

공황장애의 뇌영상 및 신경생물학적 식견

계요병원 정신과,¹ 성균관대학교 의과대학 삼성서울대병원 정신과학교실,² 여주세민병원 정신과³
박주연¹ · 강은호² · 이인수³ · 유범희²

Brain Imaging Provides Insight into the Neurobiology of Panic Disorder

Joo-Eon Park, MD¹, Eun-Ho Kang, MD², In-Soo Lee, MD³ and Bum-Hee Yu, MD, PhD²

Department of Psychiatry¹, Keyo Hospital, Uiwang, Department of Psychiatry², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Department of Psychiatry³, Yeosu Semin Hospital, Yeosu, Korea

ABSTRACT

Panic disorder is a common psychiatric illness that causes considerable morbidity. However, the biological basis of panic disorder remains unclear. In this report, we present and summarize the current literature on functional neuroimaging studies related to the neurobiology of panic disorder. The findings were summarized and divided into six groups : (1) known brain structures related to anxiety, especially panic disorder ; (2) structural results ; (3) functional imaging studies at rest ; (4) functional imaging studies with challenge testing ; (5) neuroreceptor studies ; and (6) changes in the treatment of panic disorder. Based on the findings of these neuroimaging studies, it seems as though panic disorder involves the hippocampal and parahippocampal areas, including the amygdala, as well as some cortical regions, such as the temporal and prefrontal cortices. Panic disorder is known to be associated with an imbalance between the right and left hemispheres of the brain at rest or during panic attacks. During a panic attack, patients with panic disorder are likely to experience an increase in local activity in the cingulate, insula, midbrain, and so on. On the other hand, a widespread reduction in the cortical areas has also been reported in most provocation studies. Thus, panic disorder may be related to the excess activation of the fear networks in response to subtle environmental cues and insufficient inhibition from higher cortical control areas ; however ; further studies are recommended in order to fully understand the neurobiology of panic disorder. (Anxiety and Mood 2007;3(2):91-96)

KEY WORDS : Brain imaging · Neurobiology · Panic disorder · Anxiety.

서 론

공황장애는 극심한 불안발작과 신체증상들이 산발적이고 예측 불가능한 형태로 반복되는 불안장애의 한 유형이다. 가장 생산적인 연령층인 30~40대 연령층에서 주로 발생하는 공황장애의 경우 평생 유병률이 3.5%에 이르고 효과적인 약물치료에도 불구하고 환자 중 30~40%는 증상의 완전한 관해가 되지 않아 만성화될 위험이 높은 것으로 알려져 있다.^{1,2} 또한 이 병은 여러 가지 다른 심각한 정

신질환 및 심혈관질환과 같은 내과 질환의 위험도까지 올린다고 알려져 있다.^{3,4} 이렇듯 임상적으로 매우 중요한 의미를 지닌 질환임에도 불구하고, 이 병의 신경생물학적 요인들에 대한 연구들은 아직까지 일치된 결과를 보여주고 있지 않다. 또한, 공황장애의 신경회로는 강박장애나 외상후 스트레스장애와 같은 다른 불안장애에 비해 명확하지 않다.

뇌영상 이전 시대의 공황장애를 포함한 불안장애에 대한 이해는 공포에 대한 동물실험을 통해 체계화되기 시작하였다.^{5,6} 불안과 공포가 똑같은 것이라고 할 수 없지만, 최근 Gorman 등⁷은 신경생물학적으로 공포회로(fear network)가 공황발작의 발병기전에 중요한 역할을 한다고 제안하였다. 또한, 아주 미약한 자극이나 단서를 매우 강력한 위협적인 자극으로 인식하는 편도의 과반응과 안와전두엽 피질(orbitofrontal cortex)에서의 불충분한 억제작용이 공황장애의 핵심적 병리기전이라는 가설이 제안되었다.⁸ 최

접수일자 : 2007년 10월 11일 / 심사완료 : 2007년 10월 22일

Address for correspondence

Bum-Hee Yu, M.D, Ph.D., Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel : +82.2-3410-3583, Fax : +82.2-3410-6957

