

스트레스와 해마: 뇌신경 기제의 시스템 분석*

김 은 주[†]

Jeansok Kim

Department of Psychology, University of Washington

현대인은 일상생활 속에서 끊임없이 스트레스에 노출되어 살아가고 있다. 적절한 스트레스 반응은 인간이 변화하는 환경에 대처하고 자기 자신을 보존할 수 있도록 프로그램 된 적응적 내부기제이지만, 통제 불가능한 스트레스는 유기체의 행동양상과 인지적 과정에 손상을 가져 오며, 불안장애와 같은 여러 가지 정신질환을 일으킨다. 특히, 많은 연구들이 밝혀왔듯이, 통제할 수 없는 스트레스는 대뇌 측두엽의 구조물인 해마의 기능과 인지적 능력의 손상을 야기 한다. 본 논문에서는 스트레스 시 작용하는 3가지 심리학적 구성개념(흥분성/각성, 혐오감, 통제력의 부재)과 이러한 각각의 요인을 관장하는 신경생물학적 기질(스트레스 호르몬, 편도체, 전전두피질)을 기초로 하는 시스템 수준의 스트레스 모델에 대하여 조명할 것이다. 또한, 이 모델을 토대로 하여, 스트레스가 해마에 미치는 영향, 특히 공간기억과 장소세포에 미치는 영향에 대한 우리의 이해를 체계화하고 증진시킬 수 있는 개념적 기반에 대하여 논의할 것이다.

주제어 : 스트레스, 해마, glucocorticoids, 편도체, 전전두피질, 공간기억, 장소세포

"Everybody knows what stress is but nobody knows what it is".

- Hans Selye

* 이 논문은 2009년 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임[NRF-2009-352-H00007]. 또한, National Institutes of Health (R01 MH64457)와 University of Washington (The James McKeen Cattell Sabbatical Award and Royalty Research Fellowship)의 지원을 받았음.

[†] 교신저자 : 김은주, 324 Guthrie Hall, University of Washington, Seattle, WA 98195-1525
E-mail : ejkim731@u.washington.edu

인간은 성장하면서 인지적, 심리적, 사회적 발달을 위한 갈등과 극복 과정을 반복하여 경험하게 되며, 이 모든 과정에서 피할 수 없이 대면하게 되는 것이 바로 스트레스이다. 더욱이, 현대인들은 복잡한 사회적 요인들, 치열한 경쟁, 가정과 사회 속에서의 고독, 끊임없는 소음, 과밀집, 환경오염 등으로부터 스트레스를 받고 있다. 적절한 스트레스는 유기체가 변화무쌍한 환경에 적응할 수 있도록 하는 방어기제의 역할을 한다. 예를 들어, “싸움 아니면 도망가기(fight or flight)”와 같은 스트레스에 대한 즉각적인 반응은 유기체가 급변하는 환경에 대처할 수 있도록 프로그램 된 내부 기체이다. 그러나 통제가 불가능한 스트레스 상황은 유기체가 심리, 사회적으로 건강하게 기능하는 데 어려움을 겪게 한다.

스트레스는 다양한 생리적인 변화들을 가져오는데, 여기에는 내분비선의 비대, 흥선과 림프질의 위축, 심혈관계 긴장도의 증가, 면역계의 억제, 위궤양 등이 포함된다(Sapolsky, 1992). 최근에는 뇌연구가 활발히 진행됨에 따라, 스트레스가 뇌기능의 다양한 측면들에 부정적인 영향을 미쳐, 뇌세포의 위축과 괴사 현상, 이와 동반되는 학습 및 기억의 손상을 가져오며, 노화를 촉진시키고 그 과정을 악화시킨다는 연구 결과들이 보고되었다(de Kloet, Oitzl, & Joels, 1999; Kim & Yoon, 1998; McEwen & Sapolsky, 1995). 특히, 뇌 변연계 구조 중 하나인 해마(hippocampus)는 스트레스 자극에 취약하고 스트레스로 인한 인지기능의 손상을 일으키는 데 중심적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 스트레스가 해마의 구조(morphology) (Sousa, Lukyanov, Madeira, Almeida, & Paula,

Barbosa, 2000)와 뇌세포생성(neurogenesis) (Gould, McEwen, Tanapat, Galea, & Fuchs, 1997), 시냅스 가소성(Kim, Foy, & Thompson, 1996) 및 해마와 관련된 행동학적 변화(Diamond, Toombs, & Frank, 1996)를 일으킨다는 것은 많은 연구 결과를 통해 알려져 왔다. 본 논문에서는, 통제 불가능한 스트레스가 어떠한 뇌신경기제를 통해 해마 및 해마-의존적인 학습과 기억에 영향을 미치는가에 대하여 제안되고 있는 가설과 이를 뒷받침하는 연구결과들을 개관하고, 스트레스가 공간기억(해마-의존적 기억)을 처리하는 데 중요한 역할을 하는 해마 내 세포들-장소세포-에 어떤 기제를 통해 작용하는지 제안하고자 한다.

스트레스란 무엇인가? - 심리학적 구성개념으로 정의한 스트레스

우리는 일상적으로 “스트레스”라는 용어를 자주 사용하지만, 실제로 스트레스가 무엇인지 정의하는 것은 쉽지 않다(Kim & Diamond, 2002). 이렇게 스트레스의 개념을 정의하기 어려운 데에는 두 가지 이유가 있다. 첫째로, 같은 스트레스 자극이 주어지라도 유기체가 그것을 어떻게 지각하는가에 따라 그 자극은 완전히 다르게 받아들여지기 때문이다. 예를 들어, 대부분의 사람들은 대중 앞에서의 강연을 앞두고 있는 경우, 경미한 수준에서부터 심각한 수준까지 불안감을 느끼는데, 어떤 사람들은 대중 앞에 서는 것을 좋아하고 오히려 즐기기도 한다. 따라서 “대중 강연” 자체가 아닌, “대중 강연이라는 사건을 어떻게 지각하는가”가 중요한 스트레스의 결정인자가 되는 것

이다. 두 번째로 스트레스를 정의하기 어려운 이유는, 스트레스의 지표가 되는 스트레스-특이적인 생리학적 반응을 정할 수 없기 때문이다. 예를 들어, 스트레스를 받은 사람에게서는 스트레스 호르몬인 glucocorticoids 수치가 스트레스를 받지 않은 사람보다 높게 나타난다. 그러나, glucocorticoids는 스트레스 상황 뿐 아니라, 운동이나 섹스와 같은 유쾌한 경험을 할 때도 높은 농도로 분비된다. 따라서, glucocorticoids의 절대적인 양이 증가했다고 해서 스트레스에 대한 반응이 일어난 것으로 결론지을 수 없다. 이렇듯 스트레스는 단순히 한가지 요인만으로 설명할 수 없는 보다 복잡한 과정일 것으로 추측된다.

이러한 스트레스 정의의 어려움을 극복하고자 Kim과 Diamond (2002)는 스트레스 시스템 모델을 제안하였다. 이 모델에 따르면 스트레스를 정의하는 데 세 가지 요소가 필수적이다. 첫째로, 스트레스를 정의하기 위해서는 흥분성(excitability) 요소가 필요하다. 이 흥분성의 정도는 스트레스 호르몬인 glucocorticoids의 증가, 행동적 반응의 민감도 증가 등으로 나타나며, 생리학적 방법으로 측정할 수 있다. 그러나 매우 감동적이거나 흥분적인 경험을 할 때에도 glucocorticoids의 증가가 관찰되기 때문에, 흥분성 요인만으로는 스트레스를 정의할 수 없다. 따라서 두 번째 요소인 혐오감(aversiveness)이 필수적이다. 즉, 흥분이나 각성을 일으키는 자극은 유기체에게 혐오적으로 지각되어야 하는 것이다.

이 혐오감은 스트레스 자극에 의해 유기체가 회피반응을 보이는지의 여부로 측정할 수 있다. 예를 들어, 대중 강연을 요청받은 사람

이 이것을 혐오적인 사건으로 여겨 거절(회피)하려 한다면, 이는 강연이라는 사건을 혐오적으로 지각한 사례라고 할 수 있겠다. 그러나, 혐오적인 사건으로 인한 흥분성의 증가가 곧 스트레스를 의미하지는 않는다. 유기체에게 그 사건에 대한 반응을 조절할 수 있는 통제력(controllability)이 있는가에 따라 어떤 자극이 스트레스가 될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있는 것이다.

통제력에 대한 좋은 예를 보여주는 고전적인 학습된 무기력(learned helplessness) 실험에서는 쥐들에게 두 가지의 아주 다른 상황을 처치한다. 두 쥐는 각각 다른 상자에서 같은 전기쇼크를 받고 있지만, 그 중 한 쥐만이 그 전기쇼크를 종결시킬 수 있는 통제력을 가지고 있다. 두 쥐는 통제력의 유무에 따라서 그 행동과 생리적 반응에 있어서 완전히 다른 양상을 보였다(Maier, Ryan, Barksdale, & Kalin, 1986; Maier & Seligman, 1976). 이러한 실험의 예는 스트레스를 정의하는 데 있어서 통제력이 얼마나 중요한 심리적 요인인지 보여준다. 다시 강연의 예로 돌아가 보자. 어떤 사람이 강연을 요청받았을 때 불안감으로 인해 흥분성이 증가되고, 회피하려는 반응(혐오감을 지각)을 보이게 되더라도, 충분한 시간을 두고 관련 정보와 지식을 수집하여 잘 준비된 상태에서 강연을 하게 된다면(통제력이 있다면) 이 사람은 대중 강연이라는 사건을 심각한 스트레스로 받아들이지 않을 것이다.

