

외상 후 스트레스 장애 난민에 관한 뇌 영상 연구 동향: 주제범위 문헌고찰

윤진수¹ · 김민수¹ · 추상희^{1,2}¹연세대학교 간호대학, ²김모임간호학연구소

Trends in Brain Imaging Research on Refugees with Post-Traumatic Stress Disorder: A Scoping Review

Yun, Jin Soo¹ · Kim, Min Su¹ · Chu, Sang Hui^{1,2}¹College of Nursing, Yonsei University, Seoul; ²Mo-Im Kim Nursing Research Institute, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to analyze research trends and find whether Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) of refugees could affect structural or functional changes of brains of those under MRI, focusing on volumes, functional connectivities, and metabolites. **Methods:** A literature search was done using PubMed, Embase, RISS, and KMBase to identify studies that matched our research purpose. A total of eight studies were identified using Prisma flow diagram by two reviewers independently. **Results:** Eight studies were identified. Three studies were on North Korean defectors as subjects. The number of studies that observed structural changes, functional changes, and metabolite changes in brains was 2, 5, and 2, respectively. Although each study observed various parts of the brain, anterior cingulate cortex (ACC) was observed commonly in three studies. The PTSD group showed reduction of ACC volume and N-acetyl-aspartate (NAA) metabolite in ACC compared to the non-PTSD group. When exposed to negative stimuli, the PTSD group showed higher neural activity than the non-PTSD group, but not vice versa. **Conclusion:** ACC showed significant difference in volume, neural activity, and NAA metabolite between the PTSD and the non-PTSD group, resulting in significant differences in structural changes, functional changes, metabolite changes, respectively. This study showed the need for conducting more research using various biomarkers to clarify the relationship between PTSD of refugees and their brain changes.

Key Words: Post-Traumatic Stress Disorders; Magnetic Resonance Imaging; Refugees

국문주요어: 외상 후 스트레스 장애, 자기공명영상, 난민

서론

1. 연구의 필요성

외상 후 스트레스 장애(Post Traumatic Stress Disorder, PTSD)는 자

연재해, 심각한 사고, 테러 행위, 전쟁/전투, 강간 또는 그 밖의 폭력적인 개인적 폭행과 같은 충격적인 사건을 경험하거나 목격한 사람들에게 일어날 수 있는 정신 질환이다[1]. 주된 증상으로는 충격적인 사건의 재경험과 이와 관련된 상황 및 자극에서 회피하려는 행

Corresponding author: **Chu, Sang Hui**

College of Nursing, Yonsei University-Mo-Im Kim Nursing Research Institute, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-3257 Fax: +82-2-2227-8303 E-mail: shchu@yuhs.ac

*이 논문은 2019년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임 (No. 2019R111A2A01058746).

*This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (No. 2019R111A2A01058746).

Received: June 16, 2021 Revised: August 20, 2021 Accepted: August 26, 2021

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

동 경향이 있으며, 이후 자신이 겪은 일에 대한 충격으로 주변의 소리나 자극에 대해 강렬하게 반응하거나 높은 각성상태로 고통을 받기도 한다[2].

국제보건기구(World Health Organisation, WHO)의 '난민과 이민자의 건강증진을 위한 실행 계획, 2019-2023'에 의하면 현재, 전 세계적으로 2억 5,800만 명의 난민과 이민자가 존재하는 것으로 추정된다[3]. 난민은 자국의 내전, 분쟁, 또는 박해를 피해 피난을 떠난 사람들이라는 점에서 더 좋은 일자리 및 교육을 누리기 위해 자발적으로 이민을 선택하는 이민자와는 구별되는데, 유엔난민기구의 연례보고서에 따르면 난민의 수는 2012년 4,520만 명에서 2018년 7,080만 명으로 매년 꾸준히 증가하고 있다[4]. 북미, 오세아니아, 유럽으로 이주한 난민의 정신건강에 관한 체계적 문헌 고찰 연구에 의하면 전체 난민 중 9%가 PTSD를, 5%가 주요우울장애를 진단받았는데, 이러한 난민의 PTSD 유병률은 동일한 연령대의 일반 인구와 비교 시 약 10배 높은 비율로 PTSD가 난민의 주요 정신 건강 문제임을 시사한다[5]. 또한, 독일의 동독 난민을 대상으로 한 연구에서는 41%의 대상자가 적응장애를 진단받는 등 사회 적응에도 어려움을 겪는 것으로 알려져 있다[6].

북한이탈주민은 군사분계선 이북 지역에 주소, 직계가족, 배우자, 직장 등을 두고 있는 사람으로서 북한을 벗어난 후 외국 국적을 취득하지 아니한 자들이다[7]. 1990년대 이후, 북한의 경제적 고립 및 식량난으로 북한이탈주민이 대거 발생하였고, 1998년에 947명이었던 남한에 정착한 북한이탈주민의 수는 2019년 12월 기준 약 33,000명으로 증가하였다[8]. 2004년 미국의 북한인권법 제정과 함께 북한이탈주민의 망명이 허용된 이후 북한이탈주민의 이주현상이 국제적으로 확산되었고, 현재는 남한, 베트남, 태국, 라오스 등의 국가 또는 난민 지위를 인정하는 미국 및 유럽으로의 이주를 시도한다는 점과 북한으로 송환 시 박해를 받을 수 있다는 점에서 북한이탈주민 역시 난민의 범주에 속한다고 할 수 있다[9]. 또한, 북한이탈 주민 역시 탈북 과정에서 겪는 스트레스와 심리적 외상 경험으로 인해 남한 사회 적응에 어려움을 겪는 것으로 알려져 있다[10,11].

난민의 경우 거주 지역, 정착 기간에 따라 정신 건강 양상이 다르게 보고되고 있는데, 난민의 PTSD 유병률은 10-30%로 다양하게 보고되었고[12], 일부 연구에서는 65%까지 보고되었다[13]. 북한이탈주민의 PTSD 유병률도 5.9%에서 79.5%로 다양하게 보고되고 있는데, 이는 남한 국민의 PTSD 유병률로 알려진 0.6-1.6%보다 매우 높은 수치이다[14]. PTSD 진단 시, 침습 증상, 회피, 부정적 인지 및 감정의 변화, 각성 등의 증상을 기반으로 진단하는 DSM-5와 ICD-11를 활용하는데[15], 난민의 경우, 본인이 거주했던 문화권을 벗어나서 이주한 특성을 고려하여 PTSD 진단을 내릴 필요성이 있다[16]. 최

근에는 이러한 임상적인 진단 기준과 더불어 뇌 영상 결과와 객관적인 자료를 활용하여 PTSD를 연구하려는 경향이 증가하고 있고, 특히 난민 대상 PTSD 연구에서 그 효용성이 더 클 것으로 예상된다.

