

사회불안장애에서 내정상태회로의 휴지기 기능 이상에 관한 최신 지견

조선대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 조선대학교 의과대학 의예과²

윤형준¹ · 서은현² · 김승곤¹

Recent Advances on Resting State Functional Abnormalities of the Default Mode Network in Social Anxiety Disorder

Hyung-Jun Yoon, MD, MS¹, Eun Hyun Seo, PhD² and Seung-Gon Kim, MD, PhD¹

Department of Psychiatry¹, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Premedical Science², Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

ABSTRACT

It has been suggested that aberrant self-referential processing (SRP) is one of the important components of the explanatory models of social anxiety disorder (SAD). The default mode network (DMN), which reflects intrinsic brain functions, is known to play a critical role in SRP. Recently, resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI) research on the functional connectivity in the brain network has gained greater attention as a tool to elucidate the neurobiological basis of various psychiatric disorders. We reviewed resting state fMRI studies that investigated the resting state functional connectivity (RSFC) of the DMN in SAD. Despite of the heterogeneity of the analytic methods and occasional negative findings, most studies consistently reported abnormalities of RSFC within the DMN, suggesting that the DMN may be significant neural correlates of aberrant SRP in SAD. Also, changes in RSFC of the DMN are associated with clinical improvements of therapeutic interventions. Moreover, emerging findings provide the basis for potential use of RSFC as a complementary method in diagnosis of SAD. Ongoing and future research to investigate RSFC of the DMN could broaden our understanding regarding the neurobiological basis of SAD, and contribute to the development of novel treatments for SAD. (Anxiety and Mood 2018;14(2):63-70)

KEY WORDS : Social anxiety disorder · Default mode network · Resting state functional connectivity · Self-referential processing.

서론

사회불안장애는 1년 유병률이 7.1%, 평생 유병률은 12.1%로 보고되고 있으며,¹ 보통 10대에 발병하여 만성적인 경과를 보이고 우울장애나 약물남용, 식이장애와 같은 다른 정신장애가 병발하는 경우가 흔하다.² 사회불안장애는 타인에 의한 관찰과 평가가 수반되는 사회적 상황에 대한 과도한 불안과 회피행동이 핵심증상이며³ 대인관계와 사회적 기능수행에 심각한 어려움을 초래함으로써 삶의 질에도 부정적인 영향을 미친다고 알려져 있다.⁴ 이러한 사회불안장애의 신경생물학적

근거를 밝히기 위해 그 동안 상당수의 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 연구가 진행되어 왔다.

현재까지 사회불안장애의 과제 기반 fMRI 연구들은 주로 사회적으로 위협적인 자극에 대한 정서적 과민반응에 초점을 두었고, 주로 편도(amygdala), 뇌섬엽(insula), 전대상피질(anterior cingulate cortex, 이하 ACC) 및 전전두엽(prefrontal cortex)을 포함하는 공포회로(fear circuit)의 과활성화를 비교적 일관되게 보고하였다.^{5,6} 이외에도 사회불안장애에서 상측두회(superior temporal gyrus), 선조체(striatum), 방추이랑(fusiform gyrus), 안와전두피질(orbitofrontal cortex, 이하 OFC), 하전두회(inferior frontal gyrus)에서의 비정상적인 활성화 양상이 보고되었다.⁷⁻⁹ 이렇게 다양한 뇌 영역들(brain regions)에 걸쳐 관찰된 활성화 이상 소견들은 사회불안장애가 특정한 한가지 뇌 영역에서의 기능 이상을 넘어 보다 광범

Received : May 25, 2018 / Revised : August 7, 2018

Accepted : September 28, 2018

Address for correspondence

Seung-Gon Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Chosun University College of Medicine, 365 Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea
Tel : +82-62-220-3194, Fax : +82-62-225-3659
E-mail : sgkim@chosun.ac.kr

위한 뇌 회로(brain network)의 기능적 이상과 관련이 있음을 시사한다.

한편, 과제 기반 fMRI 기법과는 달리 휴지기 fMRI 기법을 이용하면 인지활동이 없는 휴식 상태 동안 자발적 혈액산소수 준의존(blood oxygen level-dependent, 이하 BOLD) 신호의 시간적 관련성을 보는 휴지기 기능 연결성(resting-state functional connectivity, 이하 RSFC)을 측정하여 공간적으로 떨어진 뇌 영역들 사이의 기능 연결성을 분석할 수 있다.¹⁰ 이러한 휴지기 fMRI 기법은 정신 질환에서의 뇌 기능 이상을 연구하는데 몇 가지 특징적인 이점이 있다. 첫째, 표준화된 분석 방법을 통해 자료의 신뢰도가 비교적 높다.¹¹ 둘째, 과제 수행이 필요 없기 때문에 소아나 인지능력이 저하된 환자에게도 적용이 가능하여 다양한 정신 질환으로 연구의 범위를 확장시킬 수 있다. 마지막으로, 전통적인 과제 기반 fMRI의 경우, 특정 정보처리와 관련된 뇌 영역의 국재화(localization)에 초점을 두지만 휴지기 fMRI 기법을 통한 기능 연결성 분석은 보다 넓은 개념인 뇌 회로의 기능적 통합성에 관한 새로운 정보를 제공해줄 수 있다.¹² 뇌 영역들 간의 적절한 연결과 조화로운 상호작용이 최적의 뇌기능 유지에 필수적임을 감안할 때, 휴지기 fMRI 기법을 이용한 연구는 사회불안장애의 신경생물학적 기반에 관한 이해를 넓히는데 도움을 줄 것으로 생각된다.

