

메타분석을 통한 심리적 스트레스와 해마용적 간의 관계

조민경, 홍창희*
부산대학교 심리학과

Relationship between psychological stress and hippocampus volume through meta-analysis

Min-kyung Jo, Changhee Hong*

Department of Psychology, Pusan National University

요약 본 연구는 심리적 스트레스 경험과 해마 용적의 차이를 체계적이고 종합적으로 검증하기 위해 메타분석을 실시하였다. 메타분석을 위해 1990년도에서 2016년도까지 출판된 국외 문헌들 중 스트레스를 경험한 개인의 해마 용적을 측정된 연구들을 대상으로, PRISMA에 따라 스트레스 경험 집단과 정상 집단 간의 해마 용적 차이를 확인하였다. MRI를 사용하여 해마 용적의 평균, 표준편차, 사레수가 제시된 연구들이 분석에 사용되었고, 13편의 연구(스트레스 경험 374명, 정상 대상자 439명)가 최종 선별되었다. 스트레스원의 유형에 따라서는, 전쟁관련 연구 8편, 개인적 외상사건 관련 연구 5편으로 나눌 수 있다. 전체 메타분석에서 효과크기는 $-0.70(-1.04; -0.37)$ 이었고, 스트레스원으로 나누어 분석하였을 때, 전쟁 관련 하위집단에서의 효과크기는 $-0.47(-0.78; -0.16)$, 개인적 외상사건 관련 하위집단에서의 효과크기는 $-0.91(-1.57; -0.26)$ 으로 나타났다. 분석 결과, 스트레스의 경험과 해마 용적 간의 유의한 부적 상관성이 확인되었다. 만성적인 스트레스 요인과 그로 인한 환자 집단들의 해마 용적은 각 연구 간 이질성이 높은 편이었지만, 3개의 연구를 제외하고 모두 해마 용적이 통제집단에 비해 작게 나타났다.

Abstract This study was conducted to define hippocampal volume differences between a stress-laid group and normal individual group via meta-analysis. This investigation included studies that contained hippocampal volume measurements in association with stress from 1990 to 2016. Magnetic resonance imaging (MRI) measurements of hippocampal volumes were used to determine the mean size, standard deviation and sample size. The pooled effect size was measured by the standardized mean difference (SMD) with a 95% confidence interval. This meta-analysis included 13 studies comprising 374 stress subjects and 439 normal subjects. Eight studies targeted war-related veterans and holocaust survivors, while five targeted personal trauma associated with childhood abuse, rape, accident or financial hardship. The overall mean effect size (Hedges' g) was $-0.70 (-1.04; -0.37)$. Overall, the SMD value was -0.70 , with a moderate effect size, but high heterogeneity. Depending on the characteristics of the stressor, studies were divided by subgroups of war-related veterans and subjects with personal trauma and then analyzed again. In the war-related subgroup, the Hedges' g was $-0.47 (-0.78; -0.16)$, while in the personal stressor-related subgroup it was $-0.91 (-1.57; -0.26)$. These results indicate that there was a significant negative correlation between psychological stress and hippocampal volume.

Keywords : hippocampal volume, stress, Meta-analysis, war-related stress, personal trauma

* 본 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년), 부산대학교 심리학과 BK21 플러스사업(21B20151813119)으로 수행되었음

*Corresponding Author : Changhee Hong(Pusan National Univ.)

Tel: +82-51-510-1561 email: hchh2144@naver.com

Received August 27, 2018

Revised (1st September 27, 2018, 2nd October 18, 2018)

Accepted December 7, 2018

Published December 31, 2018

1. 서론

1.1 연구의 필요성

해마는 뇌의 내측 측두엽에 있는 구조물로써, 정보를 부호화, 공고화, 저장, 인출하는 역할을 담당한다. 일반적으로 노화가 진행되면서 해마의 신경세포 손상이 나타나는데, 특히 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 같은 치매에서 해마의 신경세포 손상이 두드러지게 나타난다[1]. 해마의 손상 및 위축에 영향을 미치는 요인들에는 유전적, 환경적 요인이 복합적으로 작용하는데, 이 중 심리적 스트레스는 사람들이 일생 동안 경험할 수 있는 주요 위험 요인 중 하나이다. 스트레스는 사람의 인지능력 저하에도 영향을 미칠 수 있는데, 이는 각 개인의 탄력성에 따라 다르게 나타날 수 있다. 스트레스원의 강도와 탄력성의 차이에 따라 개인이 주관적으로 경험하는 정신건강에도 차이가 있는데, 대표적인 심리적 장애로는 외상 후 스트레스 장애(post traumatic stress disorder), 우울장애(depression) 등이 있고, 이러한 장애들은 해마를 비롯한 뇌의 구조적 위축과 관련되어 있기도 하다. 본 연구에서는 과거의 심리적 스트레스가 중년기 이후의 해마의 위축에 어떤 영향을 미치는지, 관련된 기존 연구 결과들을 메타분석을 통해 확인하고자 한다.

1.2 해마와 스트레스

해마는 다양한 인지기능 중 정보를 부호화, 공고화, 저장, 인출하는 역할을 담당하며, 해마의 손상은 주로 기억장애를 유발시킨다[1]. 해마는 세부적으로 cornu ammonis (CA1, 2, 3, 4), 치상회(dentate gyrus)로 나뉜다[2]. CA1 부위는 subiculum에 인접하며, CA3는 치상회에 가깝다. 치상회는 해마술(fimbria hippocampi)과 해마방회(parahippocampal gyrus) 사이에 위치한다[3]. 설치류를 대상으로 한 연구에서 밝혀진 바에 따르면, CA1 영역은 공간 지남력과 관련 있다[4]. CA1 뉴런은 길을 찾는 능력과 공간적 기억의 공고화에 작용을 하며[4-5], 설치류의 공간적 정보는 CA1과 CA3로 부호화된 다[6]. 인간 대상 연구에서도 CA1의 국소손상이 있는 집단은 통제집단에 비해 공간 학습능력이 확연히 저하되어 있었다[7]. CA1 뉴런은 기억 수행과도 유의한 상관성이 있었다[8].

