

흰쥐의 편도체와 중뇌 변연체계가 강화자의 처리에 미치는 영향*

권혁철

전북 대학교 심리학과

본 연구에서는 편도체 손상과 아포모르핀 또는 할로페리돌의 측핵내 주입이 수동회피과제의 습득에 어떤 효과가 있는 가를 알아보았다. 또한 편도체 손상에 의한 효과가 손상 후에 이들 약물의 측핵내 주입에 의해 변화되는 가를 알아 보았다. 72마리의 흰쥐를 편도체손상유무 (2) X 투여약물(3)에 따라 6집단에 각각 12마리씩을 할당하였다. 왕복상자를 이용한 단일시행 수동회피과제의 수행은 C언어로 작성한 프로그램에 의해 기록되었다. 편도체 손상은 수동회피과제의 수행에 결함을 초래했다. 할로페리돌의 측핵내 주입은 수행을 저조하게 하였으나 편도체 손상의 효과를 변경시키지는 않았다. 아포모르핀의 주입은 수행에 아무 영향을 주지 않았다. 그러나 통계적으로 유의하지는 않았지만 편도체 손상의 효과를 어느 정도 경감시켰다. 이러한 결과는 편도체가 부적강화의 처리에 관여하고 있음을 보여주는 것이다. 또한 편도체로부터의 입력이 측핵 도파민에 의해 조절되고 있음을 부분적으로 지지해준다.

동물 조건화에 관한 초기의 연구는 파블로프식의 자극과 강화자(reinforcer) 연합에 관련한 것들과 도구조건화에서의 반응과 강화자 연합에 관련한 것들로 구분된다. 그러나 조건화관 동물이 그 환경의 규칙성을 탐지하는 과정이며 선행하는 사건을 강화자의 출현에 대한 원인으로 귀인시키는 과정으로 간주될 수 있는 바, 이러한 견해는 필연적으로 고전조건화와 도구조건화에는 중요한 유사점이 있다는 결론에 도달하게 한다. 즉 이 두 과정은 모두 다 강화자의 출현을 그 직전 사건과 연합하게 하는 바, 이러한 경우 그 선행사건이 자극이건 반응이건 그것이 연합과정의 본질에 따로 영향을 준다고는 생각하기 어렵다. 따라서 최근

의 보다 포괄적인 조건화이론에서는 자극과 강화자 연합이나 반응과 강화자 연합이 통합되었으며, 이 두 유형의 연합학습에서 강화자가 연합의 형성을 매개하는 공통적 역할을 하고 있는 것으로 보고 있다(Mackintosh, 1983).

학습이론의 이러한 진전과 더불어 신경과학 분야의 많은 연구들이 연합학습에 있어 중심적 역할을 하는 강화자의 처리에 관여하는 뇌체계를 찾아내고자 시도해 왔다. 그 결과 해마(hippocampus), 중격(septum), 편도체(amygdala)등 변연계(limbic system)의 여러 구조물들이 조건자극과 강화자의 처리를 통해 조건화에 관여하고 있음이 알려졌다(Comier, 1981). 또한 도파민을 신경전달물질로 사용하는 중뇌선조계(mesostriatal system)와 청반(locus coeruleus)으로부터 배측피개속(dorsal tegmental bundle)을 경유하여 소뇌, 해마, 신피질로 연결되는 노어아드레

* 이 논문은 1991년도 교육부 지원 한국학술 진흥재단의 지방대육성 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

날린성 상행로(Anden, Dahlstrom, Fuxe, Larsson, Olson, & Ungerstedt, 1966; Ungerstedt, 1971)가 강화 효과의 매개에 밀접한 관련성을 갖고 있음이 알려지게 되었다(Mason & Iversen, 1975; Pisa, 1988).

