



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

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

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 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](#)

의학 박사학위 논문

기분안정기 양극성 장애 환자에서
마음추론 뇌신경상관체의 특성:
정상인과의 비교

아주대학교 대학원

의학과

조현상

기분안정기 양극성 장애 환자에서
마음추론 뇌신경상관계의 특성:
정상인과의 비교

지도교수 정 영 기

이 논문을 의학 박사학위 논문으로 제출함.

2008년 2월

아 주 대 학 교 대 학 원

의 학 과

조 현 상

조현상의 의학 박사학위 논문을 인준함.

심사위원장 임 기 영 인

심사위원 정 영 기 인

심사위원 정 민 환 인

심사위원 노 재 성 인

심사위원 김 재 진 인

아 주 대 학 교 대 학 원

2007년 12월 21일

기분안정기 양극성 장애 환자에서 마음추론 뇌신경상관체의 특성: 정상인과의 비교

양극성 장애 환자들은 정상 기분안정기에도 사회인지를 비롯한 다양한 인지 기능 뿐만 아니라 정서 처리와 조절에도 장애가 있다고 알려져 있다. 그러나 양극성 장애 환자들이 가상현실에서 상대방의 대화를 주의 깊게 듣고 추론하는 마음추론 과제 동안 관련되는 뇌 부위를 조사한 연구는 없었다. 본 연구는 기분안정기 양극성 장애 환자에서 정서부하에 따른 인지처리와 그 기저의 신경 기전을 조사하였다. 14명의 기분안정기 양극성 환자와 14명의 정상인들에게 기쁜, 화난, 중립정서 상태의 가상현실 아바타가 제시하는 대화로 구성된 모호한 과제(검사 과제) 혹은 명확한 과제(대조 과제)를 듣고 추론하는 동안 기능적 자기공명영상술을 시행하였다. 이에 각기 다른 과제의 보고-듣는 과정과 추론 과정의 신경 활성반응과 과제 추론시의 정서부하의 영향을 조사하였다. 그 결과 정상인에 비해 양극성 환자들은 정서 상태로 전달된 모호한 과제와 정서중립 상태로 전달된 대조 과제의 차이에서 보고-듣는 동안에는 우측 중전두회에서, 추론 과정에서는 우측 하/중전두회와 뇌섬엽에서 활성 저하가 관찰되었다. 그러나 중립정서 상태의 모호한 과제와 대조 과제 사이에는 두 군 사이에 유의한 활성도 차이는 없었다. 이러한 결과들은 기분안정기 양극성 장애 환자에서 정서 부하가 대화 과제에서 추론 과정의 인지정보 처리의 장애를 일으키며 양극성 장애의 우반구 기능 이상의 가능성을 시사한다.

핵심어: 양극성 장애, 신경 활성, 마음추론, 정서, 가상현실

차 례

국문요약	i
차례	ii
그림 차례	iii
표 차례	iv
I. 서론	1
II. 연구대상 및 방법	5
A. 연구 대상	5
B. 연구 방법	7
1. 뇌 촬영 동안의 가상현실 과제와 실험 설계	7
2. Functional Magnetic Resonance Imaging	10
3. fMRI 정보의 처리	10
III. 결과	11
A. 피험자의 과제 수행 정보	11
B. 환자군과 정상군 사이의 뇌 활성화 부위의 비교	12
1. 아바타 대화를 보고 듣는 동안의 뇌 활성화	13
2. 아바타 대화의 내용을 추론하는 동안의 뇌 활성화	14
IV. 고찰	16
V. 결론	22
참고문헌	23
ABSTRACT	36

그림 차례

Fig. 1. Designed virtual reality tasks during fMRI	9
Fig. 2. Regions with decreased activation for 14 euthymic bipolar patients relative to healthy subjects during the inferring process	15

표 차례

Table 1. Demographic and clinical characteristics	6
Table 2. Examples of contents in virtual reality taskss	7
Table 3. Behavioral data on ambiguous and clear tasks in the avatars with different emotional status	12
Table 4. Activations during the watching-and-listening of the ambiguous and control tasks for bipolar patients relative to healthy subjects	13
Table 5. Activations during the inferring of the ambiguous and control tasks for bipolar patients relative to healthy subjects	14

I. 서 론

양극성 장애, 일명 조울병은 기분 상태의 양 극단인 조증 혹은 우울증이 교대로 나타나고 잦은 재발을 특징으로 하는 흔한 정신과 질환이다. 이러한 임상 특성을 보이는 양극성 장애에서 정상인과 달리 정서정보처리에 이상을 보인다는 연구 결과들이 보고되고 있다(Yurgelun-Todd 등, 2000; Harmer 등, 2002; Lembke와 Ketter, 2002). 게다가 최근 양극성 장애에서 인지기능 장애의 존재와 그 내용에 관심이 증가되고 있는데, 우울증이나 조증과 같은 급성 시기(Murphy와 Sahakian, 2001; Quraishi 등, 2002) 뿐 만 아니라 정상 기분안정기에도 정신운동 속도, 기억력, 주의력, 집행기능 등의 다양한 인지기능 영역의 장애와 전반적인 지능 저하가 있다고 보고되었다(조현상 등, 2002; 황성식 등, 2007; Ferrier 등, 1999; Rubinsztein 등, 2000; Zubieta 등, 2001; Clark 등, 2002; Martinez-Aran 등, 2004).

양극성 장애에서의 뇌구조 이상에 대한 연구를 살펴보면, 중년 혹은 노인 환자에서 대뇌 피질의 열구(sulcus) 확장(Lim 등, 1999), 측내실 확장(Swayze 등, 1990; Strakowski 등, 1993), 내측 전전두엽 피질에서 39%의 용적 감소 (Drevets 등, 1997), 양측 측두엽 감소(Altschuler 등, 1991), 정상 비대칭성의 소실(Swayze 등, 1992), 좌측 측두엽 용적 증가(Harvey 등, 1994), 우측 해마(Swayze 등, 1992) 확장 및 양측 해마 감소 경향(Blumberg 등, 2003), 양측 편도 확장(Altschuler 등, 1998; Strakowski 등, 1999) 혹은 감소(Pearlson 등, 1997; Blumberg 등, 2003)가 보고되었다. 그러나, 정상인과 비교하여 측내실(Harvey 등 1994), 편도(Swayze 등 1992), 해마(Swayze 등, 1992; Altschuler 등, 1998; Strakowski 등, 1999) 용적에 유의한 차이가 없었다는 보고들도 있다. 상기의 인지 영역의 장애와 뇌구조 이상의 가능성과 함께 정상과 비정상 감정 상태에 대한 뇌기능영상 연구에서 전전두피질(prefrontal cortex), 특히 배외측(dorsolateral) 및 복내측(ventromedial) 부위와 전대상피질(anterior cingulate)이 양극성 장애의 일차적으로 관련되는 신경해부학적 부위로 알려져 있다(Blumberg 등, 2000;

Simpson 등, 2001). 특히 일련의 연구들은 배측 및 복측 전전두피질의 활성화 저하 (Blumberg 등, 2003; Ketter 등 2001)와 배측 전대상회(Blumberg 등, 2000; Goodwin 등, 1997)와 피질하 구조인 편도(amygdala) 및 시상(thalamus)의 활성화 (Malhi 등, 2004a; Malhi 등 2004b) 증가의 소견들을 보였다. 즉 일단 대상피질 및 피질하 구조들이 작용할 때 전전두피질 영역이 동원되어 작동할 수 없다는 것이 양극성 장애의 핵심기능 장애일 수 있음을 시사한다고 할 수 있다. 이는 구조뇌영상 연구에서 위의 해당 뇌영역에서 회백질 고강도신호(white matter hyperintensity)가 증가되어 있다는 연구에 의해 간접적으로 지지되기도 한다 (Videbech, 1997). 이러한 전전두피질 영역의 장애는 양극성 장애에서 우울증/조증 상태 뿐 만 아니라 기분안정기 임에도 사회적, 직업적 기능의 저하를 보인다는 결과를 뒷받침하는 것이다(Gitlin 등, 1995; Judd 등, 2005).

사회인지 기능장애(social cognitive dysfunction)는 다양한 정신과 질환들의 치료 및 병태생리의 이해에 중요하다고 알려져 있다. 이 사회인지기능의 주요 측면 가운데 하나가 한 사람이 다른 사람의 정신상태(예를 들어, 믿음이나 의도)를 개념화 혹은 추론할 수 있는 능력이며 이는 마음추론(theory of mind) 혹은 마음 읽기로 잘 알려져 있다. 이 마음추론은 처음 침팬지의 연구(Premack과 Woodruff, 1978)에서 비롯되어 소아에서 정신체계의 계통적 발달 단계를 기술하는 것으로 인용되었고(Leslie, 1987), 이에 마음추론의 결핍은 일찍 자폐장애에서 유의한 것으로 제시되었다(Baron-Cohen 등, 1985). 이후 마음추론은 정신분열병의 정신병적 증상 뿐 만 아니라 집행계획기능의 장애(executive planning deficit)와 밀접하게 관계된다고 주장되었다(Frith, 1992; Hardy-Bayle, 1994). Frith와 Corcoran(1996)이 정신분열병에서 마음추론의 결핍 혹은 장애가 있음을 제시한 후 정신분열병에 이 장애가 있음이 여러 연구들에 의해 확인되었다(Corcoran 등, 1995; Pickup과 Frith, 2001; Herold 등, 2002; Inoue 등, 2006). 양극성 장애에서 과제를 이용한 마음추론에 대해 몇 개의 연구들이 최근 보고되고 있다. 일반적인 기분장애(우울증과 양극성 장애들로 구성된) 환자들(Inoue 등, 2004)과 양극성 우울증과 조증 환자들에서 마음추론의 장애가 시사되었다(Kerr 등, 2003). 최근에는

기분안정기의 양극성 환자들을 대상으로 한 연구에서도 마음추론 과제 수행시 장애가 있음이 보고되었다(Bora 등, 2005; Olley 등, 2005).

