

고려 홍삼이 대뇌 백질 미세구조 및 인지기능에 미치는 효과 : 침입 오류를 중심으로

가톨릭대학교 인천성모병원 영상의학과,¹ 이화여자대학교 뇌융합과학연구원,² 서울대학교 자연과학대학 뇌과학협동과정,³ 이화여자대학교 뇌인지과학과,⁴ 이화여자대학교 의과대학 의학전문대학원 영상의학과학교실⁵

정현석^{1*} · 김영훈^{2*} · 이선호^{2,3} · 염아림² · 강일향^{2,4} · 김지은^{2,4}
이정현² · 반순현^{2,4} · 임수미^{2,5**} · 이선희^{2**}

Effects of Korean Red Ginseng on White Matter Microstructure and Cognitive Functions : A Focus on Intrusion Errors

Hyeonseok S. Jeong, PhD,^{1*} Young Hoon Kim,^{2*} Sunho Lee, MS,^{2,3} Arim Yeom,²
Ilhyang Kang, BS,^{2,4} Jieun E. Kim, MD,^{2,4} Junghyun H. Lee, MD,²
Soonhyun Ban, MS,^{2,4} Soo Mee Lim, MD,^{2,5**} Sun Hea Lee, MD^{2**}

¹Department of Radiology, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

²Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, Seoul, Korea

³Interdisciplinary Program in Neuroscience, Seoul National University College of Natural Sciences, Seoul, Korea

⁴Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

⁵Department of Radiology and Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Objectives Although ginseng has been reported to protect neuronal cells and improve various cognitive functions, relationship between ginseng supplementation and response inhibition, one of the important cognitive domains has not been explored. In addition, effects of ginseng on *in vivo* human brain have not been investigated using the diffusion tensor imaging (DTI). The purpose of the current study is to investigate changes in intrusion errors and white matter microstructure after Korean Red Ginseng supplementation using standardized neuropsychological tests and DTI.

Methods Fifty-one healthy participants were randomly allocated to the Korean Red Ginseng (n = 26) or placebo (n = 25) groups for 8 weeks. The California Verbal Learning Test was used to assess the number of intrusion errors. Intelligence quotient (IQ) was measured with the Korean Wechsler Adult Intelligence Scale. Depressive and anxiety symptoms were evaluated using Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, and Hopkins Symptom Checklist-25. The fractional anisotropy (FA) was measured from the brain DTI data.

Results After the 8-week intervention, Korean Red Ginseng supplementation significantly reduced intrusion errors after adjusting age, sex, IQ, and baseline score of the intrusion errors (p for interaction = 0.005). Change in FA values in the left anterior corona radiata was greater in the Korean Red Ginseng group compared to the placebo group (t = 4.29, p = 0.04).

Conclusions Korean Red Ginseng supplementation may be efficacious for improving response inhibition and white matter microstructure integrity in the prefrontal cortex.

Key Words Korean Red Ginseng · Response inhibition · Intrusion error · Diffusion tensor imaging · White matter.

Received: January 19, 2015 / Revised: February 25, 2015 / Accepted: May 6, 2015

Address for correspondence: Sun Hea Lee, MD

Ewha Brain Institute, Ewha Woman University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-3277-6550, Fax: +82-2-3277-6562, E-mail: 711LSH@gmail.com

Address for correspondence: Soo Mee Lim, MD

Department of Radiology and Medical Research Institute, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea

Tel: +82-2-2650-5380, Fax: +82-2-2650-5301, E-mail: soomee@ewha.ac.kr

*These authors contributed equally to this work.

**Co-corresponding authors.

서 론

인삼은 수천 년 전부터 인지기능을 향상시키는 식품으로 알려져 왔다.¹⁾ 이에 따라 인삼의 효능을 과학적으로 입증하기 위하여 많은 연구가 수행되어 왔는데, 동물 연구를 통해서 인삼이 뇌세포의 손상을 방지하고, 손상된 뇌세포를 회복시키며, 인지기능을 향상시키는 것으로 비교적 일관되게 보고되어 왔다.²⁾ 또한 이와 같은 효능은 대뇌 피질이나 해마와 같이 인지기능을 관장하는 뇌 영역의 구조적, 기능적 변화와 관련되어 있음이 잘 알려져 있다.^{2,3)} 인간을 대상으로 한 연구에서는 인삼이 실행 기능,⁴⁾ 집중력,⁵⁾ 연산 능력,⁶⁾ 기억력^{7,8)} 등 다양한 영역의 인지기능을 증진시키는 것으로 보고되었다. 특히 알츠하이머병 환자군에서도 인삼 복용이 인지기능을 유의미하게 향상시키는 것으로 알려져 있다.^{9,10)}

그러나 인삼의 인지기능 향상 효과에 대해 인간을 대상으로 한 연구는 여전히 부족하며, 기존 연구들도 대부분 생체 내 생물학적 지표를 측정하기보다는 참여자의 주관적인 평가에 따른 임상적 효과를 보고한 연구가 주를 이루었다.⁴⁻⁸⁾ 또한 여러 연구를 종합하였을 때, 전반적으로 인지기능을 향상시킨다는 점을 시사하기는 하나,⁴⁻¹⁰⁾ 인지기능의 여러 하위 영역들에 대한 세부적인 결과는 엇갈리는 측면이 있다.⁴⁻⁸⁾ 이는 신뢰성이 높은 무작위 이중맹검 위약대조 디자인을 적용하고, 검증된 인지기능 평가 도구를 사용한 연구의 수가 매우 부족하기 때문이다. 더욱이 인지기능의 변화에는 뇌의 구조적, 기능적 변화가 동반될 가능성이 높음에도 불구하고 인간 대상의 인삼 연구에서 뇌영상이 활용된 바는 전무하다. 따라서 인삼의 인지기능 향상 효과를 더욱 확실하게 입증하기 위해서는 건강한 정상인을 대상으로, 검증된 도구를 사용하여 인지기능을 평가하고, 뇌영상을 이용하여 관련된 뇌의 변화를 분석하는 것이 필요하다.