현재까지 다수의 휴지기 뇌 회로들이 밝혀졌는데 그 중에서 내정상태회로(default mode network, 이하 DMN)는 가장 많이 연구된 뇌 회로 중 하나이다. DMN은 자기 의식(self-consciousness)이나 자기와 관련된 표상과 같은 정신 작용과 관련이 많다고 알려져 있고,¹³ 조현병, 주요우울장애, 알츠하이머병과 같은 정신 질환에서 기능 이상이 보고되었다.¹⁴⁻¹⁶ 사회불안장애 환자들은 자신과 강하게 관련된다고 여겨지는 자극들을 처리하는 자기참조 처리(self-referential processing, 이하 SRP)에 이상이 있으며,^{17,18} 대중적 자기 의식(public self-consciousness) 수준은 사회불안의 정도와 연관성을 보였다.¹⁹ 또한, 자기와 관련된 자극(self-related stimuli)을 이용한 과제 기반 fMRI 연구들은 사회불안장애에서 SRP와 관련된 뇌 영역인 안쪽 전전두피질(medial prefrontal cortex, 이하 MPFC), ACC, 후대상피질(posterior cingulate cortex, 이하 PCC)의 과활성화를 보고하였다.²⁰⁻²²

최근 사회불안장애의 신경생물학적 기반에 대한 이해가 깊어짐에 따라, 사회불안장애 연구에서 자기 및 자기 의식(self-consciousness)의 정신생물학(psychobiology)이 강조되고 있으며,²³ 사회불안장애 환자를 대상으로 DMN의 기능 연결성 이상에 초점을 맞춘 휴지기 fMRI 연구들이 늘어나는 추세에 있다. 이에 본 논문에서는 먼저 휴지기 fMRI 자료를 분석하

는 기법들을 개괄적으로 소개하고 DMN의 기능과 사회불안장애와의 관련성에 대해 논의하고자 한다. 다음으로 사회불안장애에서 DMN의 기능 연결성 이상에 초점을 맞춘 휴지기 fMRI 연구 결과들을 중점적으로 검토하고 이의 임상적 적용에 관해서도 함께 논의하고자 한다.

휴지기 fMRI 자료의 분석 방법

전뇌(whole brain)의 RSFC를 분석할 수 대표적인 방법으로 독립성분 분석(independent component analysis, 이하 ICA)이 있다. ICA는 전체 뇌 신호를 감안해 같은 종류의 시계열적 패턴을 보이는 독립적인 뇌 회로를 분리해내는 다변량적 기법으로, fMRI 자료의 변산을 설명할 수 있는 voxel들의 독립적인 공간적 패턴을 분석할 수 있다.²⁴ 이를 위해 먼저 개인의 fMRI 자료를 결합한 후, ICA 알고리즘과 성분개수를 설정한 뒤 분석을 시행한다.²⁵ 그 다음 각 개인마다 독립 성분의 공간적 분포와 시계열적 자료를 역산한 뒤 통계적 검증을 수행한다. ICA 기법은 특정 seed 영역을 지정할 필요가 없고 전체 뇌 영역에 걸쳐 존재하는 뇌 회로를 확인할 수 있다는 장점이 있지만, 도출된 독립성분 중 중요한 성분을 연구자가 직접 선택해야 하고 잡음(noise)과 관련된 신호를 구분해야 한다는 단점이 있다.²⁶ 또한 ICA 기법을 통한 기능 연결성 분석은 특정 뇌 영역의 휴지기 활동 수준에 관한 정보는 제공해주지 못한다는 한계가 있다.

ICA에 기반한 RSFC 분석의 대안으로, 개별 뇌 영역의 자발적 활동 패턴이나 수준을 분석할 수 있는 기법으로는 국소 동질성(regional homogeneity, 이하 ReHo) 분석과 저 주파수 진동 분석이 있다. ReHo 분석은 기능적으로 동질적인 영역에 속하는 voxel들이 유사한 혈액학적 특징을 가질 것이라는 가정 하에 수행되는 기법으로 ReHo의 강도는 휴지기 뇌 활동에서의 기능적 유사성을 반영한다.²⁷ ReHo 분석에서는 개별 voxel들과 이와 인접한 voxel들의 시계열적 신호의 상관을 계산하며, 이를 통해 얻은 ReHo 지도(map)를 통계 분석에 활용한다.²⁸ 저 주파수 진동 분석은 뇌의 자발적 활동 수준과 관련이 있다고 생각되는 저 주파수 파동의 진폭(amplitude of low frequency fluctuation, 이하 ALFF)을 계산하고 이를 분석에 이용한다.²⁹

그래프 이론(graph theory) 방법은 뇌를 하나의 작은 세상 회로(small world network)로 보는데 휴지기 뇌 회로를 엣지(edge)로 연결된 노드(node)들의 집합체로 간주한다.^{26,30} 엣지는 노드들의 BOLD 신호 간 상관 계수로 계산되고 전체 노드 간 상관 계수로 이루어진 연결 행렬(connection matrix)을 만들어 정보 전달의 전체적인 효율성과 중심성(centrality) 같

은 국소적인 뇌 회로의 특성을 분석할 수 있다.³¹ 이 방법은 특정 이론이나 선행 연구에 기반한 가정 없이도 전체 뇌 영역의 연결성을 살펴볼 수 있으며 뇌의 전반적인 특성과 더불어 국소적인 특성을 노드 별로 제공해줄 수 있다는 장점이 있다.