정상인을 대상으로 마음추론 과제 수행 시 관련 뇌영역을 본 15개의 연구들을 재검토한 연구에서는 가장 일관성 있게 나타나는 영역이 내측 전전두피질 (medial prefrontal cortex)이고 다음으로는 측두극(temporal pole)과 상측두회(superior temporal gyrus)를 포함하는 측두엽인데 이 두 영역은 마음추론 과제 수행 시 동시에 활성화된다고 알려져 있다(Brunet-Gouet과 Decety, 2006). 이 결과는 내측 전전두피질이 계획, 반응 선택, 단기 기억이 관련된다는 점에서 볼 때, 사회 인지가 자신과 타인의 관점 사이의 변화와 유지, 반응 억제의 정도를 얼마나 필요로 하느냐에 따라 전전두피질의 신경반응은 더 커질 것이라는 점을 시사한다. 즉 마음추론에 의해 동원되는 전전두피질은 자기 자신이나 타인의 정신적 표상에 대한 전반적인 맥락을 유지하고 변화시키는 기능이 있다는 것이다(Stone과 Gerrans, 2006). 마음추론 과제를 시행한 연구들의 약 25%에서는 편도의 활성을 나타낸다. 이는 양측 변연계 혹은 편도의 손상 시 사회적 상황에 대한 추론 혹은 마음추론에 선택적인 장애를 보인다는 결과들에 의해 뒷받침된다(Stone 등, 2002; Stone 등, 2003). 이외에도 일부 연구에서는 마음추론이 안와전두피질 (orbitofrontal cortex)과도 관련된다는 보고(Vollm 등, 2006)와 우측 측두-두정 연결(temporo-parietal junction) 부위가 관련된다는 주장도 있었다(Saxe 등, 2004). 흥미롭게도 정신분열병의 경우에는 과제 수행 시 정상인에 비해 우측 혹은 좌측 전전두피질의 활성이 관찰되지 않거나 감소된 소견을 보였다(Russell 등, 2000; Brunet 등, 2003). 그러나 양극성 장애의 경우 정서과제와 관련한 뇌활성 이상 및 뇌구조 이상의 가능성에도 불구하고 아직까지 마음추론 과제를 이용한 관련 신경부위에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다.

정보를 습득하기 위해서는 우리는 매체(media)를 이용한다. 다양한 매체들 가운데 최근 가상현실 기술은 3차원의 환경과 멀티모달리티의 자극을 실제와 유사하게 제시하여 사용자가 컴퓨터가 만들어낸 세계에 실제 존재하는 것처럼 느끼고, 가상현실의 사건에 대해 실제적으로 반응할 수 있게 할 수 있는 이유로 가

장 주목받고 있다. 또한 가상현실은 컴퓨터로 통제되는 가상환경 안에서의 사용자의 행동들은 컴퓨터에 모두 저장이 가능하여, 객관적인 분석을 용이하게 하는 장점을 지닌다. 이러한 장점들로 인해 가상현실은 공포증(Rothbaum 등, 1995; Jang 등, 2002; Wiederhold 등, 2002) 및 집중력 장애(Rizzo, 2000; Cho 등, 2002)의 치료, 뇌손상 환자의 재활훈련(Lee 등, 2003), 정신분열병의 인지 평가(Ku 등, 2003)와 니코틴 효과(김어수 등, 2006), 또한 3차원공간에서 공간을 탐색하고 기억하는 인간의 특징을 연구 평가(Oman 등, 2002; Vidal 등, 2004)하는 데에도 가상현실이 사용되었다. 가상환경에서의 경험은 크게 세 단계로 나뉘지는데, 먼저 가상환경에서 사용자는 가상환경과 같은 물리적 환경에서 주어지는 다감각적인(multi-sensory)자극을 여러 감각기관(시각, 청각, 촉각 등)을 통해서 받아들여지게 된다. 즉 가상 인물은 관찰자에게 사회적 정보를 전달하므로 사용자는 받아들인 자극을 뇌에서 감각의 지각, 인지 과정의 상호작용을 거쳐서 통합하는 정신적인 과정을 거쳐 가상현실을 현실처럼 지각한다. 그 결과 사용자는 가상현실에 대해서 생체신호, 행동, 감정의 변화 등 가상현실에 대한 반응을 나타내게 된다(Ijsselstein, 2002). 이러한 가상현실의 특성은 실생활의 사회관계에서 대화를 통한 의사소통에서 보이는 특성들을 실험 상황에서 가상 인물을 통해 제공된다. 즉 대화에 있어 주제나 그 난이도 혹은 모호성 정도를 조절할 수 있을 뿐만 아니라, 대화 상대방의 얼굴 표정이나 말을 할 때 실제로 중요한 톤이나 리듬과 같은 운율(prosody)을 조정하여 제공 가능하게 된다. 따라서 가상현실 내 대상인 아바타를 이용하여 상호관계를 통한 타인의 마음과 의도를 추론할 수 있는 상황의 설정으로 마음추론 과제 작성이 가능할 것이다. 최근의 연구들에 따르면 가상현실의 인물을 통해 사회적 존재감(a sense of social presence)을 유발할 뿐만 아니라(Biocca 등, 2004), 아바타와의 상호작용을 통해 뇌영상 연구를 한 결과 사회적 인지와 관련되는 뇌 영역과 유사한 부위의 활성을 보고하였다(Schilbach 등, 2006).

본 연구는 기분이 안정기에 있는 양극성 장애 환자와 정상인을 대상으로 화난, 행복한, 중립감정의 세가지 정서 상태를 가진 가상현실의 아바타를 이용하여

추론 과제를 보고-듣는 과정과 내용에 대해 추론하는 과정 동안 기능적 자기공명영상(functional Magnetic Resonance Imaging; 이하 fMRI)으로 뇌 활성도를 측정함으로써 양극성 장애에서 사고 추론 시의 관련 뇌활성 영역의 특성을 규명하기 위해 시행되었다. 연구 가설은 마음추론의 관련 영역인 전전두피질 활성이 정상인에 비해 양극성 장애에서는 떨어져 있고 정서영역인 피질하 구조나 일부 피질영역에서는 그 활성이 정상인에 비해 증가된 활성도를 보인다는 것이다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 연구 대상

연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원에 통원치료 받고 있는 환자로 미국정신의학회에서 발간한 Diagnostic and Statistical Manual 제4판(DSM-IV)의 진단 기준에 근거하여 정신과 전문의의 면담과 의무기록지 재검토로 제1형 양극성 장애로 진단받은 18-45세 사이의 오른손잡이 환자 14명을 대상으로 하였다. 경도의 조증이나 우울증의 잔존 상태에 따라서 대화나 과제에 대한 집중력이나 협조 정도가 다를 수 있고 이에 따른 뇌활성 변화에도 영향을 미칠 수 있으므로 임상 면담과 과거력 조사에 의해 최근 2개월간 기분 안정 상태임이 임상적으로 확인되고 치료약물의 변화도 없었으며, 검사 당일에는 조증 평가의 대표적인 척도인 Young Mania Rating Scale(6점 이하)과 우울증 척도인 Hamilton Depression Rating Scale(8점 미만) 적용으로 정상 기분상태임이 확인된 환자만을 연구에 포함시켰다. 알코올을 포함한 약물 남용 및 의존, 다른 제1축 정신과적 질환(정신분열병이나 주요 우울증, 불안장애 등), 의식 소실을 포함한 두부손상의 기왕력, 신경계 질환, 뇌기능에 영향을 주는 유의한 내과계 질환이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 정상 대조군으로는 광고를 통해 모집한 자원자들로 DSM-IV 진단 기준에 의한 정신과 질환, 유의한 신경과적 혹은 뇌기능에 영향을 주는 내과계 질환, 정신과 질환의 가족력이 있는 환자는 제외하였고, 일반적인

사회적인 상황에서의 대화를 이해하는데 어려움이 없는 건강한 오른손잡이로 성별, 연령 정도를 환자군과 맞춘 14명을 대상으로 하였다. fMRI 촬영 전 본 실험에 대한 설명과 함께 한국형 웨슬러지능검사의 단축형인 일반지식, 숫자외우기, 빠진곳 찾기의 3가지 검사를 시행하여 지능지수를 추정하였다. 표 1에서는 피험자들인 환자군과 정상대조군 사이의 인구학적 변인과 환자군의 임상적 특성들을 기술하였다. 양 군 사이의 인구학적 변인들에 대한 유의한 통계적 차이는 없었다. 이 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스정신건강병원의 임상연구위원회의 승인을 받았으며 연구대상자에게 연구 취지를 충분히 설명한 후 서면동의서를 받았다.

Table 1. Demographic and clinical characteristics.

