

공포의 생성과 소멸: 파블로프 공포 조건화의 뇌 회로를 중심으로*

서 동 오 이 연 경 최 준 식†

고려대학교 심리학과

공포는 인간이 지닌 정서 중에서도 가장 원초적인 정서이다. 공포로 인해 유기체는 위협한 자극을 감지하고 적절히 대처함으로써 생존할 확률을 높인다. 인간을 포함한 동물의 신경계는 경험을 통해 위협적인 자극이나 상황을 예상할 수 있도록 진화해 왔다. 파블로프 공포 조건화는 그 절차의 단순성 및 학습의 신속성으로 인하여 이러한 신경계의 구성과 기능 연구에 널리 이용되어 왔다. 본 개관에서는 최근 활발히 진행되고 있는 공포 조건화 관련 연구를 개괄하고 파블로프 공포조건화에 관여하는 뇌 회로의 해부학적, 생리학적 및 분자생물학적 측면을 논의하였다. 또한 조건화된 공포가 반복된 자극제시에 의해 감소되는 실험적 절차인 소거에 관해서도 최근 진행되는 연구들로부터 발견된 결과들을 요약하려 하였다. 공포 조건화의 연구는 정서의 신경생물학적 원리를 밝히는 것 뿐 아니라 신경과학의 근본적인 질문, 즉 학습에 수반되는 분자수준에서의 변화에 대한 궁극적인 해답을 추구하는 데 유용한 도구로 쓰일 것이다.

주요어 : 공포조건화, 고전적조건화, 파블로프, 편도체

* 이 연구는 고려대학교 특별연구비의 지원으로 수행되었다.

† 교신저자 : 최준식, 고려대학교 심리학과, (136-701) 서울시 성북구 안암동 5가, 구법학관 404호
E-mail : j-schoi@korea.ac.kr

공포는 필요하다

인간이 공포를 보이는 몇몇 대상들은 태어날 때부터 존재한다. 높은 장소, 지나치게 뜨겁거나 차가운 물체, 체적이 큰 동물, 깜짝 놀라게 만들 만큼 큰 소리 등이 그것이다. 그러나 이렇게 직접적으로 신체에 위협을 가하지 않는 대상의 경우, 공포반응은 학습을 통해 일어난다. 번갯불, 권총, 전기코드, 귀신, 바퀴벌레 등이 그 예이다. 번갯불이 보인 뒤에는 반드시 천둥소리가 울린다는 경험을 한번도 하지 못한 어린 아이들은 번개를 무서워하지 않는다. 공포 학습의 특징은 학습이 신속하게 일어난다는 것이다(Fanselow, 1990). 뜨거운 냄비에 손을 한번 대었다가 혼이 난 아이가 냄비를 무서워하는 데는 여러 번의 경험이 필요하지 않다. 인간을 비롯한 많은 동물 종들에 공통적으로 존재하는 공포학습 기전의 신속성은 대부분의 위협 자극이 개체의 생존과 밀접한 관련을 가지고 있다는 점에서 진화적으로 선택된 효율성이라고 추론해볼 수 있다. 하지만 이러한 신속하고 견고한 학습의 이면에는 공포학습의 또 다른 특징인 영속성이 존재한다. 한번 학습된 공포는 아주 오랜 시간 심지어는 유기체의 일생 동안 지속된다(Gale, Anagnostaras, Godsil, Mitchell, Nozawa, Sage, Wiltgen & Fanselow, 2004). 전쟁에서 끔찍한 경험을 한 병사들 혹은 생명을 위협하는 사고에서 살아난 생존자들 중 일부는 일상생활에서 공포스런 과거를 돌이키지 않고 살아가는 것을 매우 힘들어하며 때로는 오랜 정신과적인 치료에도 불구하고 정상적인 삶을 유지하지 못하기도 한다(Foa, Zinbarg, & Rothbaum, 1992).

인간 아기를 피험자로 사용한 John B. Watson

의 역사적인 실험 이후로(Watson & Rayner, 1920), 최근 몇 십 년간 공포학습에 관한 연구는 많은 양적 증가와 발전을 이루었다. 그 이유로는 첫째, 공포라고 불리는 정서에 대한 관심의 증가를 들 수 있다. 인간의 인지과정에 대한 연구에 비교하면 정서의 연구는 적절한 연구방법의 부족과 개념 정의의 모호성 등으로 인해 상대적으로 숫자가 적었다고 볼 수 있다. 그러나 인간의 정신 건강과 최소한의 삶의 수준마저 위협하는 정신질환들이 대부분 정서처리 시스템의 오류에서 비롯된다는 인식이 확산되면서 정서의 뇌 기제를 파악하려는 연구가 활발하게 진행되었다. 공포증, 불안신경증, 공황, 외상후스트레스 증후군(post traumatic stress disorder: PTSD) 등 많은 정신질환들의 기저에는 공포정서가 자리하고 있다(Cannistraro & Rauch, 2003; Layton & Krikorian, 2002). 둘째, 포유류 동물의 학습 특히 설치류 동물의 공포 조건화가 다른 많은 신경과학적인 연구방법들과 결합되면서 학습과 기억의 신경생물학적 기원을 밝히는 모델 시스템으로 많은 인기를 끌게 되었다(Davis, Falls, Campeau, & Kim, 1993; Fanselow & Poulos, 2005; LeDoux, 2000; Maren, 2003). 이러한 결과들은 역으로 인간에 있어서 공포학습의 뇌 기전을 밝히는 연구들을 고무하여 최근 들어서는 인간의 공포 기억에 관한 연구들도 많이 생산되고 있다(Labar, Cook, Torpey & Welsh-Bohmer, 2004; Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004). 이러한 연구들의 양적 및 질적 증가는 공포기억의 생성과정을 뇌 시스템, 나아가서는 분자 수준에서 이해하여 이 특정한 정서과정과 관련된 인간문제를 해결하는 데 많은 진전을 가져오리라고 본다.

자라보고 놀란 가슴 솥뚜껑 보고도 놀란다? 파블로프 공포 조건화

파블로프 공포 조건화는 공포의 연구에 가장 널리 이용되는 패러다임이다. 전형적인 파블로프 공포 조건화는 보통 특별한 반응을 유발하지 않는 중성적인 조건자극(conditional stimulus: CS)을 불쾌하거나 고통스러운 반응을 유발하는 무조건자극(unconditional stimulus: US)과 연합함으로써 두 자극간의 연합을 유도한다(LeDoux, 1995). 오래 전부터 전해 내려오는 우리의 속담 “자라보고 놀란 가슴 솥뚜껑 보고도 놀란다”는 간결하게 공포학습 과정을 설명한다. 즉 자라 모양의 둥근 형상(CS)이 자라에 물려서 아픈 감각(US)과 연합되어 나중에 솥뚜껑과 같은 둥근 형상(CS)만 보아도 자라와 마주쳤을 때 나타났던 공포 반응들(가슴이 뛰는 것과 같은)이 개시되는 것이다.

실제 실험실에서 널리 쓰이는 공포 조건화 실험에서는 인간을 대상으로 하기보다는 설치

류 동물(토끼, 쥐 혹은 생쥐)을 피험 동물로 사용한다. 동물을 조건화 상자에 넣은 뒤 소리나 빛 자극을 CS로 제시한다. 수 내지 수십 초 동안 제시된 CS가 끝날 무렵 0.5~1초 가량의 발바닥 전기 자극이 US로 가해진다. 이 고통스러운 US가 제시된 후에 동물은 무조건적인 공포반응(unconditional response: UR)을 보일 뿐 아니라 다음 날 혹은 며칠에서 몇 달 후에 CS만 단독으로 제시하여도 이전에 US에 대해서만 보이던 공포반응을 보인다. 조건반응(conditional response: CR)이 형성된 것이다. 또한 동물은 CS 뿐만 아니라 실험에 사용되었던 배경자극, 예를 들어 조건화 상자의 공간적 특성에도 공포반응을 보인다(그림 1, Context test). 따라서 조건화된 공포 반응이 동물이 공포학습을 경험한 전반적인 배경이 아닌 CS에 대하여만 특정적으로 보이는 반응이라는 것을 증명하기 위하여 종종 CS를 새로운 배경에서 제시한다(그림 1, Tone test). 이러한 조건화된 공포반응은 다양한 방법으로 측정될 수 있으며 크게 세 가지로 분류해볼 수 있다.

