REVIEW ARTICLE
ISSN 1225-8709 / eISSN 2005-7571
Korean J Biol Psychiatry 2014;21(4):128-140

불안 관련 장애의 신경생물학적 이해

차의과학대학교 분당차병원 정신건강의학교실
김경민 · 김민경 · 이상혁

Neurobiological Basis of Anxiety Related Disorders

Kyung-Min Kim, MD, Min-Kyoung Kim, MD, Sang-Hyuk Lee, MD

Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Anxiety disorders are characterized by dysregulation of neuroendocrine, neurotransmitter and neuroanatomical functions. Substantial advances in research method offered new insights into the neurobiologic mechanisms in anxiety disorders. Advances in molecular biology have enabled illumination of hormone and neurotransmitters that have important roles in anxiety. The neuroanatomic circuits related to anxiety are also being elucidated by improvements in neuroimaging technology such as structural and functional magnetic resonance imaging. This article reviews the research data in relation to the neurobiology underlying fear and pathologic anxiety and discusses their implications for development of biological treatments for anxiety disorders.

Key Words Neurobiology · Anxiety disorders · Amygdala · Hippocampus.

Received: August 4, 2014 / **Revised:** August 28, 2014 / **Accepted:** October 10, 2014
Address for correspondence: Sang-Hyuk Lee, MD
Department of Psychiatry, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5874, **Fax:** +82-31-780-5862, **E-mail:** leesanghyuk@yahoo.com

서 론

불안과 두려움은 스트레스나 위협에 대한 정상적인 반응이다. '불안(anxiety)'은 내적이며 모호하고 알지 못하는 위협에 대한 반응이고, '두려움(fear)'은 외적이며 분명하고 알 수 있는 위협에 대한 반응이다. '걱정(worry)'은 예상되는 잠재적인 위협에 대한 부정적인 생각, 이미지, 감정 등을 말한다. 이러한 감정-행동의 세트는 시각, 청각, 후각, 체감각의 외 수용성 자극이나, 내장, 내분비, 자율신경계를 통한 내 수용성 감각에 대한 반응으로 일어난다고 알려져 있다.[1)]

불안은 스트레스와 위협에 대한 예상(anticipation), 해석(interpretation), 기억(memory)을 통한 인지적 과정(cognitive process)에 의해 나타난다.[2)] 또한, 감정적 과정으로도 일어나는데, 이는 크게 세 가지 단계로 나누어진다. 첫 번째는 '평가(evaluation)' 단계로 이전의 조건화(conditioning) 과정과 행동 강화(behavior reinforcement) 경험을 통한 자극의 유사성을 평가하여 감정을 느끼게 되는 것이고,[3)4)] 두 번째는 감정적인 반응을 행동, 내분비계, 자율 신경계로 나타내는 '표현(expression)' 단계이며, 마지막 세 번째 단계는 반응과 함께 나타나는 주관적인 느낌인 '경험(experience)'을 말한다.[1)]

이러한 불안과 관련된 신경 해부학적 연구는 오래 전에 시작되어 현재까지 다양한 결과가 보고되었다. Walter Cannon (1927)은 스트레스 관련 연구의 개척자로, '싸움 또는 도주 반응(fight or flight response)'에 대해 처음으로 언급하였다. 그는 고양이에서 일부 대뇌 피질을 제거할 경우 두려움의 반응이 유발된다는 사실을 보고하였고, 해부학적으로 중뇌(midbrain) 위쪽의 시상하부(hypothalamus), 대상회(cingulate), 시상(thalamus) 등의 구조물이 불안과 관련된 뇌 부위임을 제시하였다.[5)6)] 이후, Papez(1937)는 광견병 동물을 연구하여 공격성(aggression)이 해마(hippocampus)의 손상과 관련되어 있으며, 해마를 중심으로 한 뇌의 각 영역 및 이들 사이의 백질 연결성이 자율 신경계 반응과 연관되어 불안에서 중요한 역할을 담당하는 뇌 신경 회로(neural circuit)를 구성할 것이라고 제시하였다.[7)8)] 그 즈음, Kluver와 Bucy가 원숭이의 측두엽

 Copyright © 2014 Korean Society of Biological Psychiatry

(temporal lobe)을 제거했을 때, 감정 표현이 무뎌지며 과거 경험상 공포의 대상에게도 두려움을 나타내지 않게 되는 '정신맹(psychic blindness)'의 개념을 설명하였고,[9] 이후 Maclean(1949)은 '변연계 뇌(limbic brain)'를 명명하고, 편도체(amygdala)와 전전두엽 피질(prefrontal cortex) 부위를 포함한 뇌 부위가 어떻게 감정을 조절하고 매개하는지에 대한 통합적인 모델을 제시하였다.[10]

최근에는 불안반응이 어떻게 유발되는지에 대해, 이러한 신경 해부학적 구조물뿐만 아니라 신경전달물질 및 신경화학적 관점에 이르기까지 광범위한 연구가 진행되어 왔다. 본 종설에서는 불안장애의 생물학적 치료와 연구에 기본이 되는 신경생물학적 관점 전반에 대해 논의하고자 한다.

불안의 신경해부학적 상관관계

기능성 신경해부학(Functional neuroanatomy)(Fig. 1)

불안장애는 전두엽(frontal lobe)과 변연계(limbic system) 기능의 문제로 추정되나, 주로는 전두엽과 같은 고위인지기능 중추보다는 변연계와 같은 감정중추의 기능 장애에 의한 결과로 생각된다.

고위 기능을 담당하는 전전두엽 피질(prefrontal cortex)은 계획, 결정, 잠재적 행동 결과를 예측하고 사회적 행동을 이해하고 조절하는 데 중요한 부분이다. 안와전두엽 피질(orbitofrontal cortex)은 정보, 충동 조절, 기분 조절의 역할, 그리고 복내측전전두엽 피질(ventromedial prefrontal cortex)은 보상(compensation) 과정 및 감정의 내장(visceral) 반응을 담당하는 것으로 알려져 있다.[11][12] 건강한 뇌의 경우, 이러한 전두엽 피질 영역은 감정적 과정의 억제성 하향 조절(top-down control)을 통해 인간의 충동, 감정, 그리고 행동을 조절한다.[13]

감정적 과정을 담당하는 뇌 구조를 '변연계'라고 하는데, 달리 분류하기도 하지만 대체로 섬 피질(insular cortex)과 대상피질(cingulate cortex)을 포함하며, 고통의 인지적 부분 및 감각과 정서를 통합하고 정보를 처리하여 신체를 통해 표현하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.[14][15] 변연계의 일부로 간주되는 해마는 시상하부-뇌하수체-부신피질(hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis, HPA axis)의 부정적 피드백 역할을 담당하며, 불안장애에서는 스트레스의 민감성과 관련된 부위로 추정되고 있다.[16] 편도체는 진화론적으로 이미 오래 전부터 변연계에 속했으며 생존을 위한 두려움 및 공격성의 표현과 관련되어 있고 특정 방어 행동 및 감정과 관련된 기억에도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어,[17] 정보를 통합하여 자동적으로 위협에 반응하도록 하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다.[18-20] 결론적으로, 포유류의 두려움에 대한 반응은 감각 정보가 전방 시상을 거쳐 편도체에 도달한 후 운동영역과 뇌간(brain stem) 핵으로 뻗쳐 행동과 자율신경계 반응을 일으키게 되므로, 이러한 편도체와 전전두엽 피질의 상호간 연결이 불안장애에서 두려움을 없애는 주된 기전일 것으로 제시되고 있다.[21]

신경전달물질(Neurotransmitters)

불안장애에서 뇌의 해부학적인 영역뿐만 아니라, 이들 사이의 신호전달을 담당하는 신경전달물질도 중요한 역할을 담당

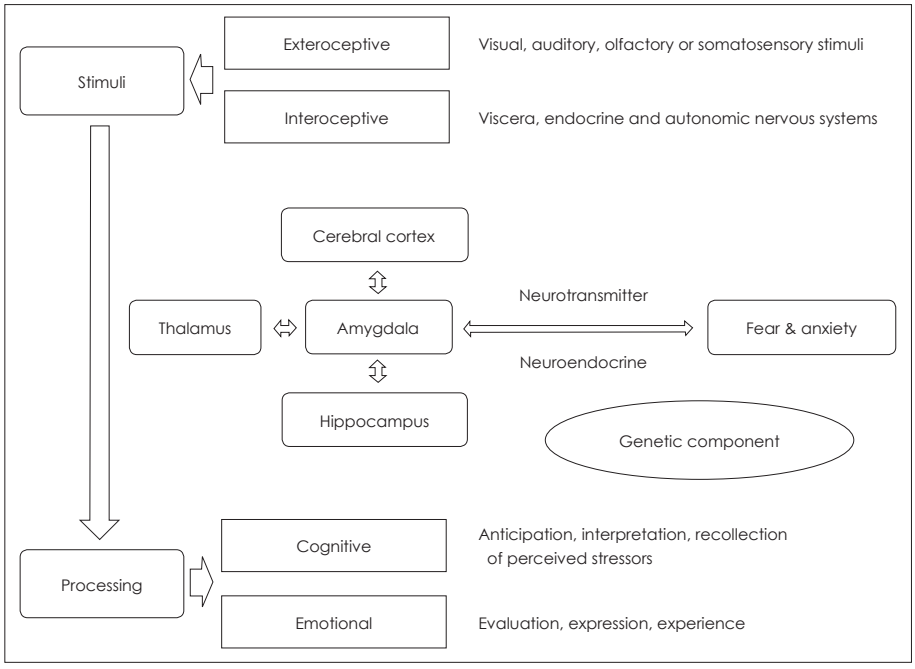

Fig. 1. Neurobiological network related to anxiety.