Variable	Bipolar subjects (n=14)	Healthy subjects (N=14)	<i>p</i> (χ^2 or t test)
Male, N	8	8	1.00
Age, years	30.4±5.9	27.5±3.3	0.13
Educated year	13.7±1.8	14.7±1.3	0.10
Estimated IQ ^a	101.0±14.5	105.4±5.1	0.30
YMRS score	1.5±1.5	-	
HDRS score	2.4±1.7	-	
Duration of illness (years)	4.3±4.4	-	
Medication		-	
Lithium, N	7	-	
Valproate, N	11	-	
Antipsychotics, N	6	-	

^a As measured by the short form of Korean Wechsler Intelligent Scale; IQ, Intelligent Quotient; YMRS, Young Mania Rating Scale; HDRS, Hamilton Rating Scale for Depression

B. 연구 방법

1. 뇌 촬영 동안의 가상현실 과제와 실험 설계

가상현실에서의 인물인 아바타(avatar)를 이용하여 타인과 대화하는 많은 상황들 가운데 가장 보편적인 형태인 상대를 마주보고 있는 장면을 설정하였다. 실험 환경에서 개인의 지각적 차이를 발생시킬 수 있는 요소를 최소화하기 위해 몸짓이나 손짓 등의 의사 표시를 제외하였으며, 얼굴 표정만을 가진 아바타가 정면에서 마주보고 사용자에게 이야기를 하는 상황으로 구성하였다. 아바타의 말과 입술의 움직임을 동기화하여 자연스럽게 하였다.

실험과제로는 사회적 상황에서 흔히 주고받는 대화(social conversation)와 관련된 내용으로 모호한 정보를 제공하여 마음추론을 반영할 수 있는 과제(모호한 과제, Ambiguous task, 이하 A task)와 명확하게 모든 정보를 알려주는 명확한 과제(대조 과제, Control task, 이하 C task) 두 가지로 구성하였다(표 2).

Table 2. Examples of contents in virtual reality tasks.

<p>Control Task</p> <p>이따 뭘 입고 나가야 할까? 검은색 정장을 입을까 생각 중인데, 괜찮아 보일런지 모르겠다. 일단 서류전형은 통과했다고 그러고, 며칠 전부터 예상 질문 뽑아서 연습도 했으니까 당황하지 않고 잘 말할 수 있겠지? 질문에 또박또박 잘 대답하는 것도 중요하지만 일단은 첫인상이 좋아야할 거 같아. 그러니까 역시 단정해 보이는 검은색 정장을 입고 가는 것이 좋겠어.</p> <p>O/X: 주인공이 단정한 옷차림과 함께 면접 보러 오라는 연락을 받았다. (O)</p>
<p>Ambiguous Task</p> <p>아, 졸려. 시간은 오전 11시쯤 됐네. 아, 근데 왜 이렇게 잠이 오지? 나른하고 눈이 자꾸 감기려고 하네. 그렇지 않아도 아까 얘기할 때부터 슬슬 졸음이 왔었거든. 근데 지금은 너무 졸리네 오라~ 왜 이렇게 졸린 거 했더니 그래서구나. 하긴 뭔가 이유가 있다 했지. 더 졸리기 전에 일단 세수부터 하고 와야겠다.</p> <p>O/X: 주인공이 밤새 컴퓨터 게임을 하느라고 잠을 많이 못 잤다. (O)</p>

하나의 과제 블록은 아바타가 이전에 어떠한 일이 있었을 지에 대한 이야기를 30초 동안 보고 듣는(watching-and-listening) 경험 단계, 아바타의 이야기를 들은 후 20초 동안 추론하는(inferring) 단계와 피험자가 실험 동안 집중력을 유지하도록 하기 위해서 아바타가 이야기한 내용과 관련된 O/X 문제에 응답하는 10초의 구간으로 이루어져 있었다. 하나의 세션에는 총 12개의 블록(C task 6개와 A task 6개)을 무작위로 배열하여, 피험자는 총 2개의 내용이 서로 다른 세션을 수행하도록 하였다. 추론 구간에서는 ‘주인공에게 이전에 어떠한 일이 있었을 지를 생각해 보세요.’라는 지시문을 화면 하단부에 제시하였다(그림 1). 각 아바타들은 대화 내용이나 상황에 맞게 기쁘고 행복한(happy) 감정, 화난(angry) 감정, 중립적인(neutral) 감정의 세 가지 감정 상태로 이야기하도록 구성하였다.

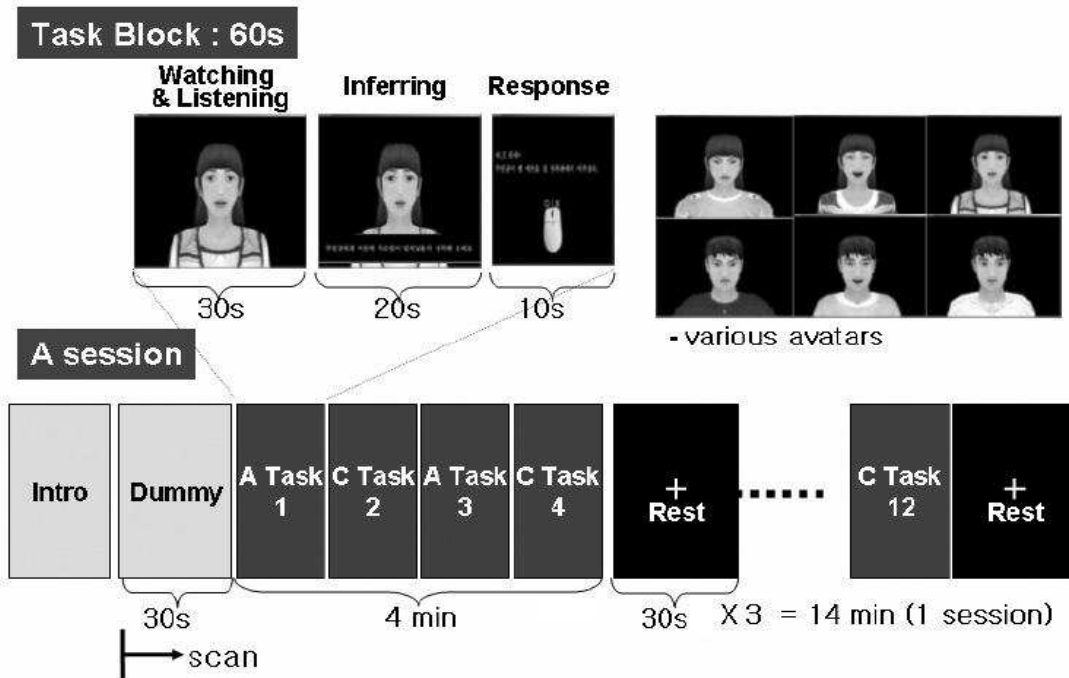


Fig. 1. Designed virtual reality tasks during fMRI. One task block consisted of the watching and listening experience, inferring, and response components. Six ambiguous tasks (A Task) as experimented ones and six control tasks (C task) as controlled ones were randomly assigned in one session. So subjects performed 2 different sessions using totally 24 tasks. S means second.

두 종류의 과제(A task와 C task)에서 정보의 명확도 차이를 알아보기 위해 정상인 5명을 대상으로 예비 실험을 시행하였다. 동일한 실험 설계에서, 매 블록마다 진행을 잠시 멈추고 ‘주인공에게 어떤 일이 있었는지 생각해본 내용을 확신할 수 있습니까?’라는 질문을 하였다. ‘가장 확신할 수 있었다.’를 7점으로 하고 ‘전혀 확신할 수 없었다.’를 1점으로 한 리커트 척도(Likert scale) 점수로 두 과제의 차이를 비교하여 보았다. 그 결과, C task는 평균 6점으로 내용을 거의 확신하는 것으로 보였고, A task는 평균 4.5점 정도로 약간 확신을 하지만 C

task 보다는 정보의 명확성을 미약하게 인식하는 결과를 보였으며 이는 통계적으로 유의한($p < .05$) 차이를 보였다.

2. Functional Magnetic Resonance Imaging

fMRI 촬영은 1.5T MRI 장비(GE Medical System)를 사용하였다. BOLD(Blood Oxygenate Level Dependent) 신호는 EPI sequence(Gradient Echo)로 축면(axial) 방향으로 촬영하였다(64x64x30 matrix with 3.75x3.75x5-mm spatial resolution, TE: 14.3, TR: 2s, FOV: 240mm, Slice thickness: 5mm, FA=90, Number of slices: 30). T1 이미지는 FSPGR sequence로 관상면(coronal) 방향으로 촬영하였다(256x256x116 matrix with 0.94x0.94x1.50-mm spatial resolution, FOV : 240mm, Thickness : 1.5mm, TR : 8.5s, TE : 1.8s, FA : 12, # of slices: 116). 피험자가 잠시 쉬면서 과제 집중으로 인한 피로를 회복할 수 있도록 하기 위해 첫 세션을 진행하고 T1 이미지를 촬영한 후, 다음 세션을 진행하도록 하였다.

3. fMRI 정보의 처리

데이터 분석은 Analysis of Functional NeuroImages(이하 AFNI; Ver. 2005_12_30_0934)를 이용하였다. 머리의 움직임에 의한 자기공명 신호(Magnetic Resonance signal)의 비정상적인 값을 제거해주기 위해서 median filter를 사용하여 시간적 평활화(Temporal Smoothing)를 시행하였다. 이미지 데이터를 탈라이라 좌표(Talairach space)로 변환해주기 위해서 AFNI 소프트웨어에서 같이 제공하는 Montreal Neurological Institute(MNI) N27 template을 사용하여 이중선형 보간법(bilinear interpolation)으로 공간적 표준화(Spatial normalization)을 시행하였다. EPI 데이터는 표준화(Normalization)한 T1 이미지를 사용하여 $2 \times 2 \times 2 \text{mm}^3$ 의 해상도로 이중선형 보간법(bilinear interpolation)으로 공간적 표준화(Spatial normalization)를 사용하였다. 공간적 평활화(Spatial smoothing)는 FWHM(full-width at half maximum)을 9mm로 하여 가우시안 필터(Gaussian

filter)를 사용하였다. 전처리(Pre-processing) 후 개개인의 fMRI 데이터를 일반선형모델(General Linear Model)을 사용하여 분석함으로써 가상현실을 구간을 나누어 보고 듣는 경험 구간(30초)과 추론 구간(20초)에서 각각의 피험자 별로 A task와 C task의 대조영상의 뇌 활성화 맵을 얻었다. 응답 구간(10초)은 본 연구에서 피험자의 실험 참여 집중도를 유지하기 위한 목적이었기 때문에 행동반응을 분석하였으나 뇌 활성화 분석은 수행하지 않았다.