변연계의 주요 구조물이 학습과 동기에 어떻게 관여하고 있는가를 분석한 Cormier(1981)는 편도체가 신경 및 내분비 반응 증가를 통해 강화자에 시간적으로 근접하여 발생하는 일차적 단서를 처리하며, 임의의 자극이 조건강화자(conditioned reinforcer)적 속성을 획득하는데 관여함으로써 그 자극이 종특유행동(species-specific behavior)을 통제하는 능력을 갖도록 한다고 제안하였다. 또한 해마는 강화자가 수반되지 않는 비현출(unsalient) 자극들을 처리하는 자극분석계로서 강화와 관련되지 않는 모든 자극을 습관화시키며, 중격은 편도체와 해마의 기능을 조절하는 역할을 담당하는 구조물이라고 제안하였다.

연합학습에 있어서 강화 효과를 매개하는 뇌 체계에 관한 연구는 동물의 뇌내에 삽입한 전극을 통해 전류를 흘렸을 때 조작적 반응(operant response)의 증가가 나타나는 뇌 자기자극(brain self-stimulation) 현상(Olds & Milner, 1954)이 발견된 이래 활성화되었는데, 이는 뇌의 특정 영역에 있는 뉴런을 전기자극하는 것이 먹이를 먹거나 물을 마신 것과 마찬가지로의 강화 효과를 발생시키는 현상을 발견함으로써 자극의 강화적 속성을 처리하는 뇌체계의 존재가 확인되었기 때문이다. 변연계의 일부 영역들과 운동계에 대한 전기자극이 행동을 강화하는데 효과적이지만 가장 확실하고 신뢰로운 효과는 내측 전뇌속(medial forebrain bundle: MFB)에 대한 전기자극으로부터 얻어졌다. 내측 전뇌속은 중뇌로부터 문층 기저전뇌 구조물들에 이르는 축색다발로 외측 시상하부를 경유한다. 내측 전뇌속은 도파민성, 노어아드레날린성, 세로토닌성 상행섬유들을 포함하고 있으며, 이들 상행섬유들은 뇌간(brain stem)으로부터 간뇌(diencephalon)와 종뇌(telencephalon)의 여러 영역으로 투사되어 있다(Olds & Fobes, 1981).

Olds와 Milner(1954)가 촉발한 강화의 뇌 체계에 대한 관심은 그 후 여러 연구자에 의해 계승되

어 여러 갈래의 성과가 얻어졌다. 그 중 최근들이 가장 주목을 받는 중뇌에서 신선조체에 이르는 도파민성 상행섬유들이 강화에 있어 중요한 역할을 담당한다고 믿어지는 바, 이러한 믿음은 암페타민, 코카인, 및 기타 카테콜라민 효능제(agonist) 등이 강력한 강화 효과를 가지고 있다는 관찰에 근거하고 있다(Gallistel & Karras, 1984; Spyraiki, Fibiger, & Phillips, 1982b; Koob & Bloom, 1988). 또한 도파민성 상행로 중에서도 복측피개야(ventral tegmental area: VTA)에서 기시하여 측핵(nucleus accumbens)에 종지하는 뇌체계가 강화효과의 매개에 중요한 역할을 하고 있음이 도파민 효능제와 길항제를 사용한 여러 연구에서 입증되었다(Rolls, Rolls, Kelly, Shaw, Wood, & Dale, 1974; Fouriezios & Wise, 1976; Salamone, 1988).