자기 공명 영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI) 기술은 신체 부위에 해당하는 타겟에 고주파를 발생시킨 뒤 공명하는 신체의 수소 원자핵 신호 차이를 컴퓨터로 영상화하는 기술이다. 이러한 MRI는 PTSD 환자의 뇌의 구조적(structural)·기능적(functional)인 변화 및 뇌내 대사물질 농도를 연구하는 데에 중요한 역할을 하고 있다. 뇌의 구조적인 변화 연구에서는 MRI, 뇌의 기능적인 변화 연구에서는 기능적 MRI (functional MRI, fMRI)가 활용되는데, fMRI는 뇌의 구조적 변화를 파악할 수 있는 기존 MRI 기능에 뇌의 혈류 및 산소농도 변화를 측정하는 기능이 추가되어 휴식기 뇌 연결망(resting state functional connectivity, rsFC) 또는 중재 후 뇌의 활성화 정도를 분석하는데 활용되고 있다. PTSD 환자에서는 회백질의 국소적 위축 또는 분획성 이방성(fractional anisotropy) 감소가 발견되었고, 백색질, 해마, 편도체, 오른쪽 배측 전전두피질(rostral ventromedial prefrontal cortex, rvPFC), 등쪽 전방 대상 피질(dorsal anterior cingulate cortex, dACC) 및 미상핵의 부피 감소가 보고되었다[17,18]. 이처럼 PTSD 환자의 뇌의 구조적 변화를 연구한 문헌에서 다양한 뇌 부위에서 부피 감소가 보고되었다. 최근에는 뇌의 구조적인 부피 감소와 동반하여 발생하는 뇌기능의 변화를 측정하기 위해 기능적 MRI (fMRI), 핵자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy, MRS), 자기 뇌파 검사(magnetoencephalography), 자화강조영상(susceptibility-weighted imaging, SWI) 등 새로운 기술을 이용한 종적인 연구가 제안되고 있다[2].

MRI를 활용하여 PTSD 대상자를 연구한 체계적 문헌고찰 연구를 살펴보면, PTSD 대상자의 경우 주로 해마 부피감소가 일관성 있게 나타난 반면, 기능적 측면에 대한 연구는 초기단계로 부위마다 활성화 정도가 다양하게 보고되고 있고, PTSD 난민에 대한 MRI 연구에 관한 체계적 문헌고찰 연구는 없었다[19,20]. 이처럼 정보가 부족하거나 제한된 경우, 특정 영역에 대한 근거의 특성 및 범위, 주요 개념을 매핑이 용이한 주제범위 문헌고찰을 통해 향후 연구 방향을 제시받을 수 있다. 따라서 본 연구에서는 PTSD 난민을 대상으로 MRI를 사용하여 뇌의 구조적·기능적 변화를 측정할 연구에 대한 주제범위 문헌고찰을 실시하여 북한이탈주민을 대상으로 PTSD 진단과 간호중재 평가에 뇌의 구조적·기능적 평가방법을 활용할 수 있는 근거를 탐색하고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구의 목적은 MRI를 활용하여 PTSD 난민을 연구한 문헌을

고찰하여 PTSD와 뇌의 구조적 및 기능적 변화의 관계를 파악하고자 함이다. 본 연구의 구체적 목표는 다음과 같다.

- 1) MRI를 활용한 PTSD 난민 연구의 특성을 확인한다.
- 2) PTSD에 따른 뇌의 구조적·기능적 변화를 확인한다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 PTSD를 갖고 있는 난민을 대상으로 MRI를 이용하여 뇌 구조나 기능을 분석한 국내외 연구 동향을 파악하기 위한 주제 범위 문헌 고찰 연구이다.

2. 연구 대상

PTSD 진단을 받은 난민을 대상으로 MRI 검사를 시행하여 뇌의 구조적 기능적 결과를 포함한 모든 연구를 대상으로 하였다. 연구 대상 문헌의 선정기준은 다음과 같다.

1) 선정기준

선정기준은 1) 19세 이상의 난민을 대상으로 한 연구, 2) PTSD를 갖고 있는 자가 포함된 연구, 3) MRI를 활용한 연구, 4) 영어 또는 한글로 출판된 연구이다.

2) 제외기준

본 연구에서 review 논문, case report 논문, 학위논문은 제외하였다.

3. 자료수집

1) 자료검색

보건의료분야에서 정신질환 관련 논문이 수록된 3개의 국외 데이터베이스와 2개의 국내 데이터베이스를 선정하였다. 자료검색은 2021년 1월부터 2월까지 실시하였고, 출판 연도에 제한을 두지 않고 2021년 2월까지 국내외 학술지에 게재된 연구논문을 대상으로 검색하였다. 국외문헌 검색을 위해 PubMed, CINAHL, psycINFO의 검색엔진을 이용하였고, 난민에 대한 검색 용어는 (refugee* OR 'asylum seeker*' OR immigrant* OR migrant* OR 'displaced person*' OR 'displaced people*'), PTSD와 관련된 검색 용어는 ("stress disorders, post-traumatic"[MeSH Terms] OR "post-traumatic stress disorder" OR "post-traumatic stress disorders" OR "posttraumatic stress disorder" OR "posttraumatic stress disorders" OR "ptsd") OR ("stress" AND "disorders" AND "post-traumatic"), MRI와 관련된 검색 용어는 ("magnetic resonance imaging" OR "MR imaging") OR (MRI)이었다. 국내문헌

검색을 위해 RISS, KMBase 검색엔진을 이용하였고, 난민에 대한 검색 용어는 ("난민" OR "이민자" OR "북한이탈주민" OR "이주민"), 외상 후 스트레스장애와 관련된 검색 용어는 ("외상 후 스트레스 장애" OR "PTSD"), MRI와 관련된 검색 용어는 ("MRI" OR "magnetic resonance imaging" OR "자기공명 영상장치")이었다.

2) 자료수집과 선별

PubMed, CINAHL, psycINFO 검색엔진을 이용하여 검색한 결과 각각 12편, 7편, 6편의 문헌이 도출되었으며, 중복되는 문헌 9편을 제거하여 총 16편의 논문에 대해 일차적으로 검토를 수행하였다. RISS, KMBase 검색엔진에서는 0편의 문헌이 검색되었다. 또한 case report 논문 2편, 19세 미만 대상자를 다룬 논문 1편, 대상자가 난민이 아닌 논문 2편, full-text가 아닌 논문 1편, PTSD 대상자가 아닌 논문 1편, review 논문 1편을 제외하여 최종적으로 선택된 문헌은 국외 논문 8편이었다(Figure 1). 모든 과정은 2명의 연구자가 독립적으로 수행하여 결과를 비교하였고, 모든 의견이 일치함을 확인하였다.