인삼의 효능이 탐구되지 않은 인지기능의 하위 영역 중 하나인 반응 억제(response inhibition)는 목표를 달성하는 데 방해가 되는 부적절하거나 불필요한 행동을 억제하는 능력을 일컫는다.¹¹⁾ 이는 법규를 준수하고 충동적 행동을 삼가는 등 일상적 활동을 수행하는 데 있어서 중요하게 여겨지는 기능이다.¹¹⁾ 반응 억제는 여러 다른 인지기능과도 밀접하게 연관되어 있는데, 혼란을 주는 자극을 걸러내고 작업 수행에 집중하는 데에 필요한 주의 조절에 필수적이다.¹¹⁾ 또한 작업 기억의 효율에도 영향을 미치는데,¹²⁾ 반응 억제의 효율이 떨어지는 경우 작업 기억에서 불필요한 정보를 배제하는 데에 어려움을 겪을 수 있다.¹³⁾ 그리고 적절한 반응을 선택하는 것에는 항상 부적절한 반응을 억제하는 것이 동반되기 때문에, 우리의 모든 행동 선택에 반응 억제가 동반된다고 할 수 있

다.¹⁴⁾ 이와 같이 반응 억제는 성공적인 인지기능과 행동 조절에 영향을 미치는 중요한 요인이라고 할 수 있다.

반응 억제가 손상되는 대표적인 질환으로 주의력결핍 과잉행동장애(attention deficit/hyperactivity disorder, 이하 ADHD)가 있다.¹⁵⁾ 이 질환에서 사용되는 약물 중 하나인 methylphenidate는 세포 외 dopamine과 norepinephrine의 농도를 증가시키는데,¹⁶⁾ ADHD 환자를 대상으로 한 임상시험에서 반응 억제의 손상을 유의하게 감소시키는 것으로 보고되었다.¹⁷⁾ 또한 선택적 norepinephrine 재흡수 억제제이자, 또 다른 ADHD 치료 약물인 atomoxetine은 건강한 정상인을 대상으로 한 뇌영상 연구에서 전전두엽(prefrontal cortex)에 작용하여 반응 억제를 향상시키는 것으로 알려졌다.¹⁸⁾ 이와 같이 반응 억제는 norepinephrine계와 밀접하게 연관되어 있는데, 홍삼에 함유된 사포닌 성분도 중추신경계에서 norepinephrine계의 활동을 강화하는 것으로 나타났다.¹⁹⁾ 또한 ADHD 환자에 대한 예비 연구에서, 인삼 복용이 주의력 결핍과 과잉행동 등의 증상을 호전시킨 바 있다.²⁰⁾ 이와 같은 선행 연구들의 증거를 바탕으로, 본 연구는 고려 홍삼의 잠재적 효능 중 건강한 정상군의 반응 억제 능력에 미치는 영향에 초점을 맞추었다.

많은 뇌영상 연구에서 전전두엽이 자기 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다.²¹⁾ 자기 조절의 한 측면인 반응 억제에 대한 연구들에서는 일관되게 하부전측이랑(inferior frontal gyrus), 전측섬엽(anterior insula), 전보조운동영역(pre-supplementary motor area), 피질하 회로들이 관련되어 있는 것으로 알려졌다.¹²⁾ 전전두엽 내에서는 배외측전전두엽(dorsolateral prefrontal cortex), 중간전두이랑(middle frontal gyrus), 상측전두이랑(superior frontal gyrus) 등이 반응 억제에 연관된 것으로 나타났다.²²⁾ 그 밖에 전측대상피질(anterior cingulate cortex)의 연관성도 보고되었다.²³⁾ 이와 같이 반응 억제와 관련된 회백질 영역에 대한 보고는 많았지만, 백질에 대한 연구는 상대적으로 부족했다. 한 연구에서는 기저핵(basal ganglia)을 전전두엽과 연결하는 백질의 연결성이 반응 억제와 관련된 것으로 보고된 바 있다.²⁴⁾ 백질은 서로 떨어진 뇌 영역의 정보를 통합하는 연결 통로의 역할을 하기 때문에, 신경학적 장애가 없는 건강한 정상인에서도 백질의 미세구조적 특성이 여러 영역의 인지기능과 밀접하게 연관되어 있는 것으로 보고되고 있다.²⁵⁾ 따라서 본 연구는 고려 홍삼이 반응 억제에 미치는 영향과 관련하여 전전두엽 백질의 변화 가능성에 주목하였다.

본 연구는 건강한 정상인에서 고려 홍삼이 반응 억제에 어떠한 영향을 미치는지, 그리고 관련된 뇌 기반은 무엇인지 규명하고자, 표준화된 신경심리검사 도구인 캘리포니아 언어기

억 검사(California Verbal Learning Test, 이하 CVLT)와 확산텐서영상(diffusion tensor imaging, 이하 DTI)을 이용하여, 8주간 무작위 이중맹검 위약대조 시험을 실시하였다. 본 연구에서 가설은 8주간의 고려 홍삼 복용 후, 위약군에 비하여 고려 홍삼을 복용한 군에서 CVLT 검사 시행 중 반응 억제 능력을 반영하는 침입 오류(intrusion error)가 유의하게 줄어들 것이라고 설정하였다. 또한 DTI 분석에서는 전전두엽 영역에서 백질의 미세구조적 무결성을 나타내는 fractional anisotropy(이하 FA) 값의 증가량이 고려 홍삼군에서 유의하게 클 것으로 가정하였다.

방 법

연구 대상

본 연구는 만 18~65세의 건강한 남녀를 대상으로 하였으며 제외 기준은 다음과 같다. 1) 병력청취, 신체검진, 또는 임상검사에서 주요한 내과적 질환이 확인된 경우, 2) 현재 또는 과거에 Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th edition으로 확인되는 1축 정신질환이 진단된 경우, 3) Personality Disorder Questionnaire-IV로 확인되는 반사회성 인격장애로 사회적 기능이 저하된 경우, 4) 최근 2개월 사이 정신과 약물을 복용한 경우, 5) 의식소실 또는 경련을 동반한 두부 외상의 병력, 6) 지능지수 80 이하, 7) 자기공명영상촬영에 적합하지 않은 경우. 본 연구는 임상시험심의위원회의 승인을 받았으며, 모든 참여자는 서면 동의 후 연구에 참여하였다.

