



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](#)

의학석사 학위논문

3 T-자기공명영상을 이용한
강박장애 환자에서 치료 반응과
관련된 뇌회백질의 화소기반
형태분석 연구

Voxel-based morphometric study of gray matter
associated with treatment response in obsessive-
compulsive disorder patients with 3T-magnetic
resonance imaging

2013년 2월

서울대학교 대학원

의학과 정신과학 전공

한재욱

A thesis of the Master's degree

Voxel-based morphometric study of
gray matter associated with treatment
response in obsessive-compulsive
disorder patients with 3T-magnetic
resonance imaging

3 T-자기공명영상을 이용한 강박장애
환자에서 치료 반응과 관련된 뇌회백질의
화소기반 형태분석 연구

February 2013

The Department of Psychiatry

Seoul National University

College of Medicine

Jae Wook Han

초록

서론:

이전부터 강박장애의 병태생리와 관련한 신경해부학적 이상을 규명하기 위해 많은 뇌영상 연구들이 진행되어 왔다. 그러나 강박장애의 치료 반응과 관련된 뇌영역에 대해서는 소수의 연구들이 진행되었으며, 기존 연구들은 대상 표본의 크기가 작고 일관된 결과들이 보고되고 있지 않아 추가적인 연구가 필요한 상태이다. 이에 본 연구에서는 화소기반 형태분석 방법을 이용하여 강박장애 환자 중 치료 비반응군과 치료 반응군을 대상으로 치료 반응과 관계가 있는 뇌영역을 알아보려고 하였다.

방법:

치료 전과 치료 4개월 후 예일-브라운 강박 척도 총점의 호전 정도에 따라 분류된 29명의 치료 비반응군과 19명의 치료 반응군이 연구에 참여하였다. 치료 전 3 테슬라 자기공명영상 검사를 시행하여 획득한 영상을 화소기반 형태분석 방법을 이용해 처리하였다. 각 군 사이에 회백질 용적 차이의 유의성을 검정하기 위해 부피소 단위 공분산분석을 시행하였다. 차이를 보인 뇌영역의 회백질 용적과 예일-브라운 강박척도 점수의 변화 사이의 상관관계를 알아보기 위해 비모수 상관분석을 시행하였다.

결과:

강박장애 환자군 중 치료 비반응군은 치료 반응군과 비교하였을 때 치료 전 오른쪽 안와전두엽과 왼쪽 뒤쪽 띠이랑의 회백질 용적이 유의하게 감소된 소견을 보였다. (uncorrected $p < 0.001$) 오른쪽 하측두이랑의 경우 치료 비반응군에서 치료 반응군에 비하여 회백질 용적이 증가된 소견을 보였다. (uncorrected $p < 0.001$) 치료 비반응군에서 치료 전 안와전두엽의 회백질 용적과 4개월 동안 예일-브라운 강박 척도 점수의 호전 정도는 유의한 양적 상관관계를 보였다.

결론:

본 연구에서 치료 비반응군은 치료 반응군에 비해 기저 안와전두엽과 뒤쪽 띠이랑의 회백질 용적이 감소된 소견을 보였고 특히 치료 비반응군 내에서 안와전두엽의 회백질 용적은 치료 전후 예일-브라운 강박 척도 점수의 호전 정도와 유의한 양적 상관관계를 보였다. 이 결과는 강박장애 환자들에서 이들 부위의 구조적 이상이 추후 치료 반응을 예측할 수 있는 신경해부학적 표지자로 이용될 수 있을 가능성을 시사한다.

주요어: 강박장애, 치료 반응, 치료저항성 강박장애, 화소기반 형태분석 방법, 안와전두엽, 뒤쪽 띠이랑

학번: 2011-21869

목차

초록	i
목차	iii
List of Tables	iv
List of Figures	v
List of Abbreviations	vi
I. 서론	1
II. 연구 대상 및 방법	10
III. 연구 결과	17
IV. 고찰	26
V. 참고문헌	33
Abstract	39

List of Tables

Table 1. Summary of previous structural neuroimaging studies regarding refractoriness and prediction of treatment response in obsessive-compulsive disorder patients ----- 6

Table 2. Summary of previous functional neuroimaging studies regarding refractoriness and prediction of treatment response in obsessive-compulsive disorder patients ----- 7

Table 3. Demographic and clinical characteristics of treatment responding and treatment non-responding obsessive-compulsive disorder patients -----
----- 18

List of Figures

Figure 1. Summary of voxel-based morphometry procedure administrated in T1-weighted gray matter images of obsessive-compulsive disorder patients acquired with 3T-MRI instrument ----- 15

Figure 2. Comparison of Y-BOCS total score change between treatment responding and treatment non-responding obsessive-compulsive disorder patients ----- 20

Figure 3. Areas of which gray matter were smaller in treatment non-responding patients than in treatment responding obsessive-compulsive disorder patients ----- 22

Figure 4. Areas of which gray matter were larger in treatment non-responding patients than in treatment responding obsessive-compulsive disorder patients -
----- 23

Figure 5. Scatter plot which shows the correlation between gray matter density of right orbitofrontal cortex and change of Y-BOCS total score of treatment non-responding obsessive-compulsive-disorder patients ----- 25

Abbreviations

ACC: anterior cingulate cortex

BAI: Beck Anxiety Inventory

BDI: Beck Depression Inventory

CBT: cognitive-behavioral therapy

CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement rating scale

CSF: cerebrospinal fluid

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging

GM: gray matter

GMD: gray matter density

GMV: gray matter volume

K-WAIS: Korean version of the Wechsler Adult Intelligence Scale

MDD: major depressive disorder

mPFC: medial prefrontal cortex

MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy

OCD: obsessive-compulsive disorder

OFC: orbitofrontal cortex

PCC: posterior cingulate cortex

PET: Positron Emission Tomography

rCBF: regional cerebral blood flow

RCFT: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

ROI: Region of Interest

SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

STG: superior temporal gyrus

VBM: Voxel-Based Morphometry

WM: white matter

Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

I. 서론

1. 강박장애의 개요

강박장애(obsessive-compulsive disorder, OCD)는 평생유병률이 전체 인구의 2~3%에 이르는 상당히 흔한 정신과 질환이며(1-4) 정신질환 중에서는 공포증, 우울증, 물질사용장애에 이어 네 번째로 흔하다.(5) 정신장애의 진단 및 통계 편람 제 4판(Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, fourth edition, DSM-IV)(6)에 따르면 강박장애는 부정적인 외부 자극과 관련된 반복적이고 침투적인 강박사고(obsession)와 이를 중화시켜 불안을 감소시키고자 하는 엄격하고 융통성 없는(rigid) 강박행동(compulsion)을 특징으로 하는 불안장애의 하나이다. 강박장애에서 나타나는 강박사고와 강박행동은 과도하고(excessive) 비합리적인(unreasonable) 것을 주요한 특징으로 하는데 대부분의 환자들이 이를 인식하지만 통제하지 못해 고통을 받으며 직업적, 학업적, 사회적 기능의 저하를 겪는다.(7) 오늘날 강박장애의 표준적인 치료는 크게 약물치료와 인지행동치료로 구분된다. 약물치료에 가장 일반적으로 사용되는 약물은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)이다. 그러나 실제 강박장애 환자의 경우 40%에서 많게는 60%의 환자들이 세로토닌 재흡수 억제제에 잘 반응하지 않으며 재발과 악화를 반복하는 만성적인 경과를 밟는다.(8-14)

2. 강박장애의 뇌영상 연구

강박장애에서 자기공명영상을 통한 뇌영상 연구는 1980년대 후반부터 시작되었고 주로 강박장애의 병태생리와 밀접한 관계가 있는 피질-줄무늬체-시상-피질 회로(cortico-striato-thalamo-cortical circuit)를 구성하는 뇌의 부위, 특히 안와전두엽(orbitofrontal cortex, OFC)과 바닥핵을 위주로 이루어졌다. 바닥핵은 대뇌피질로부터 들어오는 정보들을 걸러내는 역할을 하는데 이 부위의 장애는 강박장애의 증상 형성에 중요한 역할을 한다.(15-17)