3) 자료 분석

자료를 추출하기 위해 엑셀 스프레드 시트를 활용하여 자료 기입

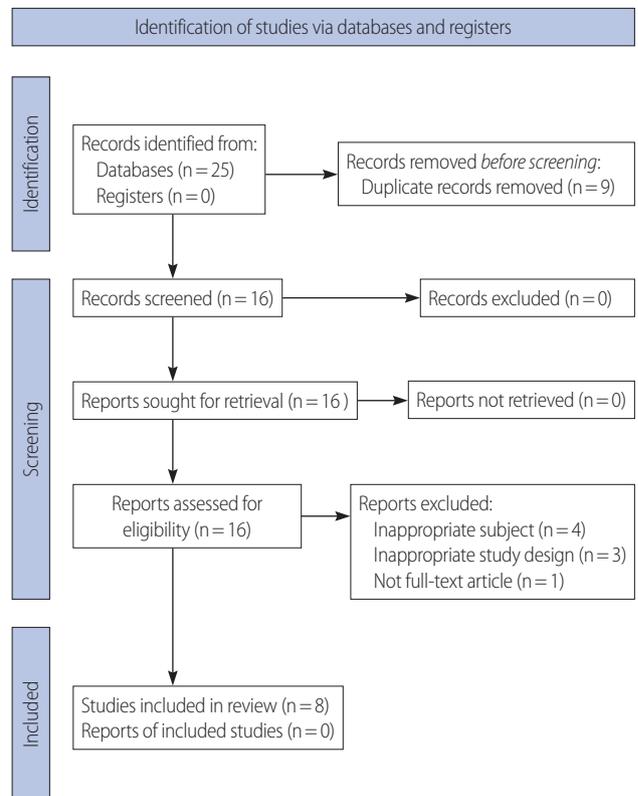


Figure 1. Prisma flow diagram.

형식을 자체적으로 개발하여 사용하였다. MRI를 활용한 PTSD 난민 연구의 특성을 확인하기 위하여 연구유형, 지역, 연구집단, 목적, 측정도구, 주요 결과를 추출하여 기술적 분석을 하였다. 2명의 연구자가 독립적으로 자료 기입형식을 이용하여, 8편의 개별 논문으로부터 자료를 반복적으로 추출하면서, 자료 기입형식을 업데이트하였고, 각자의 자료 추출방식이 연구 질문과 목적에 일치하는지를 모든 연구자가 함께 재검토하고 합의하여 결정하였다.

연구 결과

1. 연구 논문의 특성

총 8편의 논문 중 조사 연구 5편, 실험 연구 3편이 확인되었다. 북한 이탈주민을 대상으로 한 연구는 3편이었으며, 쿠르드족 난민 및 시리아 난민을 주 대상으로 포함된 연구가 각각 2편이 존재했고, 국적이 불분명한 난민이 대상자인 연구가 1편이었다. 8편의 연구에서 대상자의 평균 연령은 약 39세였으며, 연구 대상으로 남성만 포함된 연구가 5편이었다(Table 1).

2. 뇌의 구조적·기능적 변화

MRI를 통해 뇌의 구조적 변화를 관찰한 연구는 2편, fMRI를 통해 기능적 변화를 관찰한 연구는 5편, MRS를 통해 뇌의 대사물질의 변화를 관찰한 연구 2편이 확인되었다. 특히 fMRI를 사용한 연구는 뇌의 신경학적 변화를 관찰한 실험 연구 3편, 중재 없이 뇌의 휴식기 연결성을 관찰한 연구 2편이 포함되었다(Table 2).

1) 뇌의 구조적 변화

뇌의 구조적 변화를 관찰한 연구는 2편이었는데, 해마와 뇌섬의 부피를 측정하는 연구에서는 유의한 부피변화가 나타나지 않았다[A1]. 반면 대상피질의 다양한 부위(bilateral isthmus of the cingulate, right inferior parietal cortex, bilateral rostral anterior cingulate cortex, left isthmus of the cingulate)의 부피변화를 측정하는 연구에서는 건강한 대상자에 비해 PTSD 증상 유무와 관계없이 트라우마를 경험한 대상자에게는 유의한 부피 감소가 발견되었다[A2].

2) 뇌의 기능적 변화

기능적 변화를 관찰한 연구는 총 5편으로, 중재 없이 뇌의 휴식기 연결성을 측정하는 연구 2편, 중재 시행 후 뇌의 신경활성화 정도를 측정하는 연구 3편이었다.

중재 없이 시상과 중심후이랑 간 뇌의 휴식기 연결성을 측정하는 연구에서는, 우측 시상과 좌측 중심후이랑 간 기능적 연결성과 좌측

시상과 우측 중심후이랑 간 기능적 연결성이 PTSD 대상자와 건강한 대상자가 PTSD는 없으나 트라우마에 노출된 대상자보다 더 높았다. 하지만 좌측 시상과 좌측 중심전이랑 간 기능적 연결성은 건강한 대상자가, PTSD 대상자와 PTSD는 없으나 트라우마에 노출된 대상자보다 높았다[A3]. 또한, 좌측 편도체와 측두엽 전전두피질 간 기능적 연결성, 그리고 좌측 편도체와 좌측 등 전대상피질 간 기능적 연결성은 PTSD 발병 비율이 더 큰 북한이탈주민이 남한주민보다 높았다[A4]. PTSD군과 대조군 간 뇌의 기저부위와 피질 간 기능적 연결성은 어떤 특정부위를 측정했는지에 따라 유의하거나 유의하지 않았고, 특정 부위에서 PTSD군과 대조군 간 유의한 차이가 발견된 경우에도 그 부위에 대한 추가연구가 존재하지 않았다.

중재를 포함하여 뇌의 신경활성화 정도를 연구한 3편의 실험연구에서는 PTSD 증상이 높은 대상자일수록 부정적인 자극이 주어지면 뇌의 신경활성화 정도가 증가하지만, 보상 중재와 긍정적인 자극이 주어졌을 때 뇌의 신경활성화 정도가 감소한다는 공통점이 확인되었다. 반면 연구마다 활성화된 뇌 부위는 차이가 존재하였다. 공포 안면 중재 시행 동안 좌측 해마는 고문을 받은 경험이 있는 집단이 고문을 받은 경험이 없는 집단보다 높은 신경활성화 정도를 보였다[A5]. 긍정적인 사진을 보았을 때 피질 부위에 해당하는 방추형이랑, 우하측두이랑, 좌중심 후두이랑에서 PTSD 집단이 무증상 집단보다 낮은 신경활성화 정도를 보였다[A6]. 이차성 정신질환은 양극성 장애나 조현병과 같은 일차성 정신질환 없이 환각, 의식 변화 등 정상적인 현실 인식이 불가능한 상태를 동반하는데[2], 보상 중재가 주어졌을 때, 기저부위인 좌측 선점합 등측 조가비핵과 피질 부위인 중앙 전전두피질에서 이차성 정신질환이 있는 PTSD환자가 이차성 정신질환이 없는 PTSD 환자보다 낮은 신경활성화 정도를 보였다[A7]. 뇌 신경활성도를 파악함으로써 PTSD 증상 유무뿐만 아니라 PTSD 환자의 이차성 정신질환의 유무를 알아낼 수 있다는 가능성이 제시되었다.

