

뇌과학 분야 기능적 연결체학의 발전 : 외상후스트레스장애를 중심으로

이화여자대학교 심리학과,¹ 가톨릭대학교 인천성모병원 영상의학과,² 이화여자대학교 뇌·인지과학과, 뇌융합과학연구원³
박신원^{1*} · 정현석^{2*} · 류인균³

Advances in Functional Connectomics in Neuroscience : A Focus on Post-Traumatic Stress Disorder

Shinwon Park, BA,^{1*} Hyeonseok S. Jeong, PhD,^{2*} In Kyoon Lyoo, MD³

¹Department of Psychology, Ewha Womans University, Seoul, Korea

²Department of Radiology, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

³Department of Brain and Cognitive Sciences and Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Recent breakthroughs in functional neuroimaging techniques have launched the quest of mapping the connections of the human brain, otherwise known as the human connectome. Imaging connectomics is an umbrella term that refers to the neuroimaging techniques used to generate these maps, which recently has enabled comprehensive brain mapping of network connectivity combined with graph theoretic methods. In this review, we present an overview of the key concepts in functional connectomics. Furthermore, we discuss articles that applied task-based and/or resting-state functional magnetic resonance imaging to examine network deficits in post-traumatic stress disorder (PTSD). These studies have provided important insights regarding the etiology of PTSD, as well as the overall organization of the brain network. Advances in functional connectomics are expected to provide insight into the pathophysiology and the development of biomarkers for diagnosis and treatment of PTSD.

Key Words Post-traumatic stress disorder · Functional neuroimaging · Connectomics.

Received: June 16, 2015 / Revised: June 23, 2015 / Accepted: June 26, 2015

Address for correspondence: In Kyoon Lyoo, MD

Department of Brain and Cognitive Sciences and Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-6550, Fax: +82-2-3277-6562, E-mail: inkylyoo@ewha.ac.kr

*These authors contributed equally to this work.

서 론

외상후스트레스장애(post-traumatic stress disorder, 이하 PTSD)는 극심한 외상사건에 노출된 이후 재경험, 회피, 과각성 증상 등이 나타나는 질환이다.¹⁾ 전 인구 중 약 50%가 일생 동안 한 번 이상의 극심한 정신적 외상사건에 노출되며,²⁾ 그 중 약 7% 정도에서 PTSD가 발병하는 것으로 알려져 있다.³⁾ PTSD는 대뇌피질과 변연계 간에 기능적 네트워크의 손상에 의한 것으로 제안되고 있다.⁴⁻⁸⁾ 그 동안의 뇌영상 연구에서는 주로 공포 지각 및 반응과 관련이 있는 편도체(amygdala)와 내측전전두피질(medial prefrontal cortex, 이하 mPFC), 섬

엽(insula), 전대상피질(anterior cingulate cortex, 이하 ACC), 그리고 해마(hippocampus) 사이의 회로에서 이상이 발견되었다.⁹⁻¹⁴⁾ 이 때문에 공포 반응 조절의 손상, 위협 관련 자극에 대한 지나친 주의, 그리고 외상사건에 대한 편향된 기억을 갖게 되는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 편도체는 위협과 모호한 상황을 평가하는 데에 중요한 역할을 하는데, PTSD 환자에서는 과활성화로 인해 외상 관련 자극에 대해서 과잉 각성을 유발할 수 있다.¹⁶⁾¹⁷⁾ 동시에 외상 관련 자극이나 정서적 자극에 대해 mPFC에서는 활성이 감소한다.¹⁷⁾ 한편, 해마는 공포 조건화에서 맥락적 정보를 입력(encode)하는데,¹⁸⁾ PTSD 환자에서는 비정상적으로 강화된 외상 관련 기억들로 인해 외

부 자극을 과잉 일반화하여 안전한 맥락에서도 위협을 지각하게 한다.¹⁹⁾ 이와 같이 PTSD의 병태생리와 밀접히 연관된 뇌 특정 영역들이 점차 밝혀지면서, 이들 영역 사이의 상호작용을 규명하는 것이 향후 중요한 과제로 대두되고 있다. 구체적으로, 뇌 속 다양한 네트워크들 사이의 연결 관계를 분석함으로써 PTSD의 병인 모델을 보완할 수 있으며, 진단의 타당성과 신뢰도를 개선하고, 개입 방법에도 새로운 단서를 제공할 것으로 기대된다.²⁰⁾

최근 뇌를 구성하는 신경 요소들과 그들 간의 연결성에 대한 지도, 즉 연결체(connectome)를 미시적 수준에서부터 거시적 수준까지 규명하고자 하는 연결체학(connectomics) 연구²¹⁾가 대두되었다. 이는 뇌에 대한 기초 연구뿐만 아니라, 임상 연구에서도 뇌 질환의 원인, 발현, 발달 궤도 및 예후에 대한 예측에 중요한 단서를 제공해 줄 것으로 기대되고 있다. 특히 비침습적인 뇌영상 기술의 발전으로 살아있는 뇌의 거시적인 연결성을 밝히려는 연구가 뇌 네트워크에 대한 새로운 통찰을 제공하고 있다. 연결체라는 용어는 처음에는 뇌의 물리적인 회로를 설명하기 위해 사용되었고, 초창기의 연구들도 구조적 연결체에 초점을 맞추어 왔다. 하지만 최근에는 구조적 연결체에 비해 더 상태 의존적으로 변화하는 기능적 연결체까지 포함되는 개념으로 의미가 확장되었다.²²⁾ 또한 연결체학 연구는 정상인의 구조적, 기능적 네트워크를 규명하는 것을 넘어서서, 다양한 뇌질환에 대한 임상 연구에도 응용되고 있다.

