

## 사회불안장애 환자의 얼굴 관련 영역을 잇는 갈고리다발 하부경로 : 예비연구

서울대학교병원 정신건강의학과,<sup>1</sup> 서울대학교 의과대학 정신과학교실<sup>2</sup>

강봉석<sup>1</sup> · 이윤지<sup>1</sup> · 이재연<sup>1</sup> · 최수희<sup>1,2</sup>

### The Uncinate Fasciculus Sub-Tract Connecting Face-Specific Regions in Patients with Social Anxiety Disorder : A Preliminary Study

Bongsuk Kang, MD<sup>1</sup>, YoonJi Irene Lee, MS<sup>1</sup>, Jae-Yeon Lee, MA<sup>1</sup>, and Soo-Hee Choi, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Department of Psychiatry<sup>1</sup>, Seoul National University Hospital, Seoul,

Department of Psychiatry<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Objective :** Social anxiety disorder (SAD) is characterized by fear of social threat and exhibits limbic hyper-reactivity toward social stimuli such as emotional faces. A previous study identified the uncinate fasciculus (UF) sub-tract as particularly related to facial memory. To explore the white matter tract relating to face-specific brain regions, we investigated the UF sub-tract in SAD.

**Methods :** The diffusion tensor images of 22 patients with SAD and 20 healthy controls were analyzed with tractography. The UF sub-tract was delineated using the regions of interest of face patches in the anterior temporal lobe and the orbitofrontal cortex, and fractional anisotropy (FA) and total number of streamlines (ST) were analyzed. We examined the group comparison of FA and ST of the UF sub-tract and correlations of FA and ST with the social anxiety symptoms such as the Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), the Social Interaction Anxiety Scale (SIAS), the Social Phobia Scale (SPS) and the Fear of Negative Evaluation scale (FNE) in SAD.

**Results :** There were no group differences in FA and ST of the UF sub-tract. However, negative correlations were observed between ST of the right UF sub-tract and severity of social anxiety symptoms (LSAS,  $r_s = -0.480$ ,  $p = 0.024$ ; SIAS,  $r_s = -0.580$ ,  $p = 0.005$ ; SPS,  $r_s = -0.590$ ,  $p = 0.004$ ; FNE,  $r_s = -0.675$ ,  $p = 0.001$ ) in patients with SAD.

**Conclusion :** Although patients with SAD did not show quantitative abnormalities in the UF sub-tract connecting face-specific brain regions, this structure seems to play a role in the symptom severity of SAD. (Anxiety and Mood 2020;16(2):106-112)

KEY WORDS : Uncinate fasciculus · Social anxiety disorder · White matter sub-tract · Diffusion tensor imaging.

## 서 론

사회불안장애는 면밀한 관찰이나 부정적 평가를 받을 수 있는 사회적 상황에 대한 현저하고 심각한 공포와 불안을 특징으로 한다.<sup>1</sup> 사회불안장애 환자들은 얼굴과 같은 사회적 위

협자극에 특징적인 과도한 공포반응을 보인다.<sup>2-4</sup> 부정적인 얼굴 뿐 아니라 중립적인 얼굴에 대해서도 건강대조군에 비해 편도체, 섬엽, 안와 전두피질(orbitofrontal cortex, OFC) 등과 같은 변연계의 과도한 활성화를 보인다.<sup>3,5-9</sup> 감정적인 표정의 얼굴 자극에 대한 암시적 처리과정 시에도 보이는 사회불안장애 환자의 변연계 과활성화는 '얼굴' 자극에 대한 전반적인 증폭 반응으로 해석되기도 한다.<sup>10</sup> 그러나, 기능자기공명영상 및 뇌파와 같은 기능 뇌영상 연구를 통해 얼굴 처리과정의 기능적인 이상이 사회불안장애에서 광범위하게 연구된 데에 반해, 관련된 구조적인 변화 여부는 거의 연구된 바가 없다.

Haxby 등에 따르면, 시각 피질과 함께 공간주의력과 연관된 두정내구, 정서 처리와 연관된 변연계, 그리고 개인을 식별

Received : July 8, 2020 / Revised : September 23, 2020

Accepted : September 28, 2020

#### Address for correspondence

Soo-Hee Choi, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel : +82-2-2072-3173, Fax : +82-2-744-7241

E-mail : soohchoi@snu.ac.kr

본 연구는 2017년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2017R1D1A1B03036385, <http://www.nrf.re.kr>).

