

제1형 양극성장애 환자에서 대뇌피질 주름 패턴의 변형 : Local Gyrfication Index 분석

고려대학교 안암병원 정신건강의학과,¹ 고려대학교 안산병원 정신건강의학과²

이준용¹ · 한규만² · 원은수¹ · 이민수¹ · 함병주¹

Alterations of Cortical Folding Patterns in Patients with Bipolar I Disorder : Analysis of Local Gyrfication Index

Junyong Lee, MD,¹ Kyu-Man Han, MD,² Eunsoo Won, MD,¹ Min-Soo Lee, MD,¹ Byung-Joo Ham, MD¹

¹Department of Psychiatry, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

Objectives Local gyrfication reflects the early neural development of cortical connectivity, and is regarded as a potential neural endophenotype in psychiatric disorders. Several studies have suggested altered local gyrfication in patients with bipolar I disorder (BD-I). The purpose of the present study was to investigate the alterations in the cortical gyrfication of whole brain cortices in patients with BD-I.

Methods Twenty-two patients with BD-I and age and sex-matched 22 healthy controls (HC) were included in this study. All participants underwent T1-weighted structural magnetic resonance imaging (MRI). The local gyrfication index (LGI) of 66 cortical regions were analyzed using the FreeSurfer (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging). One-way analysis of covariance (ANCOVA) was used to analyze the difference of LGI values between two groups adjusting for age and sex as covariates.

Results The patients with BD-I showed significant hypogyria in the left pars opercularis (uncorrected- $p = 0.049$), the left rostral anterior cingulate gyrus (uncorrected- $p = 0.012$), the left caudal anterior cingulate gyrus (uncorrected- $p = 0.033$). However, these findings were not significant after applying the multiple comparison correction. Severity or duration of illness were not significantly correlated with LGI in the patients with BD-I.

Conclusions Our results of lower LGI in the anterior cingulate cortex and the ventrolateral prefrontal cortex in the BD-I group implicate that altered cortical gyrfication in neural circuits involved in emotion-processing may contribute to pathophysiology of BD-I.

Key Words Local gyrfication index · Bipolar disorder · Ventrolateral prefrontal cortex · Anterior cingulate cortex · Emotion-processing neural circuit.

Received: September 7, 2017 / Revised: October 11, 2017 / Accepted: October 24, 2017

Address for correspondence: Kyu-Man Han, MD

Department of Psychiatry, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

Tel: +82-31-412-5138, Fax: +82-31-412-5132, E-mail: drkyumanhan@gmail.com

서 론

양극성장애는 성인에서 1%의 유병률에 달하는 심각하고 비교적 흔한 정신질환이며,¹⁾ 이로 인한 사회적 부담 또한 크다.²⁾ 양극성장애에 대한 정확한 병리기전은 아직 밝혀지지 않았지만, 최근 뇌영상 분석기법의 눈부신 발전과 함께 양극성장애의 병인을 신경회로 모델을 통해서 설명하려는 노력이 대

두되고 있다. 이 모델은 양극성장애의 신경생물학적 원인의 한 가지로 정서 처리 및 감정 조절에 관여하는 신경회로의 기능적, 구조적 이상을 제시한다.³⁾ 정서 처리와 관련된 신경회로는 이마엽 앞 피질(prefrontal cortex), 눈확이마엽 피질(orbitofrontal cortex), 앞쪽 띠다발 피질(anterior cingulate cortex) 등의 피질 영역 및 해마(hippocampus), 편도체(amygdala), 복측 선조체(ventral striatum), 시상(thalamus) 등의 피질하 영

역으로 구성되어 있다.^{3,4)} 최근까지 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, 이하 MRI)을 이용한 연구들은 양극성장애와 관련하여 이 회로와 관련된 영역에서의 구조적, 기능적 이상을 일관되게 보고하고 있는데, 이 중 구조적 뇌영상 연구에서는 이마엽앞 피질, 눈확이마엽 피질, 앞쪽 관자엽(anterior temporal lobe), 뇌섬엽(insula) 영역의 피질 회백질 용적 및 두께 감소를 보고한 바 있다.³⁾

피질 주름(gyrification)은 대뇌피질이 접히는 패턴과 정도를 뜻하는 것으로, 몇몇 연구들은 비정상적인 피질 주름 수준이 기존의 신경 해부적인 파라미터보다 대뇌피질의 병리를 밝혀내는 데 더 안정적인 표지자라고 제안하고 있다.⁵⁾ 이러한 피질 주름의 정도와 패턴을 측정하기 위해 다양한 방법론이 제시되었고, 최근에는 local gyrification index(이하 LGI)라는 방법론이 제시된 바 있다. 이는 구조적 MRI 영상에서 피질 표면을 3차원으로 재구성한 다음 피질 주름의 패턴과 정도를 자동으로 측정할 수 있게 해주었다.⁶⁾ Local gyrification은 초기 신경 발달 중 피질의 연결성을 반영한다고 알려져 있다. 임신 중기에 신경섬유가 촘촘히 연결된 부분은 섬유 장력(fiber tension)에 의해 가까워져 이랑(gyri)을 형성하고, 약하게 연결된 부분은 멀어져서 고랑(sulci)을 형성하게 된다.⁷⁻⁹⁾ 비정상적인 피질 주름은 피질 간 기능적 연결성의 약화와 유의한 상관성을 지닌 것으로 보고되고 있다.^{10,11)} 최근의 연구는 LGI가 조현병, 양극성장애, 조현정동장애 등 몇몇 정신질환의 유용한 내적표현형(endophenotype)을 반영하는 생체 표지자임을 제안하고 있다.^{8,12)}

양극성장애 환자군에서 피질의 국소적 주름 패턴을 연구한 논문들은 이마엽(frontal lobe),¹²⁾ 앞쪽 띠다발 피질,^{5,13)} 좌측 배가쪽 이마엽앞 피질(ventrolateral prefrontal cortex)⁵⁾ 등에서의 비정상적인 피질 주름을 보고하였다. 이 부위가 정서 처리와 기분 조절에 깊이 관여하는 피질 영역이며,^{3,4)} 양극성장애 환자에서 이 부위에 비정상적인 기능적 이상이 보고된 것을 고려하였을 때,^{3,14-21)} 뇌의 비정상적인 피질 주름은 양극성장애의 병리와 깊은 관련이 있을 것으로 생각된다.