연구 방법

등록된 참여자는 고려 홍삼군과 위약군으로 무작위 배정되었다. 고려 홍삼군은 8주 동안 매일 고려 홍삼 분말 0.5 g을 2캡셀 복용하였으며, 위약군은 위약 0.5 g을 2캡셀 매일 복용하였다. 매 방문 시 자가 보고에 의해 고려 홍삼 또는 위약 투약의 순응도가 평가되었으며, 순응도가 80% 미만인 경우 연구에 탈락한 것으로 간주되었다.

임상적 평가

기저선, 투약 후 1주, 4주, 8주에 임상적 평가가 실시되었다. 우울과 불안 증상을 평가하기 위하여 해밀턴 우울평가척도(Hamilton Depression Rating Scale, 이하 HDRS),²⁶⁾ 해밀턴 불안평가척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, 이하 HARS),²⁷⁾ 홉킨스 증상 체크리스트-25(Hopkins Symptom Checklist-25, 이하 HSCL)²⁸⁾가 사용되었다.

인지기능 평가

CVLT는 세계적으로 유용성이 확립된 신경심리검사 중 하나로서 언어기억 능력을 포괄적으로 측정한다.²⁹⁾ 검사 방법은 먼저 네 종류의 의미 범주로부터 각각 네 단어씩 선정한 16개의 단어로 구성된 단어목록(A목록)에 대한 즉각 자유회상 능력을 5차에 걸쳐 반복 측정한다. 곧이어 16개의 단어로 구성된 간섭목록(B목록)을 제시하고 이에 대한 즉각 자유회상 검사를 실시한 후, 곧바로 A목록에 대한 단기지연 자유회상 검사 및 단기지연 단서회상 검사를 실시한다. 이후 비언어 과제인 한국어판 웨슬러 성인지능검사에 포함된 동작성 검사(토막짜기, 차레 맞추기)와 grooved pegboard 검사를 20분간 실시하고 마지막으로 A목록에 대한 장기지연 자유회상, 장기지연 단서회상, 재인검사를 실시한다. 본 연구에서는 반응 억제 능력의 평가를 위해 목록에 없는 단어를 말하는 침입 오류 점수를 이용하였다.²⁹⁾ 침입 오류 점수는 반응 억제의 정도를 재는 주요한 도구로 사용되어 왔으며,³⁰⁾³¹⁾ 연습효과(practice effect)가 적은 것으로 알려져 비교적 연구 기간이 짧은 임상시험에 적합한 것으로 알려져 있다.²⁹⁾³²⁾ 지능지수는 한국어판 웨슬러 성인지능검사를 이용하여 평가하였다.³³⁾ 인지기능 평가는 기저선과 투약 후 8주에 총 2회 실시되었다. CVLT 검사에서의 총 침입 오류는 A목록에 대한 즉각 자유회상, B목록에 대한 즉각 자유회상, A목록에 대한 단기지연 자유회상, A목록에 대한 장기지연 자유회상 검사에서 침입 오류의 총합으로 평가하였다.

자기공명영상

뇌 자기공명영상 데이터 획득에는 3.0 Tesla Philips Achieva MR scanner(Philips Medical System, Best, The Netherlands)가 사용되었다. 뇌의 구조적인 이상 유무를 확인하기 위하여 T2-강조 영상(TE = 118 ms, TR = 3500 ms, matrix = 256 × 192, FOV = 22, voxel size = 0.92 × 0.92 × 2.50 mm³)과 양성자밀도-강조 영상(TE = 145 ms, TR = 9900 ms, TI = 2250 ms, matrix = 256 × 192, FOV = 22, voxel size = 0.92 × 0.92 × 2.50 mm³)을 획득하였다. 또한 T1-강조 영상도 획득하였다(TR = 7.4 ms, TE = 3.4 ms, voxel size = 0.86 × 0.86 × 1.0 mm³, number of slices = 180, FA = 8°, FOV = 22 cm, NEX = 1). DTI는 32개의 다른 방향(b value = 1000 s/mm²)에 대하여 획득하였고, 1개의 확산 강조가 없는 영상(b value = 0 s/mm²)을 획득하였다(TR = 9370 ms, TE = 67 ms, slice thickness = 1.8 mm, voxel size = 1.56 × 1.56 × 1.80 mm³, number of slices = 78, FA = 90°, FOV = 20 cm, NEX = 2). 자기공명영상 검사는 기저선과 투약 후 8주에 총 2회 실시되었다.

DTI 영상은 FMRIB Software Library(FSL v5.0.2.1, Oxford, UK)를 이용하여 분석하였다. FSL diffusion tool(이하 FDT)을 이용하여 DTI 영상의 eddy current 보정 및 머리 움직임을 보정하고, $b = 0$ 영상에 대해 brain extraction tool(BET)을 이용하여 뇌가 아닌 조직을 제거하였다. 이후 FDT에 포함된 DTIFIT 도구를 이용하여 확산텐서 및 FA map을 계산하였다. 획득한 FA map을 이용하여 종적 분석에 맞게 수정된 tract-based spatial statistics(이하 TBSS) 분석을 시행하였다.³⁴⁾ 각 참여자별 base FA 템플릿 영상 계산을 위해, 기저선과 8주차의 FA 이미지에 대해 뇌가 아닌 조직이 제거된 $b = 0$ 영상에 halfway-register를 수행하였다. 각 참여자별 base FA 템플릿 영상을 $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ mm Montreal Neurological Institute(이하 MNI) 표준 공간에 nonlinear registration하고, 이 중 가장 대표적인 타겟 영상을 자동적으로 찾았다. 이후 mean FA 영상을 생성하여 백질 신경로의 중심에 골격화하고, mean FA 골격 영상을 FA > 0.2로 thresholding하고, 모든 FA 영상을 타겟 영상에 nonlinear registration 한 후 sigma = 2로 Gaussian kernel을 적용하여 smoothing 하였다. Smoothing 된 영상을 mean FA 골격에 투사하였다.