E-mail : bhyu@skku.edu

근 발달된 뇌영상, 특히 뇌기능영상은 동물실험 결과와 이러한 가설들이 공황장애의 모델로 유용한지를 직접 검증할 수 있는 방법으로 주목을 받고 있다. 1972년 살아있는 사람의 뇌조직에 도입된 컴퓨터단층촬영(computerized tomography)를 시작으로 1975년 양전자방출단층촬영(positron emission tomography ; 이하 PET), 1979년 자기공명영상(magnetic resonance imaging ; 이하 MRI), 1992년 기능자기공명영상(function magnetic resonance imaging ; 이하 fMRI)이 개발되어 신경정신과 영역의 연구와 진단에 많은 도움을 주고 있다. 이러한 뇌영상 기법의 발달과 인지신경과학의 발전으로 인해 공황장애에 대한 이전 가설들이 검증되고 새로운 사실들이 조금씩 밝혀지고 있다. 이 논문에서는 공황장애와 연관된 뇌 영역과 구조 및 기능을 측정한 뇌영상 보고들에 대해 중점적으로 검토하고 리뷰할 예정이다.

불안, 특히 공황장애와 관련 있는 신경 구조들

공포에 대한 동물실험을 통해 밝혀진 불안의 신경회로에 대한 가설이 Charney와 Deutch⁹에 의해 정리되었다. 일반적으로 감각 신호는 전측 시상(anterior thalamus), 일차 감각피질(sensory cortex), 이차 감각피질을 통해 불안 반응에 중요한 역할을 수행하는 편도, 해마(hippocampus), 내후각 피질(entorhinal cortex), 전전두엽(prefrontal cortex) 등으로 전달된다. 이중, 편도의 중앙핵(central nucleus)이 감각자극을 받아 불안/공포 반응의 적절한 수준을 결정하는 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.¹⁰ 이곳에서 나오는 신경 자극은 뇌수도관주위이랑(periaqueductal gray), 외측 시상하부(hypothalamus), 팔겔핵(parabrachial nucleus), 미부교뇌망상핵(nucleus reticularis pontis caudalis), 청반(locus ceruleus), 시상하부의 뇌실겔핵(paraventricular nucleus) 등과 연결하여 다양한 불안/공포 반응이 나타난다. 공황발작에서 흔히 관찰되는 증상들도 편도의 활성화에 의해 이차적으로 나타나는 이러한 자율신경, 신경내분비 등의 과도한 반응들과 매우 유사하다.

편도의 기저외측핵(basolateral nucleus)은 전두엽을 비롯한 여러 대뇌 피질의 영역과 연결되어 있어 공포나 불안을 지각하는 것과 관련이 높다고 알려져 있다.¹¹ 이 중 전전두엽은 편도 활성을 줄이는 억제 작용을 한다.¹² 이런 내용은 동물실험과 PET 영상을 통해 확인되었다. 쥐를 이용한 실험에서 복내측 전전두엽에 손상을 가할 경우 해로운 자극에 대한 조건 반응으로 나타나는 소거가 나타나지 않거나 느려지는 것이 관찰되었다.¹³⁻¹⁵ Pizzagalli 등¹⁶

의 PET 연구에서도 전두엽이 편도와 상호연관성을 갖고 있다고 보고되었다. 특히, 회피행동과 연관된 내측/안와전두엽 피질이 편도와 상호역제적으로 작용한다고 알려져 있다.^{17,18} 공황장애 환자에서 외현기억(explicit memory) 오류를 보고한 연구¹⁹를 고려할 때, 외현기억과 연관된 해마도 공황장애 발생과 지속에 영향을 미치는 것으로 보인다. 또한, 대상(cingulate) 영역이 공황장애에서 차지하는 비중도 중요할 것으로 보인다. 전측 대상 영역(anterior cingulate area)의 경우 전통적으로 불안과 공포 반응을 매개한다고 알려져 있다.²⁰ 유해한 자극을 예측하고 회피하는 것과 관련되고,²¹ 공황장애에서 흔히 보이는 심기능과 호흡의 변화와 관련하여 내장운동 향상성을 돕는 역할도 한다.²² 나아가 공황장애의 예기불안에서 흔히 보이는 전형적인 증상을 매개한다는 주장도 있다.²³ 이렇게 전측 대상 영역에서 공포 반응을 직접적으로 조절하는 반면, 후측 대상 영역(posterior cingulate area)은 위험도 평가²⁴ 및 다양한 불안장애에서 감정 기억 처리^{21,25}와 관련 있다는 보고들이 있다. 결국, 공황장애를 포함한 불안장애와 연관이 있다고 여겨지는 해부학적 위치는 편도와 그 주위 영역과 전두엽을 포함한 고위 피질 영역들이 가장 일관되고 보고되고 있다.