다변량 패턴 분석(multivariate pattern analysis, 이하 MVPA)은 휴지기 fMRI 자료 분석에 이용되는 또 다른 접근법으로 기존의 휴지기 fMRI 자료에서 중요하다고 간주되는 BOLD 신호 패턴을 기반으로 새로운 자료를 분류하는데 활용된다.²⁶ MVPA를 이용하면 특정 분류에 가장 기여도가 큰 BOLD 신호 패턴의 특성을 확인할 수 있기 때문에, 최근에는 이 기법을 적용하여 사회불안장애를 비롯한 정신 질환을 가진 환자와 정상인을 감별하는데 초점을 둔 휴지기 fMRI 연구들이 늘어나고 있다.^{32,33}

DMN의 기능과 사회불안장애와의 관련성

DMN이란, 휴지기에 서로 기능적으로 연결된 뇌 영역의 집합체로 MPFC, 아래 두정피질(inferior parietal cortex), PCC, 앞췌기소엽(precuneus, 이하 precuneus) 등이 대표적으로 DMN에 속하는 뇌 영역들이다.¹⁰ DMN은 휴지기에는 높은 활성화도와 증가된 상호연결성을 보이는 반면, 특정 인지 과제를 수행하거나 외부 자극에 주의를 집중할 때는 활성화도가 감소한다고 보고되었다.³⁴ 이렇게 특징적인 휴지기 동안의 DMN 활성화 양상은 자기 성찰과 같은 SRP와 관련될 수 있다고 제안되었다.^{35,36} 나아가 내재적인 뇌 기능을 반영하는 조직화된 뇌 회로로서 DMN은 외부 자극과는 독립적인 자기 재생적인 사고(self-generated thought)에 관여하며,^{37,38} 자기 의식 및 자기와 관련된 내적 표상에 있어서도 중심적인 역할을 한다고 알려져 있다.¹³

사회불안장애 환자들의 중요한 걱정 중의 하나는 타인으로부터 부정적인 평가를 받는 것에 대한 두려움이며,³⁹ 이는 사회불안장애 환자들에서 자기와 관련된 피드백에 대한 과민성을 시사한다. 사회불안장애 환자들은 사회적 상황에서 SRP가 비정상적으로 증가된 양상을 보이는데,⁴⁰ 특히 과도한 자기 초점화 주의(self-focused attention)나 높은 수준의 대중적 자기 의식 같은 비정상적인 SRP는 사회불안장애의 인지적 설명 모델에서 뿐 아니라 치료적 접근에서도 핵심적인 요소로 받아들여지고 있다.⁴¹⁻⁴³ 사회불안장애 환자에서 광범위한 사회불안이 사회적 상황 전이나 후에도 지속되며 특히 휴지기 상태에서 SRP가 보다 두드러진다는 점을 고려할 때,⁴⁴ 사회불안장애 환자에서 휴지기 DMN 기능 연결성의 이상은 SRP와 연관된 내재적 기능 이상을 반영할 수 있다고 생각된다.

사회불안장애는 다양한 신경전달물질(neurotransmitter) 중

에서 특히 세로토닌계(serotonergic system)의 신경전달(neurotransmission) 이상과 관련이 많다고 알려져 있는데,⁴⁵ 세로토닌계의 기능장애는 DMN의 기능적 이상을 초래할 수 있다.⁴⁶ 또한 몇 개의 세로토닌 수용체 아형들은 공간적으로 DMN에 위치하며,⁴⁷ DMN의 핵심적인 영역들은 중뇌 솔기핵(midbrain raphe nuclei)에서 기시한 세로토닌 신경세포의 지배를 받는다고 보고되었다.⁴⁸ 나아가 Hahn 등⁴⁹의 연구는 세로토닌 1A 수용체가 DMN의 기능 조절에 핵심적인 역할을 한다고 제안하였다. 상기한 소견들은 사회불안장애에서 세로토닌계 신경전달의 이상이 DMN의 기능적 이상을 초래할 수 있음을 시사한다.

사회불안장애에서 휴지기 DMN 기능 연결성의 이상

사회불안장애 환자를 대상으로 하여 전뇌의 RSFC를 처음으로 분석한 fMRI 연구는 사회불안장애 환자군에서 대조군에 비해 전두엽 내외 전두엽과 후두엽 사이에서의 RSFC가 감소했음을 보고하였다.⁵⁰ 또한 주로 MPFC를 포함하는 전두엽과 후두엽 사이에서 감소된 RSFC의 정도는 사회불안 수준과 유의미한 정적 상관을 보였다. ReHo 분석을 적용한 Qiu 등⁵¹의 연구에서는 대조군에 비해 사회불안장애 환자군에서 DMN에 속하는 MPFC와 각회(angular gyrus)에서의 ReHo 강도가 감소되었는데, 이는 사회불안장애 환자에서 자기와 관련된 정신작용의 기능적 장애를 반영한다고 생각된다.