통계 분석

인구학적 변인 및 임상적 변인 중 연속변인은 independent t-test로 비교 분석하였고, 범주변인은 Fisher's exact test($n \times k$)를 이용하여 비교 분석하였다.

이후 총 침입 오류의 수를 종속변인으로 하고, 기저선에서의 총 침입 오류의 수, 나이, 성별, 지능지수를 독립변인으로 하는 linear mixed model을 구성하여 총 침입 오류의 수에서 종속변인들이 갖는 효과를 보정하였다. 보정된 총 침입 오류의 수를 본 연구 참여자의 평균치를 기준으로 표준화하여 z 점수로 변환하였다.

각 군에서 기저선과 투약 후 8주 사이의 z 점수 변화가 유의한지 검증하기 위하여, z 점수를 종속변인으로 하고, 방문 시점, 기저선에서의 z 점수, 나이, 성별, 지능지수를 독립변인으로 하는 linear mixed model을 이용하였다. 또한 기저선과 투약 후 8주 사이의 각 군별 z 점수 변화의 상호작용 효과를 분석하기 위하여, z 점수를 종속변인으로 하고, 무작위 배정 정보, 방문 시점, 무작위 배정 정보와 방문 시점의 상호작용항, 기저선에서의 z 점수, 나이, 성별, 지능지수를 독립변인으로 하는 linear mixed model을 이용하였다.

참여자의 수가 비교적 적었기 때문에, z 점수 변화의 군 간 차이를 탐지하는 데에 있어 통계적 검정력을 확인하기 위하여 사후 검정력 분석을 실시하였다. 또한 동일한 효과 크기를 0.80의 검정력으로 탐지하기 위해 필요한 참여자의 수를 구

하였다.

두 시점 사이의 FA 값의 변화를 반영하는 FA difference map은 각 참여자 별로 8주차 FA와 기저선 FA의 차이를 계산하여 생성하였다. 이후 두 군 사이의 difference map에 차이가 있는지 비교하였다. 이 때 multiple comparison correction은 FSL에서 제공하는 Randomise 프로그램을 이용하여 수행하였다(cluster-forming threshold $t = 1.5$, cluster-wise significance level $p < 0.05$, 5000 permutations).

통계적 유의도의 결정은 alpha level 0.05 및 양측검정으로 정의하였으며, STATA version 12.1(StataCorp., College Station, TX, USA)이 분석에 사용되었다.

결 과

인구학적 및 임상적 특성

총 51명의 참여자가 고려 홍삼군 26명, 위약군 25명으로 무

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study participants

Characteristics	Group		p*
	Korean Red Ginseng (n = 26)	Placebo (n = 25)	
Age (year)	38.0 ± 15.1	40.1 ± 13.9	0.60
Sex (male)	7 (26.9%)	5 (20.0%)	0.74
Intelligence quotient	115.4 ± 12.8	115.6 ± 13.8	0.95
HSCL depression			
Baseline	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.4	0.25
Week 1	1.3 ± 0.4 [†]	1.2 ± 0.3 [†]	0.07
Week 4	1.3 ± 0.3 [‡]	1.2 ± 0.2 [§]	0.13
Week 8	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.2 [§]	0.41
HSCL anxiety			
Baseline	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	0.27
Week 1	1.3 ± 0.4 [†]	1.1 ± 0.2 [†]	0.12
Week 4	1.3 ± 0.3 [‡]	1.2 ± 0.2 [§]	0.25
Week 8	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2 [§]	0.67
HDRS			
Baseline	2.9 ± 2.2	1.8 ± 1.9	0.06
Week 1	1.8 ± 2.0 [†]	1.2 ± 1.1 [†]	0.26
Week 4	2.5 ± 2.2 [†]	1.4 ± 1.6 [§]	0.07
Week 8	2.3 ± 1.9	1.5 ± 1.4 [§]	0.14
HARS			
Baseline	2.4 ± 1.7	2.2 ± 1.9	0.72
Week 1	2.0 ± 1.9 [†]	1.3 ± 1.2 [†]	0.18
Week 4	2.1 ± 1.7 [†]	1.7 ± 1.9 [§]	0.45
Week 8	2.4 ± 1.6	1.1 ± 0.9 [§]	0.01

* : Student t-test was used for the comparison of continuous variables and Fisher's exact test for the comparison of categorical variables, † : n = 24, ‡ : n = 23, § : n = 21, || : n = 20. HDRS : Hamilton Depression Rating Scale, HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale, HSCL : Hopkins Symptom Checklist-25

작위 배정되었으며, 인구학적 및 임상적 특성은 Table 1에 제시되었다. 나이는 고려 홍삼군이 38.0 ± 15.1세, 위약군이 40.1 ± 13.9세로 두 군 간 유의미한 차이는 없었다(p = 0.60). 성별은 고려 홍삼군이 남성 7명, 여성 19명이었고, 위약군은 남성 5명, 여성 20명으로서 유의한 차이가 없었다(p = 0.74). 지능지수는 고려 홍삼군이 115.4 ± 12.8이었고, 위약군이 115.6 ± 13.8로 나타나 유의한 차이가 없었다(p = 0.95). 기저선에서 HSCL로 측정된 우울 정도는 고려 홍삼군에서 1.4 ± 0.4점, 위약군에서 1.3 ± 0.4점이었고(p = 0.25), 불안 정도는 고려 홍삼군에서 1.3 ± 0.3점, 위약군에서 1.2 ± 0.3점으로(p = 0.27), 두 군 간 유의미한 차이는 없었으며, 두 군 모두에서 평균 점수는 절단점으로 간주되는 1.75점보다 낮아 임상적으로 의미있는 우울과 불안 증상은 없는 것으로 나타났다. 기저선에서 HDRS로 측정된 우울 정도는 고려 홍삼군에서 2.9 ± 2.2점으로 위약군의 1.8 ± 1.9점에 비하여 유의미한 차이가 없었고(p = 0.06), 두 군 모두 절단점인 7점에 못 미쳐 임상적으로 의미있는 우울 증상은 없는 것으로 나타났다. 기저선에서 HARS로 측정된 불안 정도는 고려 홍삼군에서 2.4 ± 1.7점이고, 위약군에서 2.2 ± 1.9점으로 유의미한 차이가 없었으며(p = 0.72), 두 군 모두 절단점인 17점에 못 미쳐 의미있는 불안 증상 역시 없는 것으로 나타났다. 다만, 8주차에서 고려 홍삼군의 HARS 점수가 유의하게 높았으나(p = 0.01), 평균 점수가 2.4 ± 1.6점으로서 절단점 17점을 고려하였을 때 임상적으로 의미있는 불안 증상은 아닌 것으로 판단된다.