이제 우리는 아마도 흥분성의 증가, 혐오적 지각, 그리고 통제력의 부재, 이 세 가지 필수적인 요소들을 통합하여 스트레스를 정의할 수 있을 것이다.

스트레스와 해마

해마(hippocampus)는 내측 측두엽의 한 구조물로서, 사람에게서는 선언적(declarative) 기억(Eichenbaum, 2000; Scoville & Milner, 1957; Squire & Zola, 1996), 그리고 설치류에서는 공간(spatial) 기억(Morris, Garrud, Rawlins, & O'Keefe, 1982; Moser, Krobot, Moser, & Morris, 1998; O'Keefe & Nadel, 1978)에 매우 중요한 역할을 한다. 이렇게 사람과 동물의 인지적 기능에 중요한 역할을 하는 해마는 스트레스에 가장 취약한 뇌구조 중의 하나이다. 왜냐하면, 해마는 스트레스 호르몬인 corticosteroids [부신피질에서 합성되는 대표적인 glucocorticoids]이며, 스트레스에 대한 반응으로 분비된다: 사람에서는 cortisol, 설치류에서는 corticosterone (CORT)임]가 결합하는 glucocorticoids 수용체들이 많이 분포하고 있으며(McEwen & Sapolsky, 1995; Reul & de Kloet, 1985), 감각 영역(McKenna & Vertes, 2004)과 정서를 담당하는 편도체(Pikkarainen, Ronkko, Savander, Insausti, & Pitkanen, 1999), 다양한 조절 및 통제기능을 가지고 있는 전두피질(Burwell & Amaral, 1998) 등과 유기적으로 연결되어 있기 때문이다. 사람의 경우, 외상 후 스트레스 장애를 가진 환자의 해마 크기는 정상인보다 위축되어 있는 것으로 관찰되었고(Wignall et al., 2004), 동물의 경우, 21일간의 감금 스트레스가 쥐의 해마 뉴런의 수상돌기를 위축시킨 것이 보고된 바 있다(Watanabe, Gould, & McEwen, 1992).

해마에서는 고주파 자극(tetanus)을 가하면 시냅스 전달이 지속적으로 가속/상승되는 장기상승작용(Long-term potentiation: LTP)이라는

현상이 나타난다(Bliss & Gardner-Medwin, 1973; Bliss & Lomo, 1973). 이 LTP 현상은 많은 실험적 증거들을 통해 학습과 기억의 가장 대표되는 뇌신경 기제로 제안되고 있는데(Bliss & Collingridge, 1993; Martin, Grimwood, & Morris, 2000), 통제집단의 쥐들에서는 정상적으로 유발되는 LTP가 스트레스를 받은 쥐들에서는 현저히 손상되는 현상들이 수차례 보고되었다(Diamond & Rose, 1994; Foy, Stanton, Levine, & Thompson, 1987; Kim et al., 2006; Kim et al., 1996). 또한, 스트레스는 해마 내 다양한 생화학적 변화를 야기할 뿐 아니라, 동물과 사람에서 해마관련 과제 수행이 저하되는 심각한 행동적 손상을 일으킨다고 보고되었다(Diamond, Toombs, & Frank, 1996; Neylan et al., 2004).

한편, 성체 해마의 치상회에서는 과립세포들이 새로이 만들어지는 뇌세포생성 과정이 일어나는데, 이러한 뇌세포생성은 학습과 기억 과정을 처리할 때 뇌에서 요구되는 현상으로 믿어지고 있다(Nottebohm, 2002). 왜냐하면 학습이 일어날 때, 성체에서 생성되는 과립세포의 수가 증가하고, 그 생존기간이 늘어나기 때문이다(Gould, Beylin, Tanapat, Reeves, & Shors, 1999; Gould & Gross, 2002). 스트레스는 성체 설치류에서 과립세포가 증식하는 것을 억제한다는 연구결과들이 있으며, 이러한 결과는 스트레스로 인한 학습과 기억 손상의 뇌신경기에 뇌세포생성 과정의 방해가 관련됨을 시사한다(Gould et al., 1997). 해마에서 일어나는 스트레스에 대한 다양한 수준의 반응과 이로 인한 가설적인 인지기능의 변화를 그림 1에 제시하였다. 스트레스 강도와 기간이 증가함

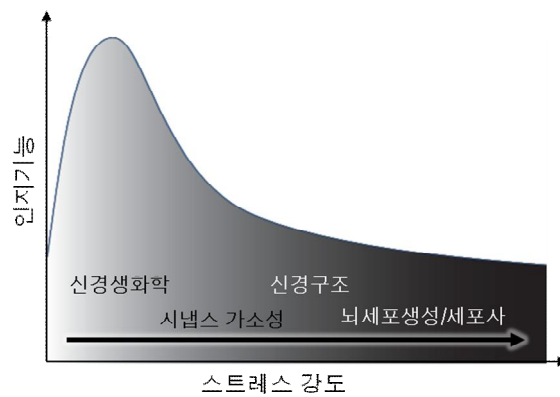


그림 1. 스트레스 정도에 따른 체내 다양한 수준에서의 변화. 경미한 수준에서의 스트레스 및 CORT 수준은 오히려 시냅스 가소성과 해마 의존적 학습을 상승시키기도 하나, 스트레스의 강도와 기간이 증가함에 따라, 해마 시냅스의 가소성과 해마 의존적 학습 및 기억이 손상된다. 스트레스 수준이 심각해질수록, 수상돌기 위축 및 뇌세포 괴사 등의 해마 내 구조적 변화와 성체 신경세포 생성률의 감소, 세포사멸 등의 현상이 나타나게 된다.

에 따라, 스트레스는 해마의 신경생화학적 변화에서부터 시냅스 가소성의 변형, 신경 구조적 변화, 뇌세포생성의 지연, 그리고 세포소멸까지 일련의 반응들을 일으켜, 해마와 관련된 인지기능의 변화를 야기한다.

스트레스와 공간기억, 그리고 해마 장소세포

해마는 스트레스의 중요한 표적이 되기 때문에, 스트레스를 받은 사람과 동물 모두에서 해마관련 학습과 기억에서 장애가 일어난다는 방대한 보고들을 우리는 쉽게 접할 수 있다. 예를 들어, 외상 후 스트레스 장애를 가진 환자들은 해마가 위축되며, 해마-의존적인 회상 과제 수행에 어려움을 겪는 것으로 알려져 있다(Neylan et al., 2004). 정상 피험자에게 스트레스를 모사하기 위해 스트레스 호르몬인 cortisol을 투여할 경우에도 역시 해마 의존적

과제인 선언적 기억 테스트에서 수행수준이 낮게 측정된다(Newcomer, Craft, Hershey, Askins, & Bardgett, 1994). 또한 스트레스로 인한 우울증 증상을 가진 환자들에게서도 해마 기능에 손상이 있는 것으로 알려져 있다(Sapolsky, 2001). 스트레스가 동물 해마의 구조(morphology)와 전기생리학적, 생화학적 특성 및 해마와 관련된 행동학적 변화를 일으킨다는 증거들이 있고, 이러한 해마에서의 변화는 또한 해마관련 과제에서 심각한 행동적 손상을 동반하는 것을 보여주고 있다(Diamond et al., 1996; Kim & Diamond, 2002; Kim et al., 1996; Sousa et al., 2000). 스트레스를 받은 쥐들은 해마 기능에 의존적인 공간 작업기억 과제(radial arm maze) 수행에 결함을 보였고, 스트레스 호르몬인 CORT를 투여 받은 쥐에게서도 행동적 스트레스와 유사한 공간 기억(Morris 수중 미로)에서의 손상이 나타났다(de Quervain, Roozendaal, & McGaugh, 1998; Diamond, Park, Heman, & Rose,

1999; Diamond et al., 1996). 또한 corticotropin-releasing factor의 과도한 방출을 유도시킨 유전자 변형 동물도 Morris 수중미로 수행을 하는데 결함이 나타났음이 보고되었다(Heinrichs et al., 1996). 이와 같이, 스트레스가 해마의 시냅스 가소성과 해마 의존적 학습 및 기억에 부적인 영향을 미친다는 연구들이 많이 보고되어 있지만, 스트레스에 의한 해마 내 신경활동의 변화에 대해서는 아직 이해가 부족한 상황이다.