하고 기억하는 역할과 연관된 전측두엽(anterior temporal lobe, ATL) 등을 포함한 뇌 영역이 얼굴 인식과 관련되어 있다.<sup>11,12</sup> 또한, OFC 내의 일부 신경세포는 얼굴 신원 또는 표정에 특징적으로 반응하며, 특히 사람에서 OFC의 활성화는 얼굴 표정의 변화가 행동이 바뀌어야 한다는 사회적 신호로 작용할 때 발견되어,<sup>13</sup> OFC는 사회적 강화에 중요한 얼굴의 정보를 평가하는 역할을 한다고 제안되고 있다.<sup>12,14</sup> 최근, Metoki 등<sup>15</sup>은 갈고리다발(uncinate fasciculus) 내에 ATL과 OFC의 얼굴 선택적 하부 영역인 얼굴 부위(face patch)를 잇는 갈고리다발 하부경로(sub-tract)의 가능성을 제시하였고, 갈고리다발 하부경로의 미세구조(microstructure)가 특히 얼굴과 관련된 연합학습 기능을 예측함을 보여주었다. 따라서, 본 연구자들은 갈고리다발 하부경로가 사회불안장애에서 얼굴 처리과정과 연관되어 탐색이 필요한 구조라고 선정하였다.

갈고리다발은 편도체와 측두극을 포함하는 전방 및 내측 측두엽과 OFC와 같은 전두엽의 하측-극점 부위를 잇는 구조로서, 일화기억, 언어 및 사회-정서처리 등에 역할을 한다고 알려져 있으나, 정확한 기능에 대한 연구는 아직 진행 중이다.<sup>16</sup> 사회-정서처리와 관련하여, 반사회성 성격장애 및 윌리엄스 증후군 등에서 갈고리다발의 구조적 변화가 관찰되었다.<sup>17,18</sup> 그러나, 불안장애에서 갈고리다발의 구조적 변화에 대해서는 연구에 따라 상반된 결과가 관찰되었고,<sup>16</sup> 사회불안장애 환자에서 갈고리다발의 부피 및 분할비등방성(fractional anisotropy, FA)이 감소되었다는 결과가 발표된 바 있으나,<sup>19-21</sup> 사회불안 증상과의 연관성이 불분명하여 사회불안장애 특이정보다 일반적인 정서조절 부전(general affective dysregulation)을 시사할 가능성이 제시되었다.<sup>21</sup>

본 연구에서는 얼굴 관련 영역을 잇는 갈고리다발 하부경로 구조가 사회불안장애와 연관이 있을 것이라는 가설 하에, 사회불안장애 환자에서 갈고리다발의 하부경로 미세구조에 변화가 있는지, 또한 갈고리다발 하부경로의 미세구조가 특히 사회불안 증상과 연관이 있는지 살펴보았다. 확산텐서영상(diffusion tensor imaging)을 이용하여 ATL과 OFC의 얼굴 부위(face patch)를 잇는 갈고리다발 하부경로를 추출하고, FA 값과 유선 총 개수(total number of streamlines, ST)를 구하여 사회불안장애 환자군과 건강대조군을 비교하고 사회불안증상과의 연관성을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

일 대학병원 정신건강의학과 외래와 지역사회 광고를 통해 36명의 사회불안장애 환자군과 42명의 건강대조군을 모집하

였다. 모든 대상자는 Liebowitz 사회불안 척도(Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS),<sup>22</sup> 사회적 상호작용 불안 척도(Social Interaction Anxiety Scale, SIAS),<sup>23</sup> 사회공포증 척도(Social Phobia Scale, SPS),<sup>23</sup> 부정적 평가에 대한 두려움 척도(Brief Fear of Negative Evaluation scale, B-FNE),<sup>24</sup> Beck 우울 척도(Beck Depression Inventory, BDI)<sup>25</sup> 등의 자가보고 설문지를 통해 선별하였다. LSAS는 사회공포증을 가진 사람들이 사회적 상호작용 상황과 수행 또는 관찰 상황에서 가지는 두려움과 회피의 정도를 측정하는 척도다.<sup>22</sup> SPS는 SIAS와 함께 평가하며 사회적 상황, 즉 다른 사람과 먹고 마시고 발표 하는 등 관심을 받는 상황에서 발생하는 두려움을 측정하는 척도이고,<sup>23</sup> SIAS는 SPS 보다 일반적인 사회적 상황을 가정하며, 여러 사람이 함께 대화를 하는 등의 상호작용 시 발생하는 두려움을 측정하는 척도다.<sup>23</sup> FNE는 사람들이 부정적으로 평가 받을 것에 대해 걱정하는 정도를 측정할 수 있는 척도로, 높은 점수를 받은 사람일 수록 부정적으로 평가 받을 상황을 피하고자 행동할 가능성이 높아진다.<sup>24</sup> BDI는 우울 증상의 유무와 중증도를 평가하기 위해 개발된 척도로서 정서, 인지, 신체 증상을 포함하는 21개의 문항으로 구성되어 있다.<sup>25</sup> 환자군은 LSAS  $\geq 30$ , SIAS  $\geq 34$ , SPS  $\geq 24$ , 또는 B-FNE  $\geq 48$ 인 경우 선정하였고, 건강대조군은 LSAS  $< 30$ , SIAS  $< 34$ , SPS  $< 24$ , B-FNE  $< 48$ , 그리고 BDI  $< 21$ 인 경우 선정하였다. 이후 모든 대상자에 간이 국제 신경정신학적 면담(Mini International Neuropsychiatric Interview)를<sup>26,27</sup> 통해 구조화된 면담을 시행하고 환자군은 전문의의 추가적인 면담을 통해 정신질환의 진단 및 통계 편람 제 5판 진단기준에 따라 사회불안장애로 진단된 군을 대상으로 하였다. 또한, 모든 대상자에 Beck 불안 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI)<sup>28</sup>와 상태-특성 불안 척도(State-Trait Anxiety Inventory, STAI)를<sup>29</sup> 통해 전반적인 불안에 대해 평가하였다. 모든 대상자는 오른손잡이였고, 교육연수는 12년 이상이었다. 내과적, 신경학적, 정신과적 과거력(환자군에서 사회불안장애 및 연관된 우울장애는 제외)이 있는 대상자는 제외하였다. 연구 절차는 서울대학교병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았으며 모든 대상자는 연구 참여 전 서면화된 동의서 작성을 완료하였다.