3) 대사물질 농도 변화

총 2편의 논문에서 대사물질의 농도를 측정하였는데, 측정부위는 해마와 뇌섬, 전대상피질이다. 해마와 뇌섬에서 PTSD 집단, PTSD가 없지만 트라우마는 있는 집단, 트라우마가 없는 집단 간 유의한 N-acetyl-aspartate (NAA) 농도차이를 보이지 않았다. 그러나, 전대상피질에서 PTSD 대상자가 non-PTSD 대상자보다 낮은 수치의 NAA 농도를 보였다[A8]. PTSD 대상자가 모든 뇌 부위에서 NAA 농도의 감소가 발생하는 것이 아님을 알 수 있고, 유의한 변화를 보인 전대상피질에 대한 추가 연구가 필요함이 확인되었다.

Table 1. Characteristics of the Selected Studies

Author	Study design	Country	Sample	Purpose	MRI-measures	Non-MRI Measures
Eckart et al., (2012) [A1]	Observation study	Germany	Ethnicity: Albanian (n = 1) Serbian (n = 1) Romani (n = 1) Turkish (n = 1) Age: 34 years (mean) Gender: Men (n = 47)	To investigate the influence of traumatic stress experiences and PTSD on both brain structures and functions in hippocampus and insula	1. Volume of hippocampus and insula 2. NAA and NAA/Creatine ratio in hippocampus and insula	1. CAPS-DX: PTSD assessment 2. MP test: memory test 3. Childhood Trauma Questionnaire: abuse and neglect during childhood 4. M.I.N.I.: neuropsychiatric symptoms 5. A shortened version of the Vivo Checklist of War, Detention and Torture Events
Eckart et al., (2011) [A2]	Observation study	Germany	Ethnicity: Kurdish (n = 48) Albanian (n = 1) Serbian (n = 1) Romani (n = 1) Turkish (n = 1) Age: 33.5 years (mean) Gender: Men (n = 52)	To investigate PTSD-related, structural alterations in cortical regions.	Differences in cortical volume (prefrontal, parietal and posterior midline regions)	1. CAPS-DX: PTSD assessment 2. M.I.N.I.: neuropsychiatric symptoms 3. A shortened version of the Vivo Checklist of War, Detention and Torture Events
Jeon et al., (2020) [A3]	Observation study	Republic of Korea	Ethnicity: North Korean (n = 85) Age: 39 years (mean) Gender: Men (n = 20) Women (n = 65)	To investigate rsFC between the thalamus and cortical brain regions, as well as the relationships of this rsFC with PTSD-related characteristics	1. Differences in resting state functional connectivity in the thalamus 2. Differences in functional connectivity strengths by cortical regions 3. Associations between thalamic rsFC and the clinical features of PTSD	1. CAPS: PTSD assessment 2. BDI: depression 3. Trauma Exposure Check List for North Korean Refugees
Kim et al., (2020) [A4]	Observation study	Republic of Korea	Ethnicity: North Korean (n = 45) South Korean (n = 40) Age: 35.5 years (mean) Gender: Men (n = 20) Women (n = 65)	To investigate in resting state functional connectivity and its relationship with alexithymia in refugees	1. Differences in functional connectivity of the amygdala 2. Correlation between alexithymia and connectivity strength of the amygdala	1. CAPS: PTSD assessment 2. BDI: depression 3. TAS: alexithymia 4. Trauma Exposure checklist for NK Refugees
Liddell et al., (2020) [A5]	Experimental study	New Zealand	Ethnicity: Not Shown Age: 388 years (mean) Gender: Men (n = 58)	To investigate neurocircuitry associated with threat and reward processing following torture	Group differences in neural activity	1. HTQ: trauma assessment 2. DSM-5: to assess PTSD and depression 3. PSSI: PTSD symptom severity 4. HSCI: depression symptom severity
Uldall et al., (2020) [A6]	Experimental study	Denmark	Ethnicity: Syria (29.0%) Iraq (24.0%) Afghanistan (20.0%) Iran (9.0%) Others (18.0%) Age: 42 years (mean) Gender: Men (n = 69)	To investigate anhedonia in PTSD using fMRI while presenting positive pictures before and after symptom provocation using personalized Trauma Scripts	Group differences in neural activity	1. CAPD-5: to assess current and lifetime PTSD symptoms 2. LEC: PTSD assessment 3. SCAN: to diagnose PTSD, depression and personality change

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Author	Study design	Country	Sample	Purpose	MRI-measures	Non-MRI Measures
Uldall et al. (2020) [A7]	Experimental study	Denmark	Ethnicity: Syria (29.0%) Iraq (24.0%) Afghanistan (20.0%) Iran (9.0%) Others (18.0%) Age: 41 years (mean) Gender: Men (n = 70)	To investigate psychotic and anhedonic symptoms in PTSD is related to reward processing of the brain using fMRI	Group differences in neural activity	1. CAPS-5: PTSD assessment 2. LEC: PTSD assessment 3. SCAN: to diagnose PTSD, depression and personality change 4. HTQ: to assess PTSD, depression, and anxiety 5. HSCl-25: to assess PTSD, depression, and anxiety
Shin et al. (2017) [A8]	Observation study	Republic of Korea	Ethnicity: North Korean (n = 53) Age: 46 years (mean) Gender: Men (n = 4) Women (n = 49)	To investigate the association between neurocognitive characteristics and neural metabolite concentrations in North Korean refugees with PTSD.	1. Metabolites in Hippocampus: Glutamic acid, NAA, Glutamic acid + Glutamine 2. Metabolites in ACC: Creatine, Glutamine, Myo-inositol, NAA, NAA+NAAG	1. CAPS-DX: PTSD assessment 2. MMPI-PTSD: PTSD assessment 3. BDI: depression 4. STAI: anxiety 5. K-WAIS: cognitive function 6. EXIT: cognitive function 7. The Rey-Kim memory test: verbal and visual memory

CAPS-DX = Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV; CAPS-5 = Clinician-Administered PTSD Scale for Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, Fifth Edition; MMP-PTSD = Minnesota Multiphasic Personality Inventory-PTSD; BDI = Beck Depression Inventory; STAI = State-Trait Anxiety Inventory; K-WAIS = Korean version of the Wechsler Adult Intelligence Scale; AVLT = Auditory Verbal Learning Test; CFT = Complex Figure Test; EXIT = Executive Intelligence Test; MINI = Mini-International Neuropsychiatric Interview; MP test = a test for the memory of places of objects; NAA = N-Acetylaspartate; ACC = Anterior Cingulate Cortex; NAAG = N-acetylaspartylglutamate; LEC = life events checklist; SCAN = Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry; PTSD-NSP = PTSD patients with no secondary psychotic symptoms; PTSD-SP = PTSD patients with secondary psychotic symptoms; RHC = refugee healthy controls; HTQ = Harvard trauma questionnaire; HSCl-25 = Hopkins Symptoms Check List-25; SCID = The Korean version of the structured clinical interview schedule for DSM-4 Axis I Disorders; TEC = trauma-exposed controls; HC = healthy controls; TAS = Toronto Alexithymia Scal.

