

연천 사고 피해 PTSD 환자의 해마 용적 : 8개월 추적 연구

서울보훈병원 신경정신과,¹ 영상의학과²

강석훈¹ · 김태용¹ · 이수영¹ · 정문용¹ · 최진희¹ · 정혜경¹ · 김재천²

Hippocampal Volume of Patients who got Posttraumatic Stress Disorder from Yun-cheon Accident : 8-month Follow Up Study

Suk Hoon Kang, MD¹, Tae Yong Kim, MD¹, Soo Young Lee, MD¹, Moon Young Chung, MD¹, Jin Hee Choi, MD¹, Hae Gyung Chung, MD¹ and Jae Chun Kim²

Department of Neuropsychiatry¹, Radiology², Seoul Veterans Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objective : This study was conducted to evaluate the relation between symptoms and hippocampal volume in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD).

Methods : Eight patients with PTSD and five normal controls were enrolled in the present study. The severity of PTSD symptoms was measured using the clinician administered PTSD scale (CAPS), Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA). Magnetic resonance imaging (MRI) was used to measure hippocampal volume.

Results : There were significant differences in the CAPS, HAMD, and HAMA scores between the PTSD patients and normal controls. The left and right hippocampal volumes were smaller in the PTSD patients than in the normal controls, but this difference was not statistically significant. The results showed that PTSD symptoms were not related to hippocampal volume.

Conclusion : In this study, we could not identify a difference in hippocampal volume between normal controls and patients with PTSD at eight months after trauma. Future research with different subjects and a larger sample size is needed in order to confirm the difference in hippocampal volume. (Anxiety and Mood 2007;3(2):123-127)

KEY WORDS : Posttraumatic stress disorder · Hippocampus · MRI.

서 론

외상후 스트레스 장애(posttraumatic stress disorder ; PTSD)는 극심한 스트레스에 대한 반응으로 나타난다. PTSD 환자는 악몽, 플래시백(flashback), 침습적 사고 등의 증상과 함께 집중력과 기억력 저하를 호소한다.¹ 한국전 참전 포로를 대상으로 한 PTSD 연구에서 단기 언어 기억 저하를 보고하였으며,² 월남 참전 PTSD 환자를 대상으로 한 연구에서도 67~100%가 집중력과 기억력 장

애를 호소하였다고 보고하였다.³ 이런 집중력과 기억력 등의 인지기능은 부해마(parahippocampus), 내후각뇌피질(entorhinal cortex)과 함께 주로 해마(hippocampus)에서 관장한다.⁴ 해마는 기억을 암호화(encoding)하고 재생(retrieval)하는데 중추적인 역할을 한다.⁵ 원숭이(vervet monkey)의 해마를 대상으로 한 연구에서, 장기간 스트레스 노출이 글루코코르티코이드(glucocorticoid)의 과분비를 일으켜 해마의 CA2와 CA3 영역을 손상시킨다고 보고하였다.⁶

이러한 PTSD에서 나타날 수 있는 해마의 병리에 대해 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging ; MRI)을 이용한 다양한 PTSD 연구들이 발표되었다. Bremner 등⁷은 스트레스 따른 해마 손상에 관한 동물 실험을 지지하는 뇌 MRI 연구를 시행하였으며, 해마 용적 감소는 외상

접수일자 : 2007년 9월 12일 / 심사완료 : 2007년 10월 11일

Address for correspondence

Hae Gyung Chung, M.D., Department of Neuropsychiatry, Seoul Veterans Hospital, 6-2 Dunchon-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-792, Korea
Tel : +82.2-2225-1330, Fax : +82.2-477-6190
E-mail : chilly927@hanmail.net

과 연관된 신경독성(nerotoxic effect)에 의한 것이라고 주장하였다. Stein 등⁸은 학령기 시절 성폭력을 당한 성인 여성을 대상으로 한 연구에서 정상 대조군 보다 PTSD 환자군이 좌측 해마가 5% 더 유의하게 작았으며, 해마 용적 감소와 해리 증상 심각도 간에 상관관계가 있음을 보고하였다. Gurvits 등⁹은 월남 참전 용사들을 대상으로 한 연구에서 참전 대조군 보다 PTSD 환자군의 양쪽 해마 용적이 유의하게 감소되었음을 보고하였다. 또한, 해마 용적의 감소와 전투 노출 정도 간의 의미 있는 상관관계를 보고하였다. 반면에, Fennema-Notestine 등¹⁰은 배우자의 폭력에 장기간 노출된 PTSD 환자군과 대조군, 정상 대조군을 대상으로 한 연구에서 세 집단 간의 해마 용적에 차이가 없음을 보고하였다. 한편, 해마 용적이 단순히 외상 정도와 연관성이 있는 것이 아니라 유전학적 변이와 관련이 있다는 선천적(congenital) 이론이 제시되기도 하였다.¹¹ 이처럼 PTSD에서 나타나는 해마 용적의 변화에 대해 상이한 결과를 보고하고 있으며 기전에 대한 견해도 다양하다.