해마에는 장소 및 위치를 표상하는 “장소세포(place cells)”라는 특수화된 뉴런들이 존재한다. 이 세포들은 주어진 환경 내의 특정 위치를 선호하여 동물이 그 위치에 자리하면 고주파로 발화하는 특성을 가지고 있다(O'Keefe & Dostrovsky, 1971). 이러한 장소-특이적인 세포 발화는 동물이 그 장소를 떠났다가 다시 돌아온 후에도 여전히 존재한다. 그림 2는 원형 플랫폼 위에서 먹이를 찾아 돌아다니는 쥐의 해마 CA1 영역에서 장소세포를 기록하였을

때, 플랫폼의 x, y 좌표에서 세포가 발화한 정도를 색으로 표현한 (파란색에서 빨간색으로 갈수록 세포 발화율이 증가함) 3차원 그래프를 보여준다. 장소세포를 15분 동안 기록하고(세션 1), 90분 후에 같은 장소에서 15분 동안 추가적인 기록을 하였을 때(세션 2), 장소-특이적인 장소세포의 발화패턴이 변화하지 않고 거의 그대로 유지되었다(pixel-by-pixel correlation, Fisher $z' = 0.96$). 동물이 완전히 새로운 환경에 노출될 경우에는 장소세포가 선호하는 장소가 바뀌어 새로운 장소영역을 표상하게 되는데, 이러한 현상을 “global remapping”이라 칭한다(Leutgeb, Leutgeb, Moser, & Moser, 2007). 또한, 주어진 환경 자체(방, 상자 등)는 변하지 않지만, 배경을 구성하는 자극 일부가 바뀐 경우에는 장소세포가 선호하는 위치는 바뀌지 않으면서, 장소영역 내에서 발화율을 변화시킴으로써 표상을 달리하는 경우가 있는데, 이러한 현상을 “rate remapping”이라고 한다(Leutgeb, Frey, & Behnisch, 2005; Muller, Kubie,

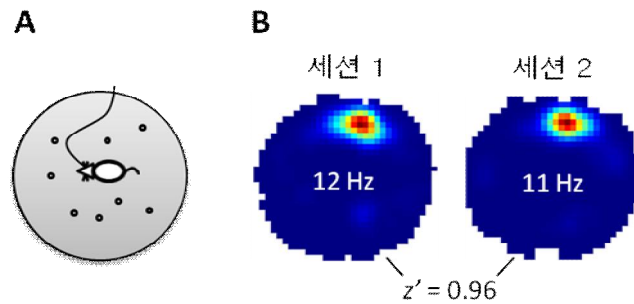


그림 2. 장소세포와 장소영역. 먹이를 찾아 돌아다니는 쥐의 해마 CA1 영역에서 장소세포의 활동을 15분 동안 기록하여(A), 동일한 장소세포가 표상하는 각 세션의 장소지도를 나타낸 것이다(B). 첫 번째 세션에서 15분간 장소세포를 기록하고(세션 1), 90분 후에 다시 같은 장소에서 15분간 장소세포를 추가적으로 기록하였다(세션 2). 각 세션에서 산출된 장소지도 간의 상관도(pixel-by-pixel correlation)를 계산하였을 때 높은 상관을 보였다(Fisher $z' = 0.96$). 장소영역 내의 숫자는 이 장소세포의 최대발화율로서 두 세션 간 최대 발화율이 안정적으로 유지되었음을 보여준다. 장소영역 내의 파란색에서 빨간색으로 갈수록 발화율이 증가하는 것을 나타낸다.

& Ranck, 1987). 장소세포에 한번 표상이 이루어지고 나면, 같은 환경 내에서는 장소에 대한 표상이 안정적으로 유지된다(Muller et al., 1987; Thompson & Best, 1990). 이렇게 장소에 특이적으로 반응하는 장소세포들이 해마 내에 분포하고 있기 때문에, 해마가 공간 및 맥락 정보 처리에 중요한 역할을 한다는 것을 이해할 수 있다. 장소세포가 장소에 대한 표상을 확립하여 유지하는 과정 또한 가소성의 기제가 필요한 것으로 여겨지고 있다. LTP가 손상되는 처치들 (유전자 변형이나 약물학적 처치들)이 해마 장소세포가 안정적으로 공간을 표상하는 특성을 손상시킨다는 연구 결과들은 이러한 가설을 지지한다(Cho, Giese, Tanila, Silva, & Eichenbaum, 1998; Kentros et al., 1998; McHugh, Blum, Tsien, Tonegawa, & Wilson, 1996; Rotenberg, Mayford, Hawkins, Kandel, & Muller, 1996; Wilson & McNaughton, 1993).

장소를 인식하고, 기억하고, 유지하는 일련의 과정동안 장소세포의 적절한 활동이 필요함을 생각할 때, 장소세포의 정상적인 활동패턴과 스트레스에 의한 병리적인 활동패턴을 연구하는 것은 스트레스와 장소기억의 관계를 이해하는 데 매우 중요하다. 최근, Kim 등 (2007)은 불빛과 잡음으로 쥐에게 통제 불가능한 스트레스를 가했을 때, 해마를 필요로 하는 학습인 Morris 수중미로(water maze) 과제에서 수행수준이 낮아진 것을 보여 주었으며, 학습의 신경생리학적 기체인 LTP가 손상됨을 보여주었다. 특히 이 연구에서는, 이러한 행동 및 가소성이 손상되는 현상과 함께, 해마 내에서 장소에 대한 내적표상을 담당하고 있는 장소세포가 스트레스 처치 후 불안정한 활동

패턴을 보이는 것이 최초로 증명되었다(Kim et al., 2007). 그러나 스트레스가 어떤 요인을 매개로 하여 장소세포의 발화패턴을 변화시키는 지에 대해서는 현재까지 거의 알려진 바가 없다.

스트레스의 뇌신경 메커니즘

위에서 언급하였듯이, Kim과 Diamond(2002)는 스트레스로 인한 인지 기능 저하를 일으키는 요인을 흥분성(excitability), 혐오감(aversiveness), 그리고 통제력(controllability)의 세 가지로 지적인 모델을 제시하고 있다. 이 모델은 견고하게 축적되어 있는 스트레스 관련 선행연구들을 바탕으로 하여, 이러한 세 가지 심리학적 구성개념에 기저하는 각각의 신경생물학적 요소도 함께 포함시키고 있다(그림 3): 1) 흥분성에는 스트레스 호르몬인 glucocorticoids 계열이, 2) 혐오감에는 뇌 변연계 구조인 편도체가, 3) 그리고 통제력에는 피질 구조 중 내측 전전두엽피질 (medial prefrontal cortex: mPFC)이 각각의 역할을 하는 것으로 제안되었다. 이 세 신경생물학적 구조의 역할이 균형을 이룰 때는 외부 자극에 대하여 적절하게 반응을 하고 항상성을 유지할 수 있으나, 유기체가 과도한 스트레스에 의해 영향을 받을 때에는 세 구조의 균형이 무너지고, 정상적인 신체적·정신적 기능을 유지할 수 없게 된다. 해마는 이러한 가설적인 뇌내 기질들의 직·간접적인 입력을 받기 때문에, 스트레스로 인한 세 구조의 균형의 붕괴가 해마 네트워크에 스트레스 효과를 일으킬 것으로 예상된다. 이 스트레스 모델은 스트레스의 심리학적 구성개

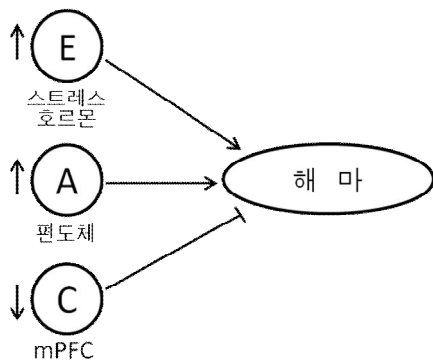


그림 3. 스트레스 시스템 모델. 유기체가 스트레스를 받으면, 이 스트레스에 의해 해마 기능이 손상된다. 이러한 스트레스 과정에 기저하는 심리학적 3요인의 영향, 즉 흥분성(excitability, E)의 상승(↑), 혐오감(aversiveness, A)의 지각(↑), 스트레스에 대한 통제력(controllability, C)의 감소(↓)를 보여주는 모델이다. 흥분성은 glucocorticoids를 비롯한 스트레스 호르몬의 증가로부터 그리고 혐오감은 편도체의 활성화에서 비롯되며, 통제력은 mPFC의 억제적 작용이 관여한다. 따라서, 스트레스 호르몬의 상승, 편도체 활성화의 증가 및 mPFC 작용의 감소가 스트레스 반응을 매개할 것이다. Kim & Haller (2007)에서 수정되었음. (→: 흥분적 작용; ↓: 억제적 작용)

념을 강조하기 위해 특정 뇌영역들과 호르몬, 그리고 그들 간의 상호작용에 기반하고 있으므로, 그 밖의 스트레스에 영향을 줄 수 있는 다른 뇌구조물들(예를 들어, 뇌섬엽피질, 선조체, 시상 등)과 신경화학물질들(예를 들어, 모노아민, 엔돌핀 등)에 대한 고찰은 선행연구와 개관논문들을 참조할 수 있겠다(de Kloet et al., 2005; Finlay & Zigmond, 1997; Joels & Baram, 2009; Lee et al., 2012; Pani, Porcella, & Gessa, 2000; Phan et al., 2004).

