors in youth from a neurodevelopmental perspective. In this review, we focused on the magnetic resonance imaging studies that examined the neural correlates of suicidal ideations (SI) or attempts (SA) in youth. We reviewed twenty-three cross-sectional studies reporting the structural and functional alterations in association with SI or SA among adolescents and young adults with various mental disorders. The previous literature suggests that the dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, and ventral frontolimbic circuit, may play an important role in the pathophysiology of suicidal behavior in youth through altered top-down control over emotion and impulsivity. Future studies with a longitudinal design and using multimodal imaging techniques may be of help to identify novel therapeutic targets specific for youth with suicidal thoughts and behaviors.

Keywords Youth; Suicide; Suicidal behaviors; Brain mechanisms; Magnetic resonance imaging.

Received: September 6, 2021 / **Revised:** September 23, 2021 / **Accepted:** September 28, 2021

Address for correspondence: Sujung Yoon, MD, PhD

Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-2478, **Fax:** +82-2-3277-6562, **E-mail:** sujungjyoon@ewha.ac.kr

서 론

자살은 전 세계적으로 주요한 사망원인 중 하나이다. 매년 70만 명 이상이 자살로 사망하는데, 특히 만 15세에서 29세 사이 인구에서는 자살이 두 번째 사망원인으로 기록될 만큼 청소년 및 젊은 성인들의 자살문제는 전 세계적인 보건문제로 급부상하고 있다.¹⁾ 국내에서도 10대와 20대 자살률은 2017년 이후 꾸준히 증가하는 추세로, 2019년의 경우 자살이 9세에서 24세 사이 인구의 가장 큰 사망원인으로 집계되었다.²⁾ 자살생각과 행동(suicidal thoughts and behaviors)의 과정은 자살생각(suicidal ideation, SI)-자살계획(suicidal planning)-자살시도(suicidal attempt, SA)-자살(suicide completion)로

진행되며, 자살생각의 발생은 외부 스트레스로 인한 인지부조화와 충동성의 증가 및 기저 정신신경계 질환 등의 다양한 요인들이 관여한다고 알려져 있다.³⁾ 특히, 청소년 및 젊은 성인의 뇌는 전전두피질계(prefrontal cortical system)가 발달 단계를 겪고 있어 외부 스트레스 요인의 효율적인 처리에 대한 취약성을 가지며 이로 인해 청소년 및 젊은 성인들은 위험 감수행동(risk-taking behavior)과 충동적인 행동(impulsive behavior)을 취할 가능성이 높다.³⁾ 이러한 뇌 발달 과정의 특성으로 인해 청소년 및 젊은 성인은 다른 연령대에 비해 자살에 더 취약한 특성을 가진다.

또한, 청소년 및 젊은 성인에서 자살생각 발생 비율은 성인에 비해 3배 가까이 높을 뿐 아니라²⁾ 자살생각-자살계획-자살시도-자살로 진행되는 통상의 자살생각과 행동 과정과는 다르게 자살생각을 가지는 청소년의 3분의 1은 자살계획을 거쳐 자살시도까지 이르는 데 1년 미만의 시간이 소요될 정도

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

로 청소년기의 자살은 역동적이고 충동적인 특성을 보인다고 한다.⁴⁾ 이러한 특성들은 청소년기 자살에 대해 다른 연령대와 구분되는 접근과 이해가 필요함을 시사한다.

최근 사후 뇌조직(postmortem brain) 연구에서 자살로 사망한 주요우울장애 환자에서, 대조군에 비해 배측 전전두피질(dorsal prefrontal cortex, dorsal PFC) 및 복측 전전두피질(ventral prefrontal cortex, ventral PFC)과 해마(hippocampus)의 신경밀도가 감소되어 있는 등^{5,6)} 자살행동과 관련된 뇌 영역의 이상소견이 보고되면서, 자살생각, 자살계획, 자살 시도 등 일련의 자살 과정에 대하여, 뇌자기공명영상(brain magnetic resonance image, brain MRI) 방법론을 적용한 연구가 꾸준히 증가하는 추세이다.⁷⁾ 이렇게 축적된 뇌자기공명영상 연구 결과들을 통해 의미 있는 자살의 병리기전을 설명할 수 있는 뇌기전에 대한 여러 가설들이 도출되었으나,⁷⁻⁹⁾ 아직 청소년 및 젊은 성인의 자살의 신경생물학적 병리기전 및 원인적 인자에 초점을 맞추어 논의한 연구는 부족한 실정이다.

본고에서는 청소년 및 젊은 성인의 자살에서 뇌자기공명영상 방법론을 적용한 연구들의 고찰을 통해, 청소년기 자살의 특성 및 이를 설명할 수 있는 신경생물학적 병리기전에 관여하는 뇌 영역(neural correlates)을 정리하고 기존의 연구가 가진 한계 및 향후 연구방향에 대해 논의해보고자 한다.

방 법

문헌 검색은 미국국립보건원 산하 미국국립의학도서관에서 운영하는 문헌 데이터베이스 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 이용하였다. 검색어는 “suicide”, “suicidal”, “suicidal attempt”, “suicidal ideation”, “suicidal behavior”, “suicidal thoughts and behaviors”, “suicidality”와 “magnetic resonance imaging”, “MRI”, “brain”, “adolescent”, “young adult”를 조합하였고, 영문 문헌으로 한정하여 검색하였다. 상기 검색어에 대하여 중복되는 논문을 제외하고 총 63편의 논문이 검색되었다. 이 중 1) 원저논문이 아니거나, 2) 뇌자기공명영상 방법론을 사용하지 않았거나, 3) 청소년(만 12세에서 19세 사이) 혹은 젊은 성인(만 20세에서 25세 사이)을 대상으로 하지 않았거나, 4) 자살생각과 행동과 관련한 평가지표를 제시하지 않은 논문 등은 제외하였으며, 최종 23편이 본고에 포함되었다. 각 단계별 제외 사유와 제외된 논문의 편수는 그림 1에 제시하였다.

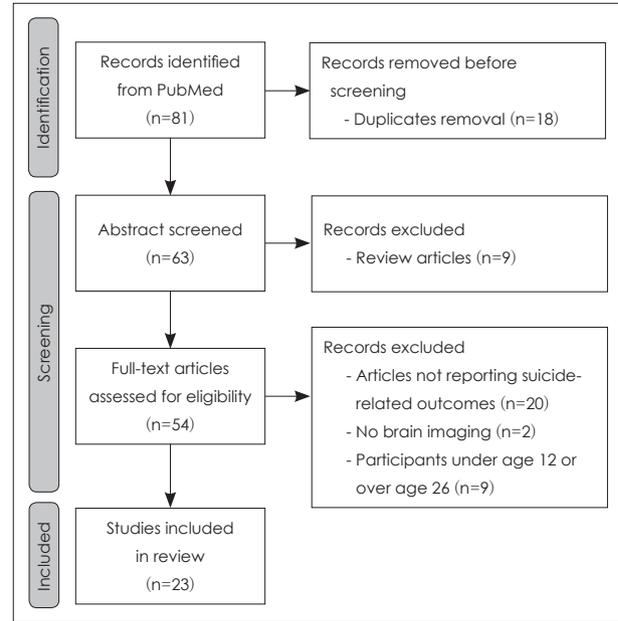


Fig. 1. Flow diagram depicting database and the steps performed for this review.

결 과

문헌 고찰 결과

최종적으로 2004년에서 2021년 사이에 출판된 23편의 영문논문이 고찰 대상으로 포함되었으며, 이 중 최근 5년 내에 발표된 연구는 15편으로 전체 연구 중 절반 이상의 연구가 최근 5년 사이에 수행되었다. 총 23편의 연구 중 구조적 뇌자기공명영상(structural MRI) 연구가 10편, 과제기반 기능적 뇌자기공명영상(task-based fMRI) 연구가 6편, 휴지기 기능적 뇌자기공명영상(rest-state fMRI) 연구가 5편, 다중모드 뇌자기공명영상 연구는 2편이었으며, 모두 단면연구(cross-sectional study)로 진행되었다. 대상자 연령은 만 12세에서 25세 사이 범위 안에 속하였으며, 본고에서는 대상자를 만 12세에서 19세 사이의 대상자를 청소년으로 지칭하고, 만 20세에서 25세 사이의 대상자를 젊은 성인으로 지칭하였다. 또한, 청소년 및 젊은 성인을 청소년기로 지칭하여 향후 내용을 기술하였다.

본고에서 고찰한 연구의 대부분은 연구대상자가 주요우울장애(major depressive disorder), 양극성장애(bipolar disorder), 우울장애(depressive disorder), 기분부전장애(dysthymia) 등에 이환되어 있었으며, 이는 다양한 스펙트럼의 정서장애가 청소년기 자살과 매우 밀접한 관련이 있다고 보고한 선행연구와도 맥락을 같이한다.¹⁰⁾ 이외 외상후 스트레스 장애(posttraumatic stress disorder), 뇌전증(epilepsy)을 동반한 연구대상자를 대상으로 진행한 연구들이 있었으며, Cao 등,¹¹⁾

Just 등,¹²⁾ Miller 등¹³⁾의 연구에서는 정신신경계 질환을 진단 받지 않은 청소년을 대상으로 연구하였다. 각 연구에서 대상으로 한 질환은 표 1-4에 정리하였다.