몇몇 연구들이 양극성장애 환자에서 피질 주름의 변화를 관찰하기 위하여 LGI를 사용하였지만, 모두 정신병적 증상에 초점을 두어 정신병적 증상이 있었던 양극성장애 환자를 대상으로 시행한 연구결과였다.^{5,8)} 아직까지 정신병적 증상 발생 여부와 관련 없이 제1형 양극성장애 환자에 대한 피질 주름의 변화를 관찰한 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 제1형 양극성장애 환자들에서 대뇌피질 주름의 변화를 LGI를 이용하여 규명하는 것을 목표로 삼았다. 본 연구진은 선행연구들과 문헌들을 통해 정서 처리 및 기분 조절에 중요한 영향을 끼치는 이마엽앞 피질, 앞쪽 띠다발 피질 등 영역의 피질 주름

패턴의 변화가 양극성장애의 병태생리에 깊이 관여할 것으로 추론하였다. 이에 본 연구에서 “제1형 양극성장애 환자군에서 대조군과 비교하여 이마엽앞 피질 및 앞쪽 띠다발 피질 영역에서 유의한 LGI의 변화를 보일 것이다.”라는 사전 가설(a priori hypothesis)을 검증하고자 한다.

방 법

연구 대상

총 22명의 제1형 양극성장애 환자들이 고려대학교 안암병원과 경희대학교병원 정신건강의학과 외래에서 모집되었다. 환자군은 남성 12명, 여성 10명으로 이루어져 있으며, 평균 연령은 36.41 ± 12.48 세였다. 본 연구에서 제1형 양극성장애 환자군의 포함기준은 “정신장애의 진단 및 통계 편람 제4판(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, 이하 DSM-IV-TR) 상에서 제1형 양극성장애 진단기준을 충족하는 19세에서 65세 사이의 성인”으로 정하였다. 제1형 양극성장애 진단은 정신건강의학과 전문의에 의해 구조적 면담에 의한 진단 도구인 Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders(SCID-1)를 이용하여 진단되었으며, 조증/경조증/우울 삽화 여부에 관계 없이 모집되었다.

제외기준은 다음과 같았다 : 1) DSM-IV-TR 기준으로 성격장애, 물질사용장애를 포함한 양극성장애 이외의 주요 정신과 질환의 과거력 또는 현재력이 있는 환자(단, 주요 우울장애의 과거력이 있는 경우는 제외), 2) 입원 치료를 필요로 하는 급성의 자살/타해 사고가 있는 경우, 3) 웨슬러 성인형 지능검사에 따른 지능지수 80 이하, 4) 연구에 지장을 초래할 수 있는 심각한 내외과적 질환이 있는 환자, 5) 뇌전증, 파킨슨병, 뇌졸중 등 심각한 신경과 질환의 과거력이 있는 환자, 6) 이학적 검사 또는 실험실 검사상 이상 소견을 보인 환자, 7) 임신부 및 수유 여성, 8) 체내에 금속물질이 있는 환자 및 폐소공포증으로 진단된 환자 등 자기공명영상 촬영이 금지인 환자.

한편 연령과 성별이 일치된 22명의 정상 대조군이 연구에 참여하였다. 정상 대조군은 남성 12명, 여성 10명이었으며, 평균 연령은 36.23 ± 12.31 세였다. 정신건강의학과 전문의와의 구조적 면담을 통해 정상 대조군 참여자에서 현재 또는 과거의 Axis I 혹은 II의 장애가 없다는 것을 확인하였다. 환자군에 적용되었던 제외기준은 대조군에도 동일하게 적용되었다. 환자군 및 대조군의 모든 피험자에서 인구학적 및 임상적 정보가 수집되었다.

본 연구의 프로토콜은 고려대학교 안암병원 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 승인을 받았다

(승인번호 : ED14310). 또한, 모든 실험 참여자들은 서면으로 충분한 설명을 들은 뒤에, 연구 참여에 대해 서면으로 동의 의사(written informed consent)를 표명하였다.

정신병리적 평가

모든 피험자에서 우울 증상 파악을 위하여 17항목 Hamilton Depression Rating Scale(이하 HDRS-17)²²⁾가 수행되었으며, 환자군에서 조증 증상 파악을 위하여 Young Mania Rating Scale(YMRS)²³⁾가 시행되었다. HDRS-17 및 YMRS는 MRI 촬영 당일에 시행되었다. 환자의 유병 기간은 정신건강의학과 전문가가 일생도표법(life-chart methodology)을 이용하여 계산하였다.

MRI 촬영

뇌 구조 MRI 영상의 촬영은 3.0-Tesla Trio™ whole-body imaging system(Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany)에서 수행되었다. T1 강조 영상은 자화준비고속경사예코획득(magnetization-prepared rapid gradient-echo, MP-RAGE)을 사용하여 앞맞교차-뒤맞교차 선(anterior commissure-posterior commissure line)과 평행하게 획득하였다. MRI 촬영 파라미터(parameter)는 다음과 같다 ; echo time = 2.6 ms ; repetition time = 1900 ms ; field of view = 220 mm ; matrix size = 256 × 256 ; slice thickness = 1 mm ; 176 coronal slices without gaps ; 0.86 × 0.86 × 1 mm³ voxels ; flip angle = 16° ; number of excitations = 1. MRI 촬영 후 시각적으로 MRI 시스템의 인공물(artifact)과 실험 참가자의 움직임 여부를 검사하였으며, 인공물이 관찰된 경우 MRI를 재촬영하였다.