본 논문은 뇌영상을 이용한 기능적 연결체학에 초점을 맞추어 주요 개념과 연구 방법을 정리하고, 이를 적용한 PTSD 연구들을 살펴본 후, 향후 과제와 발전 방향을 제시하고자 한다.

기능적 연결체학의 주요 개념

기능적 연결성 분석

기능적 연결성(functional connectivity)이란 해부학적으로 떨어져 있는 뇌 영역들에서 시간에 따라 변화하는 기능적 신호들 사이의 통계적인 연관성을 의미한다.²³⁾²⁴⁾ 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, fMRI)을 이용한 연구에서는 시계열 데이터에서의 동반-활성화 수준(co-activation level)으로 측정된다.²⁵⁾ 즉, 뇌의 한 영역과 밀접히 연관되는 기능을 탐색하는 것을 넘어서서, 여러 영역 간의 기능적인 상호작용을 찾고자 하는 것이다.

뇌의 기능적 연결성을 분석하는 방법에는 크게 모델-의존적인 방법과 모델-독립적인 방법이 있다. 모델-의존적인 방법으로 대표적인 것은 seed method²⁶⁻³¹⁾인데, 관심 뇌 영역을 seed로 설정하여, 특정 seed와 다른 seed들 사이에서, 또는

특정 seed와 모든 복셀(voxel) 사이에서 기능적 연결성을 분석하여 기능적 연결성 지도(functional connectivity map, 이하 fcMap)²⁸⁾³²⁾³³⁾를 구한다. 이는 특정 seed가 다른 영역들과 어느 정도로 연결되어 있는지에 대한 정보를 정량적으로 제공한다. 하지만 fcMap에서 제공되는 정보는 정해진 seed 영역에 대해서만 한정되어 있기 때문에 뇌 전체 수준에서의 기능적 연결성은 분석할 수 없다는 제한이 있다.

모델-독립적인 방법은 seed 기반 방법과 달리 미리 관심 영역을 설정하지 않고 뇌 전체에서 획득된 시계열 데이터에서 기능적 연결성의 특이적인 패턴을 찾아내는 방법이다. 다양한 모델-독립적인 방법들이 있는데 그 중에서도 independent component analysis(이하 ICA)³⁴⁻³⁶⁾에 기반한 방법들이 가장 많이 사용되고 있고, 높은 일관성을 보이는 것으로 알려져 있다.³⁷⁾ 하지만 한편으로는 fcMap에 비해 상대적으로 데이터를 복잡하게 표상하기 때문에 해석에 있어서 용이하지 않다는 한계도 있다.

그래프 이론에 기반한 네트워크 분석

Seed method나 ICA와 같은 연결성 분석은 뇌의 특정 영역 간의 기능적 연결성을 분석할 수 있지만, 뇌 전체의 기능적 네트워크 분석에는 제한이 있다. 뇌 기능적 네트워크의 전반적인 구조에 대한 이해는 뇌의 작동원리, 예를 들면, 각 영역 간의 기능적인 연결성이 어떻게 조직화되었는지, 얼마나 효율적으로 영역 간의 정보를 통합하고 전달하는지 등에 대한 중요한 통찰을 제공한다. 이를 위해 인간의 사회적 연결망, 생물학적 시스템과 같은 복잡한 네트워크를 분석하는 데에 응용되어 온 그래프 이론(graph theory)에 기반한 뇌 네트워크 분석이 시도되고 있다.³⁸⁾

그래프는 상호 연결된 요소들이 만든 시스템의 수학적 표현으로서³⁸⁾ 꼭지점(node)과 변(edge)으로 구성된다. 뇌 네트워크에서 꼭지점은 특정 영역이나 특정 복셀이 될 수 있고, 변은 꼭지점 간의 연결성을 표상한다. 구체적으로, 그래프 이론은 뇌 전체의 연결체를 꼭지점과 변으로 모델링하여 네트워크 전체 또는 하위 네트워크들의 주요한 위상학적인(topological) 특성을 파라미터(parameter)로 정량화 한다.³⁹⁾ 네트워크의 주요 위상학적 파라미터들은 크게 세 가지 범주로 구분되는데, 기능적 분리(functional segregation)는 네트워크가 전문화된 정보 처리를 위해 얼마나 최적화되었는지, 기능적 통합(functional integration)은 분산된 영역 간에 전문화된 정보를 얼마나 효율적으로 통합하고 처리하는지, 그리고 중심성(centrality)은 특정 영역이 네트워크 간의 의사 소통을 얼마나 촉진시키는지를 나타낸다. 주요한 위상학적 파라미터들의 개념은 Table 1에 정리되어 있다.