강박장애의 구조적 뇌영상 연구들은 기능적 뇌영상 연구들에 비해 상대적으로 일관된 보고가 적은 편이며 꼬리핵, 조가비핵 등 기저핵과 안와전두엽을 비롯한 전전두엽의 용적 변화가 주로 보고되었다.(18-24)

강박장애의 구조적 뇌영상 연구들에 비해 기능적 뇌영상 연구들은 비교적 일관된 결과들을 보고하였으며 기저핵과 시상, 안와전두엽, 앞쪽 띠이랑 등의 이상이 주로 보고되었다.(25-32)

한편 기존의 뇌영상 연구들에서 주로 사용된 방법은 관심영역 지정 방법(region of interest, ROI)인데, 측정하고자 하는 뇌영역을 명확하게 정의하고 주변의 뇌영역이 포함되지 않도록 하기가 어려워 방법론적인 제한점이 있었다. 이 제한점을 극복하기 위해 시도된 방법이 화소기반 형태분석 방법(Voxel-Based Morphometry, VBM)으로 인위적인 구획 설정 없이 전체적인 뇌영역에서의 변화를 찾을 수 있는 방법이다. 강박장애에서는 김재진 등이 처음으로 적용을 했는데 피질-줄무늬체회로를 구성하는 뇌영역에서 회백질

밀도의 증가를 보고하였고 이외에도 강박장애의 병태생리와 두정엽, 소뇌의 연관성을 제시하였다.(33) VBM을 이용한 이후의 연구들 역시 안와전두엽의 이상을 보고하였으며 바닥핵, 소뇌와의 연관성(34, 35), 측두변연계와 두정엽의 이상(36-39) 그리고 앞쪽 및 뒤쪽 띠이랑(posterior cingulate cortex, PCC)의 이상(40) 등을 보고하였다.

3. 강박장애의 치료저항성 및 치료 반응 예측과 관련 뇌영상 연구

강박장애의 치료 반응에 있어서 ‘치료 비반응자(non-responder)’, ‘치료저항성(treatment-resistant)’ 그리고 ‘난치성(treatment-refractory)’ 과 같은 표현들이 각각 다른 의미로 사용되기도 했고 때로는 동의어처럼 사용되기도 하였다. 이처럼 치료 반응에 대한 개념이 혼란스러운 상황에서 2006 년 Pallanti 등은 여러 의견들을 반영하여 치료 반응을 일곱 단계로 구분하고 각각의 단계를 정의하였는데, 이 중 ‘비반응(non-reponse)’ 은 5 단계로 치료 전후 예일-브라운 강박 척도 총점의 감소가 25% 이하인 경우 또는 임상총괄평가-호전도(Clinical Global Impression-Improvement rating scale, CGI-I)가 4 인 경우가 이에 해당한다.(41)

치료저항성 강박장애에 대한 구조적 뇌영상 연구(표 1)로는 2006 년 Atmaca 등이 발표한 연구가 있다.(42) 이 연구에서 저자들은 각 10 명의 치료 경험이 없는 군, 치료 반응군 그리고 치료저항성 환자군으로 구성된 총 30 명의 강박장애 환자들을

대상으로 ROI 분석을 시행하였는데 안와전두엽의 용적 감소와 시상의 용적 증가가 강박장애의 치료저항성과 관련이 있다고 보고하였다. 또한 저자들은 ROI 를 이용한 추후 연구에서 각 14 명의 치료저항성 강박장애 환자군과 정상대조군을 비교하였을 때 치료저항성 강박장애 환자군에서 양측 해마와 편도체 용적이 정상대조군에 비해 감소되어 있음을 보고하였다.(43)

강박장애의 치료 반응 예측과 관련된 기능적 뇌영상 연구들(표 2)에서는 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Tomography, PET)에서 안와전두피질의 대사나 뇌혈류가 낮을수록 약물 치료 반응이 좋다는 결과가 가장 일관되게 보고되었다.(44-46). 한편 자기공명분광촬영(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) 연구에서 치료 전 안와전두엽의 마이오이노시톨 농도가 인지행동치료에 대한 반응 정도와 연관이 있다고 보고되었고,(47) Hoexter 등은 안와전두엽과 내측 전전두엽의 회백질 용적이 각각 약물치료와 인지행동치료에 대한 반응 정도와 상관관계가 있다고 보고하였다.(48) 그 외 뒤쪽 띠이랑의 혈류나(46) 꼬리핵의 대사가 높을수록(49) 치료 반응이 우수하다는 결과도 있다. Sanematsu 등은 치료 전 소뇌와 상측두이랑(superior temporal gyrus, STG)의 활성화와 강박 증상의 호전 사이에 양적 상관이 있음을 보여주었다.(50)

요약하면 강박장애 환자에서 치료저항성과 연관된 뇌영역으로는 안와전두엽, 시상, 해마, 편도체 등이 추정되고 있으며 치료 반응 예측과 연관된 뇌영역으로는 안와전두엽, 내측 전전두엽, 띠이랑, 꼬리핵, 소뇌, 상측두이랑 등이 추정되고 있다. 특히 강박장애

환자에서 안와전두엽의 이상과 치료 반응과의 연관성은 여러 연구들에서 비교적 일관되게 보고 되어왔다.

Table 1. Summary of previous structural neuroimaging studies regarding refractoriness and prediction of treatment response in obsessive-compulsive disorder patients

Authors	Modality	Subject number	Comparison & Study design	Findings
Atmaca et al.(42)	MRI (ROI)	40 (10/10/10/10)	First applying / Treatment-responded / Refractory / Control	Smaller OFC and greater thalamic volume in refractory OCD patients than in treatment-responded patients.
Atmaca et al.(43)	MRI (ROI)	28 (14/14)	OCD / Control	Smaller hippocampal and amygdalar volume in refractory OCD patients. OCD severity was related to the hippocampus. Duration of illness was correlated with both hippocampus and amygdala.
Hoexter et al.(48)	MRI (VBM)	29 (14/15)	Fluoxetine/ CBT	Symptom improvement in fluoxetine group was correlated with smaller pre-treatment GMV within OFC, whereas symptom improvement in CBT group was correlated with larger pre-treatment GMV within mPFC.

Abbreviations: GMV, gray matter volume; mPFC, medial prefrontal cortex; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; ROI, region of interest

Table 2. Summary of previous functional neuroimaging studies regarding refractoriness and prediction of treatment response in obsessive-compulsive disorder patients

Authors	Modality	Subject number	Comparison & Study design	Findings
Zurowski et al.(47)	MRS	25 (16/9)	OCD / Control	Concentration of myoinositol in OFC predicted the outcome of subsequent CBT regarding Y-BOCS score reduction.
Brody et al.(44)	PET	27	No control	Higher pre-treatment metabolic activity in OFC was associated with a better response to behavioral therapy. In contrast, lower OFC metabolic activity was associated with a better response to treatment with fluoxetine.
Saxena et al.(45)	PET	20	No control	In patients who responded to paroxetine, glucose metabolism decreased in OFC and caudate nucleus. Lower pre-treatment metabolism in bilateral OFC predicted greater improvement in OCD severity with treatment.

Rauch et al.(46)	PET	9	No control	Lower rCBF values in OFC and higher rCBF values in PCC predicted better treatment response with fluvoxamine.
Saxena et al.(49)	PET	71 (27/27/17)	OCD alone / MDD alone / Concurrent OCD and MDD	Improvement of OCD symptoms was correlated with higher pre-treatment glucose metabolism in the caudate nucleus.
Sanematsu et al.(50)	fMRI	15	No control	Pre-treatment activation in STG and cerebellum was positively correlated with the improvement in the Y-BOCS score.