영상 처리

T1 영상은 FreeSurfer 소프트웨어 5.3 개발 버전(version 5.3 ; Laboratory for Computational Neuroimaging, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Charlestown, MA, USA ; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>)에 구현된 전체 뇌 구조물에 대한 자동화된 재구성 프로세스에 의해 처리되었고, 이를 통해 각 피질 부분의 평균 LGI를 산출하였다. 평균 LGI는 각 대뇌피질 영역에서 외측 볼록 표면적(outer convex surface area)에 대한 매설 피질 표면적(buried cortex surface area)의 비율로 정의된다. LGI는 이전에 보고된 표준 프로토콜에 따라 계산되었다.⁸⁾²⁴⁾ LGI를 계산하기 위하여 FreeSurfer 소프트웨어를 이용하여 T1 영상에 대해 전처리(pre-process)를 하였으며, 이를 통해 피질 표면의 3차원 모델을 재구성하였다. 대뇌피질 재구성(cortical reconstruc-

tion)에 사용된 상세한 기술적 절차는 이전의 문헌에 상세히 기술된 바 있다.²⁵⁻³⁰⁾ 대뇌피질 재구성의 프로세스를 거친 이후, 자동화된 FreeSurfer 절차를 사용하여 외부 표면에 대한 고랑과 매복 표면의 비율을 측정하였고, 이를 통해 LGI를 산출하였다. 산출된 LGI는 구형 3차원 관심 영역(spherical three-dimensional regions of interest)의 피질 주름의 정도를 나타내는 지표로, 높은 LGI는 더 깊은 피질 주름 정도를 의미한다. 각 반구는 Desikan-Killiany 아틀라스에 따라 33개의 피질 영역으로 자동 분할(automatic segmentation)되었다.³¹⁾ 이들 피질 영역의 평균 LGI는 자동으로 계산되었으며, 이렇게 계산된 33개 피질 영역의 LGI가 최종 분석에 사용되었다.

통계 분석

양측 대뇌반구에서 각각 33개의 피질 영역으로부터 LGI를 추출하였으며, 이 지표를 제1형 양극성장애 환자군과 정상 대조군 간 비교하였다. FreeSurfer로부터 산출된 LGI는 일원 공분산 분석(one-way analysis of covariance, ANCOVA)을 통하여 분석되었다. 일원 공분산 분석에서는 양측 반구 66개의 개별 LGI를 종속변수로 하며, 진단군을 독립변수로 그리고 연령, 성별을 공변량으로 포함했다. 이러한 통계적 방법은 이전 영상 연구들을 참고하여 결정되었다.¹¹⁾²⁴⁾³²⁾ 다중 비교(multiple comparisons)에 대한 교정을 위해 false discovery rate(이하 FDR) 교정 방식³³⁾을 적용하였으며, $q < 0.05$ 를 사용하여 각 대뇌반구별 33개의 비교에 적용되었다. 연령, HDRS 점수는 독립 t-test를 사용하여 분석하였으며 성별, 손잡이(handedness), 학력 등은 카이제곱 검정을 사용하여 분석하였다.

사후분석(post-hoc analysis)으로 피어슨의 부분 상관분석(Pearson's partial correlation analysis)을 이용하여 연령 및 성별을 공변량으로 통제한 뒤, 제1형 양극성장애 환자의 HDRS 점수, YMRS 점수, 유병 기간과 66개 대뇌피질 영역의 LGI 간 상관관계를 조사하였다. FDR 교정을 통과한 경우에만 통계적으로 유의한 결과로 판단하였다.

통계 분석은 IBM SPSS Statistics for Windows 버전 24.0 (version 24.0 ; IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 수행되었으며, FDR교정의 경우 Benjamini와 Hochberg³³⁾의 FDR 교정방식을 구현한 웹사이트 계산기(FDR online calculator)를 이용하였다(<https://www.sdmproject.com/utilities/?show=FDR>).

결 과

연구 대상자들의 인구학적, 임상적 특성

본 연구의 대상자들에 대한 인구학적, 임상적 특성을 표 1

Table 1. Demographic and clinical characteristics of BD-I patients and HC

Clinical characteristics	BD-I (n = 22)	HC (n = 22)	t, χ^2	p value
Age	36.41 ± 12.48	36.23 ± 12.31	t=0.049	0.961
Sex				
Male	12	12	$\chi^2 = 0$	1.000
Female	10	10		
Handedness, n (% right)	22 (100)	22 (100)	$\chi^2 = 0$	1.000
Education level				
Elementary and middle school	0	2	$\chi^2 = 3.111$	0.211
High school or college/university	20	16		
Above graduate school	2	4		
HDRS17 score	3.86 ± 3.26	2.36 ± 2.19	t = 1.792	0.080
YMRS score	2.36 ± 2.65	Na		Na
Duration of illness (months)	78.27 ± 87.31	Na		Na
Medication status, n, current	22			
Mood stabilizer (n = 19)	Lithium (n = 6) Valproic acid (n = 15) Lamotrigine (n = 1) Carbamazepine (n = 1)	Na		
Antidepressant (n = 5)	Escitalopram (n = 3) Bupropion (n = 2)	Na		
Antipsychotics (n = 19)	Aripiprazole (n = 12) Quetiapine (n = 10) Risperidone (n = 4) Olanzapine (n = 2) Haloperidol (n = 1)	Na		
Benzodiazepine (n = 7)	Clonazepam (n = 6) Lorazepam (n = 2)	Na		

Data represent mean ± standard deviation for age, HDRS-17 scores, and duration of illness. The p values for distribution of sex and education were obtained by chi-square test. The p values for comparisons for age and HDRS-17 were obtained by independent t-test. BD-I : patients with bipolar I disorder, HC : healthy controls, HDRS-17 : Hamilton Depression Rating Scale, YMRS : Young Mania Rating Scale

에 정리하였다. 환자군과 대조군 사이에서 연령, 성별, 손잡이, 교육 수준, HDRS 점수의 유의미한 차이는 보이지 않았다(all, p > 0.05).

22명의 환자군 모두 정상기분(euthymia) 상태였으며, HDRS 점수 14점 미만이며, YMRS 점수 12점 미만이었으며, 정신병적 증상은 관찰되지 않았다.

제1형 양극성장애 환자군과 정상 대조군 간의 LGI 차이

제1형 양극성장애 환자군은 정상 대조군과 비교하였을 때 FDR 교정을 거치지 않았을 경우 제1형 양극성장애 환자군이 정상 대조군보다 다음과 같은 영역에서 유의미하게 낮은 LGI를 보였다(표 2).