침입 오류의 변화

기저선과 투약 후 8주 사이에 CVLT의 재인 검사에서 침입 오류 점수를 z 점수로 변환하여 분석하였을 때, 위약군에 비해 고려 홍삼군에서 침입 오류가 유의하게 감소하였다(Fig. 1). 고려 홍삼군은 z 점수가 기저선에서 0.13에서 8주차에 -0.38로 변화하였고(p = 0.048), 위약군은 z 점수가 기저선에서 -0.20에서 0.43으로 변화하였다(p = 0.048). 사후 검정력 분석 결과 효과크기 Cohen's d가 0.66일 때, 유의수준 0.05에서 검정력은 0.66이었다. 또한 0.80의 통계적 검정력을 달성하기 위하여 필요한 각 군의 참여자 수는 36명이었다. 기저선과 투약 후 8주 사이에서 각 군별 z 점수 변화의 상호작용 효과를 분석한 결과, 무작위 배정 정보와 방문 시점의 상호작용항의 p 값은 0.005로 나타났다.

고려 홍삼군과 위약군의 침입 오류 정도 변화에서 무작위 배정 정보와 방문 시점의 상호작용항에 대하여 민감도 분석을 실시한 결과는 Table 2와 같다. 교육 연한, 기저선 CVLT 검사에서 정반응의 점수, 기저선에서 HSCL로 측정된 우울 및 불안 정도, 기저선에서 HDRS로 측정된 우울 정도, 기저

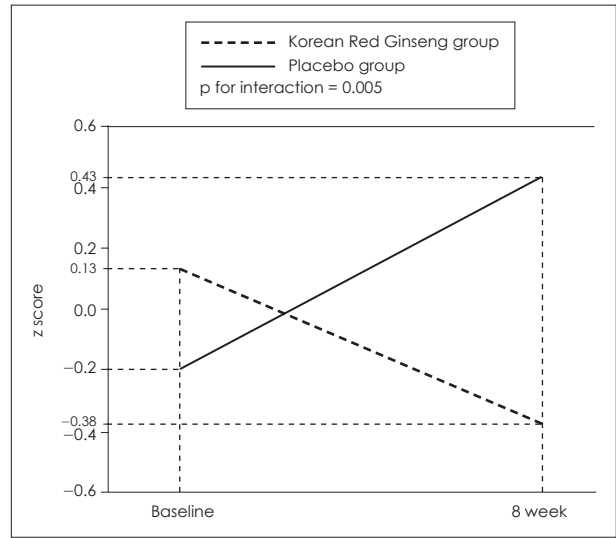


Fig. 1. Changes in intrusion errors over a 8-week study period. Age, sex, intelligence quotient and intrusion error scores at the baseline assessment were covaried out.

Table 2. Results from sensitivity analyses

Additional covariates	Group by time interaction term	
	t	p
Fixed covariate		
Years of education	-2.81	0.005
Varying covariates		
Baseline CVLT correct response	-2.92	0.004
Baseline HSCL depression score	-2.90	0.004
Baseline HSCL anxiety score	-2.83	0.005
Baseline HDRS score	-2.92	0.003
Baseline HARS score	-2.55	0.01

CVLT : California Verbal Learning Test, HSCL : Hopkins Symptom Checklist-25, HDRS : Hamilton Depression Rating Scale, HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale

선에서 HARS로 측정된 불안 정도를 공변량으로 포함하여도 각 경우에 대하여 무작위 배정 정보와 방문 시점의 상호작용항이 유의하였다.

뇌영상 결과

T2-강조 영상과 양성자밀도-강조 영상에 대하여 영상의학과 전문의의 판독을 거친 결과 뇌에 구조적 이상이 발견되어 제외된 참여자는 없었다. DTI 영상을 이용한 TBSS 분석에서는 위약군에 비하여 고려 홍삼군의 왼쪽 anterior corona radiata 영역에서 FA 값의 증가량이 유의하게 컸다(peak MNI coordinates : -24, 31, 10 ; cluster size = 946, t = 4.29, p = 0.04)(Fig. 2).

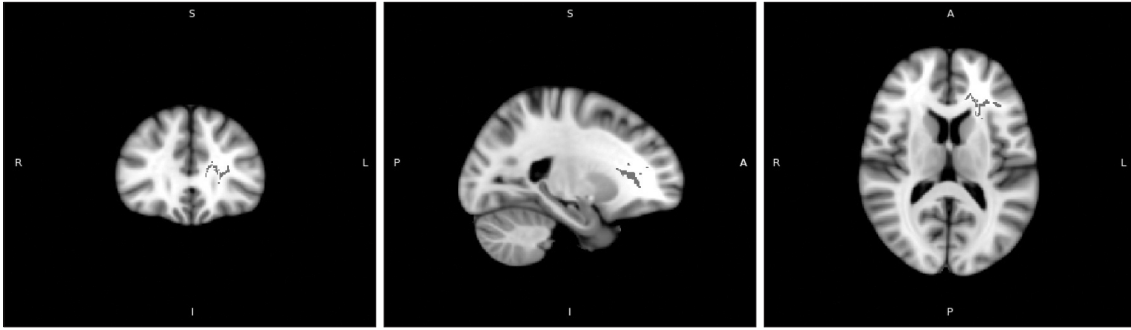


Fig. 2. Results from tract-based spatial statistics analysis. Regions of increased fractional anisotropy values in Korean Red Ginseng group are indicated as red dots [peak Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates : -24, 31, 10 ; cluster size = 946, $t = 4.29$, $p = 0.04$].

