

## 흰쥐의 조건공포 반응에서 내측 중격핵의 역할

정봉교 · 박진영

영남대학교 심리학과

본 연구는 흰쥐의 조건공포 획득 및 수행에 있어서, 내측 중격핵의 역할을 알아보고자 수행되었다. 공포 조건형성 과정에는 명·암 선택과제가 사용되었는데, 흰쥐를 검은 상자에 감금하고 20초 간격으로 3회 0.75초간 지속되는 1mA 강도의 전기충격이 제시되는 훈련시행과 24시간후 검은 상자에 대한 선택행동을 측정하는 검사시행으로 구성된다.

검사시행 직전에 내측 중격핵에 lidocaine이 주입된 동물들은 통제군 동물에 비해 검은 상자로 빨리 들어갔고 그리고 검은 상자를 선택한 시간이 길었다(실험 1). 검사 시행 직전에 내측 중격핵에 벤조디아제핀 수용기 효능제(diazepam)와 역전 효능제( $\beta$ -CCM)를 주입받은 동물들은 통제군 동물에 비해 검은 상자로 빨리 들어갔다. 역전효능제의 경우에는 기대와 반대되는 결과가 나타났다(실험 2). 이 결과들은 내측 중격핵이, 조건공포의 획득보다는 수행에 관여한다는 가설로서 설명될 수 있다. 따라서 내측 중격핵의 기능방해는, 공포의 획득보다는 조건화된 공포장면에서 행동억제를 제거하여, 불안반응을 감소시킬 가능성을 시사해 준다.

중격핵이 다른 변연계의 구조들 특히 해마와 함께 '불안(anxiety)'의 통제에 관여할 것이라는 주장은 Gray(1982, 1987)의 불안 모델에서 제안되었다. Gray는 이런 주장에 대한 증거로 중격핵과 해마의 손상과 항불안 약물이 능동적 및 수동적 회피 행동에 미치는 효과간의 유사성 특히 처벌에 의해 억제된 행동을 탈억제(disinhibition)시키는 효과를 보여준다는 점을 기초로, 중격핵-마체계(septohippocampal system)가 불안체계라고 가정하였다.

항불안 약물(anxiolytics)의 효과를 검사하기 위해 사용되는 동물 모델에서(Treit, 1985), 중격핵 손상은 동물의 불안반응을 감소시킨다고 보고한 선행연구들이 있다(Gray, Terlecki, Treit

& Pinel, 1981; Treit & Pesold, 1990). 중격핵 손상동물들은 방어적 매장행동검사(defensive burying test)(Gray et al., 1981; Treit & Pesold, 1990)에서 그리고 플러스형 미로검사(plus maze test)(Treit & Pesold, 1990)에서 불안 반응의 감소를 보여주는데, 효과적인 손상 영역은 해마와 편도핵 등과 집중적인 신경연결을 갖는 후방 중격핵이었다. 또 다른 자료에서도 중격핵의 선택적 손상은 불안반응을 감소시킬 수 있다는 가능성이 찾아 지는데, Poplawsky와 Johnson(1972, 1973)은 중격핵의 하부 영역중 내측 중격핵에 대한 손상이 open-field 장면에서 동물들간의 사회적 접촉(social contact)을 증가시킴을 밝혔는데, 사회적 접촉의 증가는 불

안반응 감소의 지표로 해석되고 있다(deAngelis & File, 1979; File & Hyde, 1979).

본 연구의 목적은 내측중격핵이 불안반응의 통제에서 기여하는 역할을 알아보고자 하는 것이다. 첫째로 해마에 대해 원심성 연결을 갖는 내측중격핵의 손상이 조건공포의 획득(acquisition) 혹은 수행(performance) 중 어느 과정에 영향을 미치는가를 검토한다. 이러한 목적을 위해 공포 조건 형성훈련시험(fear conditioning trial)과 24시간후 조건공포의 파지검사시험(retention test trial)으로 분리하여 동물들의 행동을 관찰하는 명·암상자 선택과제(light /dark box choice task)를 사용하고(Broekkamp, Le Pichon & Lloyd, 1984; Sanger & Joly, 1985), 각 시행 직전 내측 중격핵에 대해 회복가능한 일시적 손상을 가하는 절차를 이용한다. 일찌기 Brady와 Nauta(1953)는 중격핵의 손상이 조건정서반응(conditioned emotional response)을 약화시키지만, 새로운 정서반응의 획득에는 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 이 증거는 중격핵의 손상이 조건공포반응의 출현을 약화시키고, 그 획득에는 영향을 미치지 않을 가능성을 시사한다. 이와 대조적으로, 중격핵의 손상은 조건정서반응의 획득에 영향을 미친다는 갈등적 결과도 있었다(Harvey, Lints, Jacobson & Hunt, 1965).