좌반구에서는 꼬리쪽 앞피어랑[caudal anterior cingulate gyrus, $F_{(1,43)} = 4.892$, uncorrected-p value = 0.033 ; bipolar I disorder(이하 BD-I) = 1.91 ± 0.09, healthy controls(이하 HC) = 1.98 ± 0.11], 췌기소엽[cuneus, $F_{(1,43)} = 5.601$,

uncorrected-p value = 0.023 ; BD-I = 3.08 ± 0.20, HC = 3.22 ± 0.18], 내후각이랑[entorhinal gyrus, $F_{(1,43)} = 4.273$, uncorrected-p value = 0.045 ; BD-I = 2.58 ± 0.11, HC = 2.65 ± 0.12], 혀이랑[lingual gyrus, $F_{(1,43)} = 7.399$, uncorrected-p value = 0.010 ; BD-I = 2.87 ± 0.15, HC = 2.99 ± 0.15], 판개부[pars opercularis, $F_{(1,43)} = 4.124$, uncorrected-p value = 0.049 ; BD-I = 4.30 ± 0.35, HC = 4.49 ± 0.27], 새발톱 주변이랑[pericalcarine gyrus, $F_{(1,43)} = 9.291$, uncorrected-p value = 0.004 ; BD-I = 2.91 ± 0.18, HC = 3.07 ± 0.16], 중심뒤이랑[postcentral gyrus, $F_{(1,43)} = 4.913$, uncorrected-p value = 0.032 ; BD-I = 3.57 ± 0.18, HC = 3.65 ± 0.09], 중심앞이랑[precentral gyrus, $F_{(1,43)} = 5.939$, uncorrected-p value = 0.019 ; BD-I = 3.50 ± 0.19, HC = 3.61 ± 0.12], 췌기앞소엽[precuneus, $F_{(1,43)} = 5.684$, uncorrected-p value = 0.022 ; BD-I = 3.00 ± 0.17, HC = 3.12 ± 0.17], 부리쪽 앞피어랑[rostral anterior cingulate gyrus, $F_{(1,43)} = 6.978$, un-

Table 2. Difference of LGI between patients with BD-I and HC

Cortical regions	LGI		F _(1,43)	Uncorrected- p value	FDR-corrected p value
	BD-I (n = 22)	HC (n = 22)			
L caudal anterior cingulate gyrus	1.91 ± 0.09	1.98 ± 0.11	4.892	0.033*	0.135
L caudal middle frontal gyrus	3.21 ± 0.18	3.26 ± 0.14	1.429	0.239	0.307
L cuneus	3.08 ± 0.20	3.22 ± 0.18	5.601	0.023*	0.126
L entorhinal gyrus	2.58 ± 0.11	2.65 ± 0.12	4.273	0.045*	0.148
L fusiform gyrus	2.79 ± 0.12	2.83 ± 0.09	2.158	0.150	0.249
L inferior parietal gyrus	3.42 ± 0.17	3.48 ± 0.18	1.445	0.236	0.307
L inferior temporal gyrus	2.86 ± 0.12	2.88 ± 0.10	0.445	0.509	0.560
L isthmus cingulate gyrus	2.85 ± 0.20	2.93 ± 0.20	1.643	0.207	0.307
L lateral occipital gyrus	2.76 ± 0.14	2.83 ± 0.14	2.444	0.126	0.249
L lateral orbitofrontal gyrus	2.75 ± 0.16	2.81 ± 0.15	1.510	0.226	0.307
L lingual gyrus	2.87 ± 0.15	2.99 ± 0.15	7.399	0.010*	0.126
L medial orbitofrontal gyrus	2.18 ± 0.08	2.24 ± 0.13	3.570	0.066	0.168
L middle temporal gyrus	3.55 ± 0.20	3.59 ± 0.20	0.539	0.467	0.535
L parahippocampal gyrus	2.84 ± 0.17	2.87 ± 0.14	0.531	0.470	0.535
L paracentral gyrus	2.40 ± 0.11	2.45 ± 0.13	2.145	0.151	0.249
L pars opercularis	4.30 ± 0.35	4.49 ± 0.27	4.124	0.049*	0.148
L pars orbitalis	3.22 ± 0.24	3.22 ± 0.23	0.000	0.985	0.985
L pars triangularis	3.94 ± 0.31	4.04 ± 0.24	1.409	0.242	0.307
L pericalcarine gyrus	2.91 ± 0.18	3.07 ± 0.16	9.291	0.004*	0.126
L postcentral gyrus	3.57 ± 0.18	3.65 ± 0.09	4.913	0.032*	0.135
L posterior cingulate gyrus	2.27 ± 0.12	2.32 ± 0.15	1.632	0.209	0.307
L precentral gyrus	3.50 ± 0.19	3.61 ± 0.12	5.939	0.019*	0.126
L precuneus	3.00 ± 0.17	3.12 ± 0.17	5.684	0.022*	0.126
L rostral anterior cingulate gyrus	2.08 ± 0.08	2.16 ± 0.12	6.978	0.012*	0.126
L rostral middle frontal gyrus	2.88 ± 0.15	2.91 ± 0.14	0.609	0.440	0.535
L superior frontal gyrus	2.23 ± 0.10	2.27 ± 0.08	2.167	0.149	0.249
L superior parietal gyrus	3.15 ± 0.15	3.17 ± 0.10	0.393	0.534	0.569
L superior temporal gyrus	4.28 ± 0.25	4.40 ± 0.23	2.400	0.129	0.249
L supramarginal gyrus	3.67 ± 0.17	3.76 ± 0.14	4.104	0.049*	0.148
L frontal pole	2.21 ± 0.10	2.22 ± 0.11	0.099	0.755	0.779
L temporal pole	2.46 ± 0.15	2.52 ± 0.12	2.467	0.124	0.249
L transverse temporal gyrus	4.87 ± 0.35	5.03 ± 0.24	3.135	0.084	0.199
L insula	4.50 ± 0.31	4.65 ± 0.20	3.713	0.061	0.168
R caudal anterior cingulate gyrus	1.99 ± 0.11	2.04 ± 0.12	2.290	0.138	0.304
R caudal middle frontal gyrus	3.18 ± 0.20	3.26 ± 0.13	3.806	0.058	0.304
R cuneus	3.36 ± 0.21	3.42 ± 0.14	1.334	0.255	0.421
R entorhinal gyrus	2.60 ± 0.13	2.65 ± 0.11	1.679	0.202	0.371
R fusiform gyrus	2.73 ± 0.12	2.77 ± 0.09	1.010	0.321	0.454
R inferior parietal gyrus	3.40 ± 0.16	3.48 ± 0.17	2.647	0.112	0.304
R inferior temporal gyrus	2.74 ± 0.16	2.80 ± 0.10	2.291	0.138	0.304
R isthmus cingulate gyrus	2.96 ± 0.24	3.01 ± 0.13	0.750	0.392	0.497
R lateral occipital gyrus	2.81 ± 0.11	2.83 ± 0.13	0.548	0.463	0.523
R lateral orbitofrontal gyrus	2.67 ± 0.14	2.74 ± 0.14	3.074	0.087	0.304
R lingual gyrus	2.98 ± 0.21	3.06 ± 0.13	2.099	0.155	0.320
R medial orbitofrontal gyrus	2.21 ± 0.12	2.24 ± 0.12	0.688	0.412	0.503
R middle temporal gyrus	3.40 ± 0.21	3.51 ± 0.20	3.143	0.084	0.304
R parahippocampal gyrus	2.80 ± 0.16	2.85 ± 0.15	1.064	0.308	0.454