스트레스 호르몬(Glucocorticoids) CORT는 설치류의 부신피질에서 합성되는 대표적

인 glucocorticoids로서, 스트레스를 받으면 hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis를 통하여 그 합성과 분비가 증대된다. 해마에는 glucocorticoids 수용체의 하위유형인 mineralocorticoid receptor (MR)와 glucocorticoid receptor (GR)가 풍부하게 자리하고 있다(Reul & de Kloet, 1985). 이 두 수용체 모두 CORT에 반응하여 스트레스 반응을 매개한다. 시간적으로 보면, 스트레스를 받은 직후 CORT 수준이 증가함에 따라 CORT에 친화력이 높은 MR이 먼저 반응하여 작용하고, 이후 친화력이 낮은 GR에도 결합할 수 있을 만큼 CORT 수준이 높아지면 GR이 스트레스 반응을 주로 매개하게 된다(McEwen & Sapolsky, 1995). CORT의 혈내 농도에 따라서도 CORT의 효과가 다르게 나타난다. 부신을 제거하여 CORT의 분비가 차단되거나 CORT를 주입하여 CORT 수준이 매우 높아질 때 해마 LTP가 손상되는 것으로 알려져 있다(Diamond, Bennett, Fleshner, & Rose, 1992). 이와 더불어, MR과 GR을 각각 선택적으로 활성화시켰을 때, MR의 활성화는 LTP를 상승시키고, GR의 활성화는 LTP를 손상시킨다는 보고도 있다(Pavlidis, Watanabe, Magarinos, & McEwen, 1995). 이러한 결과들로 보아, 기저 수준의 CORT는 친화력이 높은 MR에 작용하여 LTP를 상승시킬 것이고, 스트레스 상황에서는 증폭된 CORT 수준이 GR을 매개로 하여 LTP를 억제시킬 것으로 여겨진다. LTP 실험과 대응되게, MR이 아닌 GR을 활성화시킬 때에만 공간 기억 손상이 나타남을 보여주는 연구결과가 있다(Conrad, Lupien, & McEwen, 1999; Oitzl, Reichardt, Joels, & de Kloet, 2001). 이러한 연구결과들은 스트

레스의 종류와 그 기간(예를 들어, 경미한 혹은 강한 스트레스, 약물 혹은 심리사회적 스트레스, 급성 혹은 만성 스트레스 등)에 따라 스트레스 반응이 다르게 나타나게 되는 과정에 MR과 GR이 특징적으로 개입할 것이라는 가설(McEwen & Sapolsky, 1995)을 지지한다. 그 밖에도, CORT를 처치하여 스트레스를 모사한 실험들이 많이 시행되었다. 이러한 연구들에서는 CORT를 처치하면, 해마 뉴런의 구조가 변화하며, CA1 LTP가 감소하고, 해마 뉴런의 활성화가 감소하며, 해마 의존적인 학습과 기억에 손상이 오는 것을 관찰하였다(Arbel, Kadar, Silbermann, & Levy, 1994; de Quervain et al., 1998; Diamond et al., 1992; Joels & de Kloet, 1990).

위에 열거한 실험 결과들은 CORT가 스트레스 반응을 매개하는 중요한 물질로서 주목을 받고 있다는 것을 알게 해 준다. 그러나 다른 한편에서는 이러한 연구 결과들과 불일치하는 결과들도 보고되어, 스트레스 처리 과정에서 CORT의 역할에 대한 의견이 분분한 가운데 있다. 예를 들어, 부신을 제거한 쥐에서도 여전히 스트레스에 의한 LTP 손상이 발견되었으며(Shors, Levine, & Thompson, 1990), 합성된 glucocorticoids를 주입하여 체내에서 분비되는 glucocorticoids가 GR에 결합하지 못하도록 처치한 쥐에서도(즉, 스트레스 반응을 매개하는 것으로 믿어지는 GR을 불활성화 시켰을 때에도) 스트레스에 의해 LTP 손상이 야기되었다(Foy, Stanton, Levine, & Thompson, 1990). 또한, 편도체를 손상한 쥐에게 스트레스를 가했을 때, CORT 수준은 편도체 손상과 상관없이 여전히 높아 있었지만, LTP는 손상되지 않았다

(Kim, Lee, Han, & Packard, 2001). 특히, 통제 가능한 스트레스(전기쇼크를 멈출 수 있는 통제력)를 처치 받은 쥐들과 이와 대응되는 “명예(yoked)” 처치 집단(전기쇼크를 멈출 수 없는)은 유사한 수준의 CORT양이 분비되었지만, 통제력이 없었던 쥐들에서만 LTP 감소가 일어났음이 보고되었다(Shors, Seib, Levine, & Thompson, 1989). 또한, 쥐에게 CORT를 인위적으로 투여하거나, 성적으로 활성화되어 있는 암컷 쥐에 노출시켜서 스트레스를 받을 때와 유사한 수준의 CORT를 유발시켰을 때 공간 기억 손상이 일어나지 않았음을 보고한 연구도 있다(Woodson, Macintosh, Fleshner, & Diamond, 2003). 이와 같은 결과들은 스트레스가 쥐의 CORT 수준을 높이는 것이 사실이나, CORT 양의 증가만으로는 스트레스의 효과를 설명하기에는 충분하지 않다는 것을 보여준다.

편도체 편도체는 해부학적으로 해마와 직접적으로 또는 간접적으로 연결되어 있는 변연계 구조로서, 스트레스와 관련된 반응을 표출하고 공포의 학습과 기억, 소거 등에 핵심적인 역할을 한다. 편도체가 손상된 사람 피험자는 얼굴표정에서 공포를 인지하지 못하고(Adolphs, Tranel, Damasio, & Damasio, 1994), 원숭이의 편도체에서는 감정에 반응하는 세포들이 발견되었으며(Nishijo, Ono, & Nishino, 1988), 쥐가 공포학습을 하고 공포기억을 유지하는데 편도체가 필요하다는 연구 결과들이 많이 있다(Davis, 1992; LeDoux, 2000). 쥐의 편도체를 전기적으로 자극하면, 행동적으로는 움직임을 멈추고(Applegate, Kapp, Underwood, & McNall, 1983), 동결반응이 나타나고(Johansen et

al., 2010), 운동행동이 감소하며(Ehlers & Koob, 1985), 생리적으로는 심혈관계 반응이 증가되고(Gelsema, McKittrick, & Calaresu, 1987) CORT 수준이 증가된다(Dunn & Whitener, 1986). 이렇게 스트레스 반응을 매개하는 편도체는 기능적으로 해마의 LTP를 조절하는 역할을 한다. 편도체를 전기적으로 자극하면, 해마 치상핵과 CA1 영역의 LTP가 모두 영향을 받는다(Akirav & Richter-Levin, 1999, 2002; Vouimba & Richter-Levin, 2005). Kim 등(2001)은 편도체를 전기적으로 손상시켰을 때 스트레스가 해마 기능에 미치는 영향을 관찰한 실험을 실시하였다. 이 연구에서 정상 동물들은 1시간 동안 감금 및 전기충격 스트레스를 받은 후 해마 CA1 LTP와 모리스 수중 미로 수행에서 손상을 보였으며, 이는 선행 연구들과 일관되는 결과였다. 그러나, 편도체를 손상시킨 동물은 같은 스트레스를 겪은 후에도 CA1 LTP와 공간기억 검사에서 손상을 보이지 않았고, 오히려 통제동물보다 기억능력이 향상된 것으로 나타났다(Kim et al., 2001). 이후, 편도체에 GABA_A receptor agonist(muscimol)를 투여하여 편도체의 활동을 억제시킨 쥐 실험에서도 유사한 결과가 나타나서, 스트레스가 해마기능을 손상시키는 경로에 편도체가 매우 중요한 역할을 하고 있다는 가설이 지지를 얻었다(Kim, Koo, Lee, & Han, 2005). 이러한 연구 결과들은 동물이 스트레스를 받는 동안 편도체가 활성화되고, 편도체의 활동은 해마로 전달되어 해마 내 시냅스가 소성과 해마관련 기억에 영향을 미칠 것임을 시사한다.

그렇다면, 스트레스 상황에서 편도체의 활성화는 어떤 경로를 통해 공간기억에 영향을

미치게 되는 것일까? Moita 등(2003)은 공포조건화를 이용하여, 동물이 혐오적인 사건을 경험한 장소에서 해마 장소세포의 코딩 패턴이 변화함을 보여주는 연구 결과를 보고하였다. 즉, 쥐들이 공포조건화가 일어났던 장소에 다시 들어가면, 장소세포가 이전에 표상했던 장소지도(place map)가 옮겨지거나, 없어지거나, 새로 생성되는 등 다양한 변화가 일어남을 보여주었다(Moita, Rosis, Zhou, LeDoux, & Blair, 2004). 공포조건화에는 편도체가 중요하게 개입하므로, 공포조건화로 인한 편도체의 활성화가 해마 내 장소세포의 발화패턴을 변화시켰을 가능성이 있다. 최근 본 연구팀은 GABA_A receptor antagonist(bicuculline)를 이용하여 편도체의 기저측핵을 활성화시켰을 때 해마 장소세포의 공간적 표상에 어떠한 영향을 미치는지 관찰한 바가 있다(그림 4A). 쥐의 해마 CA1에 위치한 장소세포를 15분 세션(세션 1) 동안 측정된 뒤, 약 80분 후에 bicuculline (100 pmol, 0.2 μ L per side)을 기저측핵에 투여하고 곧바로 첫번째 세션과 동일한 15분간의 세션을 추가로 시행하였다(세션 2). 그 결과, 인공뇌척수액을 처치한 통제조건에서는 두 세션 간 장소지도들 사이의 상관도가 높았으나, bicuculline을 투여한 조건에서는 장소세포가 표상하는 장소지도가 안정적이지 않은 것으로 나타났다(그림 4B, C, D). 또한, bicuculline은 장소세포의 발화율의 변화량 $[(R2-R1)/(R2+R1)]$ 의 절대값; R1, R2는 각각 세션 1과 2의 최대발화율을 가리킴을 상당히 증가시켰는데(그림 4B, E), 이는 장소세포가 발화율을 변화시켜 장소를 다르게 표상하는 현상, rate remapping이 일어났음을 보여주는 결과이다. 즉, 편도체의 기