자살시도는 자살행동으로 이어지는 강력한 예측인자(predictor)인 만큼,¹⁴⁾ 대부분의 연구에서 자살생각 혹은 자살시도 경험이 있는 청소년을 대상으로 하여 자살생각 혹은 자살시도 경험이 없는 대조군과의 차이를 통해 청소년기 자살과 연관된 뇌 영역을 분석하였다. 이외 Just 등¹²⁾과 Hong 등¹⁵⁾은 기계학습(machine learning)을 적용한 연구를 통해 뇌 영역의 구조 및 기능 차이를 기반으로 자살생각 혹은 자살시도 경험이 있는 대상군을 예측하는 모델을 보고하였다.

본고에서는 각 연구의 대상군을 자살생각 혹은 자살시도 경험이 있는 특정 질환군(SI 혹은 SA)과 자살생각 혹은 자살시도 경험이 없는 특정 질환대조군(diagnostic control) 및 특정 질환을 진단받지 않고 자살생각 혹은 자살시도 경험이 없는 정상대조군(health control)으로 분류하여 각 군의 뇌 영역의 특성을 고찰하는 방식을 취하였다.

청소년기 자살의 뇌자기공명영상 연구

청소년 및 젊은 성인이 속하는 청소년기의 자살에 관한 뇌 자기공명영상 연구는 비록 대부분의 연구에서 자살생각 혹은 자살시도 경험이 있는 특정 질환군의 표본이 40명 이하로 표본의 수가 크지 않고 대상군의 정신신경계 질환 등의 임상적 특징이나 뇌자기공명영상 획득과 분석방법에 차이가 있지만, 자살생각 혹은 자살시도와 관련될 수 있는 다양한 뇌 영역 및 신경회로를 보고하였다. 이러한 뇌 영역 및 신경회로 중 일부는 정서처리(self-referencing processing) 및 조절(emotional processing and regulation)과 충동조절(impulse regulation)에 밀접하게 연관된 영역으로, 여기에는 복측 전전두 피질(ventral PFC)의 안와전두피질(orbitofrontal cortex, OFC), 입외측 전전두피질(rostromedial PFC, RLPFC), 입내측 전전두피질(rostromedial PFC, RMPFC)과 배측 전전두 피질(dorsal PFC)에 속하는 배외측 전전두피질(dorsal lateral PFC, DLPFC)과 전측 대상피질(anterior cingulate cortex, ACC) 및 해마(hippocampus), 편도체(amygdala), 시상(thalamus), 선조체(striatum)가 속한다. 본고에서는 청소년기 자살에서 구조적, 기능적, 다중모드 뇌자기공명영상 방법론을 적용한 각각의 결과를 논의하고자 한다.

구조적 뇌자기공명영상 연구

청소년기 자살에서 구조적 뇌자기공명영상(structural MRI) 연구들은 T1-강조영상(T1-weighted image)과 확산텐서영상(diffusion tensor image)이 활용되었다. T1-강조영상을 분석

한 대부분의 연구에서는 자동구획방법(automatic segmentation)을 활용하였는데, 표면기반정합(surface-based registration)을 바탕으로 하는 분석도구인 FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)를 통해 피질두께(cortical thickness), 표면적(surface area), 회백질 부피(gray matter volume)를 정량화하거나, FreeSurfer의 부피기반스트림(volume-based stream)을 활용하여 피질하구조물의 부피(subcortical volume)를 정량화하였다. 또한, 복셀기반형태분석(voxel-based morphometry) 바탕의 분석도구인 SPM (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)을 사용하여 회백질 부피, 백질 부피(white matter volume)를 정량화하였다. 또한, 일부 연구에서는 수동구획법(manual segmentation)으로 분석하고자 하는 관심 뇌 영역의 부피를 측정하였다. 확산텐서영상을 활용한 연구에서는 백질 내 물분자가 특정한 방향으로 확산되는 특성을 활용한 지표인 분할비등방도(fractional anisotropy, FA)로 백질의 구조적 이상을 평가하였다. 청소년기 구조적 뇌자기공명영상 연구에서는 자살생각과 관련된 연구 4편, 자살시도와 관련된 연구 6편이 수행되었다.

먼저 자살생각과 관련된 연구로, Ho 등¹⁶⁾이 수행한 연구는 자살생각이 있는 주요우울장애 혹은 기타 정서장애 환자군을 대상으로 자가보고형 자살생각 횟수와 죽음-암묵적 연합 검사(death-version of the Implicit Association Test, D-IAT)를 평가하고, 각 점수와 선조체(striatum) 부피 간의 상관관계를 조사하였다. 그 결과, D-IAT 점수가 증가할수록, 즉 자살생각이 심할수록 각각 조가비핵(putamen)과 좌측 미상핵(caudate)의 부피가 감소하는 양상을 보고하였고, 반면 자가보고형 자살생각 횟수와 선조체 부피 간의 유의미한 상관관계는 확인되지 않았다. Ho 등¹⁷⁾이 수행한 또 다른 연구에서는, 자살생각이 있는 주요우울장애 혹은 기분부전장애 환자군을 대상으로 D-IAT 점수와 선조체 부피 간의 상관관계를 조사하였다. 이 연구에서도 Ho 등¹⁶⁾의 연구와 비슷하게, D-IAT 점수가 증가할수록 우측 측좌핵(nucleus accumbens)과 양측 미상핵(caudate)의 부피가 감소하는 양상을 보고하였다. 비록 두 연구에서는 대조군과의 비교 결과를 제시하고 있지 않지만, 선조체 부피가 자살생각의 횟수와 같은 명시적인 측정방법보다는 D-IAT와 같은 자살생각의 심각성을 암묵적으로 측정하는 척도와 연관성을 가짐을 시사한다. Thomas와 De Bellis¹⁸⁾는 자살생각이 있는 외상후 스트레스 장애 청소년 환자군에서 자살생각이 없는 환자군에 비해 뇌하수체(pituitary gland) 부피가 증가되어 있음을 확인하였다. Thomas와 De Bellis¹⁸⁾는 이러한 결과에 대해 뇌하수체 부피 증가가 변연계-시상하부-뇌하수체-부신축(limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis)의 조절이상(dysregulation)과 코르

Table 1. Findings from structural MRI studies

Study	Country	Mental disorder	SA group/ SI group	Groups w/o SA and/or SI	Female*	Age	Neuroimaging analysis	Main findings†
Suicidal attempt studies								
Goodman et al. ²⁴⁾	USA	BPD	13 SA/-	13 HC	20 (77)	SA: 15.8 ± 1.1, HC: 16.2 ± 0.8	OFC, ACC, DMPFC, DLPFC volumes (manual segmentation)	Number of SA was negatively correlated with ACC volume (combined WMV and GMV), and positively with PCC WMV
Pan et al. ²²⁾	USA	MDD	28 SA/-	31 DC, 41 HC	ND	SA: 16.0 ± 1.27, DC: 16.06 ± 1.47, HC: 14.48 ± 1.84	WB GMV, WMV, cortical thickness (FreeSurfer)	SA vs. HC: ↓ GMV of right superior temporal gyrus (BA22)
Fradkin et al. ²³⁾	USA	MDD	29 SA/-	29 HC	46 (79)	SA: 17.6 ± 1.82, HC: 16.9 ± 1.72	WB cortical thickness, surface area (FreeSurfer)	In SA: motor impulsivity was negatively correlated with RMPFC/RLPFC thickness; non-planning impulsivity was positively correlated with paracentral lobule thickness In HC: motor impulsivity was positively correlated with RMPFC/RLPFC thickness
Gifuni et al. ²⁵⁾	Canada	DD	28 SA/-	34 DC, 30 HC	73 (79)	SA: 16.2 ± 1.0, DC: 16.1 ± 1.5, HC: 15.4 ± 1.3	WB surface area, cortical thickness, volume (FreeSurfer)	SA vs. DC: no significant differences SA vs. HC: ↓ surface area in bilateral medial OFC, right lateral OFC, bilateral rostral middle frontal, left pars triangularis, right superior frontal, right precentral, left insula, bilateral middle temporal, bilateral superior temporal, right fusiform, bilateral precuneus, right supramarginal; ↓ volume of left amygdala, right thalamus, right nucleus accumbens; no significant in cortical thickness
Hong et al. ¹⁵⁾	China	MDD	41 SA/25 SI	-	46 (70)	SA: 19.54 ± 2.86, SI: 18.38 ± 3.94	Machine learning, WB surface area, cortical thickness, volume (FreeSurfer)	SA differentiated from SI with accuracy of 79%, sensitivity of 73%, specificity of 84% 10 top-ranked classifiers for SA: right lateral OFC thickness, left caudal ACC thickness, left fusiform thickness, left temporal pole volume, right rostral ACC volume, left lateral OFC thickness, left PCC thickness, right pars orbitalis thickness, right PCC thickness, left medial OFC thickness
Zhang et al. ²⁰⁾	China	MDD	40 SA/-	27 DC, 37 HC	69 (66)	SA: 19.60 ± 2.87, DC: 18.52 ± 3.11, HC: 20.03 ± 2.08	Hippocampal subfield volume (FreeSurfer)	SA vs. DC: ↑ bilateral hippocampal fissure volume