Table 2. Difference of LGI between patients with BD-I and HC (continued)

Cortical regions	LGI		F _(1,43)	Uncorrected-	FDR-corrected
	BD-I (n = 22)	HC (n = 22)		p value	p value
R paracentral gyrus	2.44 ± 0.13	2.46 ± 0.11	0.382	0.540	0.575
R pars opercularis	4.32 ± 0.30	4.49 ± 0.34	3.629	0.064	0.304
R pars orbitalis	3.10 ± 0.20	3.16 ± 0.27	0.625	0.434	0.511
R pars triangularis	3.94 ± 0.29	4.05 ± 0.28	1.739	0.195	0.371
R pericalcarine gyrus	3.16 ± 0.24	3.26 ± 0.17	2.763	0.104	0.304
R postcentral gyrus	3.54 ± 0.21	3.62 ± 0.09	3.691	0.062	0.304
R posterior cingulate gyrus	2.29 ± 0.17	2.34 ± 0.15	0.971	0.330	0.454
R precentral gyrus	3.44 ± 0.19	3.54 ± 0.12	6.424	0.015*	0.304
R precuneus	3.21 ± 0.21	3.27 ± 0.17	1.091	0.303	0.454
R rostral anterior cingulate gyrus	2.15 ± 0.11	2.18 ± 0.12	1.482	0.231	0.400
R rostral middle frontal gyrus	2.86 ± 0.17	2.88 ± 0.17	0.205	0.653	0.674
R superior frontal gyrus	2.30 ± 0.11	2.31 ± 0.09	0.011	0.918	0.918
R superior parietal gyrus	3.15 ± 0.14	3.18 ± 0.09	0.519	0.476	0.523
R superior temporal gyrus	4.24 ± 0.22	4.37 ± 0.22	4.584	0.038*	0.304
R supramarginal gyrus	3.67 ± 0.19	3.77 ± 0.15	4.272	0.045*	0.304
R frontal pole	2.24 ± 0.12	2.21 ± 0.13	0.756	0.390	0.497
R temporal pole	2.45 ± 0.15	2.53 ± 0.17	3.582	0.066	0.304
R transverse temporal gyrus	4.91 ± 0.28	5.03 ± 0.28	2.348	0.133	0.304
R insula	4.38 ± 0.28	4.50 ± 0.25	2.295	0.138	0.304

Data represent mean ± standard deviation for LGI. Uncorrected-P values with < 0.05 were presented with an asterisk. The F and P values were obtained using one-way analysis of covariance (ANCOVA) adjusted for age and sex as covariates. The FDR was applied within each hemisphere (33 cortical regions). LGI : local gyrification index, BD-I : bipolar I disorder, HC : healthy controls, FDR : false discovery rate, L : left hemisphere, R : right hemisphere

corrected-p value = 0.012 ; BD-I = 2.08 ± 0.08, HC = 2.16 ± 0.12], 모서리위이랑[supramarginal gyrus, F_(1,43) = 4.104, uncorrected-p value = 0.049 ; BD-I = 3.67 ± 0.17, HC = 3.76 ± 0.14].

우반구에서는 중심앞이랑[F_(1,43) = 6.424, uncorrected-p value = 0.015 ; BD-I = 3.44 ± 0.19, HC = 3.54 ± 0.12], 위 관자이랑[superior temporal gyrus, F_(1,43) = 4.584, uncorrected-p value = 0.038 ; BD-I = 4.24 ± 0.22, HC = 4.37 ± 0.22], 모서리위이랑[F_(1,43) = 4.272, uncorrected-p value = 0.045 ; BD-I = 3.67 ± 0.19, HC = 3.77 ± 0.15] 영역에서 정상군보다 환자군이 낮은 LGI를 보였다.

그러나 FDR 교정을 거친 이후에도 유의미하게 차이가 나는 영역은 관찰되지 않았다.

LGI와 HDRS 점수, YMRS 점수, 유병 기간의 연관성

HDRS 점수와 LGI 간의 상관분석 결과, 좌측 췌기앞소엽(r = 0.451, uncorrected-p = 0.046, FDR-corrected p > 0.05)과 우측 가쪽 눈확이마이랑(lateral orbitofrontal gyrus, r = 0.465, uncorrected-p = 0.039, FDR-corrected p > 0.05)에서 HDRS와 LGI의 양의 상관관계가 관찰되었다. YMRS 점수와 LGI 간의 상관분석에서는 제1형 양극성장애 환자의

좌측 가로관자이랑(transverse temporal gyrus)에서 음의 상관관계가 관찰되었다(r = -0.461, uncorrected-p = 0.041, FDR-corrected p > 0.05). 유병 기간과 LGI 간의 상관분석에서는 제1형 양극성장애 환자의 좌측 이마극에서 양의 상관관계를 관찰하였다(r = 0.478, uncorrected-p = 0.034, FDR-corrected p > 0.05). 그러나 위의 결과들은 각 대뇌반구에서 33개의 비교에 대하여 FDR 교정을 시행한 이후에는 유의미한 결과가 나오지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 제1형 양극성장애 환자에서 대뇌피질 주름의 변형을 조사하였다. 정상 대조군과 비교하였을 때, 제1형 양극성장애 환자군에서 FDR 교정을 통과할 만한 수준의 통계적으로 유의한 LGI의 변화는 없었으나, 다중 비교에 대한 교정을 시행하지 않았을 시에는(uncorrected-p value < 0.05) 판개부와 앞쪽 띠이랑 피질 등의 영역에서 hypogyrfication을 관찰하였다. 판개부는 안와부(pars orbitalis), 삼각부(pars triangularis)와 함께 아래이마이랑(inferior frontal gyrus)을 구성하고, 이는 배가쪽 이마엽앞 피질 영역이다.