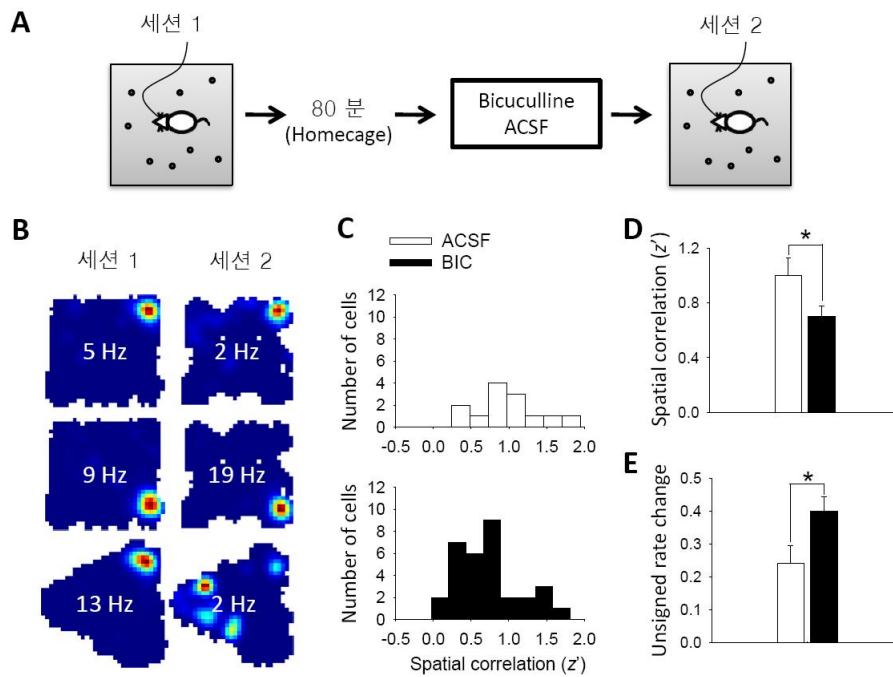


그림 4. 편도체 활성화가 해마 장소세포에 미치는 영향. A. 실험 절차가 제시되어 있다. 쥐가 플랫폼에서 먹이를 찾아 돌아다니는 동안 쥐의 해마 CA1 영역에서 장소세포를 15분 동안 레코딩 하였다(세션 1). 레코딩이 끝난 후 80 분간 쥐를 홈케이지에 다시 넣어 두었다가 두 번째 레코딩 전에 꺼내어 bicuculline(BIC)이나 인공뇌척수액(ACSF)을 편도체 기저측핵 영역에 주입하였다. 약물 투여가 끝나면, 곧바로 첫번째 세션과 똑같은 레코딩 세션(세션 2)을 시행하였다. B. Bicuculline을 투여 받은 쥐의 해마에서 기록한 장소세포에 의해 표상된 장소영역의 예를 제시하였다. 장소영역 내의 숫자는 이 장소세포의 최대 발화율을 나타낸다. Bicuculline은 장소세포의 장소영역 내 최대 발화율을 변화시켰으며(B), 두 세션에서 표상한 장소영역 간의 상관도를 낮추었다(B. 아래). C. ACSF와 bicuculline을 투여 받은 쥐들에게서 기록된 개별 장소세포의 세션 간 공간상관도(pixel-by-pixel correlation)의 분포를 보여준다. 집단 간 상관도 비교를 위해 상관계수를 Fisher z' 값으로 변환하여 분석하였다. 더 많은 bicuculline 조건의 장소세포가 ACSF 조건의 장소세포보다 낮은 상관도를 보였다. Bicuculline 조건에서 장소세포의 공간상관도가 낮아지고(D), 발화율의 변화가 증가함(E)을 그래프로 제시하였다. *는 $P < .05$ 를 나타냄.

저측핵이 활성화되면, 쥐가 두 번의 세션 동안 같은 장소를 방문했음에도 불구하고, 이전에 경험했던 그 장소가 달라진 것처럼 지각했다고 해석할 수 있겠다. 흥미롭게도, 편도체가 과잉활동을 할 때 나타나는 장소세포의 안정적이지 못한 발화는 행동적 스트레스에 의해 변화된 장소세포의 발화 패턴과 유사하다(Kim

et al., 2007). 이러한 결과들로 볼 때, 스트레스는 편도체를 활성화시키고, 상승된 편도체의 반응은 해마 장소세포의 공간 정보처리를 불안정하게 만들어 결국 공간 학습의 손상이 일어나게 될 것으로 가정할 수 있다. 따라서, 스트레스에 의한 해마 기능, 특히 공간 정보를 처리하는 기능의 손상에 편도체의 매개활동이

중요하다는 것을 다시 한 번 확인할 수 있다.

mPFC 최근 mPFC에 관한 많은 증거들은 mPFC가 스트레스와 공포 반응을 통제하는 역할을 담당한다는 것을 보여주고 있다. 현대 공포기억 회로에 관한 가설들은 스트레스와 공포상황에서 mPFC의 하위 영역들이 각기 특이적으로 기능한다는 것을 제안한다. mPFC는 해부학적으로 전대상피질, 변연전영역(prelimbic cortex: PL), 변연하영역(infralimbic cortex: IL)의 상, 중, 하 구조로 나누어진다. 이 중 PL은 공포반응을 표출하는 데 활성화되는 영역으로 알려져 있다. 이 영역을 손상시키면, 조건화된 공포기억이 손상되며(Corcoran & Quirk, 2007; Sierra-Mercado, Corcoran, Lebron-Milad, & Quirk, 2006), 이곳을 자극하면 조건화된 공포를 소거시키는 데 지연이 생긴다(Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006). 동물이 공포조건화된 자극에 노출된 상태에서 PL의 신경활동을 레코딩 하면 흔히 공포반응으로 여겨지는 동결반응(freezing)을 보이는 동안 지속적인(sustained) 발화 패턴이 관찰된다(Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez, & Quirk, 2009). 이에 반해, IL은 공포의 소거 과정에 중요한 역할을 함이 제안되었다. 이 영역은 특히, 조건화된 공포반응의 소거 이후, 소거된 공포기억을 인출할 때 활성화되는 것으로 보고되었고(Milad & Quirk, 2002), 이 영역을 손상시키거나 불활성화 시킬 경우, 소거된 공포기억의 응고화(consolidation)에 부적 영향을 끼치는 것으로 나타났다(Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez, Santini, & Quirk, 2007; Sierra-Mercado et al., 2006; Sierra-Mercado, Padilla-Coreano, & Quirk, 2011). 반대로 IL을 소거학습 동안에 전

기적으로 활성화시키면 소거학습이 촉진된다는 결과도 보고되었다(Vidal-Gonzalez et al., 2006). IL이 포함된 공포관련 뇌신경회로도 자세히 밝혀져 있다. 즉, IL은 공포기억 처리 과정에 가장 큰 역할을 하는 편도체 내 억제성 뉴런들이 모여있는 intercalated 세포들(ITC)로 흥분성 시냅스를 보내고(Vertes, 2004), 활성화된 ITC 세포들이 편도체의 출력부인 편도체 중심핵으로 억제신호를 보내게 된다(Royer, Martina, & Pare, 1999). IL-ITC 시냅스에는 NMDA receptor 의존적인 가소성이 일어나고(Royer & Pare, 2002), 이 가소성과 함께 나타나는 일련의 억제적 작용이 조건화된 공포기억의 소거 과정에 핵심적으로 참여함이 제안되고 있는 것이다. 전대상피질 또한 스트레스와 공포반응의 중심인 기저측핵과 상호 연결되어 있으며, 이 곳을 손상시키거나 불활성화 시키면 공포조건화가 손상되고, 이곳을 활성화시키면 조건화가 촉진된다는 연구결과들이 있다(Bissiere et al., 2008).

mPFC는 편도체와 직접적인 해부학적 연결을 가지고 있으며, 또한 해마와도 직·간접적으로 연결되어 있다(Conde, Maire-Lepoivre, Audinat, & Crepel, 1995; Jay & Witter, 1991; Likhtik, Pelletier, Paz, & Pare, 2005; Vertes, Hoover, Szigeti-Buck, & Leranath, 2007). 따라서 mPFC가 편도체의 활동을 통제함으로써, 혹은 직접적인 해마 활동의 조절을 통하여서, 해마 기능에 영향을 미칠 수 있을 것이다. mPFC가 상위수준의 활동인 인지적 통제, 즉 정서반응의 억제 및 조절작용을 하는 것을 생각할 때(Maier, Amat, Baratta, Paul, & Watkins, 2006; Wellman et al., 2007), 스트레스 시스템 모델에