Abbreviations: CBT, cognitive-behavioral therapy; fMRI, functional magnetic resonance imaging; MDD, major depressive disorder; MRS, magnetic resonance spectroscopy; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; PCC, posterior cingulate cortex; PET, positron emission tomography; rCBF, regional cerebral blood flow; STG, superior temporal gyrus; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

4. 본 연구의 목적

이상에서 살펴본 바와 같이 강박장애의 치료저항성 및 치료 반응 예측과 연관된 뇌영역에 대한 연구들이 시행되었지만 연구의 수가 적고 연구에 동원된 표본의 크기가 작으며, 특히 구조적 뇌영상 연구의 경우 ROI 방법을 이용한 연구가 많았다. 따라서 본 연구에서는 VBM 을 적용하여 보다 큰 표본을 대상으로 강박장애의 치료 반응과 관련된 뇌영역을 알아보고자 하였다. 본 연구의 목적을 구체적으로 기술하면 다음과 같다.

첫째, 강박장애 환자 중 치료 비반응군과 치료 반응군의 기저 뇌영상을 비교하여 강박장애의 치료 반응을 예측할 수 있는 신경해부학적 표지자를 규명한다.

둘째, 강박장애 환자에서 상기 뇌영역의 이상과 치료 전후 강박증상의 변화 정도 간 상관관계를 알아본다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상자

제 일측 정신과 진단이 강박장애인 48명의 환자를 연구대상으로 하였다. 모든 환자는 서울대학교병원 강박증 클리닉을 내원한 환자를 대상으로 모집하였으며, 정신과적 진단은 DSM-IV을 위한 구조화 임상면접 (Structured Clinical Interview for DSM-IV, SCID) (51)을 이용하여 DSM-IV의 강박장애 진단기준에 따라 진단하였다. 정신과 약물 사용력이 없거나, 적어도 최근 4주 이내에는 정신과 약물을 복용하지 않은 경우에만 연구 참여가 허용되었다.

본 연구에 참여한 환자군의 연령은 15~48세 사이였으며, 지능지수 70 미만, 다른 내과적 장애, 신경학적 장애를 가지고 있는 경우, 약물이나 알코올 중독의 병력이 있는 경우, 현재 뇌기능에 영향을 미칠 한 약물을 복용하는 경우, 두부 손상의 병력이 있는 경우는 연구에서 배제하였다. 환자군 중 16명은 약물 사용력이 없었으며 (drug-naive), 32명의 환자는 연구 시작 시점 기준으로 4주 이상 약물을 복용하지 않고 있는 (unmedicated) 상태였다. 치료 시작 4개월 후의 예일-브라운 강박척도 (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS) (52, 53) 점수가 기저 (baseline) 측정치와 비교하여 악화되었거나 호전 정도가 30% 미만인 경우를 치료 비반응군 (treatment non-responder)으로, 호전 정도가 30% 이상인 경우를 치료 반응군 (treatment responder)으로 정의하였다. 이러한 기준에 따라 48명의 환자군은 각각 29명의 치료 비반응군과 19명의 치료 반응군으로

분류되었다.

연구 대상자들은 연구 참여에 앞서 연구의 목적과 과정에 대하여 충분히 설명을 들었고 모두 자발적 의사를 통해 연구 참여에 동의하였으며, 서면으로 동의서(written informed consent)에 자필 서명하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학윤리심의위원회의 승인을 받고 수행되었다.

2. 임상적 평가

기저와 치료 시작 후 4 개월에 Y-BOCS 를 시행하여 강박증상의 심각도를 평가하였고, 우울증상과 불안증상의 심각도를 평가하기 위해서는 벡 우울 척도(Beck Depression Inventory, BDI) (54)와 벡 불안 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI) (55)를 각각 시행하였다.

지능(IQ)은 한국판 웨슬러 성인 지능검사(the Korean version of the Wechsler Adult Intelligence Scale, K-WAIS) (56) 중 어휘, 산수, 토막 짜기, 차례 맞추기 소항목을 검사하여 추정치를 측정하였다. 손잡이는 아네트 손잡이 설문지(Annett's hand preference questionnaire) (57)로 평가하였다.

3. 자기공명영상 획득

뇌영상은 3 테슬라 장비(MAGNETOM Trio Tim Syngo MR B17 Scanner; Siemens, Erlangen, Germany)를 이용하여 획득하였다. 3차원 T1-강조 자화준비고속경사에코(magnetization-prepared rapid-

acquisition gradient echo, MPRAGE) 영상의 촬영 변수는 아래와 같다: 반복시간(repetition time, TR) = 1.67 s, 에코시간(echo time, TE) = 1.89 ms, 영상범위(field of view, FOV) = 250 mm, 숙임각(flip angle, FA) = 9° , 부피소(voxel) 크기 = 0.9x0.9x1 mm. 총 208장의 image volume이 촬영되었다.

4. 화소기반 형태분석을 위한 영상 자료 처리

자기공명영상을 이용한 최적화 화소기반 형태분석은 Good 등(58)이 제안한 방법을 이용하였으며, 영상 자료의 분석은 FMRIB Software Library(FSL)의 일부인 FSL-VBM(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)을 이용하여 시행되었다. 먼저 FSL의 Brain Extraction Tool(BET)을 이용하여 연구 대상자 48명의 뇌 자기공명영상으로부터 뇌 구조물만을 추출하였다. 이후 FMRIB's Automatic Segmentation Tool(FAST)을 이용하여 추출된 영상으로부터 회백질과 백질을 분리하였다. 추출된 회백질의 부분 부피 영상들을 non-linear registration tool인 FMRIB's Nonlinear Image Registration Tool(FNIRT)을 이용하여 Montreal Neurological Institute 표준 공간(MNI 152)으로 등록(registration)하였다. 등록된 부분 부피 영상들은 등록 과정 중 발생할 수 있는 영상의 국소 확장이나 축소를 보정하기 위해 warp field의 Jacobian determinant들을 이용하여 회백질의 화소를 변조(modulation)시켰다. 이렇게 분할되고 변조된 영상들을 2 mm 가우시안 커널($\sigma=2\text{mm}$)을 이용하여 편평화(smoothing)하였다. 본 연구의 전반적인 영상 자료 처리 과정을 그림1에 요약하였다.

5. 통계적 분석

위와 같이 처리된 영상 자료를 바탕으로 치료 비반응군과 치료 반응군 간의 비교를 위해 각 집단의 연령과 성별을 통제하여 voxel-wise analysis of covariance(ANCOVA)를 시행하였다. Cluster들의 통계적 의의를 분석하기 위해 threshold-free cluster enhancement(TFCE) 방법을 이용하였고 permutation-based non-parametric testing(5,000 permutation)을 시행하였다. 이 과정에서 통계적 유의수준은 $p < 0.001$ (uncorrected) 또는 family wise error(FWE) $p < 0.05$ 로 설정하였고 범위 역치는 50 부피소로 설정하였다.

화소기반 형태분석에서 치료 반응군과 치료 비반응군 사이에 유의한 차이를 보인 뇌영역에 대해서는 회백질 용적을 별도로 계산하였고, 이렇게 얻어진 각 영역들의 회백질 용적과 4개월 동안 Y-BOCS 점수의 변화 정도의 상관관계를 알아보기 위해 비모수 상관 분석을 시행하였다.

치료 반응군과 치료 비반응군 사이 성별을 제외한 인구학적 변수와 IQ, BAI, BDI, 기저 및 4개월 후의 Y-BOCS 점수를 이-표본 t-검정을 이용하여 비교하였고 성별과 과거 약물 치료 여부는 카이제곱 검정을 이용하여 비교하였다. Y-BOCS 점수는 강박사고(O: Obsession) 항목 점수, 강박행동(C: Compulsion) 항목 점수 그리고 총점을 나누어 비교하였으므로 Bonferroni correction 을 적용하여 통계적 유의수준을 $p < 0.017$ ($0.005/3$)로 설정하였으며 이를 제외한 나머지 변수들은 통계적 유의수준을 $p < 0.05$ 로 설정하였다. 통계

분석은 IBM SPSS Statistics 19[®](Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다.