하고 있다. 불안장애의 경우, 억제성 gamma-aminobutyric acid (이하 GABA)의 감소 또는 흥분성 글루탐산염(glutamate)의 증가로 인해 감정적 과정 활동이 많아지는 것으로 설명할 수 있다.

항우울제와 항불안제는 기분장애와 불안장애의 발병원인인 세로토닌(serotonin), 노르아드레날린(noradrenaline), 도파민(dopamine)과 관련 있는 것으로 알려져 있으며, 이들과 같은 모노아민(monoamine) 물질들을 생산하고 조절하는 데 관여하는 유전자가 불안장애의 병태생리에 중요할 것으로 추정되고 있다. 모노아민 조절인자는 신경전달물질 수용체를 포함하며 소포 모노아민 수송체, 세로토닌 수송체, 뉴로토닌 수송체, 도파민 수송체, 모노아민 산화 효소(monoamine oxidase), 카테콜오메틸트란스페라제(catechol-O-methyl transferase, 이하 COMT)가 있다.[17]

중추신경계에서 신경전달물질은 스트레스와 감정적 순환의 영향을 받아 신경펩티드(neuropeptide)와 함께 방출된다. 신경펩티드에는 콜레시스토키닌(cholecystokinin, 이하 CCK), 갈라닌(galanin), 신경펩티드 Y(neuropeptide Y, 이하 NPY), 바소프레신(vasopressin, 이하 AVP), 옥시토신(oxytocin), 코르티코트로핀 유리 인자(corticotrophin releasing factor, 이하 CRF) 등이 있다. CCK는 소화기계와 미주신경, 변연계 등에서 발견되며, 이는 불안장애 환자에서 불안을 유발하고 과민반응과 관련된 것으로 알려져 있다.[2] 갈라닌은 고통을 느끼는 과정과 먹는 행동에 영향을 주며 스트레스 상황에서 증가하는 것으로 보고되었다.[22-24] NPY는 동물실험에서 항 우울과 항 불안 작용을 한다고 밝혀졌으며, 이들 역시 스트레스 상황에서 증가하는 것으로 보고되고 있다. 옥시토신은 생산(reproduction) 및 모계와 연관된 행동을 조절하며,[25][26] 중추성 AVP는 수분항상성 조절뿐만 아니라, 옥시토신, CRF와 함께 존재하며 불안과 관련된 역할을 담당하는 것으로 추정되고 있다.[27] CRF는 위협적인 자극에 대한 반응으로 HPA axis 중 시상하부에서 분비되는 주요한 물질이며, AVP는 CRF와 함께 HPA axis의 활성화를 돕는 것으로 알려져 있다.

정서에 관련된 유전적 요인(Genetic contribution to emotionality)

불안장애는 다른 정신과적 질환과 마찬가지로 유전적 요인과 환경적 요인 모두에 대한 취약성을 가지고 있다. 기존의 연구자들은 HPA axis와 모노아민 신호를 조절하는 물질을 만드는 유전자 연구에 집중하는 경향이 있었으나, 현재의 연구 결과들은 유전적 요인뿐 아니라 환경적 요인이 불안장애의 발생에 영향을 미친다는 가설을 지지해주는 쪽으로 진행되고 있다. 최근에는 유전자와 환경의 복합물로서 특히 후성적(epigenetic) 요인이 각광받고 있다.[17] 유전적 요인과 환경적 요인의 관계에 대해 설명하는 모델에는 크게 유전적인 부분에 따른 영향이 변함 없이 일정하다는 "발달학적 안정 모델(developmental stable model)"과 유전적인 영향이 개인에 따라 혹은 발달단계마다 연관된 위험 요소에 따라 다르다는 "발달학적 동적 패턴(developmental dynamic pattern)"이 있는데, 불안장애의 발병과 관련해서는 후자의 설명이 더 적합할 것으로 보인다.[28]

각 불안장애에서의 신경생물학적 이해공황장애(Panic Disorder)

공황장애의 해부학적, 신경영상학적 소견(Anatomical and neuroimaging findings in panic disorder)

공황장애 역시 편도체가 중심이 된 뇌의 불안반응 네트워크를 가지고 있다. 시상을 통해 들어온 자극이 전전두엽 피질로 투사되고, 뇌간의 청반(locus ceruleus)을 통한 노르에피네프린과 솔기핵(raphe nucleus)을 통한 세로토닌 분비를 조절하게 되며, 일부는 변연계를 통한 예기불안(anticipatory anxiety)의 발생에 관여하고, 전전두엽 피질을 통한 공포적 회피반응(phobic avoidance)을 일으키는 것으로 알려져 있다(Fig. 2).[17]

공황장애의 뇌 신경영상 연구 결과, 건강 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 좌측 해마방회(parahippocampal gyrus)의 회백질 밀도의 감소를 보이며,[29] 백질 연결성을 비교한 연구에서는 좌측 전방 대상회와 우측 후방 대상회에서 증가된 소견을 보였다.[30] 공존질환이 동반되지 않은 순수 공황장애 환자의 구조적 뇌 영상 연구에서, 건강 대조군과 비교하여 전두엽과 뇌량(corpus callosum)을 포함한 전두엽 주변 백질 영역에서 백질 연결성을 표현하는 분획 이방성(fractional anisotropy, 이하 FA)의 수치가 유의하게 감소된 결과를 보였다.[31] 또한, 우울증이 동반된 경우에는 동반되지 않은 공황장애 환자군에 비해 대부분의 백질 영역에서 FA 수치가 높게 측정되었으며, 회백질 비교시에는 우울증이 동반된 환자군에서 좌측 대상회, 우측 내전두엽, 좌측 중심앞소엽(paracentral lobule)의 부피가 유의하게 증가된 결과를 보여,[32] 이들이 공황장애의 병태

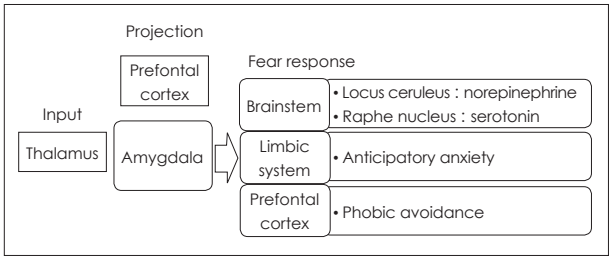

Fig. 2. Abnormally sensitive fear network of brain focused on amygdala in panic disorder.

생리 및 동반 증상의 발현과 연관된 뇌의 주요한 구조적 부위임을 암시하였다.

기능성 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 연구에서는 두려운 얼굴 정서 인식시, 건강 대조군에 비해 공황장애 환자군에서 전방 대상회와 편도체의 활성이 감소된 결과를 보고하였는데, 이는 만성적으로 과각성이 되어 있는 공황장애 환자군에서 주의 및 감정 자원이 고갈됨을 암시함으로써, 질환의 경과 및 증상의 심각도에 따른 뇌 영상 소견의 차이가 있음을 시사하였다.[33] 또한, 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography, 이하 SPECT) 연구에서 건강 대조군에 비해 공황장애 환자군은 좌측 하위 두정엽(parietal lobe) 후부에서 낮은 대사과정, 즉 낮은 뇌 혈류의 감소를 보이며, 이는 증상의 심각도와 상관관계가 있음을 보였다.[34] 다른 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography) 연구에서는 편도체, 해마, 시상, 중뇌, 꼬리 뇌교(pons), 숨뇌(medulla oblongata), 그리고 소뇌 등에서 포도당 흡수의 증가를 보고하였고, 이러한 증가는 성공적인 약물 및 행동 치료 이후 정상화되는 것으로 보아, 이들 부위의 뇌 활성이 증상의 심각도에 따라 변할 수 있다는 사실을 암시하였다. 또한, 공황장애 환자들은 SPECT 연구에서 양쪽 전두엽의 활성 감소와 함께 우측 내전두엽 및 상위 전두엽에서는 활성이 증가된 소견이 관찰되기도 하여 전두엽의 활성 변화 역시 공황장애와 연관되어 있음이 시사되었다.[35]

호흡자극제인 독사프람(doxapram)을 주입한 경우, 건강 대조군에 비해 공황장애 환자군은 더 큰 전전두엽 피질 활성의 감소와 대상회 및 편도체 활성의 증가를 보였다. 또한, fMRI 연구에서 공황장애 환자들에게 소듐 락테이트(sodium lactate)를 주고 공황발작을 일으키면 안와전두엽 피질과 좌측 후두피질의 뇌 혈류는 증가하고 해마와 편도체의 뇌 혈류는 감소한 결과를 보였으나, 공황발작을 경험하지 못한 환자군은 건강 대조군과 비교했을 때 뇌 혈류의 차이는 없었다.[35] 또 다른 fMRI 연구에서 자발적인 공황발작은 우측 편도체 활성의 증가와 관련됨이 보고되기도 하였다.[33] 이와 같이 공황발작과 뇌 활성 변화의 연관성에 대한 뇌 영상 연구들이 지속적으로 보고되고 있다.