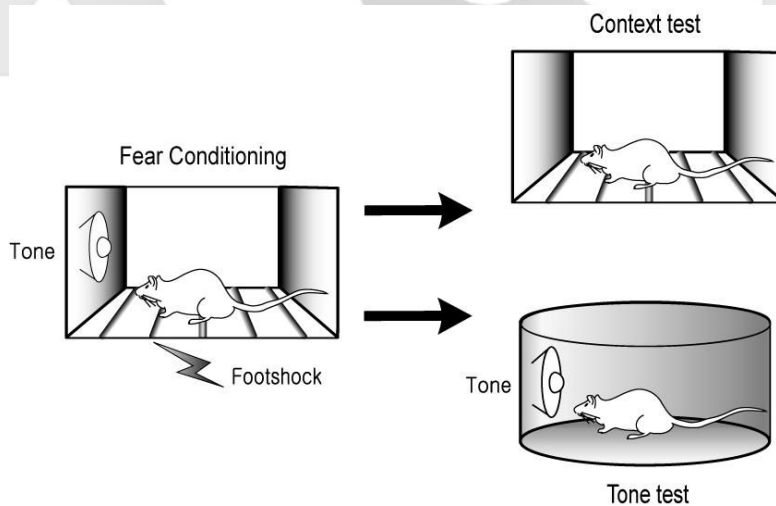


그림 1. 전형적인 공포 조건화 절차

첫 번째는 심장박동의 증가, 체온 상승, 신체의 근육조직으로의 혈류공급 등을 포함하는 자율신경계(autonomic nervous system)반응들이다(McEchron, Cheng, & Gilmartin, 2004). 이 반응의 예로는 Bruce Kapp에 의해 고안된 토끼의 심박 조건화를 들 수 있다(Kapp, Frysinger, Gallagher, & Haselton, 1979). 또한 최근 들어 관심의 대상으로 등장한 인간을 이용한 공포 조건화에서도 사용되는 측정치이다. 예를 들어 피부전도반응(Galvanic skin response)에서는 자율신경계 반응으로 땀을 흘리게 되면 피부의 저항이 달라지는 원리를 이용하여 정서수준을 측정한다(Phelps et al., 2004). 둘째는 내분비계의 반응들이다. 여기에는 가장 대표적으로 스트레스 호르몬의 분비를 들 수 있다. 부신 피질에서의 코티졸(동물에서는 코티코스테론) 분비는 심장박동이나 혈압의 상승은 물론 단백질, 탄수화물, 지방질의 에너지 대사를 변화시킴으로써 위급한 상황에 대해 신체를 준비시킨다(Morrow, Elsworth, & Roth, 1996). 세 번째로 다양한 행동반응들이 일어난다. 그 중에는 우선 몇 가지 중 특이적인 행동반응들이 있다. 이러한 행동반응들은 동물이 처한 상황에 따라 가변적으로 나타나는데 일반적으로 실험실에서 사용되는 상황 즉 사방이 막혀있는 조건화 상자와 같은 상황에서는 동결반응(freezing)이 흔히 관찰된다. 동결반응은 특히 쥐와 생쥐에서 전형적으로 나타나며 호흡에 필요한 움직임(약간의 복부 흔들림)을 제외한 완전한 부동상태로 정의된다(Blanchard & Blanchard, 1969). 이 반응은 위협적인 자극에 대해 안정적으로 나타나고 객관적으로 관찰 및 측정이 용이하므로 공포 조건화 실험에서 가장 널리 이용된다.

다른 반응으로 초음파 발성(ultrasonic vocalization)

이 있다(Choi & Brown, 2003). 고통반응(distress call) 또는 경고반응(alarm call)이라고 알려진 이 반응은 22KHz의 주파수로 1초 가량 지속되는 발성을 규칙적이고 반복적으로 뱉어내는 패턴을 보이며 박쥐 탐색기(bar detector)와 같은 기기를 이용하여 측정이 가능하다. 이외에 배변반응(defecation)이 있다(Brunzell, Coy, Ayres, & Meyer, 2002). 조금 다른 환경, 예를 들어 조건화가 일어난 장소에서 벗어날 수 있는 기회가 주어진 경우에는 도피(escape) 혹은 회피(avoidance) 반응이 일어난다(Amorapanth, LeDoux, & Nader, 2000; Savonenko, Werka, Nikolaev, Zielinski, & Kaczmarek, 2003). 또 다른 종류의 행동반응은 반사행동의 크기 증가를 포함한다(Choi, Lindquist, & Brown, 2001). 대표적으로 경악반응(startle reflex)의 증폭(potentiation)이 있다(Hitchcock & Davis, 1986). 경악반응은 100 dB 이상의 큰 소리에 대해서 동물이 온몸의 근육을 수축하는 전신 반응을 포함하는 반사반응인데 이러한 반사반응이 내부의 정서수준 특히 공포에 의해 조절되는 것을 이용한 측정방법이다. 또 다른 반응으로 공포자극에 대해 통증이 감소되는 현상이 일어나는데 이를 조건화된 통증감소(conditional hypoalgesia)라고 한다(Helmstetter, 1992).

또 다른 측정법으로 직접적인 측정이 아닌 위에서 언급한 공포반응과 양립하기 어려운 이질적인 반응을 이용하여 간접적으로 공포수준을 가늠할 수 있다. 즉 동물은 공포에 의해 현재 행하는 반응의 강도를 늦추거나 아예 멈추어 버리는 행동을 보이는데 이를 이용한 것이다. 이러한 조건화된 반응억제(conditioned suppression) 절차의 한 예로 조건화된 레버누르기의 억제(lever-press suppression)가 있다. 이 절차에서는 먼저 동물을 레버누르기와 같은 욕구적인 도구조건화

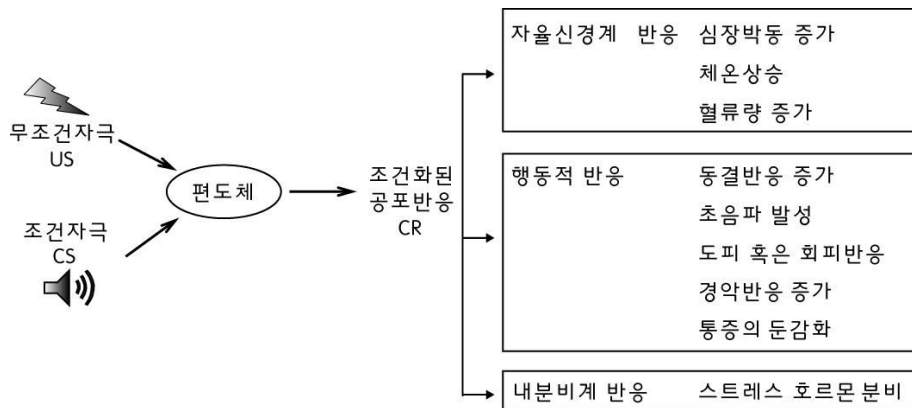


그림 2. 조건화된 공포반응의 종류

학습을 시킨 후에 공포조건화를 시킨다. 조건화된 공포 반응의 정도는 조건자극이 없을 때와 있을 때 사이의 레버 누르는 횟수의 차이를 비교하는 억제율(suppression ratio)을 통해 정량화가 가능하다 (Rescorla, 1988). 이 절차의 장점은 욕구적인 반응(먹이를 얻기 위해 레버 누르기)을 기저선으로 삼아 혐오적인 자극에 대한 반응(레버누르기를 멈추기)을 측정하므로 공포수준을 시간적으로 민감하게 측정할 수 있다. 몇 가지 대표적인 공포반응을 그림 2에 요약하였다.