본 연구에서는 다양한 정서 상태의 모호한 과제 수행시의 활성화에서 중립정서 상태의 단순한 대조과제 수행시의 활성화 차이를 양극성 환자군과 정상대조군의 뇌활성도를 비교하기 위한 중요 변인으로서 이용하였다. 단순하고 쉬운 대화 과제의 신경활성도를 배제한 이 활성화 차이 값은 감정부하 유무에 따른 마음추론 수행시의 뇌활성 정도를 더 잘 반영하는 것으로 간주하였다. 양극성 장애인군과 정상군과의 뇌활성 정도 및 과제수행도의 집단간 비교는 독립된 t 검정을 시행하였다. 비교정된(uncorrected) p값이 0.001 미만인 경우를 유의한 활성화 영역으로 정의하였고 이때 voxel size threshold는 $100 \mu\text{l}$ 로 하였다.

III. 결 과

A. 피험자의 과제 수행 정보

표 3은 각기 다른 감정 상태의 아바타에 따른 A task와 C task 수행 정보의 다변량 분산분석에 의한 결과를 보여주고 있다. 각 과제 수행의 반응 정확성(정반응율)에 있어 환자군과 정상 대조군의 통계적인 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 반응 시간에 있어서는 C task의 중립감정 상태의 아바타를 제외하고는 거의 대부분의 아바타들에서 환자군이 대조군에 비해 유의하게 길어진 소견을 보였다. 짝을 이룬 t 검정으로 과제에 따른 정반응률과 반응 시간을 비교한 결과, 환자군과 대조군 모두에서 A task 수행의 정반응율이 C task 수행의 정반응율보다 유의하게 더 낮았다(환자군 $p=0.005$; 대조군 $p=0.002$). 그러나 반응 시간에

서는 양 군 모두에서 과제에 따른 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

Table 3. Behavioral data on ambiguous and clear tasks in the avatars with different emotional status.

Variables		Bipolar patients (N=14)	Healthy subjects (N=14)	F(df=1)*	p
Response accuracy (%)					
A task	Angry avatar	73.2±15.4	76.8±23.0	0.234	0.632
	Happy avatar	73.2±18.3	78.6±19.3	0.571	0.457
	Neutral avatar	60.7±30.6	62.5±21.4	0.032	0.859
C task	Neutral avatar	82.1±22.8	85.7±16.2	0.228	0.637
Reaction time (sec)					
A task	Angry avatar	6.16±0.93	5.13±0.60	12.173	0.002
	Happy avatar	5.09±1.12	3.97±0.56	11.304	0.002
	Neutral avatar	6.06±1.12	4.88±0.44	13.494	0.001
C task	Neutral avatar	5.34±0.87	4.81±0.84	2.646	0.116

* Multivariate analysis of variance; A task, Ambiguous task; C task, Control task

B. 환자군과 정상군 사이의 뇌 활성화 부위의 비교

먼저 각 집단내(within-group)에서 정서부하 혹은 중립정서 상태의 A task와 중립정서 상태의 C task 활성화 차이가 유의한 부위를 살펴 보면, 14명의 정상군 내에서는 먼저 보고-듣는 과정에서는 A task 시행시 화난 정서 상태에서 Brodmann's area(이하 BA) 37인 우측 중측두회(middle temporal gyrus)가, 중립정서 상태에서는 우측 뇌섬엽(insular lobe)의 활성화가 유의하게 더 증가되었고, 추론 과정에서는 화난 정서에서 우측 조가비핵(putamen), 기쁜 정서에서는 우측 뇌섬엽. 중립정서 상태에서는 우측 하전두회(inferior frontal gyrus; BA 44)의 활성화가 더 증가된 소견을 보였다. 반면 환자군 내에서는, 보고-듣는 과정에서 기쁜 정서 시 우측 췌기전소엽(precuneus; BA 31), 중립정서 시 우측 상전두회(superior frontal gyrus; BA 6)에서 유의한 증가가 있었고, 추론 과정에서는 기

뿐 정서에서만 우측 새발톱회(calcarine gyrus; BA 18)와 좌우측 설회(lingual gyrus; BA 19)에서 C task에 비해 A task의 활성이 유의하게 증가된 소견을 보였다.

1. 아바타 대화를 보고 듣는 동안의 뇌 활성

먼저 아바타가 각기 다른 감정 상태에서 이야기하는 과제를 보고 듣는 동안 신경 활성화 부위를 조사해 보았다. 화난 상태의 아바타가 A task를 얘기할 때(이하 AA)와 중립정서 상태의 아바타가 C task를 얘기할 때(이하 CN)의 활성도의 차이를 비교하였을 때, BA 9 영역인 우측 중전두회(right middle frontal gyrus)에서만 양극성 장애 환자가 정상인에 비해 유의하게 낮은 활성도를 보였다. 그러나 기쁜 상태의 아바타가 A task를 얘기할 때(이하 AH)와 CN 상황의 활성도 차이와 중립정서 상태의 아바타가 A task를 얘기할 때(이하 AN)와 CN 상황의 활성도 차이는 어떤 뇌영역에서도 양 군간의 유의한 차이가 없었다(표 4).

Table 4. Activations during the watching-and-listening of the ambiguous and control tasks for bipolar patients relative to healthy subjects.

Contrast	Brain regions (BA)	Difference	Size (μ l)	t	Coordinates ^a		
					x	y	z
AA vs. CN	Right middle frontal gyrus (9)	Patient < Healthy	152	4.256	-35	-25	34
AH vs. CN	No regions						
AN vs. CN	No regions						

Uncorrected $p < 0.001$; Voxel size threshold $> 100\mu$ l; BA, Brodmann's area; AA, Angry avatar with ambiguous task; AH, Happy avatar with ambiguous task; AN, Neutral avatar with ambiguous task; CN, Neutral avatar with control task; ^a Montreal Neurological Institute Coordinates

2. 아바타 대화의 내용을 추론하는 동안의 뇌 활성화

다음은 추론 구간에서의 유의한 뇌활성 부위를 조사해 보았다. AA 상황과 CN 상황의 차이를 비교하였을 때, 환자군이 대조군에 비해 우측 하전두회(right inferior frontal gyrus; BA 45)에서 활성이 유의하게 떨어진 소견을 보였다. 한편 AH 상황과 CN 상황의 활성화 차이값을 비교한 결과, 환자군이 대조군에 비해 우측 중전두회(BA 6)와 우측 뇌섬엽(right insular lobe)의 신경활성이 유의하게 저하되었고, 좌측 설회(lingual gyrus)에서는 환자군이 정상군에 비해 유의하게 증가된 소견을 보였다. 마지막으로 AN 상황과 CN 상황에서의 차이를 비교했을 때에는 대조군에 비해 환자군이 신경활성이 유의하게 감소된 영역이 우측 중심전회(right precentral gyrus; BA 4)로 나타났다. 양 군의 상세한 비교 결과는 표 5에 있고 뇌 부위의 실제 영상은 그림 2에 제시하였다.

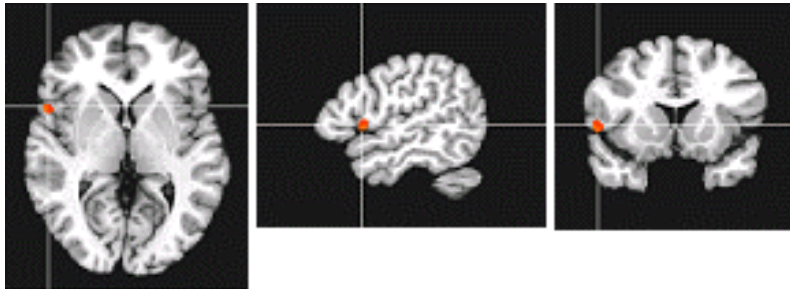
Table 5. Activations during the inferring of the ambiguous and control tasks for bipolar patients relative to healthy subjects.