### 영상 획득과 전처리 및 트랙토그래피(Tractography)

뇌영상은 3.0 테슬라 자기공명영상 스캐너(Magnetom TrioTrim ; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany)를 이용하여 촬영하였다. 확산강조영상(diffusion weighted image) 변수는 다음과 같았다 : gradient directions=64, b-value=0/1000 s/mm<sup>2</sup>, TR/TE=9000/82 ms, 75 slices, field of

view=224 mm, voxel size=2×2×2 mm<sup>3</sup>. 고해상도 T1 구조 영상 변수는 다음과 같았다 : TR/TE=1670/1.89 ms, field of view=250 mm, flip angle=9°, voxel size=1×1×1 mm<sup>3</sup>, slice thickness=1 mm.

영상 획득 시 사용한 확산강조 경사자장으로 인해 발생한 와류(eddy current) 및 촬영 중 머리 움직임으로 인한 영상의 왜곡을 보정하기 위해, 경사자장을 걸어주기 전의 단일 참조 영상 즉 b=0인 T2 강조영상에 각 방향별 경사자장을 가하여 획득한 나머지 확산강조영상을 정합하는 전처리 과정을 거쳤다.<sup>30</sup> 이후 Diffusion Toolkit (www.trackvis.org/dtk)을 이용하여 fiber assignment by continuous tracking (FACT) 알고리즘에 따라 결정론적 섬유 추적(deterministic fiber tracking)을 하였고, 다음 중단 기준(stopping criteria)로 뇌의 모든 섬유다발을 재구성하였다 : FA <0.1, 각도 >70°, 길이 <5 mm. 결과적으로 트랙토그래피 방법을 통해 모든 섬유의 경로를 유선화(streamline)하였다.

**관심영역(Region of interest) 선정 및 갈고리다발 하부경로 추출**

갈고리다발 하부경로는 Metoki 등<sup>15</sup>과 같이 ATL 및 외측 OFC(lateral OFC, IOFC)의 얼굴 부위(face patch)를 잇는 섬유다발로 정의하였다. 선행 연구 결과를<sup>14,16</sup>이용하여 ATL 및 IOFC 얼굴 부위(face patch)의 중심 좌표를 설정하고(우측 ATL, x=32, y=6, z=-26 ; 좌측 ATL, x=-41, y=9, z=-29 ; 우측 IOFC, x=30, y=34, z=-9 ; 좌측 IOFC, x=-32, y=29, z=-