뇌구조 이상

대조군과 비교한 초기 연구에서 공황장애 환자들은 측두엽(temporal lobe)에서의 구조적 이상이 자주 보고되었다. 이와 관련하여 Vythilingam 등²⁶은 MRI를 이용한 정량 연구에서 공황장애 환자들($16770 \pm 909 \text{ mm}^3$)이 정상대조군($18343 \pm 1740 \text{ mm}^3$)에 비해 측두엽의 용적이 적다고 보고하였다. Massana 등²⁷도 형태계측에 의한 MRI 연구에서 좌측 해마이랑(parahippocampal gyrus)의 감소를 보고하였다. 또한, Uchida 등²⁸의 체적 측정 연구에서는 특징적으로 좌측 측두엽이 정상군에 비해 공황장애 환자에서 9% 정도 적은 용적을 보였다. 대조군과 비교한 또 다른 연구인 Yoo 등²⁹의 보고에서 공황장애 환자군은 조가비핵(putamen)의 회색질(gray matter) 감소가 특징적이었고, 우측 췌기앞소엽(precuneus), 우하측 측두이랑, 우하측 전두이랑, 좌상측 측두이랑, 좌상측 전두이랑의 회색질 감소도 나타났다. 같은 보고에서 이러한 영역이 질병의 이환 기간과 공황장애 심각도(panic disorder severity scale) 및 불안의 자가 보고(Zung self-rating anxiety scale) 정도와 부적 관계를 보였다. 반면, 최근 Protopopescu 등³⁰은 형태계측을 통해 공황장애 환자에서 중뇌(midbrain)와 뇌교(pons) 크기 증가를 보고하였고,

이런 뇌간의 증가가 공황발작의 근간이 된다고 주장하였다. 같은 연구에서 내측 해마의 크기 증가 소견과 더불어 전전두엽 영역의 감소가 보고되었다.

한편, 약물을 복용하면서 공황발작이 없는 공황장애 환자들을 대상으로 한 Han 등³¹의 연구가 공황장애에 대한 새로운 신경생물학적 시각을 제공하고 있다. 그들은 분할 비등성(fractional anisotropy)을 이용한 확산텐서영상(diffuse tensor imaging)을 사용하여 대상의 백질 결합(white matter connectivity)을 측정하였다. 시행한 MRI 결과, 좌전측 및 우후측 대상 영역에서 결합이 증가되었고, 이러한 결합의 변화는 잔여 증상의 심각도와 연관을 보였다.