그래프 이론 방법을 적용한 Liu 등⁵²의 연구는 양측 precuneus 내에서의 RSFC 강도가 대조군에 비해 사회불안장애 환자군에서 감소되어 있음을 보고하였고, 추가적으로 precuneus 내에서의 RSFC 강도는 사회불안장애의 이환 기간과 유의미한 부적 상관을 보였다. 사회불안장애 환자들을 대상으로 저 주파수 진동 분석을 처음으로 적용하여 ALFF를 평가한 연구에서는 사회불안장애 환자군에서 대조군에 비해 precuneus에서의 유의미한 ALFF 감소가 관찰되었다.⁵³ 반면, 최근의 한 연구는 사회불안장애에서 precuneus에서의 유의미한 ALFF 증가를 보고하였고, MPFC와 precuneus 사이에서의 RSFC는 대조군에 비해 유의미하게 감소된 결과를 보였다.⁵⁴ Precuneus는 DMN의 핵심적인 허브(hub) 영역이며, SRP에도 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.¹³ 따라서 상기 결과들은 휴지기 precuneus의 기능적 이상이 사회불안장애의 신경병태생리에 있어 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

ICA 기법을 이용하여 RSFC를 평가한 Liao 등⁵⁵의 연구에서 사회불안장애 환자들은 DMN과 자기참조 회로(self-referential network, 이하 SRN)에서 RSFC의 이상소견을 보였다.

사회불안장애 환자군의 경우 SRN에 해당하는 배쪽 MPFC와 DMN에 속하는 등쪽 MPFC에서 RSFC가 대조군에 비해 증가된 양상을 보였고 등쪽 MPFC의 RSFC 강도는 사회불안 수준과 유의미한 정적 상관을 보였다. 이는 사회불안의 인지적 모델에서 강조하는 증가된 자기 인식(self-awareness)의 경향성과 앞으로 다가올 사회적 상황에 대한 지속적인 감시(monitoring)와 일맥상통하는 결과이다.^{41,42} 반면 DMN의 PCC와 precuneus에서의 RSFC는 사회불안장애 환자군에서 대조군에 비해 감소된 양상을 보였는데, 이는 사회불안장애 환자를 대상으로 한 과제 기반 fMRI 연구에서 관찰된 PCC와 precuneus에서의 낮아진 활성화 감소(lower deactivation) 결과와 일치한다고 볼 수 있다.⁵⁶ ICA 기법을 적용한 다른 연구에서도 상기한 Liao 등의 연구와 유사하게 사회불안장애 환자들에서 PCC에서의 RSFC가 대조군에 비해 유의미하게 감소되었다.⁵⁷

공변량분석을 적용해 진단 분류에 따른 특정 뇌 회로에서의 RSFC를 비교 분석한 최근의 한 연구는 사회불안장애 환자에서 MPFC와 PCC 사이에서의 RSFC가 대조군에 비해 유의미하게 증가되었음을 보고하였다.⁵⁸ MPFC와 PCC는 DMN의 주요 뇌 영역들로, 이들 영역 간의 휴지기 기능적 연결성

은 자기 성찰과 같은 자기참조 활동과 연관이 깊다고 알려져 있다.⁴⁴ 따라서 상기 결과는 사회불안장애 환자들에서 관찰되는 지나친 자기 성찰이나 내성(introspection)과 같은 비정상적인 SRP를 반영할 수 있다. 하지만 다른 몇몇 연구들에서는 사회불안장애 환자군과 대조군 간에 DMN의 RSFC에서 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.^{59,60}

MVPA를 이용해 사회불안장애 환자를 정상인들과 구별해 낼 수 있는 RSFC의 진단 잠재력(potential)을 평가한 한 연구는 82.5%의 분류정확도(correct classification rate)를 보고하였다.³³ 사회불안장애의 분류에 적용된 합의 기능 연결성(consensus functional connection)은 DMN, 감각 운동 회로(sensory motor network), 시각 회로(visual network)에 걸쳐 위치했는데, 특히 내측 OFC와 DMN의 precuneus가 다른 뇌 영역들에 비해 사회불안장애에 대한 분류 기여도가 높았다. ReHo의 진단 잠재력을 MVPA를 통해 분석한 연구에서 사회불안장애 환자군을 대조군과 감별해내는 ReHo 지도의 전체적인 진단 정확률은 76.25%로 나타났다.⁶¹ 감별 기여도에서 차이를 보인 뇌 영역들은 주로 DMN, 등쪽 주의 회로(dorsal attention network), SRN 등에 위치했는데 그 중 DMN의 MPFC가 가장 감별 기여도가 높았다.

Table 1. Resting state fMRI studies investigating the RSFC of the DMN in SAD

Study	Sample	Examined regions/network and analytic method	Main findings
Liao et al. (2010) ⁵⁵	17 SAD 19 HC	Identified 8 resting state networks : independent component analysis method	↑ RSFC in ventral MPFC of SRN in SAD than in HC ↑ RSFC in dorsal MPFC of DMN in SAD than in HC ↓ RSFC in the PCC/precuneus of DMN in SAD than in HC
Ding et al. (2011) ⁵⁰	17 SAD 19 HC	Whole brain analysis	↓ RSFC between the frontal and occipital lobe. Weaker connection between the frontal and occipital lobe correlated with the severity of SAD symptoms
Qiu et al. (2011) ⁵¹	20 SAD 20 HC	Whole brain analysis : regional homogeneity method	↓ Coherence in MPFC and angular gyrus within DMN in SAD than in HC
Qiu et al. (2015) ⁵³	20 SAD 19 HC	Whole brain analysis : ALFF method	↓ ALFF in the precuneus in SAD than in HC
Liu et al. (2015) ⁵²	20 SAD 20 HC	Whole brain analysis : graph theory method	↓ RSFC in the bilateral precuneus in SAD than in HC. Negative correlation between RSFC strength in the precuneus and the illness duration in SAD
Liu et al. (2015) ³³	16 SAD 16 HC	Whole brain analysis : multivariate pattern analysis method	Medial OFC and precuneus of DMN were the regions with the highest weight in diagnosis of SAD
Zhang et al. (2015) ⁶¹	40 SAD 40 HC	Whole brain analysis : regional homogeneity and multivariate pattern analysis method	MPFC was the region with the highest weight in diagnosis of SAD
Rabany et al. (2017) ⁵⁸	8 SAD 19 HC	Identified 3 resting state network : a single unified ANCOVA method	↑ RSFC within DMN (MPFC-PCC) in SAD than in HC
Yuan et al. (2018) ⁵⁴	15 SAD 19 HC	Whole brain analysis : ALFF method	↑ ALFF in the precuneus in SAD than in HC. ↓ RSFC between precuneus and MPFC in SAD than in HC