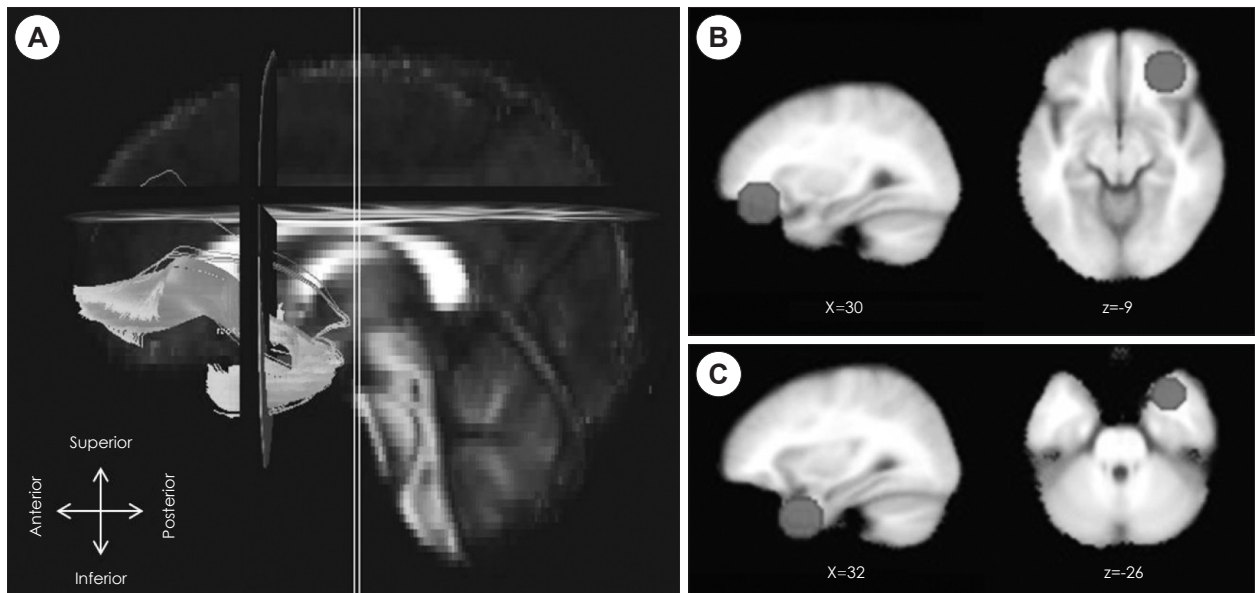
12), Metoki 등<sup>15</sup>과 같이 반지름 10 mm의 구를 관심영역으로 하였다(Figure 1). 두 관심영역을 통과하여 지나는 섬유다발을 선택하여 갈고리다발 하부경로로 정의하고, 갈고리다발 하부경로의 평균 FA와 ST를 구하였다. FA는 섬유다발의 방향성에 의해 결정되며 ST는 섬유의 수(number of fibers)에 대한 인공적인 단위이다.<sup>21</sup>

**통계분석**

통계분석은 SPSS(version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 먼저 각 군 내에서 Shapiro-Wilk test를 통해 변수의 정규성을 검증하였다. 구간 비교에 t-test 및 Mann-Whitney U test, chi-squared test를 사용하였다. 갈고리다발 하부경로 변수와 환자군의 증상 중증도와의 상관성은 Pearson 상관분석 및 Spearman 상관분석을 사용하였다. 좌우 각각의 갈고리다발 하부경로에 대해 통계분석을 시행하였기에, 다중비교로 인한 통계적 오류를 보완하기 위해 Bonferroni 보정을 통해 수정된 α 0.025 이하를 통계적으로 유의한 수준으로 보았다.

**결 과**

인구학적 및 임상 정보의 누락(환자군 2명, 대조군 1명)과 갈고리다발 하부경로가 식별되지 않은(환자군 12명, 대조군 21명) 대상자를 제외하고 환자군 22명, 정상군 20명을 대상으로 분석을 진행하였다. 환자군과 대조군의 성별, 연령 및 교



**Figure 1.** Tracking procedure and examples. (A) For illustration purposes, tractography delineating the left uncinate fasciculus is shown. Uncinate fasciculus tracts overlaid on a fractional anisotropy map for a single individual. (B, C) Regions of interest for tracking the uncinate fasciculus sub-tract : face patch in the lateral orbitofrontal cortex (B) and face patch in the anterior temporal lobe (C).

육수준의 유의한 차이는 없었으나, 사회불안, 전반적인 불안 및 우울 등 모든 증상 평가(LSAS, SIAS, SPS, FNE, BAI, BDI, STAI-state, STAI-trait)에서 환자군이 대조군에 비해 유의미하게 높은 수준을 보였다(Table 1). 또한 분석에 포함된 군은 갈고리다발 하부경로가 식별되지 않은 군과 인구학적 정보에서 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 각 군 내에

서 모든 임상증상 수준에도 유의한 차이가 없었다.

FA는 정규성을 만족하였으나 ST는 정규성을 만족하지 못하였다. 따라서 평균 분석 및 상관성 분석에서 FA는 모수적 검정, ST는 비모수적 검정을 통해 분석하였다. Table 2에 기술된 바와 같이 두 군간 좌우 갈고리다발 하부경로의 FA 및 ST모두 에서 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다(all

**Table 1.** Demographic and descriptive characteristics of the participants

Variable	SAD (n=22)		Controls (n=20)		$\chi^2$ or t	p-value
	n	%	n	%		
Male	10	45.5	10	50	0.087	0.768
	Mean	SD	Mean	SD		
Age, in years	25.45	3.36	25.15	2.01	-0.352	0.727
Educational level, in years	15.41	2.32	16.0	1.03	1.048	0.301
Liebowitz Social Anxiety Scale, 0-144	77.68	27.67	15.60	7.64	-9.693	<0.001
Social Interaction Anxiety Scale, 0-80	54.86	14.17	13.35	5.75	-12.206	<0.001
Social Phobia Scale, 0-80	40.41	18.78	4.35	3.54	-8.441	<0.001
Brief Fear of Negative Evaluation Scale, 12-60	47.91	8.92	27.20	4.64	-9.297	<0.001
Beck Depression Inventory, 0-63	18.68	10.65	5.55	6.03	-4.850	<0.001
Beck Anxiety Inventory, 0-56	16.27	10.70	2.00	2.32	-5.838	<0.001
State-Trait Anxiety inventory-state, 20-80	37.09	9.08	21.85	6.62	-6.163	<0.001
State-Trait Anxiety inventory-trait, 20-80	49.09	10.62	23.50	6.49	-8.579	<0.001