공황장애의 신경내분비적, 신경전달물질에 의한 신호전달 (Neuroendocrine and neurotransmitter signaling in panic disorder)

공황장애에서 억제성 신호의 감소가 병태생리에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, 이하 MRS) 연구에서는 공황장애 환자의 후두 피질, 전방 대상 피질, 기저핵(basal ganglia)에서 GABA 농도의 감소가 보고되었다.[36][37] 비록, 공황장애 환자의 혈장과 뇌 척수액 GABA 농도의 차이가 증명되지는 않았지만, 알프라졸람(alprazolam) 또는 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, 이하 TCA) 이미프라민(imipramine)에 좋지 않은 치료 효과를 보인 환자들은 치료 반응과 뇌 척수액의 낮은 GABA 농도 사이의 상관관계를 보였다. 특히 기분장애 또는 불안장애 가족력을 지닌 공황장애 환자들은 피질에서 GABA 농도가 감소된 소견을 보였다.[16] 흥분성 글루탐산염의 경우에는 이 신호의 증가가 공황발작과 연관이 있고 글루탐산염의 활성을 감소시키는 약물은 항 불안의 특성을 가진다는 가설이 제시되고 있다. 예를 들어, LY354740는 시냅스 전 대사성 글루탐산염 수용체(mGluR II)의 효현제로서 글루탐산염의 방출을 감소시켜 불안 행동을 줄인다고 알려져 있다.[38] LY354740가 조건화된 두려움의 패러다임에서 주관적인 불안을 감소시키고, 공황장애 환자에게 있어 이산화탄소 흡입 같은 공황 유발 물질에 반해 공황발작을 억제할 수 있는 물질로 설명되고 있다.[39]

삼환계 항우울증, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(Selective Serotonin Reuptake inhibitor, 이하 SSRI)와 같은 모노아민 약물은 공황장애의 효과적인 치료제로 알려져 있다. SSRI인 플루복사민(fluvoxamine)과 파록세틴(paroxetine)은 공황 증상에 대해 인지행동치료보다 빠르고 더 효과적인 치료 반응을 보인다고 보고되었다.[40] 때로는 우울증에서보다 공황장애에서 파록세틴의 더 높은 치료 용량이 요구되는데, 이는 SSRI가 공황 증상을 감소시키는 작용 기전이 항 우울 작용과는 다르다는 것을 암시한다.[41] 또한, 공황장애 환자들에게 α2 길항제인 yohimbin으로 공황과 비슷한 불안을 야기시키면 심혈관 활동 및 혈청 노르아드레날린의 농도가 증가하며, 반대로 α2 효현제인 clonidine은 항 불안 효과를 보였다. 불안장애 환자들은 clonidine에 대한 반응으로 성장 호르몬의 반응 감소를 보이기도 하여 노르아드레날린 순환의 변화와 공황장애와의 관련 가능성이 제시되기도 하였다.[16]

콜레시스토키닌은 건강한 사람들에서 공황 유발 물질로 잘 알려져 있지만, 실제로 공황장애에서 CCK의 역할에 대한 연구는 부족한 편이다. 만성적인 이미프라민 치료는 CCK에 의한 급성 불안을 감소시키지만, 아직까지 공황장애 환자의 내생적 CCK의 작용에 대해서는 설명하지 못하고 있다.[42] 최근 공황장애를 가진 여성 환자의 증상의 심각도와 갈라닌과의 연관성에 대해 보고한 연구에서, 갈라닌 유전자 프로모터(promoter) CpG dinucleotide의 한 부분인 단일염기다형성(single-nucleotide polymorphisms, 이하 SNPs)과 같은 후성적 요인과 관련되어, 갈라닌이 공황 증상의 심각도에 영향을 미칠 것이라는 가설을 지지하였다.[43]

또한, 공황장애 환자들은 증가된 혈장 코티졸 농도를 보이

며, 이는 락테이트(lactate) 주입 이후 공황발작 발생의 위험과 양의 상관관계를 보였다. 공황장애에서 증가된 혈장 코티졸 농도는 공황발작 자체보다는 예기불안의 상태를 더 잘 나타내며, 공황장애 환자의 뇌 척수액에서 CRF 농도의 증가와 관련되어 있을 것이라는 보고가 있다.[16]

공황장애의 유전적 요인(Genetic contribution to panic disorder)

공황장애는 불안장애 중 유전성이 높은 질환에 속하는 것으로 알려져 있다. 공황장애 환자의 일차 친족은 공황과 관련된 증상이 나타날 가능성이 7배에 달하고 공포증을 가질 위험이 증가된다고 보고하였다.[44] 쌍둥이 연구에 따르면 공황장애의 취약성에 대해 공유된 환경 및 경험에 의한 것이 아니라 개인적 특정한 유전적 요소로부터 30~40% 정도 영향을 받는다는 사실을 보고하였다.[44] 또한, 유전적 요소와 환경적 요소의 상호작용을 조사한 연구의 일환으로, 공황장애에서 세로토닌 관련 유전자의 다형성과 분리 경험과의 상호작용에 관한 연구가 있다. 세로토닌 운반체 유전자(serotonin-transporter-linked polymorphic region, 이하 5-HTTLPR) 자체로는 공황장애와의 유의한 상관관계를 보이지 않았지만, 분리 생활 경험(separation life event)의 수와 5-HTTLPR의 상호작용이 통계적으로 유의하게 공황장애의 발생에 영향을 주었으며, 또한 5-HTTLPR과 분리 생활 경험의 수 사이의 상호작용이 잠재적 내적 표현형(endophenotype)으로서의 손상 회피(harm avoidance)에 영향을 주었다는 연구 결과가 있다.[45]

최근 공황장애의 유전적 연관성 연구를 통해 COMT, 아데노신 A2a 수용체(adenosine A2a receptor), CCK, CCK B 수용체(cholecystokinin B receptor), 5-HT2A 수용체(5-HT2A receptor), 모노아민 산화효소-A(monoamine oxidase-A)와 같은 유전자들이 공황장애와 연관 있음을 제시하였다.[46] 앞서 언급한 유전자들뿐만 아니라, 세로토닌 수송체 유전자인 SLC6A4의 다형성(polymorphisms) 또한 공황장애와 관련이 있다는 보고가 있으며,[47] 세로토닌 수용체 유전자 안의 SNPs가 공황장애뿐 아니라 공황장애에 공존하는 사회불안장애와도 연관이 있음을 제시한 연구 결과도 있다.

외상후 스트레스장애 (Posttraumatic Stress Disorder)

외상후 스트레스장애의 해부학적, 신경영상학적 소견 (Anatomical and neuroimaging findings in posttraumatic stress disorder)

외상후 스트레스장애에서 편도체의 활성이 두려움의 학습(fear learning)과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 외상후 스트레스장애 환자들은 편도체의 과활성을 보이며,[39] 두려운 얼굴을 본 후의 반응으로 편도체의 활성이 클수록 인지행동치료에도 나쁜 예후를 보인다는 연구 결과가 있다.[48]

회피 증상은 외상 사건을 둘러싼 주변환경에 대한 두려움의 결과로 설명할 수 있다. 이라크 전쟁에 참전한 군인들에서 발생한 외상후 스트레스장애 환자군을 대상으로 한 인지행동치료 반응을 보고한 연구에서, 두측 전방 대상피질 부피로 성공적인 인지행동 치료반응을 예측하며 감소된 두측 전방 대상피질 부피는 소거학습(extinction learning)의 감소된 능력과 연관된다고 보고하였다. 또한, 작은 전방 대상피질 부피를 가진 환자들은 치료를 받는 기간 동안 두려움을 조절하기 어려우며 인지행동치료에도 덜 효과적이었다.[49] 기존의 fMRI 연구에서, 두려운 얼굴에 대한 반응으로 복측 전방 대상피질의 활성이 더 클수록 인지행동치료에 대한 반응이 좋지 않았던 연구 결과도 있다.[48]

침습적 사고와 재경험을 포함한 외상후 스트레스장애의 증상은 부정적인 감정 기억을 억제하는 고위 인지구조 기능의 저하에 의한 결과로 추정된다. 건강 대조군에게 감정적인 자극을 주게 되면 중내 전전두엽 피질, 하 전두회, 복측 전방 대상회와 복측 전방 변연 영역의 활성이 나타나지만, 외상후 스트레스장애 환자들의 경우보다 복측 활성이 특징적이며, 활성의 정도가 증상의 심각도와 양의 상관관계를 보였다. 또한, 중성의 자극과 비교하여 싸움과 같은 감정적 자극은 복측 감정적 시스템의 활성을 강화시켰다. 건강 대조군과 외상후 스트레스장애를 진단받은 환자군 모두에서 업무를 보는 동안 중간 전두이랑, 등쪽 전방 대상피질, 하 두정소엽을 포함한 등쪽 영역이 활성화 되었지만, 외상후 스트레스장애 환자들의 경우에서만 등쪽 부위 실행 네트워크 활성의 감소된 정도가 증상의 심각도와 의미 있는 상관관계를 보였다.[50]

외상후 스트레스장애 환자들이 보이는 과각성의 증상은 감각 동기(sensory gating)의 결함과 관련 있을 것으로 추정된다. 건강 대조군은 우측 전방 측두 두정엽 피질 네트워크를 활성화하여 억제성 과정을 진행시키는 데 반해, 환자군은 덜 활성화된 전방 측두 두정엽 피질 네트워크를 가지고 있어 이러한 억제성 조절의 감소로 인해 과각성의 증상을 증가시키는 것으로 이해해 볼 수 있다.[51]