ALFF : amplitude of low frequency fluctuation, ANCOVA : analysis of covariance, DMN : default mode network, HC : healthy controls, MPFC : medial prefrontal cortex, OFC : orbitofrontal cortex, PCC : posterior cingulate cortex, RSFC : resting state functional connectivity, SAD : social anxiety disorder, SRN : self-referential network, ↑ : increased, ↓ : decreased

지금까지 논의한 사회불안장애에서 DMN의 RSFC 기능 이상에 관한 휴지기 fMRI 연구결과들을 Table 1에 정리하였다. 종합하면 비록 사회불안장애 환자에서 DMN의 기능에 이상이 없다는 결과도 일부 존재하지만, 기존 연구들은 사회불안장애에서 SRP와 연관된 DMN의 RSFC 이상을 시사한다. 추가적으로, 공황장애와 같은 다른 불안장애나 강박장애 및 조현병에서도 사회불안장애와 유사하게 DMN의 RSFC 이상이 보고되었다.^{46,62,63} 하지만 공황장애의 경우는 DMN 이외에 주로 감각 운동 회로에서 비정상적으로 증가된 RSFC가 관찰되었으나, 사회불안장애는 편도와 전두엽 사이에서의 RSFC 이상 및 등쪽 ACC와 전측 뇌섬엽을 포함하는 현저성 회로(salience network)에서 RSFC의 이상이 두드러진다는 차이가 있다.⁴⁶ 강박장애에서는 DMN의 RSFC 이상 뿐 아니라 피질 선조체 회로(corticostriatal network)에서 비정상적으로 증가된 RSFC가 보고되었다.⁶³ 또한 사회불안장애에서는 DMN의 RSFC가 대조군에 비해 비정상적으로 증가하거나 감소하는 등 그 이상소견이 일관되지 않지만, 조현병에서는 대조군과 비교했을 때 DMN에서의 RSFC가 비교적 일관되게 증가되는 양상을 보였다.⁶² 이러한 차이점에도 불구하고 DMN의 이상이 사회불안장애에 특이적이지 않고 그 이상소견 또한 일관되지 않기 때문에, 사회불안장애에서 DMN의 기능적 이상을 좀 더 명확히 규명하기 위해서는 휴지기 fMRI 연구 뿐 아니라 뇌파(encephalography)나 뇌자도(magnetoencephalography)와 같은 전기생리학적 기법과 병합한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

사회불안장애에서 치료에 의한 DMN의 RSFC 변화

지금까지 사회불안장애에서 치료 전후 DMN의 RSFC 변화를 비교한 연구는 매우 드문 편이다. 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, 이하 SSRI)인 파록세틴(paroxetine)을 사회불안장애 환자들에게 8주간 투여한 후 ICA 기법으로 치료 전후의 RSFC를 비교 분석한 연구에서 치료에 의한 MPFC에서의 RSFC 변화 정도는 임상적 전반 인상-호전(clinical global impression-improvement, 이하 CGI-I)과 유의미한 상관을 보였다.⁶⁴ 추가적으로 치료 전후 과제 수행 동안 MPFC에서의 BOLD 신호 변화 또한 CGI-I와 유의미한 상관을 보였다. 이러한 결과는 사회불안장애의 표준 약물치료인 SSRI의 주된 작용부위가 DMN에 해당하는 안쪽 전전두영역(medial prefrontal region)일 수 있음을 시사한다. 사회불안장애 환자들을 대상으로 집단 인지행동치료가 휴지기 뇌 활성화에 미치는 영향을 그래프 이론 방법을

적용하여 분석한 최근의 연구는 치료 전과 비교했을 때 치료 후 precuneus에서의 중심성 지수가 감소됨을 보고하였고 그 변화 정도는 사회불안 증상의 호전 정도와 유의미한 정적 상관을 보였다.⁶⁵