서 제안된 “통제력”의 역할을 mPFC가 담당할 것이라는 가설에 이를 수 있게 된다. 이러한 가설과 일치하게, mPFC가 스트레스 과정에서 억제적 역할을 담당함을 보여주는 연구결과들이 있다. 예를 들어, mPFC는 스트레스에 의해 증가되는 등쪽솔기핵(dorsal raphe nucleus)의 활동을 억제하는데, 이러한 억제작용은 통제 가능한 스트레스 상황에서만 나타나고 통제 불가능한 스트레스 상황에서는 나타나지 않았다 (Amat et al., 2005). 또 다른 실험에서는 쥐에게 다양한 정도의 스트레스를 가했을 때 강하거나 과도한 스트레스를 받은 쥐는 해마 LTP와 공간기억이 손상되었지만, 경미한 스트레스를 받은 쥐의 LTP와 공간기억과제 수행 정도는 스트레스를 받지 않은 쥐와 차이가 없는 것으로 나타났다. 그런데, mPFC가 손상되면, 경미한 스트레스를 받은 쥐들도 해마 LTP와 공간기억 수준이 낮아졌다(Kim & Haller, 2007). 이러한 결과들은 mPFC가 스트레스 과정 동안 스트레스의 영향을 억제하여 스트레스에 대한 “통제적” 역할을 하고 있다는 가설을 뒷받침한다.

시스템 간의 협동적 작용

이와 같이, 스트레스 시스템 모델은 스트레스 사건이 일어날 때 흥분성/각성 수준이 (excitability/arousal, “E”) 상승하여야 하며, 스트레스가 혐오적으로(aversiveness, “A”) 지각되어야 하며, 통제력(controllability, “C”)의 결핍(“C”)이 있어야 함을 포함하고 있다. 그림 5는 이러한 세 가지 요인과 그에 상응하는 뇌신경기질들이 해마 기능에 미치는 영향을 가설적

로 보여준다. 방대한 연구들이 보고하듯이, 스트레스는 HPA axis를 활성화시켜 glucocorticoids와 같은 스트레스 호르몬을 방출시킨다. (de Quervain et al., 1998; Kim & Yoon, 1998; McEwen & Sapolsky, 1995) 방출된 glucocorticoids는 해마, 편도체, 그리고 여러 피질 영역 등에 분포된 MR 혹은 GR에 결합하게 될 것이다. (Herman, Ostrander, Mueller, & Figueiredo, 2005; McEwen & Sapolsky, 1995; Reul & de Kloet, 1985). 이러한 회로를 통하여서, glucocorticoids는 해마 뉴런의 활성화에 직접적으로 영향을 미칠 것이다. 그러나 위에서 살펴보았듯이, glucocorticoids에 의한 해마 활성화는 해마 LTP나 해마의 장소 표상, 나아가 장소 학습 및 기억을 손상시키는 데는 충분치 않을 것이다. 한편, 편도체는 glucocorticoids의 영향을 받을 뿐 아니라, 외부에서 주어지는 스트레스와 관련된 자극들에 의해서도 반응이 증가한다 (Lanuza, Moncho-Bogani, & Ledoux, 2008; Quirk, Repa, & LeDoux, 1995). 과활성화된 편도체는 해마 장소세포의 발화율을 낮추고, 해마 시냅스 가소성을 방해함으로써 장소 표상을 억제하게 될 것이다. 또한, 스트레스에 의해 활성화된 편도체는 편도체 출력부인 중심핵을 통하여 HPA axis를 다시 활성화시키게 된다 (Beaulieu, Di Paolo, Cote, & Barden, 1987; Marcilhac & Siaud, 1996). 그 결과, glucocorticoids의 분비가 증폭되며, 과도하게 분비된 glucocorticoids와 편도체의 활성이 함께 작용하여, 해마 뉴런의 공간적 코딩을 저하시키게 될 것이다. 스트레스를 통제할 수 있는 상황에서는 mPFC의 IL의 활성화가 상승하여서, 편도체 내 ITC 회로가 활성화되고, 그 하위 구

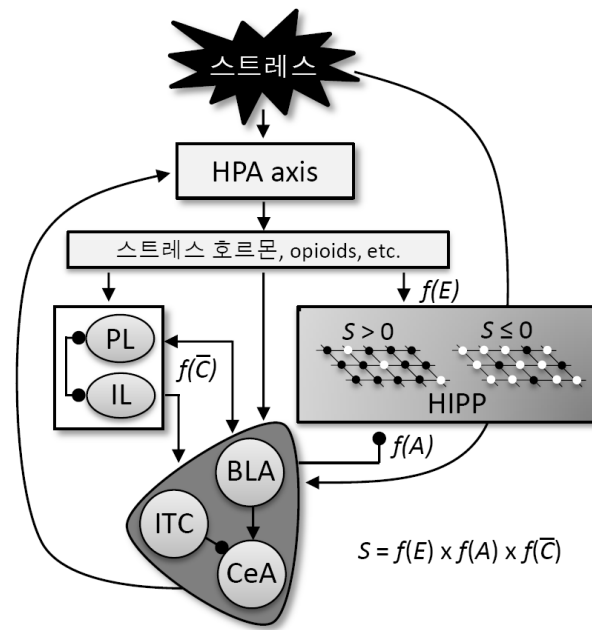


그림 5. 스트레스가 해마 기능에 미치는 영향의 뇌신경 회로-시스템 간 협동적 작용. 스트레스는 HPA axis를 활성화시켜 glucocorticoid와 같은 스트레스 호르몬을 방출하게 한다. 방출된 스트레스 호르몬은 해마에 직접 영향을 미치기도 하며($f(E)$), 스트레스 과정에 참여하는 여러 뇌구조물들, 예를 들어 편도체나 대뇌피질에서 특정 역할을 하기도 한다. 한편, 편도체는 스트레스 자극에 즉각적으로 반응하는 특징을 가지고 있고, 이러한 편도체의 활성화는 해마에 직접적($f(A)$), 혹은 간접적(편도체 출력을 통한 HPA axis 재활성화) 영향을 미친다. 또한, 통제 불가능한 스트레스는 mPFC에서 편도체로 입력하는 억제적 작용을 방해함으로써($f(\bar{C})$), 해마 내 네트워크의 손상을 가져올 수 있다. 해마기능에 영향을 미치는 스트레스의 수준(S)은 $f(E) \times f(A) \times f(\bar{C})$ 세 함수의 곱으로 나타낼 수 있겠다. $S \leq 0$ 일 경우, 해마 내 시냅스 가소성이 정상적으로 이루어지는 세포(흰색 점)의 수가 많아 정상적인 해마 기능이 가능할 것이나, $S > 0$ 일 경우에는 시냅스 가소성이 손상된 세포(검정색 점)가 많아 해마관련 학습과 기억의 저하를 가져올 것이다. \rightarrow 는 흥분성 시냅스를, \bullet 는 억제성 시냅스를 나타낸다. PL: 변연전 영역, IL: 변연하 영역, BLA: 편도체 기저측핵, CeA: 편도체 중심핵, ITC: 편도체 intercalated 세포, HIPP: 해마.

조인 중심핵은 결과적으로 억제되어, 스트레스 효과가 감소될 것이다. 그러나 스트레스를 통제할 수 없는 상황에서는, 편도체의 기저측핵으로부터 올라오는 입력이 mPFC의 PL을 지속적으로 자극할 것이다. mPFC 내의 PL과 IL는 상호억제적 관계를 가지고 있기 때문에 (Sotres-Bayon & Quirk, 2010), 이러한 PL의 지속적인 활동은 IL을 억제시키고, 스트레스 통제력

을 저하시킬 것이다. 또한, 활성화된 PL은 다시 편도체의 기저측핵을 자극함으로써 편도체의 활성화를 지속시키게 될 것이고, 결국 해마 내 시냅스가소성과 공간기억을 표상하는 과정에 손상을 입히게 될 것이다. 또한, 스트레스로 인한 편도체 활성화 때문에 전전두피질의 기능이 저하되면서(Garcia, Vouimba, Baudry, & Thompson, 1999) 아마도 해마와 피질을 연

결하는 해마-피질 네트워크Churchwell, Morris, Musso, & Kesner, 2010; Poucet et al., 2004)를 손상시키는 결과가 산출될 것이다.