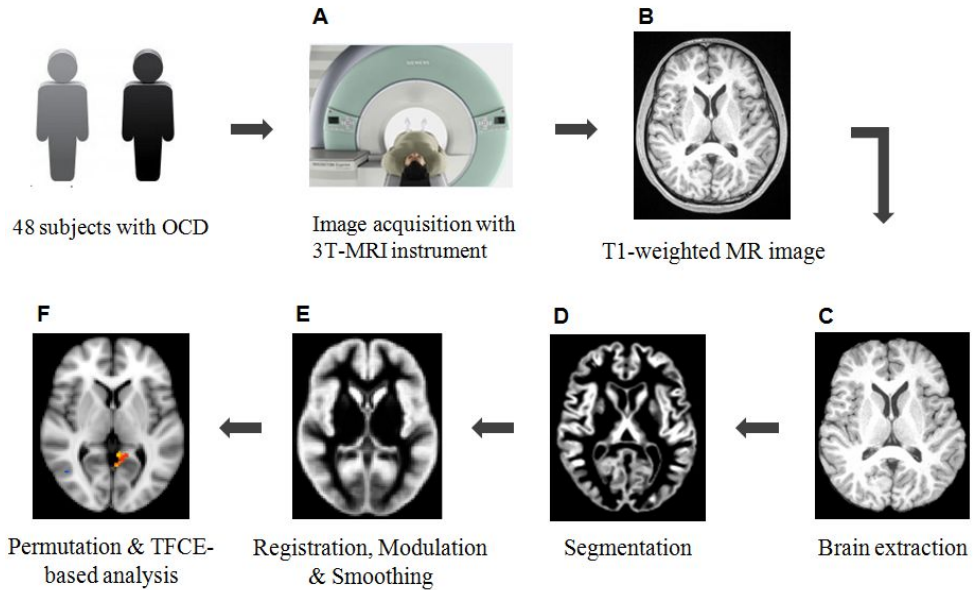


Figure 1. Summary of voxel-based morphometry procedure administrated in T1-weighted gray matter images of obsessive-compulsive disorder patients acquired with 3T-MRI instrument

Structural data was analyzed with FSL-VBM(FMRI Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl), an optimized VBM protocol carried out with FSL tools. (A) Image acquisition was performed with 3T-MRI instrument (MAGNETOM Trio Tim Syngo MR B17 Scanner; Siemens, Erlangen, Germany) in 19 treatment responding and 29 treatment non-responding OCD patients. (B) From the acquired T1-weighted MR images, (C) only brain images were extracted using brain extraction tool(BET). (D) All brain extracted images were segmented into GM, WM and CSF, (E) then GM images were registered to MNI standard template using non-linear registration. Each voxel of each registered GM image was multiplied by the Jacobian of the warp field to modulate the contraction or enlargement due to the non-

linear component of the transformation. All the modulated GM images were smoothed with 2 mm Gaussian kernel. (F) Permutation-based non-parametric testing was performed and TFCE-based thresholding results were displayed. (uncorrected $p < 0.00$ or FEW $p < 0.05$)

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; GM, gray matter; MNI, Montreal Neurological Institute; MRI, Magnetic Resonance Imaging; OCD, obsessive-compulsive disorder; TFCE, threshold-free cluster enhancement; VBM, voxel-based morphometry; WM, white matter

III. 연구 결과

1. 연구 대상자의 특징

본 연구에 참여한 대상자의 인구학적 및 임상적 특징을 표2에 기술하였다. 치료 반응군과 치료 비반응군 사이에 연령을 제외한 다른 인구학적 변수들의 유의한 차이는 없었다. BAI, BDI로 평가한 우울, 불안 정도 또한 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 기저 Y-BOCS 강박사고 항목 점수는 이-표본 t-검정을 시행했을 때 p 값이 0.035였지만 Bonferroni correction으로 사후분석을 한 결과 유의한 차이가 없었다. ($p > 0.017 = 0.005/3$) 치료 4개월 후 치료 반응군은 치료 비반응군에 비해서 Y-BOCS 강박사고 항목 점수, 강박행동 항목 점수 및 총점 모두 유의하게 낮았다. 그림2는 치료 반응군과 치료 비반응군의 기저 및 치료 4개월 후 예일-브라운 강박 척도 총점의 변화를 비교한 것이다.

Table 3. Demographic and clinical characteristics of treatment responding and treatment non-responding obsessive-compulsive disorder patients

	Treatment responding patients (N=19)	Treatment non-responding patients (N=29)	<i>t^a or χ^{2b}</i>	<i>p</i>
Age, years	23.84±5.56	28.34±6.88	2.384 ^a	0.021 [*]
Sex (F/M)	8/11	11/18	0.84 ^b	0.772
Handedness (R/L)	19/0	29/0	-	-
Education, years	13.84±1.86	14.66±1.97	1.428 ^a	0.160
IQ	110.05±7.74	111.66±11.52	0.532 ^a	0.597
Medication (naive/free>4wk)	4/15	12/17	2.134 ^b	0.144
BAI score	14.17±9.39	17.84±10.30	1.197 ^a	0.238
BDI score	16.06±10.47	21±8.46	1.693 ^a	0.098
Y-BOCS score (baseline)				
Obsession	13.79±2.55	15.45±2.60	2.178 ^a	0.035 ^c
Compulsion	12.42±3.52	13.14±5.28	0.520 ^a	0.605
Total	26.21±5.60	28.59±6.94	1.248 ^a	0.218
Y-BOCS score (4 months later)				
Obsession	6.05±1.75	13±3.16 (N=28)	8.698 ^a	<0.001 [*]
Compulsion	6.21±2.49	11.14±4.34 (N=28)	4.476 ^a	<0.001 [*]
Total	12.26±3.66	23.97±6.66	6.979 ^a	<0.001 [*]

Data are presented as mean \pm SD unless otherwise indicated.

^aTwo-sample t-test

^bChi-square test

^cnot significant after Bonferroni correction ($p > 0.017$)

* p -value < 0.005

Abbreviations: F/M, Female/Male; IQ; intelligent quotient; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; Y-BOCS, Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale

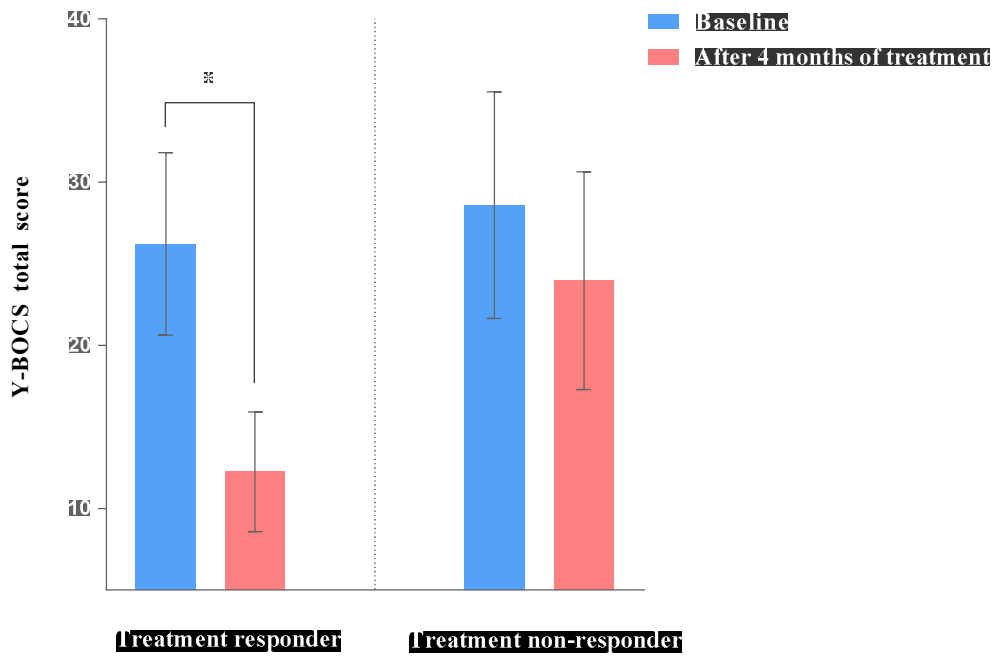


Figure 2. Comparison of Y-BOCS total score change between treatment responding and treatment non-responding obsessive-compulsive disorder patients

Error bars mean \pm 1SD.