둘째로는 항불안 약물이, 불안을 감소시키기 위해서는, 중격핵마체계의 정상 기능을 방해함으로써 그 효과를 나타낸다는 제안(Gray, 1982, 1987)을 검토하는 것이다. 따라서 내측중격핵에 benzodiazepine 수용기에 작용하는 약물을 직접 주입하여 조건공포반응에 미치는 효과를 관찰하므로, 항불안 약물이 약리적으로 내측 중격핵에 작용하여 불안을 감소시킬 가능성을 알아 본다. 본 연구와는 다른 장면이지만 내측 중격핵에 직접 주입된 항불안제는 불안반응을 감소시킬 수 있음이 시사되었는데, 동물은 불안과 우울(depression)의 모델로 사용되고 있는 “학습된 무기력(learned helplessness)” 패러다임에서(Willner, 1984), 무기력 검사전 내측중격핵에 주입된 benzodiazepine 계열의 항불안제는 흰쥐의 무기

력 행동(helplessness behavior)의 출현을 방지하였는데, 따라서 내측 중격핵에 대한 항불안제의 주입으로 인한 동물의 불안반응차단이 우울의 방지와 관계가 있음을 시사해 준다(정봉교, 1991).

## 실 험 1

국소마취제인 lidocaine을 내측 중격핵에 주입하여, 동물들이 공포 조건형성 훈련을 받기 직전 또는 조건공포의 파지검사를 받기 직전에 이 핵을 일시적으로 손상시켰다. 조건형성 직전과 파지검사 직전에 saline 또는 lidocaine을 주입하면, 다음과 같은 네가지의 약물조건에 각 집단의 동물들이 노출된다(saline-saline, saline-lidocaine, lidocaine-saline, lidocaine-lidocaine). 약물조건을 완전히 교차시키는 이유는, 내측 중격핵의 손상에 의한 공포반응의 변화가 공포조건형성시와 파지검사의 약물상태 차이로 인한 상태의존적 기억인출(state dependent memory retrieval)의 방해에 의해 생길 가능성이 때문이다.

## 방 법

### 피험동물

생후 100-120일 된 Sprague-Dawley 종의 흰쥐 수컷 27마리가 피험동물로 사용되었다. 실험시의 체중은 250-300g이었다. 사육조건은 자연 일몰주기를 따랐으며, 먹이와 물은 충분히 공급되었다.

### 뇌수술 및 약물주입

피험동물을 chloral hydrate(400mg/kg)로 마취시킨후, 목표부위가 되는 내측 중격핵에(전정선방: 0.3mm, 외측:  $\pm 1.2$ mm, 복측: 6mm)에, 소켓과 연결된 23gauge 주사침으로 만들어진 주입관(infusion cannulas)을 표준적인 수술절차에 의해 목표부위에 0.5mm 미달한 지점에 고정적으로 심었다. 이 때에 Paxinos와 Watson(1986)의 흰쥐 뇌해부도가 이용되었다. 수술을 한다음, 철심

이 부착된 마개(cannula plug)를 주입관 속으로 삽입하였다. 약물주사침은 30gauge 주사침으로 만들어 저는데, 이 침은 10.0 $\mu$ l Hamilton microsyringe와 폴리에틸렌 관(PE 50)으로 연결되었다. microsyringe는 수동으로 조작되는 미세주입장치(microdrive)에 장치되었다. 약물을 주입할 때 동물들이 마취되지 않은 상태에서 마개를 제거하고 약물주사침을 삽입하였는데, 주입관의 끝보다 0.5mm 깊게 넣었다. 약물 주사침을 통해서 saline 또는 lidocaine(2%)이 주입되었고, 약물 1.5 $\mu$ l를 30초내에 넣었다. 약물주입이 끝난 후 약물의 역류를 방지하기 위해서 5분간 약물주사침을 삽입한 채로 유지하였다. 그리고 나서 약물주사침을 제거하고 마개를 닫았다.