PTSD가 해마에 영향을 주어 용적 감소를 일으킨다는 기존의 MRI 연구들은 대부분 전쟁에 참여하였던 군인, 사고나 폭력 등에 노출된 만성 환자들을 대상으로 하였다.^{8,9} 따라서 외상의 강도와 종류, 외상에 노출된 기간, 발병 이후의 기간 등이 다르며 또한, 나이와 교육수준 등의 사회인구학적 변인들에서 대상군 내의 다양성이 존재할 수밖에 없었다. 따라서 본 연구는 동일한 공간에서 동일한 외상을 경험한 인구 통계학적으로 통제된 집단을 대상으로, PTSD와 해마 용적 간의 차이를 확인하고자 하였다. 연구는 2005년 6월에 발생한 전방 총기난사사건의 생존자들 중 전역 후 PTSD로 진단받은 환자들을 대상으로 PTSD의 주요 증상을 평가하고 해마 용적을 비교한 후, 이 변인들 간의 상관관계를 고찰하였다.

대상 및 방법

연구대상

2005년 6월 19일 연천 최전방부대 전방감시초소 내부에서 총기난사사건이 발생하였으며, 당시의 생존자들은 사고 직후 불면, 무력감, 기억력 저하 등을 지속적으로 호소하였고, 의병전역 또는 만기제대 후 치료를 위하여 서울 보훈병원 신경정신과를 방문하였다. 이들 중 정신장애의 진단 및 통계편람 4판 진단기준¹에 의거, PTSD 진단 기준에 부합되며, 1) 사고 당시 인지기능에 영향을 줄 수 있는 두부 외상을 포함한 중대한 외상이 있는 경우, 2) 뇌

손상이나 뇌종양 등의 뇌의 기질적 질환이 있는 경우, 3) 증상에 영향을 미칠 수 있는 내과적, 외과적 질환이 있는 경우, 4) 알코올 또는 중독성 약물 사용을 하는 경우, 5) 정신 장애의 진단 및 통계편람 4판 진단기준¹ 상 PTSD를 제외한 제1축의 질환이나 병력이 있는 경우, 6) 신체 각 부위에 금속 파편 및 다른 이물질이 있는 경우 등을 배제기준으로 적용하여, 8명을 환자군으로 선정하였다.

대조군은 자원자를 대상으로 하였으며, 환자군과 인구통계학적으로 상응하는 대상으로 하였다. 이들은 정신 장애의 진단 및 통계편람 4판 진단기준¹상 PTSD 진단기준 A를 만족하는 외상 경험이 없었으며, 환자군과 동일한 배제기준을 적용하여, 5명을 선택하였다. 환자군과 대조군은 모두 오른손잡이 남성이었다. 이 연구는 본 기관의 IRB (institutional review board)로부터 승인을 받았으며, 모든 연구 대상군에게 임상증상 평가척도 검사와 뇌 MRI 검사에 대해서 서면 동의를 받았다.

연구방법

임상증상 평가

환자군과 대조군 모두를 대상으로 PTSD 증상의 영역과 심각도를 평가하고자 임상가를 위한 외상 후 스트레스 장애 척도(clinician-administered PTSD scale ; CAPS),¹² Hamilton 우울 평가척도(Hamilton rating scale for depression ; HAMD),¹³ Hamilton 불안 평가척도(Hamilton anxiety rating scale ; HAMA)¹⁴를 이용하였다. 환자군과 대조군에 대한 임상증상 평가척도는 정신과 의사 1인이 시행하였으며, 사고 후 약 8개월 뒤인 2006년 2월에 시행하였다.