외상후 스트레스장애의 증상과 더불어, 회복과 관련된 신경영상학적 연구 결과도 보고되고 있다. 2003년 대구 지하철 사건 생존자를 대상으로 한 외상 이후 배외측 전전두엽 피질(dorsolateral prefrontal cortex) 두께의 변화를 보기 위해 Lyoo 등[52]이 시행한 뇌 영상 종단연구에서, 외상에 노출된 환자들이 건강 대조군에 비해 배외측 전전두엽 피질 두께가 증가된

것이 관찰되었고 이는 회복 과정에서 점차적으로 정상화되는 소견을 보였다. 뇌 유리 신경 성장 인자(brain-derived neurotrophic factor, 이하 BDNF)가 경험과 관련된 피질 가소성(cortical plasticity)에 영향을 주는 주요 물질로 전전두엽 피질에서 발현이 증가된 것으로 알려져 있으며, 이 부위에서 BDNF의 유전적 다형성과 관련되어 외상후 스트레스장애의 증상 및 이후의 회복과 관련이 있을 것으로 추정되고 있다.[52]

외상후 스트레스장애의 신경내분비적, 신경전달물질에 의한 신호전달(Neurotransmitter and neuroendocrine signaling in posttraumatic stress disorder)

글루탐산염은 스트레스 상황에서 해마-의존성 연합 학습(associative learning)과 편도체-의존성 감정 과정(emotional process)에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 부적절한 글루탐산염 신호전달은 외상후 스트레스장애 환자들이 경험하는 왜곡의 과정과 관련이 있을 것으로 추정된다. 이와 유사하게 케타민(ketamine)은 해리(dissociation)와 인지적 왜곡(cognitive distortion)을 일으키는 것으로 알려져 있다.[39] 토피라메이트(topiramate)는 카이네이트(kainate)와 α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 수용체의 흥분성 전달을 억제하고, 항 간질제보다 낮은 용량에서 항 불안 효과를 나타내는 것으로 알려져 있는데, 이는 보조적 혹은 단일 요법으로 사용될 수 있으며 악몽과 회상을 감소시키고 외상후 스트레스장애 증상을 전반적으로 호전시킬 수 있을 것으로 기대된다.[39]

외상후 스트레스장애는 노르에피네프린의 과활성과 연관이 있다는 보고가 있으나, 증상의 심각도와 노르에피네프린 농도 사이의 유의미한 상관관계는 없는 것으로 알려져 있다.[53] 또한, 외상후 스트레스장애 환자는 24시간 소변 배출에서 증가된 카테콜아민 수치를 보인다.[54] 치료와 관련해서는 SSRI가 효율적인 치료제임이 밝혀졌으며, 그 중 서트랄린(sertraline)과 파록세틴이 미국 식품의약국(Food and Drug Administration) 승인을 받았다. 파록세틴의 경우에는 전쟁과 관련 없는 외상후 스트레스 장애 환자에서 8주간 복용시 과각성과 회피 증상을 호전시켰으며, 12주간 복용은 재경험을 호전시키는 것으로 보고된 바가 있다.[55]

건강한 군인에서 심문 스트레스로 인해 혈장 NPY의 농도가 증가되었다는 보고가 있으며, 혈장 NPY 농도는 코티졸 농도 및 행동 수행(behavior performance)과 상관관계가 있었다. 또한, 외상후 스트레스장애가 발생하지 않은 참전 군인은 참전 후 외상후 스트레스장애를 진단받은 군인들보다 높은 혈장 NPY 농도를 보였고, 이를 통해 NPY가 신경의 회복력과 관련 있을 가능성도 제시되었다.[56] 최근 연구에서 뉴로키닌(neurokinin) 2 길항제에 의해 벤조디아제핀(benzodiazepine)에 의한 항 불안 효과가 상쇄되었던 결과를 통해, 외상후 스트레스장애에서 뉴로키닌의 잠재적인 역할에 대한 가능성을 제시하였다. 또한 스트레스 반응으로 갈라닌이 발현되는데, 급성 스트레스 노출시 갈라닌이 감소하고 며칠이 지나면 정상화되며, 만성적 스트레스에 노출시 갈라닌 발현이 증가된 결과를 통해, 증가된 갈라닌은 청반의 노르에피네프린 세포의 자가 억제 기전을 증가시키고, 이로써 감소된 청반의 활성은 외상후 스트레스장애 환자의 우울 증상을 나타낼 것이라는 가설이 제시되기도 하였다.[16]

외상후 스트레스장애 환자에서 HPA axis의 파괴와 관련된 많은 보고들이 있다. 우울증과 달리, 건강 대조군과 비교하여 전쟁 관련 외상후 스트레스장애 환자군은 혈장과 24시간 소변에서 코티졸 농도가 감소된 소견을 보였다.[57] 최근 연구에서는 코티졸 농도가 낮을수록 증상이 더 심하다는 결과를 보여주기도 하였다.[58] 상위 조절 물질인 CRF의 경우에는 우울증 환자와 같이 뇌 척수 액에서 높은 CRF 농도를 보였으며,[59][60] 자극 검사시의 CRF 주입에 대한 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, 이하 ACTH) 반응은 둔하다는 사실을 확인할 수 있었다.[61] 덱사메타손(dexamethasone) 억제 검사시 우울증 환자의 경우에는 비억제를 보이지만, 외상후 스트레스장애 환자의 경우에는 더 크게 억제된 혈장 ACTH와 코티졸 농도를 보였다.[62] 이러한 덱사메타손의 과억제는 만성적으로 증가된 CRF로 인한 중추성 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 수용체가 민감화(sensitization)된 결과로 추정되며, 이는 우울증과는 달리 외상후 스트레스장애에서 만성적 CRF의 과발현으로 글루코코르티코이드 수용체가 탈감작되고 음성 피드백이 감소하는 결과를 초래하게 된다.[16] 또한, CRF 신호와 HPA axis의 변화는 감소된 호르몬의 생물학적 이용 또는 감소된 호르몬 수용체 민감성에 따른 불충분한 글루코코르티코이드 신호의 결과로 추정되고 있다(Fig. 3).[63]

외상후 스트레스장애의 유전적 요인(Genetic contribution to posttraumatic stress disorder)

외상후 스트레스장애의 유전율은 이 장애의 유전적 소인에 작은 영향을 미칠 수 있는 각각의 유전자들이 모여, 결과적으로 30~40% 정도의 영향을 보이는 것으로 추정된다.[64-68] 외상후 스트레스장애의 경우, 다른 정신과적 질환과는 달리 환경적 영향이 중요하기 때문에 유전자 계통 연관분석을 쉽게 할 수 없다는 단점이 있다.

외상후 스트레스장애를 진단하기 위해서는 외상적 경험이 선행되어야 하기 때문에 연구자들은 이 장애 환자들의 환경에 영향을 받는 유전자를 연구하는 데 주력하였다. 5-HTTLPR

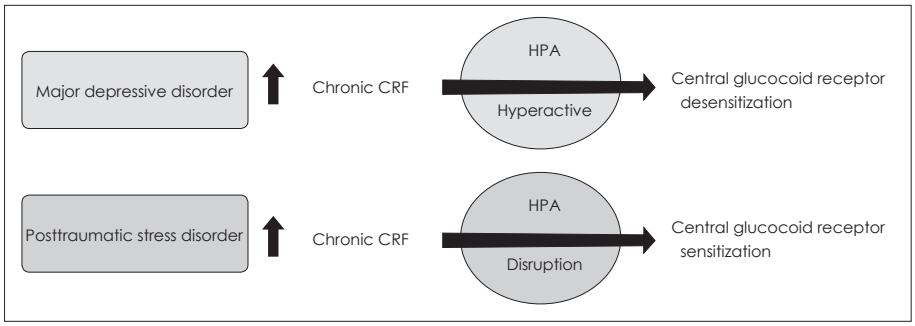

Fig. 3. Comparison of HPA axis activity between major depressive disorder and posttraumatic stress disorder. HPA axis : hypothalamic-pituitary-adrenal cortex axis, CRF : corticotrophin releasing factor.

와 관련된 SLC6A4의 5' 상류영역(upstream region)에서 복잡하게 반복되는 유전적 다형성에 관해 수많은 그룹에서 연구가 진행되었다. 이 유전적 다형성은 전사 시작 부위에서 대략적으로 1000개의 염기 쌍(base pair, 이하 bp) 상류영역에 위치한 22 bp의 16개 불완전 반복단위를 포함한 반복영역으로 구성되어 있다.[47)69)] 5-HTTLPR은 6~8 단위의 삽입 혹은 삭제 때문에 발생하는 유전적 다형성이며 L 대립유전자(long allele)와 이 보다 44 bp 짧은 S 대립유전자(short allele)를 만든다. 이 다형성의 L 대립유전자는 운반체를 통해 세로토닌의 재흡수를 높이고 접합부 간격(synaptic cleft) 내의 세로토닌 농도를 감소시킨다. 세로토닌 수송체(serotonin transporter, 이하 SERT) 대립유전자는 어린 시절 학대를 포함한 스트레스 경험과 연관이 있으며 이는 이후 우울증 발생의 위험을 증가시키는 것으로 보고되었다.[70-76)] 또한, 허리케인 희생자들에서 SERT 유전자 다형성은 외상의 심각도와 사회적 지지 수준과 연관성이 있었다.[77)] 이러한 유전적 다형성은 최근 외상후 스트레스장애의 유전적 기초에 중요한 역할을 제시하고 있다.