결론

현재까지 사회불안장애에서 DMN의 기능 연결성 이상에 초점을 둔 휴지기 fMRI 연구들은 과제 기반 fMRI 연구에 비해 적은 편이다. 또한 연구에 이용된 휴지기 fMRI 자료 분석 방법이 이질적이고 결과 또한 조금씩 상이하다는 제한점이 존재한다. 그렇지만 현재까지의 휴지기 fMRI 연구들은 사회불안장애에서 MPFC, PCC와 precuneus를 포함하는 DMN에서의 RSFC 이상을 비교적 일관되게 보고하였다(Figure 1). 이러한 결과는 과제 기반 fMRI 연구를 통해 밝혀진 편도를 포함하는 공포회로 이외에 DMN도 사회불안장애의 유력한 신경 상관체(neural correlates)임을 시사한다. 그리고 자기와 관련된 자극을 이용한 사회불안장애의 과제 기반 fMRI 연구들에서 과활성화를 보였던 SRP 관련 주요 뇌 영역들이 DMN에 포함된다는 사실을 고려할 때, 휴지기 DMN의 기능 연결성 이상은 사회불안장애의 핵심적 병태생리 중 하나인 비정상적인 SRP와 밀접한 관련이 있다고 여겨진다. 임상적 측면에서 RSFC의 사회불안장애에 대한 진단 잠재력을 평가한 최근의 연구 결과들은 아직 그 정확도가 높은 수준에 미치지 못하는 못하지만, DMN의 RSFC 자료가 사회불안장애의 진단에 보조적인 도구로 이용될 수 있는 가능성을 제시한다. 추가적으로 비록 연구가 많이 부족한 실정이지만 DMN의 RSFC 변화와 사회불안장애의 치료 효과 사이에 유의미한 관련성을 보고한 연구 결과들은 DMN의 RSFC가 사회불안장애의 치료에서 생물학적 표지자(biological marker)로 활용될 수 있는 가능성을 시사한다. 하지만 DMN의 RSFC 이상소견이 사회불안장애 이외의 다양한 정신질환에서도 관찰된다는 점을 고려할 때 이에 대한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로 휴지기 fMRI 기법은 자료 습득이 용이할 뿐 아니라 자료의 신뢰도가 높고 다양한 환자들에게 적용할 수 있다는 장점이 있으나 RSFC의 이상소견이 임상적으로 의미하는 바에 대해서는 구체적으로 알려진 것이 적은 편이다. 이에 최근에는 뇌파나 뇌자도와 같은 전기생리학적 기법이나 뇌의 구조적 연결성(structural connectivity)을 평가할 수 있는 확산텐서영상(diffuse tensor imaging)과 같은 다양한 기법들을 휴지기 또는 과제 기반 fMRI 기법과 병합한 연구들이 이루어지고 있다.^{66,67} 또한 휴지기 fMRI 기법과 유전학을 결합한 새로운 접근법은 신경세포나 유전적 수준(genetic level)에

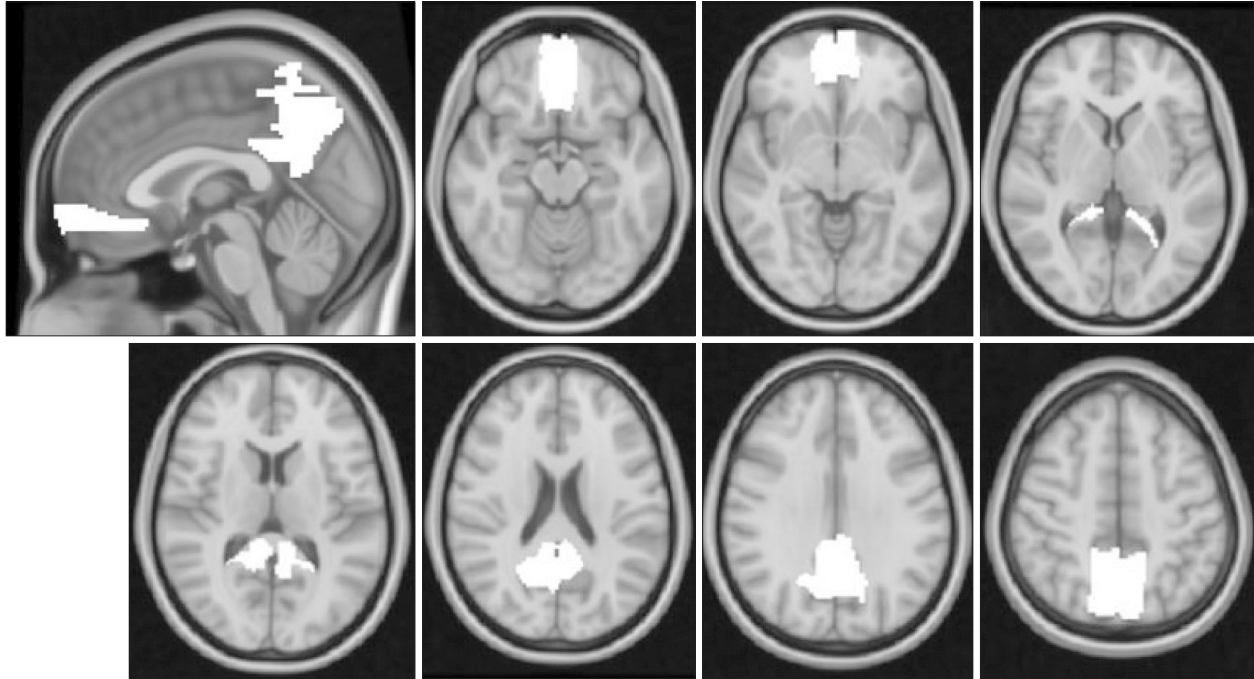


Figure 1. Abnormalities of resting state functional connectivity within the DMN have been consistently observed in resting state fMRI studies on SAD. White areas represent the DMN including the MPFC, PCC and precuneus, defined by automated anatomical labeling (Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-289. doi: 10.1006/nimg.2001.0978). DMN : default mode network, fMRI : functional magnetic resonance imaging, MPFC : medial prefrontal cortex, PCC : posterior cingulate cortex, SAD : social anxiety disorder.