* p -value < 0.005

Abbreviations: Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

2. 뇌영상 자료

치료 비반응군에서 치료 반응군과 비교하였을 때 회백질 용적이 유의하게 감소된 부위는 오른쪽 안와전두엽과 왼쪽 뒤쪽 띠이랑이었다.(그림 3, $t=3.762$, $p<0.001$, cluster >50 , uncorrected for multiple comparison) 반면 오른쪽 하측두이랑의 회백질 용적은 치료 비반응군에서 치료 반응군에 비하여 증가된 소견을 보였다.(그림 4, $t=3.113$, $p<0.001$, cluster >50 , uncorrected for multiple comparison)

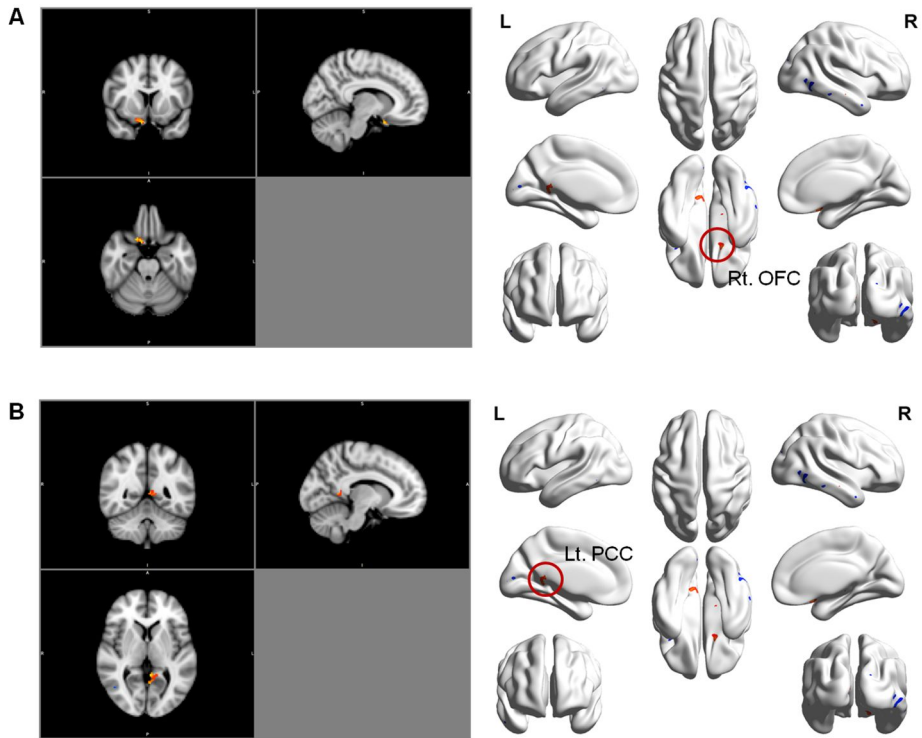


Figure 3. Areas of which gray matter were smaller in treatment non-responding patients than in treatment responding obsessive-compulsive disorder patients

(A) Right OFC: $k=60$; $t=3.76179$; uncorrected p (peak)= 0.0002; x y z coordinate [10 10 -24]

(B) Left PCC: $k=90$; $t=3.11284$; uncorrected p (peak)= 0.0002; x y z coordinate [4 -48 2]

Cortical t-statistical maps were rendered by BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>)

Abbreviations: OFC, orbitofrontal cortex; PCC, posterior cingulate cortex

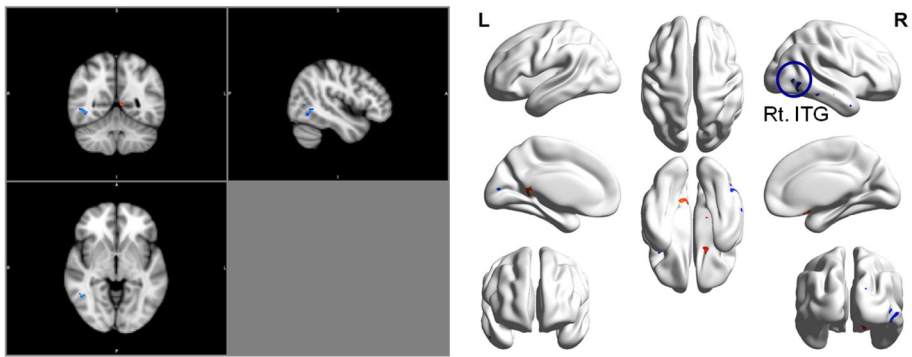


Figure 4. Areas of which gray matter were larger in treatment non-responding patients than in treatment responding obsessive-compulsive disorder patients

Right ITG: $k=51$; $t=3.22344$; uncorrected p (peak)= 0.0002; x y z coordinate [46 -54 -4]

Cortical t-statistical maps were rendered by BrainNet Viewer (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>)

Abbreviations: ITG, inferior temporal gyrus

3. 회백질 용적과 Y-BOCS 점수 변화 정도의 상관관계

분석 결과 유의한 차이를 보인 오른쪽 안와전두엽, 왼쪽 뒤쪽 띠이랑 그리고 오른쪽 하측두이랑에 대해서는 회백질 용적을 별도로 계산하였고, 이렇게 얻어진 각 영역들의 회백질 용적과 4 개월 동안의 Y-BOCS 점수 변화 정도 간 상관관계를 알아보기 위해 상관분석을 시행하였다. 비모수 상관분석을 시행한 결과 치료 비반응군에서 오른쪽 안와전두엽의 회백질 용적은 4 개월 동안 Y-BOCS 총점의 변화와 유의한 수준의 양적 상관관계를 보였다. (Kendall's tau-b correlation coefficient=0.310, $p=0.019$, 그림 5) 즉, 치료 비반응군에서 오른쪽 안와전두엽의 회백질 용적이 작을수록 4 개월 동안 Y-BOCS 총점의 호전 정도가 작았다. 그리고 치료 비반응군에서 왼쪽 뒤쪽 띠이랑의 회백질 용적과 4 개월 동안 Y-BOCS 총점의 변화 사이에 경향성 수준의(trend level) 양적 상관관계를 보였다. (Kendall's tau-b correlation coefficient=0.235, $p=0.074$) 한편 전체 강박장애 환자군과 치료 반응군 내에서는 상기 뇌영역들의 회백질 용적과 Y-BOCS 총점의 변화 사이에 유의한 상관관계가 관찰되지 않았다.