고 찰

본 연구는 건강한 정상인을 대상으로 표준화된 신경심리 검사 도구와 DTI를 이용하여 고려 홍삼이 침입 오류에 미치는 효과 및 이와 관련된 뇌 백질의 변화를 분석하였다. 그 결과 8주간 고려 홍삼을 복용했을 때 위약군에 비하여 유의하게 침입 오류가 감소하였고, 이러한 결과는 민감도 분석에서도 지지되었다. DTI를 이용한 뇌영상 분석에서는 고려 홍삼 복용이 왼쪽 anterior corona radiata에서 백질의 연결성을 증가시키는 것으로 나타났다. 본 연구는 고려 홍삼의 반응 억제 증진 효과를 규명한 최초의 무작위 이중맹검 위약대조 교차투여 연구이자, 고려 홍삼에 대한 최초의 뇌영상 연구로서 의의를 갖는다.

일반적으로 주어진 과제에 대하여 주의를 얼마나 잘 유지하는지 여부가 인지적 수행 능력을 결정짓는 중요한 요인 중 하나로 여겨진다.³⁵⁾ 본 연구에서는 8주의 기간 동안 위약군에서 침입 오류가 증가되는 경향을 보였다. 이는 동일한 과제가 반복됨에 따라 참여자가 지루함을 느끼게 되고,³⁵⁾ 주의와 동기가 떨어졌기 때문으로 생각된다.³⁶⁾ 따라서 검사 과제 수행 시 최선의 노력을 다하지 않는 경향이 나타났을 수 있다. 또한 기저시점의 점수는 인지 기능을 평가하는 기준 점수로서 참여자에게 제공되었기 때문에 상대적으로 참여자가 좋은 점수를 얻기 위하여 노력했을 가능성이 높다. 반면 8주차에 실시된 검사는 검사자가 참여자의 동기를 높이기 위하여 격려하였음에도 불구하고, 기저시점의 검사에 비해 참여자 입장에서 노력할 필요성이 적은 검사였다. 이와 같은 점을 고려하였을 때, 고려 홍삼군에서 침입 오류가 감소된 것은 반복 검사를 거치면서 침입 오류가 증가되는 경향을 역전시킬 정도로 고려 홍삼이 효과적이라는 점을 보여주는 것이다.

민감도 분석에서는 침입 오류에 영향을 미칠 수 있는 변인들의 영향을 배제한 상태에서도 고려 홍삼의 효과가 유의한 지 분석하였다. 그 결과 각 참여자의 교육 연한과 정반응 점

수는 연구 결과에 영향을 미치지 못하였다. 이는 고려 홍삼군에서 침입 오류의 감소가 참여자의 인지적 능력의 차이에서 비롯된 것이 아님을 보여주는 것이다. 그리고 면담 형식과 자가보고 형식의 상호 보완적인 방법으로 측정된 우울, 불안 정도도 연구 결과에 영향을 미치지 못하는 것으로 나타났다. 즉, 고려 홍삼이 참여자의 우울 또는 불안 정도를 감소시켰음으로써 침입 오류를 감소시킨 것은 아닌 것으로 생각된다.

DTI 뇌영상 분석에서는 위약군에 비하여 고려 홍삼군의 왼쪽 anterior corona radiata에서 백질의 무결성과 정보 전달 효율을 나타내는 FA 값의 증가량이 유의하게 컸다. 이 결과는 청소년에서 anterior corona radiata의 FA 값이 클수록 침입 오류와 밀접하게 연관된 반응 억제 능력이 높았다는 선행 연구의 결과와도 유사한 것이다.³⁷⁾ Anterior corona radiata는 전측대상피질을 선조체(striatum) 및 다른 구조들과 연결시키며,³⁸⁾ 뇌 내 주의력 네트워크(attentional network)³⁹⁾ 중 에서 생각, 느낌, 반응 간의 충돌을 해소하는 메커니즘인 실행 주의력(executive attention)을 조절하는 네트워크의 일부로 알려져 있다.⁴⁰⁾ 특히 선행 DTI 연구에서 anterior corona radiata의 FA 값이 높을수록 실행 주의력의 기능이 높은 것으로 보고된 바 있는데,^{40,41)} 이와 같은 결과는 실행 주의력을 향상시키는 것으로 알려진 단기간의 명상 수련 후 anterior corona radiata의 미세구조 변화가 동반되었다는 연구를 통해서도 간접적으로 지지된다.⁴²⁾ 반면, 주의력의 감소가 동반되는 ADHD⁴³⁾ 및 양극성장애⁴⁴⁾ 등의 질환에서는 건강한 대조군에 비해 anterior corona radiata의 FA 값이 감소한 것으로 알려졌다. 본 연구에서 나타난 FA 값의 증가는 백질에서 수초화(myelination)의 증가가 원인일 것으로 추측된다.⁴⁵⁾ 또한 anterior corona radiata 영역의 FA 값 증가는, 고려 홍삼이 주의력 네트워크 중에서 실행 주의력 기능을 향상시켰을 수 있다는 점을 시사하는 것이다.

일반적으로 뇌 반구 중 언어와 행동 선택은 좌뇌와 더 밀접하게 연관되는 것으로 알려져 있는데,⁴⁶⁾ 본 연구에서도 고려

홍삼군의 좌측 anterior corona radiata에서 FA 값이 증가하였다. 이는 반응 억제와 관련된 뇌 기능의 편재화 연구 중 우세손에 관계없이 반응 억제에 좌뇌가 더 우세하게 관여함을 보고한 뇌파 연구를 뒷받침한다.⁴⁷⁾ 또한 좌측 하측전두이랑(inferior frontal gyrus)이 손상된 환자에서 반응 억제 능력이 유의하게 감소하였다는 보고도 있다.⁴⁸⁾ 그러나 일부 뇌영상 연구에서는 우측 전두엽이 반응 억제와 연관된 것으로 알려졌는데,⁴⁹⁾⁵⁰⁾ 반응 억제를 측정하는 방법의 차이 또는 뇌영상 기법의 차이 등으로 인해 연구 결과가 엇갈리는 것으로 생각된다. 향후 반응 억제와 연관된 뇌 기능의 편재화에 대한 명확한 결론을 내리기 위해 보다 정교한 디자인의 후속 연구가 필요할 것으로 보인다.