Contrast	Brain regions (BA)	Difference	Size ($\mu\ell$)	t	Coordinates ^a		
					x	y	z
AA vs. CN	Right inferior frontal gyrus (45)	Patient < Healthy	176	4.544	-51	-11	4
AH vs. CN	Right middle frontal gyrus (6)	Patient < Healthy	408	4.391	-23	-3	46
	Right insular lobe	Patient < Healthy	144	4.200	-33	-1	8
	Left lingual gyrus (19)	Patient > Healthy	120	-4.109	15	61	0
AN vs. CN	Right precentral gyrus (4)	Patient < Healthy	104	4.014	-43	3	18

Uncorrected $p < 0.001$; Voxel size threshold $> 100\mu\ell$; BA, Brodmann's area; AA, Angry avatar with ambiguous task; AH, Happy avatar with ambiguous task; AN, Neutral avatar with ambiguous task; CN, Neutral avatar with control task; ^a Montreal Neurological Institute Coordinates

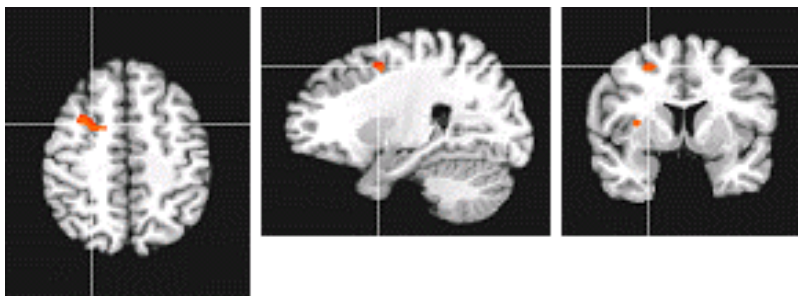
A. Contrast between AA and CN

Right inferior frontal gyrus



B. Contrast between AH and CN

Right middle frontal gyrus



Right insular lobe

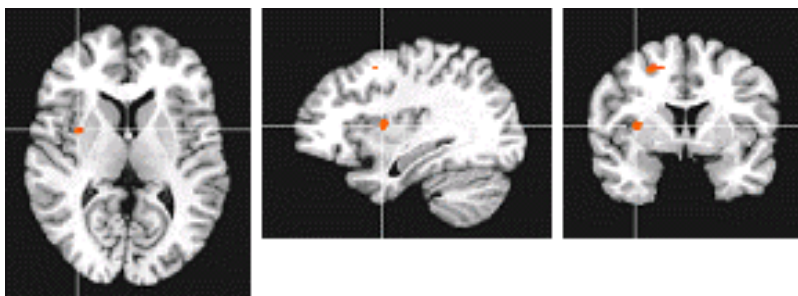


Fig. 2. Regions with decreased activation for 14 euthymic bipolar patients relative to healthy subjects during the inferring process. Abbreviation: AA, Angry avatar with ambiguous task; AH, Happy avatar with ambiguous task; AN, Neutral avatar with ambiguous task; CN, Neutral avatar with control task

IV. 고찰

본 연구는 다양한 감정 상태의 가상현실 속의 인물인 아바타를 통해 주제의 모호성 정도가 다른 대화 과제들에 양극성 장애 환자와 정상인이 노출될 때 그 대화를 보고 듣는 단계와 추론하는 단계에서 보이는 fMRI의 뇌활성 부위가 양극성 환자에서 어떤 특성을 보이는지 조사하여 양극성 장애에서 마음추론과 관련된 뇌신경상관계를 규명하고자 하였다. 양극성 장애에서 마음추론 과제와 관련된 뇌영상 연구 결과는 본 저자가 알기에는 지금까지 발표된 바가 없기에 그 의의가 충분히 있을 것으로 생각한다. 연구 결과, 보고 듣는 단계 보다 추론 단계에서 여러 활성 뇌 부위에 차이가 있었고 그 차이는 주로 정서가 부하된 대화의 추론 과정 동안에 우측 전두엽 영역에서 환자군이 정상군에 비해 뇌 신경활성도가 유의하게 저하된 소견이 관찰되었다.

본 연구의 뚜렷하면서도 가장 중요한 결과로서 추론 단계에서 보이는 뇌활성 영역에 대해 먼저 고찰해 보았다. 감정 중립 상태의 아바타가 이야기하는 경우 감정이 개입되지 않은 상태로 일반적으로 간주되는 마음추론 과제라고 할 수 있다. 이때 A task의 활성에서 C task의 활성도 차이를 비교하였을 때 비록 우측 중심전회에서 활성도가 환자군에서 정상 대조군에 비해 떨어지는 것으로 나왔지만 이 영역은 주로 전기적으로 자극하면 특정 신체 부위의 운동이 일어나는 일차운동영역으로 알려져 있고, 활성 부위의 용적 크기가 상대적으로 작아 (104 μ l) 본 연구와 관련하여 의의 있는 결과라고 간주하기 어려울 것으로 생각된다. 이는 양극성 장애 환자들에서 모호한 과제건 명확한 과제건 대화 내용의 모호성 (한편으로는 난이도)과는 무관하게 정서가 개입되지 않은 상태의 추론 과정에서는 동원되는 뇌신경영역들의 활동이 정상인과 비교하여 그 차이가 없음을 시사하는 것이다.

그러나 가상인물의 목소리나 얼굴 표정을 통해 기쁜 감정이나 화난 감정 상태에서 과제가 제시되었을 때는 다른 결과를 보였다. 즉, 화난 감정이 부하된

모호한 대화 과제를 전달받은 경우와 중립감정으로 명확한 대화 과제를 전달받은 경우의 차이를 비교한 결과, 우측 하전두회에서 환자군이 정상대조군에 비해 유의하게 떨어진 소견을 보였다. 또한 행복한 감정으로 전달받은 경우와 중립감정으로 전달받은 경우의 차이를 분석했을 때에는 우측 중전두회와 우측 뇌섬엽에서 양극성 장애 환자들이 정상인들에 비해 그 활성이 유의하게 떨어졌다. 이 결과는 몇 가지 중요한 논점을 제시해 준다. 첫째는 마음추론과 주로 관련된다고 알려진 내측 전두엽이나 측두엽(Goel 등, 1995; Fletcher 등, 1995; Baron-Cohen 등, 1999; Rilling 등, 2004; Saxe 등, 2004)이 아닌, 특히 외측 전전두엽(BA 45/6)과 뇌섬엽에서 유의한 차이가 나타났고 정상인과 비교하여 양극성 장애 환자들은 특정 영역의 활성이 상대적으로 저하 소견을 보였다. 둘째로는 활성차이가 감소된 영역에서 우측 편측성을 보였다는 것이다.

본 연구에서 이용된 과제 및 그 수행과 같이 대화나 문장과 관련된 맥락 파악을 위해서는 인과 관계의 추정, 의미론적 과정(semantic process), 작업 기억(working memory) 등의 다양한 인지과정이 관여할 것으로 보인다. 정상인에서 문장들 간의 원인적 추론(causal inference)에 대한 fMRI 연구에서 중등도 관련성을 가진 시나리오가 높은 관련성을 갖거나 무관한 시나리오에 비해 다수 영역에서 신경활성 차이가 있었는데 우측 하전두회와 중전두회에서 높은 활성도를 보였고, 무관한 시나리오는 높은 관련성을 갖는 시나리오에 비해 우측 하전두회와 상측두회 및 중측두회에서 높은 활성을 보였다(Kuperberg 등, 2006). 또한 대화 과정의 논리 일관성에 대한 연구들에서도 하전두회와 중전두회 영역인 BA 6, 8, 9 등의 활성 증가와 관련 있었다(Frestl과 von Cramon, 2001; Xu 등, 2005). Mason과 Just(2007)도 정상인에게 모호한 의미의 단어가 포함된 문장을 제시하였을 때 fMRI 촬영을 시행한 결과, 그 모호성은 다중 의미의 생성과 유지, 선택 과정들을 반영하는 좌측 하전두회 활성으로 나타나고, 모호성이 없는 명확한 문장과 비교했을 때 나타난 우측 하전두회와 뇌섬엽의 활성 증가는 아마도 부정확한 해석의 억제를 반영하는 것이라고 제안하였다. 한편 언어 이해를 위한 추론 과정은 의미론적 과정이 관여하게 되는데 이 과정은 의미 활성(semantic

activation), 의미 통합(semantic integration), 의미 선택(semantic selection)의 세 영역이 상호작용한다고 알려져 있다(Jung-Beeman, 2005). 이 가운데 의미 선택은 서로 경쟁적인 개념들이 상호 과정에 의해 경쟁 개념이 억제되고 동시에 한 개념이 선택되는 과정이라고 할 수 있는데, 이 의미 선택과 관련되어 신경 반응을 보이는 부위가 하전두회이고, 좌측보다는 우측 하전두회(BA 45 포함)가 더 강하게 활성화되고 중요하다는 몇몇 증거들이 있다(Robertson, 2000; Milham 등, 2001; Knutson 등, 2004). 또한 추론 과정에는 대화의 맥락 및 구조 통합을 위해 단기 기억으로서 작업기억이 관여될 것으로 짐작된다. 즉 본 과제에서는 피험자가 보고-듣는 과정과 특히 추론 과정에서는 이전 문장과 현 문장을 머리 속에서 붙잡고 순서적으로 내용의 의미와 일관성 유무를 다루어야 한다. 이러한 작업기억은 하전전두피질(inferior prefrontal cortex)과 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex)의 반응과 관련된다고 알려져 있다(Barde와 Thompson-Schill, 2002). 이 외에도 우측 하전두회는 뇌섬 영역의 활성화와 함께 방해하는 정보를 무시하고 타겟에 반응해야 하는 과제 수행과 연관된다는 보고도 있었다(Bunge 등 2002). 특히 뇌섬은 전대상회와 함께 의식적인 사고를 억제하고 주의(attention)를 전환시켜 의도적으로 정신을 통제할 때 활성화되는 부위이며(Wyland 등, 2003), 일부 정서상태의 경험과 관련된다고 한다(Mayberg 등, 1999). 본 연구 결과의 특이한 결과 가운데 한 가지는 모호한 마음추론 과제와 명확한 대조 과제가 감정이 부하되지 않을 경우에는 차이가 없었다는 것이다. 그러나 정서가 부하된 상태의 모호한 대화과제 전달시 정서가 부하되지 않은 상태의 대조과제 전달 시의 뇌 활성화 차이를 비교했을 때, 우측의 하전두회, 중전두회, 뇌섬엽의 활성화가 정상인에 비해 양극성 환자에서 유의하게 감소되었다. 따라서 추론 과정에서 관련 영역에서의 활성화 감소의 의미는 모호한 대화의 원인적 파악과 논리 일관성 이해, 정확한 의미론적 처리, 작업기억의 지속적 유지, 부정확한 해석 혹은 사고를 억제하고 주의력 전환 능력 등이 복합적으로 필요하지만 정서 부하로 인해 이 정보처리과정이 오히려 방해되었다는 것을 의미하는 것일 수 있다. 이는 본 연구의 과제에 대한 수행정보에서 보듯이 비록 정반응율이 환자군과

정상군 사이에 차이가 없지만 감정이 부하된 과제들에서 양극성 장애 환자들이 정상인들에 비해 반응 시간이 유의하게 더 길다는 점에 의해 간접적으로 지지될 수 있다.