이제까지 제시한 스트레스 시스템 모델에 따라, 해마기능에 영향을 미치는 스트레스의 수준(S)을 $f(E) \times f(A) \times f(\bar{C})$ 세 함수의 곱으로 나타낼 수 있겠다($f(E)$, 흥분성의 함수; $f(A)$, 혐오감의 함수; $f(\bar{C})$, 통제력 부재의 함수). 각 함수의 값이 0이하가 되는 경우, 즉 스트레스 호르몬과 같은 신경조절물질들이 방출되지 않아 흥분성 값이 없거나, 편도체가 손상/불활성화 되어 혐오감을 처리하지 못하거나, 피질 영역이 파괴되어 통제력을 상실하는 경우, S 값이 0 이하로 산출되어, 스트레스 자극은 해마 네트워크를 손상시키지 못할 것이다. 이러한 스트레스 시스템 모델을 통하여서, 스트레스 반응에 기저하고 있는 다양한 신경반응을 이해할 수 있는 실험적 절차와 설계를 구성할 수 있으며, 스트레스로 인한 해마관련 기능들, 선언적 기억 및 공간기억의 손상을 설명할 수 있는 보다 체계적인 연구가 이루어질 수 있게 될 것이다. 이러한 스트레스 연구는 여러 가지 스트레스 관련 정신질환들의 원인을 규명하는 것뿐만 아니라, 나아가 정상적인 기억 메커니즘을 밝히는 데도 큰 역할을 하게 될 것이다.

참고문헌

김은주, 김운령, 이연경, 박은혜, 박순권, 최준식, 김현택 (2006). 만성스트레스 우울증 동물 모델에서 경두개자기자극이 해마 시냅스 가소성에 미치는 영향. 한국심리학회지 인지 및 생물 18(4),339-353.

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.

Akirav, I., & Richter-Levin, G. (1999). Biphasic modulation of hippocampal plasticity by behavioral stress and basolateral amygdala stimulation in the rat. *The Journal of Neuroscience*, 19(23), 10530-10535.

Akirav, I., & Richter-Levin, G. (2002). Mechanisms of amygdala modulation of hippocampal plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 22(22), 9912-9921.

Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., Bland, S. T., Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2005). Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus. *Nature Neuroscience*, 8(3), 365-371.

Applegate, C. D., Kapp, B. S., Underwood, M. D., & McNall, C. L. (1983). Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N. stimulation in awake rabbits. *Physiology & Behavior*, 31(3), 353-360.

Arbel, I., Kadar, T., Silbermann, M., & Levy, A. (1994). The effects of long-term corticosterone administration on hippocampal morphology and cognitive performance of middle-aged rats. *Brain Research*, 657(1-2), 227-235.

Beaulieu, S., Di Paolo, T., Cote, J., & Barden, N. (1987). Participation of the central amygdaloid nucleus in the response of adrenocorticotropin

- secretion to immobilization stress: opposing roles of the noradrenergic and dopaminergic systems. *Neuroendocrinology*, 45(1), 37-46.
- Bissiere, S., Plachta, N., Hoyer, D., McAllister, K. H., Olpe, H. R., Grace, A. A., et al. (2008). The rostral anterior cingulate cortex modulates the efficiency of amygdala-dependent fear learning. *Biological Psychiatry*, 63(9), 821-831.
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Bliss, T. V., & Gardner-Medwin, A. R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of Physiology*, 232(2), 357-374.
- 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. *The Journal of Physiology*, 232(2), 331-356.
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G. J. (2009). Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure. *The Journal of Neuroscience*, 29(26), 8474-8482.
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., Santini, E., & Quirk, G. J. (2007). Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron*, 53(6), 871-880.
- Burwell, R. D., & Amaral, D. G. (1998). Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 398(2), 179-205.
- Cho, Y. H., Giese, K. P., Tanila, H., Silva, A. J., & Eichenbaum, H. (1998). Abnormal hippocampal spatial representations in alphaCaMKII286A and CREBalphaDelta-mice. *Science*, 279(5352), 867-869.
- Churchwell, J. C., Morris, A. M., Musso, N. D., & Kesner, R. P. (2010). Prefrontal and hippocampal contributions to encoding and retrieval of spatial memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93(3), 415-421.
- Conde, F., Maire-Lepoivre, E., Audinat, E., & Crepel, F. (1995). Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. II. Cortical and subcortical afferents. *The Journal of Comparative Neurology*, 352(4), 567-593.
- Conrad, C. D., Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1999). Support for a bimodal role for type II adrenal steroid receptors in spatial memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72(1), 39-46.
- Corcoran, K. A., & Quirk, G. J. (2007). Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *The Journal of Neuroscience*, 27(4), 840-844.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Review of Neuroscience*, 15, 353-375.
- de Kloet, E. R., Joels, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to

- disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475.
- de Kloet, E. R., Oitzl, M. S., & Joels, M. (1999). Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in Neurosciences*, 22(10), 422-426.
- de Quervain, D. J., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L. (1998). Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*, 394(6695), 787-790.
- Diamond, D. M., Bennett, M. C., Fleshner, M., & Rose, G. M. (1992). Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus*, 2(4), 421-430.
- Diamond, D. M., Park, C. R., Heman, K. L., & Rose, G. M. (1999). Exposing rats to a predator impairs spatial working memory in the radial arm water maze. *Hippocampus*, 9(5), 542-552.
- Diamond, D. M., & Rose, G. M. (1994). Stress impairs LTP and hippocampal-dependent memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 746, 411-414.
- Diamond, S. F., Toombs, S. K., & Frank, A. W. (1996). Case story: lifelong effects of chronic atopic eczema. *May Rounds Health Faith Ethics*, 2(2), 1-4.
- Dunn, J. D., & Whitener, J. (1986). Plasma corticosterone responses to electrical stimulation of the amygdaloid complex: cytoarchitectural specificity. *Neuroendocrinology*, 42(3), 211-217.
- Ehlers, C. L., & Koob, G. F. (1985). Locomotor behavior following kindling in three different brain sites. *Brain Research*, 326(1), 71-79.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(1), 41-50.
- Finlay, J. M., & Zigmond, M. J. (1997). The effects of stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. *Neurochemical Research*, 22(11), 1387-1394.
- Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., & Thompson, R. F. (1987). Behavioral stress impairs long-term potentiation in rodent hippocampus. *Behavioral and Neural Biology*, 48(1), 138-149.
- Foy, M. R., Stanton, M. E., Levine, S., & Thompson, R. F. (1990). Manipulation of pituitary-adrenal activity affects neural plasticity in rodent hippocampus. *Psychological Science*, 3, 201-204.
- Garcia, R., Vouimba, R. M., Baudry, M., & Thompson, R. F. (1999). The amygdala modulates prefrontal cortex activity relative to conditioned fear. *Nature*, 402(6759), 294-296.
- Gelsema, A. J., McKittrick, D. J., & Calaresu, F. R. (1987). Cardiovascular responses to chemical and electrical stimulation of amygdala in rats. *American Journal of Physiology*, 253(5 Pt 2), R712-718.
- Gould, E., Beylin, A., Tanapat, P., Reeves, A., & Shors, T. J. (1999). Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nat Neurosci*, 2(3), 260-265.
- Gould, E., & Gross, C. G. (2002). Neurogenesis in

- adult mammals: some progress and problems. *The Journal of Neuroscience*, 22(3), 619-623.
- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A., & Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*, 17(7), 2492-2498.
- Heinrichs, S. C., Stenzel-Poore, M. P., Gold, L. H., Battenberg, E., Bloom, F. E., Koob, G. F., et al. (1996). Learning impairment in transgenic mice with central overexpression of corticotropin-releasing factor. *Neuroscience*, 74(2), 303-311.
- Herman, J. P., Ostrander, M. M., Mueller, N. K., & Figueiredo, H. (2005). Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(8), 1201-1213.
- Jay, T. M., & Witter, M. P. (1991). Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of Comparative Neurology*, 313(4), 574-586.
- Joels, M., & Baram, T. Z. (2009). The neuro-symphony of stress. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(6), 459-466.
- Joels, M., & de Kloet, E. R. (1990). Mineralocorticoid receptor-mediated changes in membrane properties of rat CA1 pyramidal neurons in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(12), 4495-4498.
- Johansen, J. P., Hamanaka, H., Monfils, M. H., Behnia, R., Deisseroth, K., Blair, H. T., et al. (2010). Optical activation of lateral amygdala pyramidal cells instructs associative fear learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(28), 12692-12697.
- Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., Shapiro, M., & Muller, R. V. (1998). Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science*, 280(5372), 2121-2126.
- Kim, E. J., Kim, W. R., Chi, S. E., Lee, K. H., Park, E. H., Chae, J. H., et al. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neuroscience Letters*, 405(1-2), 79-83.
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 453-462.
- Kim, J. J., Foy, M. R., & Thompson, R. F. (1996). Behavioral stress modifies hippocampal plasticity through N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(10), 4750-4753.
- Kim, J. J., & Haller, J. (2007). Glucocorticoid hyper- and hypofunction: stress effects on