사회불안장애(Social Anxiety Disorder)

사회불안장애의 해부학적, 신경영상학적 소견 (Anatomical and neuroimaging findings in social anxiety disorder)

공황장애 및 외상후 스트레스장애와 마찬가지로 사회불안장애 역시 편도체의 활성과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 사회불안장애 환자들이 부정적 정서가 표현된 얼굴을 본 경우, 양쪽 편도체의 활성을 보이며 이는 증상의 심각도와 양의 상관관계를 보이고[78)79)] 성공적인 치료와는 음의 상관관계를 가지는 것으로 보고되었다.[80)] 또한, Lorberbaum 등[81)]의 연구에서 사회불안장애 환자들이 공공의 장소에서 발표하는 상황을 떠올릴 때 피질 하, 변연계, 그리고 외측 주위 변연계의 활성이 증가한 결과를 보였다. 이는 자동적으로 감정 처리(processing)가 증가한다는 의미로 볼 수 있으며, 상대적으로 전방 대상피질과 전전두엽 피질의 활성이 감소하는 것은 인지적 처리(processing)가 감소한다는 의미로 볼 수 있을 것이라는 해석을 제시하였다.[35)81)]

사회 불안을 유발하는 대본에 따르는 심상 과제(script-guided mental imagery task)를 진행하는 동안, 환자군에서는 좌측 해마와 우측 편도체 활성의 감소를 보이는데, 이는 불안을 유발하는 사회적 상황에서 전반적인 기능을 향상시키는 감정적이고 자동적인 반응의 둔화를 반영하는 것으로 추정된다.[82)] 게다가 불안을 유발하는 상상을 하게 되면 좌측 중심후회(postcentral gyrus)와 조가비핵(putamen), 우측 하위 전두부 중측두회(middle temporal gyrus)에서 증가된 활성을 보이며, 우측 중측두회, 좌측 쐐기앞소엽(precuneus), 후방 대상회의 상대적인 활성 감소도 나타난다. 네파조돈(nefazodone)으로 8주간 치료 후, 사회불안장애의 증상이 전부 혹은 부분적인 호전을 보인 경우에는 모두 설회(lingual gyrus), 좌측 상측두회(superior temporal gyrus), 그리고 우측 복외측 전두엽 피질에서 감소된 국소 혈류를 보이고 좌측 중후두회(middle occipital gyrus)와 하두정엽 피질(inferior parietal cortex)에서 증가된 국소 혈류를 보여,[82)] 이들 부위가 치료로 인해 가역적인 활성의 변화를 보였음을 암시하였다.

뇌 신경영상 연구 결과들을 통합해보면, 사회불안장애 환자들은 우측 전전두엽의 과활성, 선조체(striatum)의 기능 이상, 해마와 편도체의 활성 증가에 덧붙여 좌측 편재화(lateralization)를 특징으로 하고 있다. 이를 한 마디로 피질-선조체-시상회로(cortico-striato-thalamic network)의 기능 이상이라고 표현할 수 있다. 또한 부정적인 감정 정보와 혐오스런 자극을 다루는 전방 대상 피질을 포함하는 전두-변연계의 과활성은 사회적 단서를 잘못 해석하는 결과를 가져올 수 있을 것으로 추정된다.[35)83)]

사회불안장애의 신경내분비적, 신경전달물질에 의한 신호전달(Neurotransmitter and neuroendocrine signaling in social anxiety disorder)

사회불안장애 환자들은 흥분성 글루탐산염 활성이 증가하는 것으로 알려져 있다. MRS 연구를 통해 건강 대조군과 비교

해 보면 사회불안장애 환자들이 전방 대상 피질에서 13.2% 정도 더 높은 글루탐산염/크레아틴(creatine) 비율을 가진다. 즉, 글루탐산염/크레아틴 비율은 신경 흥분과 에너지원 대사의 비율이므로, 에너지 대사에 비해서 흥분성 신호가 증가되어 있음을 암시하는데 이 연구에서 이 비율이 증상의 심각도와 상관관계를 가진다고 보고한 것은 사회불안장애의 병태생리에서 전방 대상 피질과 흥분성 신호가 중요한 역할을 담당한다는 것을 의미한다.[39]

사회불안장애의 치료제로 SSRI, 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor), 모노아민 산화효소, 벤조디아제핀이 있다. SSRI가 성공적인 치료제라는 사실은 사회불안장애의 병인이 세로토닌의 역할과 관계가 있다는 증거가 될 수 있다.[83] 사회불안장애 환자에서 편도체, 전방 대상 피질, 뇌섬엽(insular lobe), 등쪽 솔기핵에서 5HT1A 수용체의 감소를 보인다는 사실 역시 모노아민 신호체계의 불균형이 관련되어 있다는 가설을 지지한다. 뇌 신경영상 분석에 따르면, 환자의 불안이 증가하면 편도체의 과활성이 나타나고 도파민 수송체의 밀도가 감소되며 D2 수용체의 결합 능력도 감소되는 것으로도 알려져 있다.[35] 또한, 파킨슨 환자가 사회불안장애를 동반할 확률이 높다는 사실은 사회불안장애에서 도파민의 역할을 지지해 줄 수 있으나,[83] 이는 도파민 기능 이상이 원인이라기보다 운동장애의 신체증상에 대한 불안으로 인한 결과일 수도 있다. 최근 연구에 따르면 사회적 스트레스에 대한 도파민 반응의 불안정성은 불안의 정도에 영향을 미치고 치료 후 SSRI에 의해 시냅스 후 D3 수용체의 탈감작으로 부분적 정상화되는 것으로 알려져 있다(Table 1).[84-90]

사회불안장애와 자폐스펙트럼장애에서는 신경펩티드인 옥시토신과 AVP가 주목 받고 있다. 최근 동물 실험에서 편도체에 직접 옥시토신을 주입하자 두려움에 대한 자동적이고 행동적인 구성요소에 중요한 역할을 하는 편도체-뇌간 사이의 활성이 감소하고 반응이 둔해짐이 보고되었다. 게다가 예비 실험에서는 중추성 AVP과 옥시토신 수용체의 유전자 변형이 편도체의 활성에 영향을 미친다는 결과를 보였다. 이러한 실험 결과는 사회불안장애가 편도체의 과활성과 연관되어 있음을 지지한다.[26]

사회불안장애 환자는 HPA aixs가 민감화되어 있다. 건강 대조군과 비교했을 때 기본 혈장 코티졸의 농도는 비슷하지만, 심리 사회적 스트레스로 인한 혈장 코티졸 농도는 훨씬 더 높게 측정되었다.[91] 또한 트리어 사회 스트레스 검사(Trier Social Stress Test, 이하 TSST)를 통해 건강 대조군과 비교하여 환자군에서 증가된 코티졸 반응을 보였고, 코티졸의 증가된 정도는 사회적 회피행동을 보이는 빈도와 상관관계가 있었다.[92] 그러나 일부에서는 사실이 아니라는 결과를 보고하여, 사회불안장애를 가진 여자 청소년과 건강 대조군의 침샘 코티졸을 비교하였을 때, TSST에 의해 증가된 정도가 비슷하다는 결과를 제시하기도 하였다.[93][94]

사회불안장애의 유전적 요인(Genetic contribution to social anxiety disorder)

사회불안장애의 유전적 연구는 거의 없다. 몇몇 연구는 사회불안장애가 높은 가족력을 보인다는 것을 지지하였고, 특정 공포증과 광장공포증을 가진 사회불안장애 환자들을 메타분석한 연구 결과에서는 공포증을 가진 환자와 일차친족 간

Table 1. Evidence for dopaminergic dysregulation in social anxiety disorder

Author	Subjects	Comparison group	Results
Mikkelsen et al,[84] 1981	15 patients with Tourette's disorder	–	Increased phobic symptoms during low-dose haloperidol treatment in patients with Tourette's disorder
Stein et al,[85] 1990	9 subjects of 24 parkinsonian patients with current anxiety disorder	15 parkinsonian patients	High association with Parkinson's disease
Liebowitz et al,[86] 1992	74 patients with social phobia	8-wk comparison of phenelzine, atenolol, or placebo and followed up on a double-blind basis	Response to monoamine oxidase inhibitors antidepressants
Johnson et al,[87] 1994	49 patients with panic disorder	24 normal volunteers	Lower CSF levels of HVA in patients with panic disorder and comorbid social anxiety disorder
Tiihonen et al,[88] 1997	11 patients with social phobia	28 healthy comparison subjects (11 of whom were age and gender-matched to the patients)	Decreased striatal dopamine reuptake site density
Schneier et al,[89] 2000	10 subjects with social phobia	10 healthy comparison subjects, matched by age and sex	Low dopamine D2 receptor binding in the striatum

– : none, CSF : cerebrospinal fluid, HVA : homovanillic acid

의 유전적 연관성을 보고하기도 하였다.[44] 또한, 쌍둥이 연구에서는 일란성 쌍둥이가 이란성 쌍둥이보다 높은 사회불안장애의 발생률을 보여, 환경적인 영향보다 유전적 영향이 크다는 의견을 제시하기도 하였다. 환경적 요인의 측면에서는 우울증이나 외상후 스트레스장애와는 달리, 어린 시절의 외상경험이 성인기에 사회불안장애의 발생 위험에 영향을 준다는 증거는 거의 없는 것으로 보고되었다.[44]