해마의 구조물 중 CA1, CA3은 쉽게 손상받는 영역인데, CA1에 있는 추체세포는 산소결핍에 민감하여, 동

맥혈액 공급이 몇 분만 차단되어도 손상된다[9]. CA3 뉴런의 수상돌기는 스트레스와 코르티솔에 민감한 영역이다. 만성적인 스트레스 상황에서 CA3의 수상돌기가 해마의 다른 영역보다 먼저 손상되고, 이후 지속적인 코르티솔 노출에 의해서 CA1, 치상회 영역도 손상된다[10].

이와 같이 해마의 손상은 스트레스 상황에서 나타날 수 있다. 과도하거나 만성적인 심리적 스트레스원은 신체의 정상적인 항상성 유지를 방해하여, 질병이나 심리적 문제를 야기시킨다[11]. 뿐만 아니라 호르몬과 면역 체계에 변화를 일으켜 신경 손상이나 인지 저하를 일으키기도 한다[12]. 과거 아동기 학대를 경험한 우울증 환자는 외상 경험이 없는 우울증 환자와 정상집단에 비해 15-18% 정도 왼쪽 해마 용적이 작았다는 연구결과가 있다[13]. 또 다른 연구에서도 아동기 학대를 겪은 PTSD 환자들이 정상집단에 비해 왼쪽 해마 용적이 12% 작았다[14]. 아동기 외상뿐만 아니라 전쟁에 참전한 PTSD 환자들도 PTSD가 아닌 참전 군인과 정상집단에 비해 해마 용적이 유의하게 작았다[15].

본 연구에서는 과거 심리적 스트레스를 경험한 사람들이 중년기 이상으로 연령이 증가하였을 때 해마 용적을 측정된 연구들을 대상으로 스트레스 경험 집단이 통제집단에 비해 해마 용적의 어떤 차이를 보이는지 메타분석을 통해 집단에 따른 효과크기를 확인해보고자 한다. 이 연구를 통해 중년기 이후의 해마 용적에 영향을 미치는 요인 중 PTSD를 비롯한 심리적 스트레스가 어느 정도의 효과크기를 가지며, 스트레스가 이후 치매와 같은 해마와 연관된 질환에 어떤 위험요인으로 작용할 수 있는지에 대한 정보를 제공해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

2. 연구방법

2.1 연구 설계

본 연구는 스트레스 관련된 대상에 대해 해마 용적을 측정된 연구들을 대상으로 한 메타분석 연구로서 Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis(PRISMA) 그룹이 제시한 Reporting Guideline을 참고하였다.

2.2 문헌검색

문헌검색은 PubMed, ScienceDirect 데이터베이스에

서 검색어를 이용하여 검색하였다. 1990년 이후 출판된 국외논문들을 대상으로, 검색에 사용된 키워드는 다음과 같다: (1) stress, (2) PTSD, (3) hippocampal volume, (4) hippocampal atrophy, (5) elderly, (6) dementia. 키워드는 스트레스 관련 검색어(stress, PTSD), 해마 용적 관련 검색어(hippocampal volume, hippocampal atrophy), 연령 관련 검색어(elderly)를 조합하여 검색하였으며, 해마의 손상과 연관되어 dementia도 추가적으로 조합하여 검색하였다.

영어로 출판된 논문만이 포함되었으며, 중복자료를 제거한 후 문헌의 선택 및 배제기준에 따라 적합할 가능성이 있는 연구의 초록을 먼저 검토하여 1차 선별이 이루어졌고, 적절하다고 생각되는 연구의 전문을 확인하여 2차 선별 후 메타분석에 포함되는지를 결정하였다.

2.3 문헌 선정기준 및 배제 기준

문헌은 스트레스와 관련된 집단에 대해 중년기 이후 해마용적을 측정된 연구들을 대상으로 하였다. 스트레스와 관련된 대상으로는 이전 외상 사건 경험, 심리적 스트레스를 경험한 대상과 각각 통제집단을 비교한 대상들이 포함된 연구들이었다. 배제 기준으로는 스트레스와 관련된 직접적인 실험집단이 없는 경우, 정신장애와 같은 공변 질환이 있어 스트레스로 인한 영향을 확인하기 어려운 경우, 동물 대상, 40대 이하의 젊은 성인들을 대상으로 한 경우, 원저가 아닌 경우, 연구 전문을 확인할 수 없는 경우로 하였다.

2.4 자료추출 및 분석 방법

연구들에서 사용된 통제집단은 정상 통제집단, 스트레스를 경험했지만 PTSD 진단을 받지 않은 집단, 이 두 가지 통제집단 모두 사용한 연구가 있었으나, 추출한 모든 연구에서 정상 통제집단의 측정치가 제시되었기 때문에, 메타분석의 통제집단은 정상통제집단으로 설정하였다.

자료추출에 포함된 산출 측정 지표로는 해마용적을 측정된 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 자료의 평균, 표준편차, 표본크기이다.