### 실험장치

이 실험에 사용된 장치는 Broekkamp 등(1984)에 의해 사용된 것과 유사하였다. 이 장치는 하나의 큰 상자(47 × 22 × 25cm)로 이루어졌는데, 상자 중앙에는 차단하는 벽을 설치하므로 해서 동일한 크기의 밝은 혹은 어두운 두개의 상자로 나누어졌다. 밝은 상자의 천정과 벽은 투명한 아크릴로 제작된 반면에, 어두운 상자는 천장과 벽이 불투명한 검은 색 아크릴로 제작되어 외부와 완전 차단되었다. 이 상자들은 상하로 개폐되는 문에 의해 차단되는 중앙의 통로(9 × 8cm)에 의해 연결되었다. 이 상자들은 바닥으로부터 4cm 높이에는 스테인레스 스틸 막대로 만들어진 1cm 간격의 격자(grid)로 구성되었으며, 이것을 통해서 전기충격이 제동되었다. 각 상자에는 상자 양쪽 가장자리로부터 7.5cm 위치에 두개의 적외선 감지기가 부착되었는데, 이 감지기를 통해서 동물들의 행동이 측정되었다.

### 실험절차

수술후 7-10일 동안의 회복 기간을 가진후 실험이 시작되었다. 피험동물들은 각각의 처치조건에 따라 saline 또는 lidocaine을 주입받았다. 약물주입이 끝나면 원래의 사육상자로 되돌려졌다. 10분이 경과하면 공포조건형성이 실시되기 전 행동관찰이 실시되었다(훈련전 관찰). 우선

동물을 밝은 상자에 넣는데, 이 때는 어두운 상자로 통하는 문이 닫힌 상태이다. 동물의 머리가 최초로 중앙 통로의 반대편을 향하게 되면, 중앙문을 여는 동시에 30W 밝기의 전구에 불을 켜 주었다. 이 때부터 10분간 동물의 행동이 측정되는데 밝은 상자에서 검은 상자로 최초로 들어가는 데 걸린 시간, 밝은 상자와 어두운 상자들 사이를 넘어다니는 횟수, 그리고 밝은 상자와 검은 상자에 각기 머문 총시간 등이 측정되었다.

10분간의 관찰이 끝나면, 공포조건형성 절차가 시작되었다. 쥐를 검은 상자에 넣은 상태로 중앙문을 닫고 전기충격을 제시하였다. 전기충격은 75초, 1mA 강도이며, 20초 간격으로 3회 제공되었다. 전기충격이 끝나면 사육상자로 되돌려졌다. 공포조건훈련후 약 24시간이 경과하면, 동물들은 해당 처치조건에 따라 1차 주사시와 동일 또는 상이한 약물은 전과 같은 절차로 주사받았다. 10분이 경과하면, 훈련전 관찰과 동일한 절차에 의해 동일한 행동지표들이 관찰되었다.

### 뇌조직 표본작성

실험이 끝난 다음 chlorn hydrate(400mg/kg)를 정량보다 1.5배 이상 많이 주사하여 깊게 마취시켰다. 약물주입 위치에 전극을 삽입하여 전기적으로 손상시키고, 생리식염수와 10% 포르말린으로 환류시켰다. 그리고 나서 4mm 두께의 뇌조직을 적출하여 -17 $^{\circ}$ C에서 냉동하여, 50 $\mu$ m 두께의 조직절편을 만들어 손상의 정확도를 확인하였다.

## 결 과

### 조직검사

그림 1은 약물주입관의 끝 부분의 위치를 도식화한 것이다. 이 관의 끝부분이 내측중격핵의 배측 및 외측 가장자리를 넘어선 경우와 내측 시상선 영역(medial preoptic area)까지 삽입된 경우에는 자료에서 제외하였다.