Table 2. Outcomes of the Selected Studies

Author	Characteristic of participants	MRI outcome
Eckart et al., (2012) [A1]	PTSD: Traumatized non-PTSD: Healthy subject (n) = 20:16:11 CAPS DX-score PTSD: Traumatized = 68.90:13.05 ($p < .001$)	Volume Hippocampus: No significant difference among 3 group. Insula: No significant difference among 3 group. NAA concentration Left and right hippocampus: No significant difference among 3 group. Insula: No significant difference among 3 group
Eckart et al., (2011) [A2]	PTSD: Traumatized non-PTSD: Healthy subject (n) = 20:19:13 CAPS DX-score PTSD: Traumatized = 68.90:13.05 ($p < .001$)	Volume Bilateral isthmus of the cingulate: Traumatized < nontraumatized ($p = .017$), PTSD < nontraumatized ($p = .013$) Right inferior parietal cortex: Traumatized < nontraumatized ($p = .049$), PTSD < nontraumatized ($p = .001$) Bilateral rostral anterior cingulate cortex: Traumatized < nontraumatized ($p = 0.026$), PTSD < nontraumatized ($p = .004$) Left isthmus of the cingulate: Traumatized < nontraumatized ($p = .02$), PTSD < nontraumatized ($p = .002$)
Jeon et al., (2020) [A3]	PTSD: Traumatized non-PTSD: Healthy subject (n) = 23:22:40 CAPS total, current (mean) PTSD: Traumatized non-PTSD = 41.22:5.55 ($p < .001$) CAPS total, lifetime (mean) PTSD: Traumatized non-PTSD = 68.96:12.00 ($p < .001$)	Resting state functional connectivity (rsFC) Right thalamus and left postcentral gyrus: PTSD, HC > TEC ($p = .001$) Left thalamus and left precentral gyrus: HC > PTSD, TEC ($p = .018$) Left thalamus and right postcentral gyrus: PTSD, HC > TEC ($p = .002$)
Kim et al., (2020) [A4]	NK with PTSD: NK without PTSD (n) = 10:35 Current CAPS total of NK (mean) = 23.78 Lifetime CAPS total of NK (mean) = 41.11	Functional connectivity Left amygdala and bilateral dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC): NK > SK ($p = .047$; left, $p = .003$; right) Left amygdala and left dorsal anterior cingulate cortex (dACC): NK > SK ($p = .001$)
Liddell et al., (2020) [A5]	Torture survivor group: Non-torture survivor group (n) = 31:27 PTSD diagnosis (DSM-5) TS group: NTS group = 14:10 ($p = .531$)	Neural activity in happy face processing Right ventral striatum: TS < NTS ($p < .001$) Neural activity in fear face processing Left hippocampus: TS > NTS ($p < .001$)
Uldall SW et al., (2020) [A6]	PTSD: Healthy subject (n) = 38:31 CAPS-5 score (PTSD participants) Arousal symptoms (mean) PTSD: Non-PTSD = 17.5:8.3 ($p < .001$) Avoidance symptoms (mean) PTSD: Non-PTSD = 7.8:3.6 ($p = .002$) Dissociation symptoms (mean) PTSD: Non-PTSD = 7.8:3.5 ($p = .003$)	Neural activity when viewing positive pictures Fusiform gyrus: RHC > PTSD ($p < .001$) Right inferior temporal gyrus: RHC > PTSD ($p < .001$) Left middle occipital gyrus: RHC > PTSD ($p < .001$) Correlation between neural activity and anhedonia when viewing positive pictures Neural activity & anhedonia: Negative ($p = .003$)
Uldall SW et al., (2020) [A7]	PTSD-NSP: PTSD-SP: RHC (n) = 18:21:31 Harvard Trauma Questionnaire (mean) PTSD-NSP: PTSD-SP: RHC = 2.8:3.1:1.4 ($p = .010$)	Neural activity with monetary reward task Left precommissural dorsal putamen (pre-DPU): PTSD-SP < PTSD-NSP ($p < .050$) Medial prefrontal cortex (mPFC): PTSD < RHC ($p = .007$)
Shin et al., (2017) [A8]	PTSD: non-PTSD (n) = 30:23 CAPS-DX-score PTSD: Non-PTSD = 51.7:13.5 ($p < .001$)	NAA concentration Anterior Cingulate Cortex (ACC): PTSD < Non-PTSD ($p < .019$)

논 의

본 연구는 PTSD 난민을 대상으로 MRI를 활용한 연구를 고찰함으로써, 향후 북한이탈주민과 같은 난민 대상 PTSD 진단 및 간호 중재 평가를 위한 객관적인 지표 탐색을 위해 시행된 주제범위 문헌 고찰 연구이다. PTSD 난민에게 사용할 수 있는 뇌 바이오마커 탐색을 위해 MRI 활용 연구에 관한 주제 범위 문헌 고찰을 시행한 결과, 아직 연구가 8편으로 그 수가 제한적임을 확인하였다.

최근 정신건강 분야 연구에서 MRI를 PTSD 진단과 중재의 평가에 활용하는 연구가 증가하고 있는데[22-24], 대부분 전쟁을 경험한 군인, 성폭력을 경험한 여성, 아동기 학대 경험이 있는 청소년 등을 대상으로 연구가 활발히 진행되고 있다[25-28]. PTSD 난민을 대상으로 한 연구에서 MRI를 활용한 연구가 8편으로 제한된 것은 난민이 가지고 있는 사회문화적 환경과 관련이 있다. 특정 지역 또는 캠프에 거주하는 난민을 연구에 참여시키기 위해서는 관계기관의 협조가 필요하고, 캠프 방문이 가능해지더라도 난민의 어려운 사회경제

적 여건은 연구 참여의 제한이 되는 것으로 보고되고 있다[29].