Table 1. Definition of topological parameters

Metric	Description	Topological property
Node degree	Degree of connectivity which measures the level of sparseness of a network	Centrality
Clustering coefficient	The extent of a local cluster of the network	Functional segregation
Characteristic path length	The extent of average connectivity of the network	Functional integration
Global efficiency	The capacity of a network to transfer information at global level	Functional integration
Local efficiency	The average efficiency of information transformation within the neighbors	Functional integration

그래프 이론에 기반한 네트워크 분석 결과, 인간의 뇌는 높은 clustering과 짧은 path length의 특징을 지닌 small-worldness 네트워크의 특성을 나타낸다.⁴⁰⁾ 이는 격자형 네트워크(regular network)와 무작위 네트워크(random network)의 중간 형태로서, 기능적 분리와 통합을 동시에 지지하는 구조로 여겨지고 있다.³⁸⁾ 특히 clustering은 신경생물학에서 중요하게 여겨지는데, 그 이유는 밀집된 cluster를 형성하는 뇌 영역 간에는 많은 양의 공유된 정보가 처리되어, 따라서 기능적으로 통일성 있는 네트워크를 구축할 수 있게 되기 때문이다.³⁸⁾

그래프 이론은 뇌 전체에 걸친 네트워크의 특성을 정량적으로 분석하는 데 있어 효과적인 틀을 제공하지만,³⁸⁾⁴⁰⁻⁴²⁾ 결과를 해석하는 데 있어 주의할 점도 있다. 그래프에 기반한 모델의 타당성은 꼭지점과 변이 네트워크의 상호작용을 얼마나 정확히 묘사하는지에 따라 결정된다. 예를 들면, 사회적 네트워크 같은 경우에는 꼭지점이 한 개인을, 변이 개인 간의 연결성을 묘사하는 것으로 비교적 간단히 정의를 내릴 수 있다. 하지만 뇌 네트워크를 구성하는 꼭지점과 변은 시공간적인 수준에 따라 다양하게 달라질 수 있고, 각 수준마다 뇌의 구조와 기능, 인간의 행동과 질병을 이해하는 데 있어 고유한 의미가 있기 때문에, 꼭지점과 변을 어떠한 수준에서 정의할지를 쉽게 결정하기 어렵다.⁴³⁻⁴⁶⁾ 예를 들어, 뇌영상을 이용한 연결체 연구에서는 공간해상도가 수 mm~cm 수준에 이르러, 시간해상도는 수 밀리초(ms)~분 수준에 달하기 때문에, 연구자는 꼭지점과 변을 어떤 수준에서 정의할지에 대해 주의를 기울일 필요가 있다. 이상적으로는 꼭지점은 그것을 구성하는 단위(뇌영상의 복셀 등)들 간에는 기능적으로 동질성을 가져야 하고, 뇌의 다른 영역에 있는 꼭지점들과는 기능적으로 다른 역할을 하는 것으로 정의되어야 한다. 뇌영상을 이용한 연결체 연구에서 꼭지점을 정의하기 위해 해부학적 또는 기능적 정보를 이용하거나, 복셀에 기반하거나, 무작위로 설정하는 등의 다양한 방법들이 사용되고 있는데 각각의 방법에 따라 장단점을 고려하여 연구 결과가 해석되어야 할 것이다.

외상후스트레스장애에 대한 기능적 연결체학 연구

PTSD를 대상으로 한 최근 연구들에 의하면 정서 처리 및 조절을 담당하는 신경 회로에 이상이 있는 것으로 보고되고 있다.¹³⁾⁴⁷⁾ 이 회로는 크게 편도체와 섬엽을 포함한 정서 발생 영역과 ACC 및 mPFC가 관장하는 정서 조절 영역으로 구분된다. 특히 편도체의 과활성화와 mPFC 및 해마에 의한 상향 조절(top-down regulation)에 있어서의 실패로 인해 발생한 공포 조건화(conditioning), 습관화(habituation), 소거(extinction)에서의 이상이 PTSD의 대표적인 특징이다.¹²⁾⁴⁷⁻⁴⁹⁾

편도체와 섬엽 사이의 연결성

Seed 기반 분석을 사용한 Rabinak 등⁵⁰⁾의 연구는 휴지기(resting-state) 동안에 편도체에 내재된 기능적 연결성을 본 첫 연구로, PTSD 환자군의 편도체와 섬엽 간에 더 강한 기능적 연결성을 발견하였다(Table 2). 또한 Sripada 등⁵¹⁾의 연구에서도 편도체와 섬엽 사이의 높은 정적 연결성이 보고되었다. 우리 몸의 생리학적 상태를 감독하고 신체의 내부 감각을 담당하는 섬엽은 외상 사건을 회상할 때⁵²⁾와 공포 표정을 볼 때⁵³⁾ 주로 활성이 높아진다. 이처럼 휴지기 동안 발견된 편도체와 섬엽 간의 증가된 기능적 연결성은 이전 연구들에서 위협 관련 자극이 주어졌을 때 두 영역 사이에 보였던 손상된 기능적 연결성의 기저 기제일 것으로 추정된다.⁵⁰⁾

편도체와 전측대상피질/내측전전두피질 사이의 연결성

조건화된 공포 반응의 소거와 유지에 관여하는 ACC/mPFC⁵⁴⁾는 편도체를 조절한다.⁵⁵⁾ Sripada 등⁵¹⁾의 연구에서는 PTSD 환자군에서 편도체와 ACC/mPFC 간의 감소된 기능적 연결성⁵¹⁾을 보고하였다. 이는 ACC/mPFC에서의 하향 조절(top-down regulation)의 감소로 인한 정서 조절의 손상⁵⁶⁾으로 해석된다. 반면, Rabinak 등⁵⁰⁾의 연구에서는 편도체와 ACC/mPFC 간의 기능적 연결성에 있어 정상대조군과의 유의한 차이를 발견하지 못했다.⁵⁰⁾ 이처럼 상반된 결과가 나오는 이유는 연구 참여자의 특성과 seed 선정에 있어서 다른 기준