공포에 사로잡힌 뇌

Heinrich Klüver와 Paul Bucy는 양쪽 측두엽이 손상된 원숭이에서 일련의 이상 행동들을 관찰하였다(Klüver, 1937). 과도한 성행동 및 과도한 구강행위를 포함하는 이상 행동들 중에서도 특히 두드러지는 것은 원숭이들의 공포반응의 감소였다. 보통 인간의 접근에 대해 소리를 지르는 등의 다양한 공포 반응을 보이던 원숭이들이 측두엽절제 이후 사육사에게 스투럼없이 접근하는 것이 관찰되고 그 외에도 성

적충동 및 구강행위 증가 등이 특징적으로 나타났다. Klüver-Bucy 신드롬 이라고 이름 붙여진 이 일련의 증상들 중에서도 특히 공포의 감소와 관련된 증상은 측두엽 전체의 절제가 아닌 편도체(amygdala)에 국한된 수술만으로도 나타날 수 있음이 나중에 다른 연구자들에 의해 밝혀졌다(Weiskrantz, 1956).

이러한 일련의 연구들은 공포라는 정서가 생물학적인 방법을 이용하여 연구될 수 있는 가능성을 시사하였으나 실제로 공포에 관한 뇌연구가 활발히 이루어지기 시작한 것은 80년대 중반에 이르러서였다. 이후의 연구들은 실험조작의 편이성으로 인해 주로 쥐나 토끼와 같은 작은 설치류 동물을 대상으로 이루어졌고 그 중에서도 특히 쥐를 이용한 공포 조건화 연구가 많이 이루어지면서 공포 조건화를 담당하는 뇌 회로가 파악되었다. 공포조건화에 쓰이는 조건자극(CS)은 시각이나 후각 등 어떠한 감각자극을 사용해서도 가능하지만 특히 청각자극이 널리 사용된다. 그 이유는 자극시간과 강도 등을 통제하기가 쉽고 쥐의 경우 발바닥 전기쇼크와 같은 고통스러운 체감각 자극과 연합이 빠르게 되기 때문이다.

하지만 시각자극을 CS로 사용한 공포 조건화도 청각자극을 사용할 때와 유사한 편도체 회로에 의해 매개되는 것으로 보인다(Doron & LeDoux, 1999; Hitchcock & Davis, 1986).

귀로 들어온 청각자극은 와우핵(cochlear nucleus)을 거쳐서 시상의 청각 중개핵인 내측 슬상핵(medial geniculate nucleus: MGm) 및 후측 수질관내핵(posterior intralaminar nucleus: PIN)으로 전달된다. 여기서 청각 정보는 두 가지 경로를 통해 편도체로 전달된다(LeDoux, Sakaguchi, & Reis, 1984). 하나는 청각피질(auditory cortex)을 거쳐서 편도체의 외측핵(lateral nucleus: LA)으로 투사하는 경로이고(Romanski & LeDoux, 1992), 다른 하나는 시상에서 직접 투사하는 경로이다(Turner & Herkenham, 1991). 이렇게 해서 LA로 들어온 청각 자극은 편도체로 들어온 혐오적인 체감각 자극, 즉 US 에 관한 입력과 연합된다. 한편 US가 편도체로 들어오는 경로에 대해서는 상반되는 의견들이 존재하며 CS 처럼 분명히 구분되는 경로를 정의하기는 어려운 것으로 보인다(Brunzell & Kim, 2001; Shi & Davis, 1999). 여러 연구들이 일치되는 결과를 보여주는 바는 LA에 CS 와 US 정보를 동시에 받는 뉴런들이 존재한다는 것이다(Romanski, Clugnet, Bordi, & LeDoux, 1993; Quirk, Repa, & LeDoux, 1995). 이는 LA가 두 종류의 자극이 연합되는 장소임을 시사한다.

일단 CS 와 US 간의 연합이 일어나면 LA의 뉴런들은 CS가 제시될 때 조건화 이전에 비해서 증가된 반응을 보일 것이다. 이 반응은 중심핵(Central nucleus: CE)으로 전달되고 중심핵은 뇌간(brainstem)에 존재하는 운동핵들을 활성화시켜서 각종 생리적 행동적 반응을 일으킨다(Kim & Davis, 1993). 이때, LA 에서 CE 에 이르는 경로에 대해 몇 가지 다른 주장들이

있다. 하나는 LA에서 CE로 직접 투사하는 경로(Krettek & Price, 1978)를 통해 공포반응이 증가된다는 주장이다(LeDoux, 1992). 다른 하나는 실제로 LA에서 간접적으로 중심핵으로 투사하는 경로를 강조한다. 즉, LA에서 직접 투사를 받는 중심핵의 외측 영역(lateral division of CE: CeL)은 실제로는 뇌간의 공포반응 영역으로 직접 투사하지 않으며(Pitkanen, Stefanacci, Farb, Go, LeDoux & Amaral, 1995), 뇌간으로 직접 투사하는 중심핵 영역은 내측영역(medial division of CE: CeM)인데 여기의 뉴런들은 간질 세포군(intercalated cell mass: ITC)으로부터 입력을 받는다는 사실에 고무된 주장이다(Collins & Pare, 1999). 구체적으로 LA와 CeM 사이를 연결하는 ITC 내의 뉴런들은 모두 억제성이라는 특징이 있다. 따라서 이 회로에 따르면 LA는 ITC에 있는 두 단계의 억제성 인터뉴런들을 거쳐서 CeM의 뉴런들을 탈억제화(disinhibition) 시킴으로서 CR 반응을 방출하게 된다(Pare, Royer, Smith, & Lang, 2003)(그림 3).

한편 CE를 통해 증가되는 무의식적인 공포 반응들(fear reactions)과는 달리 LA에서 기저핵(basal nucleus: B)으로 투사하는 경로는 도구적 조건반응과 같은 능동적이고 수의적인 반응(fear actions)에 관여한다는 증거들이 있다(Nader, Majidishad, Amorapanth, & LeDoux, 2001). 하지만 CE가 손상된 경우에도 CR 반응들이 유지된다는(Koo, Han, & Kim, 2004) 보고도 있는 것으로 보아, 출력 경로에 대한 연구 역시 더 많은 실험 데이터가 필요할 것으로 보인다.