기저 상태의 뇌기능 이상

현재까지 공황장애 환자들을 정상대조군과 비교한 뇌기능영상 보고들은 방법론적으로 크게 휴지기(resting state) 또는 기저 상태³²⁻³⁷와 공황상태를 유발(induced panic attacks)한 상태³⁸⁻⁴²에서 차이를 보는 연구들로 나눌 수 있다. 공황장애의 뇌기능 이상은 젖산(lactate)-유발 공황발작이 있는 공황장애 환자의 PET 소견으로 Reiman 등^{32,33}에 의해 처음 발표되었다. 그들 그룹에 따르면, 기저 상태에서 해마 주위(parahippocampal regions)의 혈류 속도 및 혈류량과 산소 대사가 양쪽 반구에서 비대칭을 보였고, 전체 뇌 대사가 증가하였다. 이러한 결과를 바탕으로 해마 주위 영역의 이상과 그것의 구심성 연결 및 원심성 연결에 의해 공황장애가 발생한다는 가설을 주장하였다. 이러한 해마와 그 주위 영역에서의 이상은 Nordahl 등³⁴의 PET 연구에서 재현되었다. 이들 보고에서 이전 연구와 달리 전체 뇌 대사 증가 소견은 관찰되지 않았지만, 해마와 그 주위 영역의 포도당 대사에서는 비대칭을 이루어 우측 영역이 더 높은 대사량을 보였다. 휴지기 단일광자방출단층촬영(single photon emission computed tomography ; 이하 SPECT) 연구를 한 DeCristofaro 등³⁵은 정상군에 비해 공황장애 환자들이 좌측 후두엽의 국소 뇌혈류 상승과 더불어 양측 해마 영역의 뇌혈류 감소가 있음을 보고하였다. 여자 환자를 대상으로 한 Bisaga 등³⁶의 연구에서는 좌측 해마 영역에서의 대사 이상 증가 소견이 관찰되었다. 그들은 또한 좌하측 두정엽과 우상측 측두엽에서의 대사 감소 소견도 보고하였다. 최근 Sakai 등³⁷의 연구는 편도와 연관된 공포회로의 뇌당대사를 [18F]-2-fluoro-deoxyglucose (18-FDG) PET을 이용하여 치료 전 공황장애 환자와 정상대조군을 직접 비교한 최초 보고이다. 이 연구에서 치료 전 환자군에서 정상대조군보다 편도, 해

마, 시상, 중뇌, 미부 뇌교(caudal pons), 연수(medulla), 소뇌의 뇌당대사가 더 높았고, PET 스캔 전 기준점에서 환자들의 생리적 활성이 일관되게 높았다. 반면, 공황발작 증상과 직접적으로 연관이 있을 것으로 예측된 청반과 팔결핵(parabrachial nucleus)은 특별한 이상 소견이 관찰되지 않았다. 이런 결과를 통해 편도 중심의 공포 회로가 공황발작 자체보다는 예기불안과 관련되어 있을 것이라는 가설이 제시되었다.^{7,43}

공황발작 상태의 뇌기능 이상

표재 피질 영역(superficial cortical area)의 뇌혈류를 측정하는 흡입 방법(xenon inhalation method)과 결합된 SP-ECT로 측정된 Stewart 등³⁸의 연구에서 정상군과 젖산에 의해 공황발작이 유도되지 않은 공황장애 환자군에 비하여 공황발작을 경험한 공황장애 환자들에서 피질 부위 뇌혈류의 전반적인 감소가 관찰되었다. Woods 등³⁹도 노르아드레날린 항진제인 요힘빈(yohimbine) 주입 후 SPECT를 이용한 연구에서 양측 전두엽의 뇌혈류 감소를 보고하였다.

Reiman 등⁴⁰의 PET 연구에서는 정상군 및 젖산에 의해 공황발작이 유도되지 않는 공황장애 환자와 비교하여 공황발작을 경험한 공황장애 환자들에서 전측 섬(insula), 중뇌, 전내측 소뇌의 국소 뇌혈류 증가를 보고되었다. 공포자극에 노출된 동물의 경우나 전기통증자극으로 위협을 준 정상인의 경우도 같은 부위의 국소 뇌혈류 증가가 나타나 이 부위가 공포반응의 신경생리적 과정과 연관됨이 시사된다.⁴⁴ 이러한 가설과 일관되게 Benkelfat 등⁴¹은 정상인에게 cholecystokinin tetrapeptide(CCK-4)를 주입하여 불안발작을 유도하는 연구에서 예기불안을 느끼게 한 후 좌측 안와전두엽 피질과 소뇌 영역의 국소 뇌혈류 증가를 관찰하였고, CCK-4 주입한 후 전측 대상 피질, 소뇌, 섬, 담장(claustrum), 편도 부위의 국소 뇌혈류가 증가됨을 보고하였다. Javanmard 등⁴² 역시 CCK-4 주사 1분 및 2분 후 두 차례 국소 뇌혈류를 측정하여 비슷한 결과를 보고하였다. 그들은 1분에 시상하부 영역의 뇌혈류 증가와 2분에 담장과 섬 부위의 뇌혈류 증가를 관찰하였고, 두 시기 모두 내측 전두엽 영역의 국소뇌혈류 감소와 연관되었다. 또한, 예기 불안 상태는 이전 연구와 상반되게 전측 대상 피질의 뇌혈류 증가와 시각 피질 영역의 뇌혈류 감소가 관련되었다. 최근 PET 연구에서 위약을 투여한 경우 공황장애 환자는 대조군에 비해 전전두엽의 증가된 활성을 보였다.⁴⁵ 같은 연구에서 공황장애 환자