### 행동관찰

훈련전 관찰결과를 분석해 보면 saline 통제군

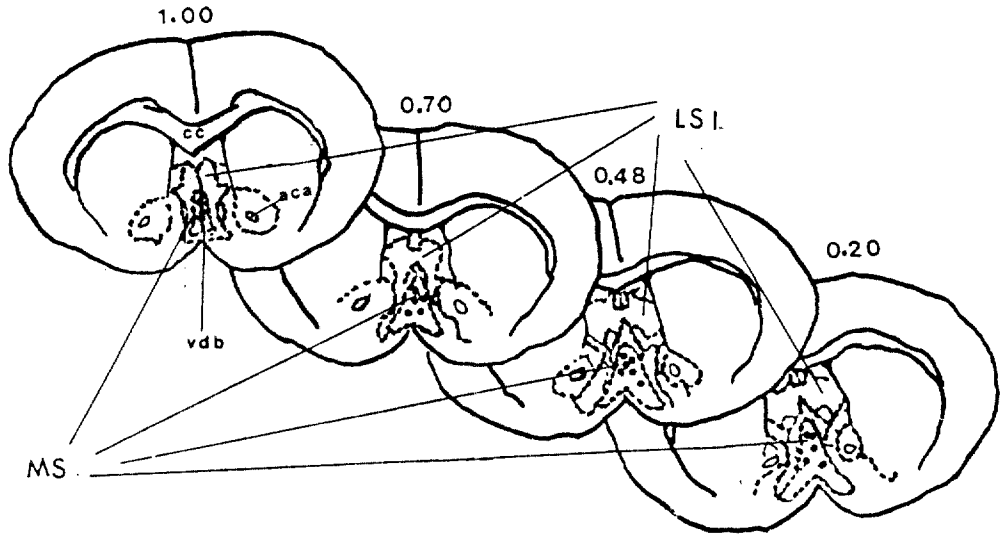


그림 1. 내측 중격핵의 약물 주입 부위. 숫자는 전정전방 좌표임(mm).  
 MS: 내측 중격핵 LSI: 중외측 중격핵 aca: 전교련  
 vdb: 대각핵의 수직지 cc: 뇌량

표 1. 공포훈련시행 또는 파지시행전 내측 중격핵에 lidocaine이 주입된 동물들이 나타낸 공포반응지표 [M(SE)]

약 물 공포훈련전:검사시행전	처음 검은 상자에 들어간 시간	양상자간 왕복 회수	선택 시간	
			밝은 상자:검은 상자	
saline	275.45 (119.77)	2.33 (1.40)	283.81 (116.25)	316.19 (116.25)
	lidocaine	29.25 ( 8.07)	2.03 (1.22)	45.92 ( 9.08)
saline	64.38 ( 19.14)	3.33 (1.38)	91.97 ( 18.84)	508.03 ( 18.84)
	lidocaine	31.82 ( 12.98)	2.33 (0.99)	52.55 ( 24.38)

과 lidocaine 주입에 의한 손상군의 동물들이 밝은 상자에서 검은 상자에 들어간 반응시간의 평균이 각기 12.83초와 13.93초이고, 양쪽 상자를 넘어 다닌 평균 횟수가 4.30초와 4.35회이고, 그리고 밝은 상자에 머문 시간이 39.92초와 50.20

초이다. 이 모든 지표들에서 집단간 차이가 유의미하지 않았다. 이 결과는 내측 중격핵의 손상이 밝은 장소를 피하고 어두운 장소를 선호하는 흰 쥐의 경향성에 영향을 미치지 않는다고 볼 수 있다.

공포조건형성 시행후 24시간후 파지검사에서 각 집단의 동물들이 보여준 행동 지표들이 표 1에 제시되어 있다. 밝은 상자에서 검은 상자로 넘어간 시간을 분석해보면, 훈련시행 직전 주입된 약물의 효과는 없었고, 파지시행전에 lidocaine이 주입되어 내측 중격핵이 손상된 동물들이 saline 통제군의 동물보다 유의미하게 빨리 어두운 상자로 들어갔다 [ $F(1, 20) = 5.14, p < .05$ ]. 훈련시행전 주입된 약물과 파지시행전 주입된 약물 변인간의 상호작용은 유의미하지 않았다.

검은 상자에 머문 총시간의 측정결과를 살펴보면, 훈련시행직전 주입된 약물의 효과는 없었다. 그러나 파지검사시행 직전에 lidocaine이 주입된 동물들은 saline이 주입된 동물들에 비해 검은 상자에 머문 총 시간이 유의미하게 길었다 [ $F(1, 20) = 5.29, p < .05$ ]. 훈련시행전 주입된 약물과 파지시행전 주입된 약물 변인간의 상호작용은 유의미하지 않았다. 밝은 상자에 머문 시간에서 검은 상자에 머문 시간과는 반대의 결과이다 ( $r = -1.00$ ).

파지검사시행 이전에 내측 중격핵이 손상된 집단이 통제군에 비해 밝은 상자에서 검은 상자로 빨리 넘어가고, 검은 상자에 머문 시간이 많았다는 결과는 내측 중격핵의 손상이 조건공포의 획득보다는 수행을 감소시켰다고 볼수있다. 이 결과는 내측 중격핵이 학습된 공포 장면에서 불안 반응의 통제에 관여함을 나타낸다.

반면에 양상자를 넘어다닌 횟수는 의미있는 집단간 차이를 보이지 않았다. 각각의 종속 변인들간의 상관관계를 살펴보면, 최초로 밝은 상자에서 검은 상자로 넘어간 시간은 검은 상자에 머문 시간과의 상관관계는  $r = -.97 (p < .01)$  이고, 그리고 양쪽 상자를 넘어다닌 횟수와는 상관관계는  $r = -.44 (p < .05)$  인데, 이런 결과는 검은 상자로 빨리 넘어갈수록 검은 상자에 머문 시간이 길고 밝은 상자로 넘어온 횟수가 적음을 의미한다.