Table 2. Functional connectivity studies in post-traumatic stress disorder

Study (year)	Subjects	Age/gender	Trauma type	Imaging modality	Method	Main findings
Steuwe et al. (2015) ⁷⁴⁾	16 PTSD 16 HC	33.56 (11.63)/F16 30.56 (12.61)/F16	Childhood abuse	Task-based fMRI	Seed (SC and LC)	↑SC to anterior cingulate ; ↑LC to thalamus, caudate, putamen, insula, cingulate gyrus, amygdala ↓FC in DMN ↓amygdala-frontal FC
Yan et al. (2014) ⁵⁷⁾	52 PTSD 52 CC	33.18 (7.6)/M52 33.57 (8.98)/M52	Combat	Resting-state fMRI	Seed (amygdala, precuneus)	Precuneal-amygdala FC : no group difference Amygdala-precuneus in PTSD group
Brown et al. (2014) ⁵⁸⁾	20 PTSD 22 TEC	44.1 (11)/M20 44 (8.9)/M22	Combat	Resting-state fMRI	Seed (BLA, CMA)	PTSD : ↑FC of BLA to pACC, dmPFC and dACC TEC : ↑FC of BLA to left IFG No difference in CMA ↑amygdala-insula ↓amygdala-hippocampus
Sripada et al. (2012) ⁵¹⁾	15 PTSD 14 CC	27.3 (4.5)/M15 26.6 (3.3)/M14	Combat	Resting-state fMRI	Seed (amygdala, hippocampus, ACC, insula)	↓anti-correlation : amygdala-dACC and rACC ↓FC in DMN (rACC/vmPFC)
Sripada et al. (2012) ⁷⁰⁾	15 CC 15 HC	27.3 (4.5)/M15 26.6 (3.3)/M15 26 (5.9)/M15	Combat	Resting-state fMRI	DMN (ROI : PCC, vmPFC) SN (ROI : bilateral anterior insula)	↑in SN (insula, other SN regions) and amygdala ↓cross-network connectivity : DMN-SN (insula) ; SN-DMN (hippocampus)
Yin et al. (2011) ⁵⁵⁾	54 PTSD 72 TEC	41.52 (9.81)/M15, F39 42.21 (8.32)/M22, F50	Natural disaster	Resting-state fMRI	Seed (thalamus)	↓thalamus to rmFG and IACC ↑thalamus to blIFG and IMFG, IPL, right precuneus
Rabinak et al. (2011) ⁵⁰⁾	17 PTSD 17 CC	30.12 (7.70)/M17 33.71 (9.12)/M17	Combat	Resting-state fMRI	Seed (amygdala)	PTSD > CC : amygdala-insula FC PTSD = CC : amygdala-prefrontal FC
Bluhm et al. (2009) ⁷⁾	17 PTSD 15 HC	39 (9)/F17 38 (13)/F15	Childhood abuse	Resting-state fMRI	Seed (PCC/precuneus and mPFC)	HC : ↑PCC/precuneus to DMN (mPFC, precuneus, LPC, ITC, MTC, thalamus, cerebellum) HC : ↑PCC/precuneus to right amygdala and hippocampus/PHCG PTSD : PCC/precuneus to rSFG and IVLT

PTSD : post-traumatic stress disorder, HC : healthy controls, CC : combat controls, TEC : trauma-exposed controls, M : male, F : female, fMRI : functional magnetic resonance imaging, SC : superior colliculus, LC : locus coeruleus, FC : functional connectivity, DMN : default mode network, BLA : basolateral amygdala, CMA : centromedial amygdala, ACC : anterior cingulate cortex, IFG : inferior frontal gyrus, dACC : dorsal ACC, rACC : rostral ACC, ROI : region of interest, PCC : posterior cingulate cortex, vmPFC : ventromedial prefrontal cortex, SN : salience network, rmFG : right medial frontal gyrus, IACC : left anterior cingulate cortex, blIFG : bilateral inferior frontal gyri, IMFG : left middle frontal gyri, IPL : left inferior parietal lobule, mPFC : medial prefrontal cortex, GEN : central-executive network, rIFG : right IFG, rIPL : right inferior parietal lobule, rSFG : right superior frontal gyrus, lPHCG : left parahippocampal gyrus, LPC : lateral parietal cortices, ITC : inferior temporal cortices, MTC : middle temporal cortices, PHCG : parahippocampal gyrus, IVLT : left ventrolateral thalamus

을 적용했기 때문일 것으로 추측된다.⁵⁷⁾

한편, 편도체를 기저측편도(basolateral amygdala, 이하 BLA)와 중심내측편도(centromedial amygdala, 이하 CMA)로 세분화해서 살펴본 Brown 등⁵⁸⁾의 연구에서는 정상대조군 비해 PTSD 집단에서 BLA와 pregenual ACC, 배내측전전두엽(dorsomedial prefrontal cortex), dorsal ACC 간에는 강한 연결성을, BLA와 왼쪽 하부전두이랑(inferior frontal gyrus)과는 약한 연결성을 보였다. BLA와 default mode 영역, 특히 배내측전전두엽의 강한 연결성은 외상 사건에 대한 기억과 경험에 대한 끊임없는 내적 감시와 자기-참조적인 생각을 통한 휴지기 상태에서의 불안감을 반영한다.⁵⁸⁾ Salient network(이하 SN)의 주요 영역인 dorsal ACC와의 증가된 연결성은 환경에서의 위협 관련 자극의 부재에도 불구하고 과민 반응을 하는 데 영향을 미친다.⁵⁸⁾ 반면, CMA와는 어떠한 연결성에서도 유의한 변화를 찾아볼 수 없었다.⁵⁸⁾ 즉, 이 연구에서는 편도체 내 세부 영역과 전전두엽 영역들 간의 휴지기 기능적 연결성에 따라 PTSD에서 보이는 특징적인 행동, 인지, 그리고 정서 과정이 다르게 조절되는 것을 볼 수 있다.