SAD : social anxiety disorder

**Table 2.** Comparison of fractional anisotropy and streamline total between two groups

Fractional anisotropy	SAD (n=22)		Controls (n=20)		t	p-value		
	Mean	SD	Mean	SD				
Rt.UF sub-tract	0.326	0.116	0.294	0.122	-0.862	0.527		
Lt.UF sub-tract	0.222	0.054	0.205	0.066	-0.876	0.529		
Streamline total	Interquartile range			Interquartile range			U	p-value
	Median	Q1	Q3	Median	Q1	Q3		
Rt.UF sub-tract	331.50	46.75	845.75	177.50	42.50	423.50	168	0.190
Lt.UF sub-tract	598.50	118.00	1,366.00	372.50	103.00	1,105.70	187	0.406

SAD : social anxiety disorder, Rt. UF : right uncinat fasciculus, Lt. UF : left uncinat fasciculus

**Table 3.** Correlation between fractional anisotropy, streamline total and symptom severity in the patient group (n=22)

	Rt. UF sub-tract				Lt. UF sub-tract			
	FA		ST		FA		ST	
	Pearson's r	p	Spearman's rho	p	Pearson's r	p	Spearman's rho	p
LSAS	-0.059	0.794	<b>-0.480</b>	0.024	-0.259	0.244	0.393	0.070
SIAS	-0.058	0.797	<b>-0.580</b>	0.005	-0.218	0.330	0.304	0.169
SPS	-0.283	0.202	<b>-0.590</b>	0.004	-0.215	0.337	0.300	0.175
FNE	-0.226	0.311	<b>-0.675</b>	0.001	-0.340	0.121	0.272	0.221
BDI	0.244	0.274	-0.367	0.093	0.101	0.654	0.312	0.158
BAI	-0.337	0.125	0.098	0.665	-0.023	0.918	0.354	0.106
STAI-state	-0.175	0.435	-0.145	0.519	-0.313	0.157	0.377	0.084
STAI-trait	-0.041	0.857	<b>-0.527</b>	0.012	<b>-0.497</b>	0.019	0.299	0.177

Rt. UF : right uncinat fasciculus, Lt. UF : left uncinat fasciculus, LSAS : Liebowitz Social Anxiety Scale, SIAS : Social Interaction Anxiety Scale, SPS : Social Phobia Scale, FNE : Fear of Negative Evaluation scale, BDI : Beck Depression Inventory, BAI : Beck Anxiety Inventory, STAI : State-Trait Anxiety Inventory



$p > 0.05$ ). 그러나 상관분석 결과, 우측 갈고리다발 하부경로의 ST와 환자군의 사회불안 증상 척도간의 유의한 상관관계가 있었다(LSAS,  $r_s = -0.480$ ,  $p = 0.024$ ; SIAS,  $r_s = -0.580$ ,  $p = 0.005$ ; SPS,  $r_s = -0.590$ ,  $p = 0.004$ ; FNE,  $r_s = -0.675$ ,  $p = 0.001$ ). 또한, 특성불안(STAI-trait) 점수는 우측 갈고리다발 하부경로의 ST( $r_s = -0.527$ ,  $p = 0.012$ ) 및 좌측 갈고리다발 하부경로의 FA 값( $r = -0.497$ ,  $p = 0.019$ )과 유의한 상관관계를 보였다. 이의 우울(BDI) 및 전반적인 불안(BAI), 상태불안(STAI-state) 점수는 갈고리다발 하부경로의 어떠한 변수와도 유의한 상관관계가 없었다.

## 고 찰

본 연구에서는 사회불안장애 환자를 대상으로 얼굴 정보를 처리하는 두 영역을 잇는 갈고리다발 하부경로 미세구조에 양적인 변화가 있는지, 갈고리다발 하부경로의 미세구조가 사회불안 증상과 연관이 있는지 조사하였다. 건강대조군과 비교하였을 때, 사회불안장애 환자에서 갈고리다발 하부경로 미세구조의 양적인 차이는 관찰되지 않았다. 그러나, 사회불안장애 환자에서 갈고리다발 하부경로의 ST 값이 낮을수록, 즉 구조가 빈약할수록 사회불안 증상과의 높은 상관관계가 발견되었다.

