



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

이학석사 학위논문

약물 복용력이 없는  
초발 주요우울장애 여성 환자에서의  
소뇌의 구조적 이상

2012년 8월

서울대학교 대학원  
협동과정 뇌과학 전공  
최 지 혜

약물 복용력이 없는  
초발 주요우울장애 여성 환자에서의  
소뇌의 구조적 이상

지도교수 류 인 균

이 논문을 이학석사 학위논문으로 제출함

2012년 4월

서울대학교 대학원  
협동과정 뇌과학 전공  
최 지 혜

최지혜의 이학석사 학위논문을 인준함

2012년 6월

위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)  
부 위 원 장 \_\_\_\_\_ (인)  
위 원 \_\_\_\_\_ (인)

# 국문 초록

## 연구 배경

오랫동안 소뇌는 운동 기능에 관여하는 것으로 생각되어 왔다. 하지만 최근 소뇌의 일부가 대뇌의 전전두피질과 연결되어 있어 정서 및 인지 기능에도 관여한다는 여러 연구 결과가 보고되고 있다. 주요우울장애 환자에서의 대뇌의 구조적 이상에 대한 연구는 많이 이루어진 반면, 소뇌에 국한하여 구조적 이상을 연구한 경우는 상대적으로 적은 편이다. 주요우울장애 환자는 정서 및 인지 기능의 저하를 보이는 것으로 알려져 있으므로 주요우울장애 환자군의 소뇌에서 구조적 이상성이 발견될 가능성을 생각해 볼 수 있다. 본 연구는 소뇌에 특정한 템플릿을 사용한 복셀기반 형태분석법 (voxel-based morphometry, VBM)을 이용하여 약물을 복용하지 않은 초발성 주요우울장애 환자군과 정상군 간에 소뇌의 회백질 밀도를 비교 분석하였다.

## 연구 방법

34명의 약물 복용력이 없는 초발성 주요우울장애 여성 환자와 36명의 정상대조군을 대상으로 구조적 뇌자기공명영상을 획득하여 소뇌에 대한 복셀기반 형태분석을 시행하였다. 정규화 과정에서 소뇌의 해부학적 세부 구조물에 대한 정보가 비교적 잘 유지되어 있는 Spatially Unbiased Infra-tentorial (SUIT) 템플릿을 사용함으로써 소뇌의 구체적인 부위에서의 이상성을 탐지하고자 하였다. 주요우울장애 환자군과 정상군 간에 소뇌에서의 회백질 밀도가 차이 나는지 검증하고, 이 차이가 우울 증상의 심각 정도와 상관이 있는지 검토하였다.

## 연구 결과

주요우울장애 환자군이 정상군에 비해 회백질 밀도가 낮은 소뇌의 부위는 발견되지 않은 반면, 주요우울장애 환자군의 좌측 소뇌 후엽 Crus I 에서 정상군보다 회백질 밀도가 높은 것이 관찰되었다 (height threshold  $t = 3.21$ ; uncorrected  $P < .001$ ; cluster size = 81 voxels;  $P < .05$ , FDR-corrected at the voxel level). 이 결과는 연령, 전체 두개강 용적, 교육 연한, 우세손을 보정한 후에도 계속 유지되었다 (height threshold  $t = 3.22$ ; uncorrected  $P < .001$ ; cluster size = 84 voxels;  $P < .05$ , FDR-corrected at the voxel level). 하지만 차이가 발견된 좌측 소뇌 후엽 Crus I 의 회백질 밀도 값과 우울 증상의 심각 정도는 유의미한 상관을 보이지 않았다 (백 우울 척도:  $r = 0.01$ ,  $P = .95$ ; 해밀턴 우울평가 척도:  $r = -0.01$ ,  $P = .97$ ).

## 고찰

본 연구는 최신의 소뇌 특정 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석을 통해 약물을 복용하지 않은 초발성 주요우울장애 여성 환자군의 소뇌의 구조적 이상성을 확인하고자 한 최초의 연구이다. 기존의 많은 연구 결과들은 주요우울장애 환자에서 정서 및 인지 기능의 손상을 보고하고 있다. 본 연구에서 구조적 이상이 발견된 좌측 소뇌 후엽 Crus I 은 대뇌의 전전두피질과 해부학적 · 기능적 연결성을 가지며, 정서 처리 과정과 인지 기능에 관여하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 본 연구 결과가 제공하는 소뇌의 구조적 이상은 주요우울장애에의 병태생리에 소뇌가 관여할 가능성과 소뇌의 기능에 대한 지표학적 조직화 (topographic organization)에 대한 주요한 통찰을 제공할 수 있을 것이다.

주요어: 주요우울장애, 뇌자기공명영상, 소뇌, 복셀기반 형태분석,  
Spatially Unbiased Infra-tentorial (SUIT) 템플릿  
학번: 2010-23160

# 목 차

국문 초록	i
목차	iv
List of Tables	v
List of Figures	v
I. 서 론	1
1. 주요우울장애에 대한 이해	1
1.1. 주요우울장애의 정의와 임상적 특징	1
1.2. 주요우울장애의 신경생물학적 원인에 관한 연구	3
2. 소뇌에 대한 이해	6
2.1. 소뇌의 정서 및 인지 기능	6
2.2. 주요우울장애에서의 소뇌 연구	14
2.3. 소뇌에 대한 연구 방법	19
3. 연구의 목적과 가설	26
II. 연구 방법	28
1. 연구대상	28
2. 뇌자기공명영상의 획득	29
3. 사회인구학적 특징의 조사 및 임상적 평가	29
4. SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석	30
5. 통계 분석	34
III. 연구 결과	37
1. 사회인구학적 특징과 임상적 평가	37
2. 두 집단의 소뇌 회백질 밀도 차이	39
3. 소뇌 회백질 밀도와 우울 증상 간의 상관	43
IV. 고 찰	44
V. 참 고 문 헌	53
영문 초록	74

## List of Tables

- Table 1** Summary of multiple and topographic organizations in cerebrocerebellar circuits
- Table 2** Summary of the cerebellar and cerebral areas involved in different functions
- Table 3** The involvement of cerebellum in major depressive disorder in magnetic resonance imaging studies
- Table 4** Summary of the voxel-based morphometric studies using the SUIT template
- Table 5** Demographic and clinical characteristics of the sample
- Table 6** The cerebellar region showing the increase of gray matter density in patients with first-episode, drug-naïve major depressive disorder

## List of Figures

- Figure 1** The cerebellar atlas
- Figure 2** The data generated by the isolation step
- Figure 3** Preprocessing overview using the SUIT template
- Figure 4** A binary mask of the cerebellar posterior lobe
- Figure 5** Significant cluster of the gray matter increase in left Crus I in patients with first-episode, drug-naïve major depressive disorder
- Figure 6** The mean value of the cerebellar gray matter density in left Crus I in both groups



# I. 서론

## 1. 주요우울장애에 대한 이해

### 1.1. 주요우울장애의 정의와 임상적 특징

주요우울장애 (major depressive disorder, MDD)는 상당한 정도의 우울한 기분이 2주 이상 지속되는 기분장애로, 즐거움과 흥미의 현저한 저하, 체중의 감소 혹은 증가, 불면이나 수면 과다, 낮은 자존감, 절망감, 죄책감, 죽음이나 자살에 대한 반복적인 생각, 집중력의 저하 등과 같은 증상을 동반한다 (DSM-IV, 1994). 세계적으로 주요우울장애의 평생 유병률은 16.2%, 12개월 유병률은 6.6%에 이르며, 남성보다 여성에게 약 2배 더 많이 나타난다 (Kessler et al., 2007). 우리나라의 경우, 보건복지부가 2011년 실시한 ‘정신질환실태 역학조사’에 따르면, 우울증의 평생 유병률은 전체 6.7% (남, 4.3%; 여, 9.1%)로, 2001년 (전체, 4.0%; 남성, 2.0%; 여성, 6.2%) 이래로 남녀 모두에게서 계속 증가하는 추세이다 (보건복지부, 2011년).

주요우울장애는 다른 질병을 공병 (comorbidity)으로 갖는 경우가 많은 것으로 알려졌다. Kessler 팀의 연구에서 평생 주요우울장애를 겪은 응답자의 약 4분의 3은 불안장애, 물질사용장애, 충동조절장애와 같은 다른 정신 질환도 함께 겪는 것으로 조사되었다 (Kessler et al., 2003). 다른 정신 질환의 공병 유무는 우울증의 치료 방향에 영향을 미치기 때문에 임상적 측면에서 중요하다 (Zimmerman et al., 2002). 한편, 우울증은 협심증, 관절염, 천식, 당뇨 같은 만성 질환과 맞먹을 정도로 건강을 악화시킬 뿐만 아니라, 만성 질환이나 우울증만 가진 경우보다 우울증과 만성 질환을 같이 겪을 때 건강에 더욱 나쁜 영향을 미친다는 보고가 있다 (Moussavi et al., 2007).

뿐만 아니라 주요우울장애는 사회적 · 직업적 부적응, 그리고 인지 기능의 저하에도 영향을 미친다. Kessler 등 (2003)의 연구에 따르면, 지난 1년 간 주요우울장애를 경험한 거의 모든 응답자 (96.9%)는 우울증으로 인하여 직장, 가정, 대인 관계, 또는 사회적 역할에서 어려움을 겪은 적이 있다고 답하였다. 미국의 노동 인구를 대상으로 한 연구에서는 주요우울장애증상이 심각할수록 치료비용이 상당히 증가하였고, 실업을 당하는 비율이 높았으며, 근로 시간의 감소 및 생산성과 주요우울장애의 심각 정도 간에 연관성을 보인다고 보고한 바 있다 (Birnbaum et al., 2010). 또한 최근 한 달 이내에 주요우울장애를 겪은 응답자들은, 주요우울장애를 한 번도 경험하지 않은 응답자들에 비하여 사회적 · 인지적 기능을 평가하는 한 척도 (WHO disability assessment schedule, WHO-DAS)의 모든 영역에서 유의미한 손상을 보였다 (Kessler et al., 2003). 한 연구에서 최소 6주 동안 약물을 복용하지 않은 주요우울장애 환자군에 신경인지 검사를 실시한 결과, 운동 관련 기능은 손상되지 않았지만, 주의, 실행 기능, 시각공간적 학습 및 기억과 같은 인지 영역에서 상당한 손상을 보였다 (Porter et al., 2003).

살펴본 바와 같이 주요우울장애는 개인의 마음의 병에 불과한 것이 아니라 신체의 건강과 직장, 가정 등에서의 사회적 역할과 인지 기능에도 큰 영향을 미쳐 주변 사람들뿐 아니라 사회에도 상당한 부담을 준다. 국제 질병 부담 (Global Burden of Disease) 조사 결과, 주요우울장애는 허혈성심질환, 뇌혈관질환과 함께 가장 부담이 되는 질병으로 나타났다. 2030년에도 질병 부담이 큰 질환 세 가지 중 하나일 것으로 예측되었다 (WHO, 2004). 또한 다른 연구는 한 달 동안 주요우울장애와 관련하여 감소된 인력의 생산성이 약 20억에 해당하는 인적 자본 비용을 갖는다고 보고하였다 (Birnbaum et al., 2010).

이처럼 주요우울장애의 높은 유병률과 개인의 인지 기능 및 사회에 미치는 영향은 주요우울장애가 공공 건강의 차원에서 주요하게 다루어져야 한다는 시사점을 제공한다 (Ustün et al., 2004).

## 1.2. 주요우울장애의 신경생물학적 원인에 관한 연구

최근 과학 기술의 발달과 함께 주요우울장애의 다양한 치료제가 소개되고 있지만, 주요우울장애의 병태생리학적 기전에 관한 연구는 현재 기초적인 수준에 머물러 있다 (Krishnan and Nestler, 2008). Sullivan 등 (2000)의 메타 연구에 따르면, 많은 쌍둥이 연구에서 주요우울장애는 약 37%의 유전율을 갖는 것으로 보고되었으며 이는 양극성 장애나 정신분열병의 유전율보다는 상당히 낮은 수준이다. 한편, 주요우울장애는 개인이 처한 특수한 환경적 요인과의 상관관계를 갖는 것으로 알려졌다. 주요우울장애는 연령대, 성별, 직업적 상태, 혼인 여부, 교육 연한, 빈곤 상태와 같은 사회인구학적 (sociodemographic) 요소와 상관관계를 가지는 것으로 보고된 바 있다 (Kessler et al., 2003). 평생 유병률은 18-59세의 연령대, 여성, 전에 결혼한 적이 있는 경우와 상관관계를 보였으며, 12개월 유병률은 18-44세의 연령대, 전업주부, 교육 연한이 12년 이하인 경우, 빈곤 상태이거나 빈곤 상태에 가까운 경우와 상관관계를 보였다 (Kessler et al., 2003). 이와 같이 주요우울장애는 유전적 요인이나 환경적 요인이 하나만 있을 때 발병하기보다 두 요인 간의 상호작용으로 발병하는 복합적인 질환이다 (Krishnan and Nestler, 2008). 이에 더하여 주요우울장애의 진단이 비교적 주관적이며 증상에 기반을 두어 이루어지고 있는 현실은 다양한 분야에서 주요우울장애의 병태생리학적 기전을 이해하는 데 어려움을 주고 있다 (Krishnan and Nestler, 2008; Kupfer et al., 2011). 현재 세포·분자 연구에서는 뇌유래 신경성장인자 (brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)와 같은 신경성장인자 (neurotrophic factors) (Angelucci

et al., 2005; Schumacher et al., 2005; Sen et al., 2008), 염증성 인자 (proinflammatory cytokines) (Dantzer et al., 2008), 그리고 시상하부 - 뇌하수체 - 부신계 축 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis, 이하 HPA 축) (Aihara et al., 2007; Vreeburg et al., 2009)에서의 비정상적인 분비 활동과 같은 다양한 요인이 주요우울장애에 관여함을 밝혔으며 이는 항우울제의 개발에 상당한 기여를 하였다 (Kupfer et al., 2012).

이와 같이 동물 연구를 통해 주요우울장애에 관여하는 세포 · 분자학적 가설을 검증할 수 있지만, 인간을 대상으로 한 임상 연구는 동물 연구에서 발견하기 어려운 통찰을 가능하게 한다. 사후 (postmortem) 뇌 연구는 주요우울장애 환자의 전전두피질 (prefrontal cortex) (Cotter et al., 2002)과 해마 (Rajkowska, 2000)에서 교세포의 수와 회백질의 용적이 작았음을 보고하였고, 전대상피질 (anterior cingulate cortex)의 교세포의 수가 적고 신경세포의 크기가 작았다고 보고한 바 있다 (Cotter et al., 2001). 한 조직학적 연구에서는 슬하 전전두피질 (subgenual cingulate cortex)의 교세포의 수가 적었음을 보고하였다 (Ongür et al., 1998). 이는 주요우울장애 환자의 슬하 전전두피질의 용적이 작았음을 보고하는 구조성 뇌자기공명영상 (structural magnetic resonance imaging) 연구 결과들과 일치한다 (Botteron et al., 2002; Coryell et al., 2005; Drevets et al., 1997). 한편 전전두피질은 정서의 조절과 같은 인지적 측면과 관련이 있다 (Phillips et al., 2008). 그 중 배외측 전전두피질 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)에서 정상인의 감정 반응을 억압시킬 때 활성화가 증가하였으며 (Lévesque et al., 2003), 이는 배외측 전전두피질이 정서를 의식적으로 통제하고 조절하여 바람직한 행동 반응을 하도록 하는 데 관여함을 시사한다 (Phillips et al., 2008). 또한 전두피질 중 비교적 이른 시기에 발달하는 안와전두피질 (orbitofrontal cortex, OFC)과 전대상회 (anterior cingulate gyrus) 등 복내측 (ventromedial) 전전두피질은 편도체와 같은 피

질하 영역의 변연계와 긴밀하게 연결되어 있어, 정서를 처리하고 자율적으로 조절하는 데 관여한다 (Phillips et al., 2008; Quirk and Beer, 2006).