Table 1. Findings from structural MRI studies (continued)

Study	Country	Mental disorder	SA group/ SI group	Groups w/o SA and/or SI	Female*	Age	Neuroimaging analysis	Main findings†
Suicidal ideation studies								
Thomas et al. ¹⁸⁾	USA	PTSD + childhood maltreatment	17 SA/47 SI	14 DC, 121 HC	89 (49)	SI + DC: 11.74 ± 2.6, HC: 11.74 ± 2.5	Pituitary volume (manual segmentation)	SI (with SA) vs DC: ↑ pituitary volume
Caplan et al. ¹⁹⁾	USA	Epilepsy	11 SI/-	40 DC	28 (55)	SI: 11.04 ± 2.06, DC: 9.43 ± 2.07	Inferior frontal gyrus, OFC, DLPFC, temporal lobe volumes (manual segmentation)	SI vs. DC: ↓ WMV of right orbital frontal gyrus; ↑ GMV of left temporal lobe
Ho et al. ¹⁶⁾	USA	MDD, PTSD, GAD, OCD, Conduct, ODD, ANX, Phobia	152 SI/-	-	-	11.41 ± 1.01	Caudate, putamen, and nucleus accumbens GMVs (FreeSurfer)	In SI: D-IAT scores were negatively correlated with left caudate and bilateral putamen GMVs
Ho et al. ¹⁷⁾	USA	MDD, Dysthymia	53 SI/-	-	-	16.25 ± 1.32	Caudate, putamen, nucleus accumbens GMVs (FreeSurfer)	In SI: D-IAT scores were negatively correlated with left bilateral caudate and right nucleus accumbens GMVs

Data are presented as n, n (%), or mean ± standard deviation. *percentages are rounded to the nearest whole number; †results are reported for SA or SI in comparison with diagnostic controls or healthy controls or combined with diagnostic and healthy controls. MRI, magnetic resonance imaging; SA, suicidal ideation; SI, suicidal ideation; w/o, without; BPD, borderline personality disorder; HC, healthy controls; OFC, orbital frontal cortex; ACC, anterior cingulate cortex; DMPPFC, dorsomedial prefrontal cortex; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; WMV, white matter volume; PCC, posterior cingulate cortex; MDD, major depressive disorder; DC, diagnostic controls; ND, not detailed; WB, whole brain; BA, Brodman's Area; RMPFC, rostromedial prefrontal cortex; RLPFC, rostralateral prefrontal cortex; DD, depressive disorder; PTSD, posttraumatic stress disorder; GAD, generalized anxiety disorder; OCD, obsessive compulsive disorder; ODD, oppositional defiant disorder; ANX, anxiety disorder; D-IAT, death-version of the Implicit Association Test

티솔(cortisol) 분비 이상을 야기하여 청소년 대상군에서 자살 생각을 증가하게 하였을 수 있다고 설명하였다. Caplan 등¹⁹⁾은 자살생각이 있는 뇌전증 청소년 환자군에서 자살생각이 없는 환자군에 비해 안와전두피질(OFC)의 백질 부피가 감소되어 있음을 보고하였다.

자살시도와 관련된 연구로, Zhang 등²⁰⁾은 해마(hippocampus) 세부영역 분석을 통하여 자살시도 경험이 있는 주요우울장애 청소년 및 젊은 성인 환자군에서 자살시도 경험이 없는 환자군에 비해 해마 세부영역의 한 부위인 양쪽 해마구(bilateral hippocampal fissure)의 부피가 증가되어 있음을 보고하였다. 이는 Johnston 등²¹⁾이 진행한 뇌자기공명영상 연구에서 자살시도 경험이 있는 청소년 및 젊은 성인 양극성장애 환자군이 자살시도 경험이 없는 환자군에 비해 전체 해마(whole hippocampus)의 부피가 감소된 것을 보고하였던 결과와 상반된다. 이는 향후 청소년기 자살에 있어 해마의 역할을 확인하기 위해서는 전체 해마의 구조적 이상뿐 아니라 해마의 각 세부 영역별 이상을 평가하는 것이 필요함을 시사한다. Pan 등²²⁾은 자살시도 경험이 있는 주요우울장애 청소년 환자에서 정상대조군에 비해 측두엽(temporal lobe)에 해당하는 상측 두이랑(superior temporal gyrus)의 감소된 회백질 부피를 확인하였다. Fradkin 등²³⁾은 자살시도 경험이 있는 주요우울장애 청소년 환자에서 바렛충동성검사(Barratt impulsivity scale)를 활용하여 충동성을 평가하였다. 그 결과, 자살시도 경험이 있는 주요우울장애 청소년 환자군에서 정상대조군에 비해 높은 정도의 운동충동성(motor impulsivity)을 보였으며 또한 운동충동성 정도가 높을수록 입외측 전전두피질(RLPFC)과 입내측 전전두피질(RMPFC)의 피질 두께가 감소하는 양상을 보였다. 이러한 결과는 자살시도 경험이 없는 주요우울장애 청소년 환자와의 비교가 아닌 정상 청소년과의 비교임을 고려하여 향후 자살시도 경험이 없는 질환군을 포함한 연구를 통해 추가적인 결과 검증이 필요할 것이다. Goodman 등²⁴⁾은 자살시도 경험이 있는 경계성 인격장애 청소년 환자를 대상으로 복측 전전두피질(ventral PFC), 배측 전전두피질(dorsal PFC), 전측 대상피질(ACC)의 부피를 확인하였다. 그 결과 자살시도 횟수가 많을수록 전측 대상피질(ACC)의 회백질과 백질 부피가 감소되어 있는 반면에, 자살시도 횟수가 많을수록 후측 대상피질(posterior cingulate cortex, PCC) 영역의 백질 부피가 증가하는 양상을 보였다. Hong 등¹⁵⁾은 기계학습을 적용하여 자살생각을 가진 것으로 보고한 주요우울장애 청소년 환자 중 최근 6개월 이내 자살시도 경험이 있는 환자군과 자살시도 경험이 없는 환자군을 구분하는 뇌 영역을 평가하였다. 그 결과 우측 외측 안와피질(lateral OFC)의 두께가 자살시도와 가장 관련이 높은 영역으로 보고하였다(표 1).

Table 2. Findings from task-based functional MRI studies

Study	Country	Mental disorder	SA group/ SI group	Groups w/o SA and/or SI	Female*	Age	Neuroimaging analysis	Main findings†
Suicidal attempt studies								
Pan et al. ²⁹⁾	USA	MDD	15 SA/-	15 DC, 14 HC	25 (57)	SA: 16.20 ± 0.78 DC: 15.87 ± 1.55 HC: 15.21 ± 1.42	Go/No-go response inhibition and motor control task, WB activity	SA vs. DC: ↓ activity in right ACC (BA32) to Go/No-go response inhibition blocks (no evidence for abnormal response inhibition in SA)
Pan et al. ³⁰⁾	USA	MDD	15 SA/-	14 DC, 13 HC	23 (55)	SA: 16.20 ± 0.78 DC: 15.79 ± 1.58 HC: 15.15 ± 1.46	Iowa Gambling Test, WB activity	SA vs. DC: ↓ activity in right thalamus during high-risk decisions SA vs. HC: ↑ activity in left caudate during low-risk decisions (no evidences for abnormal circuitry during decisions in SA)
Pan et al. ²⁷⁾	USA	MDD	14 SA/-	15 DC, 15 HC	25 (57)	SA: 16.21 ± 0.80 DC: 15.87 ± 1.55 HC: 15.27 ± 1.39	Viewing of angry, happy and neutral faces, WB activity and right ACC seed-based FC	SA vs. DC: ↑ activity in right ACC (BA32), bilateral primary sensory cortex (BA4), left DLPFC (BA9), right middle temporal gyrus (BA21); ↓ activity in right insula (BA13); ↓ FC between ACC and bilateral insula in response to angry faces
Quevedo et al. ²⁸⁾	USA	DD	43 HS/-	39 LS, 37 HC	72 (61)	HS: 14.97 ± 1.59 LS: 14.88 ± 1.77 HC: 14.48 ± 1.54	ESOM-Q, WB activity	HS vs. LS: ↓ activity in hippocampus, medial PFC, amygdala during happy self faces versus happy other faces; When controlling for depression severity, ↓ rostral ACC, PCC, precuneus, medial PFC activity during self faces versus other faces
Suicidal ideation studies								
Just et al. ¹²⁾	USA	No DX	17 SI (9 past SA)	17 HC	26 (76)	SI: 22.88 ± 3.57 HC: 22.06 ± 2.84	Viewing of 30 death-, suicide-related concepts, WB activity	SI vs. HC: SI differentiated from HC with 91% accuracy, using the following regions: left VMPFC, left DMPFC extending to dorsal ACC, right middle temporal gyrus, left inferior parietal cortex, and left IFG SI + SA vs. SI - SA: SI + SA differentiated from SI - SA with 94% accuracy, using the following regions: left VMPFC, left DMPFC extending to dorsal ACC, right middle temporal gyrus
Miller et al. ¹³⁾	USA	No DX	14 SI/-	32 HC	29 (63)	16.95 ± 1.54	Emotion regulation task, WB activity	SI vs. HC: ↓ activity in DLPFC (BA9), temporoparietal junction (BA39), cerebellum, thalamus and ↑ activity in temporal pole (BA38) during passive viewing of negative pictures; ↑ activity in DLPFC (BA9) during effortful regulation toward negative stimuli