연관분석을 통해, 노르아드레날린 운반체를 지정하는 유전자 부근의 염색체 16에 속한 한 영역이 사회불안장애의 유전적 소인일 가능성이 제시되었다. 이외에도 β1-아드레날린 수용체를 지정하는 유전자인 adrenoceptor beta 1의 기능성 변이(functional variant)와 사회불안장애를 가진 여성 환자에서 COMT 유전자에서 2개의 SNPs와 3-SNP 단상형이 연관되어 있음이 보고되었다.[83] 또한, 이 장애는 어린 시절의 행동억제, 낮은 외향성, 높은 신경증적 성질과 관계가 있는 것으로 생각되며, 이러한 성격적 특성은 사회불안장애에서만 특징적인 것은 아니나, 정신병리학적으로 기분장애와 불안장애의 원인이 된다는 가설이 보고되기도 하였다. 더욱이 이러한 세 가지 성격적 특성은 각각 유전성이 높다고 알려져 있어, 사회불안장애의 유전적인 부분을 설명하는 데 도움이 될 수 있다. 높은 행동억제와 관련된 유전자 중에 CRF와 SERT가 있으며, 높은 신경증적 성질은 글루탐산염으로부터 GABA를 합성하는 효소인 글루탐산염 탈 탄산효소(decarboxylase)를 지정하는 유전자와 연관이 있을 것으로 추정되고 있다.[83]

범불안장애 (Generalized Anxiety Disorder)

범불안장애의 해부학적, 신경영상학적 소견(Anatomical and neuroimaging findings in patients who have generalized anxiety disorder)

구조적 뇌 신경영상 연구에서 소아 범불안장애 환자는 상위측두엽의 높은 회백질/백질 비율을 보였다.[95] 또한 이것은 동물 실험에서 관찰된 스트레스로 유발된 편도체의 비대와 일치되는 소견으로 편도체 부피가 증가했음을 암시한다.[39] 청소년 범불안장애 환자의 경우에는 건강한 대조군에 비해 높아진 휴지기(resting)시에 복외측 전전두엽 피질 활성을 보이는데, 이는 증상의 심각도와 음의 상관관계를 가지기 때문에 증가된 복외측 전전두엽 피질 대사는 범불안장애의 원인이라기보다는 이를 보상하기 위한 반응으로 해석할 수 있다.[96] 범불안장애 환자의 전전두엽 피질에서 관찰되는 과 대사 활성과 관련되어, 양성자 MRS을 통해 N-아세틸 아스파트산염(N-acetylasparate acid)/크레아틴 비율을 측정함으로써 이 부위의 신경 생존능력(viability)을 평가할 수 있는데, 어린 시절 스트레스가 없었던 범불안장애 환자들은 우측 복외측 전전두엽 피질에서 신경 생존능력이 증가하였고 자가 보고식으로 어린 시절 외상 경험이 있다고 대답한 환자들은 같은 영역에서 신경 생존능력이 감소한 결과를 보였다.[97] 이로써 범불안장애에서 환경적 요소에 의한 전전두엽 피질의 신경 생존능력에서 차이가 있음을 확인할 수 있다.

범불안장애의 기능성 뇌 신경영상 연구에서는 휴지기 조건에서 일관적이지 않은 결과를 보이지만, 대부분의 범불안장애 환자의 뇌 활성 패턴은 변연계, 특히 편도체가 두려움의 반응에 중요한 역할을 한다는 동물 실험 결과와 일치하는 소견을 보인다.[98-100] 대부분의 연구에서 범불안장애 환자들이 부정적 감정을 느끼는 동안, 편도체와 뇌섬엽에서 증가된 활성을 보이는 것으로 보고 되었다. 화가 난 얼굴을 본 청소년 범불안장애 환자들은 증가된 우측 편도체 반응을 보이며 이러한 활성 반응은 증상 심각도와 상관관계를 보였다. 또한 우측 편도체의 과활성은 우측 복외측 전전두엽 피질 활성과 음의 상관관계를 보였으며, 이는 증가된 편도체 활성의 잠재적인 메카니즘이 하향 탈억제(top-down disinhibition)임을 암시하고 있다.[101]

치료 받기 전의 소아 범불안장애 환자에서 보이는 강한 좌측 편도체 활성은 플루옥세틴(fluoxetine) 또는 인지행동치료에 대한 긍정적인 치료 반응을 예측하는 데 도움이 될 수 있다.[102] 또한, 성인 환자들에서는 두려운 얼굴 표현을 보았을 때 보이는 낮은 편도체 활성과 높은 전방 대상 피질 활성으로 벤라팍신(venlafaxine)에 대한 긍정적인 치료 반응을 예측해 볼 수 있었다.[103] 이러한 편도체의 활성 정도를 임상적인 치료 결과의 예측에 사용하기 위해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다.

범불안장애의 신경내분비적, 신경전달물질에 의한 신호전달(Neurotransmitter and neuroendocrine signaling in generalized anxiety disorder)

범불안장애 환자에서 관찰되는 변연계의 과활성은 억제성 신경전달의 감소, 흥분성 신경전달의 증가, 또는 이 두 가지 과정의 조합의 결과로 추정되고 있다. 억제성 GABA 신경전달의 조절장애는 이미 여러 불안장애에서 증명되었다.[104] 범불안장애 환자들에서 관찰되는 GABAa 수용체의 하향조절은 이 질환의 원인에 중요한 역할을 한다고 제시되는데,[105] 이는 범불안장애 증상인 과도한 걱정, 과각성, 정신운동성 초조 등이 벤조디아제핀과 바르비투르산염(barbiturate)과 같은 GABAa 촉진제를 통해 효과적으로 치료되기 때문이다.[104] 게다가 항글루탐산염 제제(anti-glutamatergic agent)인 리루졸(riluzole) 또한 범불안장애 증상을 호전시키는 좋은 치료제로 제시되고 있다.[106][107]

Table 2. Neurotransmitter and neuroendocrine signaling in anxiety related disorders

	Panic disorder	PTSD	Social anxiety disorder	Generalized anxiety disorder
Decreased cortical GABA concentrations	+	NS	NS	+
Elevated excitatory glutamatergic signaling	+	+	+	+
Increased anxiogenic response to mCPP	+	+	+	+
Increased plasma NE with traumatic reminders/panic attacks	+	+	+	−
Increased anxiogenic response to CCK	+	+	+	+
Elevated CRF concentrations in the CSF	+	+	NS	−
Altered plasma cortisol concentration with 24 hour sampling	+ (inc.)	+ (dec.)	+ (inc.)	−

− : One or more studies did not support this finding (with no positive studies), or the majority of studies do not support this finding, + : At least one study supports this finding and no studies do not, or the majority of studies support the finding. CRF : corticotropin-releasing factor, CCK : cholecystokinin, CSF : cerebrospinal fluid, dec. : decrease, inc. : increase, NE : norepinephrine, NS : not studied, PTSD : posttraumatic stress disorder, GABA : gamma-aminobutyric acid, mCPP : metachlorophenylpiperazine

비록 모든 SSRI가 범불안장애에 효과적이지만 불안에서 가장 많이 연구된 약물은 파록세틴이며 이는 위험 회피(harm avoidance) 증상을 줄이는 것으로 알려져 있다. 그리고 5-HT2c/5-HT3 효현제인 metachlorophenylpiperazine가 범불안장애 환자에서 불안과 화를 일으킨다는 사실은 범불안장애에서 세로토닌이 중요하다는 하나의 구체적인 증거가 될 수 있다.[105] 더 나아가 기능성 뇌 신경영상 연구를 통해, 중뇌의 SERT 밀도가 증상의 심각도와 음의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.[108][109]

범불안장애 환자들은 외부에서 투여한 CCK 효현제에 과민하게 반응하므로 CCK 수용체-선택적 길항제가 항불안제로서 새로운 약물로 제시되었으나, 아직까지 구체적인 항 불안 효과는 증명되지 않았다.[110] 앞으로 CCK 길항제에 대한 많은 연구와 발달이 불안에서 CCK의 역할을 더 구체화하고 치료제로서 적용하는 데에 중요할 것이다. 또한, NPY가 항 불안 효과가 있다는 것은 동물실험에서 밝혀졌지만 범불안장애 환자에서는 아직까지 밝혀진 바가 없다. 이러한 항 불안 효과는 NPY-CRF 관계를 통해 추측해 볼 수 있는데, 이 두 가지 신경전달물질은 수많은 변연계에 공존하고 있으며 편도체, 청반, 중뇌수도 주변 회백질(periaque-ductal grey matter)에서 상반되는 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Table 2).[111]

범불안장애의 유전적 요인(Genetic contribution to generalized anxiety disorder)

전반적으로 범불안장애에서의 유전적 영향이 다른 불안장애에서보다는 덜할 것으로 보인다. 일반적으로 범불안장애 환자의 일차 친족들은 높은 비율의 우울장애와 불안장애를 가지며,[112] 특히 범불안장애의 위험성이 높을 것으로 추정된다.[44] 최근의 3000명 쌍둥이 연구에 따르면, 범불안장애 가족력이 같은 성별을 가진 쌍둥이나 다른 성별을 가진 쌍둥이에서 성별에 상관없이 동일한 유전율을 보여, 범불안장애는 성별과 상관없는 유전적 영향을 받는다고 예측해 볼 수 있었다.[113] 그러나 특징적으로 범불안장애를 대상으로 한 유전적 연구는 얼마되지 않기 때문에 이후 더 많은 연구가 필요하다.