실제로 주요우울장애 환자에서의 많은 뇌영상 연구는 주요우울장애가 전전두피질 및 변연계의 이상과 연관이 있음을 보고하였다. 슬픈 자극이 제시되었을 때 우울한 환자들의 편도체는 정상군에 비해 더 높은 활성화를 보였고 (Fu et al., 2004; Slegle et al., 2002; Surguladze et al., 2005), 배외측 전전두피질과 복내측 전전두피질에서 낮은 활성화 (Fales et al., 2008; Keedwell et al., 2005)를 보였다. 또한 슬픈 기분에서 벗어났을 때는 그 반대의 양상을 보였는데, 즉 변연 - 부변연계 (limbic-paralimbic system) 영역에서 활성화가 낮았고, 신피질 영역에서는 활성화가 높았다 (Mayberg et al., 1999). 건강한 여성 피험자에게 개인적인 슬픈 기억을 자극으로 제시하였을 때도 비슷한 양상이 발견되었다 (Liotti et al., 2000). 슬하대상 영역 (subgenual cingulate area)과 배섬엽 (dorsal insula)와 같은 부변연계 영역은 높은 활성화를 보인 반면, 오른쪽 전전두피질 영역과 왼쪽 소뇌 후엽 (posterior cerebellum)의 활성화는 낮았다. 이에 더하여 Almeida 등 (2009)은 행복한 자극이 제시될 때, 안와전두피질에서 편도체로 이어지는 연결성의 이상이 주요우울장애와 양극성 장애를 구분 짓게 해주는 특징임을 제안하였다. 우울한 사람들의 전두피질은 부정적인 정서 자극에 과하게 반응하는 변연계를 적절하게 통제 및 조절하는 데 실패하는 것 같다 (Anand et al., 2005). 우울한 사람들은 부정적 자극에 더 선택적 주의를 주고 과장된 반응을 하며, 부정적 자극을 더 예상하는 경향이 있는 것으로 보인다 (Beck, 2008).

주요우울장애에서의 구조적 뇌자기공명영상 연구들을 메타 분석한 최근의 한 연구에 따르면, 주요우울장애 환자군은 정상군에 비해 기저핵, 시상, 해마, 전두엽, 안와전두피질의 용적이 작았으며, 그 중 해마와 기저핵의 용적은 양극성 장애보다 작았다 (Kempton et al., 2011). 흥

미흡게도 주요우울장애에 관한 적지 않은 연구에서 소뇌의 관련성이 관찰되었다.

## 2. 소뇌에 대한 이해

### 2.1. 소뇌의 정서 및 인지 기능

소뇌는 중추 신경계에서 10%의 부피를 차지하며, 소뇌의 신경세포 수는 전체 뇌의 신경세포 수의 절반 정도인 500억 개에 이르는 (Swanson, 1995; Zagon et al., 1977) 큰 구조물임에도 불구하고, 뇌 연구에서 소뇌에 대한 관심은 비교적 적었다. 오랫동안 소뇌는 운동 피질에서 신호를 받아 움직임의 통제와 협응 기능에만 관여하는 것으로 주로 생각되어 왔다 (Glickstein, 1993; Thach et al., 1992). 오래 전 소뇌가 파페츠 회로 (Papez circuit)에 영향을 미친다는 연구 결과가 발표 (Snider and Maiti, 1976) 된 지 약 20년이 지난 1994년, 한 기능성 뇌자기공명영상 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 연구에서, 단순히 반복적으로 움직이는 과제를 시행할 때보다, 퍼즐을 푸는 것과 같이 보다 더 복잡한 과제를 시행할 때, 소뇌의 치상핵 (dentate nucleus)의 양 측면 부분이 더 큰 활성화를 보이는 것이 관찰되었다 (Kim et al., 1994). 이 결과는 움직임에 관여하는 치상핵 부위가 대뇌 피질의 운동 영역과 연결되어 있는 것처럼, 인지 기능과 관련된 치상핵 부위도 대뇌 피질의 인지를 담당하는 영역과 연결되어 있을지도 모른다는 시사점을 제시하였다.

같은 해 Middleton과 Strick은 소뇌의 치상핵 일부와 배외측 전전두피질이 시상을 거쳐 서로 신호를 주고받는 것을 관찰하여 소뇌가 단순히 운동 기능만을 담당하는 것이 아니라, 고위 인지 기능에도 관여할 것이라는 해부학적 증거를 보고하였다 (Middleton and Strick, 1994). 이 실험을 더 확장하여 2003년 Kelly와 Strick은 일차 운동피질 (primary

motor cortex, M1)과 배외측 전전두피질이 각각 반대편 (contralateral) 소뇌의 특정 부위와 신호를 주고받는 사실을 밝혀냈다 (Kelly and Strick, 2003). 배외측 전전두피질에서 보내는 대부분의 신호는 교뇌핵 (pontine nucleus)의 특정 부위를 거쳐 교차하여 반대편 소뇌의 Crus II와 충부 소엽 (vermal lobule) X, 소엽 (이하 lobule) VII의 충부 부분에 전달된다. 그리고 다시 신호는 치상핵의 아래 부분과 시상의 특정 부위를 거쳐 교차하여 반대편 배외측 전전두피질로 전달되며, 이 회로는 일차 운동피질과 상호작용하는 회로와 독립된 다른 회로이다. 이 연구 결과는 소뇌의 특정 부분이 일차 운동피질 뿐 아니라 배외측 전전두피질과 각각 생리학적으로 연결되어 있음을 보여준다. Table 1에 기능에 따른 대뇌 피질과 소뇌의 각 회로를 정리하였다. 소뇌뿐 아니라 대뇌 - 소뇌 회로를 구성하는 교뇌핵, 시상과 같은 다른 뇌 구조물도 기능에 따라 해부학적으로 구분되어 있는 것이 밝혀졌다 (Coffman et al., 2011; Dum and Strick, 2003; Kelly and Strick, 2003; Middleton and Strick, 1994; Middleton and Strick, 2001; Schmanhmann and Pandya, 1997).

진화론적 측면에서 인간의 소뇌 치상핵에서 배측 (dorsal) 부위 대비 복측 (ventral) 부위의 비율이 유인원의 그것보다 더 증가하였다는 연구 결과가 있다 (Matano, 2001). 치상핵의 복측 부위가 전전두피질과 상호 연결되어 있다는 여러 연구 결과를 고려하면 (Dum and Strick, 2003; Middleton and Strick, 1994), 진화 과정에서 인간의 전전두피질과 인지 기능의 발달과 함께 인간의 복측 치상핵 부위가 크게 발달되었음을 유추할 수 있다. 또한 인간의 Crus I, II가 소뇌에서 차지하는 비율은 침팬지나 원숭이의 그것에 비해 유의미하게 컸는데, 이는 대부분 회백질로 구성된 소뇌 피질의 확장에 기인한 것으로 보인다 (Balster et al., 2010). 즉, 이 연구 결과들은 진화 과정에서 인간의 전전두피질 영역이 확장된 것과 같은 맥락에서 인지 기능에 관여하는 소뇌의 세부 부위 또

한 확장되어 기능하고 있음을 시사한다.

뿐만 아니라 소뇌는 정서 처리 및 표현과 관련 있는 시상하부, 변연계, 뇌간과 같은 피질하 구조물로부터도 정보를 받는다 (Parvizi et al., 2001; Schmahmann, 2001). 일찍이 전기생리학적 연구들로부터 소뇌의 실정핵 (fastigial nucleus)과 충부 영역에 전기 자극을 가하면 중측두회 (middle temporal gyrus), 해마와 편도체와 같은 변연 기능에 관여하는 측두 영역의 구조물에 반응을 유발하는 것이 관찰되었으며, 이는 소뇌와 변연계의 직접적인 연결 관계에 대한 증거를 제시한다 (Heath and Harper, 1974; Snider and Maiti, 1976). 또한 고양이를 대상으로 한 해부학적 연구 (Snider and Maiti, 1976)와 정상인을 대상으로 한 뇌영상 연구 (Damasio et al., 2000)는 소뇌가 도파민 신경세포가 모여 있는 뇌간의 복측피개영역 (ventral tegmental area, VTA)과 청반 (locus ceruleus)과 연결되어 카테콜아민 신경섬유를 통해 변연계에 영향을 미치는 것을 관찰하였다. 이 모든 결과들을 바탕으로 Schmahmann (2000)은 변연계와 상호작용하는 소뇌의 실정핵 (fastigial nucleus)과 충부, lobule X를 변연 소뇌 (limbic cerebellum)이라고 제안하였으며, 인지 기능을 담당하는 소뇌 (cognitive cerebellum)는 lobule VI, VII, 그리고 Crus I 으로, 부변연 영역과 연합 피질과 연결되어 바람직한 행동에 필요한 정서 경험의 통합에 관여한다고 한다.

임상 장면에서 소뇌인지정동증후군 (cerebellar cognitive affective syndrome)은 소뇌 후엽과 충부 부위에 손상을 입은 환자들에게 나타나는 인지 및 정서 기능의 이상을 가리킨다 (Schmahmann and Sherman, 1998). 특이할 점은 소뇌 전엽 (anterior lobe) 부위가 손상된 환자들에게서는 위와 같은 이상이 미미하게 발견되었다. 소뇌 후엽의 손상은 이 증후군의 발생에 중요한 역할을 하며 인지 기능에 영향을 미치는 것으로 보이는 반면, 충부의 손상은 특히 정서 기능의 이상 행동이나 자폐증과 비슷한



행동을 유발할 가능성이 높은 것으로 보인다 (Levisohn et al., 2000; Riva and Giorgi, 2000; Schmahmann and Sherman, 1998; Tavano and Borgatti, 2010). 한 양전자단층촬영술 (positron emission tomography, PET) 연구는 소녀에 손상을 입은 환자들이 행복을 유도하는 자극에 대해 즐거움을 느끼는 능력이 손상되었음을 보고하고 있다 (Turner et al., 2007). 또한 뇌간과 소녀에 손상을 입은 한 환자는 슬픈 상황에서 웃거나 농담에 우는 등 상황 및 자극에 걸맞지 않은 웃음/울음 행동을 보였다 (pathological laughter and crying, 이하 PLC) (Parvizi et al., 2001). 연구자들은 이 이상 행동을 소녀의 손상이 대뇌 - 교뇌 - 소녀 회로를 교란시켜 대뇌로부터 받는 사회인지적 맥락에 대한 정보를 전달하지 못한 것에서 비롯되었을 것이라고 추정하였다. 그렇기 때문에 이 환자의 경우 세로토닌 재흡수 억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), 즉 항우울제가 인지 처리에 관여하는 피질 영역에 영향을 미쳐, 자극이 PLC 체계에 영향을 미치는 감정적 불안정성을 낮추어 증세를 완화시켰다고 설명하고 있다.

많은 뇌영상 연구 결과도 소녀의 여러 영역들이 다양한 기능에 관여함을 보여준다. 소녀 후엽 (posterior lobe)과 배외측 전전두피질 간의 기능적 연결성을 시사하는 여러 연구들이 있다. 손가락을 움직이는 것과 같은 운동 기능을 평가하는 과제에서 소녀의 lobule V, VI, VII B, VIII A 부위가 활성화된 반면, 단어 생성 및 작업 기억, 실행 기능을 평가하는 과제와 같은 인지 능력이 요구될 때는 소녀의 Crus I, II, lobule VII A, IX가 활성화되었고, 이 활성화는 반대편 대뇌의 전전두피질 영역과 기능적 연결성이 관찰되었다 (Buckner et al., 2011; Habas et al., 2009; Krienen and Buckner, 2009; O'Reilly et al., 2010; Stoodley et al., 2012). 또한 기능성 뇌영상 연구들을 메타 분석한 한 연구에 따르면, 정서 처리 관련 과제를 수행하였을 때 lobule VII의 충부 영역과 Crus I, lobule VI 이 활성화를 보였다 (Stoodley and Schmahmann, 2009).

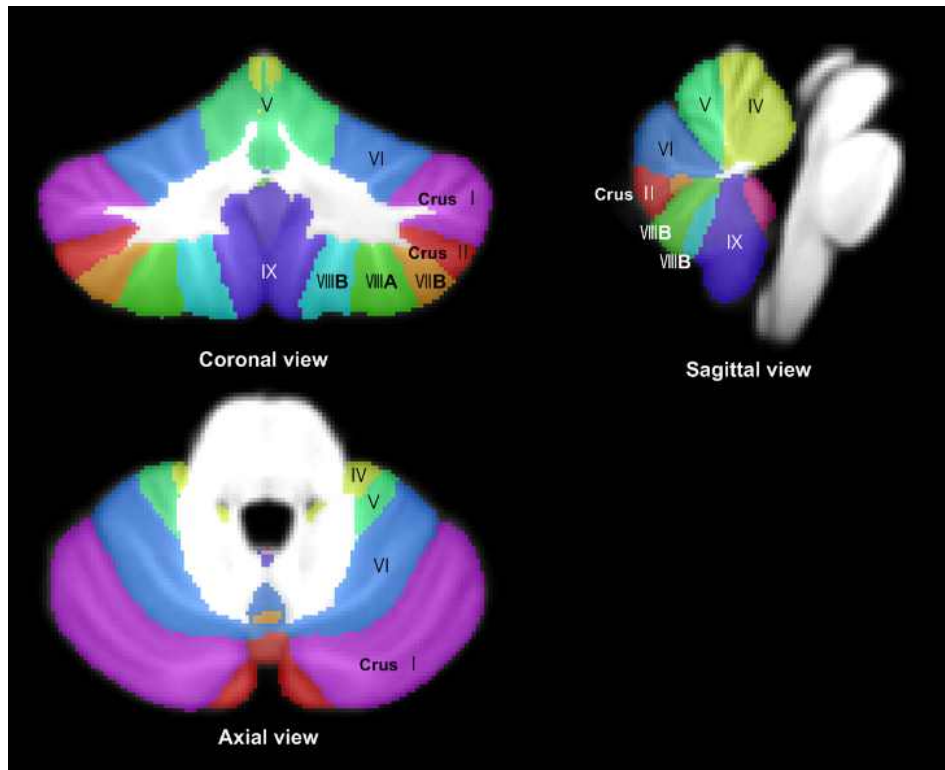
이와 같이 소뇌는 한 구조물 안에 여러 lobule들로 구성되어 있으며 (Figure 1), 각 lobule은 대뇌의 서로 다른 영역과 상호작용하여 다양한 기능에 관여하고 있다 (Diedrichsen et al., 2010). 소뇌의 해부학적 세부 부위와 그 기능을 Table 2에 정리하였다 (Stoodley et al., 2009; Schmahmann, 2010). 이 모든 결과는 소뇌의 특정 부분이 대뇌의 전전두 피질 영역 및 변연계 등의 피질하 영역과 해부학적 · 기능적으로 상호 연결되어 있어 정서 처리 및 고위 인지 기능에 관여한다는 것을 보여준다.

**Table 1** Summary of multiple and topographic organizations in cerebrocerebellar circuits

	<b>Motor function</b>	<b>Emotional and cognitive function</b>
<b>Cerebral cortex</b>	Primary motor cortex	Dorsolateral prefrontal cortex
<b>Pontine nucleus</b>	Caudal half of the pontine nuclei	Rostral and medial pontine nuclei
<b>Cerebellar cortex</b>	Lobules VI-VI, VII B, VIII A-B	Crus I, II, lobules VII, X
<b>Deep cerebellar nucleus</b>	Dorsal portion of dentate nucleus, fastigial nucleus	Ventral portion of dentate nucleus
<b>Thalamus</b>	Ventralis posterior lateralis pars oralis (VPLo)	Caudal portion of the nucleus ventralis lateralis, pars caudalis (VLcc)
<b>Cerebral cortex</b>	Primary motor cortex	Dorsolateral prefrontal cortex

The distinct cortical areas are interconnected with specific cerebellar areas regarding the type of processing information. The primary motor cortex sends motor information to lobule VI-VI, VII B, VIII A-B and specific areas of nuclei in the contralateral cerebellum via pontine nucleus, and then, the motor information projects back to contralateral primary motor cortex via thalamus. The emotional and cognitive projections from the dorsolateral prefrontal cortex innervate Crus I, II, lobules VII, X and ventral portion of dentate nucleus in the contralateral cerebellum via pontine nucleus and go back to the contralateral dorsolateral prefrontal cortex through thalamus. Distinct parts in the brain structures of cerebrocerebellar circuits are involved in motor or cognitive and emotional functions, which indicates that the cerebellum and the other related brain structures are topographically and functionally organized for the type of processing information. This table summarizes the results of experiments on monkeys. (Coffman et al., 2011; Dum and Strick, 2003; Kelly and Strick, 2003; Middleton and Strick, 1994; Middleton and Strick, 2001; Schmanhmann and Pandya, 1997)

**Figure 1** The cerebellar atlas



The cerebellar atlas is provided by SUIIT toolbox (2.4 version, <http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/propatlas.htm>). The nomenclature used here to describe the cerebellar lobules is derived from Schmahmann et al. (1999).