양극성장애 환자에서 LGI를 이용하여 정상 대조군과의

피질 주름 양상의 차이를 살펴본 2개의 연구가 존재하나, 이들 두 연구의 결과는 서로 일치하지 않았다. Nanda 등⁸⁾은 158명의 정신병적 증상이 있는 양극성장애 환자, 106명의 조현정동장애 환자, 177명의 조현병 환자군과 257명의 정상군을 비교하였으며, 양극성장애 환자군과 정상군 사이에 유의미한 LGI 차이를 보이는 부분은 찾을 수 없었으나, 양극성장애, 조현정동장애, 조현병 등의 정신질환을 가진 441명의 환자를 함께 정상 대조군과 비교하였을 때, 환자군에서 우측 뒤쪽 띠이랑 피질(right posterior cingulate cortex) 및 꼬리 쪽 앞쪽 띠이랑 피질(right caudal anterior cingulate cortex) 부위에 유의미한 hypogyrfication이 관찰되었는데, 이는 어느 한 질환의 특성을 반영하기보다는, 이들 질환에서 공유되는 정신병적 증상과 관련한 구조적 변화를 반영한 결과로 추정된다. 반면 최근 Nenadic 등⁵⁾은 17명의 정신병적 증상이 있었던 제1형 양극성장애 환자군과 34명의 정상 대조군의 LGI를 비교하였다. 그 결과 제1형 양극성장애 환자군에서 우측 슬하 앞쪽 띠다발 피질(anterior infragenua cingulate cortex, Brodmann area(이하 BA) 24/25)과 좌측 뒤편 이마엽 앞 피질[dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC), BA 9]의 hypergyrfication을 관찰하였다. 위에서 언급한 연구들과 본 연구는 연구 참여자의 약물 투약 상태나, 통계분석 방법상에서 차이가 있다. 최근 뇌의 구조적 변화를 일으킨다고 알려진 리튬³⁴⁾의 경우 Nenadic 등⁵⁾은 약 53%의 환자들이 리튬을 복용하고 있었으며, Nanda 등⁸⁾의 연구에서는 오직 8%만 리튬을 복용하고 있었다. 반면, 본 연구에서는 27.3%의 환자들이 리튬을 복용하고 있었으나, Nanda 등⁸⁾의 연구와는 달리 본 연구는 리튬 사용을 공변량으로 통제하지는 않았다. 또한, 통계적 방법상에서 Nenadic 등⁵⁾은 전두엽 앞 및 앞쪽 띠이랑 피질을 관심 영역으로 하여 $p < 0.001$ (교정 전)을 통계적 문턱값으로 정하여 분석하였지만, Nanda 등⁸⁾은 전체 대뇌피질 영역을 6개의 큰 기능적 영역으로 나눈 이후, 이 영역들의 LGI 평균에서 군 간 차이의 경향성을 보일 경우($p < 0.1$), 해당 기능적 영역의 세부 영역에 대해서만 Benjamini-Hochberg 교정을 이용한 선택적 분석(selective analysis)을 시행하였다. 반면, 본 연구에서는 각 대뇌반구의 33개 영역을 모두 포함하여 FDR 교정을 이용한 분석을 시행하였다. 이전 연구들 간, 또한 이들 연구와 본 연구결과 간의 불일치는 환자 약물 투약 상태의 차이 및 보정방법, 그리고 결과분석상 통계방법의 차이에서 기인했을 가능성이 있다.

현재 널리 수용되고 있는 tension-based morphogenetic 가설에 따르면, 피질 주름은 피질의 연결성(cortical connectivity)과 깊은 관련이 있으며, 뇌의 발달 중 장력(tension)이 특정한 피질 주름 패턴을 유발하고, 공간적인 구조를 형성하

는 것으로 알려져 있다.³⁵⁾ 대뇌피질 주름의 강도는 피질이 기능적인 영역으로 구분되는 것과 관련이 있으며, LGI의 이상은 피질-피질 및 피질-피질하 연결의 변화를 유발하고 이는 대뇌 기능의 이상을 초래할 수 있다.³⁵⁾ 최근의 기능적 연결성(functional connectivity)을 살펴본 뇌영상 연구들은, 양극성장애 환자들이 감정 조절에 있어서 이마-피질하(fronto-subcortical) 신경회로의 기능적 연결성의 이상을 보인다고 보고한 바 있다.³⁶⁾ 좀 더 자세히 살펴보면 양극성장애 환자들이 정서 처리 및 조절의 과정에서 배가쪽 이마엽 앞 피질과 편도의 비정상적인 기능적 연결성이 관찰되었다.³¹⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾ Tension-based morphogenetic 가설에 따르면 축삭(axon)의 연결 정도와 연결 패턴이 뇌 발달 중 피질 주름의 형성에 영향을 주어 피질 표면의 형태학적 변화를 유발할 수 있다고 하였다.³⁷⁾ 그리고 배가쪽 이마엽 앞 피질과 앞쪽 띠다발 피질은 정서 처리와 관련된 신경회로에서 중추적인 역할을 담당하고 있다.³⁴⁾ 따라서 정서 처리 신경회로의 비정상적인 연결성으로 인한 배가쪽 이마엽 앞 피질과 앞쪽 띠다발 피질의 비정상적인 피질 주름은 기분 조절의 장애를 유발할 것으로 생각되며, 궁극적으로는 양극성장애를 유발할 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구는 두 군 간의 기능적 연결성의 차이를 규명하지 않았기 때문에 이러한 가설을 증명할 수는 없지만, 최근 조현병의 유전적 위험성이 높은 대상에서 이마엽 앞(prefrontal lobe)의 피질 주름의 정도와 기능적 연결성 간의 상관관계를 밝힌 연구에서는 이마엽 앞의 피질 주름의 정도와 기능적 연결성이 양의 상관관계를 가진다는 결과가 나온 바 있으며, 이러한 결과는 본 연구의 가설적 설명을 지지한다.⁸⁾