서 정신질환의 병태생리를 밝히는데 큰 도움을 주고 있다.⁶⁸ 이렇게 휴지기 fMRI 연구 뿐 아니라 다양한 기법들을 병합한 연구들은 정신질환의 기저 메커니즘을 규명하고 나아가 임상적 측면에서 좀 더 정확한 생물학적 표지자를 개발하는데 도움을 줄 것으로 생각된다. 향후 DMN의 RSFC 이상에 관한 보다 많은 연구들은 사회불안장애의 신경생물학적 기반에 대한 더 깊은 이해와 더불어 이에 기반한 새로운 치료법을 개발하는데 도움을 줄 것으로 기대된다.

중심 단어: 사회불안장애 · 내정상태회로 · 휴지기 기능 연결성 · 자기참조처리.

REFERENCES

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
2. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; London, 2015.
3. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2013.
4. Stein MB, Kean YM. Disability and quality of life in social phobia: epidemiologic findings. *Am J Psychiatry* 2000;157:1606-1613.
5. Freitas-Ferrari MC, Hallak JE, Trzesniak C, Filho AS, Machado-de-Sousa JP, Chagas MH, et al. Neuroimaging in social anxiety disorder: a systematic review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:565-580.
6. Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder—a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;47:260-280.
7. Gentili C, Gobbini MI, Ricciardi E, Vanello N, Pietrini P, Haxby JV, et al. Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception in patients with Social Phobia and healthy subjects. *Brain Res Bull* 2008;77:286-292.
8. Sareen J, Campbell DW, Leslie WD, Malisza KL, Stein MB, Paulus MP, et al. Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2007;61:396-404.
9. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M. Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biol Psychiatry* 2002;52:1113-1119.
10. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673-9678.
11. Chou YH, Panych LP, Dickey CC, Petrella JR, Chen NK. Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: a resting-state fMRI study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:833-838.
12. Woodward ND, Cascio CJ. Resting-state functional connectivity in psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry* 2015;72:743-744.
13. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-583.
14. Hu ML, Zong XF, Mann JJ, Zheng JJ, Liao YH, Li ZC, et al. A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia. *Neurosci Bull* 2017;33:73-84.
15. Guo W, Liu F, Zhang J, Zhang Z, Yu L, Liu J, et al. Abnormal default-mode network homogeneity in first-episode, drug-naive major