**Table 2** Summary of the cerebellar and cerebral areas involved in different functions

<b>Fuction</b>	<b>Cerebellum</b>	<b>Cerebral cortex</b>
Motor function	Anterior lobe ( I - V ), parts of lobule VI, lobule VIII	
Sensorimotor	Anterior lobe ( I - V ), parts of lobule VI	Motor cortex
Somatosensory	Lobule VIII	
Cognitive function	Posterior lobe (VII-IX)	
Language/verbal working memory	Lobule VI, Crus I	
Spatial tasks	Lobule VI	Prefrontal
Executive functions	Lobule VI, Crus I , lobule VIIIB	cortex
Emotional processing	Lobule VI, Crus I , medial VIIAt	

(Stoodley and Schmahmann, 2009; Schmahmann, 2010)

## 2.2. 주요우울장애에서의 소뇌 연구

주요우울장애 환자를 대상으로 한 많은 뇌영상 연구에서 소뇌의 관련성이 발견되었지만, 대부분의 연구는 소뇌에 국한되어 이루어졌다기보다 다른 뇌 영역과 함께 이루어졌다. 주요우울장애에서 소뇌의 관련성이 관찰된 뇌영상 연구 결과만을 Table 3에 정리하였다.

먼저 부피측정 (volumetry) 연구에서 주요우울장애 환자군과 정상군 간의 소뇌의 용적의 차이에 대한 보고는 일관적이지 않다. 복셀기반 형태분석 (voxel-based morphometry, VBM) 방법론을 사용한 연구 중, 50세 이후에 주요우울장애가 발병한 환자들 중 자살 위험이 높은 그룹에서 회백질의 밀도가 낮았음을 보고한 연구가 있으며 (Hwang et al., 2010), Lee 등 (2011)과 Peng 등 (2011)은 주요우울장애 환자군에서 회백질의 밀도가 정상군보다 낮았다고 보고하고 있다.

한편 한 양전자단층촬영술 연구에서는 인지 기능이 손상된 주요우울장애 환자군에서 오른쪽 충부의 활성화가 증가한 반면, 왼쪽 내측 전전두피질에서 활성화의 감소가 관찰되었다 (Dolan et al., 1992). 또한 Chantiluke 등 (2012)에서 약물 복용력이 없는 초발성 주요우울장애를 가진 청소년들은 보상이 제공되었을 때 다른 뇌 부위와는 달리 소뇌에서의 활성화가 증가하였는데, 이는 전두엽의 활성화의 감소와 증상의 심각 정도와 상관을 보였다.

한 확산텐서영상 (diffusion tensor imaging, DTI) 연구는 환자군의 소뇌 회백질의 평균 확산도 (mean diffusivity, MD)가 정상군보다 더 큰 것을 발견하여 주요우울장애의 소뇌에서의 신경 다발의 확산의 이상을 보고하였다 (Abe et al., 2010). Sheline 등 (2009)은 주요우울장애 환자군과 정상군에서 아무 과제도 수행하지 않은 채 가만히 있는 상태의 뇌 상태 (default mode network, 이하 DMN)를 휴지기 기능성 뇌자기공명영상 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)을 통해 촬영

하였다. 그 결과, 기존에 알려진 DMN에 속하는 영역 외에 소뇌에서도 정상군과 환자군 간의 활성화 양상이 다른 것이 발견되었다. 인지 기능을 수행하는 동안 DMN 영역의 활성화가 감소되는데, 소뇌의 DMN 영역으로 보이는 영역은 lobule IX와 왼쪽 충부, 그리고 오른쪽 소뇌의 측면 부위였다. 정상군과 환자군 모두 부정적인 자극이 제시될 때 이 부위에서 활성화가 감소되었지만, 환자군에서 감소의 정도가 적었다. 이 결과는 소뇌에서의 정서 반응의 조절 및 처리 과정의 실패가 주요우울장애의 병태생리와 관련이 있을 가능성을 제시한다.

항우울제와 같은 약물 처치는 다른 뇌 구조물뿐 아니라 소뇌에도 영향을 미친다는 연구 결과가 있다. 공황장애를 공병으로 하는 주요우울장애 환자들을 대상으로 한 복셀기반 형태분석 연구에서, 약을 복용한 후 피험자들의 소뇌의 오른쪽 lobule VIII A 영역의 회백질 밀도가 기저 시점 (baseline) 보다 근소하게 증가하였지만, 우울 증상이 완화된 후에도 회백질 밀도는 여전히 정상군보다 낮은 상태였다 (Lai and Hsu, 2011). 한 기능성 뇌자기공명영상 연구는 약물 처치에 의해 증상이 완화됨에 따라 소뇌 활성화의 다이내믹 레인지 (dynamic range)가 감소한다고 보고하였으며 (Fu et al., 2004), 4주 동안 항우울제 벤라팍신 (Venlafaxine)을 복용한 주요우울장애 환자군은 정서와 관련된 명시적 (explicit) 과제를 수행할 때, 양쪽 소뇌에서 혈류 산소 수준 (blood oxygen level dependent, 이하 BOLD)이 감소하였음을 보고하였다 (Frodl et al., 2011). 약물을 복용함으로써 주요우울장애에서 회복된 피험자들의 소뇌에서 당 대사 (glucose metabolism)가 연구의 기저 시점보다 회복 시점에 유의미하게 감소하였다는 양전자단층촬영술 연구 결과도 있다 (Holthoff et al., 2004). 이와 같은 연구 결과들은 항우울제가 소뇌의 구조적 · 기능적 변화에 영향을 미치는 변인으로 작용할 수 있음을 시사한다. 그렇기 때문에 주요우울장애 병태생리와 관련된 소뇌의

역할을 보다 더 완전하게 이해하기 위해서는 약물 복용력이 없는  
주요우울장애 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하다고 할 수 있을  
것이다.



**Table 3** The involvement of cerebellum in major depressive disorder in magnetic resonance imaging studies

Study	Patients information		Results
	Gender, M/F	Mean age, year	
<b>Volumetry study</b>			
Pillay et al., 1997	17/21	38.5	No different GM, WM volume between groups
Parashos et al., 1998	27/45	55.4	No different GM, WM volume between groups
Shah et al., 1992	11/16	57.6	▼ cerebellar vermis volume (especially, anterior vermis)
<b>Voxel-based morphometry study</b>			
Frodl et al., 2008	13/25	46.1	▼ GM density in left cerebellum during three years of treatment
Abe et al., 2010	11/10	48.1	No different GM density between groups
Hwang et al., 2010	70/0	76.4	▲ WM density than controls ▼ GM density in suicidal depression ▼ GM, WM density in late-onset depression
Lai et al., 2011	5/10	35.9	▼ GM density at baseline ▲ GM density in right lobule VIII A after treatments compared to baseline
Lee et al., 2011	5/42	46.0	▼ GM density in bilateral central lobules
Peng et al., 2011	8/14	46.7	▼ GM density in MDD
<b>Functional study</b>			
Beauregard et al., 1998	3/4	42	▲ activation in left cerebellum to sad stimuli

Videbech et al., 2001	12/30	41.9	▲ activation in cerebellum
Smith et al., 2002	0/10	38.5	▼ activation in lateral cerebellum, vermis during the anticipation of noxious stimuli
Gundel et al., 2003	0/8	41.9	▲ activation in cerebellar vermis in bereaved women
Canli et al., 2004	3/12	35.1	▼ activation in right cerebellum to sad stimuli
Fu et al., 2004	8/11	43.2	Significant association between changes in HRSD score and dynamic range of activation in bilateral cerebellum during antidepressant treatment
Holthoff et al., 2004	9/32	45.1	▼ metabolism upon remission in cerebellum
Frodl et al., 2009	5/7	43.3	▼ activation in left cerebellum to explicit tasks
Sheline et al., 2009	12/12	34	Less decrease in activity than controls
Liu et al., 2010	8/7	29.1	▲ ReHo in left cerebellar posterior lobe ▼ ReHo in left cerebellar anterior lobe *ReHo: regional homogeneity
Naismith et al., 2010	5/14	56.1	▲ activation in cerebellum
Frodl et al., 2011	16/8	38.9	▼ activation in bilateral cerebellum to explicit tasks during antidepressant treatment
Chantiluke et al., 2012	10/10	16.2	▲ activation in cerebellum during motivated attention, which correlated with reduced frontal activation
<b>Functional connectivity study</b>			
Vasic et al., 2009	8/6	37	▲ connectivity in left DLPFC and cerebellum
Frodl et al., 2010	16/9	39.4	▼ connectivity in OFC and left cerebellum

### 2.3. 소뇌에 대한 연구 방법

이제까지 살펴본 것처럼 현재까지 주요우울장애 환자를 대상으로 소뇌만 국한하여 이루어진 뇌영상 연구는 거의 없으며, 주요우울장애 환자에서 구체적으로 소뇌의 어느 부위가 이상성을 보이는지에 관한 결과들도 일관적이지 않다. 그 이유 중 하나는 오랫동안 소뇌의 세부 구조물에 대한 통일된 명명법이 없었다 (Schmahmann et al., 1999). 이는 소뇌에 대한 연구가 상대적으로 미미했다는 것을 반증하는 것일 것이다. 소뇌의 정서 및 인지 기능이 주목받기 시작한 최근, Schmahmann 연구팀은 고해상도 뇌자기공명영상 촬영을 통하여 소뇌 특정 아틀라스를 만들고 기존의 명명법을 하나로 통일시키는 시도를 하였다 (Schmahmann et al., 1999).

소뇌에 한정된 뇌영상 연구가 미미한 또 다른 이유로 방법론적 한계를 들 수 있을 것이다. 뇌영상 연구에서 최근까지 사용된 평균 템플릿 (template)은 ICBM (International Consortium for Brain Mapping) 152 템플릿으로 152명의 뇌자기공명영상 이미지를 전반적인 뇌의 크기와 방향을 보정하고 평균화하여 제작되었기 때문에 대뇌에 편향적이다 (Diedrichsen, 2006). 뿐만 아니라 정규화 과정에서 획일화되지 않은 다양한 보정 방법 등을 사용하여 같은 소뇌도 다른 좌표에 위치하게 할 가능성이 높아, 이는 여러 연구 결과들을 해석하는 데 어려움을 주었다 (Diedrichsen et al., 2010). 따라서 각각의 뇌자기공명영상 이미지를 하나의 평균 템플릿에 공간 정규화 (spatial normalization)하는 과정에서 얼마나 변화하였는지에 관한 정보를 가지고 분석하는 뇌영상 연구에서, 대뇌에 편향적인 템플릿으로는 소뇌의 세부 구조물들의 해부학적 정보를 정확하게 반영하는 데 한계가 있었다. 소뇌는 하나의 기능에 관여하는 뇌의 한 구조물이 아니라, 각 lobule과 작은 핵들 (심부핵, deep cerebellar nuclei)이 대뇌 피질의 여러 영역과 신호를 주고받으며 운동 혹은 정서 및 인지 기

능에 관여하기 때문에 (Table 1, 2), 소뇌의 구체적인 부위에서 회백질의 밀도 차이를 탐지하는 것이 중요하다. 이러한 이유로 2006년에 20명의 건강한 성인의 고해상도 뇌자기공명영상을 획득한 후, 대뇌와 주변 조직들로부터 소뇌와 뇌간을 포함한 천막하 (infratentorial) 영역을 추출한 다음 각 개인의 소뇌를 비선형 정규화 과정을 통해 얻어진 정보로, 소뇌와 뇌간에 특화된 새로운 템플릿, 즉 SUIT (Spatially Unbiased Infra-tentorial) 템플릿이 개발되었다 (Diedrichsen, 2006). 이후 2009년 확률 맵 (probabilistic map)이 소개되어 소뇌에 대한 뇌영상 연구에서 해부학적 참고 기준이 되는 데 유용하게 사용되기 시작했다 (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2009).

이렇게 개발된 SUIT 템플릿을 사용하여 복셀기반 형태분석 방법론을 적용하여 소뇌의 구체적인 부위에서의 회백질 밀도를 표준화된 방법으로 분석할 수 있게 된다. 복셀기반 형태분석 방법론은 각 뇌 조직의 한 복셀 (voxel) 안에서의 회백질의 밀도를 그룹 간, 혹은 그룹 내 비교를 가능하게 한다 (Ashburner and Friston, 2000). 앞에서 간략히 기술한 것처럼 복셀기반 형태분석은 공간 정규화를 통해 각각의 뇌자기공명영상 이미지가 하나의 템플릿에 맞춰 보정되는데, 이 때 뇌자기공명영상을 촬영할 때 각기 달랐던 머리 위치 등과 같은 전반적인 두뇌의 모양이 대체로 보정된다 (Friston et al., 1995). 그러므로 복셀기반 형태분석에 의해 탐지되는 차이는, 전반적인 모양이 보정된 후에도 계속 남아 있는 국소적인 부위에서의 의미 있는 차이라 할 수 있다 (Ashburner and Friston, 2000). SUIT 템플릿은 소뇌의 lobule들, 틈새 (fissures)와 소뇌 심부핵 같은 해부학적 세부 구조물을 상당한 수준으로 보존하고 있기 때문에 (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen et al., 2011), SUIT 템플릿을 통한 정규화 과정은 각 lobule이 정확하게 해부학적 lobule을 반영하는 비율을 약 8% 상승시켰다 (Diedrichsen et al., 2010). 뿐만 아니라 소뇌에서의 다양한 뇌

영상 연구 방법론을 하나로 통일시켜 소뇌의 구체적인 기능에 관한 체계적인 연구를 가능하게 하였다 (Diedrichsen et al., 2010). 전체 뇌 템플릿과 소뇌 특정 템플릿을 함께 사용하여 회백질의 밀도 차이를 평가한 한 연구는, 전체 뇌 템플릿에 의해 이상성이 탐지된 소뇌의 부위가 SUIT 템플릿을 사용했을 때, 보다 더 특정되어 관찰되었다고 보고하였다 (Morrell et al., 2010).

이처럼 인간의 소뇌를 대상으로 최신의 분석 방법을 적용한 뇌 영상 연구는 구체적으로 소뇌의 어느 부위가 임상 장면에서 이상성을 보이는지에 대한 정보를 제공할 수 있다. 현재까지 이루어진 SUIT 템플릿을 사용한 복셀기반 형태분석 연구 결과를 Table 4에 정리하였다. 대체로 움직임에 관여하는 부위는 lobule I-VI와 같은 소뇌 전엽인 반면, 보다 복잡한 과제를 시행하거나 인지 과제를 수행할 때는 소뇌 후엽이 관여하는 것으로 나타났다. 이는 소뇌의 기능에 관한 기존의 연구 결과와 크게 다르지 않으며, SUIT 템플릿의 이용으로 보다 더 구체적인 소뇌의 구조물과 기능에 대한 뇌영상 연구가 가능하다는 것을 알 수 있다.

이와 같이 SUIT 템플릿을 이용한 뇌영상 연구는 기존의 여러 연구 결과를 바탕으로 소뇌의 기능과 관련한 지포학적 조직화 (topographic organization)에 대한 정보를 제공할 수 있다. 뿐만 아니라, 주요우울장애와 같은 정신 질환에서의 연구는 소뇌에서 이상성을 보이는 구체적인 영역을 관찰할 수 있게 함으로써 정신 질환의 병태생리에 관여하는 소뇌의 역할 등에 관한 중요한 통찰을 제공할 수 있을 것이다.