Data are presented as n, n (%), or mean ± standard deviation. *percentages are rounded to the nearest whole number. †results are reported for SA or SI in comparison with diagnostic controls or healthy controls or combined with diagnostic and healthy controls. MRI, magnetic resonance imaging; SA, suicidal attempt; SI, suicidal ideation; w/o, without; MDD, major depressive disorder; DC, diagnostic controls; HC, healthy controls; WB, whole brain; ACC, anterior cingulate cortex; BA, Brodmann's Area; FC, functional connectivity; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; DD, depressive disorder; HS, high suicidality; LS, low suicidality; ESOM-Q, Emotional Self-Other Morph-Query; PFC, prefrontal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; DX, diagnosis; VMPFC, ventromedial prefrontal cortex; DMPFC, dorsomedial prefrontal cortex; IFG, inferior frontal gyrus

Table 3. Findings from resting-state functional MRI studies

Study	Country	Mental disorder	SA group/ SI group	Groups w/o SA and/or SI	Female*	Age	Neuroimaging analysis	Main findings†
Suicidal attempt studies								
Cao et al. ¹¹⁾	China	No DX	19 SA/ - SI	20 HC	22 (56)	SA: 19.84 ± 1.61 HC: 20.30 ± 1.72	WB ReHo	SA vs HC: ↓ ReHo in left fusiform gyrus (BA30), left hippocampus (BA35), left inferior OFC (BA47), right angular gyrus (BA7), bilateral cerebellum, bilateral parahippocampal gyri (BA30/37), bilateral middle frontal gyri (BA46), ↑ ReHo in right inferior parietal lobe (BA40), left precuneus (BA7), right medial OFC (BA11)
Zhang et al. ³⁶⁾	China	DD	35 SA/ - SI	18 DC, 47 HC	66 (66)	SA: 20.63 ± 3.65 DC: 21.26 ± 3.02 HC: 20.48 ± 1.86	ICA of DMN	SA vs DC: ↓ FC in right precuneus (BA23), ↑ FC in left lingual gyrus and left cerebellum (BA18)
Suicidal ideation studies								
Cullen et al. ³⁵⁾	USA	MDD	ND	41 DC, 29 HC	54 (77)	DC: 15.7 ± 2 HC: 16.0 ± 2	Amygdala seed-based FC	No significant correlation between amygdala FC and SI
Ordaz et al. ³⁰⁾	USA	MDD	40 SI (13 past SA)	-	30 (75)	16.15 ± 1.12	ICA of DMN, ECN, SN	Lifetime severity of SI was negatively correlated with network coherence of left ECN, anterior DMN and SN; left ECN associated with past SA at a trend-level with a medium effect size
Chin Fatt et al. ³⁴⁾	USA	MDD + BD	73 SI (13 past SA)	-	53 (73)	19.6 ± 4.01	Seed-based FC, 121 cortical and subcortical ROI resulting in 7260 FC pairs	SI was positively correlated with connectivity of DMN with striatum; SI was negatively correlated with connectivity of limbic network with hippocampus, DMN, dorsal attention network, and ECN

Data are presented as n, n (%), or mean ± standard deviation. *percentages are rounded to the nearest whole number; †results are reported for SA or SI in comparison with diagnostic controls or healthy controls or combined with diagnostic and healthy controls. MRI, magnetic resonance imaging; SA, suicidal ideation; SI, suicidal ideation; w/o, without; DX, diagnosis; HC, healthy controls; WB, whole brain; ReHo, regional homogeneity; BA, Brodmann's Area; OFC, orbitofrontal cortex; DD, depressive disorder; DC, diagnostic controls; ICA, independent component analysis; DMN, default mode network; FC, functional connectivity; MDD, major depressive disorder; ND, not detailed; ECN, executive control network; SN, salience network; BD, bipolar disorder; ROI, region of interest

Table 4. Findings from multimodal MRI studies

Study	Country	Mental disorder	SA group/ SI group	Groups w/o SA and/or SI	Female*	Age	Neuroimaging analysis	Main findings†
Suicidal attempt studies								
Cao et al. ⁽³⁹⁾	China	DD	35 SA/-	18 DC, 47 HC	66 (66)	SA: 20.63 ± 3.65 DC: 21.39 ± 3.05 HC: 20.53 ± 1.84	WB, VBM, GMV, and WMV (SPM) WB fractional zALFF	SA vs. DC + HC: ↑ zALFF in right superior temporal gyrus, left middle temporal gyrus, left middle occipital gyrus SA vs. DC: ↑ zALFF in left angular gyrus; ↓ zALFF in left superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus In SA: negative correlation between impulsivity and zALFF in left superior frontal gyrus, left middle frontal gyrus
Johnston et al. ⁽²¹⁾	USA	BD	26 SA/-	42 DC, 45 HC	69 (61)	SA: 20.5 ± 3.0 DC: 20.6 ± 3.2 HC: 20.8 ± 3.3	WB, VBM, GMV (SPM) WB, FA maps (SPM) Viewing of happy, neutral and fearful faces, amygdala seed-based FC	SA vs. DC: ↓ GMV in right OFC (BA11/47), right hippocampus, cerebellum; ↓ FA in uncinate fasciculus, ventral frontal and right cerebellum; ↓ FC between amygdala and left ventral PFC (BA11/47, 10) in response to happy, neutral, fearful face and right rostral PFC (BA10) in response to neutral face In SA: attempt lethality associated with ↓ FC between amygdala and left ventral PFC; SI was negatively correlated with ↓ FC between amygdala and right rostral PFC

Data are presented as n, n (%), or mean ± standard deviation. *percentages are rounded to the nearest whole number; †results are reported for SA or SI in comparison with diagnostic controls or healthy controls or combined with diagnostic and healthy controls. MRI, magnetic resonance imaging; SA, suicidal attempt; SI, suicidal ideation; w/o, without; DD, depressive disorder; DC, diagnostic controls; HC, healthy controls; WB, whole brain; VBM, voxel-based morphometry; GMV, gray matter volume; WMV, white matter volume; SPM, statistical parametric mapping; zALFF, z score amplitude of low frequency fluctuations; BD, bipolar disorder; FA, fractional anisotropy; FC, functional connectivity; OFC, orbitofrontal cortex; BA, Brodmann's Area; PFC, prefrontal cortex

앞서 제시된 결과를 통하여 확인된 자살시도에 특이적인 뇌 영역은 청소년기 자살시도를 객관적인 지표로써 예측하고 또한 치료적 접근이 가능한 타깃 영역으로 활용될 수 있다는 측면에서 의의가 있다. 대부분의 연구에서 자살시도와 관련된 특정 뇌 영역의 구조적 이상을 보고했으나, Gifuni 등²⁵⁾이 진행한 연구에서는 자살시도 경험이 있고 동반된 우울증상을 보이는 청소년과 자살시도 경험이 없지만 우울증상을 보이는 청소년의 뇌 영역 간의 유의미한 구조적 차이가 없음을 보고하였다.

확산텐서영상 결과는 다중모드 뇌자기공명영상 연구의 일환으로 수행되었으며,²¹⁾ 자살시도 경험이 있는 청소년 및 젊은 성인 양극성장애 환자군에서 자살시도 경험이 없는 환자군에 비해 구상속(uncinate fasciculus)의 백질 분할비등방도(FA)가 감소됨을 보고하였다. 앞서 제시된 결과에 대한 고찰은 다른 기능적 뇌자기공명영상에서 관찰된 변화와 함께 “다중모드 뇌자기공명영상 연구”에서 논의하고자 한다. 상기 언급한 구조적 뇌자기공명영상 연구에서 수행된 연구방법과 결과는 표 1에 정리하였다.

구조적 뇌자기공명영상의 T1-강조영상 결과를 요약하면, 자살행동을 보이는 청소년들의 경우 안와전두피질(OFC)의 부피 감소가 일관되게 보고되었다. 또한 자살시도를 경험한 청소년기는 전측 대상피질(ACC), 해마(hippocampus), 복측 전전두피질(ventral PFC), 측두이랑의 구조적 이상소견을 보이고, 특히 선조체(striatum)의 감소된 부피는 청소년기의 자살생각의 심각도와 관련되어 있음을 확인하였다. 그러나 자살시도를 경험한 청소년군에서 유의미한 뇌 내 구조적 이상을 보고하지 않는 연구결과도 있어 향후 보다 다양한 임상적 양상을 가진 청소년들 대상의 후속 연구를 통한 검증이 필요할 것이다.