## 실 험 2

실험 1에서 lidocaine을 주입하여 내측 중격핵

을 일시적 손상절차를 이용한 결과, 훈련시행 직전에 주입은 효과가 없고 파지검사시행 직전 주입만이 동물들의 행동에 영향을 미쳤다. 이 실험은 benzodiazepine 수용기에 작용하여 불안의 감소시키는 효능제(agonist)인 diazepam과 불안을 생성시키는 것으로 알려진 역전 효능제(inverse agonist)인 methyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate( $\beta$ -CCM)를 파지검사시행직전에 주입하여, 내측 중격핵에 존재하는 benzodiazepine 수용기가 조건공포의 파지에 관여하는 가를 직접 검토하였다.

## 방 법

### 피험동물

생후 120-140일 된 Sprague-Dawley 종의 흰쥐 수컷 21마리가 피험동물로 사용되었다. 실험시의 체중은 250-320g이었다. 사육조건은 실험 1과 동일하였다.

수술, 약물주입, 실험장치 및 뇌조직 표본작성 실험 1과 동일하다.

### 실험절차

공포조건형성 실시전에 모든 집단의 동물들은 saline을 내측중격핵에 주입받았다. 훈련전 관찰 및 공포조건형성절차는 실험 1과 동일하다. 조건공포시행후 24시간이 경과하면 동물들은 해당 처치조건의 약물 즉 1.5 $\mu$ l 양의 saline, diazepam ( $\mu$ g/ $\mu$ l) 그리고  $\beta$ -CCM(2.5 $\mu$ g/ $\mu$ l)을 내측 중격핵에 주입받는다. 이 때  $\beta$ -CCM의 경우 10mg 양을 1N HCL에 용해시킨 다음 PH 3.8이 되도록 농도를 맞추었다.

## 결 과

### 조직검사

실험 1과 동일하다.

### 행동관찰

표 2는 파지검사 시행전에, 내측 중격핵에

표 2. 파지시행전 내측중격핵에 diazepam 혹은  $\beta$ -CCM이 주입된 동물들이 나타낸 공포반응지표[M(SE)]

약 물	처음 검은상자에 들어간 시간	양상자간 왕복 회수	선택 시간	
			밝은 상자 : 검은 상자	
saline	275.45 (119.77)	2.33 (1.41)	283.80 ( 64.84)	316.17 ( 64.84)
diazepam	20.06 ( 4.35)	3.37 (1.19)	192.68 (116.26)	407.32 (116.26)
$\beta$ -CCM	36.67 (13.50)	5.42 (1.63)	154.55 (81.61)	445.45 (81.61)

saline, diazepam, 그리고  $\beta$ -CCM이 주입된 동물들이 보여준 밝은 상자에서 검은 상자로 들어간 시간, 밝은 상자와 검은 상자를 넘어다닌 횟수, 그리고 검은 상자에 머문 시간 등의 측정결과를 제시하고 있다. 이 결과를 살펴보면 처음 밝은 상자에서 검은 상자로 들어간 시간에서만 집단간 차이가 유의미하였다 [ $F(2, 18) = 5.41, p < .05$ ]. 집단간 평균을 개별적으로 비교해 보면 (Dunn의 사후검증), saline 통제군의 동물에 비해 diazepam 투여군의 동물들 [ $tD = 2.75, df = 18, p < .05$ ]과  $\beta$ -CCM 투여군의 동물들 [ $tD = 3.02, df = 18, p < .01$ ]이 밝은 상자에서 어두운 상자로 들어간 시간이 유의미하게 짧았다.

총관찰 시간 10분동안 각 집단의 동물들이 밝은 상자와 검은 상자를 넘어다닌 횟수와 전기충격 처치를 받은 검은 상자에 머문 시간 등의 지표에서는 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 이 결과는 내측 중격핵에 diazepam을 투여한 효과가 실험 1의 내측 중격핵의 손상 효과와 최초로 밝은 상자에서 검은 상자로 넘어간 시간 지표에서 일치함을 보여준다.

## 논 의

실험 1에서 각 집단의 동물에 대한 훈련전 관

찰 지표는 집단간 차이가 없었다. 또한 공포 조건 형성전에만 내측 중격핵이 손상된 동물들은, 24 시간후의 조건공포 파지 검사시행에서 밝은 상자에서 검은 상자에 들어간 시간, 양쪽 상자를 넘어다닌 횟수, 그리고 검은 상자에 머문 총시간 등의 지표에서, 통제군 동물들과 차이를 보이지 않았다. 반면 조건 공포 파지검사시행 직전에 내측 중격핵이 손상된 동물들은 통제군 동물들에 비해 밝은 상자에서 검은 상자로 넘어간 시간은 짧았고 그리고 검은 상자에 머문 시간은 유의미하게 길었다. 실험 2에서는 파지검사시행 직전에 내측 중격핵에 diazepam과  $\beta$ -CCM을 주입한 동물들이 모두 saline을 주입한 동물보다 밝은 상자에서 검은 상자로 넘어간 시간이 짧았다.