편도체와 해마 사이의 연결성

Sripada 등⁵¹⁾의 연구에서는 휴지기 동안 편도체와 해마 간의 감소된 정적 연결성이 발견되었다. 공포 소거 과정에서 편도체의 과활성화와 소거 회상(extinction recall)에서 해마의 저활성화(hypoactivity)는 PTSD 환자군에서 공포 관련 기억을 소거하는 데 있어 어려움을 겪는 것과 관련이 있었다.⁵⁹⁾ 특정한 과제가 주어졌을 때, 예를 들면, 부정적인 자전적 기억을 회상하게 하거나,⁶⁰⁾ 부정적인 정서 상태를 유발하는 사진⁶¹⁾을 볼 때에는 오히려 편도체와 해마에서의 활성이 증가되었다. 즉, 위협 요인이 없는 안전한 환경에서의 감소된 편도체와 해마 간의 기능적 연결성은 평소 위협과 관련 있는 단서를 맥락에 따라 구분하거나 자신이 형성한 공포 도식에 새로운 정보를 통합하여 교정하는 능력의 결함과 관련 있을 것으로 여겨지고 있다.⁵¹⁾

Default mode network 내의 연결성

가장 잘 알려진 휴지기 네트워크는 mPFC, 내측두엽(medial temporal lobe), 외측두정엽(lateral parietal lobe), 췌기앞소엽(precuneus)과 후대상피질(posterior cingulate cortex, 이하 PCC)을 포함한 default mode network(이하 DMN)⁶²⁾이다. 이 네트워크는 특히 몽상, 자전적 기억, 미래에 대한 생각과 같은 내면화된 생각 과정에 집중할 때 활성화되는데,⁶³⁾ 특히 각종 뇌질환에서 광범위하게 이상이 발견되었다.⁶⁴⁾

Bluhm 등⁷⁾의 연구에서는 PTSD 환자군에서 PCC/췌기앞

소엽과 편도체, 해마, 섬엽 사이에 감소된 연결성을 보였다. 특히 PCC는 자기-반영 및 일화적 기억과 관련 있는 것으로 알려졌는데,⁶⁵⁾ 과거에 습득한 정보를 현재의 환경적 맥락에서의 사건들과 연결해주는 역할을 할 뿐만 아니라, 다시 그 사건들이 자신과 얼마나 관련성이 있는지 평가한다. 즉, 외상 기억으로 인한 과각성과 과민 증상을 설명할 수 있을 것이다.⁷⁾

작업기억 수행의 변화와 관련 있는 주의 집중력과 기억에 있어서의 결함은 PTSD 환자군에서 나타나는 주요 특징이다.^{66/67)} Daniels 등⁸⁾의 연구에서는 DMN에 포함된 PCC와 mPFC를 seed로 설정하여 작업기억 과제가 주어졌을 때의 기능적 연결성을 보았다. 목표지향적인 과제 수행 중에는 DMN에서의 활성이 감소하는 것으로 알려졌으나,^{68/69)} PTSD 환자군에게 작업기억 과제가 주어졌을 때 DMN의 일부가 오히려 활성화되었고, DMN의 주요 seed 영역인 PCC와 mPFC는 각각 상이한 기능적 연결성 패턴을 보였다. 즉, PTSD 환자군은 작업기억 과제가 주어졌을 때, DMN의 활성화를 억제하는 데 어려움을 보였다.

Sripada 등⁷⁰⁾의 연구에서는 휴지기 동안 DMN, SN, central executive network 간의 연결성을 살펴보았다. 휴지기의 기능적 연결성을 보는 것의 장점은 과제와 독립적으로 뇌 영역 간의 활성화를 볼 수 있고 더 나아가 구조적 연결성에 대한 통찰도 제공하는 데 있다.^{71/72)} 연구 결과에 의하면 DMN 내에서의 감소된 연결성, SN 내에서의 증가된 연결성이 발견되었고, DMN과 SN 간에는 연결성이 증가된 것으로 나타났다. 이는 잠재적으로 PTSD의 과잉 경계와 과각성 증상에 기여하는 외부 자극에 대한 과도한 주의집중에 대한 뇌 기반 설명을 제공한다.⁷⁰⁾

Yan 등⁵⁷⁾의 연구에서 공포 회로의 중심 영역인 편도체와 DMN의 중심 영역인 췌기앞소엽을 seed 영역으로 설정하여 두 네트워크 간의 관계를 보았다. PTSD 환자군에서는 DMN에서의 활성화 정도가 낮았고, 편도체와 전두엽 간에 낮은 기능적 연결성을 보였다. 그 동안 PTSD에 대한 뇌영상 연구에서 공포 회로의 이상¹⁷⁾이 보고된 바는 있으나, 더 나아가 공포 회로와 뇌의 다른 네트워크 간의 연결성에 변화가 있음을 시사한다.