자료는 Meta Package R statistics version 3.3.1 (2016 The R Foundation for Statistical Computing Platform)을 사용하였다[21]. 각 연구마다 표본의 크기에 차이가 있어 교정된 표준화된 평균효과크기(corrected standardized mean difference)인 Hedges'g 통계치를 사

용하고자 하였고, R 통계분석 상 Hedges'g를 의미하는 standardized mean difference(SMD)와 95% 신뢰구간으로 효과크기를 측정하였다. 메타분석의 이질성 검증은 총 변량에 대한 실제 연구 간 변량의 비율을 나타내는 I²와 각 연구 간 효과크기의 실제 변량을 나타내는 T²값으로 제시하였다. 심리적 스트레스 유형에 따라 스트레스원의 발생기간과 정도에 차이가 있을 수 있기 때문에, 통합 추정치는 전체 효과 크기와 심리적 스트레스의 유형으로 나누어서 측정하였다. 연구들의 대상자, 스트레스와 해마용적 측정 간의 기간이 차이가 있어 모집단 효과크기가 서로 다를 것으로 예상되기 때문에 모든 메타분석은 무선효과모형을 사용하여 분석하였다.

마지막으로 선정된 연구에서 출간편향이 존재하는지 살펴보기 위해 funnel plot을 통해 시각적으로 확인하였고, Egger의 회귀분석을 통해 통계적으로 분석하였다.

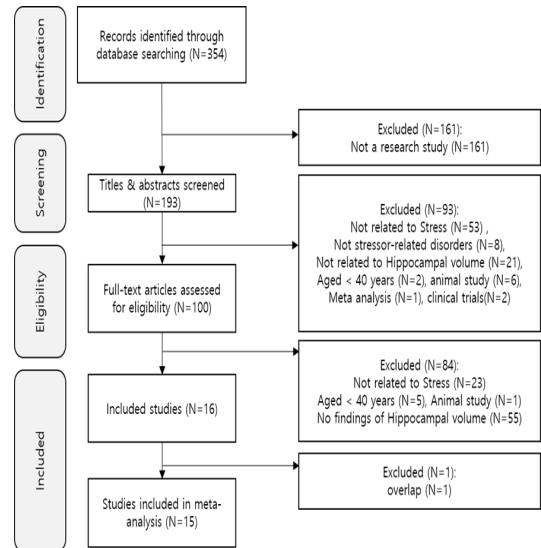


Fig. 1. PRISMA flow chart

3. 연구결과

3.1 최종 문헌 선택과정 및 특성

PubMed, ScienceDirect 데이터베이스에서 354편이 검색되었다. 이 중 선정 및 배제기준에 따라 논문 13편을 본 연구의 분석대상으로 선정하였고, 스트레스 경험 집단 374명, 통제집단 439명이 추출되어 효과크기가 산

Table 1. Summary of the characteristics of studies included in the meta-analysis

study	country	group classification	type of stress	age	number	hippocampus	Results	Significant effect(p)
Bremner, J. D., et al. (1995)	U.S.A	Vietnam veterans with PTSD	war	46.0	26	Lt.,Rt.,Mean	Rt.: Normal>PTSD	Lt.:.28 Rt.:.03 Mean:.07
		normal control		44.5	22			
Gurvits, T. V., et al. (1996)	U.S.A	Vietnam veterans with PTSD	war	44.4	7	Lt., Rt.	Lt.:Combatcontrol, N>P	Lt.:<.001 Rt.:<.001
		Combat control		47.6	7		Rt.:C,N>P	
		normal control		38.1	8			
Bremner, J. D., et al. (1997)	U.S.A	childhood abuse survivors	childhood abuse	40.1	17	Lt.,Rt.,Mean	Lt.: N>P	Lt.:.0077 Rt.:.40 Mean:.07
		normal control		42.4	17			
Schuff, N., et al. (1997)	U.S.A	combat-related PTSD	war	48.0	7	Rt.	No significant	Rt.: .31
		normal control		42.4	7			
Schuff, N., et al. (2001)	U.S.A	combat-related PTSD	war	51.2	18	Lt., Rt.	No significant	Lt.:>.5 Rt.:>.7
		normal control		51.8	19			
Gilbertson, M. W., et al. (2002)	U.S.A	Vietnam veterans with PTSD one twin	war	53.1	17	Lt., Rt., total	Rt.Diagnosisfactor: Non-P>P	Lt.Diagnosis:.07 Rt.Diagnosis:.003
		no combat exposure co-twin		53.1	17		totalDiagnosisfactor	totalDiagnosis:.004
		Vietnam veterans without PTSD one twin		51.8	23		:	Lt.Exposure:.59 Rt.Exposure:.43
		no combat exposure co-twin		51.8	23		Non-P>P	totalExposure:.87
Villareal, G., et al. (2002)	Mexico	PTSD	personal trauma	43.0	12	Lt., Rt.	Lt.:N>P	Rt.:.024
		normal control		44.0	10		Rt.:N>P	Lt.:.044
Wignall, E. L., et al. (2004)	U.K.	PTSD	accident	43.0	15	Lt., Rt., total	Rt.: N>P	Lt.:.089 Rt.:.038
		normal control		29.0	11			total:.052
Golier, J. A., et al. (2005)	U.S.A	Holocaust survivors with PTSD	war (Holocaust)	70.5	14	Lt., Rt.	No significant	Lt.:1.00 Rt.:.78
		Holocaust survivors without PTSD		68.5	13			
		normal control		71.4	20			
Jatzko, A., et al. (2006)	Germany	PTSD	accident (air show plane crash)	48.2	15	Lt., Rt., total	No significant	Lt.:.25 Rt.:.52
		normal control		47.9	15			total:.35
Woodward, S. H., et al. (2006)	U.S.A	veteranswithPTSD ^a	war	49.3 ^b	27	Lt., Rt., total	total: N>P	total: .002
		veteranswithoutPTSD ^a		46.8 ^b	28			
Pavić, L., et al. (2007)	Croatia	combat-related PTSD	war	41.0 ^c	15	Lt., Rt., total	Rt.: N>P	Lt.:>.05 Rt.:≤.05
		normal control			15			total:>.05
Butterworth, P., Cherbuin, N., Sachdev, P., & Anstey, K. J. (2012)	Australia	hardship	financial hardship	46.8	384	Lt., Rt.	Rt.: No-Hardship>H	Lt.:.087 Rt.:.025
		No hardship		46.7	19			