MRI 촬영 및 분석

환자군의 뇌 MRI 촬영은 사고 후 약 8개월이 지난 2006년 2월 6일에 시작하여 완료까지 약 2주가 소요되었으며, 임상증상 평가 후 다음날 시행하였다. 대조군도 같은 시점에 시작하였으며 임상증상 평가와 뇌 MRI 촬영 완료까지는 약 3주가 소요되었다. GE Signa 1.5 Tesla(GE Medical System, Milwaukee, Wisc. USA)를 이용하여 중앙 앙와위(neutral supine position)로 촬영하였다. SPGR(spoiled gradient recalled) MRI는 1.4 mm의 절편(slice)두께, 연속된 124장의 영상, 반복시간 24 msec, 반향시간 7 msec, 절편간격 없음, 숙임각(flip of angle)은 35도, 영상 범위(field of view ; FOV)는 22×22 cm, 매트릭스(matrix)는 256×192, 여기횟수(number of excitation ; NEX)

는 1을 매개변수로 하였다.

용적분석(volumetric analysis)은 MR scan 후의 3D 경사예코(gradient echo)로 재구성 후, 3명의 측정자에 의해 용수용적분석(manual volume analysis)이 수행되었다. 편도(amygdala)의 전방절편(anterior slice)은 측두엽의 백질(white matter of temporal lobe)로 규정되었고 그것은 측두엽과 나머지 두뇌영역의 연결 통로로 사위관상면(oblique coronal section)에서 관찰되었다. 해마의 후방경계(posterior boundary)는 천장각(fornical crus)을 지나는 섬유(fiber)가 마지막 보이는 절편이었다. 평균 40개의 연속되는 1.4 mm 두께 절편이 편도해마복합체(amygdala hippocampal complex)의 용적을 재는 데 이용되었다. 해마 용적은 좌측과 우측 해마 용적을 따로 측정하였으며, 세 명의 측정자에 의해서 각각 2번씩 측정하여 산정하였다.

통계분석

통계 처리는 SPSS(windows version 12.0)를 이용하였다. PTSD 환자군과 정상 대조군 간의 주요 증상과 MRI 상 해마 용적의 차이는 Mann-Whitney U-test를 이용하여 비교 하였다. 주요 증상과 해마 용적간의 연관성은 Spearman 상관관계분석을 시행하였으며, 유의수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

나이와 학력, 임상증상 평가척도

PTSD 환자군(n=8)과 정상 대조군(n=5)의 나이는 각각 22.0±0.8세와 25.0±4.2세로 양 집단 간에 차이가 없었다(p=0.365). 교육 정도에서는 PTSD 환자군은 14.4±0.7년, 정상 대조군은 13.8±0.8년으로 양 집단 간의 차이는 없었다(p=0.212). CAPS 전체점수에서 PTSD 환자군과 정상 대조군 사이에서 유의한 차이를 보였다. 각각의 항목을 살펴보면, 재경험 증상, 회피 증상 그리고 과각성에서 각각 PTSD 환자군과 정상 대조군 사이에서 유의한 차이점을 보여 주었다. 임상증상 평가척도 HAMD와 HAMA에서도 PTSD 환자군이 정상 대조군과 비교하여 유의한 차이를 보여주었다(Table 1).

해마 용적 비교

우측 해마의 용적은 PTSD 환자군에서 1628.4±354.5 mm³, 정상 대조군에서 1669.9±304.2 mm³이었고, 좌측 해마의 용적은 PTSD 환자에서 1656.0±350.0 mm³,

Table 1. The comparison of symptom scales between PTSD patients and normal controls

	PTSD (n=8)	Control (n=5)	p value
	Mean±SD	Mean±SD	
CAPS (total)	117.5±25.5	11.2±5.5	0.003
Reexperience	30.0± 8.2	3.8±1.8	0.003
Avoidance	34.1± 7.0	2.8±1.3	0.003
Hyperarousal	28.6± 7.0	3.0±2.0	0.003
HAMD	27.1± 4.4	2.6±0.9	0.003
HAMA	33.1± 7.4	1.8±1.1	0.003

SD : Standard deviation, CAPS : Clinician-administered PTSD scale, HAMD : Hamilton rating scale for depression, HAMA : Hamilton anxiety scale