편도체 복합은 중추신경계에서 중요한 위치를 점하고 있다고 믿어지는데, 이는 편도체가 내분비 기능의 조절을 위시하여 방어, 소화, 공격, 생식, 학습과 같은 복잡한 통합적 행동에 관여하고 있기 때문이다(Swanson & Mogenson, 1981). 전통적으로는 편도체의 이러한 조절기능이 이들 기능에 직접적으로 연관된 다른 영역들, 특히 시상하부 및 중뇌 구조물들과의 광범한 연결을 통해 수행되는 것으로 생각되어 왔다. 그러나 최근의 신경해부학적 연구들의 결과는 후뇌-편도체-시상하부축의 중요성에 강조를 덜 두는 반면, 편도체와 여러 감각피질, 신선조체, 뇌간과의 연결에 더 관심을 집중시키고 있다(Paxinos, 1985). 전통적으로 편도체는 피질내측핵군과 기저외측핵군으로 구분된다. 그렇지만 조직화학기법 등을 사용한 최근의 해부학적 연구에 따르면 편도체는 후편도체, 내측 편도체핵군, 기저외측 편도체핵군, 중앙 편도체핵군으로 구분된다(Paxinos, 1985). 이들 편도체 하위핵은 여러 뇌구조물과 각기 다른 신경연결을 하고 있으며 그 신경전달물질도 각기 다양하다. 이 중 중앙 편도체핵군은 편도체 중심핵을 포함하며 렌즈하부 무명질의 배외측부와 분계조 침상핵의 외측 및 복측부와 밀접히 연관된다. 코티코트로핀 방출인자에 면역반응적인 뉴런들이 편도체 중심핵에서 시작하여 렌즈하부 무명질을 거쳐 분계조 침상핵, 그리고 측핵의 내측 및 복측부위에 이르

는 문축 뉴런까지의 연속적 영역에 걸쳐 자리잡고 있다(Swanson, Sawchenko, Rivier, & Vale, 1983).

Amaral과 Price(1984)는 편도체가 시상하부와 뇌간구조물들의 접점(interface)으로서 자율신경 기능에 관련되는 한편, 대뇌피질과 관련하여 인지 기능에 관여하고 있다고 제안하였다. 편도체 해부의 이러한 특징은 편도체 기능에 관련된 여러 제안을 이끌어 내게 한다. 이러한 제안들은 공통적으로 편도체가 각종 자극의 감각적 측면을 처리하는 신피질과 정서적 또는 동기적 의미를 처리하는 동기체계부위를 연결시키는데 관여하고 있다고 보고 있다(Mishkin & Aggleton, 1981; Amaral & Price, 1984).

편도체 복합에 관한 손상연구들의 결과는 다소 혼란스럽지만 그 대체적인 양상을 정리해 보면 다음과 같다. 편도체 손상은 동물을 온순하게 하며, 이러한 정서성의 감소는 학습과 기억을 연구하기 위해 사용되는 과제들을 수행하는데 있어 결함을 초래한다는 것이다. 실제로 편도체 복합을 손상시킨 동물은 양방능동회피과제(two-way active avoidance task)에서 회피잠재기가 느린 것으로 나타났다(King, 1958). 또한 조건정서반응(conditioned emotional response)의 형성에서 부진을 보였으며(Kellicut & Schwartzbaum, 1963), 양방능동회피과제의 습득도 부진하였다(Eclancher & Karli, 1980).

이와 같은 편도체 손상의 효과는 공포감소와 같은 정서성(emotionality)의 변화와 이와 연관하여 강화자에 근접한 일차적 단서를 처리하는데 있어 결함이 생긴 것으로 해석되었고(Cormier, 1981), 일차적 단서에 대한 신경내분비 반응의 증대가 편도체 손상 후에는 나타나지 않는다는 연구결과들(Coover, Goldman, & Levine, 1971; Davis, Memmot, MacFadden, & Levine, 1976)은 편도체가 강화자의 처리와 강화자에 근접한 현출단서(salient cue)의 처리에 관여하는 자극분석계의 일부라는 Cormier(1981)의 주장을 지지해 주었다.

또한 편도체 손상동물에서는 전기충격에 의해 유발되는 서맥(bradycardia)의 고전조건화가 불가능하다는 연구 결과(Kapp, Frysinger,

Gallagher, & Haselton, 1979; 윤영화, 한정수, 김기석, 1988)는 강화자의 정서적 속성에 대한 예비조건화(preparatory conditioning)에 장애가 나타났음을 의미한다. 즉 예비조건화가 완료 조건화(consummatory conditioning)에 선행한다는 사실에 비추어 볼 때 회피과제에 있어서 습득장애가 나타난 데는 공포감소가 중요한 요인으로 작용했음을 의미한다고 볼 수 있다. 그리고 이런 장애는 반응동결(freezing)이나 활동성의 감소와는 관계가 없었다. 오히려 첫번째 회피반응은 손상집단의 동물들에서 먼저 나타나는 경향이 있었다. 이러한 점은 편도체 손상동물이 보행운동의 증가를 보였으며(White & Weingarten, 1976), 반응을 최대한 억제하는 것이 필요한 과제인 저율반응차별강화(differential reinforcement of low rate response: DRL)조건에서 반응율의 감소가 없었다는 결과(Pellegrino & Clappo, 1971)와도 일치한다.