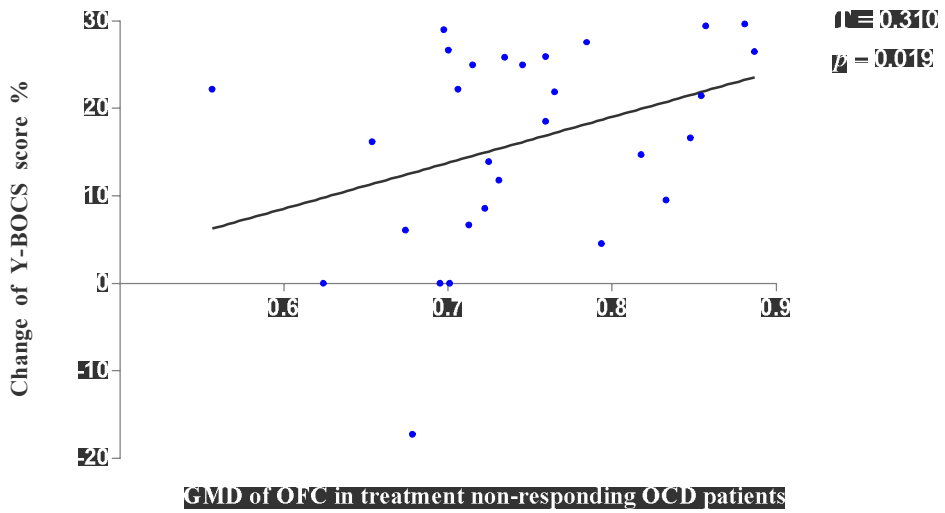


Figure 5. Scatter plot which shows the correlation between gray matter density of right orbitofrontal cortex and change of Y-BOCS total score of treatment non-responding obsessive-compulsive-disorder patients

Abbreviations: GMD, gray matter density; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

IV. 고찰

1. 연구 결과 요약

본 연구는 저자가 조사한 바로는 강박장애 환자 중 치료 비반응군과 치료 반응군을 대상으로 화소기반 형태분석 방법을 적용하여 치료 반응과 관련된 뇌영역을 조사한 최초의 뇌영상 연구이다. 강박장애 환자군을 4개월 간의 치료 반응에 따라 치료 반응군과 치료 비반응군으로 구분하였을 때, 치료 비반응군은 치료 반응군에 비해 오른쪽 안와전두엽과 왼쪽 뒤쪽 띠이랑의 회백질 용적은 감소되어 있고 오른쪽 하측두이랑의 회백질 용적은 증가된 소견을 보였다. 그리고 치료 비반응군 내에서 기저 오른쪽 안와전두엽의 회백질 용적은 4개월 동안 Y-BOCS 총점의 호전 정도와 양적 상관관계를 보였다.

본 연구에서는 정신과 약물 사용력이 없거나, 적어도 최근 4주 이내에는 정신과 약물을 복용하지 않은 경우에만 연구 참여가 허용되었기 때문에 약물이 연구 결과에 미치는 영향을 최소화하였다. 그리고 연구 참여자들을 4개월 동안 추적 관찰하여 기저와 4개월 후에 Y-BOCS를 시행하여 치료 반응을 객관적으로 평가하였다.

2. 안와전두엽과 강박장애의 치료 반응

앞서 언급했듯이 안와전두엽은 강박장애의 병태생리와 밀접한 관계가 있는 피질-줄무늬체회로의 일부로 강박장애 연구의 주된 관심영역이었다. 강박장애 환자와 정상대조군을 비교한 기존의

뇌영상 연구들은 강박장애 환자군에서 안와전두엽의 용적 감소를 보고하였다.(22, 24) 한편, 안와전두엽의 앞쪽 부분은 인지기능과 관련된 작업을 수행하는데 더 많이 관여하고 등외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), 앞쪽 띠이랑과 상호 연결성을 보이며, 뒤쪽 부분은 감정 처리 능력과 더 밀접한 관련을 보이며 편도 등과 연결되어 있다.(59) 이에 최정석 등은 해부학적 외부 표지자를 이용하여 안와전두엽을 전후로 나눠 각각의 용적을 비교하였는데 강박장애 환자군에서 앞쪽 안와전두엽의 용적이 감소되어 있었고, 이것은 레이 복합도형 검사(Rey-Osterrieth Complex Figure Test, RCFT)의 모사 점수(copy score)와 유의한 양적 상관관계를 보였다.(23) 즉, 앞쪽 안와전두엽의 용적 감소가 강박장애 환자들에서 보이는 조직화 능력의 장애와 밀접한 관계를 보인다는 것이다. 또한 Chamberlain 등은 fMRI를 이용한 연구에서 행동적 융통성을 요구하는 과제를 수행할 때 강박장애 환자 뿐 아니라 그 친족들에서도 정상대조군에 비해 안와전두엽의 활성이 유의하게 감소되어 있음을 보고하였다.(61) 이를 종합해 보면 안와전두엽의 구조적, 기능적 이상은 강박장애 환자들에서 나타나는 특정 인지기능의 저하와 연관이 있으며, 강박장애에 대한 취약성 지표(vulnerability marker)일 가능성이 있다.

한편 본 연구에서는 치료 비반응군에서 치료 반응군에 비해 치료 전 안와전두엽의 회백질 용적이 유의하게 감소되어 있음이 관찰되었다. 그리고 서론에서 언급하였듯이 Atmaca 등은 치료저항성 강박장애 환자에서 치료 반응군에 비해 안와전두피질이 유의하게 감소되어 있음을 보고한 바 있다.(42) 요컨대 강박장애 환자 내에서도 안와전두엽의 용적 감소 정도에 차이가 있으며 이러한

차이는 치료저항성 또는 치료 반응과 연관이 있을 가능성이 있다. 이러한 연관성은 본 연구에서 치료 비반응군의 치료 전 안와전두엽 회백질 용적과 4개월 동안 Y-BOCS 총점의 호전 정도 사이에 양적 상관관계가 관찰된 것으로 더욱 뒷받침 된다. 뿐만 아니라 앞서 살펴 보았듯이 강박장애의 치료 반응 예측과 관련된 기존의 뇌영상 연구들도 치료 전 안와전두엽의 활성 및 용적이 추후 치료 반응과 연관이 있음을 비교적 일관적으로 보고하고 있다.(44-46, 48) 본 연구와 기존 연구들의 결과를 종합해 보면 강박장애 환자에서 치료 전 안와전두엽의 구조적, 기능적 이상은 추후 치료 반응을 예측할 수 있는 신경해부학적 표지자로 이용될 가능성이 있으며, 추후 이에 대한 확인이 필요할 것으로 생각된다.

3. 뒤쪽 띠이랑과 강박장애의 치료 반응

안와전두엽과 마찬가지로 띠이랑 역시 강박장애의 병태생리와 밀접한 관계가 있는 부위로 많은 연구들이 이루어졌다. 띠이랑은 해부학적 위치에 따라 앞쪽 띠이랑과 뒤쪽 띠이랑으로 구분된다. 앞쪽 띠이랑은 신피질 중에서 감정과 인지 행동을 조절하고(62) 집행하는 과정에서 주요한 역할을 담당하는 부위이다.(63, 64) 몇몇 연구들에서 강박장애 환자들이 집행 기능과 시각적 기억력의 이상 등 몇몇 인지 기능의 장애를 보이며, 이러한 이상이 앞쪽 띠이랑의 기능 이상과 관련될 가능성에 대해 언급하였다.(65-67) 뇌영상 연구에서는 강박장애 환자들에서 앞쪽 띠이랑의 회백질 용적 감소(36, 40) 백질 용적 감소(68), N-아세틸아스파테이트 감소(69), 글루타

메이트-글루타민 농도 감소(70) 그리고 휴지기과 증상 유발 시 과활성(71) 등의 구조적, 기능적 이상 소견들이 흔히 보고 되어 왔다. 한편 뒤쪽 띠이랑, 특히 등쪽 뒤쪽 띠이랑(dorsal posterior cingulate cortex, dPCC)은 인지 과정 중에서도 비감정적 인지 과정(non-emotional cognitive process)과 관련이 있다고 알려져 있다.(72) Matsumoto 등은 VBM 방법을 사용한 연구에서 강박장애 환자에서 정상대조군에 비해 앞쪽 띠이랑과 뒤쪽 띠이랑의 일부 회백질 용적이 유의하게 감소되어 있음을 보고하였고 이러한 구조적 이상이 강박장애 환자에서 인지적 갈등을 조절하는 능력이 손상되어 있는 것과 관련이 있을 가능성을 제시하였다.(37, 40) 치료 비반응군에서 치료 전 뒤쪽 띠이랑의 회백질 용적 감소가 관찰된 본 연구의 결과는 이상에서 언급한 뒤쪽 띠이랑과 관련된 인지 기능의 이상이 치료 비반응군에서 치료 반응군에 비해 더 심하고, 이러한 기능 저하가 치료 전부터 존재할 가능성을 시사한다. 저자가 조사한 바로 현재까지 치료 비반응군과 치료 반응군의 치료 전 인지기능 차이를 비교한 연구는 없으므로 추후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