기타 영역에 대한 연결성

일반적으로, 타인의 시선을 직접적으로 받게 되면 빠른 피질 하 경로(fast subcortical route)가 활성화되어 더 높은 사회 인지적 과정에 관여하는 경로를 조절한다.⁷³⁾ PTSD 환자군에서는 특히 청반(locus coeruleus)과 상구(superior colliculus) 영역에서 지속적인 활동을 보였으며, 이는 내재된 경보 시스템(alarm system)으로서 기능을 하는 것으로 알려졌다. Steu-

we 등⁷⁴⁾의 연구에서는 아동 학대를 당한 PTSD 여성 환자군이 타인의 시선을 받는 동안 기능적 연결성을 보였다. 그 결과, 시선을 받았을 때 seed로 설정된 청반 및 상구 영역과 정서 처리 및 조절에 관여하는 변연계와 전두엽 영역 간의 연결성이 더 활성화 되었다. 즉, PTSD 환자군에서 피질하 경로의 지속적인 활성화는 내재된 정보 시스템을 작동시켜 상대방의 시선을 위협으로 해석하는 데 있어 더 많은 정서 조절 능력을 필요로 한다는 것을 시사한다.

Yin 등⁷⁵⁾의 연구에서는 PTSD에서 시상(thalamus)의 역할을 살펴보았다. 그 결과, PTSD 환자군에서 시상과 mPFC의 일부 영역 간에 감소된 기능적 연결성을 보였다. 이는 PTSD로 인해 지속되는 지나친 공포 반응과 기억의 소거 및 소거 유지에 영향을 주는 것으로 해석된다. 또한 PTSD 환자군에서 시상과 전두엽 및 두정엽 간에 증가된 기능적 연결성을 보였다. 전두엽은 일반적으로 언어적 기억의 입력 및 회상과 관련 있기⁷⁶⁾ 때문에 PTSD에서는 외상 사건이 회상되는 정도를 반영한다. 한편, 두정엽은 자극의 조절⁷⁷⁾과 부정적 정서처리⁵⁶⁾⁷⁸⁾에 관여하는 것으로 알려져 있어서 외상 기억, 과각성, 우울과 불안 같은 부정적 감정을 반영한다. 마지막으로 시상과 췌기얏소엽 간의 증가된 연결성은 신경적 적응(neural adaptation)을 통해 PTSD 환자군의 인지기능 저하에 대한 보상적 전략으로 보인다.⁷⁵⁾ 요약하면, 시상과 피질 간 연결성의 변화는 PTSD의 특징 증상인 지나친 공포 회상, 소거 기억의 표현과 유지의 실패, 그리고 높아진 외상 사건의 회상에 관여하는 것으로 보인다.⁷⁵⁾

결론

PTSD를 특징짓는 공포의 과잉 일반화 및 공포 소거의 실패로 인한 공포 학습에서의 이상⁷⁹⁾에는 기존 PTSD 뇌영상 연구의 주된 관심이었던 공포 회로의 구조적, 기능적 이상이 동반되는 것으로 알려져 있다.⁷⁹⁾⁸⁰⁾ 더 나아가 본 논문에서 살펴본 기능적 연결체학 연구들에서는 공포 회로의 주요 영역들 사이의 기능적 연결성에도 이상이 보고되고 있다.

PTSD 병태생리의 주된 요인으로 편도체의 과활성화⁸¹⁾ 및 mPFC의 저활성화로 인한 편도체 조절의 손상⁷⁷⁾이 비교적 일관되게 보고되고 있으나, 편도체와 전두엽 간의 기능적 연결성에 있어서는 결과가 다소 엇갈린다.⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾ 또한 편도체와 섬엽 간의 연결성에서도 연구에 따라 결과가 엇갈리는 측면이 있었다.⁵¹⁾⁵⁷⁾ 이는 각 연구에서 사용된 분석 방법의 차이에도 일부 기인하는 것으로 생각된다. 예를 들어, Sripada 등⁵¹⁾의 연구에서는 범불안장애 환자들을 대상으로 한 연구⁸²⁾에서 사용된 기준에 근거해서 편도체 seed 영역을 설정한 반면, 다

른 연구들⁵⁰⁾⁵⁸⁾에서는 해부학적 기반의 편도체 마스크(mask)를 사용했다. 한편, 편도체 전체를 seed로 설정한 연구들⁵⁰⁾⁵¹⁾에서는 편도체와 dorsal ACC(이하 dACC) 간의 기능적 연결성이 감소했거나 유의하지 않았지만, 편도체를 BLA와 CMA로 세분화해서 각각의 기능적 연결성을 살펴본 연구⁵⁸⁾에서는 BLA와 dACC 사이에 연결성이 유의하게 높았다. 따라서 연구 결과 해석과 추후 새로운 연구 설계에 있어서 이와 같은 seed 영역 설정의 차이도 유의해야 할 것으로 보인다.

PTSD 환자군에서 발견되는 DMN 내에서의 감소된 기능적 연결성에 대해서는 연구들 간에 결과가 비교적 일관되는 데,⁷⁵⁾⁷⁷⁾ 전반적으로 DMN의 주요 영역들 간의 기능적 연결성이 감소된 것으로 보인다.⁵⁷⁾ 연구에 따라 DMN을 대표하는 seed 영역으로 precuneus인 경우⁵⁷⁾도 있었고, PCC인 경우⁷⁷⁾도 있었으나, 후속 연구에서는 이들 간의 미묘한 차이도 고려되어야 할 것이다.⁵⁷⁾ 또 다른 연구에서는 작업기억 과제 중에 정상대조군에 비해 PTSD 환자군에서 더 강한 기능적 연결성이 발견되었다.⁸⁾ 이러한 DMN 내에서의 연결성의 이상은 외상 관련 기억의 처리, 내적 정서적 상태의 조절, 그리고 현실과 기억을 구분하는 능력의 문제와 관련이 있기 때문에,⁵⁷⁾ 앞으로 PTSD를 이해하는 데 있어 DMN에 대한 연구가 중요할 것으로 예측된다.