- cognition and aggression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1113, 291-303.
- Kim, J. J., Koo, J. W., Lee, H. J., & Han, J. S. (2005). Amygdalar inactivation blocks stress-induced impairments in hippocampal long-term potentiation and spatial memory. *The Journal of Neuroscience*, 25(6), 1532-1539.
- Kim, J. J., Lee, H. J., Han, J. S., & Packard, M. G. (2001). Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *The Journal of Neuroscience*, 21(14), 5222-5228.
- Kim, J. J., Lee, H. J., Welday, A. C., Song, E., Cho, J., Sharp, P. E., et al. (2007). Stress-induced alterations in hippocampal plasticity, place cells, and spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(46), 18297-18302.
- Kim, J. J., & Yoon, K. S. (1998). Stress: metaplastic effects in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 21(12), 505-509.
- Lanuza, E., Moncho-Bogani, J., & Ledoux, J. E. (2008). Unconditioned stimulus pathways to the amygdala: effects of lesions of the posterior intralaminar thalamus on foot-shock-induced c-Fos expression in the subdivisions of the lateral amygdala. *Neuroscience*, 155(3), 959-968.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
- Lee, S., Ahmed, T., Kim, H., Choi, S., Kim, D. S., Kim, S. J., et al. (2012). Bidirectional modulation of fear extinction by mediodorsal thalamic firing in mice. *Nature Neuroscience*, 15(2), 308-31
- Leutgeb, J. K., Frey, J. U., & Behnisch, T. (2005). Single cell analysis of activity-dependent cyclic AMP-responsive element-binding protein phosphorylation during long-lasting long-term potentiation in area CA1 of mature rat hippocampal-organotypic cultures. *Neuroscience*, 131(3), 601-610.
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, 315(5814), 961-966.
- Likhtik, E., Pelletier, J. G., Paz, R., & Pare, D. (2005). Prefrontal control of the amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 25(32), 7429-7437.
- Maier, S. F., Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E., & Watkins, L. R. (2006). Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. *Dialogues in Clinical NeuroSciences*, 8(4), 397-406.
- Maier, S. F., Ryan, S. M., Barksdale, C. M., & Kalin, N. H. (1986). Stressor controllability and the pituitary-adrenal system. *Behavioral Neuroscience*, 100(5), 669-674.
- Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (1976). Learned helplessness-theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology*, 105, 3-46.
- Marcilhac, A., & Siaud, P. (1996). Regulation of the adrenocorticotrophin response to stress by the central nucleus of the amygdala in rats

- depends upon the nature of the stressor. *Experimental Physiology*, 81(6), 1035-1038.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649-711.
- McEwen, B. S., & Sapolsky, R. M. (1995). Stress and cognitive function. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 205-216.
- McHugh, T. J., Blum, K. I., Tsien, J. Z., Tonegawa, S., & Wilson, M. A. (1996). Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice. *Cell*, 87(7), 1339-1349.
- McKenna, J. T., & Vertes, R. P. (2004). Afferent projections to nucleus reuniens of the thalamus. *The Journal of Comparative Neurology*, 480(2), 115-142.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70-74.
- Moita, M. A., Rosis, S., Zhou, Y., LeDoux, J. E., & Blair, H. T. (2004). Putting fear in its place: remapping of hippocampal place cells during fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 24(31), 7015-7023.
- Morris, R. G., Garrud, P., Rawlins, J. N., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681-683.
- Moser, E. I., Krobot, K. A., Moser, M. B., & Morris, R. G. (1998). Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science*, 281(5385), 2038-2042.
- Muller, R. U., Kubie, J. L., & Ranck, J. B., Jr. (1987). Spatial firing patterns of hippocampal complex-spike cells in a fixed environment. *The Journal of Neuroscience*, 7(7), 1935-1950.
- Newcomer, J. W., Craft, S., Hershey, T., Askins, K., & Bardgett, M. E. (1994). Glucocorticoid-induced impairment in declarative memory performance in adult humans. *The Journal of Neuroscience*, 14(4), 2047-2053.
- Neylan, T. C., Lenoci, M., Rothlind, J., Metzler, T. J., Schuff, N., Du, A. T., et al. (2004). Attention, learning, and memory in posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, 17(1), 41-46.
- Nishijo, H., Ono, T., & Nishino, H. (1988). Single neuron responses in amygdala of alert monkey during complex sensory stimulation with affective significance. *The Journal of Neuroscience*, 8(10), 3570-3583.
- Nottebohm, F. (2002). Why are some neurons replaced in adult brain? *The Journal of Neuroscience*, 22(3), 624-628.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171-175.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. New York: Oxford University Press.
- Oitzl, M. S., Reichardt, H. M., Joels, M., & de Kloet, E. R. (2001). Point mutation in the mouse glucocorticoid receptor preventing DNA

- binding impairs spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(22), 12790-12795.
- Pani, L., Porcella, A., & Gessa, G. L. (2000). The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Molecular Psychiatry*, 5(1), 14-21.
- Pavlidis, C., Watanabe, Y., Magarinos, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Opposing roles of type I and type II adrenal steroid receptors in hippocampal long-term potentiation. *Neuroscience*, 68(2), 387-394.
- Phan, K. L., Wager, T. D., Taylor, S. F., & Liberzon, I. (2004). Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectrums*, 9(4), 258-266.
- Pikkarainen, M., Ronkko, S., Savander, V., Insausti, R., & Pitkanen, A. (1999). Projections from the lateral, basal, and accessory basal nuclei of the amygdala to the hippocampal formation in rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 403(2), 229-260.
- Poucet, B., Lenck-Santini, P. P., Hok, V., Save, E., Banquet, J. P., Gaussier, P., et al. (2004). Spatial navigation and hippocampal place cell firing: the problem of goal encoding. *Annual Review of Neuroscience*, 15(2), 89-107.
- Quirk, G. J., Repa, 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.
- Reul, J. M., & de Kloet, E. R. (1985). Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*, 117(6), 2505-2511.
- Rotenberg, A., Mayford, M., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Muller, R. U. (1996). Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus. *Cell*, 87(7), 1351-1361.
- Royer, S., Martina, M., & Pare, D. (1999). An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 19(23), 10575-10583.
- Royer, S., & Pare, D. (2002). Bidirectional synaptic plasticity in intercalated amygdala neurons and the extinction of conditioned fear responses. *Neuroscience*, 115(2), 455-462.
- Sapolsky, R. M. (1992). *Stress, the aging brain, and the mechanisms of neuron death*. Cambridge: MIT Press.
- Sapolsky, R. M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(22), 12320-12322.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Selye, H. (1973). The evolution of the stress concept. *Am Sci*, 61(6), 692-699.
- Shors, T. J., Levine, S., & Thompson, R. F. (1990). Effect of adrenalectomy and

- demedullation on the stress-induced impairment of long-term potentiation. *Neuroendocrinology*, 51(1), 70-75.
- Shors, T. J., Seib, T. B., Levine, S., & Thompson, R. F. (1989). Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science*, 244(4901), 224-226.
- Sierra-Mercado, D., Jr., Corcoran, K. A., Lebron-Milad, K., & Quirk, G. J. (2006). Inactivation of the ventromedial prefrontal cortex reduces expression of conditioned fear and impairs subsequent recall of extinction. *European Journal of Neuroscience*, 24(6), 1751-1758.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., & Quirk, G. J. (2011). Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 36(2), 529-538.
- Sotres-Bayon, F., & Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 231-235.
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F., & Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253-266.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 13515-13522.
- Thompson, L. T., & Best, P. J. (1990). Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats. *Brain Research*, 509(2), 299-308.
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse*, 51(1), 32-58.
- Vertes, R. P., Hoover, W. B., Szigeti-Buck, K., & Leranth, C. (2007). Nucleus reuniens of the midline thalamus: link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus. *Brain Research Bulletin*, 71(6), 601-609.
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L., & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning & Memory*, 13(6), 728-733.
- Vouimba, R. M., & Richter-Levin, G. (2005). Physiological dissociation in hippocampal subregions in response to amygdala stimulation. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1815-1821.
- Watanabe, Y., Gould, E., & McEwen, B. S. (1992). Stress induces atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Brain Research*, 588(2), 341-345.
- Wellman, C. L., Izquierdo, A., Garrett, J. E., Martin, K. P., Carroll, J., Millstein, R., et al. (2007). Impaired stress-coping and fear extinction and abnormal corticolimbic

- morphology in serotonin transporter knock-out mice. *The Journal of Neuroscience*, 27(3), 684-691.
- Wignall, E. L., Dickson, J. M., Vaughan, P., Farrow, T. F., Wilkinson, I. D., Hunter, M. D., et al. (2004). Smaller hippocampal volume in patients with recent-onset posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 56(11), 832-836.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261(5124), 1055-1058.
- Woodson, J. C., Macintosh, D., Fleshner, M., & Diamond, D. M. (2003). Emotion-induced amnesia in rats: working memory-specific impairment, corticosterone-memory correlation, and fear versus arousal effects on memory. *Learning & Memory*, 10(5), 326-336.
- 1 차원고접수 : 2012. 2. 9
최종게재결정 : 2012. 3. 2

Neurocognitive effects of stress on the hippocampus: a systems level analysis

Eun Joo Kim

Jeansok Kim

Department of Psychology, University of Washington

In modern and hectic society, we constantly encounter stressful events in daily life. Although stress response serves a fundamental, protective role in our lives, uncontrollable stress has been shown to cause behavioral and cognitive impairments that can contribute to various psychiatric conditions such as anxiety disorders. In particular, considerable evidence indicates that uncontrollable stress has detrimental effects on the hippocampus, a medial temporal lobe structure crucial for memory. This review will highlight a systems-level model of stress based on three psychological constructs (excitability, aversiveness, and uncontrollability) and underlying biological substrates (stress hormones, amygdala, and medial prefrontal cortex), and how it may provide a conceptual scaffold to structure and further our understanding of stress effects on the hippocampus, namely by focusing on spatial memory and place cells.

Key words : stress, hippocampus, glucocorticoids, amygdala, prefrontal cortex, spatial memory, place cells