본 연구 결과에서 주목할 점은, 갈고리다발 하부경로 구조는 현 상태의 전반적인 불안을 반영하는 BAI와 STAI-state 점수, 그리고 BDI의 우울 정도와는 상관관계가 유의하지 않았으나, 사회불안 특이적인 척도인 LSAS, SIAS, SPS, FNE 및 특성불안을 반영하는 STAI-trait 점수와만 유의한 상관관계를 보였다는 점이다. 이는 사회불안장애 환자군에서 갈고리다발의 미세구조와 특성불안 증상과의 부적 상관관계를 보고한 선행연구와<sup>20,21</sup> 일부 일치하는 결과이다. 그러나, 선행 연구에서 사회불안장애 환자의 갈고리다발의 미세구조가 사회불안 증상 자체와의 유의한 상관관계를 보이지 않았다는 점에서,<sup>20,21</sup> 갈고리다발 내에 사회불안 증상에 특이적인 하부 구조가 있을 가능성을 고려해볼 수 있고, 사회불안 척도에 특이적인 상관관계를 보인 본 연구 결과는, 갈고리다발 하부경로가 사회불안장애 환자의 증상과 연관이 있을 가능성을 제시한다. 이는 얼굴 인식 능력의 저하가 특징적으로 사회불안 증상의 심각도와 연관 있다는 선행연구 결과와<sup>31,32</sup> 같은 맥락에서 생각해볼 수 있다. 또한, 본 연구에서 우측 갈고리다발 하부경로 구조만이 사회불안 증상과 유의한 상관관계를 보였다. 우측 대뇌 반구가 얼굴을 인식하고 정보를 처리하는 주된 역할을 담당한다는 점을<sup>37,38</sup> 고려하였을 때, 우측 갈고리다발 하부경로가 얼굴 관련 연합학습에 보다 주된 역할을 담당하며, 사회불안 증

상과 관련을 가질 수 있음을 추론해 볼 수 있겠다.

얼굴을 인식하고 학습하는 능력은 사회 관계를 유지하는데 필수적이며, 이러한 능력이 저하될수록 사회적 억제와 사회불안이 증가한다는 보고가 있다.<sup>35</sup> 사회불안 증상의 중증도가 얼굴 인식 능력의 저하와 연관이 있다고 보고되었고 얼굴 인식 능력의 저하로 인해 성공적인 사회 관계를 형성하지 못하고, 저하된 사회 관계의 경험이 사회 불안을 유발할 가능성이 제시되기도 하였다.<sup>31</sup> 얼굴과 관련된 지각, 인지 기능의 저하가 사회불안의 증가와 연관이 있다는 선행연구 결과와<sup>35</sup> 우측 갈고리다발 하부경로의 구조와 사회불안 증상의 상관관계를 확인한 본 연구결과를 종합했을 때, 사회불안장애 환자에서 얼굴 관련 지각, 인지 기능의 저하와 우측 갈고리다발 하부경로 구조가 관련성이 있는지 향후 연구의 주제가 될 수 있을 것이다. 또한, 불안장애 환자군 및 건강대조군에서 갈고리다발 구조적 연결성의 개인차가 관련된 전대상회 및 편도체의 기능적 연결성의 개인차와 연관되었다는 선행연구를 바탕으로,<sup>36</sup> 갈고리다발 하부경로의 개인차가 얼굴 처리와 관련된 기능의 개인차를 반영하는지 향후 구조영상과 동시에 수행되는 뇌기능 영상 연구를 통해 확인해볼 수 있을 것이다.

한편, 두 선행연구에서 사회불안장애 환자군에서 갈고리다발 내 FA 값이 정상군보다 감소된 영역이 있음을 보고하였으나 해당 연구는 영상체적(voxel)에 기반한 비교분석으로,<sup>19,20</sup> 본 연구와 접근 방식에서 차이가 있었다. 본 연구와 같이 결정론적 신경섬유 추적기법으로 갈고리다발의 경로를 재구성(reconstruction)하여 FA 값을 비교한 선행연구에서는 통계적으로 유의한 구간 차이를 발견하지 못하였다.<sup>21</sup> 또한, 갈고리다발 하부경로가 존재할 가능성을 제시한 선행연구에서는 건강성인군의 갈고리다발 하부경로 FA 값이 얼굴과 관련된 연합학습 기능을 예측하였으나,<sup>15</sup> 본 연구에서 갈고리다발 하부경로의 FA 값은 사회불안장애 환자군의 사회불안 증상과 상관성을 보이지 않았다. 본 연구에서 갈고리다발 하부경로의 FA 값은 두 관심영역을 통과하여 지나는 유선 궤적(trjectory) 내의 FA 값을 평균하여 계산되었고 FA 값은 재구성된 유선의 개수에 영향을 받을 수 있음을 고려하였을 때,<sup>37</sup> 본 연구에서 재구성된 갈고리다발 하부경로의 유선 개수는 선행 연구에<sup>15</sup> 비해 50~60% 수준으로, 하부경로의 범위를 축소 평가(underestimate)하여 이에 따라 FA 값에서 증상과의 유의한 상관관계를 살펴보는 데 제한이 있었을 가능성이 있다. 따라서 본 연구는 예비결과로 해석하고, 충분한 수의 유선개수가 확보될 수 있는 관심영역의 지정과 분석 방법의 후속연구가 필요하겠다.