양극성 장애 환자들을 대상으로 한 연구 결과들을 살펴보면, 먼저 최근 한 연구에 따르면 정서적 go/nogo 과제에서 감정자극에 대한 반응을 억제하는 동안 fMRI를 시행하였을 때 정상인에 비해 기분안정기 양극성 장애 환자에서 신경반응이 증가되었다는 보고가 있었다(Wessa 등, 2007). 반면에 양극성 장애에서 취약 요소로서 특정 뇌영역의 기능 감소를 시사하는 연구들도 있었다. 즉 관해되었거나 우울한 양극성 환자에서 일시적으로 슬픔을 유발한 후 양전자방출단층촬영을 시행한 연구에서는 전두피질이나 후대상회, 하두정피질, 측두피질 등에서 혈류 감소가 관찰되었다(Krüger 등, 2003). 또한 안정된 감정 상태의 환자들을 대상으로 시행된 시각적 단어 자극을 통한 암묵적 정서 유발 연구나 정서 스트룹 과제(emotional Stroop task) 연구에서는 긍정 정서와 부정 정서에 의한 신경활성이 정상인에 비해 기분안정기 양극성 장애 환자가 대상회, 내측 전전두피질, 중전두회와 같은 다양한 전두엽 부위들과 일부 피질하 구조들에서 감소된 소견이 관찰되었다(Malhi 등, 2005; 2007). 이 연구 결과들로 유추해 볼 때 본 연구에서 감정 부하 시 추론 과정동안 우측 전전두회와 뇌섬엽에서 관찰된 신경활성 감소는 정상기분 상태의 양극성 장애가 정서 자극 하에서 인지정보 처리 과정에 취약할 가능성을 시사한다. 인지기능 저하를 뚜렷이 보이는 정신분열병이 정상인에 비해 마음추론 과제 수행 시 뇌섬을 둘러싼 좌측 중/하전두피질의 활성이 저하된 소견(Russell 등, 2000)과 비교할 때 우측 전전두피질의 활성 저하를 보이는 본 연구 결과와는 유사하면서도 다르다는 점에서 흥미롭다.

일상 대화의 말에 있어 어휘나 의미론적인 요소도 중요하지만 말의 운율, 크기, 음조 등을 포함하는 감정적인 운율(emotional prosody)도 아주 중요하다(Ross, 1993). 의미론적 요소의 경우 좌반구가, 감정적인 요소의 경우 우반구의 온전한 기능에 달려 있다고 알려져 있다(Mitchell과 Crow, 2005). 어휘론적 처리 과정을 통제하면서 감정적인 운율을 처리하는 동안에는 좌반구보다 우반구의 뇌

활동이 더 활발한 것으로 보고되었다(George 등, 1996; Buchanan 등, 2000). 게다가 우반구가 손상된 환자들을 대상으로 한 연구들에서는 추론 형성의 어려움 혹은 부적절한 추론 생성, 핵심 주제에 대한 파악의 어려움이 보고되어 왔다(Bryan, 1988; Myers와 Brookeshire, 1996; Zaidel 등, 2002). 이러한 정상인을 대상으로 한 연구결과들은 감정정보 처리뿐만 아니라 추론 과정이나 주제 파악에도 우반구 기능의 유지가 중요하고 감정 부하 대화 과제에서만 나타난 양극성 환자의 우측 영역에서의 신경활성 저하 소견을 뒷받침하는 것으로 보인다. 한편 조증 상태의 양극성 환자들의 연구에서는 측두엽, 전두 혹은 전전두 영역에서 우측보다 좌측에서 더 큰 신경활성을 보인 반면(Migliorelli 등, 1993; Baxter 등, 1985; Drevets 등, 1997; Blumberg 등, 2000), 기저신경절, 측두엽, 편도에서 좌측보다 우측에서 더 큰 활성을 보인 연구들도 있었다(O'Connell 등, 1995; Al-Mousawi 등, 1996; Gyulai 등, 1997). 정상 기분상태의 양극성 장애 환자들에서는 전운동(premotor) 영역과 두정(parietal) 영역에서 좌측보다 우측에서 더 큰 활성도가 관찰되었다(Berns 등, 2002). 이 양극성 장애 환자를 대상으로 실시한 뇌영상 연구들은 뇌 비대칭(asymmetry)과 관련되어 뚜렷하게 일관된 소견은 발견되지 않았다. 그러나 일부 연구들에 따르면 동일한 환자의 동일 영역에서 대뇌 비대칭성을 보고 하였고(Ketter 등, 2001; Berns 등, 2002), 특히 반응시간 과제(reaction time task)를 이용한 fMRI 촬영을 통해 직접적인 비대칭 연구를 시행하였을 때 양극성 우울 환자들에서는 동측성 우측 운동영역의 억제 장애를 보였고, 양극성 조증 환자들에서는 왼쪽, 오른쪽 영역 모두에서 억제 장애를 보인다는 연구 결과를 보고하면서 양극성 장애는 우반구 장애를 가지고 있으며 이는 감정 조절에 있어 우반구가 우세하다는 가설을 지지한다고 주장하였다(Caligiuri 등, 2004). 따라서 본 연구에서 관찰된 우측 영역의 활성 감소는 양극성 장애에서 우측 뇌의 기능 이상을 뒷받침하는 결과라고 할 수 있다.

본 연구에서 다소 의외의 결과로 아바타의 목소리나 얼굴표정을 통한 정서 전달이 함께 이뤄지는 보고-듣는 과정에서는 추론 과정과는 달리, 화난 감정 상태에서 전달된 대화 과제에서 양극성 장애군이 정상군에 비해 우측 중전두회

(BA 9)의 활성화만이 유의하게 감소된 결과를 보였고 기쁜 감정 상태나 감정이 부하되지 않은 상태에서는 두 과제간의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이 결과는 화난 감정 상태의 전달이 보고-듣는 과정에서 정상인에 비해 양극성 환자의 뇌 활성화에 영향을 미치는 것으로 볼 수도 있으나, 추론 과정에서 보이는 다양한 영역의 활성화 변화과 비교해 볼 때는 전체적으로 큰 차이가 없는 것으로 간주하는 것이 타당할 것으로 판단된다. 또한 다른 양극성 장애 연구들에서 비정상 소견을 보인 복측 전두엽이나 편도와 같은 구조들(Blumberg 등, 2000; Blumberg 등, 2003; Kronhaus 등, 2006)과 정상인에서 마음추론과 관련된다고 알려진 구조들 가운데 일부로 측두엽, 안와전두엽, 편도 등의 구조들(Stone 등, 2002; Stone 등, 2003; Saxe 등, 2004; Vollm 등, 2006)에서는 유의한 결과가 관찰되지 않았다. 이는 양극성 장애 환자들은 추론 과정에서 배측 전전두엽 구조가 더 관련될 수도 있음을 시사하는 것으로 정신분열병에서 보이는 추론 과제 수행과 관련되는 중/하전두피질의 기능 저하(Russell, 등 2000)와 일치하는 소견일 수도 있다.

양극성 장애 환자들은 정신사회적 스트레스가 삽화를 유발시키고(Hammen과 Gitlin, 1997), 양극성 장애의 발병 및 재발의 원인 이론으로서 점화/행동 감각 가설은 스트레스에 초점이 맞춰져 있다(Post, 1992). 따라서 본 연구 결과들은 정상 기분 상태로 안정적 상황에 있다 할지라도 정상인에 비해 정서적 스트레스에 대한 내인력 또는 스트레스 처리 능력이 떨어져 있을 가능성을 시사한다. 즉 서론에서도 기술했듯이 정서 자극으로 피질하 구조들이 활동할 때 전전두피질 영역이 작동되어 적절한 처리 과정이 원활하게 일어나야 하지만 본 연구의 주요 결과인 전전두 영역의 기능 저하 소견에서 보듯이 양극성 장애 환자들은 정상인에 비해 이러한 처리 과정에 문제가 있을 가능성을 보여주고 있다.

본 연구의 제한점은 연구 수행 당시에 양극성 환자들이 치료약물을 복용하고 있는 상태였다는 것이다. 모든 환자들이 lithium, valproate, 혹은 두 약물을 동시에 복용하고 있었고 14명 가운데 6명이 항정신병약물을 복용하고 있었다. 최근의 선택적 주의력 인지과제를 이용한 fMRI 연구에서는 약물 복용중인 양극성 환자와 복용중이지 않은 양극성 환자를 비교했을 때 정상인과 차이가 있었던 뇌 영

역의 활성화 정도의 차이가 없다는 보고가 있었다(Strakowski 등, 2005). 그러나 운동 과제를 이용한 fMRI 연구들(Caligiuri 등, 2003; Caligiuri 등, 2006)에서는 뇌 활성화도에 대해 약물효과가 통계적으로 유의하지는 않으나 일부 있음이 보고되었다. 비록 본 연구에서는 운동과제가 아닌 주의력 및 추론 과정에 초점이 맞춰져 약물의 영향은 적을 것으로 추정되나 일부 약물 효과의 가능성에 대해서는 완전히 배제할 수는 없을 것으로 판단된다. 약물 효과에 대한 이차 분석을 위해서는 더 많은 수의 피험자들이 필요할 것이다. 다른 제한점으로는 표1에서 제시된 것처럼 중립감정 상태의 모호한 과제의 난이도 타 과제들 보다 다소 높았던 것으로 볼 때, 과제 난이도의 일관성에 일부 제한점이 있었을 가능성이 있는 것으로 보인다.