과제기반 기능적 뇌자기공명영상 연구

과제기반 기능적 뇌자기공명영상(task-based fMRI)은 특정 과제를 수행하는 동안의 뇌 내 기능적 활성을 측정하는 뇌자기공명영상 기법으로, 수행하는 과제에 따라 다양한 해당 뇌 기능에 관여하는 영역의 활성도를 측정할 수 있다.²⁶⁾ 본고에서는 자살생각이 있는 청소년기를 대상으로 정서처리 및 조절(emotional processing and regulation) 과제기반 기능적 뇌자기공명영상 연구 2편, 자살시도 경험이 있는 청소년기 대상으로는 정서처리 및 조절 관련 2편, 인지통제(cognitive control) 관련 1편, 의사결정 및 보상처리(decision making and reward processing) 관련 1편의 과제기반 기능적 뇌자기공명영상 연구들에 대해 다루었다.

먼저 자살생각과 관련된 연구들로, Miller 등¹³⁾은 정신신경

계 질환을 진단받지 않은 청소년을 대상으로 자살생각이 있는 군과 자살생각이 없는 정상대조군으로 나눠 정서조절과 관련된 과제를 수행하며 뇌 내 기능적 활성의 변화를 측정하였다. 정서조절과 관련된 과제는 대상자에게 중립적(neutral), 부정적(negative), 긍정적인(positive) 감정을 유발하는 사진을 제시하고, 특히 부정적인 감정을 유발하는 사진(이하 부정적 사진)을 제시할 때는 단순히 보거나(look) 혹은 감정을 억제(decrease)하면서 보도록 하는 두 가지의 단서와 함께 제시하여 단서에 맞게 과제를 수행하도록 하였다. 그 결과, 자살생각이 있는 군에서는 정상대조군에 비하여 부정적 사진에 대한 감정 억제 과제 수행 시 배외측 전전두피질(DLPFC) 활성이 더 높아지는 것을 확인하였다. 또한, Just 등¹²⁾의 연구에서는 자살생각이 있는 청소년이 정서처리와 관련된 과제 수행 시 보인 뇌 활성 변화를 바탕으로 하여 기계학습을 수행해 91%의 정확도로 정상군에 대비하여 자살생각이 있는 군을 식별해냈으며, 이 예측모델에서 복내측 전전두피질(VMPFC)과 배외측 전전두피질(DLPFC)과 배전측 대상피질(dorsal ACC)의 활성도가 중요한 예측 역할을 하였다고 보고하였다. Just 등¹²⁾이 수행한 정서처리와 관련된 과제는 자살과 관련된 단어, 부정적인 감정을 유발하는 단어, 긍정적인 감정을 유발하는 단어를 보여주고 대상자들이 제시된 단어의 개념에 대해 생각(actively thinking)하도록 수행되었다. 상기 언급한 두 연구결과는 배외측 전전두피질(DLPFC) 활성의 변화가 청소년기 자살생각과 관련된 정서처리 및 조절에서 중요한 역할을 하고 있음을 시사한다.

자살시도와 관련된 연구들로, Pan 등²⁷⁾은 자살시도 경험이 있는 주요우울장애 청소년 환자군이 자살시도 경험이 없는 환자군에 비해 분노를 표현하는 얼굴(angry face)을 보는 동안 우측 전측 대상피질(ACC), 좌측 배외측 전전두피질(DLPFC), 일차감각피질(primary sensory cortex), 우측 중간측두이랑(right middle temporal gyrus)의 기능적 활성이 높아지는 것을 관찰하였다. 한편, Quevedo 등²⁸⁾의 연구에서는 우울증이 있는 청소년 환자군을 대상으로, 자신과 타인에 대해서 각각 중립적, 부정적, 긍정적인 감정을 불러일으키는 사진을 보여주며 사진이 자신인지 혹은 타인인지를 맞추게 하는 과제를 수행하였다. 그 결과 자살경향성이 높은 환자군에서 자살경향성이 낮은 환자군에 비하여, 자신과 관련된 감정유발 사진을 처리하는 과정에 입전측 대상피질(rostral ACC), 내측 전전두피질(medial PFC), 후측 대상피질(PCC), 설전부(pre-cuneus) 영역의 활성이 감소되어 있음이 보고되었다. 이는 자신과 관련된 정서처리(self-referencing processing)의 이상이 청소년기 자살의 또 다른 위험요인이 될 수 있음을 시사한다.

Pan 등²⁹⁾은 주요우울장애 청소년 환자에게서 인지통제와

관련된 과제인 Go/No-go Test를 수행하며 뇌 내 기능적 활성을 평가하였다. Go/No-go Test는 미리 Go/No-go의 규칙이 정해진 특정 글자에 대해 Go 혹은 No-go의 선택을 수행하며, 인지적 억제의 지표인 반응억제(response inhibition) 정도를 평가하는 과제이다. 그 결과 Go/No-go 선택의 정확성과 수행시간에서 각각 군 간 유의미한 차이는 없었으나, 선택을 하지 않아야 하는 No-go 과제를 수행할 때 자살 시도 경험이 있는 주요우울장애 청소년 환자군에게서 자살 시도 경험이 없는 환자군에 비해 전측 대상피질(ACC)의 기능적 활성이 감소되어 있음이 관찰되었다. 또한, Pan 등³⁰은 주요우울장애 청소년 환자에게서 의사결정 및 보상처리와 관련된 과제인 아이오와 도박과제(Iowa Gambling Test)를 수행하였다. 아이오와 도박과제는 이득과 손실의 규칙이 다른 네 개의 카드 더미를 제시하고 규칙을 모르는 대상자가 하나를 선택하면 그에 따른 이득과 손실의 결과를 제시하며 대상자는 이를 통해 이득과 손실의 결과를 학습하게 된다. 네 개의 카드는 즉각적으로 주는 이득은 크지만 반복 선택할수록 손실이 이득보다 더 커지는 고위험 선택(high-risk decision)과 즉각적인 이득은 적으나 반복 선택할수록 이득이 손실보다 더 커지는 저위험 선택(low-risk decision)으로 구성된다.³¹ 과제 수행 결과 자살 시도 경험이 있는 환자군이 자살 시도 경험이 없는 환자군에 비해 고위험 선택을 할 때 우측 시상(thalamus)의 활성이 감소되고, 저위험 선택을 할 때는 좌측 미상핵의 활성이 증가됨이 관찰되었다. 상기에 언급한 두 개의 연구는 청소년기 자살행동이 인지적 억제능력과 합리적인 의사결정과 관련될 수 있는 뇌 영역의 기능 이상과 연관성이 있을 수 있음을 보여준다. 상기 언급한 과제기반 기능적 뇌자기공명영상 연구에서 수행된 연구방법과 결과는 표 2에 제시하였다.

자살행동을 보이는 청소년을 대상으로 한 과제기반 기능적 뇌자기공명영상 연구 결과들을 요약하면 정서처리 및 조절 과정에서 배외측 전전두피질(VLPFC)과 전측 대상피질(ACC)의 기능적 활성의 변화가 청소년기 자살과 연관되어 있었다. 특히 자살행동을 보이는 청소년들은 자신과 관련된 정서처리 과정에서 입전측 대상피질(rostral ACC), 내측 전전두피질(medial PFC), 후측 대상피질(PCC), 설전부(precuneus)의 기능적 활성 이상을 보였으며, 이는 타인의 감정뿐 아니라 자신의 감정에 대한 인식의 이상이 청소년기 자살의 병리기전의 하나의 요인이 될 수 있음을 보여준다. 이외 연구결과에서는, 자살행동을 보이는 청소년의 경우 인지적 억제능력에 필요한 전측 대상피질(ACC)의 기능적 활성이 감소되었음을 보고하였으며 의사결정 시 시상(thalamus)의 기능적 활성 감소를 보고하였다.

휴지기 기능적 뇌자기공명영상 연구

휴지기 기능적 뇌자기공명영상(resting-state fMRI)은 과제를 수행하지 않은 휴지 상태에서 자발적으로 발생하는 뇌 내 기능적 활성도를 측정하는 방법으로, 이를 통해 해당 뇌 영역의 기능적 활성도와 여러 뇌 영역 간의 휴지기 기능적 연결성(resting-state function connectivity)을 확인할 수 있다.³² 자살생각과 관련해서는 3편의 연구가 수행되었고, 자살 시도와 관련해서는 2편의 연구가 수행되었다.

먼저 자살생각과 관련된 연구들로, Ordaz 등³³은 자살생각이 있는 주요우울장애 청소년 환자에서 독립성분분석(independent component analysis)을 활용하여 세 가지 네트워크인 집행-통제 네트워크(executive control network, ECN), 디폴트 모드 네트워크(default mode network, DMN), 현출성 네트워크(salience network)의 네트워크 내 연결성(within-network coherence)을 평가하였다. 그 결과 임상면담을 통해 평가한 자살생각의 심각도 점수가 높을수록 좌측 집행-통제 네트워크의 내 연결성 정도(intrinsic neural coherence)가 낮아지는 양상을 보고하였다. Chin Fatt 등³⁴은 121개의 피질과 피질하구조물(subcortex)을 대상으로, 각 영역 간의 휴지기 기능적 연결성을 평가하였다. 그 결과 주요우울장애와 양극성장애 청소년 및 젊은 성인에서 자가보고를 통해 평가한 자살생각의 심각도 점수가 높을수록 변연계(limbic network)와 디폴트 모드 네트워크 간의 연결성이 낮아짐을 보고하였다. 그러나 Cullen 등³⁵은 주요우울장애 청소년 환자에서 자살생각의 심각도와 편도체(amygdala) 중심 기능적 연결성 간의 유의미한 상관관계를 발견하지 못하였다.