밝은 상자와 검은 상자의 선택과제에서 불안감소의 지표는 밝은 상자에서 머문 시간과 양쪽 상자를 이동하는 행동의 증거이다 (Crawley, 1981). 실험 1의 훈련전 관찰에서 내측중격핵 손상동물들이 관찰된 모든 지표에서 통제군 동물과 차이를 보이지 않았다는 결과는 다음의 가능성을 시사한다. 내측 중격핵 손상이 밝은 상자를 피하고 검은 상자를 선택하는 회귀의 선천적인 경향성을 변경시키지 못하였으므로, 공포조건형성이 없이 단순히 밝은 상자와 검은 상자의 선택하는 과제가 내측 중격핵 손상에 의한 불안감소의 효과를

검증하기에 예민하지 않을 수 있다. 또한 환경에서 내측 중격핵 손상은 환경에서 이동행동과 탐색행동을 감소시키므로(Kohler & Srebro, 1980; Lee et al., 1987), 검사장면에서 양 상자 간의 이동행동을 불안지표로 사용하는 것도 부적절할 수 있다.

공포조건형성과제에서는 내측 중격핵의 손상이 조건공포의 파지를 방해하였다. 실험 1에서 조건공포 훈련 직전의 내측 중격핵 손상은 모든 관찰 지표에서 saline 통제군과 차이를 보이지 않았지만, 파지검사 직전에 그 핵이 손상된 동물들은 통제군 동물에 비해 최초로 밝은 상자에서 검은 상자로 넘어간 시간이 짧았고 그리고 전기충격을 경험한 검은 상자에 머문 시간이 길었다. 이런 결과는 내측 중격핵 손상이 불안의 통제에서 관여하는 구조이고, 동시에 조건 공포의 획득을 차단하기보다는 수행을 방해한다는 점을 시사한다. 내측 중격핵이 학습보다는 수행에 관여한다는 결과는, 본 연구와 유사한 과제를 사용한 선행연구(Kleiner, Meyer & Meyer, 1967)에서 중격핵의 손상이 수행에 영향을 미친다는 보고와 일치한다. 또한 내측 중격핵의 손상이 도피불가능한 전기충격 처치를 직접 방해하지 않고, 단지 무기력 행동의 출현만을 방해하였다는 결과와도 일치한다(정봉교, 1991). 그러나 훈련 직전에 손상된 경우에서도 모든 관찰지표가 높은 변산성으로 인하여 통계적으로 유의미한 차이가 없었지만, 검사시행 직전의 손상과 같은 추세라는 점이, 내측 중격핵의 손상이 조건공포의 획득에는 영향을 미치지 않고 수행에만 영향을 미친다는 결론은 신중을 요한다.

실험 2는 실험 1의 결과에서 조건공포 훈련전 내측 중격핵의 손상이 조건공포의 획득에 영향을 미치지 않았다는 결과를 바탕으로, 조건공포의 파지검사 직전에 내측 중격핵에 diazepam 또는  $\beta$ -CCM을 주입하였다. 그 결과 양자의 약물을 주입한 경우 saline을 주입한 경우보다 최초로 밝은 상자에서 검은 상자로 들어간 시간이 짧아졌다. 내측 중격핵에 benzodiazepine 수용기에 대한 효능제인 diazepam을 주입한 경우 밝은 상자에서 검은 상자로 들어간 시간이 짧아졌다는 결

과는 검은 상자에 대한 조건공포의 감소로 해석할 수 있으며, 이것은 항불안 약물이 국소적으로 중격핵마체계에 작용하여 그 기능 즉 행동억제(behavioral inhibition)을 방해하여 항불안 효과를 나타낸다는 Gray(1982, 1987)의 제안을 지지하였다.