^awithout alcohol abuse/dependence

^ball veterans estimate

^cenrolled age

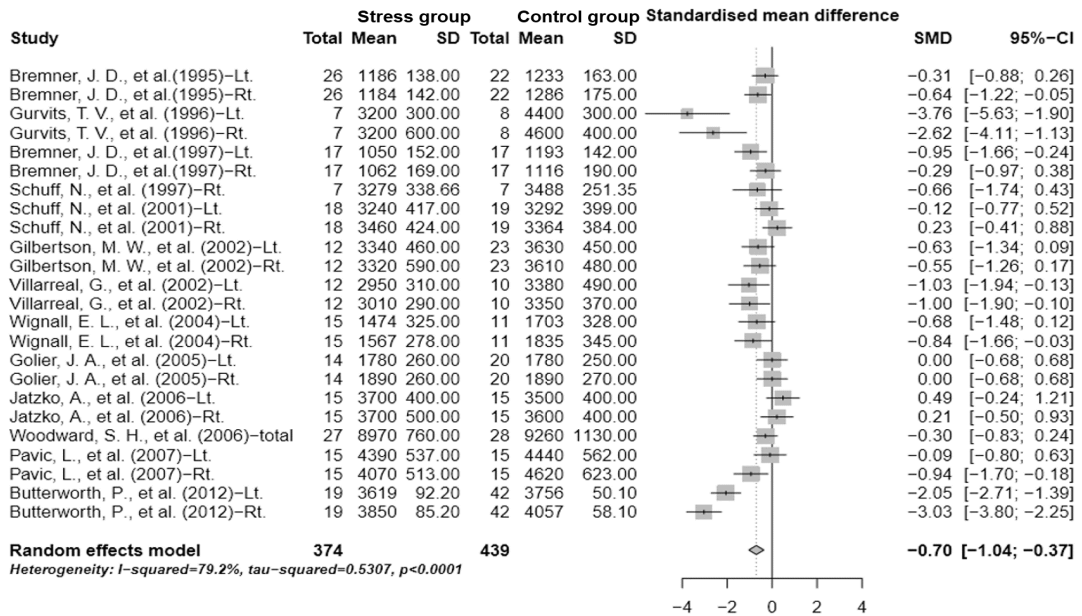


Fig. 2. Meta-analysis of results for all included studies.

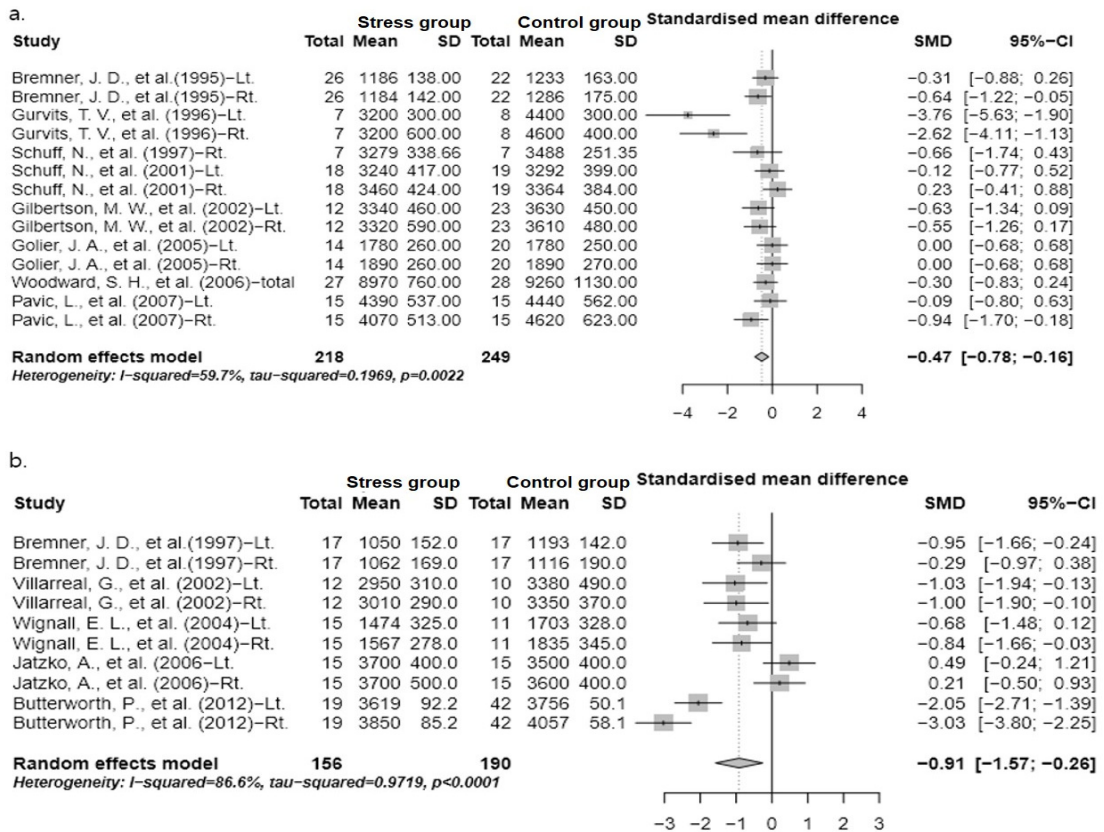


Fig. 3. Subgroup analyses: the characteristics of stressor. a. war-related subgroup, b. personal trauma related subgroup.