또한 동물연구에서 밝혀진 뇌회로는 인간에서도 확인이 되었다. Urbach-Wiethe disease 라는 희귀한 질병에 걸릴 경우 편도체가 포함된 양쪽 측두엽 부위가 칼슘 침착에 의해 퇴화해서 기능이 상실된다. 이러한 환자들을 대상으

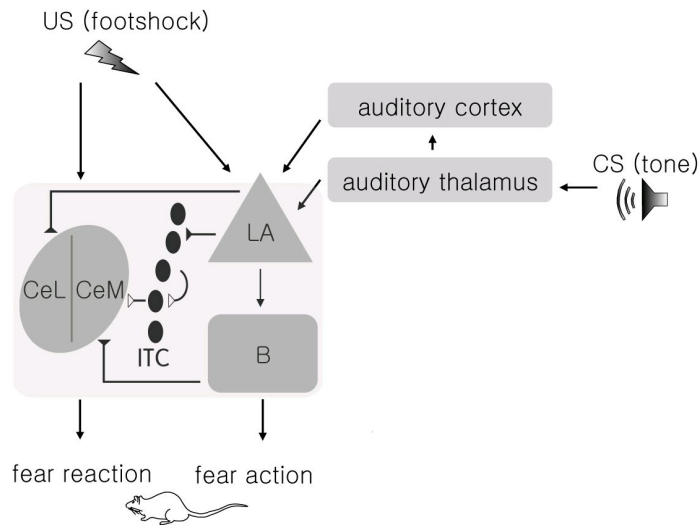


그림 3. 공포조건화 관련 편도체 회로. LA에서 Ce로 투사하는 경로는 두 갈래로 갈라진다. 하나는 CeL로 직접 투사하는 경로이고 다른 하나는 ITC의 인터뉴런들간의 억제를 통해 CeM으로 투사하는 경로이다. 검은색 삼각형은 흥분성 투사를, 흰색 삼각형은 억제성 투사를 나타낸다.

로 한 공포조건화 실험 결과 조건화된 공포 반응이 나타나지 않음이 밝혀졌다(LaBar, LeDoux, Spencer, & Phelps, 1995). 이는 동물을 대상으로 한 손상연구의 결과와 일치하는 것이며 이때 환자들은 조건화와 관련된 자극들 간의 관계를 포함하는 사건 기억(episodic memory)에는 지장이 없는 것으로 나타났다. 즉 이 환자들에서 공포조건화의 실패는 전반적인 기억상실의 결과가 아님을 의미한다. 정상인을 대상으로 뇌의 활성을 측정 한 연구들에서도 역시 공포와 관련된 얼굴 표정 자극의 제시(Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1994) 혹은 공포조건화 과정과 관련해서 편도체가 활성화되는 것이 여러 차례 보고된 바 있다(Knight, Cheng, Smith, Stein, & Helmstetter, 2004). 이러한 결과들은 서론에서 밝혔듯이 공포조건화를 담당하는 뇌회로가 인간과 쥐에서 공통적으로 존재

할 가능성을 의미하며 따라서 공포조건화가 진화적으로 오래된 기능임을 시사한다.

공포의 아몬드: 편도체 가소성과 공포 조건화

뇌에서 학습이 일어나기 위해서는 학습과 관련된 부위의 뉴런들에서 시냅스 가소성(plasticity)을 동반하는 변화가 일어나야만 한다. 학습의 신경생물학적 메커니즘에 대한 다른 연구와 마찬가지로 공포조건화 회로에 관한 중요한 질문 중 하나는 과연 편도체가 학습에 관여하는 CS와 US간의 연합을 담당하는 결정적인 구조물인가 하는 것이다. 편도체가 무조건적인 혹은 본능적인 공포반응을 담당하는 구조물이라는 사실에는 대부분의 연구자들이 동의하는 것 같다. 하지만 편도체가 공포 조

건화의 결과로 생성되는 핵심적인 가소성을 담당하는 장소인가에 대해서는 몇 가지 다른 견해들이 존재한다. 여기서 핵심적인 가소성이란 CS와 US의 연합을 결정짓는 변화를 의미하며 따라서 그러한 가소성 없이는 조건화된 반응이 나타나지 않음을 시사한다. 뇌의 거의 모든 영역에서 시냅스 가소성이 일어난다는 증거들이 다수 존재하므로 공포조건화 관련하여서도 여러 영역에서 시냅스 변화가 일어날 것은 분명하다. 편도체에 핵심적인 가소성이 존재한다면 다른 영역에서 일어나는 가소성은 조건화된 공포반응의 강약에만 영향을 줄 뿐 반응의 존재 유무를 결정하지는 못할 것이다.

편도체 가소성의 필수적인 역할에 대한 주장의 근거로는, 우선 편도체 그 중에서도 LA에 CS에 관련된 감각정보와 US에 관련된 통각 정보가 모두 수렴한다는 해부학적(LeDoux, Farb, & Romanski, 1991), 전기 생리학적(Romanski et al., 1993) 증거들이 있다. 또한 학습이 일어나는 동안 국소 마취제나 muscimol과 같이 억제성 신경전달물질을 증진시키는 약물을 주입하여 LA를 불활성화시키면 조건화가 방해되며(Muller, Corodimas, Fridel, & LeDoux, 1997), 반대로 학습이 일어난 후에 불활성화하거나 손상을 시켜도 조건화된 공포반응이 사라진다(Fanselow & LeDoux, 1999).

또 다른 주장은 편도체의 역할이 CS와 US의 연합을 저장하는 것이 아니고 편도체 바깥 어딘에서인가 형성되는 공포관련 기억을 ‘조절’한다는 가설이다(McGaugh, 2004). 이 주장에 따르면 조건화 전에 편도체를 손상시키는 것은 첫번째 가설과 마찬가지로 조건화된 공포 반응을 방해할 것이다. 하지만 조건화 후에 손상시키는 것은 두번째 가설에 따르면 손상의 타이밍에 따라 다른 결과를 낳을 것이다.

즉 편도체가 공포기억을 조절하는 효과는 공포기억을 일으키는 사건 바로 직후에는 강하게 나타나겠으나 시간이 흐른 후에는 나타나지 않을 것이다. 이러한 가설과 관련된 실험의 다수가 조건반응보다는 도구적 반응인 수동적 회피(passive avoidance) 절차를 이용해 이루어졌다. 수동적 회피는 동물이 한번 고통스러운 자극을 받은 장소쪽으로 다가가지 않으려는 경향을 이용한 검사이다. 실제로 수동적 회피를 이용한 많은 실험들에서 편도체 손상의 효과는 학습 직후에 이루어지는지 혹은 학습한 뒤 한참 뒤에 손상이 이루어지는지에 따라 다르게 나타난다(McGaugh, Introini-Collison, Nagahara, Cahill, Brioni, & Castellano, 1990).

측정하는 공포반응의 종류에 따라서 편도체 손상의 효과가 다르게 나타나는 것은 흥미로운 현상이며 공포 조건화 연구가 더 진행되어야 하는 이유를 제공한다(Wilensky, Schafe, & LeDoux, 2000). 한 가지 중요한 것은 첫번째 가설과 두번째 가설이 반드시 대립되는 것은 아니라는 사실이다. 즉 편도체는 공포 관련 기억을 저장하는 장소이면서 동시에 공포관련 기억의 생성을 조절하는 장소일 수 있다. 공포관련 기억이 단순히 CS와 US간의 기계적인 연합이 아니라 위협한 자극을 둘러싼 사건들에 대한 다면적인 기억임을 고려한다면 편도체가 공포기억의 저장에 관련된 여러 가지 측면에 관여하는 것은 자연스러운 결과라고도 볼 수 있다.

위에서 주장하는 바와 유사하게 비록 LA에서 CS와 US정보의 수렴이 일어나는 것 같지만 편도체 내/외부의 여러 영역에서도 조건화로 인한 가소성이 일어남을 시사하는 증거들이 있다. 공포조건화 회로의 일부인 시상의 슬상핵(MGm/PIN)의 세포들이 조건화 후에 반응성

이 증가한다(Cruikshank, Edeline, & Weinberger, 1992; Gabriel, Saltwick, & Miller, 1975)는 연구결과는 LA가 CS와 US간의 연합이 일어나는 유일한 장소가 아닐 가능성을 시사한다. 특히 MGm/PIN 이 LA 보다 전단에 존재하는 구조물이므로 LA에서 보이는 가소성이 MGm/PIN 가소성의 이차적인 결과일 가능성을 시사한다. 하지만 반대로 MGm/PIN 가소성이 편도체에 의존한다는 결과도 존재한다(Maren, Yap, & Goosens, 2001). 또 다른 경로는 CE이다. CE가 뇌간의 반응영역들과 직접적인 연결을 가지고 있다는 사실 때문에 수동적인 출력 경로로 간주되기도 했으나 CE역시 CS와 US정보를 직접적으로 받고 있다는 해부학적인 사실, 또 CE의 불활성화(inactivation)가 조건화에 영향을 미치기도 한다는 결과 등은 LA와 평행하게 CE에도 자극간 연합에 관련된 변화가 일어날 것임을 시사한다. 토끼를 이용한 조건화 연구(Kapp, Frysinger, Gallagher, & Haselton, 1979)에서도 이 영역을 가소성의 장소로 지목한 바 있다.