그러나 쥐의 편도체 복합에 이보테닌산(ibotenic acid) 손상을 가한 경우, 혈중 코티코스테론 수준이 유의하게 높아졌으며 수동회피반응의 습득에 있어 결함이 나타났다. 코티코스테론 수준이 높아진 것은 편도체 손상이 공포감을 일으킨다는 사실과 일치하지 않은 결과이다(Jellestad & Bakke, 1985).

한편 Cachill과 McGaugh(1990)는 편도체가 정서적으로 흥분된 학습상황에 관여한다고 제안하였다. 편도체가 손상된 쥐는 보상의 양의 변화나 강화자 수반화물의 변화에 정상적으로 반응하지 못하였다는 연구결과(Henke, 1979)는 이러한 제안에 부합되는 것으로서, 이는 보상이나 수반성의 변화가 정서적 각성을 초래했기 때문으로 해석될 수 있기 때문이다. 또한 행동대비(behavior contrast) 효과를 알아보기 위한 과제에서 편도체가 손상된 쥐는 두개의 다른 강화 수반성 차이를 식별하는 초기 학습에 있어서는 결함을 보이지 않았다. 편도체 손상의 효과는 두 강화계획 중 하나가 변화되어졌을 때 이러한 변화에 대응하지 못하는 것으로서 나타났다. 따라서 이러한 결과는 편도체가 형태변별과제에서와 같이 단순한 자극과 강화자의 연합에 필수적인 것은 아니며, 정서적으로 각성을 요하는 과제의 수행에 주로 관여하

고 있다는 견해를 지지해 주고 있다(Henke, 1972; Goomas, 1982).

약물보상(drug reward)이나 뇌자극보상 연구에 의해 뇌보상체계의 해부학적 경로와 이와 연관된 신경전달물질에 관련된 많은 사실들이 밝혀졌다. 어떤 경우에 쥐는 뇌자극 또는 코카인의 정맥내 주입을 위해 행동하는 동안 굶어죽을 지경까지 음식을 잊었다. 아마도 이것은 약물이나 뇌자극이 생존에 필수적인 음식과 물보다 더 강력하게 중추보상체계를 활성화시켰기 때문일 것이다. 이 두 부류의 실험실적 보상을 이용한 연구(Kelly, Seviour, & Iversen, 1975; Gallistel, 1986)는 여러 보상 현상에 있어 도파민 함유 뉴런의 역할을 중시하였다. 도파민은 카테콜라민 신경전달물질의 하나이며 도파민성 뉴런군은 중뇌로부터 몇몇 전뇌구조물로 투사한다. 중격, 해마, 편도체, 후결절, 및 대상회를 포함하는 여러 변연계 구조물로부터 축삭으로 신경이 투사되어 있다. 또한 복측피개야로부터의 도파민성투사가 주로 축삭으로 입력되고 있다. 축삭의 주된 출력은 담창구로 투사되는 것과 복측피개야로 투사되는 것이다(Swanson, 1982). 보상에 있어서의 도파민성 뉴런의 역할에 대한 이해는 정서와 운동에서 도파민의 일반적인 기능을 이해하는데 한 계단 진보로 여겨질 수 있다.