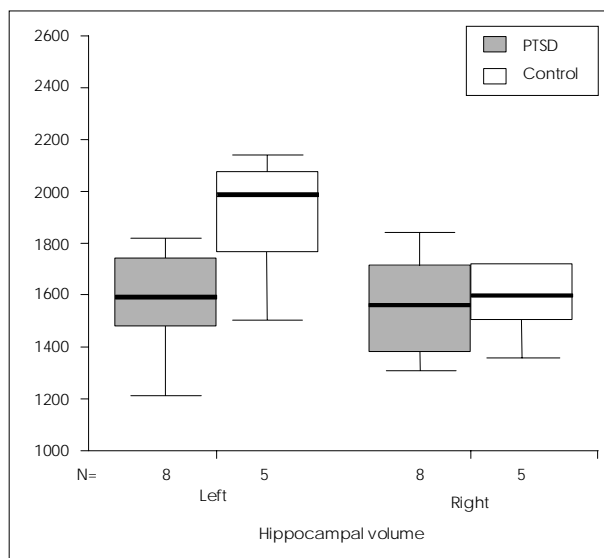


Fig. 1. The comparison of hippocampal volume between PTSD patients and normal controls.

정상 대조군에서 1896.2±259.0 mm³로 측정되었다. 정상 대조군과 비교하여 PTSD 환자군에서 양측 해마 용적이 상대적으로 작았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 1).

임상증상 평가척도 결과와 해마 용적과의 상관관계

PTSD 주요 증상인 재경험 증상, 회피 증상, 각성, HAMD, HAMA 등의 임상증상 평가척도들과 해마 용적 간의 유의한 상관관계는 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 외상 노출 후 약 8개월이 지난 PTSD 환자들을 대상으로 뇌 MRI 촬영을 통해 해마의 용적을 측정하여 대조군과 비교하고, 해마 용적과 PTSD 증상과의 관계를 알아보려고 하였다. CAPS를 이용한 PTSD 증상 평가 결과 재경험 증상, 회피 증상, 과각성 항목에서 PTSD 환

자군은 의미 있는 증상을 호소하였다($p < 0.01$). 우울증 정도를 평가하는 HAMD 평가에서 PTSD 환자군은 Alsthuler 등¹⁵이 제시한 25점 이상의 심한 우울증에 해당하는 소견을 보였다. 불안 정도를 평가하는 HAMA 평가에서도 심한 불안 증상¹⁶이 관찰되었다. 이러한 심각한 증상을 호소하는 PTSD 환자군은 정상 대조군과 비교하여 해마 용적이 감소한 것으로 나타났으나, 그 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 PTSD 증상과 해마 용적 간의 유의한 상관관계도 발견하지 못하였다.

이러한 결과는 해마 용적이 유의하게 감소한 이전의 연구 결과와는 일치하지 않는다.^{8,9,17,18} 해마 용적의 감소를 보인 연구를 살펴보면, 월남 참전을 경험한 PTSD 환자군에서 우측 해마 용적의 유의한 감소를 보였고,¹⁷ 월남 참전 PTSD 환자군, 월남 참전 대조군, 정상 대조군을 대상으로 한 연구에서는 PTSD 환자군에서만 양측 해마 용적이 유의하게 감소하였다.⁹ 학령기 동안 지속적으로 성폭력에 노출된 성인 여자 PTSD 환자를 대상으로 한 연구에서는 좌측 해마 용적이 5% 감소하였으며,⁸ 학령기 동안 육체적 학대나 성폭력을 받은 성인 PTSD 연구에서는 좌측 해마 용적의 12%가 감소하였다.¹⁸ 반면에, Bonne 등¹⁹은 외상 노출 직후와 6개월 뒤 뇌 MRI 촬영 연구를 통해, 외상 노출 이후 PTSD를 진단받은 10명의 환자군과 외상에 노출된 34명의 대조군 간에 유의한 해마 용적의 변화가 관찰되지 않았다고 보고하였다.

이와 같이 PTSD와 해마 용적에 관한 연구에 있어서 결과가 서로 다른 이유는 연구 대상군에서 그 원인을 일부분 찾을 수 있을 것이다. 해마 용적의 감소를 보고한 연구는 대부분 발병한지 1년 이상 지난 만성 PTSD 환자들을 대상으로 한 연구이었다.^{8,9,17,18} 그러나 Bonne 등¹⁹의 연구와 유사한 결과를 보여준 본 연구는 발병한 지 1년이 지나지 않은 환자들을 대상으로 하였으며 사고 당시 동일한 환경에서 동일한 사건을 경험하였고 발병 이후 다양한 변수들의 영향으로부터 비교적 간섭받지 않은 젊은 성인 남자라는 차이점을 가지고 있다. 따라서 만성 PTSD 환자군과 달리 비교적 발병 기간이 짧은 PTSD 환자군에서는 해마 용적의 변화가 관찰되지 않을 수도 있을 것이다.