**Table 4** Summary of the voxel-based morphometric studies using the SUIT template

<b>Study</b>	<b>Cohort</b>	<b>Imaging modality</b>	<b>Measurement/task</b>	<b>Cerebellar regions</b>
Baumann and Mattingley, 2010	Healthy subjects	fMRI	Encoding visual stimuli Encoding auditory stimuli Perceptual demands of the tasks for both stimuli	Lobule VI, right lobule X Right lobule VIII A, B, bilateral lobule VI Left Crus I
Fan et al., 2010	Healthy subjects	MRI	Males > females (FDR corrected threshold) Females > Males (uncorrected threshold)	Lobule V, left Crus II, lobule VII, bilateral lobule VIII B Bilateral Crus II, right Crus I, left lobule IX
Morrell et al., 2010	Patients with obstructive sleep apnoea	MRI	GM density	▼ in left lobule VIII B close to XI, extending across the midline into the right lobe
Schlerf et al., 2010	Healthy subjects	fMRI	Complex movements Simple and complex movements	Lobules VI, VII A (Crus I) Lobules I - V
Bijsterbosch et al., 2011	Healthy subjects	fMRI	Regular timing, error correction	Right dentate nucleus

D'Agata et al., 2011	Patients with spinocerebellar ataxia type 2	MRI	Executive/planning function	Right Crus I
			Coordinated function	Right lobules IV-V
Grafton and Tunik, 2011	Healthy subjects	fMRI	Movement amplitude in error correction	Lobule III, V
Kuper et al., 2011	Patients with lesions in cerebellum	MRI	Speed and straightness of hand movement	Lobules VI, V, VI
			Straightness of hand movement	Lobules VI, V, VI, VII, VIII
Kuper et al., 2011	Patients with lesions in cerebellum	MRI	Lift-off time in grasping Speed of hand movement in reaching, lift-off time in grasping	Interposed nucleus Intermediate and lateral cerebellar cortex
Moulton et al., 2011	Healthy subjects	fMRI	Encoding aversive stimuli processing	Lobule VI, Crus I, lobule VII B
Teki et al., 2011	Healthy subjects	fMRI	Auditory timing	Vermis, deep cerebellar nuclei including dentate nucleus
Cooper et al., 2012	Patients with spinocerebellar ataxia type 6	MRI	Verbal working memory	Bilateral lobule VI, Crus I, VIII A, right lobule IX

Donchin et al., 2012	Patients with focal lesions after cerebellar infarction	MRI	Force field perturbation	Lobules IV, V
			Visuomotor rotation	Lobule VI
Kühn et al., 2012a	Healthy subjects in right-handed, 14-year-old	MRI	Manual dexterity	Lobules V
Kühn et al., 2012b	Smokers	MRI	GM density	▼ in right Crus I, correlated negatively with amount of nicotine dependence
Kühn et al., 2012c	Patients with schizophrenia	MRI	GM density	▼ in left Crus I/II, correlated with thought disorder, the executive function
Spraker et al., 2012	Healthy subjects	fMRI	Force amplitude for motor control	Lobule V, VI
			Force rate for motor control	Lobule VII B
			Both force amplitude and rate	Lobule VI, Crus I/II
Stoodley et al., 2012	Healthy subjects	fMRI	Sensorimotor	Right lobules IV-V, VIII
			Language	Right lobules VI-Crus I, Lobules VII B-VIII A
			Spatial mental rotation	Left lobule VII (Crus II), extending from VI to VII B



Working memory

Bilateral lobules VI (including dentate  
nucleus) -VII (Crus I)

Affective processing

No reliable activation

---

Abbreviations: FDR, false discovery rate; fMRI, functional magnetic resonance imaging; GM, gray matter; MRI, magnetic resonance imaging; SUI, Spatially Unbiased Infra-tentorial

### 3. 연구의 목적과 가설

본 연구는 약물 복용력이 없는 초발성 주요우울장애 여성 환자들을 대상으로 주요우울장애에의 소뇌의 구조적 이상성을 탐색하고자 하였다.

그동안 주요우울장애의 병태생리에 관한 대부분의 뇌영상 연구는 뇌의 구조적 이상에 영향을 미칠 수 있는 피험자 관련 변인이 완전하게 통제되지 못한 제한점을 갖고 있다. 그리하여 주요우울장애 환자의 뇌의 구조적 변화에 영향을 미칠 수 있는 공병의 유무, 약물 복용력, 성별 변인들을 연구 설계 과정에서 사전에 강력하게 통제하는 것은, 순수하게 주요우울장애와 관련된 뇌의 이상성을 밝히는 데에 상당히 중요하다고 할 수 있다.

또한 현재까지 주요우울장애 환자에 대한 뇌영상 연구는 대부분 대뇌를 중심으로 이루어졌다. 하지만 최근 소뇌가 단순히 하나의 기능을 하는 한 구조물이 아니라, 여러 세부 구조물로 구성되어 정서 및 인지 기능과 같은 다양한 기능에 관여함을 보여주는 많은 연구 결과들을 고려해 볼 때, 대뇌에 편향적인 템플릿을 사용한 기존의 연구 방법론은 소뇌의 세부적인 구조물의 이상성을 밝히는 데는 한계점이 있다고 할 수 있다. 그러므로 본 연구에서는 최신의 소뇌에 특화된 SUIT 템플릿을 사용한 복셀기반 형태분석법을 통하여, 주요우울장애 환자에서 소뇌의 구체적인 부위에서의 구조적 이상성을 탐색하고자 하였다.

특히, 기존의 많은 연구 결과들을 바탕으로 소뇌 후엽에서 회백질의 밀도 차이가 나타날 것으로 예상하였다. 주요우울장애는 정서의 조절과 처리에서의 부적응 뿐 아니라, 인지 기능의 저하와도 관련이 있는 것으로 알려졌다. 소뇌 후엽은 전전두피질과 상호 연결되어 있으며, 전전두피질은 고위 인지 기능과 정서의 의식적인 통제에 관여하므로, 소뇌 중에서도 후엽 부분에서 회백질의 밀도 차이가 나타날 것이다.

정리하면, 본 연구는 소뇌에 특화된 최신의 SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석법을 통하여 약물 복용력이 없는 초발성 주요우울장애 여성 환자에서의 소뇌의 구조적 이상을 탐색하고자 한다.

## II. 연구 방법

### 1. 연구대상

34명의 주요우울장애 환자군의 피험자는 2009년 5월부터 2011년 4월까지 서울대학교병원 게시판 공고를 통해 모집되었으며, 구조화된 임상면담 (Structured Clinical Interview for DSM-VI, 이하 SCID)를 통하여 (First et al., 1996) 정신 장애 진단 및 통계 편람 제 4판 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, DSM-VI)의 기준에 따라 주요우울장애로 진단받았다. 환자군의 모든 피험자는 공병이 없었고, 진단 당시 우울 삽화가 처음 나타난 초발성이었으며, 과거에 항우울제와 같은 항정신성 약물의 복용 경험이 없는 여성이었다. 피험자 모집 과정에서 성격장애설문 수정판 (Personality Diagnostic Questionnaire-Revised, PDQ-R) (Hyler et al., 1992)을 실시하여 제 2축 정신장애가 있는 경우를 제외하였고, 정신병적 증상을 보이는 경우, 현재 또는 과거에 신경과적·내외과적 중증의 질환이 있는 경우, 심한 우울 증상으로 입원 치료가 필요한 경우, 뇌자기공명영상의 촬영에 부적합한 경우 (예: 심장 박동기나 몸 속에 금속을 삽입한 경우, 폐소 공포증이 있는 경우)도 모두 연구에서 제외하였다.

36명의 건강한 정상대조군은 동일한 기간에 지역 신문 광고 및 병원 게시판 공지를 통해 모집되었으며, 역시 SCID를 통하여 정상군으로 적합함을 확인하였다. 정상군 피험자 모집 과정에서의 피험자 배제 기준은 환자군의 경우와 똑같이 적용되었으며 정신 질환의 가족력 및 과거력이 있는 경우와 항정신성 약물을 복용한 적이 있는 경우도 모두 연구에서 제외하였다.

본 연구는 서울대학교병원의 의학연구윤리심의위원회

(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다. 그리고 모든 피험자는 본 연구에 참여하기 전에 연구의 목적과 방법에 대한 충분한 설명을 들었으며, 서면으로 연구 참여를 동의하였다.

## 2. 뇌자기공명영상의 획득

뇌자기공명영상은 General Electric 1.5 Tesla whole-body imaging system (General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA)을 통하여 획득하였다. 구조적 T1-강조 (T1-weighted) 뇌자기공명영상은 3차원 SPGR sequence (3-dimensional spoiled gradient echo sequence)을 통해 1.2 mm 두께의 연속된 160장의 영상을 얻었다. 다른 측정 변수는 다음과 같다. Echo time, TE = 5 ms; repetition time, TR = 24 ms; inversion time, TI = 0; 256 x 192 matrix; field of view, FOV = 192 x 240 x 240 mm; flip angle, FA = 45; number of excitation, NEX = 2; no skip.

피험자의 뇌에 종양 등 병리적 이상 소견이 있는지 확인하는 목적으로 T2-강조 (T2-weighted) 뇌자기공명영상과 FLAIR 영상을 획득하였으며, 영상의학과 전문의에 의해 판독되었다. 각 영상의 측정 변수는 다음과 같다. T2-강조 뇌자기공명영상: axial, TE = 126 ms, TR = 2.817ms, TI = 0, 256 x 192 matrix, FOV = 155 x 220 x 220 mm, FA = 90, NEX = 1, slice thickness = 5 mm, no skip. FLAIR 영상: axial, TE = 88 ms, TR = 8,802 ms, TI = 2,200 ms, 256 x 192 matrix, FOV = 155 x 220 x 220 mm, NEX = 1, slice thickness = 5 mm, no skip.

## 3. 사회인구학적 특징의 조사 및 임상적 평가

정상군과 환자군의 모든 피험자들의 연령, 교육 연한, 결혼 상태, 우세손의 사회인구학적 정보를 조사하였다. 또한 우울증의 평가 척도로

가장 널리 쓰이는 자가 평가 도구인 벡 우울 척도 (Beck Depression Inventory, BDI) (Beck et al., 1961)와 구조화된 면담을 통한 해밀턴 우울 평가 척도 (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) (Hamilton, 1960)를 사용하였다. 이 두 척도의 점수를 산출하여 증상의 심각 정도를 평가하였다.

#### 4. SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석

먼저 T1-강조 뇌자기공명영상 촬영 결과로 획득한 160개의 다이콤 (dicom) 파일들을 Analyze 5.0 소프트웨어 (Mayo Foundation, Rochester, MN, USA)를 이용하여 Analyze 포맷 (.img/hdr)의 3차원 입체 뇌영상으로 재구성하고,  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  복셀 크기로 다시 분할한 후, MRicro 소프트웨어 1.39 Build 5 버전 (<http://www.mricro.com>)으로 전교련 (anterior commissure)의 좌표값이 0, 0, 0이 되도록 설정하였다. 전 과정은 뇌영상 하나하나 육안으로 면밀하게 확인하였다.

이렇게 생성된 데이터는 SPM5의 SUIT toolbox에 의해 SUIT 템플릿을 이용한 전처리 (preprocessing) 과정을 거치게 된다. 먼저 자동 추출 (isolation) 단계에서 Ashburner의 분획 알고리즘 (segmentation algorithm)을 통해 전체 뇌영상에서 회백질, 백질, 뇌척수액이 각각 분획 (segmentation)된다 (Ashburner and Friston, 2005). 그리고 소뇌와 뇌간만 분리된 T1 영상과 소뇌와 뇌간이 포함될 확률을 계산하여 생성된 분류 맵 (classification map)도 함께 생성된다. 분류 맵을 소뇌와 뇌간만 분리된 T1 영상에 겹쳐 띄웠을 때 소뇌가 아닌 부분이 상당 부분 포함되어 MRicroN 7 버전 (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>)에서 수동으로 수정하였다 (Figure 2). 수정한 각각의 데이터를 SUIT 템플릿에 정규화 (normalization) 시키게 되는데, 이 때 코사인-기저 함수 접근 (cosine-basis function approach)을 통하여 템플릿에 비선형적으로 맞추는 과정에서 각

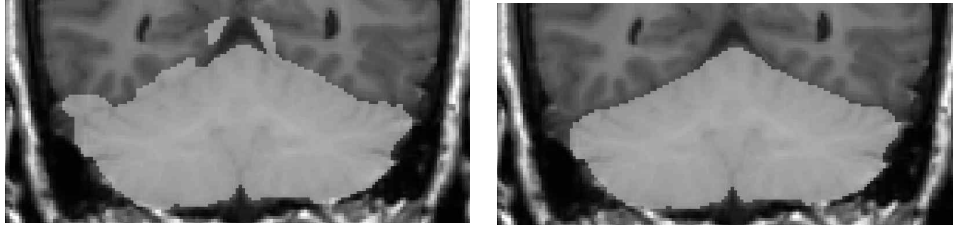
데이터가 어느 정도 변하였는지의 정보가 담긴 비선형 변형 맵 (nonlinear deformation map)이 생성된다 (Ashburner et al., 1999). 이 변형 맵에 담긴 정보를 가지고 각 데이터는 처음에 자동 추출 단계에서 분획된 회백질 T1 영상을 다시 SUIT 템플릿 공간에 맞추는 재분할 (reslicing) 단계를 거치게 된다. 이렇게 얻은 결과물은 4 mm의 반치폭 (full width at half maximum, FWHM)의 가우시안 등방형 커널을 씌우는 평활화 (smoothing) 과정을 거쳤다. 평활화 과정을 통해 각 복셀의 신호 값은 주위 복셀들의 회백질의 밀도를 평균화한 정보를 담게 됨으로써 중심극한 정리에 따라 정규분포를 이루게 되어 (Ashburner and Friston, 2000; Mechelli, 2005) 신호대 잡음비 (signal-to-noise ratio, SNR)가 향상된다 (Parrish et al., 2000). 또한 정규화 및 재분할 과정을 거치며 주위 복셀들과 공간적으로 엮이게 된 각 복셀들의 정보를 random field theory를 적용한 다중 비교를 통해 유의미한 신호 값의 변화를 탐지할 수 있도록 통계적 검증력을 높인다 (Worsley et al., 1992). 이와 같은 전반적인 처리 과정이 Figure 3에 나타나 있으며, 이렇게 얻어진 데이터를 통계 분석에 사용하였다.

SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석 방법은 MATLAB 7.9.0 버전 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)에서 구현되는 SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)을 통해 진행하였으며, 본 연구에서 사용한 SUIT 템플릿은 2.4 버전이었다 (<http://www.icn.ucl.ac.uk/motorcontrol/imaging/suit.htm>).

---

**Figure 2** The data generated by the isolation step

---

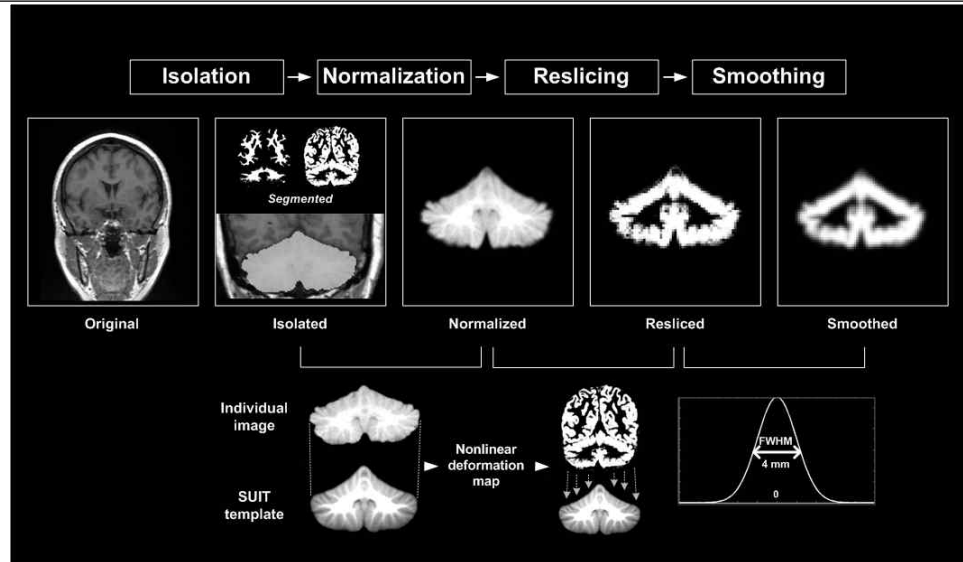


The classification map was overlaid onto the cropped T1 image. Left: the data was not edited, and the regions not belonging to the infratentorial structures were included during the isolation step. Right: the data was manually edited.

---



**Figure 3** Preprocessing overview using the SUI template



During the isolation step, a whole brain image is segmented into gray matter, white matter, and the cerebrospinal fluid. The cerebellum and brainstem are also isolated from the rest of the brain, and a classification map is generated by calculating the probability of a voxel belonging to the cerebellum or brainstem at threshold  $P > .5$ . The isolated individual image is transformed into the same stereotactic space, the SUI template, during the normalization step which generates a nonlinear deformation map containing the information of how much the individual image is deformed to be registered to the template. By this step, the global brain size, shape and position that are different among individuals are corrected, thus retaining subtle and localized differences. The segmented gray matter image is then resliced into the SUI space using the deformation map, which is made in the normalization step, and smoothed with a 4 mm FWHM Gaussian filter. The aim of smoothing is to improve the signal to noise ratio by averaging the concentration of gray or white matter from the surrounding voxels according to the central limit theorem, thus resulting that the signals in each voxel become more normally distributed. This will thereby enhance the statistical power with more appropriate decision on threshold, by applying the random field theory to the smoothed data for the correction of multiple comparisons (Ashburner and Friston, 2000; Mechelli et al., 2005; Worsley et al., 1992). The data from this preprocessing procedure is used for the further statistical analysis.