축삭에 관한 연구는 1970년대 후반부터 그 기능과 관련지워서 활발히 시작되었는데 회피학습과 연관하여 그 중요성을 정리해 보면, 동기 및 정서를 담당하는 변연계부위와 운동출력을 담당하는 선조체의 접경에 위치하여 행동의 동기 및 정서요소를 행동출력에 반영하는 연결고리로서의 역할을 한다. 전기생리학적, 신경약물학적, 행동적 연구들은 축삭이 행동의 동기, 정서적 측면을 담당하는 변연계와 운동계와의 신경적 접점으로 기능하여 유기체의 동기와 정서가 특정한 행동으로 표현되는데 중요한 역할을 한다는 것으로 시사하고 있다(Gold, Swerdlow, & Koob, 1988; Mogenson & Yim, 1981; Wilson & Soltysik, 1985). 이 점이 회피학습과 연관하여 특히 중요한 기능이다. 또한, 중뇌피개야에서 축삭으로 이르는 피개선조계(tegmentostriatal system)에서 도파민성뉴런의 축삭말단이 축삭에

침중적으로 분포하여 강화의 효과를 매개하며, 이곳이 항정신성 약물의 주된 작용점이다. 이 점 역시 회피학습과 연관하여 그 의미를 가질 수 있다.

축삭에 도파민이나 암페타민을 직접 투여하였을 때 보행활동이 현저히 증가하였는데(Pijnenberg & Van Rossum, 1973; Wilson, & Soltysik, 1985), 이것은 운동기능의 활성화가 동기와 관련된다고 할 수 있는 바, 유기체는 환경에서 흥미로운 자극을 발견하면 자발적인 운동을 통해서 욕구를 충족시키기 때문이다(Iversen & Koob, 1977).

쥐들은 축삭내에 암페타민을 스스로 주입하기 위해 지렛대누르기 반응을 하였다(Hoebel, Monaco, Hernandez, Aulisi, Stanley, & Lenard, 1983). 쥐와 원숭이는 전두피질내에 코카인 주입을 위해 역시 반응을 하였다(Phillips, Mora, & Rolls, 1981; Goeders & Smith, 1983). 이곳은 A10세포군의 또 다른 종말 영역이다. 따라서 정신운동성 자극제(psychomotor stimulant)에 의한 보상 효과는 축삭에만 한정된 현상은 아니다. 쥐들은 축삭내에 코카인을 주입하기 위해서도 기꺼이 지렛대누르기 반응을 한다고 보고되었다.

조건 장소선호(conditioned place-preference) 패러다임을 사용한 연구들은 일반적으로 약물을 자발적으로 주입하는 연구에서 얻어진 것과 같은 결론을 지지한다. 장소선호는 도파민 주입과 주입당시에 있었던 검사장치내의 한 장소를 연합함으로써 야기되는 바, 조건화 시행 전에 도파민 차단제를 처치한 동물은 장소선호가 나타나지 않는다(Spyraki, Fibiger, & Phillips, 1982a). 암페타민 유발 장소선호는 암페타민을 축삭내에 미세주입함으로써 형성될 수 있다(Carr & White, 1983). 따라서 피개선조계의 도파민성 연결이 정신운동성 자극제가 그 보상작용을 시작하는 지점이거나 적어도 지점들 중의 하나임이 장소선호 연구에서 확인되었다.

축삭은 또한 여과 또는 문지기(gate) 기능을 수행하는 것 같다. 편도체나 기타 변연구조물들로부터 입력되는 행동의 동기적 및 정서적 결정인들과 연관된 신호들이 축삭에 의해 여과됨으로써 담창구를 경유하는 운동계의 행동출력이 조절된다

(Stevens, 1973). Mogenson과 Yim(1981)은 복측피개야에서 측핵으로 입력되는 도파민 경로에 의해 측핵의 문지기기능이 조절되며, 이 입력은 측핵에서 담창구에 이르는 GABA성 뉴런에 억제적 효과를 행사함으로써 기저핵의 운동출력을 조절한다고 하였다. 이들은 복측피개야에 가해진 전기자극은 편도체에 대한 전기적 자극에 의해 유발된 측핵의 흥분적 반응을 약화시킴을 관찰하였으며, 편도체 자극에 의해 나타난 측핵의 흥분적 반응이 측핵뉴런에 이온영동법으로 도파민을 주입한 경우에도 감소함을 관찰하였다. 이러한 관찰들은 편도체로부터 측핵으로의 입력이 측핵 도파민 수준에 의해 수정된다는 문지기설과 일치되는 것이다.