앞에서 예를 든 것은 단순한 지연조건화의 경우에 관여하는 구조물들이지만 조건화에 관여하는 자극의 종류 혹은 자극의 시간적 파라미터들을 변화시킬 경우 뇌의 다른 구조물들이 관여할 수 있으며 따라서 편도체 이외의 구조물들에서 가소성과 관련된 변화가 일어날 가능성도 증가한다. 예를 들어 US와 특별히 시간적으로 근접한 CS가 아닌, 실험 전반에 걸쳐서 배경으로 작용하는 자극들도 US와 연합이 일어날 수 있다. 이러한 배경 조건화(contextual conditioning)에서는 다중 감각 자극들이 통합되어 하나의 CS로서 기능하게 되는데 이러한 자극의 통합에 해마가 필요하다는 연구들이 있다(Kim & Fanselow, 1992; Phillips &

LeDoux, 1992). 또 다른 예는 CS가 종료된 후 일정 시간이 지나고 US가 제시되는 흔적 조건화(trace conditioning)가 있는데 이 경우에도 다른 뇌 구조물, 예를 들어 해마나 피질이 관여한다는 결과들이 있다(Quinn, Oommen, Morrison, & Fanselow, 2002). 따라서 공포조건화에 관여하는 뇌 구조물들은 편도체에만 한정되지 않으며 가소성이 일어나는 장소도 여러 개일 가능성이 많다.

기억하는 분자들:

장기 상승작용 모델과 공포 학습

최근 들어 점점 더 많은 연구들이 CS와 US의 연합이라는 개념적인 사건이 세포 수준 혹은 분자적 수준에서 어떤 식으로 구현되는가 하는 질문을 접근하기 위해 공포 조건화를 이용하고 있는 추세이다. 사실 공포 조건화에 관해 출간되는 논문의 대부분이 직/간접적으로 이 두 가지 질문에 대한 해답을 얻고자 설계된 실험들을 사용하고 있다. 그 중에서도 장기 상승작용(long term potentiation: LTP)혹은 그와 유사한 메카니즘에 의해 조건화 학습을 가능하게 하는 분자수준의 변화가 일어날 것이라는 주장이 설득력을 얻고 있다.

캐나다의 심리학자 Donald O. Hebb는 50여 년 전에 학습과 관련해서 시냅스간의 연결이 증가되는 원리에 관한 모델을 제창하였다(Hebb, 1949). Hebb의 법칙이라고 불리는 이 모델의 핵심은 함께 발생하는 두 사건간의 연합이다. “함께 발화하는 뉴런들은 함께 연결된다”는 표현이 의미하는 바대로, 함께 발생하는 사건들은 우연적인 수준을 넘어서 무언가 관련성이 있다는 것이며 이러한 관련성을 감지하는 “연관성 감지기(coincidence detector)”가 뇌

세포 가소성의 중요한 기능이라는 주장이다. 이 놀라운 통찰이 신경계에서 실제로 일어나는 생물학적인 사건들이라는 사실이 수십년의 세월이 흐른 후에 증명되었다. 즉 한 뉴런과 시냅스를 맺고 있는 입력이 그 뉴런의 활성화(뉴런의 탈분극화: depolarization)와 시간적으로 가깝게 제시되면 그와 관련된 특정 시냅스 연결이 강화된다(Bliss & Lomo, 1973; Malenka & Nicoll, 1999). 장기상승작용(long term potentiation: LTP)이라고 명명된 이 현상은 생리학적 현상에 대한 이론적 추론이 실험 결과에 의해 증명된 좋은 예이다. 즉 짧은 시간동안 뉴런에 강력한 자극이 가해지고 이로 인해 장기간 지속되는 시냅스 변화가 일어난다. 이는 잠깐 본 단어를 몇 달 혹은 몇 년간 기억하게 되는 개체 수준에서의 학습 메커니즘을 단순화 시켜서 연구할 수 있는 모델을 제공하는 것이다. 여기서의 시냅스 변화는 연결이 강화되는 현상이며, 똑같은 강도의 자극으로 훨씬 큰 반응을 일으킬 수 있게 된다는 의미이다. 즉 LTP 이전에 한 뉴런을 자극하여서 최대 100 μ V의 시냅스 후 전위를 발생하였다면 LTP가 유도된 다음에는 똑같은 자극으로 200 μ V의 전위가 발생할 수 있게 되는 것이다. 이러한 시냅스 변화는 살아있는 동물의 뇌에서는 물론이고 뇌의 일부 조직만을 잘라낸 slice preparation, 혹은 배양된 뉴런들에서도 일어나는 광범위한 신경계의 특성으로 밝혀졌으며 무수히 많은 논문들이 LTP와 관련하여 배출되었다(Blair, Schafe, Bauer, Rodrigues, & LeDoux, 2001). 최초로 LTP가 시연된 해마 뿐 아니라 뇌의 거의 모든 영역에서 LTP가 존재한다는 사실이 보고되었으며 편도체 그중에서도 특히 LA에서의 LTP 역시 여러 번에 걸쳐 증명되었다(Chapman, Kairiss, Keenan, & Brown, 1990;

Rogan, Staubli, & LeDoux, 1997). LTP는 특히 파블로프 조건화 학습과 연관되어 많이 연구되었는데 그 이유는 CS와 US가 연합되는 조건화 절차가 약한 자극과 강한 자극이 동시에 제시되는 LTP절차와 매우 유사하기 때문이다. 즉 CS의 제시는 LTP가 일어나는 뉴런에 대한 약한 자극에 비견될 수 있고 US의 제시는 시냅스 후 뉴런의 탈분극을 일으키는 강한 자극에 비유할 수 있다(Maren, 2005). 따라서 시상의 감각 중계핵 혹은 대뇌 피질의 감각영역을 통해 CS가 편도체로 들어오는 2가지의 입력경로가, 조건화 전에는 편도체를 활성화시킬 만큼 강하지 않았으나 (따라서 아무런 공포반응을 일으키지 못했지만), 조건화 후에는 강화되어 편도체 활성화를 통해 조건화된 공포 반응을 개시하도록 하는 현상의 이면에 LTP 과정에서 일어나는 것과 유사한 시냅스 변화가 일어난다고 추정이 가능하다.