- depressive disorder. *PLoS One* 2014;9:e91102.
16. Badhwar A, Tam A, Dansereau C, Orban P, Hoffstaedter F, Bellec P. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8:73-85.
 17. Gaebler M, Daniels JK, Lamke JP, Fydrich T, Walter H. Behavioural and neural correlates of self-focused emotion regulation in social anxiety disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2014;39:249-258.
 18. Jazaieri H, Morrisson AS, Goldin PR, Gross JJ. The role of emotion and emotion regulation in social anxiety disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2015;17:531.
 19. Fenigstein A, Scheier MF, Buss AH. Public and private self-consciousness: assessment and theory. *J Consult Clin Psychol* 1975;43: 522-527.
 20. Blair K, Geraci M, Devido J, McCaffrey D, Chen G, Vythilingam M, et al. Neural response to self-and other referential praise and criticism in generalized social phobia. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65: 1176-1184.
 21. Goldin P, Ramel W, Gross J. Mindfulness meditation training and self-referential processing in social anxiety disorder: Behavioral and Neural Effects. *J Cogn Psychother* 2009;23:242-257.
 22. Yoon HJ, Kim JS, Shin YB, Choi SH, Lee SK, Kim JJ. Neural activity during self-referential working memory and the underlying role of the amygdala in social anxiety disorder. *Neurosci Lett* 2016;627: 139-147.
 23. Stein DJ. Social anxiety disorder and the psychobiology of self-consciousness. *Front Hum Neurosci* 2015;9:489.
 24. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:519-534.
 25. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1001-1013.
 26. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:1866-1872.
 27. Wang L, Song M, Jiang T, Zhang Y, Yu C. Regional homogeneity of the resting-state brain activity correlates with individual intelligence. *Neurosci Lett* 2011;488:275-278.
 28. Zang Y, Jiang T, Lu Y, He Y, Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage* 2004;22:394-400.
 29. Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev* 2007;29:83-91.
 30. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:186-198.
 31. Zuo X, Ehmke R, Mennes M, Imperati D, Castellanos FX, Sporns O, et al. Network centrality in the human functional connectome. *Cereb Cortex* 2012;22:1862-1875.
 32. Anderson JS, Nielsen JA, Froehlich AL, DuBray MB, Druzgal TJ, Cariello AN, et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain* 2011;134:3742-3754.
 33. Liu F, Guo W, Fouche JP, Wang Y, Wang W, Ding J, et al. Multivariate classification of social anxiety disorder using whole brain functional connectivity. *Brain Struct Funct* 2015;220:101-115.
 34. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 2007;37:1083-1090.
 35. Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:685-694.
 36. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 2005;26:15-29.
 37. Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae CN. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007;315:393-395.
 38. 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.
 39. Roth DA, Heimberg RG. Cognitive-behavioral models of social anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:753-771.
 40. Spurr JM, Stopa L. Self-focused attention in social phobia and social anxiety. *Clin Psychol Rev* 2002;22:947-975.
 41. Clark DM, Wells A. Social phobia: diagnosis, assessment, and treatment. In: Heimberg RG, Liebowitz, M.R., Hope D.A., Schneier F.R. (ed.), *A Cognitive Model of Social Phobia*. Guilford, New York;1995. p.69-93.
 42. Rapee RM, Heimberg RG. A cognitive-behavioral model of anxiety in social phobia. *Behav Res Ther* 1997;35:741-756.
 43. Hofmann SG, Moscovitch DA, Kim HJ, Taylor AN. Changes in self-perception during treatment of social phobia. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:588-596.
 44. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4259-4264.
 45. Frick A, Åhs F, Engman J, Jonasson M, Alaie I, Björkstrand J, et al. Serotonin Synthesis and Reuptake in Social Anxiety Disorder: A Positron Emission Tomography Study. *JAMA Psychiatry* 2015;72: 794-802.
 46. Kim YK, Yoon HK. Common and distinct brain networks underlying panic and social anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;80:115-122.
 47. Saulin A, Savli M, Lanzenberger R. Serotonin and molecular neuroimaging in humans using PET. *Amino Acids* 2012;42:2039-2057.
 48. Michelsen KA, Schmitz C, Steinbusch HW. The dorsal raphe nucleus--from silver stainings to a role in depression. *Brain Res Rev* 2007; 55:329-342.
 49. Hahn A, Wadsak W, Windischberger C, Baldinger P, Höflich AS, Losak J, et al. Differential modulation of the default mode network via serotonin-1A receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:2619-2624.
 50. Ding J, Chen H, Qiu C, Liao W, Warwick JM, Duan X, et al. Disrupted functional connectivity in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Magn Reson Imaging* 2011;29:701-711.
 51. Qiu C, Liao W, Ding J, Feng Y, Zhu C, Nie X, et al. Regional homogeneity changes in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *Psychiatry Res* 2011;194:47-53.
 52. Liu F, Zhu C, Wang Y, Guo W, Li M, Wang W, et al. Disrupted cortical hubs in functional brain networks in social anxiety disorder. *Clin Neurophysiol* 2015;126:1711-1716.
 53. Qiu C, Feng Y, Meng Y, Liao W, Huang X, Lui S, et al. Analysis of Altered Baseline Brain Activity in Drug-Naive Adult Patients with Social Anxiety Disorder Using Resting-State Functional MRI. *Psychiatry Investig* 2015;12:372-380.
 54. Yuan C, Zhu H, Ren Z, Yuan M, Gao M, Zhang Y, et al. Precuneus-related regional and network functional deficits in social anxiety disorder: A resting-state functional MRI study. *Compr Psychiatry* 2018;82:22-29.
 55. Liao W, Chen H, Feng Y, Mantini D, Gentili C, Pan Z, et al. Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder. *Neuroimage* 2010;52:1549-1558.
 56. Gentili C, Ricciardi E, Gobbi MI, Santarelli MF, Haxby JV, Pietrini P, et al. Beyond amygdala: default mode network activity differs between patients with social phobia and healthy controls. *Brain Res Bull* 2009;79:409-413.
 57. Geiger MJ, Domschke K, Ipser J, Hattingh C, Baldwin DS, Lochner C, et al. Altered executive control network resting-state connectivity in social anxiety disorder. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:47-57.
 58. Rabany L, Diefenbach GJ, Bragdon LB, Pittman BP, Zertuche L, Tolin DF, et al. Resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and social anxiety disorder: Evidence for a dimensional approach. *Brain Connect* 2017;7:289-298.
 59. Choi SH, Shin JE, Ku J, Kim JJ. Looking at the self in front of oth-

- ers: Neural correlates of attentional bias in social anxiety. *J Psychiatr Res* 2016;75:31-40.
60. Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ, van der Werff SJ, Demenescu LR, Aleman A, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:186-195.
 61. Zhang W, Yang X, Lui S, Meng Y, Yao L, Xiao Y, et al. Diagnostic prediction for social anxiety disorder via multivariate pattern analysis of the regional homogeneity. *Biomed Res Int* 2015;2015:763965.
 62. Hu ML, Zong XF, Mann JJ, Zheng JJ, Liao YH, Li ZC, et al. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neurosci Bull* 2017;33:73-84.
 63. Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry* 2014;59:294-300.
 64. Giménez M, Ortiz H, Soriano-Mas C, López-Solà M, Farré M, Deus J, et al. Functional effects of chronic paroxetine versus placebo on the fear, stress and anxiety brain circuit in Social Anxiety Disorder: initial validation of an imaging protocol for drug discovery. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:105-116.
 65. Yuan M, Zhu H, Qiu C, Meng Y, Zhang Y, Ren Z, et al. Altered regional and integrated resting-state brain activity in general social anxiety disorder patients before and after group cognitive behavior therapy. *Psychiatry Res* 2018;272:30-37.
 66. Kirino E, Tanaka S, Fukuta M, Inami R, Arai H, Inoue R, et al. Simultaneous resting-state functional MRI and electroencephalography recordings of functional connectivity in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2017;71:262-270.
 67. Sui J, Pearlson G, Caprihan A, Adali T, Kiehl KA, Liu J, et al. Discriminating schizophrenia and bipolar disorder by fusing fMRI and DTI in a multimodal CCA+ joint ICA model. *Neuroimage* 2011;57:839-855.
 68. Yang H, Liu J, Sui J, Pearlson G, Calhoun VD. A hybrid machine learning method for fusing fMRI and genetic data: combining both improves classification of schizophrenia. *Front Hum Neurosci* 2010;4:192.