본 연구 결과는 다음과 같은 몇 가지 사항을 주의 깊게 고려하여 해석해야 한다. 총 75명의 대상자 중에 갈고리다발 하

부경로가 확인된 대상자가 42명으로, 30명의 대상자 모두에서 갈고리다발 하부경로를 재구성한 선행연구와<sup>15</sup> 차이가 있었다. 본 연구에서는 선행연구와 마찬가지로 ATL 및 IOFC의 얼굴 부위(face patch)에서 구형의 형태로 관심 영역을 설정한 뒤, 갈고리다발 하부경로를 재구성하였으나, 실제 얼굴 부위(face patch)는 구형이 아닌 개별적이고 독립적인 형태를 지니고 있을 뿐 아니라, 개인에 따라 중심좌표가 매우 다양할 것이다. 본 연구에서는 타 연구에서 제시한 일괄적인 중심좌표를 적용하였기에 개인의 차이가 반영되지 않아, 비교적 적은 부피의 갈고리다발 하부경로를 재구성하는 데에 장애가 있을 것으로 보인다. 따라서, 후속 연구에서는 기능 자기 공명 영상을 통해 얼굴 자극에 특이적으로 활성화되는 해당 영역을 개인별로 설정하여 갈고리다발 하부경로를 재구성할 필요가 있겠다. 이로 인해 본 연구의 전체 분석 대상군수에 제한이 있었기에 통계 검증력이 감소하여 예비연구 결과로 해석해야 하겠다. 또한, 본 연구에서 사용한 결정론적 신경섬유 추적기법은 주확산방향(principal eigenvector)의 경로만을 추적하여 신경섬유로를 추출함으로써 정확도가 높다는 장점이 있는 반면에 하나의 영상체적(voxel)에서 서로 교차하는 섬유로는 추출하지 못한다는 단점이 있다. 따라서, 아직 그 구조가 명확히 파악되지 않은 갈고리다발 하부경로의 경우 한 영상체적에 포함되어 있는 다양한 방향의 신경섬유로를 모두 계산할 수 있는 확률적 신경섬유로 추적기법(probabilistic tractography)를 통한 확증적 연구가 추가적으로 필요할 것이다. 마지막으로, 사회불안장애 환자군 뇌피질의 두께에 변화가 있다는 선행연구를<sup>38,39</sup> 고려하였을 때, 피질의 부피를 고려한 백질 경로 분석이 필요할 가능성이 있다.

## 결 론

본 연구는 사회불안장애 환자에서 얼굴 관련 연합학습 기능을 예측한다고 알려진 갈고리다발 하부경로의 구조 변화를 알아보는 것이었다. 환자군과 건강대조군에서 갈고리다발 하부경로 구조의 양적인 차이는 유의하지 않았으나, 환자군에서 갈고리다발 하부경로의 구조가 빈약할수록 사회불안 증상이 높은 상관관계를 확인할 수 있었고, 이를 통해 사회불안장애에서의 갈고리다발 하부경로의 기능에 대해 생각해볼 수 있는 기회가 되었다. 기술적인 수준의 한계가 존재하지만 예비연구임을 감안한다면 제한점을 보완한 후속 연구를 통해 보다 명확한 결과를 확인할 수 있을 것으로 기대한다.