편도체에서 LTP를 일어나게 하는 메커니즘에 관하여는 많은 연구가 진행되었지만 아직도 정확히 어떤 종류의 변화가 시냅스의 효율성을 높이는가에 관해서는 이견이 많다. 공통된 의견은 NMDA 수용기가 LTP를 일으키는 변화를 개시하는 데 중요한 역할을 하며(Lee, Choi, Brown, & Kim, 2001), 동시에 다른 메커니즘, 예를 들면 voltage gated calcium channel도 관여한다는 주장이다(Rodrigues, Schafe, & LeDoux, 2004; Weisskopf, Bauer, & LeDoux, 1999). 이 두 가지 메커니즘은 앞서 언급한 바 있는 두 사건간의 필연적인 “연관성 감지기”로 기능하며 이렇게 해서 감지된 두 사건간의 연관성이 기억에서 장기간 유지되기 위해서는 단백질 합성에 의한 구조적인 변화가 일어나야 한다. 단백질 합성에 이르는 복잡한 생화학적 과정에 관해서는 많은 연구가 진행되었

으며 간단히 요약한다면 세포막 안으로 칼슘 이온(Ca^{2+})이 유입되고 이는 장기기억의 형성에 필요한 protein kinase들을 활성화 시키는데, 공포조건화와 관련되어 LA 영역에서 중요한 역할을 하는 kinase들로는 PKA, PKC, CaMKII와 MAPK가 있다. 특히, cyclicAMP 의존적 단백질 활성화효소인 PKA와 mitogen 활성화 단백질 활성화효소인 MAPK는 장기기억 형성과 관련해 많이 연구된 효소이다. Ca^{2+} 유입으로 활성화된 PKA는 (PKC, CaMKII와 함께) MAPK를 활성화시키고 이는 CREB와 같은 gene transcription factors를 자극하여 세포핵내의 RNA를 합성하게 하여 단백질 합성으로 이어지게 되며, 결국 수상돌기(dendritic spine)의 구조적인 변화를 통해 장기적인 시냅스 상승에 필요한 세포체내의 변화들을 이끌어낸다(Lamprecht & LeDoux, 2004; Rodrigues, Schafe & LeDoux, 2004). 따라서 조건화된 공포 반응의 출현을 가능하게 하는 일련의 생화학적 연쇄반응들은 결국 장기간 지속되는 시냅스 변화를 필수적으로 동반하며 이는 유전자의 활성화를 통해 새로운 단백질이 형성되어야만 가능하다(Kandel, 2001). 현재 급속도로 진행되고 있는 유전자 변형 마우스를 이용한 연구들은 이러한 학습 관련 단백질의 생성을 방해하거나 혹은 향상시킴으로써 공포 조건화 학습을 통제할 수 있음을 보여준다(Kida et al., 2002; Tang et al., 1999).

비록 행동적인 학습이 일어난 후에 LTP와 똑같은 변화가 일어난다는 결정적인 증거는 없지만 (이를 증명한다는 것은 생각보다 훨씬 어려운 과제이다. 그러한 증거가 되려면, 하나의 시냅스를 행동적인 학습 이전과 이후에 걸쳐 지속적으로 모니터 할 수 있는 기술, 그리고 그 시냅스가 새로 이루어진 학습에 결정적인 역할을 한다는 증거를 제시할 수 있는 방

법을 전제로 할 것이다. 이러한 테크닉은 현재의 기술로는 불가능하다), LTP와 학습에 관여하는 메커니즘 간에 많은 공통점이 있다는 간접적인 증거들로 미루어 볼 때 적어도 LTP가 학습을 설명할 수 있는 강력한 후보 메커니즘인 것만은 분명한 것으로 보인다(Blair, Schafe, Bauer, Rodrigues & LeDoux, 2001).

잊혀지지 않는 과거의 기억: 조건화된 공포의 소거

소거(extinction)는 기억된 정보의 망각이나 소실이 아닌 반응의 억제로 정의된다(Pavlov, 1927). 이러한 소거는 학습만큼이나 유기체의 생존에 공헌한다. 공포조건화에서 CS에 대해 보이는 일련의 반응은 유기체로 하여금 많은 희생을 하도록 요구한다. CS가 정말로 생존이 걸린 위협자극을 신호한다면 이러한 조건반응은 매우 가치로운 일이다. 하지만 CS가 더이상 위협을 신호하지 않을 경우 유기체가 계속해서 CS에 대해 방어반응을 보이는 것은 방어반응을 수행하는 데 소요되는 주의(attention)나 물리적인 에너지를 고려할 때 많은 자원의 소모를 의미한다. 따라서 소거의 결과로 나타나는 반응억제는 유기체의 생존에 도움을 주는 매우 적응적인 또 다른 학습형태인 것이다.

공포조건화는 이러한 억제적인 학습이 뇌의 어느 부위에서 일어날 것인지를 추적하는 데 유용하게 사용될 수 있는 행동 패러다임이다. 일반적인 소거 절차는 US 없이 CS를 반복적으로 제시함으로써 이루어지고, 신속하고 오래 지속되는 공포학습의 습득과는 반대로 소거는 느리게 나타나며 소거를 통해 습득된 반응 억제는 학습된 후에 쉽게 풀려버리기도 한다. 이러한 소거학습에 관여하는 뇌 구조물로

지적되어 온 장소는 전전두 피질(prefrontal cortex: PFC), 그 중에서도 쥐에서는 prelimbic와 infralimbic 영역이다(Sotres Bayon, Bush, & LeDoux, 2004). PFC의 손상은 소거학습의 지체를 가져오며(Morgan, Romanski, & LeDoux, 1993), 이 부위에서 소거 학습의 진행과 관련된 뉴런의 활성화가 관찰되고, 심지어는 이 부위의 자극이 소거학습을 촉진하는 결과가 관찰되었다(Maren & Quirk, 2004; Quirk, Likhtik, Pelletier, & Pare, 2003). 소거도 학습이므로 조건화 절차와 비슷한 변화가 일어날 것으로 예상할 수 있는데 실제로 소거에 관여하는 PFC의 시냅스 가소성이 NMDA 수용기를 필요로 한다는 결과들이 제시된 바 있다(Santini, Muller, & Quirk, 2001).

소거에서 PFC의 역할은 편도체에서 일어난 시냅스 가소성이 출력되는 것을 억제하는 것으로 묘사된다. 예를 들어 어떤 모델에서는 PFC가 ITC를 통해 LA에서 CE로 보내는 출력을 조절한다고 가정한다(Quirk, Likhtik, Pelletier & Pare, 2003). 즉 소거과정에서 ITC의 억제성 인터뉴런들을 PFC가 활성화함으로써 반응억제가 일어난다는 설명이다. 이 모델은 신경생물학적 기법의 등장 이전부터 소거과정에 대해 가정해 왔던 반응 억제를 뇌 회로 수준에서 구현하였다는 데서 설득력을 얻는다. 한편으로 다른 모델들은 편도체 내에서 일어나는 변화가 소거에 더 중요하다는 주장을 내세운다(Lu, Walker, & Davis, 2001; Rosenkranz & Grace, 2002). 편도체 내부의 가소성을 주장하는 한 모델에 의하면 조건화에 수반되는 시냅스 변화는 편도체 내의 시냅스 강화(potentiation)에 의해서, 그리고 소거에 수반되는 시냅스 변화는 강화된 시냅스의 약화(depotentiation)에 의해서 일어난다(Lin, Lee, Huang, Wang, & Gean,

2005). 이 모델에 의하면 소거과정은 이미 공포관련 정신질환 치료의 행동적 절차에 많이 응용되고 있으나 뇌 수준에서의 연구는 시작 단계라고 볼 수 있다. 따라서 소거에 관한 연구는 공포반응의 역제를 생물학적으로 조절할 수 있는 단서를 제공할 수 있을 것이다. 또한 공포학습의 습득이 소거과정과 밀접한 연관을 지니고 있음을 고려할 때 소거에 관여하는 뇌 회로에 대한 연구는 공포학습에 대한 궁극적인 이해에도 많은 도움을 줄 것이다.