자살 시도와 관련한 연구로, Cao 등¹¹은 자살 시도 경험이 있는 청소년 및 젊은 성인을 대상으로 국소적인 기능적 유사성을 반영하는 지표인 국소 동질성(regional homogeneity, ReHo)을 평가하였다. 그 결과 전전두피질과 변연계 및 소뇌 영역에서의 ReHo가 감소되는 패턴을 보고하였다. 이는 상기 뇌 영역에서 국소적인 기능적 연결성이 감소되어 있음을 의미한다. Zhang 등³⁶에서는 독립성분분석을 활용하여 디폴트 모드 네트워크 내 기능적 연결성을 평가하였고, 그 결과 자살 시도 경험이 있는 우울증상을 가진 청소년 및 젊은 성인에서 자살 시도 경험이 없는 청소년 및 젊은 성인에 비해 우측 설전부(precuneus)의 기능적 연결성이 감소되어 있음을 보고하였다. 상기 언급한 휴지기 기능적 뇌자기공명영상 연구에서 수행된 연구방법론은 표 3에 정리하였다.

휴지기 기능적 뇌자기공명영상 연구 결과를 요약하면, 자살행동을 보이는 청소년군에서 디폴트 모드 네트워크와 관련된 기능적 연결성이 감소되는 소견을 일관되게 보고하고 있다. 특히 디폴트 모드 네트워크와 변연계 간의 연결성 감소

는 자살생각의 심각도와 관련되어 있는 것으로 보인다. 반면, 청소년기 자살에서 편도체(amygdala) 중심의 기능적 연결성의 유의미한 이상소견을 보고하지 않는 연구결과도 있어 향후 후속 연구를 통한 검증이 필요할 것이다.

다중모드 뇌자기공명영상 연구

다중모드 뇌자기공명영상 연구 방법은 다양한 뇌자기공명영상 방법론을 적용하여 뇌 구조적, 기능적, 분자적 변화를 통합적으로 분석하는 접근으로, 단일 방법론을 적용하였을 때보다 다양한 측면의 뇌 변화를 관찰할 수 있다는 면에서 유리하다.³⁷⁾ 특히, 이러한 접근은 자살과 같은 복합적인 행동 방식을 이해하는 데 효과적이라고 알려져 있다.³⁸⁾ 본고에서는 청소년을 대상으로 현재까지 이루어진 자살행동과 관련된 뇌 영역을 분석한 2편의 다중모드 뇌자기공명영상 연구를 다루었다.

Johnston 등²¹⁾의 연구에서는 자살시도 경험이 있는 청소년 및 젊은 성인 양극성장애 환자를 대상으로 회백질과 백질의 부피를 측정하였을 뿐 아니라, 확산텐서영상을 활용하여 백질의 분할비등방도(FA)를 측정하였다. 또한 같은 대상군에서 과제기반 기능적 뇌자기공명영상을 통해 행복, 중립, 공포의 감정을 표현하는 얼굴표정을 보는 과제를 수행하며 편도체(amygdala)를 중심으로 한 기능적 활성화 및 연결성 변화를 측정하였다. 그 결과, 자살시도 경험이 없는 청소년 및 젊은 성인 환자군에 비해 자살시도 경험이 있는 환자군에서 우측 안와전두피질(OFC), 우측 해마(hippocampus), 소뇌의 회백질 부피가 감소되었음을 확인하였다. 또한 복측 전전두피질, 우측 소뇌 및 변연계로 연결되는 연합섬유(association fiber)인 구상속(uncinate fasciculus)에서의 백질 분할비등방도(FA)가 감소되었다. 기능적 연결성 측면에서는 행복, 중립, 공포의 얼굴표정을 볼 때, 자살시도 경험이 없는 환자군에 비해 자살시도 경험이 있는 환자군에서 편도체와 좌측 복측 전전두피질(ventral PFC) 간의 기능적 연결성이 감소되고, 또한 중립의 얼굴표정을 볼 때에는 편도체와 우측 입쪽 전전두피질(rostral PFC) 간의 기능적 연결성이 감소되었음을 확인하였다. 특히 편도체와 좌측 복측 전전두피질(ventral PFC) 간의 기능적 연결성이 감소할수록 자살시도의 치명도(attempt lethality)가 높아지는 양상이 세 가지 감정의 얼굴표정 모두에서 관찰되었다. 상기 결과는 청소년기 자살에서, 정서조절을 담당하는 복측 전두엽-변연계회로(ventral frontolimbic pathway)에 해당하는 뇌 영역의 회백질 및 백질의 구조적인 감소와, 기능적 연결성 감소를 동시에 확인하였다는 점에서 의의가 있다.

Cao 등³⁹⁾은 자살시도 경험이 있고 동반된 우울증상을 보이

는 청소년 및 젊은 성인을 대상으로 백질 및 회백질의 부피와 휴지상태의 뇌에서 자발적인 신경활성의 강도를 측정하는 z score amplitude of low frequency fluctuations (zALFF)⁴⁰⁾를 평가하였다. 그 결과, 회백질과 백질 부피의 군 간 차이는 유의하지 않았으나, 측두엽(temporal lobe)에서 zALFF 증가와 좌측 입외측 전전두피질(RLPFC)에 해당하는 영역의 zALFF 감소를 보고하였다. 상기 언급한 다중모드 뇌자기공명영상 연구에서 수행된 연구방법 및 결과는 표 4에 요약하였다.

상기 기술한 다중모드 뇌자기공명영상 연구의 결과들을 요약하면, 자살행동을 보이는 청소년군에서 정서조절을 담당하는 복측 전두엽-변연계회로(ventral frontolimbic pathway)의 구조적, 기능적 이상소견을 보였으며, 측두엽과 좌측 입외측 전전두피질(RLPFC)의 기능적 활성화도의 이상을 보였다. 현재까지 수행된 청소년기 자살의 다중모드 뇌자기공명영상 연구의 수가 특히 적은 만큼 향후 후속 연구를 통한 결과의 검증이 이뤄져 할 것이다.

고 찰

청소년기 자살의 뇌자기공명영상 연구의 현재와 의의

현재까지 진행된 청소년기 자살에 대한 뇌자기공명영상 연구는 다양한 정신신경계 질환을 가진 청소년 및 젊은 성인군을 대상으로 자살생각 혹은 자살시도와 관련하여 질환대조군 혹은 정상군에 비해 구조적 기능적 뇌 영역과 뇌 영역 간 연결성의 차이를 보고하였다. 구체적으로, 청소년기 자살은 안와전두피질(OFC), 전측 대상피질(ACC), 해마(hippocampus)의 부피 감소와 관련 있으며, 정서처리 및 조절에서 배외측 전전두피질(DLPFC)과 전측 대상피질(ACC) 기능적 활성화의 변화와 관련되며, 휴지기 기능적 연결성 측면에서는 디폴트 모드 네트워크의 내외 기능적 연결성의 감소와 관련된다. 종합해보면, 배외측 전전두피질(DLPFC)과 전측 대상피질(ACC)로 이어지는 하향식조절(top-down control)의 이상과 안와전두피질(OFC)을 포함한 복측 전전두피질(ventral PFC)과 해마(hippocampus), 편도체(amygdala)로 이어지는 복측 전두엽-변연계회로(ventral frontolimbic pathway)의 구조적 기능적 변화가 청소년기 자살에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 앞서 제시된 영역은 정서처리 및 조절과 충동조절에 관여하는 영역들로,⁴¹⁾ 정서적으로 불안정하고 충동적인 특성이 심해지는 청소년기의 특성이 청소년기를 자살에 더 취약하게 만들 수 있다는 점을 시사한다. 또한, 앞서 제시된 영역은 성인 대상의 자살 뇌자기공명영상 연구를 고찰한 종설연구⁷⁾에서 제시하고 있는 뇌 병리기전에도 포함되는 영역이다.