반면 내측 중격핵에 대한  $\beta$ -CCM을 투여받은 집단이 밝은 상자에서 검은 상자로 들어가는 시간이 통제군에 비해 짧았고 그리고 diazepam 투여군과 차이가 없었다는 증거는 이 약물이 benzodiazepine 수용기에 대한 역전효능제이므로 diazepam과 반대 결과를 나타낼 것이라는 기대(Pellow & File, 1984, 1986)와 일치하지 않았다. 이러한 갈등적 결과는 두가지 가능성을 시사한다. 첫째로 약물의 투여 용량 증가는 행동적 효과와 반드시 비례하지 않는다는 사실을 기초로 하여, 내측 중격핵에 benzodiazepine 수용기의 역전 효능제도 과다한 용량이 주입되면 불안을 증가시키는 효과와 반대되는 행동 효과를 나타낼 수 있을 가능성을 고려해 본다. 본 연구의 중추투여라는 투여방식과 피험동물의 차이로 인해 직접 비교가 곤란하지만, 생쥐를 사용하여 말초투여한 경우  $\beta$ -CCM은 적절한 투여용량에서 수동적 회피의 파지를 증가시키지만 낮은 또는 높은 투여용량에서 수동적 회피의 파지에 효과를 미치지 않는다는 증거(Venault et al., 1986)와 밝은 상자와 검은 상자 선택과제에서  $\beta$ -CCM은 1.0mg/kg 용량에서 항불안제의 효과와 반대임을 보여주지만, 2.5mg/kg 용량에서는 그 효과성이 감소한다는 증거(Belzung et al., 1987)를 기초로 하여,  $\beta$ -CCM의 용량에 따라 상이한 효과가 나타낼 가능성을 추측해 볼 수 있다. 둘째로 파지검사 시행에서 밝은 상자에 대한 선행적 회피경향성과 내측 중격핵에  $\beta$ -CCM을 주입받으므로 생기는 공포의 합이 훈련시행에서 saline을 투여받고 전기충격을 경험함으로써 생겼던 검은 상자에 대한 조건공포를 차폐하였을 가능성이 있다. 그러나 밝은 상자와 검은 상자의 선택과제에서  $\beta$ -CCM의 주입이 효과가 없다는 보고(Crawley et al., 1984)와 1.0mg/kg의 용량에서는 밝은 상자에 머무려는 경향이 감소하지만 2.5mg/kg의 용량에서

는 그 효과가 유의미하지 않다는 결과(Belzung et al., 1987)들이  $\beta$ -CCM 2.5mg/kg 용량의 주입이 밝은 상자를 피하려는 경향성을 증가시켰다는 설명을 반박한다. 본 연구는 위와 같은 설명의 타당성에 대해 어떤 해답도 제공하지 못하므로,  $\beta$ -CCM의 여러 용량을 내측 중격핵에 주입하여 그 효과성을 서로 비교할 필요성이 있다. 특히 본 연구에서 diazepam과  $\beta$ -CCM의 부용제를 함유한 용액을 주입하는 통제군들을 사용하여 비교하지 않았다는 것도 문제점으로 제기될 수 있다.

본 연구의 실험 1과 2에서 얻은 결과들을 종합해보면, 파지검사전에 내측 중격핵에 lidocaine을 주입하여 일시적으로 손상시킨 경우와 항불안제인 diazepam을 주입한 경우, 밝은 상자에서 검은 상자로 최초로 들어간 시간이 통제군의 동물에 비해 유의미하게 짧다는 것이다. 이것은 중격핵의 손상이 억제적 조건형성인 수동적 회피에 장애를 초래한다는 선행의 결과(Kaada et al., 1962; Lubar, 1964)와 일치한다. 따라서 내측 중격핵 손상이 불안의 통제에 있어서 불안의 획득보다는 불안에 의해 발생하는 행동억제를 방해할 것이라는 제안을 지지한다. 반면 lidocaine을 주입한 손상의 경우는 검은 상자에 머물른 시간의 증가를 나타내어 조건공포의 감소를 초래하지만, diazepam을 주입한 경우에는 경향성은 보이지만 유의있는 감소를 초래하지 못했다. 따라서 내측 중격핵의 손상과 항불안 약물의 주입 효과가 서로 일치하지 않을 가능성도 시사된다.