에서 공황발작과 비슷한 증상을 일으킬 수 있는 독사프람(doxapram)을 투여한 경우 대조군에 비해 전전두엽의 활성이 감소하고 대상이랑과 편도의 활성이 증가하는 경향을 보였다.

한편, 감정 자극을 이용한 fMRI 연구에서는 대상 영역에서의 활성이 비교적 일관되게 보고되었다. Bystritsky 등⁴⁶은 중립적인 심상과 불안 상황 심상을 이용하여 공황장애 환자와 정상대조군 간에 비교하였다. 이 연구에서 공황장애 환자들은 하측 전두엽 피질, 해마, 대상의 전반적인 영역에서부터 안와전두엽 피질과 양측 뇌반구까지의 활성 증가가 관찰되었다. 이러한 소견들을 통해 저자들은 취약성이 있는 사람들은 강력한 감정적 사건의 대한 부호화 및 인출의 증가로 인해 외상적 경험을 재현하게 되고 결국 공황장애로 발전할 수 있다는 가설을 주장하였다. 위협적 단어를 이용하여 감정 관련 과업을 처리하도록 한 Maddock 등⁴⁷의 연구나 두려운 얼굴을 인식하도록 한 Pillay 등⁴⁸의 보고에서도 비슷한 결과를 보였다. 이러한 보고들은 중립적인 단어보다는 감정을 수반할 수 있는 단어를 처리하도록 할 때 후측 대상 영역의 활성을 보인 정상인 대상 연구²⁵와 비슷한 맥락으로 이해된다.

수용체 뇌기능영상

신경수용체(neuroreceptor) 영상의 경우 벤조디아아제핀(benzodiazepine ; 이하 BDZ) 수용체를 이용한 연구가 가장 많이 시행되었다. [123I]-iomazenil을 이용한 SPECT로 측정된 결과, 증가 소견도 있지만,⁴⁹ 대체로 우측 전전두엽,⁵⁰ 외측 측두엽 영역,⁵¹ 좌측 해마와 췌기앞소엽⁵²에서 BDZ 수용체 감소 소견을 보였다. [11C]-flumazenil을 이용한 PET 연구⁵³에서도 공황장애 환자는 정상대조군에 비해 전반적으로 BDZ 수용체 결합이 감소하였고, 특히 우측 안와전두엽과 우측 섬에서 가장 감소한 소견을 보였다. 최근 [11C]-flumazenil을 사용한 Cameron 등⁵⁴도 공황장애 환자들이 정상대조군에 비해 양측 섬 피질에서 BDZ 감소 결과를 제시하였고, 우울증을 동반하였을 때 더욱 감소된다고 보고하였다. 한편, Neumeister 등⁵⁵은 공황장애 환자들이 정상대조군에 비해 전측 대상 피질, 후측 대상 피질, 솔기(raphe)에서 낮은 [18F]-FCWAY의 분포용적(volume of distribution)을 보고하였다. 공황장애 환자에서 5-HT_{1A} 수용체 밀도가 감소하였다는 이 결과는 정상인을 대상으로 한 이전의 보고,⁵⁶ 즉 5-HT_{1A} 수용체 밀도와 특성 불안(trait anxiety) 간에 반비례 관계를 지지하는 소견이다..