이러한 연구결과들에 기초하여 본 연구에서는 다음과 같은 연구문제를 설정하였다.

첫째로, 편도체 손상이 수동회피과제의 습득에 있어 결함을 초래하는지를 알아본다.

둘째로, 측핵에 도파민 효능제인 아포모르핀을 투여하여 수동회피과제의 습득에 미치는 효과를 알아보고, 아포모르핀의 투여가 편도체 손상의 효과를 변화시키는가를 알아본다.

세째로, 측핵에 도파민 길항제인 할로페리돌을 투여하여 수동회피과제의 습득에 미치는 효과를 알아보고, 할로페리돌의 투여가 편도체 손상의 효과에 미치는 영향을 알아본다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷 72마리를 피험동물로 사용하였다. 동물은 전북대학교 심리학과 동물사육실에서 출생, 사육되었으며, 시술 하루전까지는 집단상자에 3-4마리를 넣어 물과 먹이를 자유롭게 먹도록 하였다. 주야 주기에 대한 인위적인 조절은 하지 않았다. 시술 하루전의 실험동물의 체중은 250-350g이었다.

실험방안

실험동물을 우선 편도체 손상유무에 따라 36마리씩 두집단으로 나누고, 각각을 아포모르핀 투여 집단, 할로페리돌 투여 집단, 생리식염수 투여 집단

에 12마리씩 할당하였다. 즉, 손상유무(2)×투여 약물(3)의 6집단으로 나누었다.

시술

시술 24시간전에 개별 쥐장에 넣어 물과 먹이를 박탈하였다. 시술 30분전에 황산 아트로핀 0.5ml (0.5mg/ml)를 복강 주사한 뒤, 소듐 치오펜탈 (60mg/kg)을 복강 주사하여 마취시켰다. Paxinos와 Watson(1982)의 스테레오택식 아트라스를 기준으로 편도체는 전정(bregma)을 기점으로 AP=-2.2, ML= 4.4, DV=-7.0 지점에 주입관이 내부에 고정된 안내관을 삽입하였다. 측핵은 전정을 기점으로 AP=+1.7, ML= 2.5, DV=-6.2 지점에 carrier의 수직축을 좌우측 각각 10° 기울여 안내관을 삽입하였다. 편도체의 손상을 위해 NMDA(N-Methyl-D-aspartic acid)를 사용하였는데, 그 이유는 NMDA가 이보테닌산(ibotenic acid)과 유사하게 축색을 남기고 세포체만 손상시키기 때문이다 (Numan, Corodimas, Factor, Numan, & Piers, 1988). 23gauge 스테인레스스틸 안내관내에 삽입된 29gauge 스테인레스 주입관을 폴리에틸렌 튜브(PE 20)에 연결시키고, 이를 다시 Hamilton microsyringe에 연결하여, NMDA (sigma chemicals co; 10 μ g/ μ l 0.9% saline solution) 6 g(0.6 l)씩을 양측 편도체 각각에 3분간에 걸쳐 주입하고, 2-3분간 약물이 확산되도록 주사침을 그대로 두었다. 주입관은 안내관보다 1mm 아래로 내려가도록 고정되었다.

측핵에 대한 약물주입을 위해 스테인레스스틸안내관(26gauge, 15mm)이 영구적으로 심어졌다. 안내관을 고정시키기 위해 양측 두정골에 두개의 나사를 고정하였고 전두골에 하나의 나사를 고정하였다. 치과용 시멘트로 안내관과 나사를 함께 고정시켰다. 안내관 길이와 동일한 스타일레트(stylet)를 약물 주입시를 제외하고는 안내관 내에 삽입한 상태로 두었다. 약물의 주입시에는 스타일레트를 빼내고 주입관(33gauge)을 삽입하였는데, 주입관은 안내관 보다 1mm 더 아래로 내려가도록 되어 있었다. 아포모르핀이나 할로페리돌, 생리식염수의 주입은 실험시작 25-35분 사이에 주입하였다. 아포모르핀(sigma chemicals

co.)은 5 μ g(0.5 μ l)을, 할로페리돌은 1 μ g(1 μ l)을 양측 측핵 각각에 2분간에 걸쳐 주입하고, 2-3분간 약물이 확산되도록 주사침을 그대로 두었다.