청소년기 자살은 자살생각에서 자살시도로의 이행(transi-

tion)되는 주기가 성인에 비해 짧고, 갑작스러운 자살충동이 자살시도로 이어지는 등 역동적이고 충동적인 임상적 특성을 갖는다. 이러한 청소년기 자살에서는 기존의 약물 및 인지행동 치료 등의 중재는 임상적 효과가 늦게 나타나기 때문에,⁴²⁾⁴³⁾ 자살행동을 보이는 청소년들을 위하여, 보다 빠른 치료 효과를 볼 수 있는 급성기 중재방법이 필요하다. 앞서 언급한 대로 배외측 전전두피질(DLPFC)은 청소년기 자살의 신경생물학적 병리기전에서 중요한 영역이다. 특히, 배외측 전전두피질(DLPFC)은 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)과 경두개 직류전기자극(transcranial direct current stimulation)과 같은 비침습적인 방법으로 선택적인 신경활성 조절이 가능하다는 점에서 주목해야 할 영역이다. 실제로 최근에는 주요우울장애 성인 환자를 대상으로 한 이중맹검, 무작위배정, sham-controlled 연구에서 배외측 전전두피질(DLPFC)에 연속 7일 동안 rTMS 적용 시 자살시도의 심각도가 3일째 되는 시점에 감소하는 단기적인 효과를 보고한 바 있다.⁴⁴⁾ 이는, 향후 배외측 전전두피질(DLPFC)이 청소년기 자살 환자 치료의 타겟 뇌 영역으로 활용될 수 있는 가능성을 제시해준다.

비록 청소년기 자살과 관련된 뇌자기공명영상 결과는 자살의 원인적 인자와 치료인자 측면에서 중요한 신경생물학적 단서를 제공하지만, 자살은 다양한 원인에 의해 기인될 수 있는 복합적인 현상이기 때문에 결과의 적용에 있어서 유전적, 사회적, 환경적인 요소 등과의 상호 보완적인 고려가 필요하다. 따라서, 청소년기 자살을 예방하고 치료하기 위해서는 뇌자기공명영상 결과에 얻은 신경생물학적 단서와 사회심리학적, 생물학적 등의 다양한 요인을 통합하여 청소년기 자살을 이해하려는 시도들이 계속되어야 할 것이다.

제 언

본고에서는 앞서 선행연구의 연구방법과 결과를 정리하고 시사점에 대해 논의하였다. 이에 더해, 선행연구의 시사점과 한계점을 종합하여 후속연구를 위한 몇 가지 제언을 하고자 한다.

자살의 명명체계를 정립한 Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA)⁴⁵⁾에서는 본질적으로 죽음의 의도가 없는 자해(self-injury)는 자살시도로 판단하지 않고 제외하였다.¹⁴⁾²¹⁾²⁴⁾ 이는 죽음의 의도와 관련이 없는 교란요인을 줄임으로써 자살의 뇌자기공명영상 결과의 효과 크기(effect size)를 키우는 데 기여할 것으로 예상된다. 또한 현재 선행연구 간 일관되지 않은 자살생각 및 자살시도 등의 정의를 C-CASA 등에 의해 표준화한다면, 향후 자살연구 간의 상호 해석을 통한 통합적인 이해를 가능하게 할 것이다.

현재까지 청소년기 자살의 뇌자기공명영상 연구는 모두 단면연구로 진행되었다. 지속적으로 성장하고 있는 청소년기의 뇌에서 자살에 특이적인 뇌 영역과 관련 구조적 기능적 연결성 변화를 확인하기 위해서는 종적추적 뇌자기공명영상 연구가 필요하다. 또한, 청소년기 종적추적 뇌자기공명영상 연구는 자살생각-자살계획-자살시도-자살의 각 단계에서 관여하는 뇌 기질과 뇌 영역 간 연결성의 변화를 세분화하여 평가할 수 있는 이점이 있으며, 상기와 같은 일련의 과정 없이 충동적인 자살시도를 하는 청소년기의 병리도 함께 파악할 수 있을 것으로 기대된다. 이에 더해 대부분의 선행연구에서 비교적 적은 표본임을 공통적인 한계점으로 기술하고 있어, 추후 확장된 표본에서의 검증이 필요할 것이다.

본고에서 논의한 선행연구에서 확산텐서영상을 활용한 연구는 Johnston 등²¹⁾의 연구가 있었으나, 활발히 활용되어 오지는 않았다. 그동안 확산텐서영상은 청소년기의 뇌 발달의 양상을 확인하는 연구에 많이 활용된 만큼 청소년기 자살의 연구에서 특히 유용할 수 있다. 기존의 아동과 청소년을 대상으로 한 확산텐서영상 연구에서는 나이에 따라 운동영역인 피질척수로(corticospinal)와 시상피질로(thalamocortical tract) 및 언어영역 중추인 좌측 공상속의 분할비등방도 변화가 유의한 증가를 확인하며 뇌 발달의 양상을 확인하고 있다.⁴⁶⁾ 또한 확산텐서영상을 통해 구조적인 뇌 네트워크를 추출하여, 청소년기의 지능발달과의 관련성을 탐구하는 등 다양한 청소년기 연구에서 활발히 활용되고 있다.⁴⁷⁾ 후속연구에서 확산텐서영상이 활용된다면 청소년기 자살의 구조적인 연결성의 발달 측면에서의 변화를 확인할 수 있을 것으로 기대된다.

본고는 몇 가지 한계점을 가진다. 본고에서 고찰한 대부분의 연구의 대상자는 다양한 정신신경계 질환을 동반하는데, 상기 연구 중 일부²³⁾²⁴⁾는 자살생각 혹은 자살시도 경험이 있는 특정 질환군과 특정 질환을 진단받지 않고 자살생각 혹은 자살시도 경험이 없는 정상대조군의 뇌자기공명영상 결과를 비교하였다. 이러한 두 군 간의 비교는 해당 결과가 자살에 의한 영향인지 특정 정신신경계 질환과 관련된 것인지 구분하기 어려워 결과 해석에 주의가 필요하기 때문에, 본고에서 청소년기 자살에 관련될 것으로 제안하고 있는 신경생물학적 기전에 대해서도 추가적인 검증이 필요할 것으로 생각된다. 향후 정신신경계 질환을 동반하는 대상의 연구에서는 자살생각 혹은 자살시도 경험이 없는 특정 질환군을 대조군으로 설정해야 할 것이다. 특히, 대부분의 자살행동을 보이는 대상자가 정신신경계 질환을 동반하고 있는 점을 고려할 때, 앞서 제시된 것과 같은 연구설계는 다양한 정신신경계 질환 환자에서 공통적으로 관찰되는 자살행동의 초진단적인 신경

기질(transdiagnostic neural substrates)을 발굴해 낼 수 있을 것으로 기대된다. 또한 본고에서는 연구목적에 부합하는 논문이 고찰에 다수 포함되었으나, 문헌검색에 활용한 전자 데이터베이스 검색력의 한계로 일부 논문을 누락하였을 가능성이 있는 한계점이 있다.

결 론

현재까지 이루어진 자살행동을 보이는 대상군에 대한 뇌 자기공명영상 연구는 구조적·기능적 뇌자기공명영상 방법론 및 기계학습의 도입 등으로 방법론적인 진전을 거듭하며 자살의 신경생물학적 근거를 꾸준히 축적해왔다. 특히 최근에는 청소년기 특성을 고려한 연구의 필요성이 제기되며, 자살 행동을 보이는 청소년을 대상으로 한 뇌자기공명영상 연구도 점차 증가해왔다. 이러한 일련의 연구들을 통해, 배외측 전전두피질(DLPFC)과 전측 대상피질(ACC)로 이어지는 하향식 조절(top-down control)의 이상과 안와전두피질(OFC)을 포함한 복측 전전두피질(ventral PFC)과 해마(hippocampus), 편도체(amygdala)로 이어지는 복측 전두엽-변연계회로(ventral frontolimbic pathway)의 변화가 청소년기 자살의 중요한 병리기전으로 제안되었으나, 향후 청소년기의 신경발달학적 측면을 고려할 수 있는 종적추적연구를 통한 검증이 이루어져야 할 것이다. 또한, 청소년기 자살의 뇌자기공명영상 연구를 통해 관찰된 대뇌 병리기전이 사회심리학적 지표 및 생물학적인 지표와 함께 종합적으로 청소년기 자살의 예측모델 및 치료에 활용될 수 있다면, 복합적인 현상인 자살을 예방하고 치료하는 데에 큰 기여를 할 수 있을 것을 기대한다.

중심 단어: 청소년 및 젊은 성인; 자살; 자살행동; 뇌기전; 뇌자기공명영상.

Acknowledgments

This study was supported by the National Research Foundation of Korea grants funded by the Ministry of Science and ICT (NRF-2020M3E5D9080555) and funded by the Ministry of Education (NRF-2020R1A6A1A03043528 and NRF-2020R111A1A01057962).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: all authors. Data curation: Suji Lee, Shinhye Kim. Writing—original draft: Suji Lee, Sujung Yoon. Writing—review & editing: all authors.