치료에 의한 뇌기능 변화

현재까지 치료 전후를 비교한 연구는 거의 발표되지 않았다. Imipramine을 이용한 치료 전후 비교에서 Nordahl 등⁵⁷은 약물치료를 받은 그룹의 당대사률에서 해마 영역과 후내측 전전두엽의 낮은 좌/우 비율이 변화가 없어 치료를 통해 치료 이전의 이상 소견이 정상화되지 않았음을 보고하였다. 같은 연구에서 약물치료를 받지 않은 그룹에 비해 후측 안와전두엽의 뇌당대사율도 감소되었다고 보고되었다. 이런 결과를 바탕으로 저자들은 낮은 좌/우 비율의 당대사률이 상태 변인이 아니라 공황장애의 변하지 않는 특성이라는 제안을 하였다. 인지행동기법 또는 항우울제를 공황장애 환자에게 무작위 할당하여 3개월간 치료한 Prasko 등⁵⁸은 다른 결과를 발표하였다. 치료 전후 18-FDG PET 영상에서 뇌기능 변화를 관찰한 결과, 약물치료 그룹에서는 전두이랑과 상측 및 중간 측두이랑의 우측 반구 영역에서 활성이 감소하였고, 전두이랑과 측두이랑의 일부분 중 좌측 반구의 활성이 증가하였다. 인지행동치료 그룹에서도 비슷한 결과를 보였다. 즉, 측두이랑과 전두이랑 일부분의 우측 반구에서 감소된 활성을 보였고, 주로 좌측 반구에 있는 전두이랑, 측두이랑 일부분과 섬에서 활성이 증가하였다. 반면, 해마 및 편도와 그 주변 영역이 포함된 변연계 영역에서의 변화는 관찰되지 않았다. 저자들은 치료로 인한 우측 반구 활성의 감소와 좌측 반구 활성의 증가가 이전 연구들의 좌우 비대칭 활성을 정상화시킨 것으로 결론짓고 있다.

결론

공황장애에 대한 뇌영상 연구들을 종합하면, 기저 상태에서는 해마 및 편도와 그 주위 피질 영역을 포함한 측두엽 이상 또는 전전두엽 피질의 이상 소견과 좌우 비대칭이 공황장애에서 관찰된 중요한 뇌기능 이상 소견들이라고 여겨진다. 공황발작 상태에 관한 초기 보고들에는 피질을 포함한 전반적인 뇌혈류 감소가 주를 이루었지만, 최근 대상, 섬, 중뇌, 소뇌 등에서의 국소적인 활성 증가에 대한 보고들이 늘고 있다. 또한, 전두엽을 비롯한 광범위한 피질 부위의 활성 감소는 예기불안과 관련이 있고, 피질하 영역의 활성은 공황발작과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 결국, 공황장애는 가벼운 환경 신호에 편도와 연관된 공포 회로의 과도한 반응과 고위 피질 조절 영역에서의 불충분한 통제로 인해 위협적인 반응이 폭발적으로 발생한다고 생각된다. 하지만, 현재까지 공황장애에 대한

뇌영상 연구들이 많지 않았고, 특히 수용체를 이용하거나 치료 전후를 본 연구가 적어 현재까지의 뇌영상 보고들에 대한 해석에 어려움이 있다. 대부분 연구에서 움직임 오류(motion artifacts), 상태 연관 효과(state-related effects), 일주기 변동, 생리주기의 영향, 검사 진행 중의 불안 및 정서 반응, 연령, 성별, 약물 효과, 음주, 물질 사용 등 많은 혼란변수들과 작은 표본 크기 때문에 결과를 일반화시키기 힘든 제한점⁵⁹도 있어 향후 더 많은 연구들이 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 뇌영상 · 신경생물학 · 공황장애 · 불안.