출되었다. 최종 문헌 선택과정은 PRISMA그룹이 제시한 흐름도를 그림 1에 제시하였다. 최종 메타분석에 포함된 연구의 특성은 표1과 같다. 이 중 10편의 연구는 횡단 연구, 1편의 연구는 쌍둥이 연구, 2편의 연구는 중단 연구였다. 스트레스원의 유형은 전쟁과 관련된 참전 군인, 홀로코스트 생존자 대상 연구가 8편, 아동기 학대, 강간, 사고, 경제적 어려움과 관련된 개인적인 외상사건 대상 연구가 5편이었다. 전쟁 관련 하위 집단의 대상자는 467명, 개인적 외상 관련 하위 집단의 대상자는 346명이었다.

3.2 스트레스 경험과 해마용적 간의 메타분석

이 분석에서의 교정된 평균 효과크기(Hedges' g)는 -0.70 , 95% 신뢰구간은 -1.04 ; -0.37 이다(fig. 2). 메타분석의 이질성은 $I^2=79.2\%$, $T^2=0.53$ 로 상당히 높은 편이었다. 전체적으로 보면 SMD는 -0.70 로 중간정도의 효과크기를 보였지만, 이질성이 높기 때문에 연구 대상의 특성에 따라 분리하여 재분석을 하였다.

3.3 스트레스원 특성과 해마용적 간의 메타분석

스트레스원의 특성에 따라 전쟁 관련 참전군인, 홀로코스트 생존자 대상과 개인적인 외상사건 대상으로 하위 집단을 나누어 다시 분석하였다. 전쟁 관련 하위집단에서의 효과크기(Hedges' g)는 $SMD=-0.47$, 95% 신뢰구간은 -0.78 ; -0.16 이다(fig. 3의 a). 전쟁관련 하위집단의 이질성은 $I^2=59.7\%$, $T^2=0.20$ 으로 중간 정도의 수준이며 전체 분석보다 다소 감소하였다. 개인적인 외상사건 관련 하위집단에서의 효과크기는 -0.91 , 95% 신뢰구간은 -1.57 ; -0.26 이고, 이질성은 $I^2=86.6\%$, $T^2=0.97$, $p<0.001$ 이다. 전체 분석보다 이질성은 증가했지만, 효과크기도 함께 높아졌다(fig. 3의 b).

3.4 연구의 출판편향분석

선정된 연구결과의 타당성을 검증하기 위해 funnel plot 분석을 통하여 출판편향분석을 실시하였다. 가운데 선을 중심으로 좌우가 다소 비대칭적인 모습으로 보여(fig. 4), Egger의 회귀분석을 실시하였고, 그 결과 $bias=-4.54$ ($t=-2.46$, $df=22$, $p=0.02$)로 유의하게 나타났다.

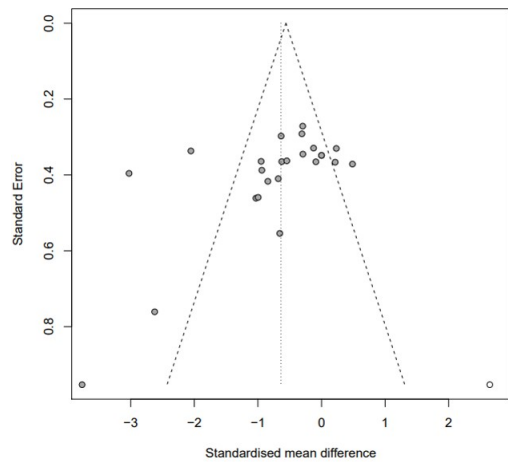


Fig. 4. Funnel plot of the effect of hippocampal volume on stress group

4. 논의 및 결론

본 연구의 주요 목적은 스트레스 유무에 따라 해마 용적에 차이가 있는지 확인하고자 함이었다. 본 연구 결과 만성적인 스트레스 요인과 그로 인한 환자 집단들의 해마 용적은 각 연구 간 이질성이 높은 편이었지만, 3개의 연구를 제외하고 모두 해마 용적이 통제집단에 비해 작게 나타났다. 이는 노인들을 대상으로 한 연구에서, 스트레스 경험과 해마 용적 간의 유의한 부적상관이 나타난 결과와 일치하는 방향이었다[22]. Zimmerman의 연구에서 지각된 스트레스 경험은 CA2, CA3, CA4, 치상회용적의 감소와 관련 있다고 보고하였다. 또한 연령이 증가할수록 해마 위축이 증가하는 경향이 있는데[23], 스트레스로 인해 신경가소성이 감소된 상황에서 연령이 더 증가하였을 때 해마 위축의 정도가 더 심해질 가능성이 있다.