본 연구에서는 양극성장애 환자군에서의 배가쪽 이마엽 앞 피질과 앞쪽 띠다발 피질 등의 영역에서 uncorrected-p value를 기준으로 LGI의 감소가 관찰되었다. 양극성장애 환자군에서 이 부위의 구조적 변화는 여러 뇌영상 연구 또는 사후 조직병리학 연구에서 반복적으로 보고되는 결과이다. 양극성장애 환자에서 좌측 배가쪽 이마엽 앞 피질의 부피 감소와 피질 두께의 감소 같은 구조적인 이상은 뇌영상 연구에서 일관적으로 보고되었다.³⁸⁻⁴¹⁾ 기능적 뇌영상 연구에 있어 양극성장애 환자에서 좌측 배가쪽 이마엽 앞 피질의 활성화 저하가 정서 처리, 정서 조절, 반응 억제와 관련된 과제를 수행하는 동안 관찰되었다.³¹⁾⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁹⁻²¹⁾ 앞쪽 띠다발 피질의 부피 저하도 양극성장애 환자에서 일관적으로 보고됐으며,⁴²⁻⁴⁴⁾ 이는 성인뿐만 아니라 양극성장애가 있는 소아와 청소년에게서도 관찰되었다.⁴⁵⁾ FreeSurfer를 이용한 연구에서도 양극성장애 환자에서 앞쪽 띠다발 피질의 두께(cortical thickness) 감소가 보고되었다.⁴⁶⁾ 한편, 양극성장애 환자에 대한 사후 부검 연구에서도 앞쪽 띠다발 피질 뉴런의 감소가 보고된 바 있

으며,⁴⁷⁾ 기능적 뇌영상 연구에서는 양극성장애 환자에서 감정적 자극이 있을 때 앞쪽 피질과 옆쪽 피질의 활성화가 대조군에 비해 감소한 바 있다.¹⁵⁾

본 연구 결과를 기초로 하였을 때, 제1형 양극성장애 환자에서 배가쪽 이마엽 앞 피질과 앞쪽 피질의 피질 주름 패턴의 변화가 양극성장애의 병리와 관련이 깊은 감정 조절의 기능장애와 관련이 있을 것이라 생각된다. 앞선 양극성장애 환자에서 피질 주름을 살펴본 연구가 이러한 가설을 지지한다.⁵⁸⁾

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 양측 반구에서 총 66개의 피질 영역으로부터 추출한 LGI들에 대해 두 군 간 비교를 실시하였으며, 연구 설계상 다중 비교에 대한 교정을 적용하였으나, FDR 교정을 통과하는 수준의 유의한 LGI 변화는 관찰하지 못하였다. 논의에서 언급된 결과들은 모두 uncorrected-p value를 기준으로 $p < 0.05$ 의 LGI 변화를 보인 영역들로서, 양극성장애 환자군과 대조군 간의 유의한 LGI의 차이를 관찰했다고 판단하기는 어렵다. 한편, 본 연구의 작은 표본 크기가 이러한 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없으며, 추후 보다 큰 표본을 대상으로 한 연구가 필요하다. 둘째, 모든 양극성장애 환자들이 기분조절제, 항우울제, 항정신병제 등의 약물을 투약하고 있었다. 그렇기 때문에 항정신성 약물(psychotropic medication)이 본 연구 결과에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다.³⁴⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾ 이에 본 연구에서 약물과 LGI의 상관관계를 분석하지 못한 점은 한계점으로 남는다. Gyrification index와 항정신성 약물의 관련성에 대한 최근 연구들의 결과가 상충되어, 이에 대하여 결과를 단정 짓기 어렵다.⁸⁾⁵⁰⁾ 항정신성 약물과 피질 주름 양상의 상관관계에 대해서는 추가적인 연구가 이루어져야 할 것으로 판단된다. 셋째, 어린 시절의 역경이나 학대와 같은 환경적 요인이 피질 주름 패턴에 영향을 미칠 수 있으므로⁵¹⁾ 이를 평가하는 일 또한 중요할 것으로 생각하나 본 연구에서는 양극성장애 환자에서 LGI와 환경적 요인의 상호작용을 분석하지 않았다. 넷째, 양극성장애와 LGI를 살펴본 선행연구들은 모두 정신병적 증상이 동반된 양극성장애 환자들을 대상으로 연구를 하였으며,⁵⁸⁾ 이에 정신병적 증상 동반 여부가 LGI에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없다. 본 연구에서는 현재 삽화에 대해서만 평가를 하였고, 연구 당시에는 모든 환자군이 정상기분 상태로 정신병적 증상을 동반하지 않았다. 그러나 본 연구에서는 과거의 정신병적 증상 동반 유무에 대해 조사하지 못하였고, 이 점은 본 연구의 한계점으로 남는다. 마지막으로, 본 연구는 단면 연구이므로 배가쪽 이마엽 앞 피질 및 앞쪽 피질과 양극성장애의 발병 사이의 인과관계를 설명하기에는 한계가 있었다. 배가쪽 이마엽 앞 피질과

앞쪽 피질의 hypogyrfication과 양극성장애 발병의 인과관계는 추후 종단 연구를 통해 밝혀질 수 있을 것으로 판단한다.

결론적으로 본 연구는 제1형 양극성장애 환자군과 정상 대조군의 LGI를 비교하였고, FDR 교정을 통과하는 수준의 유의한 LGI의 차이는 관찰하지 못하였으나, uncorrected-p value를 기준으로 배가쪽 이마엽 앞 피질과 앞쪽 피질의 hypogyrfication 양상을 관찰하였다. 본 연구결과는 이 부위의 hypogyrfication이 제1형 양극성장애에서의 정서 처리 신경회로의 구조적 변화와 관련이 있음을 제안하며, 이러한 결과는 양극성장애가 정서 처리 신경회로의 기능적, 구조적 이상과 관련되어 있다는 기존의 연구결과들을 통해 지지된다. 본 연구는 제1형 양극성장애의 병태생리에 있어서 대뇌피질 주름 패턴의 변화에 대한 신경생물학적 근거를 확장시키고, 정서 조절과 관련된 신경회로의 구조적 변화가 이 질환의 병인과 관련되어 있다는 추가적인 근거가 될 것으로 판단한다.

중심 단어: 대뇌피질 주름지수·양극성장애·배가쪽 이마엽 앞 피질·앞쪽 피질 피질·정서 처리 신경회로.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:543-552.
- 2) Dilsaver SC. An estimate of the minimum economic burden of bipolar I and II disorders in the United States: 2009. *J Affect Disord* 2011; 129:79-83.
- 3) Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry* 2014;171:829-843.
- 4) Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:829, 833-857.
- 5) Nenadic I, Maitra R, Dietzek M, Langbein K, Smesny S, Sauer H, et al. Prefrontal gyrification in psychotic bipolar I disorder vs. schizophrenia. *J Affect Disord* 2015;185:104-107.
- 6) Schaer M, Cuadra MB, Tamarit L, Lazeyras F, Eliez S, Thiran JP. A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans Med Imaging* 2008;27:161-170.
- 7) Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997;385:313-318.
- 8) Nanda P, Tandon N, Mathew IT, Giakoumatos CI, Abhishekh HA, Clementz BA, et al. Local gyrification index in probands with psychotic disorders and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 2014; 76:447-455.
- 9) White T, Hilgetag CC. Gyrification and neural connectivity in schizophrenia. *Dev Psychopathol* 2011;23:339-352.