Abbreviations: FWHM, Full Width at Half Maximum; SUI, Spatially Unbiased Infra-tentorial

## 5. 통계 분석

사회인구학적 특징과 임상적 평가 결과가 두 집단 간에 차이가 있는지 비교하기 위해 나이와 교육 연한, 임상 평가 척도 점수와 같은 연속형 변인은 독립 t-검정 (independent t-test)을, 오른손 우세손 비율과 결혼 상태와 같은 범주형 변인은 카이제곱검정 (chi-square test)을 시행하였다.

SUIT 템플릿에 기반을 둔 데이터 전처리 과정을 거친 데이터를 가지고 SPM5에서 제공하는 복셀기반 형태분석 방법을 이용하여 통계 분석을 하였다. 먼저 독립 t-검정을 통하여 두 집단 간 소뇌에서의 회백질의 밀도의 차이를 검증하고자 하였다. 독립 변인과 종속 변인, 그리고 통제 변인으로 구성된 통계적 검증 설계에는 일반선형모델 (general linear model, GLM)이 적용되었다. 즉, 독립 변인으로 두 집단을, 종속 변인으로는 평활화 과정을 거친 데이터로 설정하고, 통제 변인으로는 잠재적으로 교란 변인이 될 수 있는 나이, 전체 두개강 용적 (total intracranial volume, TIV), 교육 연한, 우세손을 설정하였다. 전체 두개강 용적을 측정하기 위해 먼저 SPM5에서 자동 분획 (segmentation) 기능을 이용하여 전체 뇌의 회백질과 백질, 그리고 뇌척수액을 분할하고, 이 세 조직의 총 복셀을 MATLAB 스크립트를 이용하여 계산하였다 (Ged Ridgway, [http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get\\_totals.m](http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m)). 다음으로 두 집단 간 소뇌 부위에서의 회백질의 밀도 차이를 검증하기 위해 두 가지 경우의 t contrast를 설정하였다. 다시 말하면 [1 -1]은 정상군에서 회백질의 밀도가 더 높은 경우를, [-1 1]은 환자군에서 회백질의 밀도가 더 높은 경우를 검증하는 것이다. 이 두 가지 경우에서, 각 복셀 값의 집단 간 차이는 t-통계 맵 (t-statistic map, {SPMt})에 나타난다. 이 때 나타난 부위의 좌표는 MNI (Montreal Neurological Institute) 좌표이므로 Talairach 좌표로 변환하였고 (Lacadie et al., 2008), Schmanhmann et al. (1999)의 명명법을

따랐다. 본 연구에서는 두 집단 간 소뇌 후엽의 회백질의 밀도 차이를 0.001의 유의 수준과 50개의 유의 복셀로 검증하였다 (uncorrected  $P < .001$ , extent threshold = 50 voxels).

이어 기존의 선행 연구 결과를 바탕으로 미리 세운 가설 (a priori hypothesis)에 따라 소뇌 후엽을 관심영역 (region of interest, ROI)으로 하여 같은 분석을 반복하였다. 이 때 분석이 이루어지는 영역이 소뇌 후엽으로 좁혀지기 때문에 다중 비교 횟수가 줄어들게 되는 통계적 측면에서의 장점도 있다. 방법은 소뇌 후엽에 해당하는 바이너리 마스크 (binary mask) (Figure 4)를 FSL 4.1 버전 (Analysis Group, FMRIB, Oxford, United Kindom)의 *fslmaths* 명령어를 통해 만든 다음, SPM5의 small volume correction 기능을 통해 분석하였다.

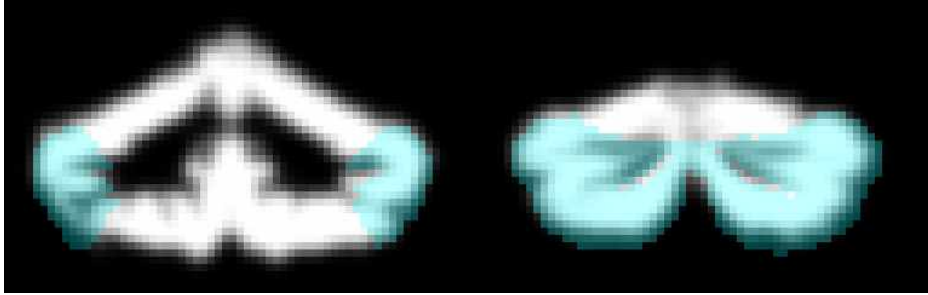
이상성이 나타난 부위와 우울 증상의 심각도 간의 상관관계를 보기 위해, 통계적으로 유의미한 차이가 있는 것으로 나타난 부위에서 추출한 대표값 (eigenvariate)과 백 우울 척도, 해밀턴 우울평가 척도 점수를 피어슨 상관 (Pearson's correlation) 분석법을 적용하여 분석하였다.

모든 통계 분석 단계에서는 SPM5, STATA 11.0이 사용되었다.

---

**Figure 4** A binary mask of the cerebellar posterior lobe

---



---

A binary mask of the cerebellar posterior lobe (turquoise color) was created using the *fslmaths* commands in FSL 4.1 (Analysis Group, FMRIB, Oxford, United Kingdom). To make this binary mask, the SUI atlas provided by SUI toolbox was used as a reference atlas.

---

### Ⅲ. 연구 결과

#### 1. 사회인구학적 특징과 임상적 평가

주요우울장애 환자군의 평균 연령은 45.5세 (표준편차 11.4세)로, 정상대조군 (평균 연령 46.3세, 표준편차 10.0세)과 유의한 차이가 없었다. 교육 연한과 오른손 우세손 비율, 결혼 상태, 전체 두개강 용적 등 역시 두 집단 간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 5).

우울증의 평가 척도인 백 우울 척도와 해밀턴 우울평가 척도 점수는 정상대조군과 환자군 간에 유의미한 차이를 보였다. 특히 백 우울 척도 점수는 정상군은 7.6점 (표준편차 4.8점), 환자군 24.6점 (표준편차 8.0점)으로 기존의 한국판 백 우울 척도 연구 (정상군: 평균 8.43점, 표준편차 5.39점; 환자군: 평균 23.46점, 표준편차 8.43점)와 크게 다르지 않은 결과이다 (이영호 등, 1991).

**Table 5** Demographic and clinical characteristics of the sample

<b>Characteristic</b>	<b>HC (n=36)</b>	<b>MDD (n=34)</b>	<b>P-value<sup>a</sup></b>
Age, mean (s.d.), years	46.3 (10.0)	45.5 (11.4)	.76
Education, mean (s.d.), years	12.8 (2.9)	11.9 (3.7)	.26
Right-handedness, No. (%)	31 (86)	32 (94)	.26
Marital status, No. (%)			
Married	29 (81)	23 (68)	
Separated/widowed/divorced	3 (8)	7 (21)	.29
Never married	4 (11)	4 (12)	
BDI score, mean (s.d.)	7.6 (4.8)	24.6 (8.0)	< .001
HDRS score, mean (s.d.)	1.2 (1.6)	25.7 (4.2)	< .001
Brain volumes, mean (s.d.), cm <sup>3</sup>			
Total gray matter	672.9 (58.2)	661.1 (56.1)	.39
Total white matter	421.5 (37.9)	416.8 (41.7)	.61
Cerebrospinal fluid	323.9 (107.5)	365.6 (110.4)	.11
Total intracranial volume	1418.4 (157.9)	1443.5 (163.5)	.51

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; HC, healthy comparison group; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MDD, first-episode, drug-naïve major depressive disorder group; s.d., standard deviation

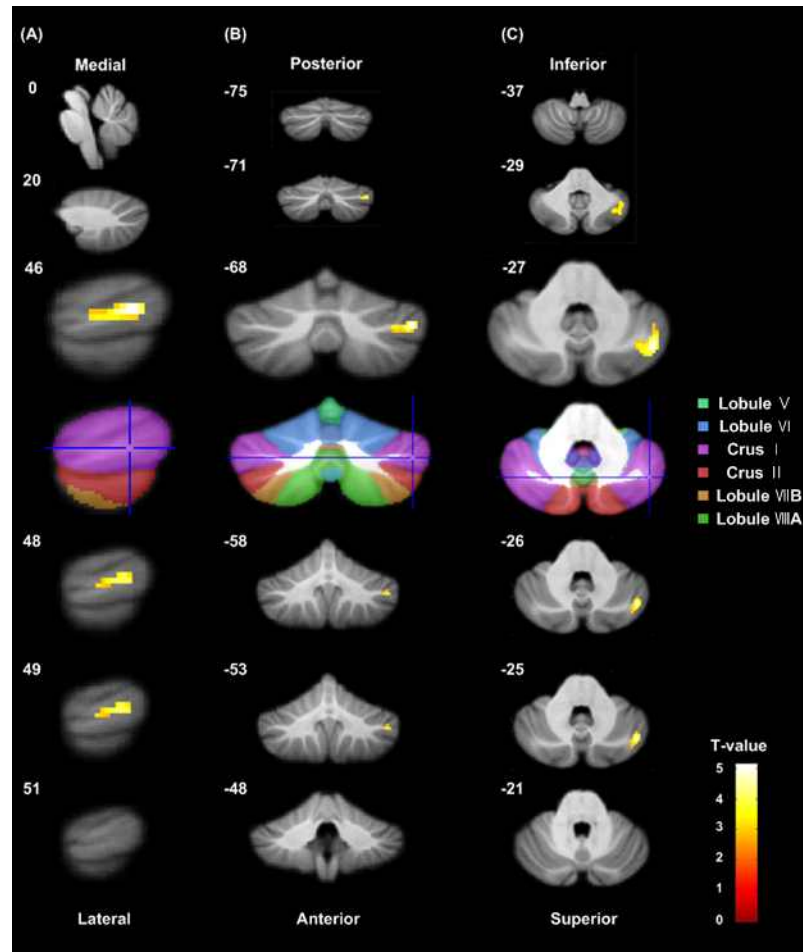
<sup>a</sup>Group differences were calculated by independent t-tests for continuous variables, and by chi-square tests for categorical variables such as handedness and marital status.

## 2. 두 집단의 소뇌 회백질 밀도 차이

주요우울장애 환자군이 정상군에 비해 소뇌의 회백질 밀도가 낮은 부위는 발견되지 않았다. 반면, 주요우울장애 환자군의 좌측 소뇌 후엽 Crus I 에서 정상군보다 회백질 밀도가 더 높은 것이 관찰되었으며 (height threshold  $t = 3.21$ , uncorrected  $P < .001$ , cluster size = 81 voxels), 복셀 수준에서 다중 비교를 보정한 유의 수준에서도 의미 있는 것으로 나타났다 ( $x = 46$ ,  $y = -68$ ,  $z = -27$ ; height threshold  $t = 5.09$ , FDR-corrected  $P = .019$ ). 이 결과는 연령, 전체 두개강 용적, 교육 연한, 우세손을 보정한 후에도 계속 유지되었다 (height threshold  $t = 3.22$ , uncorrected  $P < .001$ , cluster size = 84 voxels) (Figure 5, Table 6). 그리고 이 차이 또한 복셀 수준에서 다중 비교를 보정한 유의 수준에서도 의미 있는 것으로 나타났다 ( $x = 46$ ,  $y = -68$ ,  $z = -27$ ; height threshold  $t = 5.13$ , FDR-corrected  $P = .012$ ). 소뇌 후엽에 대해 추가로 실시한 small volume correction 분석 결과는 소뇌 전체에 실시한 분석 결과와 크게 다르지 않았다 (cluster size: 78;  $x = 46$ ,  $y = -68$ ,  $z = -27$ ; height threshold  $t = 5.13$ ; FDR-corrected  $P = .007$ ).

좌측 소뇌 후엽 Crus I 영역의 회백질 밀도 값은 정상군은 0.81, 환자군은 0.85로, 환자군의 회백질 밀도가 약 5% 더 높았다 ( $P < .003$ ) (Figure 6).

**Figure 5** Significant cluster of the gray matter increase in left Crus I in patients with first-episode, drug-naïve major depressive disorder



Sagittal (A), coronal (B), axial (C) views showing the cluster in left Crus I indicates that gray matter density in patients with first-episode, drug-naïve major depressive disorder was significantly higher than that in healthy comparison subjects (height threshold  $t = 3.22$ , uncorrected  $P < .001$ , cluster size: 84 voxels). This result was adjusted for age, total intracranial volume, education, and handedness. The voxel of significant local maxima is located on the left at Talairach coordinates  $x = 46$ ,  $y = -68$ ,  $z = -27$  mm ( $t = 5.13$ , FDR-corrected  $P = .012$ ). The cerebellar atlas provided by the SUIT toolbox was also presented in order to show where the difference was detected. The violet colored area in the atlas is Crus I. The right hemisphere shown in the t-statistic map here indicates the left hemisphere of the subjects' brains.



**Table 6** The cerebellar region showing the increase of gray matter density in patients with first-episode, drug-naïve major depressive disorder

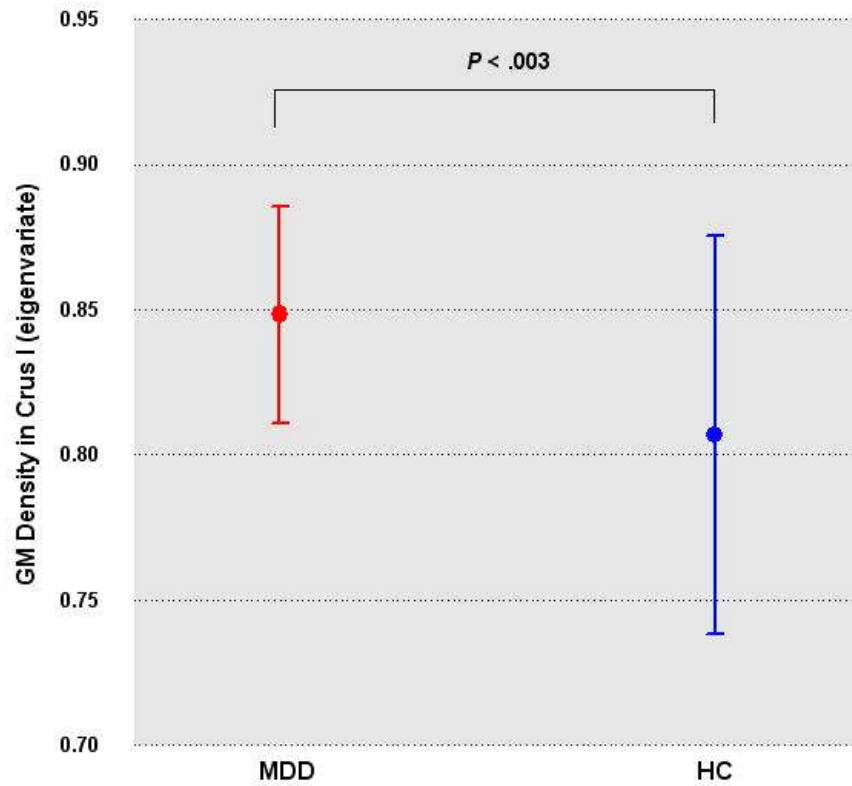
Cerebellar region	Cluster size	Talairach coordinate			Voxel-level significance	
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	Maximum T score	FDR-corrected <i>P</i> value
Left posterior Crus I	84	46	-68	-27	5.13	.012

This result was adjusted for age, total intracranial volume, education, and handedness. The nomenclature is derived from Schmahmann et al. (1999).

---

**Figure 6** The mean value of the cerebellar gray matter density in left Crus I in both groups

---



---

The mean value of the cerebellar gray matter density in left Crus I in the patients with first episode, drug-naïve major depressive disorder and healthy comparison subjects were significantly different. The mean of the density was 0.84 in MDD, which was 5% higher than the mean density in HC, 0.81 ( $P < .003$ ).