띠이랑과 강박장애의 치료 반응에 대해서는 비교적 소수의 연구들이 있는데 Rauch 등은 PET를 이용한 연구에서 뒤쪽 띠이랑의 혈류가 높을수록 약물치료에 대한 반응이 우수하다는 결과를 보고하였다.(46) 본 연구에서는 치료 비반응군에서 치료 반응군에 비해 치료 전 왼쪽 뒤쪽 띠이랑의 회백질 용적이 감소되어 있었는데, 저자가 조사한 바로 이는 강박장애의 치료 반응과 관련된 구조적 뇌영상 연구에서는 처음으로 보고되는 것이다. 한편 앞쪽 띠이랑과 강박장애의 치료 반응과 관련하여 Hendler 등은 SPECT를 사용한 연구

에서 치료 반응군이 치료 비반응군에 비하여 증상 유발 시 앞쪽 띠 다발의 등쪽-꼬리쪽 부위(dorsal-caudal anterior cingulum)의 혈류가 감소되어 있음을 보고하였다.(73)

위의 결과들을 종합해 보면 앞쪽 및 뒤쪽 띠이랑의 구조적, 기능적 이상이 강박장애의 병태생리 뿐만 아니라 치료 반응과도 연관될 가능성이 있으며 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

4. 하측두이랑과 강박장애의 치료 반응

기존 뇌영상 연구들에서 강박장애의 병태생리에 피질-줄무늬체회로의 이상 이외에도 측두-변연계(temporo-limbic system)의 이상이 관여할 가능성이 시사되었으며 특히 상측두이랑과 해마의 용적 감소 그리고 편도 용적의 증가 등이 보고되었다.(60, 74) 본 연구에서는 치료 비반응군에서 치료 반응군과 비교했을 때 치료 전 오른쪽 하측두이랑의 회백질 용적이 증가된 소견이 관찰되었는데, 하측두이랑과 강박장애와 관련성에 대한 기존의 연구는 희박하다. Phillips 등은 강박장애 환자들을 우세한 증상에 따라 세척 유형(washer)과 확인 유형(checker)으로 구분하여 비교한 fMRI 연구에서 증상 관련 자극을 주었을 때 유형에 따라 하측두이랑을 비롯한 다양한 뇌영역들의 활성화에 차이가 있음을 보고한 바 있다.(75) 또한 하측두이랑의 회백질 용적 감소가 우울장애(76) 및 조현병과(77) 관련이 있다는 보고가 있는데 강박장애 환자들에서 동반될 수 있는 우울증상 또는 정신증적 수준의 기이한 강박증상(bizarre obsessive-compulsive symptoms)이

하측두이랑의 구조적 이상에 영향을 미칠 가능성을 고려해야 할 것으로 생각 된다.

한편 강박장애의 치료 반응과 관련해서 Sanematsu 등은 강박장애 환자들을 대상으로 한 fMRI 연구에서 플루복사민 약물치료 전후 Y-BOCS 총점을 비교하였을 때, 치료 전 상측두이랑의 활성화와 증상의 호전 사이에 양적 상관관계가 있음을 보고한 바 있다.(50) 비록 본 연구에서 상측두이랑과 치료 반응의 상관관계는 관찰되지 않았지만 추후 상측두이랑을 포함하여 측두엽 부위와 강박장애의 치료 반응 사이의 관계에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

5. 본 연구의 제한점

본 연구에 참여한 강박장애 환자들이 BDI 점수 상으로 경도(mild) 내지는 중등도(moderate)의 우울 수준을 보고한 것을 감안할 때, 연구 대상자들의 우울증상이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 단, 본 연구의 대상자들 중에서 DSM-IV의 우울장애 진단 기준을 만족하는 경우는 없었다. 그리고 본 연구에서는 세척 유형이나 확인 유형 등 상세한 강박증상에 따른 분류를 하지 않았기 때문에 강박증상의 유형에 따른 차이는 알 수 없었다. 추후 연구에서는 이를 보완하여 추가적인 분석을 해보는 것이 필요하겠다.

6. 결론

본 연구에서는 강박장애 환자들 중 치료 비반응군에서 치료 반응군에 비해 치료 전 오른쪽 안와전두엽과 왼쪽 뒤쪽 띠이랑의 유의한 회백질 용적 감소가 관찰되었다. 그리고 치료 비반응군 내에서 오른쪽 안와전두엽의 회백질 용적과 4 개월 동안 Y-BOCS 총점의 호전 정도는 유의한 양적 상관관계를 보였다. 본 연구의 결과는 안와전두엽 및 띠이랑의 구조적, 기능적 이상이 강박장애의 병태생리와 관련이 있다는 기존의 연구들을 지지하는 한편, 강박장애 환자에서 치료 전 이들 부위의 구조적 이상이 추후 치료 반응을 예측할 수 있는 신경해부학적 표지자로 이용될 수 있을 가능성을 시사한다.

V. 참고 문헌

1. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, Orvaschel H, Gruenberg E, Burke JD, Jr., et al. Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Oct;41(10):949-58.
2. Carliner G, Robinson C, Tomes N. Lifetime models of female labor supply, wage rates, and fertility. *Res Popul Econ*. 1984;5:1-27.
3. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Greenwald S, Hwu HG, Lee CK, et al. The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry*. 1994 Mar;55 Suppl:5-10.
4. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K, et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988 Nov;27(6):764-71.
5. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Dec;45(12):1094-9.
6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. American Psychiatric Association, Washington, DC. 1994.
7. Marazziti D, Dell'Osso L, Di Nasso E, Pfanner C, Presta S, Mungai F, et al. Insight in obsessive-compulsive disorder: a study of an Italian sample. *Eur Psychiatry*. 2002 Nov;17(7):407-10.
8. The Clomipramine Collaborative Study Group. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Aug;48(8):730-8.
9. Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1992 Apr;53 Suppl:29-37.
10. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment-resistant obsessive compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry*. 1994 Mar;55 Suppl:11-7.
11. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Barr LC, Heninger GR, Price LH. The efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid chronic tic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Oct;13(5):354-8.
12. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Price LH. The psychopharmacology of obsessive compulsive disorder. Implications for treatment and pathogenesis. *Psychiatr Clin North Am*. 1993 Dec;16(4):749-66.
13. Piccinelli M, Pini S, Bellantuono C, Wilkinson G. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry*. 1995 Apr;166(4):424-43.
14. Pigott TA, Seay SM. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999 Feb;60(2):101-6.
15. Behar D, Rapoport JL, Berg CJ, Denckla MB, Mann L, Cox C, et al. Computerized tomography and neuropsychological test measures in

- adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1984 Mar;141(3):363-9.
16. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986;9:357-81.
 17. Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Sep;49(9):739-44.
 18. Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, et al. Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res*. 1992 Aug;45(2):115-21.
 19. Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JM, Lerner G, et al. Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1995 May;52(5):393-8.
 20. Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):577-84.
 21. Kellner CH, Jolley RR, Holgate RC, Austin L, Lydiard RB, Laraia M, et al. Brain MRI in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry res*. 1991 Jan;36(1):45-9.
 22. Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Oct;56(10):913-9.
 23. Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T, et al. Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2004 Mar-Apr;38(2):193-9.
 24. Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):342-9.
 25. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1988 Dec;145(12):1560-3.
 26. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry*. 1994 Jan;51(1):62-70.
 27. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry*. 1994 Apr;164(4):459-68.
 28. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1996 Jul;53(7):595-606.

29. Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl.* 1998 (35):26-37.
30. Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, et al. A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry res.* 2000 Jul 10;99(1):15-27.
31. Lacerda AL, Dalgalarondo P, Caetano D, Camargo EE, Etchebehere EC, Soares JC. Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder: a SPECT study. *Psychiatry res.* 2003 Jun 30;123(2):125-34.
32. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jun;61(6):564-76.
33. Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, et al. Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry.* 2001 Oct;179:330-4.
34. Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004 Jul;61(7):720-30.
35. Koprivova J, Horacek J, Tintera J, Prasko J, Raszka M, Ibrahim I, et al. Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett.* 2009 Oct 16;464(1):62-6.
36. Valente AA, Jr., Miguel EC, Castro CC, Amaro E, Jr., Duran FL, Buchpiguel CA, et al. Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry.* 2005 Sep 15;58(6):479-87.
37. Carmona S, Bassas N, Rovira M, Gispert JD, Soliva JC, Prado M, et al. Pediatric OCD structural brain deficits in conflict monitoring circuits: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett.* 2007 Jun 29;421(3):218-23.
38. Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM, et al. Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb;23(1):24-30.
39. Lazaro L, Bargallo N, Castro-Fornieles J, Falcon C, Andres S, Calvo R, et al. Brain changes in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a voxel-based morphometric MRI study. *Psychiatry res.* 2009 May 15;172(2):140-6.
40. Matsumoto R, Ito H, Takahashi H, Ando T, Fujimura Y, Nakayama K, et al. Reduced gray matter volume of dorsal cingulate cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometric study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Oct;64(5):541-7.
41. Pallanti S, Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006 May;30(3):400-12.

42. Atmaca M, Yildirim BH, Ozdemir BH, Aydin BA, Tezcan AE, Ozler AS. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Aug 30;30(6):1051-7.
43. Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Ozler S, Kara B, Ozler Z, et al. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;32(5):1283-6.
44. Brody AL, Saxena S, Schwartz JM, Stoessel PW, Maidment K, Phelps ME, et al. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry res*. 1998 Nov 9;84(1):1-6.
45. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Dunkin JJ, Colgan M, Alborzian S, et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Dec;21(6):683-93.
46. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Nov;27(5):782-91.
47. Zurovski B, Kordon A, Weber-Fahr W, Voderholzer U, Kuelz AK, Freyer T, et al. Relevance of orbitofrontal neurochemistry for the outcome of cognitive-behavioural therapy in patients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Oct;262(7):617-24.
48. Hoexter MQ, Dougherty DD, Shavitt RG, D'Alcanta CC, Duran FL, Lopes AC, et al. Differential prefrontal gray matter correlates of treatment response to fluoxetine or cognitive-behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jul 26.
49. Saxena S, Brody AL, Ho ML, Zohrabi N, Maidment KM, Baxter LR, Jr. Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. *Am J Psychiatry*. 2003 Mar;160(3):522-32.
50. Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T, Nabeyama M, Togao O, Tomita M, et al. Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study. *Journal of psychiatric res*. 2010 Mar;44(4):193-200.
51. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders, Patient Edition (SCID-I/P, version 2.0). Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York. 1996.
52. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1012-6.
53. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:1006-11.
54. 이영호, 송중용. BDI, SDS, MMPI-D 척도의 신뢰도 및 타당도

- 에 관한 연구. 한국심리학회지. 1991;10:93-118.
55. 육성필, 김중술. 한국판 Beck Anxiety Inventory의 임상적 연구: 환자군과 비환자군의 비교. 한국심리학회지. 1997;16:185-97.
 56. Yum TH, Park YS, Oh KJ, Lee YH. The manual of Korean-Wechsler adult intelligence scale. Korean Guidance Press, Seoul. 1992.
 57. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. Br J Psychol. 1970;61:303-21.
 58. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage. 2011;14:21-36.
 59. Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1996 Summer;8(3):249-61.
 60. Choi JS, Kim HS, Yoo SY, Ha TH, Chang JH, Kim YY, et al. Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety. 2006;23(5):290-6.
 61. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. Science. 2008;321(5887):421-2.
 62. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. Ann N Y Acad Sci. 2001 May;935:107-17.
 63. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. Brain. 1995 Feb;118 (Pt 1):279-306.
 64. Huster RJ, Westerhausen R, Kreuder F, Schweiger E, Wittling W. Morphologic asymmetry of the human anterior cingulate cortex. Neuroimage. 2007 Feb 1;34(3):888-95.
 65. Purcell R, Maruff P, Kyrios M, Pantelis C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. Biol Psychiatry. 1998 Mar 1;43(5):348-57.
 66. de Geus F, Denys DA, Sitskoorn MM, Westenberg HG. Attention and cognition in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Feb;61(1):45-53.
 67. Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, et al. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. Brain. 2008 Jan;131(Pt 1):155-64.
 68. Togao O, Yoshiura T, Nakao T, Nabeyama M, Sanematsu H, Nakagawa A, et al. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. Psychiatry res. 2010 Oct 30;184(1):29-37.
 69. Jang JH, Kwon JS, Jang DP, Moon WJ, Lee JM, Ha TH, et al. A proton MRSI study of brain N-acetylaspartate level after 12 weeks of citalopram treatment in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 2006 Jul;163(7):1202-7.
 70. Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP,

- et al. Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004 Sep;43(9):1146-53.
71. Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Jun;46(6):518-23.
72. Vogt BA, Vogt L, Laureys S. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage*. 2006 Jan 15;29(2):452-66.
73. Hendler T, Goshen E, Tzila Zwas S, Sasson Y, Gal G, Zohar J. Brain reactivity to specific symptom provocation indicates prospective therapeutic outcome in OCD. *Psychiatry res*. 2003 Oct 30;124(2):87-103.
74. Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, Han MH, et al. Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):962-4.
75. Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, et al. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med*. 2000 Sep;30(5):1037-50.
76. Vasic N, Walter H, Hose A, Wolf RC. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. 2008 Jul;109(1-2):107-16.
77. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1603-11.

Abstract

Introduction: Numerous brain imaging studies have been conducted to identify the neuroanatomical abnormalities related with the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder (OCD). However, regarding the brain regions associated with the treatment response of OCD, there are only a few studies of small sample size, which have reported inconsistent findings. In this study, using voxel-based morphometry (VBM), treatment-responding patients and treatment non-responding patients were evaluated to identify the brain regions associated with the treatment response of OCD.

Methods: Nineteen treatment responding patients and twenty-nine treatment non-responding patients classified by the degree of improvement in Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) score between the baseline and 4 months later participated in this study. Images obtained before treatment by 3-Tesla magnetic resonance imaging were processed using VBM. Voxel-wise analysis of covariance (ANCOVA) has been performed to identify the significance of gray matter volume (GMV) difference between two groups.

Results: Treatment non-responding patients showed significantly decreased GMV in the right orbitofrontal cortex (OFC) and left posterior cingulate cortex (PCC) compared with treatment responding patients (uncorrected $p < 0.001$) The area of which GMV was larger in treatment non-responding patients than in treatment responding patients was right inferior temporal cortex (uncorrected $p < 0.001$). In treatment non-responding group the GMV of right OFC and the improvement of Y-BOCS total score showed significant positive correlation (Kendall's tau-b correlation coefficient=0.310, $p=0.019$).

Conclusion: The baseline GMV reductions of the right OFC and left PCC and the positive correlation between the GMV of right OFC and the improvement of Y-BOCS total score in treatment non-responding OCD patients compared with treatment responding patients suggest the possibility that the structural abnormality of OFC and PCC at baseline can be used as neuroanatomical markers to predict the treatment response in OCD patients.

Keywords: obsessive-compulsive disorder, treatment response, refractory, voxel-based morphometry, orbitofrontal cortex, posterior cingulate cortex

Student Number: 2011-21869