**중심 단어** : 갈고리다발·사회불안장애·뇌백질 하부경로·확산텐서영상.

## REFERENCES

- Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. *Lancet* 2008;371:1115-1125.
- Brody S. High-dose ascorbic acid increases intercourse frequency and improves mood: a randomized controlled clinical trial. *Biol Psychiatry* 2002;52:371-374.
- Lissek S, Levenson J, Biggs AL, Johnson LL, Ameli R, Pine DS, et al. Elevated fear conditioning to socially relevant unconditioned stimuli in social anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:124-132.
- Duits P, Cath DC, Lissek S, Hox JH, Hamm AO, Engelhard IM, et al. Updated meta-analysis of classical fear conditioning in the anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2015;32:239-253.
- Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol Psychiatry* 2006;59:424-429.
- Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, et al. fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobias. *Neuroreport* 1998;9:1223-1226.
- Amir N, Klumpp H, Elias J, Bedwell JS, Yanasak N, Miller LS. Increased activation of the anterior cingulate cortex during processing of disgust faces in individuals with social phobia. *Biol Psychiatry* 2005;57:975-981.
- Klumpp H, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. Amygdala reactivity to faces at varying intensities of threat in generalized social phobia: an event-related functional MRI study. *Psychiatry Res* 2010;183:167-169.
- Ball TM, Sullivan S, Flagan T, Hitchcock CA, Simmons A, Paulus MP, et al. Selective effects of social anxiety, anxiety sensitivity, and negative affectivity on the neural bases of emotional face processing. *Neuroimage* 2012;59:1879-1987.
- Schulz C, Lasch MM, Straube T. Automatic neural processing of disorder-related stimuli in social anxiety disorder: faces and more. *Front Psychol* 2013;4:282.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 2000;4:223-233.
- Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. Human neural systems for face recognition and social communication. *Biol Psychiatry* 2002;51:59-67.
- Rolls ET. The representation of information about faces in the temporal and frontal lobes. *Neuropsychologia* 2007;45:124-143.
- Troiani V, Dougherty CC, Michael AM, Olson IR. Characterization of face-selective patches in orbitofrontal cortex. *Front Hum Neurosci* 2016;10:279.
- Metoki A, Alm KH, Wang Y, Ngo CT, Olson IR. Never forget a name: white matter connectivity predicts person memory. *Brain Struct Funct* 2017;222:4187-4201.
- Von Der Heide RJ, Skipper LM, Klobusicky E, Olson IR. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain* 2013;136:1692-1707.
- Sundram F, Deeley Q, Sarkar S, Daly E, Latham R, Craig M, et al. White matter microstructural abnormalities in the frontal lobe of adults with antisocial personality disorder. *Cortex* 2012;48:216-229.
- Haas BW, Goral NB, Sheau K, Yamagata B, Ullas S, Reiss AL, et al. Altered microstructure within social-cognitive brain networks during childhood in williams syndrome. *Cereb Cortex* 2014;24:2796-2806.
- Phan KL, Orlichenko A, Boyd E, Angstadt M, Coccaro EF, Liberzon I, et al. Preliminary evidence of white matter abnormality in the uncinate fasciculus in generalized social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2009;66:691-694.
- Baur V, Hanggi J, Rufer M, Delsignore A, Jancke L, Herwig U, et al. White matter alterations in social anxiety disorder. *J Psychiatr Res* 2011;45:1366-1372.
- Baur V, Bruhl AB, Herwig U, Eberle T, Rufer M, Delsignore A, et al. Evidence of frontotemporal structural hypoconnectivity in social anxiety disorder: a quantitative fiber tractography study. *Hum Brain Mapp* 2013;34:437-446.

22. Liebowitz MR, Grman JM, Fyer AJ, Kelin DF. Social phobia. Review of a neglected anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:729-736.
23. Mattick RP, Clarke JC. Development and validation of measures of social phobia scrutiny fear and social interaction anxiety. *Behav Res Ther* 1998;36:455-470.
24. Leary MR. A brief version of the fear of negative evaluation Scale. *Pers Soc Psychol Bull* 1983;9:371-375.
25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erabaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
26. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997;12:232-241.
27. Yu SW, Kim SW, Noh JS. Validity of Korean version of the mini-international neuropsychiatric interview. *Anxiety and Mood* 2006;2:50-55.
28. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-897.
29. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1970.
30. Rohde GK, Barnett AS, Basser PF, Marengo S, Pierpaoli C. Comprehensive approach for correction of motion and distortion in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 2004;51:103-114.
31. Davis JM, McKone E, Dennett H, O'Connor KB, O'Kearney RO, Palermo R. Individual differences in the ability to recognise facial identity are associated with social anxiety. *PLoS One* 2011;6:e28800.
32. Tseng HH, Huang YL, Chen JT, Liang KY, Lin CC, Chen SH. Facial and prosodic emotion recognition in social anxiety disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 2017;22:331-345.
33. Harrison MT, Strother L. Does right hemisphere superiority sufficiently explain the left visual field advantage in face recognition? *Atten Percept Psychophys* 2020;82:1205-1220.
34. Hilliard RD. Hemispheric laterality effects on a facial recognition task in normal subjects. *Cortex* 1973;9:246-258.
35. Avery SN, Van Der Klok RM, Heckers S, Blackford JU. Impaired face recognition is associated with social inhibition. *Psychiatry Res* 2016;236:53-57.
36. Tromp DP, Grupe DW, Oathes DJ, McFarlin DR, Hernandez PJ, Kral TR, et al. Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:925-934.
37. Reid LB, Cespedes MI, Pannek K. How many streamlines are required for reliable probabilistic tractography? solutions for microstructural measurements and neurosurgical planning. *Neuroimage* 2020;211:116646.
38. Brühl AB, Hänggi J, Baur V, Rufer M, Delsignore A, Weidt S, et al. Increased cortical thickness in a frontoparietal network in social anxiety disorder. *Hum Brain Mapp* 2014;35:2966-2977.
39. Frick A, Howner K, Fischer H, Eskildesen SF, Kristiansson M, Furmark T. Cortical thickness alterations in social anxiety disorder. *Neurosci Lett* 2013;536:52-55.