현재까지 PTSD에 대한 기능적 연결체학 연구는 단면적 연구로서, 인과적 추론을 위해 외상 경험 전후를 포함하는 종적추적연구가 필요할 것이다. 또한 대부분의 연구가 seed 영역들 사이의 연결성을 분석한 연구로서, 뇌 전체 네트워크의 특성을 파악하기 위하여 그래프 이론에 기반한 네트워크 분석 연구가 요구된다. 끝으로, 뇌영상을 이용한 연결체학의 분석 방법론이 빠르게 발전하고 있어, 기능적 연결체 연구는 PTSD의 병태생리에 대한 새로운 통찰을 제공해주고, 진단과 치료에 활용 가능한 바이오마커 개발에 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 외상후스트레스장애·기능적 뇌영상·연결체학.

Acknowledgments

이 논문은 2013년도 정부재원(교육부)으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(NRF-2013S1A3A2054667).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) **Boehnlein JK.** The process of research in posttraumatic stress disorder. *Perspect Biol Med* 1989;32:455-465.
- 2) **Norris FH, Slone LB.** The epidemiology of trauma and PTSD. In: Friedman MJ, Keane TM, Resick PA, editors. *Handbook of PTSD. Science and practice.* New York: Guilford Press;2007. p.78-98.

- 3) Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- 4) Gilboa A, Shalev AY, Laor L, Lester H, Louzoun Y, Chisin R, et al. Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004;55:263-272.
- 5) Lanius RA, Williamson PC, Bluhm RL, Densmore M, Boksman K, Neufeld RW, et al. Functional connectivity of dissociative responses in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Biol Psychiatry* 2005;57:873-884.
- 6) Simmons AN, Paulus MP, Thorp SR, Matthews SC, Norman SB, Stein MB. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol Psychiatry* 2008;64:681-690.
- 7) Bluhm RL, Williamson PC, Osuch EA, Frewen PA, Stevens TK, Boksman K, et al. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *J Psychiatry Neurosci* 2009;187-194.
- 8) Daniels JK, McFarlane AC, Bluhm RL, Moores KA, Clark CR, Shaw ME, et al. Switching between executive and default mode networks in posttraumatic stress disorder: alterations in functional connectivity. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:258-266.
- 9) Rauch SL, Shin LM. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 1997;821:83-98.
- 10) Pitman RK, Shin LM, Rauch SL. Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 17:47-54.
- 11) Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res* 2006;40:1-21.
- 12) Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biol Psychiatry* 2006;60:376-382.
- 13) Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. *Prog Brain Res* 2008;167:151-169.
- 14) Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:169-191.
- 15) Shin LM. The amygdala in post-traumatic stress disorder. In: Shiromani P, Keane T, LeDoux JE, editors. *Post-Traumatic Stress Disorder: Basic Science and Clinical Practice*. New York: Springer Science & Business Media;2009. p.319-334.
- 16) Anderson AK, Phelps EA. Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001;411:305-309.
- 17) Shin LM, Handwerker K. Is posttraumatic stress disorder a stress-induced fear circuitry disorder? *J Trauma Stress* 2009;22:409-415.
- 18) Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106:274-285.
- 19) Wilker S, Kolassa IT. The formation of a neural fear network in posttraumatic stress disorder: insights from molecular genetics. *Clin Psychol Sci* 2013;1:452-469.
- 20) Sadeh N, Spielberg JM, Warren SL, Miller GA, Heller W. Aberrant Neural Connectivity during Emotional Processing Associated with Posttraumatic Stress. *Clin Psychol Sci* 2014;2:748-755.
- 21) Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005;1:e42.
- 22) Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:4734-4739.
- 23) Aertsen AM, Gerstein GL, Habib MK, Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity”. *J Neurophysiol* 1989;61:900-917.
- 24) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993;13:5-14.
- 25) Lowe MJ, Dzemidzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *Neuroimage* 2000;12:582-587.
- 26) Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007;56:924-935.
- 27) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-541.
- 28) Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Wendt GJ, Turski PA, Moritz CH, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1636-1644.
- 29) Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp* 2005;26:15-29.
- 30) Larson-Prior LJ, Zempel JM, Nolan TS, Prior FW, Snyder AZ, Raichle ME. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4489-4494.
- 31) Song M, Zhou Y, Li J, Liu Y, Tian L, Yu C, et al. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage* 2008;41:1168-1176.
- 32) Biswal BB, Van Kyles J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed* 1997;10:165-170.
- 33) Jiang T, He Y, Zang Y, Weng X. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum Brain Mapp* 2004;22:63-71.
- 34) Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1001-1013.
- 35) Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14:140-151.
- 36) van de Ven VG, Formisano E, Prvulovic D, Roeder CH, Linden DE. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum Brain Mapp* 2004;22:165-178.
- 37) Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:13848-13853.
- 38) Sporns O. *Networks of the Brain*. Cambridge: MIT Press;2010.
- 39) Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage* 2010;52:1059-1069.
- 40) Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-198.
- 41) Sporns O. *Discovering the Human Connectome*. Cambridge: MIT Press;2012.
- 42) Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys* 2007;1:3.
- 43) Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, Duke T, Bullmore E. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:19518-19523.
- 44) Breakspear M, Stam CJ. Dynamics of a neural system with a multi-scale architecture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:1051-1074.
- 45) Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;304:1926-1929.
- 46) Meunier D, Lambiotte R, Fornito A, Ersche KD, Bullmore ET. Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Front Neu-*