스트레스 사건을 유형 별로 나누어서 분석한 경우, 전쟁 관련 연구와 개인적인 외상 관련 연구를 나누어 봤을 때 개인적인 외상 관련 연구의 효과크기가 더 높게 나타났다($SMD=-0.47$ vs. -0.91). 하지만 이질성이 함께 증가하여, 결과를 해석하는데 어려움이 있다. 개인적인 외상 관련 연구 분석에서 이질성이 높아진 이유는 Jatzko 등의 연구 결과에서 항공소 비행기 충돌로 인한 PTSD 집단의 해마 용적이 통제집단에 비해 오히려 컸기 때문으로 보인다[24]. Jatzko 등의 연구에서는 스트레스 사건을

독일에서 발생한 항공쇼 비행기 충돌로 한정하였는데, 이 사건은 일회적인 외상사건으로 다른 아동기 외상이나 경제적 빈곤과 같은 지속적인 스트레스원과는 차이가 보일 것으로 보인다. 만성적인 스트레스는 CA3에서의 수상돌기 위축과 관련이 있는데[25], 스트레스원의 지속 정도에 따라 해마 용적에 미치는 영향의 크기가 다르게 나타나는 것으로 보인다.

만성적인 PTSD 환자의 해마용적이 연령이 통제된 정상집단에 비해 작은 이유에 대해 추론하면, (1) 코르티솔의 영향과 (2) 뇌유래신경영양인자(Brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)의 영향으로 생각된다.

일반적으로 만성적이고 과도한 스트레스는 HPA축의 과활성화가 유발시킨다고 알려져 있는데, 그 결과 발생하는 다량의 코르티솔은 해마 용적 감소에 영향을 미칠 수 있다. 외상적 스트레스 상황에서도 HPA축이 과활성화를 보인다는 연구 결과가 주를 이루었다[16-17, 26]. 하지만, 최근 외상적 스트레스와 관련된 PTSD의 HPA축과 코르티솔 수준에 대한 연구 결과에 대한 논쟁이 있다. 몇몇의 연구에서 PTSD 환자들은 정상인보다 코르티솔 수준이 더 낮았고, 외상 사건 발생 경과 후에도 이러한 경향이 지속되었다[18]. PTSD의 경우 HPA축의 부적 순환고리의 민감성이 증가되어 있고, 정상인에 비해 당류코르티코이드 수용체의 기저 수준이 높았다[19]. 코르티솔 수준은 스트레스원의 시간경과에 따라 다를 수 있는데, 만성적인 스트레스 상황에서 코르티솔 수준이 정상집단에 비해 저하되었다 하더라도, PTSD 환자에게 스트레스가 되는 상황을 제시했을 때, 코르티솔 수준이 정상집단에 비해 급격히 증가한다[20]. 이러한 연구결과에서도 만성적인 전쟁 관련 PTSD보다 개인적 스트레스와 관련된 PTSD에서의 해마 용적 감소의 효과크기가 더 높게 나타났다(-0.47 대 -0.91). 외상적 사건 발생과 경과 시간에 따라 코르티솔 수준이 변화하기 때문에, 코르티솔 저하증과 코르티솔 과다증의 논쟁보다, 스트레스원으로 부터의 시간과 강도에 따른 코르티솔 수준의 변화가 더 해마에 영향을 줄 수 있을 것으로 보인다.

Brain-derived neurotrophic factor(BDNF)는 스트레스와 해마 용적 간의 관계를 이해하는데 중요한 단서가 될 수 있다. BDNF는 스트레스로 인한 뉴런의 손상을 막고 해마의 신경발생에 영향을 미쳐 시냅스 가소성과 수상돌기 성장에 중요한 역할을 한다[27-29]. 가장 많이 알려진 BDNF의 single nucleotide polymorphism(SNP)는

rs6265이고, G(Valine, 이하 Val)와 A(Methionine, 이하 Met)의 대립 유전자로 구성된다. 이전 연구에서 BDNF Met 유전자를 가진 집단(Met/Val or Met/Met)이 Val/Val 형 집단보다 해마 용적의 감소를 보고하였다[30-31]. 뿐만 아니라 BDNF Met/Met 유전자는 외상 사건에 노출되었을 때, PTSD로 진행할 가능성도 증가시킨다[32-33]. 만성적인 스트레스는 해마의 BDNF mRNA 발현을 저하시킨다[34-35]. BDNF 유전자형이 스트레스에 대한 반응에 영향을 미치는 과정과 스트레스가 BDNF 발현에 영향을 미치는 과정에는 당류코르티코이드가 관련되어 있다. 사회 스트레스 검사(Trier Social Stress Test)로 스트레스 상황에 노출시켰을 때, BDNF Met/Met 유전자를 가진 집단이 Met/Val, Val/Val 유전자형의 집단보다 타액의 코르티솔 반응 수준이 더 높았다[36]. 스트레스로 인한 높은 수준의 당류코르티코이드는 해마의 BDNF 합성을 감소시키고[37], 당류코르티코이드 투여 이후 해마의 BDNF mRNA 발현이 감소하였다[38]. 만성적인 스트레스로 인한 코르티솔의 증가와 BDNF 발현의 감소는 해마의 위축에 영향을 미칠 것으로 보인다.

본 연구의 제한점은 메타분석에 포함된 연구에서 출판편향이 유의하게 나타났다는 점이다. Gurvits, T. V.(1996)의 연구에서는 각 집단별 표본이 적으나 효과크기가 높은 편인데, 이 연구로 인해 출판편향이 증가한 것으로 여겨진다. 추가적으로 Gurvits의 연구를 제외한 후 다시 메타분석을 실시하였을 때는 $bias=-3.54(t=-1.19, df=20, p=0.24)$ 로 통계적인 출판편향이 없는 것으로 나타났다. Gurvits의 연구를 제외한 후의 교정된 평균 효과크기(Hedges' g)는 -0.58, 95% 신뢰구간은 -0.90; -0.26으로 나타났으며, 효과크기는 다소 감소하였으나 전체 메타분석 결과와 경향성이 일치하는 방향으로 보인다.