결 론

불안장애의 증상은 감정을 담당하는 변연계인 편도체와 해마의 기능 이상을 중심으로 발생한다. 이는 전전두엽을 포함한 대뇌 피질과의 상호작용을 통해 감정적 과정의 억제성 하향 조절이 가능하나, 실패 혹은 과자극시에는 공포의 인지, 회피 반응 등 불안의 인지적 증상이 발생할 수 있다. 또한, 뇌간과 같은 자율신경계 중추 및 호르몬 조절 이상과 관련되어 불안과 관련된 신체적 증상이 동반될 수 있다. 다른 정신과적 질환과 마찬가지로 불안장애 역시 유전적 요인과 환경적 요인 모두에 대한 취약성을 가지고 있으므로, 유전 및 이들 사이의 상호작용에 대한 연구가 지속된다면 불안장애의 신경생물학적 기전의 이해 및 생물학적 치료의 발전에 도움이 될 것이다.

중심 단어 : 신경생물학 · 불안장애 · 편도체 · 해마.

Acknowledgments

이 연구의 일부는 2014년도 대한생물정신의학회 춘계연수교육에서 발표되었음.

또한, 본 연구의 일부는 한국 과학기술교육부의 일반 연구자 지원사업의 기금으로 지원 받았음(2011-0023359).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) **Charney D, Drevets WC.** The neurobiological basis of anxiety disorders. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002.
2) **Schatzberg AF, Nemeroff CB.** Textbook of Psychopharmacology. 3rd ed. Washington, DC: The American Psychiatric Publishing; 2004.

3) **Izard CE.** Four systems for emotion activation: cognitive and noncognitive processes. Psychol Rev 1993;100:68-90.
4) **LeDoux JE.** Emotion: clues from the brain. Annu Rev Psychol 1995; 46:209-235.
5) **Stratakis CA, Chrousos GP.** Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. Ann N Y Acad Sci 1995;771:1-18.
6) **Sorrells SF, Sapolsky RM.** An inflammatory review of glucocorticoid actions in the CNS. Brain Behav Immun 2007;21:259-272.
7) **Eggers AE.** Redrawing Papez' circuit: a theory about how acute stress becomes chronic and causes disease. Med Hypotheses 2007; 69:852-857.
8) **Gray JA.** A theory of anxiety: the role of the limbic system. Encephale 1983;9(4 Suppl 2):161B-166B.
9) **Lilly R, Cummings JL, Benson DF, Frankel M.** The human Klüver-Bucy syndrome. Neurology 1983;33:1141-1145.
10) **Maclean PD.** The limbic system (visceral brain) in relation to central gray and reticulum of the brain stem; evidence of interdependence in emotional processes. Psychosom Med 1955;17:355-366.
11) **Keedwell PA, Andrew C, Williams SC, Brammer MJ, Phillips ML.** The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder. Biol Psychiatry 2005;58:843-853.
12) **Drevets WC.** Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. Curr Opin Neurobiol 2001;11:240-249.
13) **Miller EK, Cohen JD.** An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 2001;24:167-202.
14) **Vogt BA, Finch DM, Olson CR.** Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. Cereb Cortex 1992;2:435-443.
15) **Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK.** The cortical representation of pain. Pain 1999;79:105-111.
16) **Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM.** Molecular targets in the treatment of anxiety. Biol Psychiatry 2002;52:1008-1030.
17) **Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB.** The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. Clin Lab Med 2010;30:865-891.
18) **LeDoux JE.** Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci 2000; 23:155-184.
19) **Zald DH.** The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. Brain Res Brain Res Rev 2003;41:88-123.
20) **Phelps EA, LeDoux JE.** Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron 2005; 48:175-187.
21) **Quirk GJ, Garcia R, González-Lima F.** Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear. Biol Psychiatry 2006;60:337-343.
22) **Bedecs K, Berthold M, Bartfai T.** Galanin--10 years with a neuroendocrine peptide. Int J Biochem Cell Biol 1995;27:337-349.
23) **Liu HX, Hökfelt T.** The participation of galanin in pain processing at the spinal level. Trends Pharmacol Sci 2002;23:468-474.
24) **Lang R, Gundlach AL, Kofler B.** The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. Pharmacol Ther 2007;115:177-207.
25) **Gimpl G, Fahrenholz F.** The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 2001;81:629-683.
26) **Meyer-Lindenberg A.** Impact of prosocial neuropeptides on human brain function. Prog Brain Res 2008;170:463-470.
27) **Egashira N, Tanoue A, Matsuda T, Koushi E, Harada S, Takano Y, et al.** Impaired social interaction and reduced anxiety-related behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice. Behav Brain Res 2007;178:123-127.
28) **Kendler KS, Gardner CO, Lichtenstein P.** A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: evidence for genetic innovation and attenuation. Psychol Med 2008;38:1567-1575.
29) **Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gastó C, Junqué C, Massana J, et al.** Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. Am J Psychiatry 2003;160:566-568.
30) **Han DH, Renshaw PF, Dager SR, Chung A, Hwang J, Daniels MA, et al.** Altered cingulate white matter connectivity in panic disorder patients. J Psychiatr Res 2008;42:399-407.
31) **Kim B, Kim JH, Kim MK, Lee KS, Kim Y, Choi TK, et al.** Frontal white matter alterations in short-term medicated panic disorder patients without comorbid conditions: a diffusion tensor imaging study. PLoS One 2014;9:e95279.
32) **Kim B, Kim MK, Yoo E, Lee JY, Choe AY, Yook KH, et al.** Comparison of panic disorder with and without comorbid major depression by using brain structural magnetic resonance imaging. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013;43:188-196.
33) **Pfleiderer B, Zinkirciran S, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Domschke K.** fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. World J Biol Psychiatry 2007; 8:269-272.
34) **Lee YS, Hwang J, Kim SJ, Sung YH, Kim J, Sim ME, et al.** Decreased blood flow of temporal regions of the brain in subjects with panic disorder. J Psychiatr Res 2006;40:528-534.
35) **Engel K, Bandelow B, Gruber O, Wedekind D.** Neuroimaging in anxiety disorders. J Neural Transm 2009;116:703-716.
36) **Goddard AW, Mason GF, Appel M, Rothman DL, Gueorguieva R, Behar KL, et al.** Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder. Am J Psychiatry 2004; 161:2186-2193.
37) **Ham BJ, Sung Y, Kim N, Kim SJ, Kim JE, Kim DJ, et al.** Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2007;31:403-411.
38) **Helton DR, Tizzano JP, Monn JA, Schoepp DD, Kallman MJ.** Anxiolytic and side-effect profile of LY354740: a potent, highly selective, orally active agonist for group II metabotropic glutamate receptors. J Pharmacol Exp Ther 1998;284:651-660.
39) **Cortese BM, Phan KL.** The role of glutamate in anxiety and related disorders. CNS Spectr 2005;10:820-830.
40) **Pull CB, Damsa C.** Pharmacotherapy of panic disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2008;4:779-795.
41) **Vaswani M, Linda FK, Ramesh S.** Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27:85-102.
42) **Schatzberg AF, Nemeroff CB.** The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub;2004.
43) **Unschuld PG, Ising M, Erhardt A, Lucae S, Kohli M, Kloiber S, et al.** Polymorphisms in the galanin gene are associated with symptom-severity in female patients suffering from panic disorder. J Affect Disord 2008;105:177-184.
44) **Hettema JM, Neale MC, Kendler KS.** A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. Am J Psychiatry 2001;158:1568-1578.
45) **Choe AY, Kim B, Lee KS, Lee JE, Lee JY, Choi TK, et al.** Serotonergic genes (5-HTT and HTR1A) and separation life events: gene-by-environment interaction for panic disorder. Neuropsychobiology 2013;67:192-200.
46) **Smoller JW, Gardner-Schuster E, Covino J.** The genetic basis of panic and phobic anxiety disorders. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2008;148C:118-126.
47) **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996;274: 1527-1531.