- 10) Dauvermann MR, Mukherjee P, Moorhead WT, Stanfield AC, Fusar-Poli P, Lawrie SM, et al. Relationship between gyrification and functional connectivity of the prefrontal cortex in subjects at high genetic risk of schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2012;18:434-442.
- 11) Nixon NL, Liddle PF, Nixon E, Worwood G, Liotti M, Palaniyappan L. Biological vulnerability to depression: linked structural and functional brain network findings. *Br J Psychiatry* 2014;204:283-289.
- 12) Janssen J, Alemán-Gómez Y, Schnack H, Balaban E, Pina-Camacho L, Alfaro-Almagro F, et al. Cortical morphology of adolescents with bipolar disorder and with schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;158:91-99.
- 13) Fornito A, Malhi GS, Lagopoulos J, Ivanovski B, Wood SJ, Velakoulis D, et al. In vivo evidence for early neurodevelopmental anomaly of the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:467-472.
- 14) Altshuler L, Bookheimer S, Townsend J, Proenza MA, Sabb F, Mintz J, et al. Regional brain changes in bipolar I depression: a functional magnetic resonance imaging study. *Bipolar Disord* 2008;10:708-717.
- 15) Blumberg HP, Donegan NH, Sanislow CA, Collins S, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala and anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;183:308-313.
- 16) Chen CH, Suckling J, Lennox BR, Ooi C, Bullmore ET. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2011;13:1-15.
- 17) Delvecchio G, Fossati P, Boyer P, Brambilla P, Falkai P, Gruber O, et al. Common and distinct neural correlates of emotional processing in bipolar disorder and major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22:100-113.
- 18) Foland LC, Altshuler LL, Bookheimer SY, Eisenberger N, Townsend J, Thompson PM. Evidence for deficient modulation of amygdala response by prefrontal cortex in bipolar mania. *Psychiatry Res* 2008;162:27-37.
- 19) Strakowski SM, Eliassen JC, Lamy M, Cerullo MA, Allendorfer JB, Madore M, et al. Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biol Psychiatry* 2011;69:381-388.
- 20) Townsend JD, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, Moody TD, Eisenberger NI, Fischer JS, et al. Deficits in inferior frontal cortex activation in euthymic bipolar disorder patients during a response inhibition task. *Bipolar Disord* 2012;14:442-450.
- 21) Townsend JD, Torrisi SJ, Lieberman MD, Sugar CA, Bookheimer SY, Altshuler LL. Frontal-amygdala connectivity alterations during emotion downregulation in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2013;73:127-135.
- 22) Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 23) Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978;133:429-435.
- 24) Han KM, Won E, Kang J, Kim A, Yoon HK, Chang HS, et al. Local gyrification index in patients with major depressive disorder and its association with tryptophan hydroxylase-2 (TPH2) polymorphism. *Hum Brain Mapp* 2017;38:1299-1310.
- 25) Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179-194.
- 26) Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:70-80.
- 27) Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9:195-207.
- 28) Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341-355.
- 29) Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11-22.
- 30) Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26:518-529.
- 31) Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968-980.
- 32) Peng D, Shi F, Li G, Fralick D, Shen T, Qiu M, et al. Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder. *PLoS One* 2015;10:e0120704.
- 33) Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1995;57:289-300.
- 34) López-Jaramillo C, Vargas C, Díaz-Zuluaga AM, Palacio JD, Castrión G, Bearden C, et al. Increased hippocampal, thalamus and amygdala volume in long-term lithium-treated bipolar I disorder patients compared with unmedicated patients and healthy subjects. *Bipolar Disord* 2017;19:41-49.
- 35) Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci* 2013;36:275-284.
- 36) Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012;14:313-325.
- 37) Palaniyappan L, Liddle PF. Aberrant cortical gyrification in schizophrenia: a surface-based morphometry study. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37:399-406.
- 38) Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *J Psychopharmacol* 2008;22:138-143.
- 39) Ha TH, Ha K, Kim JH, Choi JE. Regional brain gray matter abnormalities in patients with bipolar II disorder: a comparison study with bipolar I patients and healthy controls. *Neurosci Lett* 2009;456:44-48.
- 40) Houenou J, Frommberger J, Carde S, Glasbrenner M, Diener C, Leboyer M, et al. Neuroimaging-based markers of bipolar disorder: evidence from two meta-analyses. *J Affect Disord* 2011;132:344-355.
- 41) Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, Jahanshad N, Cheung JW, Ching CRK, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry* 2017 May 2. doi: 10.1038/mp.2017.73. [Epub ahead of print].
- 42) Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;117:1-12.
- 43) Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, et al. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry* 2004;56:467-475.
- 44) Lochhead RA, Parsey RV, Oquendo MA, Mann JJ. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry* 2004;55:1154-1162.
- 45) Kaur S, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Monkul ES, et al. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1637-1643.
- 46) Lyoo IK, Sung YH, Dager SR, Friedman SD, Lee JY, Kim SJ, et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006;8:65-74.
- 47) Benes FM, Vincent SL, Todtenkopf M. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizo-

- phrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* 2001;50:395-406.
- 48) **Hafeman DM, Chang KD, Garrett AS, Sanders EM, Phillips ML.** Effects of medication on neuroimaging findings in bipolar disorder: an updated review. *Bipolar Disord* 2012;14:375-410.
- 49) **Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ.** Medication effects in neuroimaging studies of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165:313-320.
- 50) **Mirakhur A, Moorhead TW, Stanfield AC, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, et al.** Changes in gyrification over 4 years in bipolar disorder and their association with the brain-derived neurotrophic factor valine(66) methionine variant. *Biol Psychiatry* 2009;66:293-297.
- 51) **Kelly PA, Viding E, Wallace GL, Schaer M, De Brito SA, Robustelli B, et al.** Cortical thickness, surface area, and gyrification abnormalities in children exposed to maltreatment: neural markers of vulnerability? *Biol Psychiatry* 2013;74:845-852.