V. 결 론

본 연구는 가상 현실을 이용하여 다양한 감정 상태로 모호한 마음추론 과제와 명확한 대조 과제를 제시하였을 때, 보고 듣는 단계와 추론하는 단계에서 보이는 fMRI 뇌활성 부위가 양극성 장애가 어떤 특성을 보이는지 조사하고자 하였다. 그 결과 보고 듣는 과정에서는 과제 수행 시에 유의한 뇌활성의 차이가 없었으나, 추론 과정에서는 감정 부하로 인해 모호한 마음추론 과제를 해결하려고 할 때 관련되는 우측 전두 영역과 뇌섬엽 영역의 활성화가 떨어진바 이는 양극성 장애의 취약성 요소로 우반구기능 이상과 정서 부하에 의한 추론 과정에서의 인지정보처리의 장애를 반영하는 것으로 추정된다.

참고문헌

1. 김어수, 장희정, 구정훈, 김인영, 김찬형, 김재진, 조현상: 몰입적 가상 환경에서 니코틴이 정신분열병 환자의 대인거리에 미치는 영향: 예비연구. *대한정신약물학회지* 17: 517-527, 2006
2. 조현상, 이상민, 소형석, 송진관, 김지혜, 정혜정, 이충헌, 안석균: 기분안정기의 1형 양극성 장애에서 신경인지기능. *신경정신의학* 41: 638-648, 2002
3. 황성식, 전덕인, 조현상, 김세주, 박진영, 전재영, 김세주, 박진영, 전재영, 석정호: 안정기 양극성 장애환자의 얼굴자극에 대한 주의력 유지과제에서의 결핍 특성. *신경정신의학* 46: 229-236, 2007
4. Al-Mousawi AH, Evans N, Ebmeier KP, Roeda D, Chaloner F, Ashcroft GW: Limbic dysfunction in schizophrenia and mania. A study using 18F-labeled fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 169: 509-516, 1996
5. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Mintz J: Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arch Gen Psychiatry* 55: 663-664, 1998
6. Altshuler LL, Conrad A, Hauser P, Li XM, Guze BH, Denikoff K, Tourtellotte W, Post R: Reduction of temporal lobe volume in bipolar disorder: A preliminary report of magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 48:482-483, 1991
7. Barde LH, Thompson-Schill SL: Models of functional organization of the lateral prefrontal cortex in verbal working memory: evidence in favor of the process model. *J Cogn Neurosci* 14: 1054-1063, 2002
8. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U: Does the autistic child have a

theory of mind? *Cognition* 21: 37 - 46, 1985

9. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC: Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 11: 1891-1898, 1999
10. Baxter LR, Phelps ME, Mazziotta JC, Schwartz JM, Gerner RH, Selin CE, Sumida RM: Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 42: 441-447, 1985
11. Berns GS, Martin M, Proper SM: Limbic hyperreactivity in bipolar II disorder. *Am J Psychiatry* 159: 304-306, 2002
12. Biocca F, Harms C, Burgoon J: Toward a more robust theory and measure of social presence: Review and suggested criteria. *Presence: Teleoperators Virtual Environments* 12: 456-480, 2004
13. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, Charney DS, Gore JC, Krystal JH, Peterson BS: A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry* 60: 601-609, 2003
14. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, Epstein J, McBride PA, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA: Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry* 48: 1045 - 1052, 2000
15. Bora E, Vahip S, Gonul AS, Akdeniz F, Alkan M, Ogut M, Eryavuz A: Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 112: 110-116, 2005
16. Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J: Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia.

17. Brunet-Gouet E, Decety J: Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res* 148:75 - 92, 2006
18. Bryan KL: Assessment of language disorders after right hemisphere damage. *Br J Disord Comm* 23: 111-115, 1988
19. Buchanan TW, Lutz K, Mirzazade S, Specht K, Shah NJ, Zilles K, Jäncke L: Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: An fMRI study. *Brain Res Cogn* 9: 227-238, 2000
20. Bunge SA, Dudukovic NM, Thomason ME, Vaidya CJ, Gabrieli JD: Immature frontal lobe contributions to cognitive control in children: evidence from fMRI. *Neuron* 33: 301-311, 2002
21. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, Ebersson SC, Kindermann SS, Frank LR, Zorrilla LE, Lohr JB: An fMRI study of affective state and medication on cortical and subcortical brain regions during motor performance in bipolar disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* 123: 171-182, 2003
22. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, Ebersson SC, Niculescu AB, Lohr JB: Striatopallidal regulation of affect in bipolar disorder. *J Affective Disord* 91: 235-242, 2006
23. Caligiuri MP, Brown GG, Meloy MJ, Eyler LT, Kindermann SS, Ebersson S, Frank LR, Lohr JB: A functional magnetic resonance imaging study of cortical asymmetry in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6: 183-196, 2004
24. Cho BH, Ku J, Jang DP, Kim S, Lee YH, Kim IY, Lee JH, Kim SI: The effect of virtual reality cognitive training for attention enhancement. *Cyberpsychol Behav* 5: 129-137, 2002

25. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM: Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 180: 313–319, 2002
26. Corcoran R, Mercer G, Frith CD: Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophr Res* 17: 5–13, 1995
27. Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME: Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386: 824–827, 1997
28. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J: Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 175:246 - 251, 1999
29. Ferstl EC, von Cramon DY: The role of coherence and cohesion in text comprehension: an event-related fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 11: 325–340, 2001
30. Fletcher PC, Happe F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, Frith CD: Other minds in the brain: a functional imaging study of “theory of mind” in story comprehension. *Cognition* 57:109–128, 1995
31. Frith CD: The cognitive neuropsychology of schizophrenia. Hove, UK, Lawrence Erlbaum, 1992
32. Frith CD, Corcoran R: Exploring the theory of mind in people with schizophrenia. *Psychol Med* 26: 521–530, 1996
33. George MS, Parekh PI, Rosinsky N, Ketter TA, Kimbrell TA, Heilman KM, Herscovitch P, Post RM: Understanding emotional prosody activates right hemisphere brain regions. *Arch Neurol* 53: 665–670, 1996

34. Gitlin M, Swendsen J, Heller TL, Hammen C: Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152:1635 - 1640, 1995
35. Goel V, Grafman J, Sadato N, Hallet M: Modeling other minds. *NeuroReport* 6: 1741-1746, 1995
36. Goodwin GM, Cavanagh JT, Glabus MF, Kehoe RF, O'Carroll RE, Ebmeier KP: Uptake of 99 mTc-exametazine shown by single photon emission computed tomography before and after lithium withdrawal in bipolar patients: associations with mania. *Br J Psychiatry* 170: 426-430, 1997
37. Gyulai L, Alavi A, Broich K, Reilley J, Ball WB, Whybrow PC: I-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. *Biol Psychiatry* 41: 152-161, 1997
38. Hammen C, Gitlin M: Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *Am J Psychiatry* 154: 856-857, 1997
39. Hardy-Bayle MC: Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes. *Actual Psychiat* 20:393-400, 1994
40. Harmer CJ, Grayson L, Goodwin GM: Enhanced recognition of disgust in bipolar illness. *Biol Psychiatry* 51:298-304, 2002
41. Harvey I, Persaud R, Ron MA, Baker G, Murray RM: Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med* 24:689-699, 1994
42. Herold R, Tenyi T, Lenard K, Trixler M: Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol Med* 32:1125 - 1129, 2002

43. Ijsselstein W: Elements of a multi-level theory of presence: Phenomenology, mental processing and neural correlates. Paper presented at the Proceedings of PRESENCE, Universidade Fernando Pessoa, Portugal, 2002
44. Inoue Y, Tonooka Y, Kazuo Y, Shigenobu K: Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *J Affect Disord* 82:403-409, 2004
45. Inoue Y, Yamada K, Hirano M, Shinohara M, Tamaoki T, Iguchi H, Tonooka Y, Kanba S: Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256: 326-328, 2006
46. Jang DP, Ku JH, Choi YH, Wiederhold BK, Nam SW, Kim IY, Kim SI: The development of virtual reality therapy (VRT) system for the treatment of acrophobia and therapeutic case. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 6: 213-217, 2002
47. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 62: 1322-1330, 2005
48. Jung-Beeman M: Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends Cogn Sci* 9: 512-518, 2005
49. Kerr N, Dunbar RI, Bentall RP: Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 73: 253-259, 2003
50. Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, Willis MW, Danielson A, Frye MA, Herscovitch P, Post RM: Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 49: 97-109, 2001

51. Knutson KM, Wood JN, Grafman J: Brain activation in processing temporal sequence: an fMRI study. *Neuroimage* 23: 1299-1307, 2004
52. Kronhaus DM, Lawrence NS, Williams AM, Frangou S, Brammer MJ, Williams SC, Andrew CM, Phillips ML: Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disord* 8: 28-39, 2006
53. Krüger S, Seminowicz D, Goldapple K, Kennedy SH, Mayberg HS: State and trait influences on mood regulation in bipolar disorder: blood flow differences with an acute mood challenge. *Biol Psychiatry* 54: 1274-1283, 2003
54. Ku J, Cho W, Kim JJ, Peled A, Wiederhold BK, Wiederhold MD, Kim IY, Lee JH, Kim SI: A virtual environment for investigating schizophrenic patients' characteristics: assessment of cognitive and navigation ability. *Cyberpsychol Behav* 6: 397-404, 2003
55. Kuperberg GR, Lakshmanan BM, Caplan DN, Holcomb PJ: Making sense of discourse: an fMRI study of causal inferencing across sentences. *Neuroimage* 33: 343-361, 2006
56. Lee JH, Ku J, Cho W, Hahn WY, Kim IY, Lee SM, Kang Y, Kim DY, Yu T, Wiederhold BK, Wiederhold MD, Kim SI: A virtual reality system for the assessment and rehabilitation of the activities of daily living. *Cyberpsychol Behav*. 6: 383-388, 2003
57. Lembke A, Ketter TA: Impaired recognition of facial emotion in mania. *Am J Psychiatry* 159: 302-304, 2002
58. Leslie A: Pretence and representation: The origins of 'theory of mind'. *Psychol Rev* 94: 412-426, 1987