또한, PTSD 환자에서 장기간의 외상 노출이 유의한 해마 용적 감소에 영향을 주었을 것이다. 해마 용적이 감소한 PTSD 환자들은 학령기 동안 학대를 받았거나 1년 이상의 월남 참전 경험을 보고하고 있다.^{9,18} 따라서 본 연구의 환자군에서 유의한 해마 용적 변화가 없었던 이유로 짧은 외상 노출 기간을 고려할 수 있겠다.

뿐만 아니라, PTSD 환자에서 해마 용적 감소는 외상 노

출 시점과 연관성이 있을 수 있다. 변연계(limbic structure)는 20대까지 크기가 증가한다는 보고가 있다.²⁰ 해마 용적 감소를 보고한 월남 참전 PTSD 환자 연구에서 환자군은 모두 20세 이전에 참전하였다고 한다.¹⁷ 폭력 노출에 따른 해마 용적 감소를 보고한 성인 PTSD 환자 연구에서 환자군은 학령기 시절부터 학대와 성폭행 등을 당하면서 성장하였다고 한다.⁸ 그러므로 본 연구의 환자군은 외상 노출 당시 평균 나이가 이미 뇌가 성장한 이후인 약 22세로 외상에 의한 해마 용적 감소의 효과가 현저하지 않았을 가능성도 고려해야 할 것이다.

한편, 지금까지와 다른 견해로 PTSD가 해마 용적을 감소시키는데 있어서 직접적인 역할을 하지 않는다는 연구 결과가 보고되기도 한다. 첫째, 감소한 해마는 단순히 외상에 의하여 발생하는 후천적 결과가 아니라, 선천적 원인에 의해서 성인기에 나타나는 잠재적 위험인자라는 주장이 있다. PTSD가 발병한 참전군인과 발병하지 않은 참전군인의 전투경험이 없는 일란성 쌍생아 형제들을 대상으로 해마 용적을 비교한 Gilbertson 등²¹의 연구에서는 PTSD군의 전투경험이 없는 쌍생아들이 PTSD군과 동일하게 해마 용적이 감소하였음을 보고하면서 해마 용적의 변화가 반드시 외상에 의한 PTSD의 결과가 아니라, 선천적인 유전자 발현으로도 나타날 수 있다는 가능성을 제시하였다. 둘째, 해마 용적의 감소는 외상에 의한 직접적인 결과가 아니라 학령기 학대나 성폭력에 의한 초기 성인기에 동반되는 알코올이나 약물 남용 등의 동반 질환에 따른 결과일 수도 있다.^{22,23} De Bellis 등²⁴은 초기 성인기에 시작된 알코올 남용이 해마 용적에 영향을 줄 수 있다는 것을 보고하였다. 본 연구의 대상군은 알코올이나 약물 남용에 대한 과거력이 없었기 때문에 물질 남용에 따른 해마 용적의 변화에 대한 위험도는 미미할 것이다. 셋째, 일부 연구에서 PTSD가 해마 용적의 감소와 연관되어있다는 증거를 찾지 못하였다. De Bellis 등²⁵은 44명의 학대 받은 소아, 청소년 PTSD 환자군과 61명의 정상 대조군 연구에서 PTSD 발병이 빠를수록, 학대에 노출된 기간이 길수록, 뇌 용적이 작았으나, 해마 용적의 변화는 없었기 때문에 학령기 시절 학대 노출에 따른 과도한 스트레스가 부정적인 뇌 발달과 연관되어 있다고 보고하였다.

본 연구의 제한점은 첫째, 연구의 대상이 된 사건의 생존자 숫자의 제한으로 충분한 대상군을 확보하지 못하여 통계적인 검증력이 부족하기 때문에 결과를 일반화하는 데는 한계점이 따른다. 둘째, 동일한 외상에 노출된 후 PTSD 진단을 받지 않은 대조군을 설정하지 못하였다. 셋째, 환자군은 연구 당시 심한 증상을 호소하고 있던 상태로 정

신과적 약물을 사용하였고 있어 약물의 영향을 배제하지 못하였다. PTSD에서 약물치료와 해마 용적의 변화에 대해 Vermetten 등²⁶의 연구는 23명의 만성 PTSD 환자를 대상으로 장기간 paroxetine을 사용한 후 증상 개선과 함께 해마 용적이 4.6%가 증가했음을 보고하였다. 넷째, 해마 용적의 측정 방법에서 본 연구는 해마 용적만을 측정하였다. 하지만, Fennema-Notestine 등¹⁰은 연구에서 해마 측정 방법에 따라 연구 결과가 달라질 수도 있다고 보고하였다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 동일한 사건을 경험한 인구통계학적 변수가 통제된 PTSD를 가진 젊은 성인 남성들을 대상으로 해마 용적을 비교한 점에서 의의가 있을 것이다.