### 참고문헌

- 정봉교(1991). 내측 중격핵 손상이 흰쥐의 무기력 행동에 미치는 영향. 서울대학교 박사학위 논문.
- Belzung, C., Misslin, M., Vogel, E., Dodd, D. H., & Chapouthier, G.(1987). Anxiogenic effects of Methy- $\beta$ -Carboline-3-Carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 28, 29-33.
- Brady, J. V., & Nauta, W. J.(1953). Subcortical mechanisms in emotional behavior: Affective changes following septal forebrain lesions in the albino rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 46, 339-346.
- Breoeckkamp, C. L., Le Pichon, M., Lloyd, K. G.(1984). The comparative effects of benzodiazepines, progabide and P K 9084 on acquisition of passive avoidance in mice. *Psychopharmacology*, 83, 122-125.
- Crawley, J. N.(1981). neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 695-699.
- Crawley, J. N., Skolnick, P., & Paul, S.M.(1984). Absence of intrinsic antagonist actions of benzodiazepine antagonists on an exploratory model of anxiety in the mouse. *Neuropharmacology*, 23, 531-537.
- deAngelis, L., & File, S. E.(1979). Acute and chronic effects of three benzodiazepines in the social interaction anxiety test in mice. *Psychopharmacology*, 64, 127-129.
- File, S. E., & Hyde, J. R. G.(1979). A test of anxiety that distinguishes between the actions of benzodiazepines and those of other minor tranquilizers and of stimulants. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 11, 65-69.
- Gray, J. A.(1982). Precipit of the neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *The Behavioral and Brain Science*, 5, 469-534.
- Gray, J. A.(1987). *The psychology of fear and stress*. Cambridge: Cambridge University Press.



- Gray, D. S., Terlecki, I. J., Treit, D., & Pinel, J. P. J. (1981). Effect of septal lesions on conditioned defensive burying. *Physiology and Behavior*, 27, 1051-1056.
- Harvey, J. A., Lints, C. E., Jacobson, L. W., & Hunt, H. F. (1965). Effect of lesions in the septal area on conditioned fear and discriminated instrumental punishment in the albino rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 59, 37-48.
- Kaada, B. R., Rasmussen, E. W., & Kveim, O. (1962). Impaired acquisition of passive avoidance behavior by subcallosal, septal, hypothalamic and insular lesions in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 55, 661-670.
- Kleiner, F. B., Meyer, P. M., & Meyer, D. R. (1967). Effects of simultaneous septal and amygdaloid lesions upon emotionality and retention of a black-white discrimination. *Brain Research*, 5, 459-468.
- Kohler, C., & Srebro B. (1980). Effects of lateral and medial septal lesions on exploratory behavior in the albino rat. *Brain Research*, 182, 423-440.
- Lee, E. H. Y., Lin Y. P., & Yin, T. H. (1988). Effects of lateral and medial septal lesions on various activity and reactivity measures in rats. *Physiological and Behavior*, 42, 97-102.
- Lubar, J. F. (1964). Effect of medial cortical lesions on the avoidance behavior of the cat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60, 46-52.
- McCleary, R. A. (1961). Response specificity in the behavioral effects of limbic system lesions in the cat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54, 605-613.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (second edition). New York: Academic Press.
- Poplawsky, A., & Johnson, D. A. (1972). Open-field social behavior of rats following lesions of medial or lateral septal nuclei or cingulate cortex. *American Zoologist*, 12, 83.
- Poplawsky, A., & Johnson, D. A. (1973). Open-field social behavior of rats following lateral or medial septal lesions. *Physiology and Behavior*, 11, 845-854.
- Sanger, D. J., & Joly D. (1985). Anxiolytic drugs and the acquisition of conditioned fear in mice. *Psychopharmacology*, 85, 284-288.
- Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 9, 203-222.
- Treit, D., & Pesold, C. (1989). Septal lesions inhibit fear reactions in the two animal models of anxiolytic drug action. *Physiology and Behavior*, 47, 365-371.
- Venault, P., Chapouthier, G., de Carvalho, L. P., Morre, M., Dodd, R. H., & Rossier, J. (1986). Benzodiazepine impairs and  $\beta$ -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature*, 321, 864-866.
- Willner, P. (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83, 1-16.

## **The Role of Medial Septum in Conditioned Fear in the Rats**

Bong-Kyo Chung and Jing-Young Park

Yeungnam University

The present study examined the role of medial septum in the acquisition and performance of conditioned fear in rats. Two experiments were conducted in the modified light /dark choice procedure. On the first training day, each animal was enclosed in the dark compartment and given a series of 3 footshocks at 20 sec intervals. During the second testing day, the animals were placed in the light compartment and allowed to choose the 2 compartment for 10 minutes.

In Experiment 1, the infusion of lidocaine into the medial septum before testing decreased the latency to enter into the dark compartment and increased the time spent by rats in the dark compartment. In Experiment 2, the infusions of diazepam and  $\beta$ -CCM into the medial septum before testing decreased the latency to cross into the dark box. So, the mediating role of medial septal benzodiazepine receptors in the conditioned fear was uncertain.

It may be the case that medial septum is much involved in the performance of conditioned fear. It is also suggested that the functional blockade of medial septum reduced anxiety through a disinhibition of the inhibitory avoidance following aversive conditioning.