REFERENCES

- Eaton WW, Kessler RC, Wittchen HU, Magee WJ. Panic and panic disorder in the United States. *Am J Psychiatry* 1994;151:413-420.
- Eaton WW, Keyl PM. The epidemiology of panic. In: *Panic Disorder: Clinical, Biological, and Treatment Aspects*. New York: John Wiley & Sons, Inc.:1995. p.50-65.
- Coryell W, Noyes R, Clancy J. Excess mortality in panic disorder. A comparison with primary unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:701-703.
- Coryell W, Noyes R, Jr., House JD. Mortality among outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1986;143:508-510.
- Davis M. Neurobiology of fear responses: The role of the amygdala. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1997;9:382-402.
- Kapp BS, Whalen PJ, Supple WF, Pascoe JP. Amygdaloid contributions to conditioned arousal and sensory information processing. In: Aggleton JP, editor. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental dysfunction*. New York: Wiley-Liss:1992. p.229-254.
- Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000;157:493-505.
- Kent JM, Coplan JD, Mawlawi O, Martinez JM, Browne ST, Sli-fstein M, et al. Prediction of panic response to a respiratory stimulant by reduced orbitofrontal cerebral blood flow in panic disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1379-1381.
- Charney DS, Deutch A. A functional neuroanatomy of anxiety and fear: implication for the pathophysiology and treatment of anxiety disorder. *Curr Rev Neurobiol* 1996;10:419-446.
- Davis M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:35-41.
- Amaral DG, Price JL, Pitkanen A, Carmichael ST. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton JP, editor. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss:1992. p.1-66.
- Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999;3:11-21.
- Gewirtz JC, Falls WA, Davis M. Normal conditioned inhibition and extinction of freezing and fear-potentiated startle following electrolytic lesions of medial prefrontal cortex in rats. *Behav Neurosci* 1997; 111:712-726.
- Morgan MA, LeDoux JE. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behav Neurosci* 1995;109:681-688.
- Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE. Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 1993; 163:109-113.
- Pizzagalli D, Pascal-Marqui R, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie HC, et al. Anterior cingulate activity as predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* 2001;158:405-415.
- Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiol Behav* 2002;77:489-493.
- Garcia R, Vouimba RM, Baudry M, Thompson RF. The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature* 1999;402:294-296.
- Pauli P, Dengler W, Wiedemann G. Implicit and explicit memory processes in panic patients as reflected in behavioral and electrophysiological measures. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2005;36:111-127.
- Meyer G, McElhaney M, Martin W, McGraw CP. Stereotactic cingulotomy with results of acute stimulation and serial psychological testing. In: Laitinen LV, Livingston KE, editors. *Surgical approaches in psychiatry*. Baltimore: Lancaster:1973.
- Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000; 23:155-184.
- Roth WT. Physiological markers for anxiety: panic disorder and phobias. *Intern J Psychophysiol* 2005;58:190-198.
- Mezzasalma MA, Valenca AM, Lopes FL, Nascimento I, Zin WA, Nardi AE. Neuroanatomy of panic disorder. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2004;26:202-206.
- Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum Brain Map* 2003;18:30-41.
- Vythilingam M, Anderson ER, Goddard A, Woods SW, Staib LH, Charney DS, et al. Temporal lobe volume in panic disorder-a quantitative magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2000;99:75-82.
- Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, Gasto C, Junque C, Massana J, et al. Parahippocampal gray matter density in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:566-568.
- Uchida RR, Del-Ben CM, Santos AC, Araujo D, Crippa JA, Guimaraes FS, et al. Decreased left temporal lobe volume of panic patients measured by magnetic resonance imaging. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:925-929.
- Yoo HK, Kim MJ, Kim SJ, Sung YH, Sim ME, Lee YS, et al. Putaminal gray matter volume decrease in panic disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Eur J Neurosci* 2005;22:2089-2094.
- Protopopescu X, Pan H, Tuescher O, Cloitre M, Goldstein M, Engelien A, et al. Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport* 2006;17:361-363.
- 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*. In press.
- Reiman EM, Raichle ME, Butler FK, Herscovitch P, Robins E. A focal brain abnormality in panic disorder, a severe form of anxiety. *Nature* 1984;310:683-685.
- Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, et al. The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:469-477.
- Nordahl TE, Semple WE, Gross M, Mellman TA, Stein MB, Goyer P, et al. Cerebral glucose metabolic differences in patients with panic disorder. *Neuropsychopharmacology* 1990;3:261-272.
- De Cristofaro MT, Sessarego A, Pupi A, Biondi F, Faravelli C. Brain perfusion abnormalities in drug-naive, lactate-sensitive panic patients: a SPECT study. *Biol Psychiatry* 1993;33:505-512.
- Bisaga A, Katz JL, Antonini A, Wright CE, Margouloff C, Gorman JM, et al. Cerebral glucose metabolism in women with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155:1178-1183.
- Sakai Y, Kumano H, Nishikawa M, Sakano Y, Kaiya H, Imabayashi E, et al. Cerebral glucose metabolism associated with a fear network in panic disorder. *Neuroreport* 2005;16:927-931.
- Stewart RS, Devous MD, Sr., Rush AJ, Lane L, Bonte FJ. Cerebral blood flow changes during sodium-lactate-induced panic attacks. *Am J Psychiatry* 1988;145:442-449.
- Woods SW, Koster K, Krystal JK, Smith EO, Zupal IG, Hoffer PB, et al. Yohimbine alters regional cerebral blood flow in panic disorder. *Lancet* 1988;2:678.

40. Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Mintun MA, Fusselman MJ, Fox PT, et al. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:493-500.
41. Benkelfat C, Bradwejn J, Meyer E, Ellenbogen M, Milot S, Gjedde A, et al. Functional neuroanatomy of CCK4-induced anxiety in normal healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 1995;152:1180-1184.
42. Javanmard M, Shlik J, Kennedy SH, Vaccarino FJ, Houle S, Bradwejn J. Neuroanatomic correlates of CCK-4-induced panic attacks in healthy humans: a comparison of two time points. *Biol Psychiatry* 1999;45:872-882.
43. Coplan JD, Goetz R, Klein DF, Papp LA, Fyer AJ, Liebowitz MR, et al. Plasma cortisol concentrations preceding lactate-induced panic. Psychological, biochemical, and physiological correlates. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:130-136.
44. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997;42:446-452.
45. Garakani A, Buchsbaum MS, Newmark RE, Goodman C, Aaronson CJ, Martinez JM, et al. The effect of doxapram on brain imaging in patients with panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:672-686.
46. Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG, Bookheimer SY. Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure. *Neuroreport* 2001;12:3953-3957.
47. Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. *Neuroreport* 2003;14:325-328.
48. Pillay SS, Gruber SA, Rogowska J, Simpson N, Yurgelun-Todd DA. fMRI of fearful facial affect recognition in panic disorder: the cingulate gyrus-amygdala connection. *J Affect Disord* 2006;94:173-181.
49. Brandt CA, Meller J, Keweloh L, Hoschel K, Staedt J, Munz D, et al. Increased benzodiazepine receptor density in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *J Neural Transm* 1998;105:1325-1333.
50. Kuikka J, Pitkanen A, Lepola U. Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Commun* 1995;16:273-280.
51. Kaschka W, Feistel H, Ebert D. Reduced benzodiazepine receptor binding in panic disorders measured by iomazenil SPECT. *J Psychiatr Res* 1995;29:427-434.
52. Bremner JD, Innis RB, White T. SPECT [I-123]iomazenil measurement of the benzodiazepine receptor in panic disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:96-106.
53. Malizia AL, Cunningham VJ, Bell CJ, Liddle PF, Jones T, Nutt DJ. Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:715-720.
54. Cameron OG, Huang GC, Nichols T, Koeppe RA, Minoshima S, Rose D, et al. Reduced gamma-aminobutyric acid(A)-benzodiazepine binding sites in insular cortex of individuals with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:793-800.
55. Neumeister A, Bain E, Nugent AC, Carson RE, Bonne O, Luckenbaugh DA, et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 2004;24:589-591.
56. Tauscher J, Bagby RM, Javanmard M, Christensen BK, Kasper S, Kapur S. Inverse relationship between serotonin 5-HT(1A) receptor binding and anxiety: a [(11)C]WAY-100635 PET investigation in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 2001;158:1326-1328.
57. Nordahl TE, Stein MB, Benkelfat C, Semple WE, Andreason P, Zametkin A, et al. Regional cerebral metabolic asymmetries replicated in an independent group of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1998;44:998-1006.
58. Prasko J, Horacek J, Zalesky R, Kopecek M, Novak T, Paskova B, et al. The change of regional brain metabolism (18FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:340-348.
59. Anand A, Shekhar A. Brain imaging studies in mood and anxiety disorders: special emphasis on the amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 2003;985:370-388.