추후 연구를 위한 시사점은 다음과 같다. (1) 스트레스와 해마 용적 간 관련성의 원인을 확인하기 위해 BDNF 유전자형과 발현 정도를 측정하여 해마 용적에 어떤 매개효과를 가지는지 확인하는 연구도 필요할 것으로 보인다. (2) 메타분석에 포함된 연구 대상자의 평균 연령은 47.5세로, 일반적으로 노화나 치매로 인해 해마의 위축이 나타나는 노인에 비해서 젊은 편이다. 이는 노인을 대상으로 문헌을 검색하였으나 PTSD로 진단받은 노인에 관한 연구가 참전 군인에 집중되어 있고, 전쟁 참전 군인들의 평균 나이가 연구시점에서 중년에 해당하기

때문으로 보인다. 스트레스로 인해 신경가소성이 감소된 상황에서 연령이 더 증가하였을 때 해마 위축에 어떤 영향을 끼치는지, 스트레스가 해마 위축과 이후 치매 발병에 어떤 영향을 끼치는지, 좀 더 고연령을 대상으로 한 연구들을 종합해 볼 필요가 있다.

References

- [1] D. Miller, J. O'callaghan, "Aging, Stress and The Hippocampus", *Ageing research reviews*, Vol.4, No.2, pp. 123-140, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2005.03.002>
- [2] H. M. Duvernoy, *The Human Hippocampus: Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. p. 6-25, Springer Science & Business Media, 2005.
- [3] J. Kiernan, R. Rajakumar, Barr's the human nervous system: an anatomical viewpoint. Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
- [4] J. O'Keefe, J. Dostrovsky, "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat", *Brain Research*, Vol.34, No.1, pp. 171-175, 1971.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](http://dx.doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- [5] N. J. Broadbent, L. R. Squire, R. E. Clark, "Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol.101, No.40, pp. 14515-14520, 2004.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0406344101>
- [6] B. McNaughton, C. Barnes, J. Gerrard, K. Gothard, M. Jung, J. Knierim, et al., "Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system", *Journal of Experimental Biology*, Vol.199, No.1, pp. 173-185, 1996.
- [7] T. Bartsch, R. Schofield, F. J. Muller, K. Alfke, B. Lepow, J. Aldenhoff, et al., "Focal Lesions of Human Hippocampal CA1 Neurons in Transient Global Amnesia Impair Place Memory", *Science*, Vol.328, No.5984, pp. 1412-1415, 2010.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1188160>
- [8] C. Zarow, H. V. Vinters, W. G. Ellis, M. W. Weiner, D. Mungas, L. White, H. C. Chui, "Correlates of Hippocampal Neuron Number in Alzheimer's Disease and Ischemic Vascular Dementia", *Annals of neurology*, Vol.57, No.6, pp. 896-903, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.20503>
- [9] G. A. Higgins, D. A. Lewis, S. Bahmanyar, D. Goldgaber, D.C. Gajdusek, W. G. Young, et al., "Differential regulation of amyloid-beta-protein mRNA expression within hippocampal neuronal subpopulations in Alzheimer disease", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol.85, No.4, pp. 1297-1301, 1988.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.85.4.1297>
- [10] C. D. Conrad, J. B. Ortiz, J. M. Judd, "Chronic Stress and Hippocampal Dendritic Complexity: Methodological and Functional Considerations", *Physiology & Behavior*, Vol.178, pp.66-81, 2017.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.017>
- [11] T. Frodl, V. O'Keane, "How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans", *Neurobiology of Disease*, Vol.52, pp.24-37, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.012>
- [12] B. E. Leonard, "HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system", *Neuroimmunomodulation*, Vol.13, No.5-6, pp.268-276, 2006.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000104854>
- [13] C. Heim, D. J. Newport, T. Mletzko, A. H. Miller, C. B. Nemeroff, "The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans", *Psychoneuroendocrinology*, Vol.33, No.6, pp.693-710, 2008.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.03.008>
- [14] J. D. Bremner, P. Randall, E. Vermetten, L. Staib, R. A. Bronen, C. Mazure, et al., "Magnetic Resonance Imaging-Based Measurement of Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder Related to Childhood Physical and Sexual Abuse-A Preliminary Report", *Biological psychiatry*, Vol.41, No.1, pp.23-32, 1997.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00162-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00162-X)
- [15] T. V. Gurvits, M. E. Shenton, H. Hokama, H. Ohta, N. B. Lasko, M. W. Gilbertson, et al., "Magnetic Resonance Imaging Study of Hippocampal Volume in Chronic, Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder", *Biological psychiatry*, Vol.40, No.11, pp.1091-1099, 1996.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00229-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00229-6)
- [16] D. G.Baker, S. A. West, W. E. Nicholson, N. N. Ekhtor, J. W. Kasckow, K. K. Hill, et al., "Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder", *American Journal of Psychiatry*, Vol.156, No.4, pp.585-588, 1999.
- [17] B. M. Elzinga, C. G. Schmahl, E. Vermetten, R. van Dyck, J. D. Bremner, "Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD", *Neuropsychopharmacology*, Vol.28, No.9, pp.1656-1665, 2003
DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300226>
- [18] R. Yehuda, "Post-traumatic stress disorder", *New England journal of medicine*, Vol.346, No.2, pp.108-114, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr012941>
- [19] R. Yehuda, D. Boisoneau, M. T. Lowy, E. L. Giller, "Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder", *Archives of General Psychiatry*, Vol.52, No.7, pp.583-593, 1995.
DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950190065010>
- [20] J. D. Bremner, M. Vythilingam, E. Vermetten, J. Adil, S. Khan, A. Nazeer, et al., "Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse", *Psychoneuroendocrinology*, Vol.28, No.6, pp.733-750,