끝맺는 말

이상으로 간략하게 공포의 학습과 소거에 관련된 연구들을 개괄하였다. 이 분야의 연구는 현재도 활발히 진행 중이므로 이 리뷰를 쓰는 순간에도 새로운 사실들이 밝혀지고 있을 것이다. 공포 조건화에 관한 연구의 추세는 공포 조건화 절차의 장점을 이용하여 학습에 수반되는 분자수준의 변화를 밝히는 방향으로 많이 진행되고 있다. 이러한 연구들을 통해 공포 학습에만 국한되지 않는 학습의 일반적인 메카니즘에 관한 연구는 많은 진전을 보았다고 할 수 있으나 공포 조건화 고유의 연구는 상대적으로 소홀하게 되는 한계를 가지고 있다. 즉 공포 조건화가 다른 종류의 조건화 예를 들면 음식과 같은 정적인 자극에 대한 조건화와는 어떻게 다른 것인지에 관한 연구, 공포 반응이 환경 조건에 따라 어떻게 차별적으로 표현되는지에 관한 연구, 쥐에서의 공포 반응과 인간에서의 공포 반응이 어떻게 다른지에 관한 진화적, 생태학적 연구는 아직도 많은 질문을 남겨놓고 있다.

또한 본 리뷰에서는 공포라는 정서를 신체 반응 중심으로 접근하였다. 보다 고차원적인

공포정서의 측면 즉 의식적인 감정(feeling)으로서의 공포에 대한 이해는 공포학습 뿐 아니라 다른 여러 분야에서 인간의 의식의 본질에 관한 신경과학적인 연구가 진행된 후에야 가능해질 것이다.

참고문헌

- Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. (1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372(6507), 669-672.
- Amorapanth, P., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2000). Different lateral amygdala outputs mediate reactions and actions elicited by a fear arousing stimulus. *Nature Neuroscience*, 3(1), 74-79.
- Blair, H. T., Schafe, G. E., Bauer, E. P., Rodrigues, S. M., & LeDoux, J. E. (2001). Synaptic plasticity in the lateral amygdala: A cellular hypothesis of fear conditioning. *Learn and Memory*, 8(5), 229-242.
- Blanchard, R. J., & Blanchard, D. C. (1969). Crouching as an index of fear. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 67(3), 370-375.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232(2), 331-356.
- Brunzell, D. H., Coy, A. E., Ayres, J. J., & Meyer, J. S. (2002). Prenatal cocaine effects on fear conditioning: Exaggeration of sex-dependent context extinction. *Neurotoxicology and Teratology*, 24(2), 161-172.
- Brunzell, D. H., & Kim, J. J. (2001). Fear conditioning to tone, but not to context, is attenuated by lesions of the insular cortex and posterior extension of the intralaminar complex in rats. *Behavioral Neuroscience*, 115(2), 365-375.
- Cannistraro, P. A., & Rauch, S. L. (2003). Neural circuitry of anxiety: Evidence from structural and functional neuroimaging studies. *Psychopharmacology Bulletin*, 37(4), 8-25.
- Chapman, P. F., Kairiss, E. W., Keenan, C. L., & Brown, T. H. (1990). Long term synaptic potentiation in the amygdala. *Synapse*, 6(3), 271-278.
- Choi, J. S., & Brown, T. H. (2003). Central amygdala lesions block ultrasonic vocalization and freezing as conditional but not unconditional responses. *Journal of Neuroscience*, 23(25), 8713-8721.
- Choi, J. S., Lindquist, D. H., & Brown, T. H. (2001). Amygdala lesions block conditioned enhancement of the early component of the rat eyeblink reflex. *Behavioral Neuroscience*, 115(4), 764-775.
- Collins, D. R., & Pare, D. (1999). Reciprocal changes in the firing probability of lateral and central medial amygdala neurons. *Journal of Neuroscience*, 19(2), 836-844.
- Cruikshank, S. J., Edeline, J. M., & Weinberger, N. M. (1992). Stimulation at a site of auditory somatosensory convergence in the medial geniculate nucleus is an effective unconditioned stimulus for fear conditioning.

- Behavioral Neuroscience*, 106(3), 471-483.
- Davis, M., Falls, W. A., Campeau, S., & Kim, M. (1993). Fear potentiated startle: A neural and pharmacological analysis. *Behavioral Brain Research*, 58(1-2), 175-198.
- Doron, N. N., & Ledoux, J. E. (1999). Organization of projections to the lateral amygdala from auditory and visual areas of the thalamus in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 412(3), 383-409.
- Fanselow, M. S. (1990). Factors governing one-trial contextual conditioning. *Animal Learning and Behavior*, 18, 264-270.
- Fanselow, M. S., & LeDoux, J. E. (1999). Why we think plasticity underlying pavlovian fear conditioning occurs in the basolateral amygdala. *Neuron*, 23(2), 229-232.
- Fanselow, M. S., & Poulos, A. M. (2005). The neuroscience of mammalian associative learning. *Annual Review of Psychology*, 56, 207-234.
- Foa, E. B., Zinbarg, R., & Rothbaum, B. O. (1992). Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder: An animal model. *Psychological Bulletin*, 112(2), 218-238.
- Gabriel, M., Saltwick, S. E., & Miller, J. D. (1975). Conditioning and reversal of short-latency multiple unit responses in the rabbit medial geniculate nucleus. *Science*, 189(4208), 1108-1109.
- Gale, G. D., Anagnostaras, S. G., Godsil, B. P., Mitchell, S., Nozawa, T., Sage, J. R., et al. (2004). Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. *Journal of Neuroscience*, 24(15), 3810-3815.
- Gilmartin, M. R., & McEchron, M. D. (2005). Single neurons in the medial prefrontal cortex of the rat exhibit tonic and phasic coding during trace fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 119(6), 1496-1510.
- Hebb, D. (1949). *Organization of behavior* (New York: Wiley).
- Helmstetter, F. J. (1992). The amygdala is essential for the expression of conditional hypoalgesia. *Behavioral Neuroscience*, 106(3), 518-528.
- Hitchcock, J., & Davis, M. (1986). Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100(1), 11-22.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 294(5544), 1030-1038.
- Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., & Haselton, J. R. (1979). Amygdala central nucleus lesions: Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 23(6), 1109-1117.
- Kida, S., Josselyn, S. A., de Ortiz, S. P., Kogan, J. H., Chevere, I., Masushige, S., et al. (2002). CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nature Neuroscience*, 5(4), 348-355.
- Kim, J. J., & Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057), 675-677.
- Kim, M., & Davis, M. (1993). Electrolytic lesions

- of the amygdala block acquisition and expression of fear potentiated startle even with extensive training but do not prevent reacquisition. *Behavioral Neuroscience*, 107(4), 580- 595.
- Klüver, H. P. Bucy PC. (1937). "psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys." *American Journal of Physiology*, 119, 352-353.
- Knight, D. C., Cheng, D. T., Smith, C. N., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2004). Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 24(1), 218-228.
- Koo, J. W., Han, J. S., & Kim, J. J. (2004). Selective neurotoxic lesions of basolateral and central nuclei of the amygdala produce differential effects on fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 24(35), 7654-7662.
- Krettek, J. E., & Price, J. L. (1978). A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra amygdaloid axonal connections. *Journal of Comparative Neurology*, 178(2), 255-280.
- Labar, K. S., Cook, C. A., Torpey, D. C., & Welsh-Bohmer, K. A. (2004). Impact of healthy aging on awareness and fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 905- 915.
- LaBar, K. S., LeDoux, J. E., Spencer, D. D., & Phelps, E. A. (1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience*, 15(10), 6846-6855.
- Lamprecht, R., & LeDoux, J. (2004). Structural plasticity and memory. *Nature Review Neuroscience*, 5(1), 45-54.
- Layton, B., & Krikorian, R. (2002). Memory mechanisms in posttraumatic stress disorder. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 14(3), 254- 261.
- LeDoux, J. E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 2(2), 191-197.
- LeDoux, J. E. (1995). Emotion: Clues from the brain. *Annu Rev Psychol*, 46, 209-235.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- LeDoux, J. E., Farb, C. R., & Romanski, L. M. (1991). Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex. *Neuroscience Letters*, 134(1), 139-144.
- LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., & Reis, D. J. (1984). Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *Journal of Neuroscience*, 4(3), 683-698.
- Lee, H. J., Choi, J. S., Brown, T. H., & Kim, J. J. (2001). Amygdalar nmda receptors are critical for the expression of multiple conditioned fear responses. *Journal of Neuroscience*, 21(11), 4116-4124.
- Lin, C. H., Lee, C. C., Huang, Y. C., Wang, S. J., & Gean, P. W. (2005). Activation of group II metabotropic glutamate receptors induces depotentiation in amygdala slices and reduces fear-potentiated startle in rats.