결론

본 연구는 전방 총기난사사고를 경험한 1년 미만의 PTSD 환자군과 정상 대조군 간의 PTSD 증상과 해마 용적을 비교하였으며, 환자군에서 양측 해마 용적이 더 작게 나타났으나, 통계적으로 유의하지 않았다. 또한, PTSD 증상과 해마 용적 간의 유의한 상관관계도 나타나지 않았다. 해마 용적의 차이가 없는 이유로 발병 후 1년 미만이었던 점, 외상의 노출 시점, 외상의 노출 기간, 유전적 소인, 물질 남용 질환의 동반 여부 등을 고려해 볼 수 있을 것이다. 따라서 PTSD 환자의 해마 용적 변화 여부와 원인을 더욱 정확하게 규명하기 위해서 규모가 크고 통제된 실험군을 대상으로 증상 변화에 따른 추적 연구가 필요할 것이다.

중심 단어 : 외상후 스트레스 장애 · 해마 · 자기공명영상.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
- Sutker PB, Winstead DK, Galina ZH, Allain AN. Cognitive deficits and psychopathology among former prisoners of war and combat veterans of the Korean conflict. *Am J Psychiatry* 1991;148:67-72.
- Bremner JD, Scott TM, Delaney RC, Southwick SM, Mason JW, Johnson DR, et al. Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1015-1019.
- Zola-Morgan SM, Squire LR. The primate hippocampal formation: evidence for a time-limited role in memory storage. *Science* 1990; 250:288-290.
- Desgranges B, Baron JC, Eustache F. The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation, and other areas. *Neuroimage* 1998;8:198-213.
- Uno H, Tarara R, Else JG, Suleman MA, Sapolsky RM. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. *J Neurosci* 1989;9:1705-1711.
- Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999;45: 797-805.
- Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B. Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 1997;27:951-959.
- Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, Ohta H, Lasko NB, Gilbertson MW, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1996;40:1091-1099.
- Fennema-Notestine C, Stein MB, Kennedy CM, Archibald SL, Jernigan TL. Brain morphometry in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2002;52:1089-1101.
- Lyons DM, Yang C, Sawyer-Glover AM, Moseley ME, Schatzberg AF. Early life stress and inherited variation in monkey hippocampal volumes. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1145-1151.
- Lee BY, Kim Y, Yi SM, Eun HJ, Kim DI, Kim JY. A reliability and validity study of a clinician-administered PTSD scale. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:514-522.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J of Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50-55.
- Altshuler LL, Post RM, Fedio P. Assessment of affective variables in clinical trials. In: *Handbook of clinical trials: the neurobehavioral approach*. Mohr E, Brouwers P, editors. Amsterdam/Lisse: Swets and Zeitlinger;1992. p.141-164.
- Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton anxiety scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1998;14:61-68.
- Bremner DJ, Randall P, Scott TM, Bronen RA, Seibyl JP, Southwick SM, et al. MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:973-981.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, et al. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1997;41:23-32.
- Bonne O, Brandes D, Gilboa A, Gomori JM, Shenton ME, Pitman RK, et al. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry* 2001;158:1248-1251.
- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos X, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat Neurosci* 1999;2:861-863.
- Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NT, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci* 2002;5:1242-1247.
- Dunn GE, Ryan JJ, Dunn CE. Trauma symptoms in substance abusers with and without histories of childhood abuse. *J Psychoactive Drugs* 1994;26:357-360.
- Ellason JW, Ross CA, Sainon K, Mayran LW. Axis I and II comorbidity and childhood trauma history in chemical dependency. *Bull Menninger Clin* 1996;60:39-51.
- De Bellis MD, Clark DB, Beers SR, Soloff PH, Boring AM, Hall J, et al. Hippocampal volume in adolescent onset alcohol use disorders. *Am J Psychiatry* 2000;157:737-744.
- De Bellis MD, Keshavan M, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, et al. A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biol Psychiatry* 1999;45:1271-1284.
- Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM, Charney DS, Bremner JD. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003;54:693-702.