Abbreviations: HC, healthy comparison group; GM, gray matter; MDD, first episode, drug-naïve major depressive disorder

---

### 3. 소뇌 회백질 밀도와 우울 증상 간의 상관

주요우울장애 환자군에서 정상군 간에 회백질 밀도가 차이 나는 것으로 관찰된 좌측 소뇌 후엽 Crus I의 회백질 밀도 값을 추출하여 백 우울 척도 (BDI) 및 해밀턴 우울평가 척도 (HDRS) 점수와 상관이 있는지 살펴보았다. 그 결과 이상성이 발견된 회백질 밀도 값과 두 우울 척도 간의 상관관계는 발견되지 않았다 (BDI:  $r = 0.01$ ,  $P = .95$ ; HDRS:  $r = -0.01$ ,  $P = .97$ ).

## IV. 고찰

본 연구는 소뇌 특정 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석법을 적용하여 약물을 복용하지 않은 초발성 주요우울장애 여성 환자군의 소뇌의 구조적 이상성을 탐색하고자 한 최초의 연구라고 할 수 있다. 특히 본 연구는 연구 결과, 즉 뇌의 구조적 변화에 영향을 미칠 수 있는 공병의 유무, 약물 복용력, 성별 변인들을 사전에 연구 설계 과정에서 강력하게 통제하였다는 점에서 강점을 갖고 있다.

먼저 본 연구는 공병이 없는 주요우울장애 환자만을 대상으로 이루어졌다. 공병의 유무는 뇌에 영향을 미치는 것으로 알려졌다. 주요우울장애와 강박장애를 둘 다 겪고 있는 피험자군과 두 장애 중 하나만 겪고 있는 피험자군을 대상으로 한 한 양전자단층촬영술 연구는 각 집단에서 해마와 시상의 당 대사가 유의미하게 차이가 난다고 보고한 바 있다 (Saxena et al., 2001). 많은 주요우울장애 환자들이 불안장애나 공황장애 같은 다른 질환을 함께 겪고 있어 주요우울장애에만 특정한 원인을 찾는 것이 쉽지 않다 (Kessler et al., 2003). 그러므로 다른 공병이 없는, 주요우울장애로 진단된 환자만을 대상으로 한 이 연구에서 발견된 이상성은 주요우울장애만의 병인학적 요소에 대한 정보를 제공할 수 있을 것이다.

또한 본 연구의 피험자는 모두 항우울제를 복용한 적이 없다. 항우울제는 신호 전달 경로, BDNF와 같은 신경성장인자 유전자의 발현 및 분비, 그리고 세로토닌 같은 신경전달물질의 분비 및 기능을 조절하는데 영향을 미치는 것으로 알려졌다 (Chen et al., 2001; Drevets, 2001; Kuper et al., 2011). 구조적 · 기능성 뇌영상 연구 결과들은 항우울제의 복용으로 인한 편도체, 해마, 안와전두피질, 배내측 전전두피질 (dorsomedial prefrontal cortex), 배외측 전전두피질의 회백질 및 대사의 변

화를 보고하고 있다 (Drevets, 1999; Drevets, 2001; Frodl et al., 2008; Lai and Hsu, 2011). BDNF의 경우, 항우울제를 복용함으로써 BDNF의 분비가 강화되어 시냅스의 형성 (synaptogenesis) 및 연결성이 향상되는데, 이 과정이 우울한 기분에서의 회복을 유도하는 것으로 알려졌다 (Castren, 2004). 한 연구는 항우울제의 복용에 의해 스트레스에 대한 반응으로 BDNF가 분비됨으로써 해마의 과립 세포 (granule cell) 층이 정상보다 더 두터워졌음을 보고하고 있다 (Duman et al., 1997). 뿐만 아니라, 앞에서 상술 (詳述)하였듯이 소뇌에서도 항우울제가 뇌의 구조적·기능적 변화를 유발할 수 있는 잠재적 교란 변인으로 작용할 수 있음을 시사하는 여러 연구들이 있다 (Frodl et al., 2011; Fu et al., 2004; Holthoff et al., 2004; Lai and Hsu, 2011). 이와 같이 항우울제의 복용은 뇌의 구조 및 기능에 중대한 영향을 미치기 때문에, 본 연구는 약물 복용력이 없는 피험자만을 대상으로 연구를 진행함으로써 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 강력한 교란 변인을 사전에 제거하였다.

본 연구는 여성 피험자만을 대상으로 이루어졌다. 성별 요인은 뇌 연구에서 중요한 변인으로 간주되며 (Cahill, 2006), 특히 주요우울장애에 관여하는 것으로 알려진 세로토닌은 (Kuper et al., 2011; Meyer et al., 2004) 남성과 여성에서 합성 정도의 차이를 보인다 (Nishizawa et al., 1997). 정서 기능에 관한 뇌영상 연구들을 메타 분석한 한 연구 결과에 따르면 남성과는 달리 여성에게서 내측 전두피질과 소뇌에서 보다 더 활성화를 보이는 경향이 있었으며 (Wager et al., 2003), 또 다른 실험에서 여성은 정서 자극에 대해 우반구가 우세한 반응을 보였는데 (Ladavas et al., 1980), 이는 정서 자극의 처리에서의 남녀의 차이를 반영한다고 볼 수 있다. 뿐만 아니라 남성은 여성보다 소뇌 전엽에서 회백질의 밀도가 높았고, 여성은 Crus I, II와 같은 소뇌 후엽의 측면 부위에서 회백질의 밀도가 높은 경향을 보였다고 보고한 SUIT 템플릿을 이용한 한 소뇌 연

구 결과도 있다 (Fan et al., 2010). 이처럼 성별 요인은 연구 결과에 영향을 미칠 수 있으며, 본 연구의 피험자가 모두 여성이라는 점은 연구 설계의 측면에서 강점 중에 하나라고 말할 수 있다.

뿐만 아니라 본 연구는 소뇌에 특정한 보다 더 정확한 연구 방법론, 즉 SUIT 템플릿을 이용한 복셀기반 형태분석 방법을 통하여, 주요 우울장애에서의 소뇌의 구체적 이상성에 대한 정보를 제공하며, 더 나아가 학문적으로도 소뇌 후엽의 정서 및 인지 기능에 대한 기존의 연구 결과를 뒷받침하고 있다.

주요우울장애의 정서적 행동 조절 실패는 전전두피질, 편도체, 선조체, 시상과 같은 부위의 구조적·기능적 이상과 관련되어 있으며, 이로 인하여 정서적·동기적·인지적 측면의 부적응이 나타나는 것으로 보인다 (Drevets, 2001). 본 연구에서 이상성이 관찰된 소뇌 후엽은 고위 인지 기능 및 감정의 의식적인 통제를 담당하는 전전두피질과 해부학적으로뿐만 아니라 기능적으로도 긴밀하게 연결되어 신호를 주고받는 것으로 알려졌다 (Buckner et al., 2011; Habas et al., 2009; Kerinen and Buckner, 2009; Kelly and Strick, 2003; O'Reilly et al., 2010; Phillips et al., 2008; Stoodley et al., 2012). 또한 Crus I 부위는 인지 기능 및 정서 처리 과정에 관여한다는 여러 연구 결과가 있다. 기능적 뇌자기공명영상과 양전자단층촬영술 연구들을 메타 분석한 한 연구는 좌측 lobule VI, VIIa와 함께 Crus I 이 정서 자극에 대한 감정 처리에 관여할 뿐 아니라, Crus I 은 언어 및 실행 기능과 같이 인지 기능을 평가하는 과제에서도 활성화를 보인다고 보고하였다 (Stoodley and Schmahmann, 2009). 또한 소뇌에 손상을 입은 환자들을 대상으로 한 임상 연구에서 소뇌 후엽의 측면 부위에 손상을 입은 환자는 우울 증상을 보였으며, 손상된 부위의 크기가 클수록 증상이 더욱 심각했다 (Lauterbach et al., 2010).

치료적 측면에서도 Schutter와 van Honk (2005)는 전전두피질과 두정피질 (parietal cortex) 뿐 아니라 소뇌에 반복적인 경두개자극 (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)을 가하는 것이 우울증의 치료에 효과적이라고 제안함으로써, 우울증에서 전전두피질 - 두정피질 - 소뇌 간의 상호 연결적인 관계성을 제시하였다. 정상인을 대상으로 경두개자극을 가한 연구에서 후두엽 부위에 자극을 주거나 플라시보 (placebo) 자극을 주었을 때와는 달리, 내측 (medial) 소뇌에 자극을 주었을 때만 우측 전전두피질의 활성화가 변하는 것이 관찰되었으며, 자극 직후 피험자들은 기분이 고양되었다고 보고하였다 (Schutter et al., 2003). 이어 연구자들은 경두개자극에 의해, 치상핵을 거쳐 시상으로 전달되는 소뇌의 퍼킨제 세포의 억제성 GABA 신호가 증가하여 시상과 대뇌 피질에 이르는 전류의 흐름에 관여하였기 때문에 이 결과가 나타났을 것이라고 추측하였다 (Schutter et al., 2003). 이 때 경두개자극으로 인한 도파민의 분비가 전전두피질의 활성화에 영향을 미치고 기분을 고양시켰을 것이다 (Rosenkranz and Grace, 2001; Schutter and van Honk, 2005). 도파민은 주요우울장애의 주요 증상의 병태생리와 치료 기전에 관련이 있는 것으로 알려졌다 (Dailly et al., 2004; Krishnan and Nestler, 2008; Ruhé et al., 2007; Swerdlow and Koob, 1987; Willner et al., 2005). 실제로 복측피개영역에서 도파민작용성 신경세포 (dopaminergic neuron)가 소뇌 피질로 전달이 되는데, 주로 Crus I 에 분포되어 있는 것이 관찰되었다 (Ikai et al., 1992). 복측피개영역은 변연계로부터 신호를 주고 받는 것으로 알려졌기 때문에 (Damasio, 1997; Snider and Maiti, 1976) 이로부터 변연계와 관련된 신호가 대뇌 - 소뇌의 회로에 영향을 미칠 것이라는 추측이 가능하다 (Ikai et al., 1992).

본 연구에서 이상성이 발견된 좌측 소뇌는 우측 대뇌 피질과 상호 연결되어 있다. 특정 반구 (hemisphere)의 대뇌 피질에서 전달되는 대

부분의 신호는 교뇌핵에서 교차하여 반대편 (contralateral) 소뇌에 이르며, 소뇌에서 대뇌 피질로 전달되는 신호는 시상을 교차하여 반대편 반구 (contralateral hemisphere)의 대뇌 피질에 이른다 (Buckner et al., 2011; Coffman et al., 2011; Dum and Strick, 2003; Kelly and Strick, 2003; Kriene and Buckner, 2009; Middleton and Strick, 1994; Middleton and Strick, 2001; O'Reilly et al., 2010; Schmahmann and Pandya, 1997). 뇌과학에서 편재화 (lateralization) 개념은 개인적 편차 및 다양한 뇌의 기능 등을 간과한 채 뇌의 좌우 기능을 지나치게 단순화시킬 위험이 있지만, 전통적으로 우반구는 정서 자극에 보다 더 활성화되는 경향이 있으며 정서적 정보의 처리와 표현에서 좌반구보다 좀 더 우위에 있는 것으로 생각되어 왔다 (Cerqueira et al., 2008; Heller et al., 1998; Schwartz et al., 1975; Tucker, 1981; Tucker et al., 1977). 특히 부정적 정서를 다루는 데 있어서 좌반구보다 우반구가 더 특화된 것으로 보이며, 많은 연구들은 우울 증상이 우반구의 과잉 활성화와 관련이 있음을 보고한다 (Abrams and Taylor, 1979; Davidson, 1992; Hecht, 2010; Otto et al., 1987; Schaffer et al., 1983; Silberman and Weingartner, 1986; Tucker et al., 1981). 유럽 12개 국의 약 2만 8천 명을 대상으로 실시한 한 대규모 역학 조사에서 왼손잡이 (즉, 우반구 우세)가 우울 증상을 겪을 가능성이 유의미하게 높다는 흥미로운 연구 결과도 있다 (Denny, 2009). 중뇌피질 (mesocortical)의 도파민 체계 (dopamine system)는 스트레스 반응에 대한 HPA 축을 조절하는 역할을 하는데, 쥐를 대상으로 한 한 연구에서 스트레스 상황에서 HPA 축의 과잉 활성화를 억제할 수 있도록 중뇌피질에서 도파민은 정상적으로 분비되지만, 반복적인 스트레스 상황 하에서는 우측 피질에서 도파민의 대사가 비정상적으로 증가한 것이 관찰되었다 (Sullivan and Dufresne, 2006). 내측 전전두피질을 포함하여 전전두엽 또한 도파민 분비를 통한 스트레스에 대한 HPA 축의 활성화를 조절 및 통제하는데 관여하며, 그 중 우



측 전전두엽은 스트레스 조절 체계에 보다 더 직접적으로 연관되어 있다 (Cerqueira et al., 2008; Mizoguchi et al., 2008; Sullivan and Gratton, 1999; Sullivan and Gratton, 2002). 이와 같은 연구 결과들을 바탕으로 본 연구의 주요우울장애 환자군에서 발견된 좌측 소뇌의 이상성이, 정서적 정보의 처리 및 스트레스 조절 기능에 관여하는 우측 전전두피질의 부적응성과 관련이 있을 가능성이 있음을 추측해볼 수 있다.

본 연구에서는 환자군에서 소뇌 후엽의 회백질 밀도가 정상군의 그것보다 더 높은 것으로 관찰되었다. 이에 관하여 기존의 복셀기반 형태분석 연구 결과의 대다수가 주요우울장애 환자군에서의 회백질 밀도 저하를 보고하고 있는 반면, 여러 기능성 뇌영상 연구 결과는 소뇌 후엽에서의 활성화를 보고하고 있다 (Table 3). 먼저, 기존의 복셀기반 형태분석 연구에서 정규화 과정에 사용되는 템플릿이 대뇌에 편향적일 뿐 아니라 (Diedrichsen, 2006), 다양한 정규화 방법에 따라 같은 소뇌가 템플릿 공간의 다른 위치에 보정되는 문제가 생기기 때문에 (Diedrichsen et al., 2010), 소뇌의 lobule과 같은 세부 구조에서의 회백질 밀도 차이를 정확하게 탐지하는 데는 한계가 있었다. 그렇기 때문에 SUIT 템플릿을 이용하여 소뇌의 구체적인 부위에서의 이상성을 탐지한 본 연구 결과와 직접적인 비교는 힘들다고 생각된다.

한편, 환자군의 소뇌 후엽 Crus I의 회백질 밀도가 정상군의 그것보다 5% 가량 더 높게 나타난 것은 이 부위의 신경세포 조직의 증가를 반영하며, 여러 기능성 뇌영상 연구에서 보고하는 활성화의 증가 결과와 함께 생각해 볼 수 있을 것이다. BOLD 신호의 시간적 동시성을 반영하는 regional homogeneity (ReHo)를 측정한 한 기능성 뇌영상 연구에서, 약물을 복용하지 않은 초발성 주요우울장애 환자군의 좌측 소뇌 전엽에서의 ReHo는 정상군에 비해 낮았지만, 후엽에서는 환자군의 ReHo가 더 높았다 (Liu et al., 2010). 그리고 보상을 제공하는 주의 집중 과제에

서 주요우울장애 청소년들의 전두엽 및 다른 부위의 활성화는 감소하였지만, 소녀에서 활성화가 증가하였다 (Chantiluke et al., 2012). 한 양전자 단층촬영술 연구에서 연령과 성별과 약물 처치 변인을 통계적으로 보정하였을 때, 주요우울장애 환자군에서 우측 해마와 함께 좌측 소녀의 혈류량이 높았다고 보고한 바 있다 (Videbech et al., 2001). Bench et al. (1992)에서 단극성 우울증 환자군의 소녀 층부의 혈류가 증가한 것이 관찰되었으며, Lane et al. (1997)에서도 불쾌한 감정을 일으키는 사진 자극을 보여 줄 때 소녀의 혈류가 증가하였다. 이 연구 결과들은 기능성 뇌영상 연구에서 측정하는 혈류량이나 BOLD 신호는 신경세포 및 시냅스의 활성화와 관련이 있으므로 (Jueptner and Weiller, 1995; Arthurs and Boniface, 2002), 이것이 소녀 후엽의 회백질 밀도의 증가에 간접적으로 영향을 주었을 것이라는 추측이 가능할 것이다. 하지만 혈류량 등은 갑상선호르몬자극호르몬 (Thyrotropin-stimulating hormone, TSH)이나 우울 증상과 관련된 다른 이상성에 영향을 받았을 수도 있으며 (Marangell et al., 1997), 정상군과 환자군의 혈류량이나 당 대사 차이가 우울한 감정과 생리적 상관을 갖는 것인지, 혹은 이 차이가 우울 증상의 결과인지 명확하게 밝혀진 바가 없다 (Drevets, 1998). 즉, 본 연구에서 관찰된 환자군에서의 소녀 후엽의 회백질 밀도의 증가가 소녀 내의 다른 작용과 관련이 있을 수 있지만, 이 둘의 직접적인 관계는 불분명하다.