59. Lim KO, Rosenbloom MJ, Faustman WO, Sullivan EV, Pfefferbaum A: Cortical gray matter deficit in patients with bipolar disorder. *Schizophr Res* 40:219-227, 1999
60. Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Ivanovski B, Shnier R, Sachdev P: Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord* 97: 109-122, 2007
61. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev PS, Ivanovski B, Shnier R: An emotional Stroop functional MRI study of euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 (suppl 5): 58-69, 2005
62. Malhi GS, Lagopoulos J, Sachdev P, Mitchell PB, Ivanovski B, Parker GB: Cognitive generation of affect in hypomania: an fMRI study. *Bipolar Disord* 6: 271 - 285, 2004a
63. Malhi GS, Lagopoulos J, Ward PB, Kumari V, Mitchell PB, Parker GB, Ivanovski B, Sachdev P: Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 19: 741 - 754, 2004b
64. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M: Cognitive function across manic or hypomanic, depressed and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 161: 262-270, 2004
65. Mason RA, Just MA: Lexical ambiguity in sentence comprehension. *Brain Res* 1146: 115-127, 2007
66. 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* 156: 675-682, 1999
67. Migliorelli R, Starkstein SE, Teson A, de Quirós G, Vázquez S,

- Leiguarda R, Robinson RG: SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 5: 379-383, 1993
68. Milham MP, Banich MT, Webb A, Barad V, Cohen NJ, Wszalek T, Kramer AF: The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res Cogn Brain Res* 12: 467-473, 2001
69. Mitchell R, Crow TJ: The effect of psychosis on right hemisphere language functions: the forgotten hemisphere? *Brain* 128: 963-978, 2005
70. Murphy FC, Sahakian BJ: Neuropsychology of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 41 (suppl 41):120-127, 2001
71. Myers PS, Brookshire RH: Effect of visual and inferential variables on scene descriptions by right-hemisphere damaged and non-brain damaged adults. *J Speech Hear Res* 39: 870-880, 1996
72. O'Connell RA, van Heertum RL, Luck D Yudd AP, Cueva JE, Billick SB, Cordon DJ, Gersh RJ, Masdeu JC: Single photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia. *J Neuroimaging* 5:101-104, 1995
73. Olley AL, Malhi GS, Bachelor J, Cahill CM, Mitchell PB, Berk M: Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 (suppl 5): 43-52, 2005
74. Oman CM, Shebilske WL, Richards JT, Tubre TC, Beall AC, Natapoff A: Three dimensional spatial memory and learning in real and virtual environments. *Spat Cogn Comput* 2: 355-372, 2002
75. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, Menon RR, Richards SS, Aylward EH, Federman EB, Chase GA, Petty RG, Tien AY: Ziskind-Somerfeld Research Award 1996: Medial and superior temporal gyral volumes and

- cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 41:1-14, 1997
76. Pickup GJ, Frith CD: Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol Med* 31:207 - 220, 2001.
77. Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am. J. Psychiatry* 149: 999-1010, 1992
78. Premack D, Woodruff G: Does the chimpanzee have a 'theory of mind'. *Behav Brain Sci* 4: 515 - 526, 1978
79. Quraishi S, Frangou S: Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 72: 209-226, 2002
80. Rilling JK, Sanfey AG, Aronson JA, Nystrom LE, Cohen JD: The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *NeuroImage* 22: 1694-1703, 2004
81. Rizzo AAB, Bowerly T, van der Zaag C, Humphrey L, Neumann U, Chua C, Kyriakakis C, Van Rooyen A, Sisemore D: The virtual classroom: A virtual reality environment for the assessment and rehabilitation of attention deficits. *Cyberpsychol Behav* 3: 483-500, 2000
82. Robertson DA, Gernsbacher MA, Guidotti SJ, Robertson RR, Irwin W, Mock BJ, Campana ME: Functional neuroanatomy of the cognitive process of mapping during discourse comprehension. *Psychol Sci* 11: 255-260, 2000
83. Ross ED: Nonverbal aspects of language. *Neurol Clin* 11: 9-23, 1993
84. Rothbaum BO, Hodges LF, Kooper R, Opdyke D, Williford JS, North M: Effectiveness of computer-generated (virtual reality) graded exposure in

the treatment of acrophobia. *Am J Psychiatry* 152: 626-628, 1995.

85. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ: Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med* 30:1025 - 1036, 2000
86. Russell TA, Rubia K, Bullmore ET, Soni W, Suckling J, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC, Sharma T: Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am J Psychiatry* 157: 2040 - 2042, 2000
87. Saxe R, Carey S, Kanwisher N: Understanding other minds: linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 55: 87-124, 2004
88. Schilbach L, Wohlschlaeger AM, Kraemer NC, Newen A, Shah NJ, Fink GR, Vogeley K: Being with virtual others: Neural correlates of social interaction. *Neuropsychologia* 44:718-30, 2006
89. Simpson JR Jr, Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA, Raichle ME: Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety. *PNAS* 98: 688 - 693, 2001
90. Stone VE, Baron-Cohen S, Calder A, Keane J, Young A: Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia* 41: 209 - 220, 2003
91. Stone VE, Cosmides L, Tooby J, Kroll N, Knight RT: Selective impairment of reasoning about social exchange in a patient with bilateral limbic system damage. *PNAS* 99:11531 - 11536, 2002
92. Stone VE, Gerrans P: Does the normal brain have a theory of mind? *Trends Cog Sci* 10: 3 - 4, 2006

93. Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills MP, DelBello MP, Eliassen JC: Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am J Psychiatry* 162:1697-1705, 2005
94. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ERI: Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56: 254-260, 1999
95. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL: Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 33: 602-609, 1993
96. Swayze VW 2nd, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt JC, Yuh WT: Structural brain abnormalities in bipolar affective disorder. Ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Arch Gen Psychiatry* 47: 1054-1059, 1990
97. Swayze VW II, Andreasen NC, Alliger RJ, Yuh WT, Ehrhardt JC: Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 31: 221-240, 1992
98. Vidal M, Amorim MA, Berthoz A: Navigating in a virtual three-dimensional maze: how do egocentric and allocentric reference frames interact? *Brain Res Cogn Brain Res* 19: 244-258, 2004
99. Videbech P: MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 96: 157-168, 1997
100. Vollm BA, Taylor AN, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, Deakin JF, Elliott R: Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal

- task. *NeuroImage* 29: 90 - 98, 2006
101. Wessa M, Houenou J, Paillère-Martinot ML, Berthoz S, Artiges E, Leboyer M, Martinot JL: Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task. *Am J Psychiatry* 64: 638-646, 2007
 102. Wiederhold BK, Jang DP, Gevirtz RG, Kim SI, Kim IY, Wiederhold MD: The treatment of fear of flying: a controlled study of imaginal and virtual reality graded exposure therapy. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 6: 218-223, 2002
 103. Wyland CL, Kelley WM, Macrae CN, Gordon HL, Heatherton TF: Neural correlates of thought suppression. *Neuropsychologia* 41: 1863-1867, 2003
 104. Xu J, Kemeny S, Park G, Frattali C, Braun A: Language in context: emergent features of word, sentence, and narrative comprehension. *NeuroImage* 25: 1002-1015, 2005
 105. Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD: fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2: 237-248, 2000
 106. Zaidel E, Kasher A, Soroker N, Batori G: Effects of right and left hemisphere damage on performance of the "Right Hemisphere Communication Battery". *Brain Lang* 80: 510-535, 2002
 107. Zubieta JK, Huguelet P, O'Neil RL, Giordani BJ: Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 102: 9-20, 2001

- ABSTRACT -

Neural Correlates of Theory of Mind in Patients with Euthymic Bipolar Disorder: Comparison with Normal Subjects

Hyun Sang Cho

Department of Medical Sciences
The Graduate School, Ajou University
(Supervised by Professor Young Ki Chung)

Euthymic bipolar patients show impaired cognitive functioning and emotional regulation. However, few studies have examined the theory of mind including the inferring process from conversation in virtual reality in bipolar euthymic patients. This study investigated the cognitive processes with emotional loading and its underlying neural mechanisms in euthymic bipolar patients. Fourteen euthymic bipolar patients and 14 healthy comparison subjects underwent functional magnetic resonance imaging while listening to and inferring from the ambiguous(test) or simple(control) speech task conversed by virtual avatars with happy, neutral or angry emotion. We assessed brain responses associated with the listening and inference of different tasks and also the impact of emotional loading on the task inference. Euthymic bipolar patients showed decreased activity in the right middle frontal gyrus(BA9) during the listening process, as well as in the right inferior/middle frontal gyri(BA45/6) and the right insular lobe during the inferring process when contrasting between the emotional ambiguous and nonemotional control tasks.

In contrast, bipolar patients exhibited no activity change during the listening and inferring processes when comparing nonemotional ambiguous to control tasks. Reduced activity of right inferior/middle frontal gyri and insular lobe in euthymic bipolar patients as compared to healthy subjects is suggestive of cognitive processing deficits during the inferring process under the influence of emotional loading and probable right hemisphere dysfunction in euthymic bipolar disorder.

Key words : Bipolar Disorder, Neural Activity, Theory of Mind, Emotion, Virtual Reality