- roinform 2009;3:37.
- 47) **Shin LM, Rauch SL, Pitman RK.** Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1071:67-79.
 - 48) **Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL.** The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging--validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp* 1998;6:270-282.
 - 49) **Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Wedig MM, McMullin K, Martis B, et al.** A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:273-281.
 - 50) **Rabinak CA, Angstadt M, Welsh RC, Kenndy AE, Lyubkin M, Martis B, et al.** Altered amygdala resting-state functional connectivity in post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry* 2011;2:62.
 - 51) **Sripada RK, King AP, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, Welsh RC, et al.** Altered resting-state amygdala functional connectivity in men with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2012;37: 241-249.
 - 52) **Britton JC, Phan KL, Taylor SF, Welsh RC, Berridge KC, Liberzon I.** Neural correlates of social and nonsocial emotions: an fMRI study. *Neuroimage* 2006;31:397-409.
 - 53) **Fonzo GA, Simmons AN, Thorp SR, Norman SB, Paulus MP, Stein MB.** Exaggerated and disconnected insular-amygdalar blood oxygenation level-dependent response to threat-related emotional faces in women with intimate-partner violence posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:433-441.
 - 54) **Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE.** Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 1993;163:109-113.
 - 55) **Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE.** Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004;43: 897-905.
 - 56) **Etkin A, Wager TD.** Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007;164:1476-1488.
 - 57) **Yan X, Lazar M, Shalev AY, Neylan TC, Wolkowitz OM, Brown AD, et al.** WITHDRAWN: Precuneal and amygdala spontaneous activity and functional connectivity in war-zone-related PTSD. *Psychiatry Res* 2014 Dec 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.12.001>.
 - 58) **Brown VM, LaBar KS, Haswell CC, Gold AL, Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, McCarthy G, et al.** Altered resting-state functional connectivity of basolateral and centromedial amygdala complexes in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014;39: 351-359.
 - 59) **Milad MR, Pitman RK, Ellis CB, Gold AL, Shin LM, Lasko NB, et al.** Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:1075-1082.
 - 60) **St Jacques PL, Botzung A, Miles A, Rubin DC.** Functional neuroimaging of emotionally intense autobiographical memories in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* 2011;45:630-637.
 - 61) **Brohawn KH, Offringa R, Pfaff DL, Hughes KC, Shin LM.** The neural correlates of emotional memory in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2010;68:1023-1030.
 - 62) **Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL.** A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682.
 - 63) **Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL.** The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
 - 64) **Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ.** Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009;33:279-296.
 - 65) **Nielsen FA, Balslev D, Hansen LK.** Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components. *Neuroimage* 2005;27:520-532.
 - 66) **Moore SA.** Cognitive abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:19-24.
 - 67) **Jelinek L, Moritz S, Randjbar S, Sommerfeldt D, Püschel K, Seifert D.** Does the evocation of traumatic memories confound subsequent working memory performance in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *Depress Anxiety* 2008;25:175-179.
 - 68) **McKiernan KA, Kaufman JN, Kucera-Thompson J, Binder JR.** A parametric manipulation of factors affecting task-induced deactivation in functional neuroimaging. *J Cogn Neurosci* 2003;15:394-408.
 - 69) **Fransson P.** How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia* 2006;44:2836-2845.
 - 70) **Sripada RK, King AP, Welsh RC, Garfinkel SN, Wang X, Sripada CS, et al.** Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. *Psychosom Med* 2012;74:904-911.
 - 71) **Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF.** Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 2009;19:72-78.
 - 72) **van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, Hulshoff Pol HE.** Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3127-3141.
 - 73) **Senju A, Johnson MH.** The eye contact effect: mechanisms and development. *Trends Cogn Sci* 2009;13:127-134.
 - 74) **Steuwe C, Daniels JK, Frewen PA, Densmore M, Theberge J, Lanius RA.** Effect of direct eye contact in women with PTSD related to interpersonal trauma: psychophysiological interaction analysis of connectivity of an innate alarm system. *Psychiatry Res* 2015;232:162-167.
 - 75) **Yin Y, Jin C, Hu X, Duan L, Li Z, Song M, et al.** Altered resting-state functional connectivity of thalamus in earthquake-induced post-traumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res* 2011;1411:98-107.
 - 76) **Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S.** Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:2016-2020.
 - 77) **Heilman KM.** The neurobiology of emotional experience. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:439-448.
 - 78) **Nardo D, Högberg G, Looi JC, Larsson S, Hällström T, Pagani M.** Gray matter density in limbic and paralimbic cortices is associated with trauma load and EMDR outcome in PTSD patients. *J Psychiatr Res* 2010;44:477-485.
 - 79) **Parsons RG, Ressler KJ.** Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci* 2013;16:146-153.
 - 80) **Yehuda R, LeDoux J.** Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD. *Neuron* 2007;56:19-32.
 - 81) **Koenigs M, Grafman J.** Posttraumatic stress disorder: the role of medial prefrontal cortex and amygdala. *Neuroscientist* 2009;15: 540-548.
 - 82) **Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD.** Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1361-1372.