본 연구의 주요우울장애 환자군에서 이상성이 발견된 소녀 후엽 Crus I 부위의 회백질 밀도 값과 백 우울 척도, 해밀턴 우울평가 척도로 평가한 우울 증상의 심각 정도 간에 상관이 발견되지 않았다. 주요우울장애에서 우울 증상의 심각 정도와 소녀의 이상성 간에 상관을 발견한 기존의 연구 결과는 많지 않다. Pillay 등 (1997)에서 기저 시점의 해밀턴 우울평가 척도 점수는 소녀의 용적과 부적인 상관을 보였지만, 연령과 성별, 교육 연한을 보정한 후에는 이 상관이 관찰되지 않았다. 8주 후 약

물 처치 효과가 나타나지 않은 피험자들은 기저 시점의 해밀턴 우울평가 척도 점수가 높을수록 소뇌의 회백질과 전체 용적이 감소하였지만, 처치 효과가 나타난 피험자들의 소뇌의 용적은 기저 시점의 해밀턴 우울평가 척도 점수와 상관을 보이지 않았다. Parashos 등 (1998)에서도 우울 증상의 심각도와 소뇌의 용적 간에 상관이 발견되지 않았다. 또한 전체 뇌를 대상으로 한 복셀기반 형태분석에서 소뇌와 배외측 전전두피질 등의 영역에서 회백질의 밀도가 낮은 것이 관찰되었지만, 우울 증상과 부적 상관을 보인 부위는 배외측 전전두피질뿐이었다 (Peng et al., 2011). 이와 같은 결과는 본 연구 결과와 크게 다르지 않으며, 주요우울장애에서의 우울 증상의 심각 정도와 소뇌의 이상성 간의 상관이 발견된 기존 연구들이 적은 편이다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 먼저 모든 피험자가 여성이기 때문에 연구 결과를 일반화할 수 없다는 점을 들 수 있다. 또한 우울 증상의 심각 정도에 따라 하위 집단으로 나누어 소뇌의 이상성과 우울 증상의 심각도 간의 상관을 알아보기에는 환자군의 피험자 수가 적었다. 그리고 환자군에서 발견된 소뇌 후엽 Crus I의 높은 회백질 밀도가 우울 증상의 병태생리와 특정되어 관련된 것인지, 단지 잠재적 생물학적 지표에 불과한 것인지 확실하지 않다.

향후에 본 연구에서 몇 가지 확장 연구가 진행될 수 있을 것이다. 먼저, 좌측 소뇌의 이상성이 정서적 정보의 처리 및 스트레스 조절 기능에 관여하는 우측 전전두피질의 부적응성과 관련이 있을 가능성을 확인하기 위하여, 전체 뇌 (whole-brain) 복셀기반 형태분석법을 결합하여 추가 분석을 진행할 수 있을 것이다. 이에 더하여, 소뇌 후엽 Crus I은 정서 처리 과정 외에, 언어, 언어적 작업 기억, 실행 기능과 같은 고위 인지 기능에 관여하는 것으로 알려져 있으므로 (Stoodley and Schmahmann, 2009), 이 부위의 구조적 이상성과 인지 기능 검사 결과와

의 상관을 분석하는 것도 의미 있을 것으로 생각된다. 또한 약물 처치 등 주요우울장애의 치료와 함께, 동일한 피험자를 대상으로 한 종적 (longitudinal) 연구가 진행될 수 있을 것이다. 이상성이 발견된 소뇌 후엽 Crus I 의 회백질 밀도가 주요우울장애에서 회복된 피험자들에게서 정상적으로 돌아왔다면, 주요우울장애 환자군에서 발견된 소뇌 후엽의 구조적 이상은 특질 (trait) 표지라기보다 상태 (state) 표지를 의미하는 것이라고 할 수 있다.

요약하면, 본 연구는 약물 복용력이 없는 초발성 주요우울장애 여성 환자의 소뇌의 구조적 이상을 보고하고 있다. 구체적으로 주요우울장애 환자군의 소뇌 후엽 Crus I 에서 정상군보다 높은 회백질 밀도가 발견되었으며, 이 부위와 우울 증상의 심각 정도는 유의미한 상관을 보이지 않았다. 소뇌 후엽이 정서 처리 및 인지 기능에 관여하며, 전전두피질과 해부학적·기능적으로 상호 연결되어 있고, 특히 좌측 소뇌는 정서 기능에 우세함을 보이는 우반구와 상호 연결되어 있다는 기존의 연구 결과와 함께, 본 연구에서 관찰된 소뇌의 구조적 이상은 주요우울장애 병태생리에 소뇌가 관여할 가능성과 소뇌의 기능에 관한 지표학적 조직화에 대한 정보 또한 추가로 제공한다고 할 수 있다.

## V. 참고 문헌

- 대한민국 보건복지부 (2012). 2011년 정신질환실태 역학조사.
- 이영호, 송중용. BDI, SDS, MMPI-D 척도의 신뢰도 및 타당도에 대한 연구. *한국임상심리학회지*. 1991;15(1):98-113.
- Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Inoue H, Takei K, Suga M, Matsuo K, Kato T, Masutani Y, Ohtomo K. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res*. 2010;181(1):64-70.
- Abrams R, Taylor MA. Differential EEG patterns in affective disorder and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1979;36(12):1355-1358.
- Aihara M, Ida I, Yuuki N, Oshima A, Kumano H, Takahashi K, Fukuda M, Oriuchi N, Endo K, Matsuda H, Mikuni M. HPA axis dysfunction in unmedicated major depressive disorder and its normalization by pharmacotherapy correlates with alteration of neural activity in prefrontal cortex and limbic/paralimbic regions. *Psychiatry Res*. 2007;155(3):245-256.
- Almeida JR, Versace A, Mechelli A, Hassel S, Quevedo K, Kupfer DJ, Phillips ML. Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;66(5):451-459.
- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association
- Anand A, Li Y, Wang Y, Wu J, Gao S, Bukhari L, Mathews VP, Kalnin A, Lowe MJ. Activity and connectivity of brain mood regulating circuit in

- depression: A functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*. 2005;57(10):1079-1088.
- Angelucci F, Brenè S, Mathé AA. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models. *Mol Psychiatry*. 2005;10(4):345-352.
- Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? *Trends Neurosci*. 2002;25(1):27-31.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: The methods. *Neuroimage*. 2000;11(6):805-821
- Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839-851.
- Balsters JH, Cussans E, Diedrichsen J, Phillips KA, Preuss TM, Rilling JK, Ramnani N. tion of the cerebellar cortex: The selective expansion of prefrontal-projecting cerebellar lobules. *Neuroimage*. 2010;49(3):2045-2052.
- Baumann O, Mattingley JB. Scaling of neural responses to visual and auditory motion in the human cerebellum. *J Neurosci*. 2010;30(12):4489-4495.
- Beauregard M, Leroux JM, Bergman S, Arzoumanian Y, Beaudoin G, Bourgouin P, Stip E. The functional neuroanatomy of major depression: An fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*. 1998;9(14):3253-3258.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571.
- Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. 2008;165(8):969-977.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia - Focal abnormalities of cerebral blood flow in

- major depression. *Psychol Med.* 1992;22(3):607-615.
- Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE. Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: Mental health services utilization and costs, and work performance. *Depress Anxiety.* 2010;27(1):78-89.
- Botteron KN, Raichle ME, Drevets WC, Heath AC, Todd RD. Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol Psychiatry.* 2002;51(4):342-344.
- Baumann O, Mattingley JB. Scaling of neural responses to visual and auditory motion in the human cerebellum. *J Neurosci.* 2010;30(12):4489-4495.
- Bijsterbosch JD, Lee KH, Hunter MD, Tsoi DT, Lankappa S, Wilkinson ID, Barker AT, Woodruff PW. The role of the cerebellum in sub- and supraliminal error correction during sensorimotor synchronization: Evidence from fMRI and TMS. *J Cogn Neurosci.* 2011;23(5):1100-1112.
- Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC, Yeo BT. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011;106(5):2322-2345.
- Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2006;7(6):477-484.
- Canli T, Sivers H, Thomason ME, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JD, Gotlib IH. Brain activation to emotional words in depressed vs healthy subjects. *Neuroreport.* 2004;15(17):2585-2588.
- Castrén E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(1):58-64.
- Cerqueira JJ, Almeida OF, Sousa N. The stressed prefrontal cortex. Left?

- Right! *Brain Behav Immun.* 2008;22(5):630-638.
- Chantiluke K, Halari R, Simic M, Pariante CM, Papadopoulos A, Giampietro V, Rubia K. Fronto-striato-cerebellar dysregulation in adolescents with depression during motivated attention. *Biol Psychiatry.* 2012;71(1):59-67.
- Chen B, Dowlatsahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry.* 2001;50(4):260-265.
- Coffman KA, Dum RP, Strick PL. Cerebellar vermis is a target of projections from the motor areas in the cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16068-16073.
- Cooper FE, Grube M, Von Kriegstein K, Kumar S, English P, Kelly TP, Chinnery PF, Griffiths TD. Distinct critical cerebellar subregions for components of verbal working memory. *Neuropsychologia.* 2012;50(1):189-197.
- Coryell W, Nopoulos P, Drevets W, Wilson T, Andreasen NC. Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: Diagnostic specificity and prognostic implications. *Am J Psychiatry.* 2005;162(9):1706-1712.
- Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(6):545-553.
- Cotter D, Mackay D, Chana G, Beasley C, Landau S, Everall IP. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex.* 2002;12(4):386-394.
- Davidson RJ. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain*



- Cogn.* 1992;20(1):125-151.
- D'Agata F, Caroppo P, Boghi A, Coriasco M, Caglio M, Baudino B, Sacco K, Cauda F, Geda E, Bergui M, Geminiani G, Bradac GB, Orsi L, Mortara P. Linking coordinative and executive dysfunctions to atrophy in spinocerebellar ataxia 2 patients. *Brain Struct Funct.* 2011;216(3):275-288.
- Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18(6):601-607.
- Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci.* 2000;3(10):1049-1056.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56.
- Denny K. Handedness and depression: Evidence from a large population survey. *Laterality.* 2009;14(3):246-255.
- Diedrichsen J. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage.* 2006;33(1):127-138.
- Diedrichsen J, Balsters JH, Flavell J, Cussans E, Ramnani N. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage.* 2009;46(1):39-46.
- Diedrichsen J, Verstynen T, Schlerf J, Wiestler T. Advances in functional imaging of the human cerebellum. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(4):382-387.
- Diedrichsen J, Maderwald S, Küper M, Thürling M, Rabe K, Gizewski ER, Ladd ME, Timmann D. Imaging the deep cerebellar nuclei: A probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage.* 2011;54(3):1786-1794.
- Dolan RJ, Bench CJ, Brown RG, Scott LC, Friston KJ, Frackowiak RS. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with

- cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(9):768-773.
- Donchin O, Rabe K, Diedrichsen J, Lally N, Schoch B, Gizewski ER, Timmann D. Cerebellar regions involved in adaptation to force field and visuomotor perturbation. *J Neurophysiol*. 2012;107(1):134-147.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386(6627):824-827.
- Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: The anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*. 1998;49:341-361.
- Drevets WC. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;877:614-637.
- Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(2):240-249.
- Dum RP, Strick PL. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 2003;89(1):634-639.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(7):597-606.
- Fales CL, Barch DM, Rundle MM, Mintun MA, Snyder AZ, Cohen JD, Mathews J, Sheline YI. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression. *Biol Psychiatry*. 2008;63(4):377-384.
- Fan L, Tang Y, Sun B, Gong G, Chen ZJ, Lin X, Yu T, Li Z, Evans AC, Liu S. Sexual dimorphism and asymmetry in human cerebellum: An MRI-based morphometric study. *Brain Res*. 2010;24:1360-1373.
- First MD, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. (1996) Structured clinical

- interview for DSM-IV Axis I disorders: Patient edition (SCID- I /P, Version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute.
- Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp.* 1995;3(3):165-189.
- Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, Born C, Jäger M, Scupin I, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: Effects of stress? *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(10):1156-1165.
- Frodl T, Scheuerecker J, Albrecht J, Kleemann AM, Müller-Schunk S, Koutsouleris N, Möller HJ, Brückmann H, Wiesmann M, Meisenzahl E. Neuronal correlates of emotional processing in patients with major depression. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(3):202-208.
- Frodl T, Bokde AL, Scheuerecker J, Lisiecka D, Schoepf V, Hampel H, Möller HJ, Brückmann H, Wiesmann M, Meisenzahl E. Functional connectivity bias of the orbitofrontal cortex in drug-free patients with major depression. *Biol Psychiatry.* 2010;67(2):161-167.
- Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, Andrew CM, Pich EM, Williams PM, Reed LJ, Mitterschiffthaler MT, Suckling J, Bullmore ET. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: A prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(9):877-889.
- Glickstein M. Motor skills but not cognitive tasks. *Trends Neurosci.* 1993;16(11):450-451.

- Gündel H, O'Connor MF, Littrell L, Fort C, Lane RD. Functional neuroanatomy of grief: An FMRI study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):1946-1953.
- Grafton ST, Tunik E. Human basal ganglia and the dynamic control of force during on-line corrections. *J Neurosci*. 2011;31(5):1600-1605.
- Habas C, Kamdar N, Nguyen D, Prater K, Beckmann CF, Menon V, Greicius MD. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks. *J Neurosci*. 2009;29(26):5856-8594.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Heath RG, Harper JW. Ascending projections of the cerebellar fastigial nucleus to the hippocampus, amygdala, and other temporal lobe sites: Evoked potential and histological studies in monkeys and cats. *Exp Neurol*. 1974;45(2):268-287.
- Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere. *Neurosci Res*. 2010;68(2):77-87.
- Heller W, Nitschke JB, Miller GA. Lateralization in Emotion and Emotional Disorders. *Curr Dir Psychol Sci*. 1998;7(1):26-32.
- Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Zündorf G, Triemer A, Lüdecke S, Winiecki P, Koch R, Füchtner F, Herholz K. Changes in brain metabolism associated with remission in unipolar major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(3):184-194.
- Hwang JP, Lee TW, Tsai SJ, Chen TJ, Yang CH, Lirng JF, Tsai CF. Cortical and subcortical abnormalities in late-onset depression with history of suicide attempts investigated with MRI and voxel-based morphometry. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(3):171-184.

- Hyer SE, Skodol AE, Oldham JM, Kellman HD, Doidge N. Validity of the Personality Diagnostic Questionnaire-Revised: A replication in an outpatient sample. *Compr Psychiatry*. 1992;33(2):73-77.
- Ikai Y, Takada M, Shinonaga Y, Mizuno N. Dopaminergic and non-dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat project, respectively, to the cerebellar cortex and deep cerebellar nuclei. *Neuroscience*. 1992;51(3):719-728.
- Jueptner M, Weiller C. Review: Does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage*. 1995;2(2):148-156.
- Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML. A double dissociation of ventromedial prefrontal cortical responses to sad and happy stimuli in depressed and healthy individuals. *Biol Psychiatry*. 2005;58(6):495-503.
- Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci*. 2003;23(23):8432-8444.
- Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, Williams SC. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(7):675-690.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-3105.
- Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, DE Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, DE Girolamo G, Gluzman S, Gureje O, Haro JM, Kawakami

- N, Karam A, Levinson D, Medina Mora ME, Oakley Browne MA, Posada-Villa J, Stein DJ, Adley Tsang CH, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Lee S, Heeringa S, Pennell BE, Berglund P, Gruber MJ, Petukhova M, Chatterji S, Ustün TB. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry*. 2007;6(3):168-176.
- Kim SG, Uğurbil K, Strick PL. Activation of a cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science*. 1994;265(5174):945-951.
- Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb Cortex*. 2009;19(10):2485-2497.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894-902.
- Kühn S, Romanowski A, Schilling C, Banaschewski T, Barbot A, Barker GJ, Brühl R, Büchel C, Conrod PJ, Czech K, Dalley JW, Flor H, Garavan H, Häke I, Ittermann B, Ivanov N, Mann K, Lathrop M, Loth E, Lüdemann K, Mallik C, Martinot JL, Palafox C, Poline JB, Reuter J, Rietschel M, Robbins TW, Smolka MN, Nees F, Walaszek B, Schumann G, Heinz A, Gallinat J; IMAGEN consortium. Manual dexterity correlating with right lobule VI volume in right-handed 14-year-olds. *Neuroimage*. 2012a;59(2):1615-1621.
- Kühn S, Romanowski A, Schilling C, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G, Gallinat J. Brain grey matter deficits in smokers: Focus on the cerebellum. *Brain Struct Funct*. 2012b;217(2):517-522.
- Kühn S, Romanowski A, Schubert F, Gallinat J. Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. *Brain Struct Funct*. 2012c;217(2):523-529.