여러 신경정신과적 장애에서도 반응 억제가 손상된 것으로 보고되고 있다. 전두엽 손상을 입은 환자에서 반응 억제 능력의 감소가 보고된 바 있고,⁵¹⁾ 메타 분석에 따르면 ADHD 환자에서 큰 폭으로 반응 억제가 손상되었다.⁵²⁾ 그 밖에 강박장애,⁵³⁾⁵⁴⁾ 조현병,⁵⁵⁾ 자폐스펙트럼장애⁵⁶⁾에서도 반응 억제의 손상이 관찰되었다. ADHD 및 강박장애와 같은 일부 질환에서는 반응 억제가 생물학적 지표로 활용될 수 있는 내적표현형(endophenotype)으로서의 잠재력을 갖고 있는 것으로 평가되고 있다.⁵⁷⁾⁵⁸⁾ 전측대상피질의 이상 역시 ADHD,⁵⁹⁾ 자폐스펙트럼장애,⁶⁰⁾ 조현병,⁶¹⁾ 강박장애,⁶²⁾ 주요우울장애⁶³⁾ 등의 병태생리에서 중요하게 여겨지고 있다. 고려 홍삼의 침입 오류 감소 및 전측대상피질의 연결성 강화 효과는 이러한 질병들에 대한 새로운 예방 또는 치료 방법의 가능성을 제시하는 것이다.

다만 본 연구는 참여자의 수가 적었기 때문에, 연구 결과의 일반화를 위해 추후 더 많은 참여자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 하지만 본 연구를 통해 도출된 유의한 결과는 약화되지 않으며, 다만 결과의 위음성에 대한 고려가 필요하다. 그리고 고려 홍삼군에 포함된 참여자 모두에게 동일한 홍삼 섭취량을 설정하여, 홍삼 섭취량의 변화에 따른 침입 오류 감소의 정도 차이와 뇌영상 변화의 차이를 제시하지 못했다는 제한점이 있다. 추후 연구에서는 고려 홍삼의 섭취량에 따른 효능의 차이를 분석하는 것이 필요할 것이다. 또한 향후 반응 억제와 전측대상피질의 연결성이 중요하게 작용하는 여러 신경정신질환 환자군을 대상으로 고려 홍삼의 효능을 규명하는 연구도 임상적으로 중요한 의미를 가질 것이다.

중심 단어: 고려 홍삼 · 반응 억제 · 침입 오류 · 확산텐서영상 · 백질.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부의 Medi-Star Program(A112009), 교육과학기술부의 연구비 지원(2012R1A2A2A01013169), 고려인삼학회의 연구비 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

J.E.K. has received grant support from the Korean Society of Ginseng. The funding source had no role in the design of the study, in the analysis of the data, or in the preparation of the manuscript.

REFERENCES

- 1) Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs. Boca Raton, FL: CRC Press;1998.
- 2) Liu YW, Zhu X, Li W, Lu Q, Wang JY, Wei YQ, et al. Ginsenoside R_e attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats. Pharmacol Biochem Behav 2012;101:93-98.
- 3) Ye R, Kong X, Yang Q, Zhang Y, Han J, Li P, et al. Ginsenoside R_d in experimental stroke: superior neuroprotective efficacy with a wide therapeutic window. Neurotherapeutics 2011;8:515-525.
- 4) Sørensen H, Sonne J. A double-masked study of the effects of ginseng on cognitive functions. Curr Ther Res 1996;57:959-968.
- 5) Sünam-Lea SI, Birchall RJ, Wesnes KA, Petrini O. The effect of acute administration of 400 mg of Panax ginseng on cognitive performance and mood in healthy young volunteers. Curr Top Nutraceutical Res 2005;3:65-74.
- 6) D'Angelo L, Grimaldi R, Caravaggi M, Marcoli M, Perucca E, Lecchini S, et al. A double-blind, placebo-controlled clinical study on the effect of a standardized ginseng extract on psychomotor performance in healthy volunteers. J Ethnopharmacol 1986;16:15-22.
- 7) Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. Dose dependent changes in cognitive performance and mood following acute administration of Ginseng to healthy young volunteers. Nutr Neurosci 2001;4:295-310.
- 8) Kennedy DO, Reay JL, Scholey AB. Effects of 8 weeks administration of Korean Panax ginseng extract on the mood and cognitive performance of healthy individuals. J Ginseng Res 2007;37:34-43.
- 9) Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M. Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2008;22:222-226.
- 10) Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, et al. An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2008;15:865-868.
- 11) Mostofsky SH, Simmonds DJ. Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. J Cogn Neurosci 2008;20:751-761.
- 12) Chambers CD, Garavan H, Bellgrove MA. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience. Neurosci Biobehav Rev 2009;33:631-646.
- 13) Bjorklund DF, Harnishfeger KK. The resources construct in cognitive development: Diverse sources of evidence and a theory of inefficient inhibition. Dev Rev 1990;10:48-71.
- 14) Luna B, Sweeney JA. The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition. Ann N Y Acad Sci 2004;1021:296-309.
- 15) Oosterlaan J, Logan GD, Sergeant JA. Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. J Child Psychol Psychiatry 1998;39:411-425.
- 16) Challman TD, Lipsky JJ. Methylphenidate: its pharmacology and uses. Mayo Clin Proc 2000;75:711-721.
- 17) Aron AR, Dowson JH, Sahakian BJ, Robbins TW. Methylphenidate improves response inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 2003;54:1465-1468.
- 18) Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Dal Campo N, Craig K, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry 2009;65:550-555.
- 19) Lee SC, Lee SJ, Chung KS, You KH, Kim HS. The central effects of red ginseng total saponin component. Korean J Ginseng Sci 1995;19:

- 22-26.
- 20) **Niederhofer H.** Panax ginseng may improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Diet Suppl* 2009;6:22-27.
 - 21) **Heatherston TF, Wagner DD.** Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends Cogn Sci* 2011;15:132-139.
 - 22) **Swick D, Ashley V, Turken U.** Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *Neuroimage* 2011;56:1655-1665.
 - 23) **Diler RS, Pan LA, Segreti A, Ladouceur CD, Forbes E, Cela SR, et al.** Differential anterior cingulate activity during response inhibition in depressed adolescents with bipolar and unipolar major depressive disorder. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;23:10-19.
 - 24) **King AV, Linke J, Gass A, Hennerici MG, Tost H, Poupon C, et al.** Microstructure of a three-way anatomical network predicts individual differences in response inhibition: a tractography study. *Neuroimage* 2012;59:1949-1959.
 - 25) **Wozniak JR, Lim KO.** Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:762-774.
 - 26) **Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 - 27) **Hamilton M.** The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
 - 28) **Mollica RF.** Measuring trauma, measuring torture: instructions and guidance on the utilization of the Harvard Program in Refugee Trauma's versions of The Hopkins Symptom Checklist-25 (HSCL-25) & The Harvard Trauma Questionnaire (HTQ). *Harvard Program in Refugee Trauma*;2004.
 - 29) **Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA.** The California Verbal Learning Test. San Antonio, TX: Psychological Corporation;1987.
 - 30) **Mahone EM, Koth CW, Cutting L, Singer HS, Denckla MB.** Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette syndrome or ADHD. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:102-111.
 - 31) **Hernandez MT, Sauerwein HC, Jambaqué I, de Guise E, Lussier F, Lortie A, et al.** Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:522-536.
 - 32) **Paolo AM, Tröster AI, Ryan JJ.** Test-retest stability of the California verbal learning test in older persons. *Neuropsychology* 1997;11:613-616.
 - 33) **Yeom T, Park Y, Oh K, Kim J, Lee Y.** K-Wechsler Adult Intelligence Scale. Seoul: Korea Guidance;1992.
 - 34) **Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al.** Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487-1505.
 - 35) **Pattyn N, Neyt X, Henderickx D, Soetens E.** Psychophysiological investigation of vigilance decrement: boredom or cognitive fatigue? *Physiol Behav* 2008;93:369-378.
 - 36) **Damrad-Frye R, Laird JD.** The experience of boredom: The role of the self-perception of attention. *J Pers Soc Psychol* 1989;57:315-320.
 - 37) **Seghete KL, Herting MM, Nagel BJ.** White matter microstructure correlates of inhibition and task-switching in adolescents. *Brain Res* 2013;1527:15-28.
 - 38) **Mori S, Wakana S, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC.** MRI atlas of human white matter. Amsterdam: Elsevier;2005.
 - 39) **Posner MI, Petersen SE.** The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990;13:25-42.
 - 40) **Niogi S, Mukherjee P, Ghajar J, McCandliss BD.** Individual differences in distinct components of attention are linked to anatomical variations in distinct white matter tracts. *Front Neuroanat* 2010;4:2.
 - 41) **Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson CE, Kolster R, Lee H, et al.** Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury. *Brain* 2008;131(Pt 12):3209-3221.
 - 42) **Tang YY, Lu Q, Geng X, Stein EA, Yang Y, Posner MI.** Short-term meditation induces white matter changes in the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15649-15652.
 - 43) **van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J.** Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36:1093-1106.
 - 44) **Pavuluri MN, Yang S, Kamineni K, Passarotti AM, Srinivasan G, Harral EM, et al.** Diffusion tensor imaging study of white matter fiber tracts in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:586-593.
 - 45) **Takeuchi H, Sekiguchi A, Taki Y, Yokoyama S, Yomogida Y, Komuro N, et al.** Training of working memory impacts structural connectivity. *J Neurosci* 2010;30:3297-3303.
 - 46) **Serrien DJ, Ivry RB, Swinnen SP.** Dynamics of hemispheric specialization and integration in the context of motor control. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:160-166.
 - 47) **Serrien DJ, Sovijärvi-Spapé MM.** Cognitive control of response inhibition and switching: hemispheric lateralization and hand preference. *Brain Cogn* 2013;82:283-290.
 - 48) **Swick D, Ashley V, Turken AU.** Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci* 2008;9:102.
 - 49) **Garavan H, Ross TJ, Stein EA.** Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:8301-8306.
 - 50) **Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Sekihara K, Miyashita Y.** No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci* 1998;10:1209-1213.
 - 51) **Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, Sahakian BJ, Robbins TW.** Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci* 2003;6:115-116.
 - 52) **Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF.** Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry* 2005;57:1336-1346.
 - 53) **Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, et al.** Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:335-338.
 - 54) **Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, del Campo N, et al.** Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2007;130(Pt 12):3223-3236.
 - 55) **Barch DM, Braver TS, Carter CS, Poldrack RA, Robbins TW.** CNTRICS final task selection: executive control. *Schizophr Bull* 2009;35:115-135.
 - 56) **Xiao T, Xiao Z, Ke X, Hong S, Yang H, Su Y, et al.** Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One* 2012;7:e46569.
 - 57) **Aron AR, Poldrack RA.** The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1285-1292.
 - 58) **Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ.** Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry* 2006;163:1282-1284.
 - 59) **Bush G, Valera EM, Seidman LJ.** Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions. *Biol Psychiatry* 2005;57:1273-1284.
 - 60) **Minshew NJ, Keller TA.** The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol* 2010;23:124-130.
 - 61) **Fornito A, Yücel M, Dean B, Wood SJ, Pantelis C.** Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: bridg-

- ing the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophr Bull* 2009;35:973-993.
- 62) **Milad MR, Rauch SL.** Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends Cogn Sci* 2012;16:43-51.
- 63) **Guo WB, Liu F, Xue ZM, Gao K, Wu RR, Ma CQ, et al.** Altered white matter integrity in young adults with first-episode, treatment-naive, and treatment-responsive depression. *Neurosci Lett* 2012;522:139-144.