48) **Bryant RA, Felmingham K, Kemp A, Das P, Hughes G, Peduto A, et al.** Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. Psychol Med 2008;38:555-561.
49) **Bryant RA, Felmingham K, Whitford TJ, Kemp A, Hughes G, Peduto A, et al.** Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. J Psychiatry Neurosci 2008;33:142-146.
50) **Morey RA, Petty CM, Cooper DA, Labar KS, McCarthy G.** Neural systems for executive and emotional processing are modulated by symptoms of posttraumatic stress disorder in Iraq War veterans. Psychiatry Res 2008;162:59-72.
51) **Falconer E, Bryant R, Felmingham KL, Kemp AH, Gordon E, Peduto A, et al.** The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. J Psychiatry Neurosci 2008;33:413-422.
52) **Lyoo IK, Kim JE, Yoon SJ, Hwang J, Bae S, Kim DJ.** The neurobiological role of the dorsolateral prefrontal cortex in recovery from trauma. Longitudinal brain imaging study among survivors of the South Korean subway disaster. Arch Gen Psychiatry 2011;68:701-713.
53) **Strawn JR, Geracioti TD Jr.** Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. Depress Anxiety 2008;25:260-271.
54) **Pervanidou P.** Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence. J Neuroendocrinol 2008;20:632-638.
55) **Marshall RD, Schneier FR, Fallon BA, Knight CB, Abbate LA, Goetz D, et al.** An open trial of paroxetine in patients with non-combat-related, chronic posttraumatic stress disorder. J Clin Psychopharmacol 1998;18:10-18.
56) **Yehuda R, Brand S, Yang RK.** Plasma neuropeptide Y concentrations in combat exposed veterans: relationship to trauma exposure, recovery from PTSD, and coping. Biol Psychiatry 2006;59:660-663.
57) **Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL Jr, Mason JW.** Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. J Nerv Ment Dis 1990;178:366-369.
58) **Olff M, Güzelcan Y, de Vries GJ, Assies J, Gersons BP.** HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. Psychoneuroendocrinology 2006;31:1220-1230.
59) **Bremner JD, Licinio J, Darnell A, Krystal JH, Owens MJ, Southwick SM, et al.** Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentrations in posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 1997;154:624-629.
60) **Baker DG, Ekhator NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, et al.** Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. Neuroimmunomodulation 2001;9:209-217.
61) **Smith MA, Davidson J, Ritchie JC, Kudler H, Lipper S, Chappell P, et al.** The corticotropin-releasing hormone test in patients with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1989;26:349-355.
62) **Yehuda R, Halligan SL, Grossman R, Golier JA, Wong C.** The cortisol and glucocorticoid receptor response to low dose dexamethasone administration in aging combat veterans and holocaust survivors with and without posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2002;52:393-403.
63) **Raison CL, Miller AH.** When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. Am J Psychiatry 2003;160:1554-1565.
64) **Segman RH, Shalev AY.** Genetics of posttraumatic stress disorder. CNS Spectr 2003;8:693-698.
65) **Yehuda R, Halligan SL, Bierer LM.** Relationship of parental trauma exposure and PTSD to PTSD, depressive and anxiety disorders in offspring. J Psychiatr Res 2001;35:261-270.
66) **Yehuda R, Halligan SL, Grossman R.** Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. Dev Psychopathol 2001;13:733-753.
67) **Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, Simpson J, Williams WM, Toomey R, et al.** A high risk twin study of combat-related PTSD comorbidity. Twin Res 2003;6:218-226.
68) **Stein MB, Jang KL, Taylor S, Vernon PA, Livesley WJ.** Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. Am J Psychiatry 2002;159:1675-1681.
69) **Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, et al.** Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 1996;66:2621-2624.
70) **Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al.** Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003;301:386-389.
71) **Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al.** Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. Mol Psychiatry 2004;9:908-915.
72) **Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, et al.** Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:17316-17321.
73) **Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B.** The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. Arch Gen Psychiatry 2005;62:529-535.
74) **Gillespie NA, Whitfield JB, Williams B, Heath AC, Martin NG.** The relationship between stressful life events, the serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and major depression. Psychol Med 2005;35:101-111.
75) **Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al.** Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. Biol Psychiatry 2006;59:673-680.
76) **Grabe HJ, Lange M, Wolff B, Völzke H, Lucht M, Freyberger HJ, et al.** Mental and physical distress is modulated by a polymorphism in the 5-HT transporter gene interacting with social stressors and chronic disease burden. Mol Psychiatry. 2005;10:220-224.
77) **Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, Acierno R, Galea S, Resnick HS, et al.** The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. Am J Psychiatry 2007;164:1693-1699.
78) **Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LT, Brown GG.** Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1027-1034.
79) **Evans KC, Wright CI, Wedig MM, Gold AL, Pollack MH, Rauch SL.** A functional MRI study of amygdala responses to angry schematic faces in social anxiety disorder. Depress Anxiety 2008;25:496-505.
80) **Norbury R, Mackay CE, Cowen PJ, Goodwin GM, Harmer CJ.** Short-term antidepressant treatment and facial processing. Functional magnetic resonance imaging study. Br J Psychiatry 2007;190:531-532.
81) **Lorberbaum JP, Kose S, Johnson MR, Arana GW, Sullivan LK, Hamner MB, et al.** Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. Neuroreport 2004;15:2701-2705.
82) **Kilts CD, Kelsey JE, Knight B, Ely TD, Bowman FD, Gross RE, et al.** The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy. Neuropsychopharmacology 2006;31:2243-2253.
83) **Stein MB, Stein DJ.** Social anxiety disorder. Lancet 2008;371:1115-1125.

84) **Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ.** School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's disorder. Am J Psychiatry 1981;138:1572-1576.
85) **Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW.** Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. Am J Psychiatry 1990;147:217-220.
86) **Liebowitz MR, Schneier F, Campeas R, Hollander E, Hatterer J, Fyer A, et al.** Phenelzine vs atenolol in social phobia. A placebo-controlled comparison. Arch Gen Psychiatry 1992;49:290-300.
87) **Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, Fossey MD, Ballenger JC.** Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. Biol Psychiatry 1994;36:425-427.
88) **Tiihonen J, Kuikka J, Bergström K, Lepola U, Koponen H, Leinonen E.** Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. Am J Psychiatry 1997;154:239-242.
89) **Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, Lin SH, Laruelle M.** Low dopamine D(2) receptor binding potential in social phobia. Am J Psychiatry 2000;157:457-459.
90) **Hood SD, Potokar JP, Davies SJ, Hince DA, Morris K, Seddon KM, et al.** Dopaminergic challenges in social anxiety disorder: evidence for dopamine D3 desensitisation following successful treatment with serotonergic antidepressants. J Psychopharmacol 2010;24:709-716.
91) **Condren RM, O'Neill A, Ryan MC, Barrett P, Thakore JH.** HPA axis response to a psychological stressor in generalised social phobia. Psychoneuroendocrinology. 2002;27:693-703.
92) **Roelofs K, van Peer J, Berretty E, Jong Pd, Spinhoven P, Elzinga BM.** Hypothalamus-pituitary-adrenal axis hyperresponsiveness is associated with increased social avoidance behavior in social phobia. Biol Psychiatry 2009;65:336-343.
93) **Martel FL, Hayward C, Lyons DM, Sanborn K, Varady S, Schatzberg AF.** Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls. Depress Anxiety 1999;10:25-27.
94) **van Veen JF, van Vliet IM, Derijk RH, van Pelt J, Mertens B, Zitman FG.** Elevated alpha-amylase but not cortisol in generalized social anxiety disorder. Psychoneuroendocrinology 2008;33:1313-1321.
95) **De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, Axelson DA, et al.** Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. Biol Psychiatry 2002;51:553-562.
96) **Monk CS, Nelson EE, McClure EB, Mogg K, Bradley BP, Leibenluft E, et al.** Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 2006;163:1091-1097.
97) **Mathew SJ, Mao X, Coplan JD, Smith EL, Sackeim HA, Gorman JM, et al.** orsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. Am J Psychiatry 2004;161:1119-1121.
98) **Herry C, Ciocchi S, Senn V, Demmou L, Müller C, Lüthi A.** Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. Nature 2008;454:600-606.
99) **Izumi T, Inoue T, Kato A, Kitaichi Y, Nakagawa S, Koyama T.** Changes in amygdala neural activity that occur with the extinction of context-dependent conditioned fear stress. Pharmacol Biochem Behav 2008;90:297-304.
100) **Davis M, Walker DL, Myers KM.** Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle. Ann N Y Acad Sci 2003;985:218-232.
101) **Monk CS, Telzer EH, Mogg K, Bradley BP, Mai X, Louro HM, et al.** Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. Arch Gen Psychiatry 2008;65:568-576.
102) **McClure EB, Adler A, Monk CS, Cameron J, Smith S, Nelson EE, et al.** fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. Psychopharmacology (Berl) 2007;191:97-105.
103) **Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, Nitschke JB, Polis S, Alexander AL, et al.** A functional magnetic resonance imaging predictor of treatment response to venlafaxine in generalized anxiety disorder. Biol Psychiatry 2008;63:858-863.
104) **Nemeroff CB.** The role of GABA in the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. Psychopharmacol Bull 2003;37:133-146.
105) **Nutt DJ.** Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001;62 Suppl 11:22-27; discussion 28.
106) **Mathew SJ, Amiel JM, Coplan JD, Fitterling HA, Sackeim HA, Gorman JM.** Open-label trial of riluzole in generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 2005;162:2379-2381.
107) **Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G.** Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. CNS Drugs 2008;22:761-786.
108) **Maron E, Kuikka JT, Ulst K, Tiihonen J, Vasar V, Shlik J.** SPECT imaging of serotonin transporter binding in patients with generalized anxiety disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2004;254:392-396.
109) **Malison RT, Price LH, Berman R, van Dyck CH, Pelton GH, Carpenter L, et al.** Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. Biol Psychiatry 1998;44:1090-1098.
110) **Pande AC, Greiner M, Adams JB, Lydiard RB, Pierce MW.** Placebo-controlled trial of the CCK-B antagonist, CI-988, in panic disorder. Biol Psychiatry 1999;46:860-862.
111) **Sajdyk TJ, Shekhar A, Gehlert DR.** Interactions between NPY and CRF in the amygdala to regulate emotionality. Neuropeptides 2004;38:225-234.
112) **Ninan PT.** Recent perspectives on the diagnosis and treatment of generalized anxiety disorder. Am J Manag Care 2001;7(11 Suppl):S367-S376.
113) **Hettema JM, Prescott CA, Kendler KS.** A population-based twin study of generalized anxiety disorder in men and women. J Nerv Ment Dis 2001;189:413-420.