- Küper M, Brandauer B, Thürling M, Schoch B, Gizewski ER, Timmann D, Hermsdörfer J. Impaired prehension is associated with lesions of the superior and inferior hand representation within the human cerebellum. *J Neurophysiol.* 2011a;105(5):2018-2029.
- Küper M, Hermsdörfer J, Brandauer B, Thürling M, Schoch B, Theysohn N, Timmann D. Lesions of the dentate and interposed nuclei are associated with impaired prehension in cerebellar patients. *Neurosci Lett.* 2011b;499(2):132-136.
- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: New clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet.* 2012;379(9820):1045-1055.
- Lacadie CM, Fulbright RK, Rajeevan N, Constable RT, Papademetris X. More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *Neuroimage.* 2008;42(2):717-725.
- Ladavas E, Umiltà C, Ricci-Bitti PE. Evidence for sex differences in right-hemisphere dominance for emotions. *Neuropsychologia.* 1980;18(3):361-366.
- Lai CH, Hsu YY. A subtle grey-matter increase in first-episode, drug-naïve major depressive disorder with panic disorder after 6 weeks' duloxetine therapy. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2011;14(2):225-235.
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia.* 1997;35(11):1437-1444.
- Lauterbach EC, Harris JB, Bina WF 3rd. Mood and neurobehavioral correlates of cerebellar lesions. *Cogn Behav Neurol.* 2010;23(2):63-73.
- Lee HY, Tae WS, Yoon HK, Lee BT, Paik JW, Son KR, Oh YW, Lee

- MS, Ham BJ. Demonstration of decreased gray matter concentration in the midbrain encompassing the dorsal raphe nucleus and the limbic subcortical regions in major depressive disorder: An optimized voxel-based morphometry study. *J Affect Disord.* 2011;133(1-2):128-136.
- Lévesque J, Eugène F, Joannette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol Psychiatry.* 2003;53(6):502-510.
- Levisohn L, Cronin-Golomb A, Schmahmann JD. Neuropsychological consequences of cerebellar tumour resection in children: Cerebellar cognitive affective syndrome in a paediatric population. *Brain.* 2000;123(Pt 5):1041-1050.
- Liotti M, Mayberg HS, Brannan SK, McGinnis S, Jerabek P, Fox PT. Differential limbic-cortical correlates of sadness and anxiety in healthy subjects: Implications for affective disorders. *Biol Psychiatry.* 2000;48(1):30-42.
- Liu Z, Xu C, Xu Y, Wang Y, Zhao B, Lv Y, Cao X, Zhang K, Du C. Decreased regional homogeneity in insula and cerebellum: A resting-state fMRI study in patients with major depression and subjects at high risk for major depression. *Psychiatry Res.* 2010;182(3):211-215.
- Marangell LB, Ketter TA, George MS, Pazzaglia PJ, Callahan AM, Parekh P, Andreason PJ, Horwitz B, Herscovitch P, Post RM. Inverse relationship of peripheral thyrotropin-stimulating hormone levels to brain activity in mood disorders. *Am J Psychiatry.* 1997;154(2):224-230.
- Matano S. Brief communication: Proportions of the ventral half of the cerebellar dentate nucleus in humans and great apes. *Am J Phys Anthropol.* 2001;114(2):163-165.



- Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):675-682.
- Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, Ashburner J. Voxel-based morphometry of the human brain: Methods and applications. *Curr Med Imaging Reviews*. 2005;1(2):105-113.
- Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*. 1994;266(5184):458-461.
- Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci*. 2001;21(2):700-712.
- Mizoguchi K, Shoji H, Ikeda R, Tanaka Y, Tabira T. Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008;91(1):170-175.
- Morrell MJ, Jackson ML, Twigg GL, Ghiassi R, McRobbie DW, Quest RA, Pardoe H, Pell GS, Abbott DF, Rochford PD, Jackson GD, Pierce RJ, O'Donoghue FJ, Corfield DR. Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2010;65(10):908-914.
- Moulton EA, Elman I, Pendse G, Schmahmann J, Becerra L, Borsook D. Aversion-related circuitry in the cerebellum: Responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci*. 2011;31(10):3795-3804.
- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health. *Lancet*. 2007;370(9590):851-858.

- Naismith SL, Lagopoulos J, Ward PB, Davey CG, Little C, Hickie IB. Fronto-striatal correlates of impaired implicit sequence learning in major depression: An fMRI study. *J Affect Disord.* 2010;125(1-3):256-261.
- Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny C, Blier P, Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(10):5308-5313.
- Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(22):13290-13295.
- O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex.* 2010;20(4):953-965.
- Otto MW, Yeo RA, Dougher MJ. Right hemisphere involvement in depression: Toward a neuropsychological theory of negative affective experiences. *Biol Psychiatry.* 1987;22(10):1201-1215.
- Parashos IA, Tupler LA, Blitchington T, Krishnan KR. Magnetic-resonance morphometry in patients with major depression. *Psychiatry Res.* 1998;84(1):7-15.
- Parrish PB, Gitelman DR, LaBar KS, Mesulam MM. Impact of signal-to-noise on functional MRI. *Magn Reson Med.* 2000;44(6):925-932.
- Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, Damasio H, Damasio AR. Pathological laughter and crying: A link to the cerebellum. *Brain.* 2001;124(Pt 9):1708-1719.
- Peng J, Liu J, Nie B, Li Y, Shan B, Wang G, Li K. Cerebral and cerebellar gray matter reduction in first-episode patients with major

- depressive disorder: A voxel-based morphometry study. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):395-399.
- Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2008;13(9):833-857.
- Pillay SS, Yurgelun-Todd DA, Bonello CM, Lafer B, Fava M, Renshaw PF. A quantitative magnetic resonance imaging study of cerebral and cerebellar gray matter volume in primary unipolar major depression: Relationship to treatment response and clinical severity. *Biol Psychiatry.* 1997;42(2):79-84.
- Porter RJ, Gallagher P, Thompson JM, Young AH. Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *Br J Psychiatry.* 2003;182:214-220.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry.* 2000;48(8):766-777.
- Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: Evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain.* 2000;123(Pt 5):1051-1061.
- Rosenkranz JA, Grace AA. Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. *J Neurosci.* 2001;21(11):4090-4103.
- Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: A meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry.* 2007;12(4):331-359.
- Saxena S, Brody AL, Ho ML, Alborzian S, Ho MK, Maidment KM, Huang SC, Wu HM, Au SC, Baxter LR Jr. Cerebral metabolism in major

- depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry*. 2001;50(3):159-170.
- Schaffer CE, Davidson RJ, Saron C. Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and nondepressed subjects. *Biol Psychiatry*. 1983;18(7):753-762.
- Schlerf JE, Verstynen TD, Ivry RB, Spencer RM. Evidence of a novel somatopic map in the human neocerebellum during complex actions. *J Neurophysiol*. 2010;103(6):3330-3336.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J Neurosci*. 1997;17(1):438-458.
- Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*. 1998;121:561-579.
- Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. *Neuroimage*. 1999;10(3 Pt 1):233-260.
- Schmahmann JD. The role of the cerebellum in affect and psychosis. *J Neurolinguistics*. 2000;13:189-214.
- Schmahmann JD. The cerebrocerebellar system: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognition and emotion. *Int Rev Psychiatry*. 2001;13(4):247-260.
- Schmahmann JD, Rosene DL, Pandya DN. Motor projections to the basis pontis in rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 2004;478(3):248-268.
- Schmahmann JD. The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis,

- and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev.* 2010;20(3):236-260.
- Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, Schulze TG, Deschner M, Schmääl C, Höfels S, Zobel A, Illig T, Propping P, Holsboer F, Rietschel M, Nöthen MM, Cichon S. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. *Biol Psychiatry.* 2005;58(4):307-314.
- Schutter DJ, van Honk J, d'Alfonso AA, Peper JS, Panksepp J. High frequency repetitive transcranial magnetic over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: A pilot study in humans. *Neurosci Lett.* 2003;336(2):73-76.
- Schutter DJ, van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2005;30(2):91-97.
- Schwartz GE, Davidson RJ, Maer F. Right hemisphere lateralization for emotion in the human brain: Interactions with cognition. *Science.* 1975;190(4211):286-288.
- Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):527-532.
- Shah SA, Doraiswamy PM, Husain MM, Escalona PR, Na C, Figiel GS, Patterson LJ, Ellinwood EH Jr, McDonald WM, Boyko OB, Nemeroff CB, Krishnan KRR. Posterior fossa abnormalities in major depression: A controlled magnetic resonance imaging study. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85(6):474-479.

- Sheline YI, Barch DM, Price JL, Rundle MM, Vaishnavi SN, Snyder AZ, Mintun MA, Wang S, Coalson RS, Raichle ME. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(6):1942-1947.
- Silberman EK, Weingartner H. Hemispheric lateralization of functions related to emotion. *Brain Cogn*. 1986;5(3):322-353.
- Smith KA, Ploghaus A, Cowen PJ, McCleery JM, Goodwin GM, Smith S, Tracey I, Matthews PM. Cerebellar responses during anticipation of noxious stimuli in subjects recovered from depression. Functional magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry*. 2002;181:411-415.
- Siegle GJ, Steinhauer SR, Thase ME, Stenger VA, Carter CS. Can't shake that feeling: Event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol Psychiatry*. 2002;51(9):693-707.
- Snider RS, Maiti A. Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J Neurosci Res*. 1976;2(2):133-146.
- Spraker MB, Corcos DM, Kurani AS, Prodoehl J, Swinnen SP, Vaillancourt DE. Specific cerebellar regions are related to force amplitude and rate of force development. *Neuroimage*. 2012;59(2):1647-1656
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2009;44(2):489-501.
- Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study. *Neuroimage*. 2012;59(2):1560-1570.
- Sullivan RM, Gratton A. Lateralized effects of medial prefrontal cortex

- lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci.* 1999;19(7):2834-2840.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2000;157(10):1552-1562.
- Sullivan RM, Gratton A. Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: Side matters. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(1-2):99-114.
- Sullivan RM, Dufresne MM. Mesocortical dopamine and HPA axis regulation: Role of laterality and early environment. *Brain Res.* 2006;1076(1):49-59.
- Surguladze S, Brammer MJ, Keedwell P, Giampietro V, Young AW, Travis MJ, Williams SC, Phillips ML. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* 2005;57(3):201-209.
- Swerdlow NR, Koob GF. Dopamine, schizophrenia, mania, and depression: Toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci.* 1987;10:197-245.
- Swanson LW. Mapping the human brain: Past, present, and future. *Trends Neurosci.* 1995;18(11):471-474.
- Tavano A, Borgatti R. Evidence for a link among cognition, language and emotion in cerebellar malformations. *Cortex.* 2010;46(7):907-918.
- Teki S, Grube M, Kumar S, Griffiths TD. Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. *J Neurosci.* 2011;31(10):3805-3812.

- Thach WT, Goodkin HP, Keating JG. The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annu Rev Neurosci.* 1992;15:403-442.
- Tucker DM, Roth RS, Arneson BA, Buckingham V. Right hemisphere activation during stress. *Neuropsychologia.* 1977;15(4-5):697-700.
- Tucker DM. Lateral brain function, emotion, and conceptualization. *Psychol Bull.* 1981;89(1):19-46.
- Tucker DM, Stenslie CE, Roth RS, Shearer SL. Right frontal lobe activation and right hemisphere performance. Decrement during a depressed mood. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(2):169-174.
- Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Boles Ponto LL, Hichwa RD, Robinson RG. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia.* 2007;45(6):1331-1341.
- Ustün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry.* 2004;184:386-392.
- Vasic N, Walter H, Sambataro F, Wolf RC. Aberrant functional connectivity of dorsolateral prefrontal and cingulate networks in patients with major depression during working memory processing. *Psychol Med.* 2009;39(6):977-987.
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(6):617-626.
- Videbech P, Ravnkilde B, Pedersen AR, Egander A, Landbo B, Rasmussen NA, Andersen F, Stødkilde-Jørgensen H, Gjedde A, Rosenberg R. The Danish PET/depression project: PET findings in patients with major



- depression. *Psychol Med.* 2001;31(7):1147-1158.
- Wager TD, Phan KL, Liberzon I, Taylor SF. Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: A meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage.* 2003;19(3):513-531.
- Willner P, Hale AS, Argyropoulos S. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J Affect Disord.* 2005;86(1):37-45.
- World Health Organization (2004). Global Burden of Disease.
- Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992;12(6):900-918.
- Zagon IS, McLaughlin PJ, Smith S. Neural populations in the human cerebellum: Estimations from isolated cell nuclei. *Brain Res.* 1977;127(2):279-282.
- Zimmerman M, Chelminski I, McDermut W. Major depressive disorder and axis I diagnostic comorbidity. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(3):187-193.

## Abstract

# **Structural abnormalities in the cerebellum in women with first-episode, drug-naïve major depressive disorder**

Jihye Choi

Interdisciplinary Program in Neuroscience

The Graduate School

Seoul National University

**BACKGROUND** Many studies have investigated the structural abnormalities in the cerebrums of patients with major depressive disorder, while studies confined to the cerebellum are relatively rare considering that the cerebellum is traditionally thought to be related to the motor function. Recently, anatomical and neuroimaging studies, however, have provided evidence of an interconnection between the prefrontal cortex and specific cerebellar regions, which indicates that the cerebellum may be involved in emotional and cognitive functions. Patients with major depressive disorder show cognitive impairment and emotional disturbance. Therefore, structural abnormalities in the cerebellum in women with first-episode, drug-naïve major depressive disorder can be observed, which may provide the insight into the pathophysiology of major depressive disorder and information about the function of the cerebellum. This study examined the differences in the cerebellar gray matter density between healthy comparison subjects and

patients with first-episode, drug-naïve major depressive disorder by applying a voxel-based morphometric method utilizing a cerebellum-specific template.

**METHODS** Structural magnetic resonance imaging was performed on thirty-four women with first-episode, drug-naïve major depressive disorder and thirty-six healthy women for a voxel-based morphometric analysis on the cerebellum. To investigate the structural abnormalities in specific cerebellar regions, the Spatially Unbiased Infra-tentorial (SUIT) template was used during the normalization step. The SUIT template provides information about the anatomical details of cerebellar structures. The difference in the gray matter density of the cerebellum between the patients and healthy comparison subjects was assessed and the correlation between the detected structural difference and the severity of depression was examined.

**RESULTS** No cerebellar region of the gray matter density in the healthy comparison group was found to be higher than that in the patient group. However, the patients with major depressive disorder showed a significant increase in the density of the gray matter in Crus I in the left posterior cerebellum (height threshold  $t = 3.21$ ; uncorrected  $P < .001$ ; cluster size = 81 voxels;  $P < .05$ , FDR-corrected at the voxel level). This difference remained significant after adjusting for age, TIV (total intracranial volume), education, and handedness (height threshold  $t = 3.22$ ; uncorrected  $P < .001$ ; cluster size = 84 voxels;  $P < .05$ , FDR-corrected at the voxel level). However, the correlation between the gray matter density in the Crus I and the severity of depression was not significant in patients with major depressive disorder.

**CONCLUSIONS** To the best of our knowledge, this is the first voxel-based morphometric study to investigate the structural abnormalities in the cerebellum in women with first-episode, drug-naïve major depressive disorder utilizing an up to date SUIT template. The Crus I area in left posterior cerebellum, a region where the structural abnormalities in the patient group

were detected, is known to be involved in emotional processing and in cognitive functions and to have anatomical and functional connectivity with the prefrontal cortex. Therefore, the results of this study may provide important insight into the pathophysiology of major depressive disorder and the topographic organization of the cerebellum, i.e. emotional and cognitive function in the posterior cerebellum.

**Keywords:** major depressive disorder, magnetic resonance imaging, cerebellum, voxel-based morphometry, Spatially Unbiased Infra-tentorial (SUIT) template

**Student Number:** 2010-23160