본 연구에서 확인된 PTSD 난민을 대상으로 MRI를 사용하여 뇌의 구조적·기능적 변화를 측정하는 연구는 독일, 덴마크, 뉴질랜드에서 시행된 연구가 5편, 남한에서 북한이탈주민을 대상으로 한 연구가 3편이었다. 해외에서 연구된 문헌 5편은 모두 남성만을 연구 대상으로 선정한 반면, 국내에서 연구된 문헌 3편의 연구 대상자는 여성이 남성보다 더 많이 포함되었다. 이는 북한이탈주민 중 여성이 71%라는 사실과 관련이 있다[30]. 일반적으로 여성은 남성보다 PTSD에 취약한 것으로 알려져 있는데[31], 이러한 성별의 차이는 고정된 성역할이나 유전, 그리고 호르몬이 PTSD에 영향을 주기 때문이다[32]. 또한 성별에 따라 경험한 트라우마의 종류와 빈도도 다른 것으로 알려져 있는데, 남성은 주로 강제추방이나 수감, 반면에 여성은 성폭력이나 납치에 주로 노출되어 트라우마를 경험하는 것으로 알려져 있다[33]. 따라서 향후 PTSD 대상자를 선정하여 연구를 진행할 때에는 이러한 성별의 차이를 고려할 필요가 있다.

뇌의 구조적 변화를 측정하는 문헌 2편에서는 해마와 뇌섬, 또는 전대상피질 부위의 부피를 측정하였는데, 해마는 대상을 인식하고 맥락을 파악하는 등 현실적인 상황 파악에 관여하고[34], 뇌섬은 공포 상황에서 뇌의 가교 역할 및 감정의 상기를 담당하는 것으로 알려져 있다[35]. 사건의 재경험과 자극으로부터의 회피가 PTSD의 주된 증상이므로, 해마와 뇌섬의 기능은 PTSD증상과 관련이 높아 연구의 주된 관심부위이다[36]. 참전군인을 대상으로 PTSD 심각도와 해마의 부피 간 상관관계를 연구한 결과, PTSD 심각도가 높을수록 해마의 부피가 감소하였고[37], 뇌섬 또한 PTSD 대상자에서 부피가 감소됨이 보고된 바 있다[38]. 그러나 본 연구에서 확인된 PTSD 난민을 대상으로 해마와 뇌섬의 부피변화를 관찰한 문헌은 1편뿐으로, 해마와 뇌섬의 부피 변화가 PTSD 난민에게 유의하게 나타나는 지 알아보기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

전대상피질은 해마와 편도체 등의 감정조절 변연계와 연결되어 있어 자극과 반응에 주요한 역할을 수행하며, 특히 공포반응에 대한 선택적 집중과 소멸을 담당한다는 점에서 공포에 대한 과활성화가 발생하는 PTSD증상과 연관성이 깊다[39]. 142명의 참전 군인을 대상으로 전대상피질의 부피와 PTSD 증상의 상관관계를 연구한 결과, 전대상피질의 부피가 더 작은 대상자일수록 상황에서 더 높은 신경흥분상태를 보인다는 선행연구 결과는 이를 뒷받침한다[40]. PTSD난민에서 전대상피질의 위축은 자극의 습관화를 방해하여 위협적 자극에 대한 과반응을 유도하는 것으로 보인다.

PTSD대상자의 뇌의 기능적 변화를 알아보기 위해 중재 없이 시상과 중심이랑 간 뇌의 휴식기 연결성을 측정하는 2편의 연구결과에서, 좌측 시상과 좌측 중심선이랑 간 기능적 연결성은 PTSD대상자

가 건강한 대상자보다 낮은 반면[A3], 좌측 편도체와 측두엽 전전두 피질 간 기능적 연결성, 그리고 좌측 편도체와 좌측 등 전대상피질 간 기능적 연결성은 PTSD대상자가 유의하게 높게 나타나[A4], 뇌의 휴식기 연결성을 난민 PTSD의 진단 바이오마커로 활용하기 위해서는 추가적인 연구가 필요함을 확인하였다.

특정 뇌 부위에서 PTSD대상자와 건강한 대상자 간의 신경활성도 차이를 보기 위해 긍정안면중재 및 공포안면중재와 보상중재를 사용하기도 하였는데, PTSD 대상자가 대조군에 비해 긍정 안면 중재 및 보상중재에는 더 낮은 신경활성화정도를, 공포안면중재에는 더 높은 신경활성화정도를 보였다[A5,A6,A7]. 이는 편도체-청반-전대상 회로에서, PTSD 대상자에게 발견되는 원심성 비아드레날린성 투사가 청반으로부터 이루어지면 전대상의 공포 조건화 기능이 저하되어 공포 반응에 대한 과활성화가 발생하는 것으로 여겨진다[41]. 또한 PTSD 대상자에게서 발견되는 편도체와 전대상피질 사이의 유의한 휴식기 연결성은 기억의 재구성을 통해 단편적인 공포 자극만 등장해도 과거의 트라우마에서 벗어나지 못하고 괴로워하는 데 기여하는 것으로 유추된다[A3]. 즉, 트라우마 경험 이후 공포 자극을 담당하는 편도체와 전대상피질 간 휴식기 연결성이 높아지고, 편도체-청반-전대상 회로의 비아드레날린성 투사로 인한 공포 자극 과활성화가 복합적으로 나타나 PTSD 증상 중 하나인 공포 자극에 대한 과활성화 반응을 일으키는 것으로 사료된다. 따라서, 긍정적 자극에는 신경이 둔해지지만, 부정적 자극에는 신경이 과활성화되는 PTSD 대상자의 뇌의 기전을 이해하고, 이들을 위한 간호중재 개발 및 평가에 활용할 필요가 있다.

뇌의 대사물질 변화를 연구한 문헌은 2편으로, 전대상피질의 NAA수치는 PTSD대상자가 건강한 대상자에 비해 낮게 측정된 반면[A8], 해마와 뇌섬에서는 대사물질 농도의 집단 간 유의미한 차이를 보이지 않았다[A1]. NAA는 단백질 안정성을 유지하는 뇌에 존재하는 유기화합물로, 단백질 접힘 오류로 유발되는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병 등의 신경퇴행성 질환의 바이오마커로 가장 널리 활용되고 있다[42]. 과거에 동물실험에서 해마 NAA 수치의 감소가 PTSD증상을 예견하는 지표로 쓰일 가능성이 제시되었으며[43], 최근 47명의 성인 대상자를 대상으로 진행된 연구에서, PTSD대상자에게도 해마의 NAA수치의 감소가 발견되었다[44]. 전대상피질이 해마와 편도체의 신경활성을 제어하는 특성을 고려할 때[45], PTSD 대상자가 건강한 대상자보다 전대상피질에서 NAA 농도가 낮게 발견된 연구 결과는 전대상피질이 해마보다 더 선제적인 PTSD예측지표로서의 활용 가능성을 제시하고 있다.