2003.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00067-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00067-7)
- [21] G. Schwarzer, J. R. Carpenter, G. Rucker, Meta-analysis with R, Springer, 2015.
- [22] M. E. Zimmerman, A. Ezzati, M. J. Katz, M. L. Lipton, A. M. Brickman, M. J. Sliwinski, R. B. Lipton, "Perceived Stress Is Differentially Related to Hippocampal Subfield Volumes among Older Adults", *PLoS One*, Vol.11, No.5, pp.e0154530.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154530>
- [23] T. Gorbach, S. Pudas, A. Lundquist, G. Orädd, M. Josefsson, A. Salami, et al., "Longitudinal association between hippocampus atrophy and episodic-memory decline", *Neurobiology of Aging*, Vol.51, pp.167-176, 2017.
DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.002>
- [24] A. Jatzko, S. Rothenhofer, A. Schmitt, C. Gaser, T. Demirakca, W. Weber-Fahr, et al., "Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods", *Journal of Affective Disorders*, Vol.94, No.1-3, pp.121-126, 2006.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.03.010>
- [25] A. Vyas, R. Mitra, B. S. Rao, S. Chattarji, "Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons", *Journal of Neuroscience*, Vol.22, No.15, pp.6810-6818, 2002.
DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-15-06810.2002>
- [26] J. D. Bremner, J. Licinio, A. Darnell, J. H. Krystal, M. J. Owens, S. M. Southwick, et al., "Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder", *American Journal of Psychiatry*, Vol.154, pp.624-629, 1997.
DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.154.5.624>
- [27] Z. H. Cheung, W. H. Chin, Y. Chen, Y. P. Ng, N. Y. Ip, "Cdk5 is involved in BDNF-stimulated dendritic growth in hippocampal neurons", *PLoS Biol*, Vol.5, No.4, e63.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050063>
- [28] S. L. Patterson, T. Abel, T. A. Deuel, K. C. Martin, J. C. Rose, E. R. Kandel, "Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice", *Neuron*, Vol.16, No.6, pp.1137-1145, 1996.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80140-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80140-3)
- [29] H. Thoenen, "Neurotrophins and neuronal plasticity", *Science*, Vol.270, No.5236, pp.593-598, 1995.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.270.5236.593>
- [30] J. A. Bueller, M. Aftab, S. Sen, D. Gomez-Hassan, M. Burmeister, J. K. Zubieta, "BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects", *Biological psychiatry*, Vol.59, No.9, pp.812-815, 2006.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.022>
- [31] T. Frodl, C. Schüle, G. Schmitt, C. Born, T. Baghai, P. Zill, et al., "Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression", *Archives of General Psychiatry*, Vol.64, No.4, pp.410-416, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>
- [32] M. N. Dretsch, K. Williams, T. Emmerich, G. Crynen, G. Ait-Ghezala, H. Chaytow, et al., "Brain-derived neurotrophic factor polymorphisms, traumatic stress, mild traumatic brain injury, and combat exposure contribute to postdeployment traumatic stress", *Brain and Behavior*, Vol.6, No.1, e00392, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.392>
- [33] L. Zhang, X. X. Li, X. Z. Hu, "Post-traumatic stress disorder risk and brain-derived neurotrophic factor Val66Met", *World Journal of Psychiatry*, Vol.6, No.1, pp.1-6, 2016.
DOI: <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.1>
- [34] N. Kozlovsky, M. A. Matar, Z. Kaplan, M. Kotler, J. Zohar, H. Cohen, "Long-term down-regulation of BDNF mRNA in rat hippocampal CA1 subregion correlates with PTSD-like behavioural stress response", *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Vol.10, No.6, pp.741-758, 2007.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145707007560>
- [35] S. Murakami, H. Imbe, Y. Morikawa, C. Kubo, E. Senba, "Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly", *Neuroscience research*, Vol.53, No.2, pp.129-139, 2005.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.06.008>
- [36] J. Tsuru, Y. Tanaka, Y. Ishitobi, Y. Maruyama, A. Inoue, A. Kawano, et al., "Association of BDNF Val66Met polymorphism with HPA and SAM axis reactivity to psychological and physical stress", *Neuropsychiatr Dis Treat*, Vol.10, pp.2123-2133, 2014.
DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s68629>
- [37] M. Schaaf, E. De Kloet, E. Vreugdenhil, "Corticosterone effects on BDNF expression in the hippocampus implications for memory formation", *Stress*, Vol.3, No.3, pp.201-208, 2000.
DOI: <https://doi.org/10.3109/10253890009001124>
- [38] D. Suri, V. A. Vaidya, "Glucocorticoid regulation of brain-derived neurotrophic factor: Relevance to hippocampal structural and functional plasticity", *Neuroscience*, Vol.239, pp.196-213, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.065>

조민경(Min-kyung Jo)

[정회원]



- 2011년 2월 : 부산대학교 일반대학원 심리학과 (심리학석사)
- 2015년 8월 : 부산대학교 일반대학원 심리학과 (임상심리학 박사수료)
- 2017년 3월 ~ 현재 : 동아대학교 병원 정신건강임상심리사 1급 및 임상심리전문가 수련과정

<관심분야>
임상심리, 노인임상

홍 창 희(Changhee Hong)

[정회원]



- 1994년 8월 : 서울대학교 대학원 심리학과 (문학박사)
- 1986년 2월 : 한양대학교병원 정신건강의학과 임상심리전문가과정 수료
- 1994년 3월 ~ 2018년 8월 : 부산대학교 심리학과 교수

<관심분야>
임상심리