- Learning and Memory*, 12(2), 130-137.
- Lu, K. T., Walker, D. L., & Davis, M. (2001). Mitogen activated protein kinase cascade in the basolateral nucleus of amygdala is involved in extinction of fear potentiated startle. *Journal of Neuroscience*, 21(16), RC162.
- Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Long term potentiation—a decade of progress? *Science*, 285(5435), 1870-1874.
- Maren, S. (2003). The amygdala, synaptic plasticity, and fear memory. *Annals of the New York Academy of Science*, 985, 106-113.
- Maren, S. (2005). Synaptic mechanisms of associative memory in the amygdala. *Neuron*, 47(6), 783-786.
- Maren, S., & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nature Review Neuroscience*, 5(11), 844-852.
- Maren, S., Yap, S. A., & Goosens, K. A. (2001). The amygdala is essential for the development of neuronal plasticity in the medial geniculate nucleus during auditory fear conditioning in rats. *Journal of Neuroscience*, 21(6), RC135.
- McEchron, M. D., Cheng, A. Y., & Gilmartin, M. R. (2004). Trace fear conditioning is reduced in the aging rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(2), 71-76.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 1-28.
- McGaugh, J. L., Introini Collison, I. B., Nagahara, A. H., Cahill, L., Brioni, J. D., & Castellano, C. (1990). Involvement of the amygdaloid complex in neuromodulatory influences on memory storage. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 14(4), 425-431.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163(1), 109-113.
- Morrow, B. A., Elsworth, J. D., & Roth, R. H. (1996). Tyrosine enhances behavioral and mesocorticolimbic dopaminergic responses to aversive conditioning. *Synapse*, 22(2), 100-105.
- Muller, J., Corodimas, K. P., Fridel, Z., & LeDoux, J. E. (1997). Functional inactivation of the lateral and basal nuclei of the amygdala by muscimol infusion prevents fear conditioning to an explicit conditioned stimulus and to contextual stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 111(4), 683-691.
- Nader, K., Majidishad, P., Amorapanth, P., & LeDoux, J. E. (2001). Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning and Memory*, 8(3), 156-163.
- Pare, D., Royer, S., Smith, Y., & Lang, E. J. (2003). Contextual inhibitory gating of impulse traffic in the intra amygdaloid network. *Annals of the New York Academy of Science*, 985, 78-91.
- Pavlov, I. (1927). Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Dover*.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in

- humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897-905.
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106(2), 274-285.
- Pitkanen, A., Stefanacci, L., Farb, C. R., Go, G. G., LeDoux, J. E., & Amaral, D. G. (1995). Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: Projections originating in the lateral nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, 356(2), 288-310.
- Quinn, J. J., Oommen, S. S., Morrison, G. E., & Fanselow, M. S. (2002). Post training excitotoxic lesions of the dorsal hippocampus attenuate forward trace, backward trace, and delay fear conditioning in a temporally specific manner. *Hippocampus*, 12(4), 495-504.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., & Pare, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *Journal of Neuroscience*, 23(25), 8800-8807.
- Quirk, G. J., Reppas, C., & LeDoux, J. E. (1995). Fear conditioning enhances short latency auditory responses of lateral amygdala neurons: Parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron*, 15(5), 1029-1039.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning. It's not what you think it is. *The American Psychologist*, 43(3), 151-160.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2004). Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 44(1), 75-91.
- Rogan, M. T., Staubli, U. V., & LeDoux, J. E. (1997). Fear conditioning induces associative long term potentiation in the amygdala. *Nature*, 390(6660), 604-607.
- Romanski, L. M., Clugnet, M. C., Bordi, F., & LeDoux, J. E. (1993). Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 107(3), 444-450.
- Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1992). Equipotentiality of thalamo amygdala and thalamo cortico amygdala circuits in auditory fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 12(11), 4501-4509.
- Rosenkranz, J. A., & Grace, A. A. (2002). Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *Journal of Neuroscience*, 22(1), 324-337.
- Santini, E., Muller, R. U., & Quirk, G. J. (2001). Consolidation of extinction learning involves transfer from nmda independent to nmda dependent memory. *Journal of Neuroscience*, 21(22), 9009-9017.
- Savonenko, A., Werka, T., Nikolaev, E., Zielinski, K., & Kaczmarek, L. (2003). Complex effects of nmda receptor antagonist apv in the basolateral amygdala on acquisition of two way avoidance reaction and long-term fear memory. *Learning and Memory*, 10(4), 293-303.
- Shi, C., & Davis, M. (1999). Pain pathways involved in fear conditioning measured with

- fear potentiated startle: Lesion studies. *Journal of Neuroscience*, 19(1), 420-430.
- Sotres Bayon, F., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2004). Emotional perseveration: An update on prefrontal amygdala interactions in fear extinction. *Learning and Memory*, 11(5), 525-535.
- Tang, Y. P., Shimizu, E., Dube, G. R., Rampon, C., Kerchner, G. A., Zhuo, M., et al. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*, 401(6748), 63-69.
- Turner, B. H., & Herkenham, M. (1991). Thalamoamygdaloid projections in the rat: A test of the amygdala's role in sensory processing. *Journal of comparative neurology*, 313(2), 295-325.
- Watson, J. B., & Rayner, R. (1920). Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 3(1), 1-14.
- Weiskrantz, L. (1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 49(4), 381-391.
- Weisskopf, M. G., Bauer, E. P., & LeDoux, J. E. (1999). L-type voltage-gated calcium channels mediate nmda-independent associative long-term potentiation at thalamic input synapses to the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 19(23), 10512-10519.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). The amygdala modulates memory consolidation of fear-motivated inhibitory avoidance learning but not classical fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 20(18), 7059-7066.
- 1 차원고접수 : 2006. 2. 28.
최종게재결정 : 2006. 3. 23.

Making of Fear: A Systematic Dissection of Pavlovian Fear Conditioning

Dong-Oh Seo Yeon-Kyung Lee June-Seek Choi

Department of psychology, Korea University

Fear is a primary emotion. It serves the essential function that allows organisms to detect danger signals and react accordingly in the environment. Through evolution, most species in the animal kingdom including humans have developed an efficient learning system to predict potentially threatening stimuli or situation. A simple associative form of learning, called Pavlovian or classical conditioning has been the most popular paradigm to describe the process by which neutral stimulus gains a biological significance. Because Pavlovian fear conditioning is simple and fast, numerous research papers have employed this procedure to elucidate the brain mechanisms of fear learning. Here we review the history of modern fear conditioning studies and the latest development in understanding anatomical, physiological and molecular mechanisms of fear memory formation. In addition, we summarize findings on fear extinction, an experimental process by which learned fear response is suppressed. We hope to validate an argument that fear conditioning is a useful tool in answering the fundamental question in neuroscience, the molecular basis of learning and memory.

Keywords : fear conditioning, classical conditioning, pavlov, amygdala