ORCID iDs

Suji Lee <https://orcid.org/0000-0003-1843-4598>
 Shinhye Kim <https://orcid.org/0000-0002-6627-1810>
 Sujung Yoon <https://orcid.org/0000-0001-9705-415X>

REFERENCES

- 1) World Health Organization (WHO). Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization;2014.
- 2) Statistics Korea. 2021 statistics of adolescents in Korea [Internet]. Daejeon: Statistics Korea;2021 [cited 2021 Sep 6]. Available from: https://www.kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=389790.
- 3) Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. Lancet 2016; 387:1227-1239.
- 4) Nock MK, Green JG, Hwang I, McLaughlin KA, Sampson NA, Zaslavsky AM, et al. Prevalence, correlates, and treatment of lifetime suicidal behavior among adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. JAMA Psychiatry 2013;70:300-310.
- 5) Altshuler LL, Casanova MF, Goldberg TE, Kleinman JE. The hippocampus and parahippocampus in schizophrenia, suicide, and control brains. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1029-1034.
- 6) Underwood MD, Kassir SA, Bakalian MJ, Galfalvy H, Mann JJ, Arango V. Neuron density and serotonin receptor binding in prefrontal cortex in suicide. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15:435-447.
- 7) Schmaal L, van Harmelen AL, Chatzi V, Lippard ETC, Toenders YJ, Averill LA, et al. Imaging suicidal thoughts and behaviors: a comprehensive review of 2 decades of neuroimaging studies. Mol Psychiatry 2020;25:408-427.
- 8) Bani-Fatemi A, Tasmim S, Graff-Guerrero A, Gerretsen P, Strauss J, Kolla N, et al. Structural and functional alterations of the suicidal brain: an updated review of neuroimaging studies. Psychiatry Res Neuroimaging 2018;278:77-91.
- 9) Domínguez-Baleón C, Gutiérrez-Mondragón LF, Campos-González AI, Rentería ME. Neuroimaging studies of suicidal behavior and non-suicidal self-injury in psychiatric patients: a systematic review. Front Psychiatry 2018;9:500.
- 10) Bridge JA, Goldstein TR, Brent DA. Adolescent suicide and suicidal behavior. J Child Psychol Psychiatry 2006;47:372-394.
- 11) Cao J, Chen JM, Kuang L, Ai M, Fang WD, Gan Y, et al. Abnormal regional homogeneity in young adult suicide attempters with no diagnosable psychiatric disorder: a resting state functional magnetic imaging study. Psychiatry Res 2015;231:95-102.
- 12) Just MA, Pan L, Cherkassky VL, McMakin DL, Cha C, Nock MK, et al. Machine learning of neural representations of suicide and emotion concepts identifies suicidal youth. Nat Hum Behav 2017; 1:911-919.
- 13) Miller AB, McLaughlin KA, Busso DS, Brueck S, Peverill M, Sheridan MA. Neural correlates of emotion regulation and adolescent suicidal ideation. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2018;3:125-132.
- 14) Ribeiro JD, Franklin JC, Fox KR, Bentley KH, Kleiman EM, Chang BP, et al. Self-injurious thoughts and behaviors as risk factors for future suicide ideation, attempts, and death: a meta-analysis of longitudinal studies. Psychol Med 2016;46:225-236.
- 15) Hong S, Liu YS, Cao B, Cao J, Ai M, Chen J, et al. Identification of suicidality in adolescent major depressive disorder patients using sMRI: a machine learning approach. J Affect Disord 2021;280(Pt A):72-76.
- 16) Ho TC, Cichocki AC, Gifuni AJ, Catalina Camacho M, Ordaz SJ, Singh MK, et al. Reduced dorsal striatal gray matter volume predicts implicit suicidal ideation in adolescents. Soc Cogn Affect Neurosci 2018;13:1215-1224.
- 17) Ho TC, Teresi GI, Ojha A, Walker JC, Kirshenbaum JS, Singh MK, et al. Smaller caudate gray matter volume is associated with greater implicit suicidal ideation in depressed adolescents. J Affect Disord 2021;278:650-657.
- 18) Thomas LA, De Bellis MD. Pituitary volumes in pediatric maltreat-

- ment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:752-758.
- 19) **Caplan R, Siddarth P, Levitt J, Gurbani S, Shields WD, Sankar R.** Suicidality and brain volumes in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;18:286-290.
 - 20) **Zhang Q, Hong S, Cao J, Zhou Y, Xu X, Ai M, et al.** Hippocampal subfield volumes in major depressive disorder adolescents with a history of suicide attempt. *Biomed Res Int* 2021;2021:5524846.
 - 21) **Johnston JAY, Wang F, Liu J, Blond BN, Wallace A, Liu J, et al.** Multimodal neuroimaging of frontolimbic structure and function associated with suicide attempts in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2017;174:667-675.
 - 22) **Pan LA, Ramos L, Segreti A, Brent DA, Phillips ML.** Right superior temporal gyrus volume in adolescents with a history of suicide attempt. *Br J Psychiatry* 2015;206:339-340.
 - 23) **Fradkin Y, Khadka S, Bessette KL, Stevens MC.** The relationship of impulsivity and cortical thickness in depressed and non-depressed adolescents. *Brain Imaging Behav* 2017;11:1515-1525.
 - 24) **Goodman M, Hazlett EA, Avedon JB, Siever DR, Chu KW, New AS.** Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *J Psychiatr Res* 2011;45:803-807.
 - 25) **Gifuni AJ, Chakravarty MM, Lepage M, Ho TC, Geoffroy MC, Lacourse E, et al.** Brain cortical and subcortical morphology in adolescents with depression and a history of suicide attempt. *J Psychiatry Neurosci* 2021;46:E347-E357.
 - 26) **Gonzalez-Castillo J, Bandettini PA.** Task-based dynamic functional connectivity: recent findings and open questions. *Neuroimage* 2018;180(Pt B):526-533.
 - 27) **Pan LA, Hassel S, Segreti AM, Nau SA, Brent DA, Phillips ML.** Differential patterns of activity and functional connectivity in emotion processing neural circuitry to angry and happy faces in adolescents with and without suicide attempt. *Psychol Med* 2013;43:2129-2142.
 - 28) **Quevedo K, Ng R, Scott H, Martin J, Smyda G, Keener M, et al.** The neurobiology of self-face recognition in depressed adolescents with low or high suicidality. *J Abnorm Psychol* 2016;125:1185-1200.
 - 29) **Pan LA, Batezati-Alves SC, Almeida JR, Segreti A, Akkal D, Hassel S, et al.** Dissociable patterns of neural activity during response inhibition in depressed adolescents with and without suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011;50:602-611.e3.
 - 30) **Pan L, Segreti A, Almeida J, Jollant F, Lawrence N, Brent D, et al.** Preserved hippocampal function during learning in the context of risk in adolescent suicide attempt. *Psychiatry Res* 2013;211:112-118.
 - 31) **Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW.** Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
 - 32) **Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS.** Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-541.
 - 33) **Ordaz SJ, Goyer MS, Ho TC, Singh MK, Gotlib IH.** Network basis of suicidal ideation in depressed adolescents. *J Affect Disord* 2018; 226:92-99.
 - 34) **Chin Fatt CR, Jha MK, Minhajuddin A, Mayes T, Ballard ED, Trivedi MH.** Dysfunction of default mode network is associated with active suicidal ideation in youths and young adults with depression: findings from the T-RAD study. *J Psychiatr Res* 2021;142: 258-262.
 - 35) **Cullen KR, Westlund MK, Klimes-Dougan B, Mueller BA, Hourii A, Eberly LE, et al.** Abnormal amygdala resting-state functional connectivity in adolescent depression. *JAMA Psychiatry* 2014;71: 1138-1147.
 - 36) **Zhang S, Chen JM, Kuang L, Cao J, Zhang H, Ai M, et al.** Association between abnormal default mode network activity and suicidality in depressed adolescents. *BMC Psychiatry* 2016;16:337.
 - 37) **Uludağ K, Roebroek A.** General overview on the merits of multimodal neuroimaging data fusion. *Neuroimage* 2014;102(Pt 1):3-10.
 - 38) **Auerbach RP, Pagliaccio D, Allison GO, Alqueza KL, Alonso MF.** Neural correlates associated with suicide and nonsuicidal self-injury in youth. *Biol Psychiatry* 2021;89:119-133.
 - 39) **Cao J, Chen X, Chen J, Ai M, Gan Y, Wang W, et al.** Resting-state functional MRI of abnormal baseline brain activity in young depressed patients with and without suicidal behavior. *J Affect Disord* 2016;205:252-263.
 - 40) **Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A.** Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150-157.
 - 41) **Mitchell DG.** The nexus between decision making and emotion regulation: a review of convergent neurocognitive substrates. *Behav Brain Res* 2011;217:215-231.
 - 42) **Large MM.** The role of prediction in suicide prevention. *Dialogues Clin Neurosci* 2018;20:197-205.
 - 43) **Ballard ED, Zarate CA Jr.** Preventing suicide: a multicausal model requires multimodal research and intervention. *Bipolar Disord* 2018;20:558-559.
 - 44) **Pan F, Shen Z, Jiao J, Chen J, Li S, Lu J, et al.** Neuronavigation-guided rTMS for the treatment of depressive patients with suicidal ideation: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108:826-832.
 - 45) **Posner K, Oquendo MA, Gould M, Stanley B, Davies M.** Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2007;164:1035-1043.
 - 46) **Schmithorst VJ, Wilke M, Dardzinski BJ, Holland SK.** Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology* 2002;222:212-218.
 - 47) **Koenis MMG, Brouwer RM, Swagerman SC, van Soelen ILC, Boomsma DI, Hulshoff Pol HE.** Association between structural brain network efficiency and intelligence increases during adolescence. *Hum Brain Mapp* 2018;39:822-836.