최근 기술의 발달로 인하여, 간호중재를 개발하고 평가하는 데 있어서 환자보고 증상 이외에도 객관적인 데이터를 활용할 필요성

이 대두되고 있다. 특히, 임상전문가에 의한 임상적 진단에 의존하는 PTSD 관련 분야에서 MRI를 활용한 진단 및 간호중재 평가가 가능해진다면 문화권이 다른 국가나 사회에서 이주한 난민을 대상으로 PTSD에 대한 조기 스크리닝과 적극적인 간호중재 도입이 가능해질 것으로 예상된다. 향후 fMRI 데이터를 기반으로 대상자의 PTSD상태와 심각성, 증상 등을 예측하고 평가할 수 있다면 PTSD를 가진 대상자들에게 보다 질 높은 간호를 조기에 제공할 수 있을 것으로 기대된다. 또한 이러한 연구는 북한이탈주민을 대상으로 PTSD를 조기 스크리닝하고 필요한 간호중재를 개발하고 평가하는 간호연구를 활성화하는데도 기여할 것으로 예측된다.

결론

PTSD 난민을 대상으로 뇌영상기법을 사용한 연구에 관해 주제별 위 문헌 고찰을 한 결과 최종 선택된 논문은 8편으로, 아직 연구가 제한적으로 이루어짐이 확인되었다. 제한된 논문 편수에도 불구하고 MRI를 통해 PTSD가 구조적·기능적 변화를 일으키는 뇌 부위는 다양하게 탐색되고 있어 아직 연구가 초기단계임이 확인되었다. PTSD와 뇌의 구조적 또는 기능적 변화와의 관계를 파악하는 체계적인 연구는 향후 간호사에 의한 데이터 기반 조기 스크리닝과 비침습적 간호중재의 도입과 평가에서 유용한 도구로 활용될 것으로 기대되므로 관련 연구가 간호학 분야에서 활발히 연구될 필요가 있다.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

AUTHORSHIPS

CSH contributed to the conception and design of this study; YJS and KMS collected data; YJS performed the analysis and interpretation; YJS and KMS drafted the manuscript; YJS and CSH critically revised the manuscript; CSH supervised the whole study process. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.; 2013. p.271-280. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Bisson JI. Post-traumatic stress disorder. *British Medical Journal Publishing Group*. 2007;334(7597):789-793. <https://doi.org/10.1136/bmj.39162.538553.80>
- Pant S, Eder B, Vračar A, Mosca D, Orcutt M. WHO's global action plan to promote the health of refugees and migrants. *British Medical Journal Publishing Group*. 2019;366:l4806. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4806>.
- Fazel M, Wheeler J, Danesh J. Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: a systematic review. *The Lancet*. 2005; 365(9467):1309-1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61027-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61027-6)
- Bauer M, Priebe S. Psychopathology and long-term adjustment after crises in refugees from East Germany. *International journal of social psychiatry*. 1994; 40(3):165-176. <https://doi.org/10.1177/002076409404000302>
- Kang JW. Human rights and refugee status of the North Korean Diaspora. *North Korean Review*. 2013;9(2):4-17.
- Song YH. Current status and issues of North Korean defector migration abroad. *JPI Policy Forum*. 2012;107(0):1-24.
- Noland M, Haggard S, Chang Y, Kurlantzick J, Lankov A, Mason J. The North Korean refugee crisis: human rights and international response. Washington, DC: U.S. Committee for Human Rights in North Korea; 2006. p. 23-30.
- Kim YH, Cho YA. A study on the prevalence and the influencing factors of the mental health problems among recent migrant North Koreans: a focus on 2007 entrants. *Unification Policy Studies*. 2010;19(2):141-174.
- Han NY, Lee SH, Yoo SY, Kim SJ, Jun JY, Won SD, et al. Predictors of PTSD among North Korean defectors visited psychiatric department of North Korean defectors treatment center. *Journal of Korean Neuropsychiatric Association*. 2015;54(1):105-111. <https://doi.org/10.4306/jknpa.2015.54.1.105>
- Steel Z, Chey T, Silove D, Marnane C, Bryant RA, van Ommeren M. Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of the American Medical Association*. 2009;302(5):537-549. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1132>.
- Marshall EA, Butler K, Roche T, Cumming J, Taknint JT. Refugee youth: a review of mental health counselling issues and practices. *Canadian Psychology*. 2016;57(4):308-319. <https://doi.org/10.1037/cap0000068>.
- Ministry of Health and Welfare. Epidemiological survey of psychiatric illnesses in Korea[Internet]. Seoul: Statistics Korea; 2017 [cited 2020 Mar 22]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=TX_117_2009_HB121&conn_path=12
- Miao XR, Chen QB, Wei K, Tao KM, Lu ZJ. Posttraumatic stress disorder: from diagnosis to prevention. *Military Medical Research*. 2018;5(1):32. <https://doi.org/10.1186/s40779-018-0179-0>.
- Clarke SK, Jaffe J, Mutch R. Overcoming communication barriers in refugee health care. *Pediatric Clinics of North America*. 2019;66(3):669-686. Epub 2019/05/01. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.02.012>
- Bolzenius JD, Velez CS, Lewis JD, Bigler ED, Wade BS, Cooper DB, et al. Diffusion imaging findings in US service members with mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2018;33(6):393-402. <https://doi.org/10.1097/htr.0000000000000378>
- Logue MW, van Rooij SJ, Dennis EL, Davis SL, Hayes JP, Stevens JS, et al. Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a multisite ENIGMA-PGC study: subcortical volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biological psychiatry*. 2018;83(3):244-253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>
- O'Doherty DC, Chitty KM, Saddiqui S, Bennett MR, Lagopoulos J. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of

- structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*. 2015; 232(1):1-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.01.002>
20. Milani AC, Hoffmann EV, Fossaluza V, Jackowski AP, Mello MF. Does pediatric post-traumatic stress disorder alter the brain? Systematic review and meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;71(3):154-169. <https://doi.org/10.1111/pcn.12473>
 21. Keshavan MS, Kaneko Y. Secondary psychoses: an update. *World Psychiatry*. 2013;12(1):4-15. <https://doi.org/10.1002/wps.20001>
 22. Begemann MJ, Schutte MJ, van Dellen E, Abramovic L, Boks MP, van Haren NE, et al. Childhood trauma is associated with reduced frontal gray matter volume: a large transdiagnostic structural MRI study. *Psychological Medicine*. 2021;1-9. <https://doi.org/10.1017/s0033291721002087>
 23. Matthijssen X, Wouters F, Sidhu N, van der Helm-van Mil A. Value of imaging detected joint inflammation in explaining fatigue in RA at diagnosis and during the disease course: a large MRI study. *RMD Open*. 2021;7(2):e001599. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001599>
 24. Ranti D, Murrough J, Balchandani P, Morris L. Trauma Exposure and Perivascular Spaces in Depression: a 7-Tesla MRI study. *Biological Psychiatry*. 2021; 89(9):S188-S189. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.478>
 25. Fu S, Ma X, Li C, Wang T, Li C, Bai Z, et al. Aberrant regional homogeneity in post-traumatic stress disorder after traffic accident: a resting-state functional MRI study. *NeuroImage: Clinical*. 2019;24:101951. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101951>
 26. Lebois LAM, Li M, Baker JT, Wolff JD, Wang D, Lambros AM, et al. Large-scale functional brain network architecture changes associated with trauma-related dissociation. *The American Journal of Psychiatry*. 2021;178(2):165-173. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.19060647>
 27. Berman Z, Assaf Y, Tarrasch R, Joel D. Assault-related self-blame and its association with PTSD in sexually assaulted women: an MRI inquiry. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2018;13(7):775-784. <https://doi.org/10.1093/scan/nsy044>
 28. Lindauer RJ, Vlioger EJ, Jalink M, Olf M, Carlier IV, Majoie CB, et al. Effects of psychotherapy on hippocampal volume in out-patients with post-traumatic stress disorder: a MRI investigation. *Psychological Medicine*. 2005;35(10):1421-1431. <https://doi.org/10.1017/s0033291705005246>
 29. Halabi JO. Nursing research with refugee clients: a call for more qualitative approaches. *International Nursing Review*. 2005;52(4):270-275. <https://doi.org/10.1111/j.1466-7657.2005.00440.x>
 30. Kim E, Yun M, Jun JY, Park WS. Pre-migration trauma, repatriation experiences, and PTSD among North Korean refugees. *Journal of Immigrant and Minority Health*. 2019;21(3):466-472. <https://doi.org/10.1007/s10903-018-0742-5>
 31. Ainamani HE, Elbert T, Olema DK, Hecker T. Gender differences in response to war-related trauma and posttraumatic stress disorder—a study among the Congolese refugees in Uganda. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2420-0>
 32. Christiansen DM, Berke ET. Gender-and sex-based contributors to sex differences in PTSD. *Current Psychiatry Reports*. 2020;22(4):19. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-1140-y>
 33. Rodolico A, Vaccino N, Riso MC, Concerto C, Aguglia E, Signorelli MS. Prevalence of post-traumatic stress disorder among asylum seekers in Italy: a population-based survey in sicily. *Journal of Immigrant Minor Health*. 2020;22(3): 634-638. <https://doi.org/10.1007/s10903-019-00948-9>
 34. Milani ACC, Hoffmann EV, Fossaluza V, Jackowski AP, Mello MF. Does pediatric post-traumatic stress disorder alter the brain? Systematic review and meta-analysis of structural and functional magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;71(3):154-169. <https://doi.org/10.1111/pcn.12473>
 35. Craig AD. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(1). <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
 36. Lambert HK, McLaughlin KA. Impaired hippocampus-dependent associative learning as a mechanism underlying PTSD: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019;107:729-749. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.024>
 37. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*. 2002;5(11):1242-1247. <https://doi.org/10.1038/nn958>
 38. Chen S, Li L, Xu B, Liu J. Insular cortex involvement in declarative memory deficits in patients with post-traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 2009;9:39. <https://doi.org/10.1186/1471-244x-9-39>
 39. Rauch SL, Shin LM, Phelps EA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research—past, present, and future. *Biological Psychiatry*. 2006;60(4):376-382. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.004>
 40. Young DA, Chao L, Neylan TC, O'Donovan A, Metzler TJ, Inslicht SS. Association among anterior cingulate cortex volume, psychophysiological response, and PTSD diagnosis in a Veteran sample. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2018;155:189-196. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.08.006>
 41. Hamner MB, Lorberbaum JP, George MS. Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: review and hypothesis. *Depress Anxiety*. 1999;9(1):1-14.
 42. Warepam M, Ahmad K, Rahman S, Rahaman H, Kumari K, Singh LR. N-Acetylaspartate is an important brain osmolyte. *Biomolecules*. 2020;10(2):286. <https://doi.org/10.3390/biom10020286>
 43. Siegmund A, Kaltwasser SF, Holsboer F, Czisch M, Wotjak CT. Hippocampal N-acetylaspartate levels before trauma predict the development of long-lasting posttraumatic stress disorder-like symptoms in mice. *Biological Psychiatry*. 2009;65(3):258-262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.08.023>
 44. Rosso IM, Crowley DJ, Silveri MM, Rauch SL, Jensen JE. Hippocampus glutamate and N-acetyl aspartate markers of excitotoxic neuronal compromise in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(8):1698-1705. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.32>
 45. Hamner MB, Lorberbaum JP, George MS. Potential role of the anterior cingulate cortex in PTSD: review and hypothesis. *Depression and anxiety*. 1999; 9(1):1-14.

Appendix: List of studies reviewed

- A1. Eckart C, Kaufmann J, Kanowski M, Tempelmann C, Hinrichs H, Elbert T, et al. Magnetic resonance volumetry and spectroscopy of hippocampus and insula in relation to severe exposure of traumatic stress. *Psychophysiology*. 2012; 49(2):261-270. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01303.x>.
- A2. Eckart C, Stoppel C, Kaufmann J, Tempelmann C, Hinrichs H, Elbert T, et al. Structural alterations in lateral prefrontal, parietal and posterior midline regions of men with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal Psychiatry and Neurosciences*. 2011;36(3):176-86. Epub 2010/12/02. <https://doi.org/10.1503/jpn.100010>
- A3. Jeon S, Lee YJ, Park I, Kim N, Kim S, Jun JY, et al. Resting State Functional Connectivity of the Thalamus in North Korean Refugees with and without Posttraumatic Stress Disorder. *Scientific Reports*. 2020;10(1):3194. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59815-5>
- A4. Kim N, Park I, Lee YJ, Jeon S, Kim S, Lee KH, et al. Alexithymia and frontal-amygdala functional connectivity in North Korean refugees. *Psychological medicine*. 2020;50(2):334-41. <https://doi.org/10.1017/s0033291719000175>.
- A5. Liddell B, Malhi GS, Felmingham KL, Cheung J, Outhred T, Das P, et al. The impact of torture on interpersonal threat and reward neurocircuitry. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2021;55(2):153-166. <https://doi.org/10.1177/0004867420950819>
- A6. Uldall SW, Madsen KH, Siebner HR, Lanius R, Frewen P, Fischer E, et al. Processing of Positive Visual Stimuli Before and After Symptoms Provocation in Posttraumatic Stress Disorder-A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Trauma-Affected Male Refugees. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2020;4:2470547020917623. <https://doi.org/10.1177/2470547020917623>
- A7. Uldall SW, Nielsen M, Carlsson J, Glenthøj B, Siebner HR, Madsen KH, et al. Associations of neural processing of reward with posttraumatic stress disorder and secondary psychotic symptoms in trauma-affected refugees. *European Journal of Psychotraumatology*. 2020;11(1):1730091. <https://doi.org/10.1080/2008198.2020.1730091>
- A8. Shin JE, Choi CH, Lee JM, Kwon JS, Lee SH, Kim HC, et al. Association between memory impairment and brain metabolite concentrations in North Korean refugees with posttraumatic stress disorder. *PLoS One*. 2017;12(12):e0188953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188953>.