절개된 두피를 봉합한 후 테라마이신(25mg/kg)을 근육주사하였다. 시술후 행동검사까지 7일간의 회복기간을 두었다.

실험기구

수동회피를 측정하기 위하여 30cmx20cmx20cm의 두개의 방으로 된 왕복상자를 제작 이용하였다. 앞면은 투명 아크릴판으로 하고, 그외는 검은색 아크릴 판으로 제작하였다. 바닥은 10mm간격으로 스테인레스 철판을 설치하여, 발바닥 전기 충격을 줄 수 있도록 하였다. 두 방 사이에는 상하로 움직이는 문을 설치하여, 소형 모터로 여단을 수 있도록 하였다. 전기충격은 교류정전류 발생 장치를 통해 제시하였다. 왕복상자의 통제와 자료의 기록은 C언어로 작성한 프로그램을 제작, 사용하였다.

절차

왕복상자의 왼쪽 방에 5W전구를 켜 상태에서 실험동물을 집어 넣은 후 20-30초 후에 두방사이의 문을 위로 올리면서 시행이 시작된다. 실험동물이 전구가 켜있지 않은 방으로 네발을 다 이동시켜 들어간 즉시 1.0mA의 전류를 흘려 주었다. 왼쪽 방으로 도피반응을 보인후에 600초동안 오른쪽 방으로 들어가지 않으면 회피에 성공한 것으로 하고, 그렇지 않으면 실패한 것으로 판정하였다. 이는 반응의 억제를 통한 단일시행 회피반응절차에 속하는 것이다. 시행이 끝나면 문은 아래로 내려지고 도피반응까지의 시간과 회피 여부가 자동기록 되도록 하였다.

조직검사

Chloral hydrate(400mg/kg)를 과량 주사하여 깊히 마취시킨뒤, 심장의 상대동맥을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 주입해 환류하였다. 뇌를 적출한뒤 10% 포르말린 용액에 10일 이상 담구어 놓았다가, 조직검사 하루전에 10% 자당용액에 담구었다. 냉동 절편기(Leitz

Cryostat)로 50 μ m 두께로 절편을 내어 바늘 끝의 위치를 확인하였다.

결 과

조직검사 결과

편도체에 대한 손상을 안내관의 끝의 위치를 통해 확인한 결과 할로페리돌 투여 집단에서 1마리만이 외측으로 벗어나 결과분석에서 제외하였다.

측핵에 대한 손상 역시 안내관 끝의 위치를 통해 확인하였는데 편도체 손상을 받지 않은 할로페리돌 투여 집단에서 1마리가 목표지점에서 배측으로 올라가 있어 결과 분석에서 제외하였다.

행동검사 결과

회피반응을 성공적으로 수행하였으나 실패하였느냐에 따라 6개집단의 동물을 분류한것이 표1과 같다.

표1. 집단별 회피반응 성공 및 실패의 빈도(마리수)

	성 공	실 패
apomorphine	9	2
편도체 손상없음 haloperidol	3	7
saline	10	1
apomorphine	6	3
편도체 손상 haloperidol	0	9
saline	3	7

측핵에 생리식염수를 투여한, 편도체를 손상하지 않은 집단과 편도체를 손상시킨 두집단의 회피 성공과 회피실패 비율에 대한 χ^2 검증결과 통계적으로 유의한 ($\chi^2=5.86...$) ($P=.05$) 차이가 있는 것으로 나타났다.

한편, 도파민 효능제인 아포모르핀 투여집단과 생리식염수 투여집단 사이에는 회피에 있어 유의한 차이가 없었으며, 편도체를 손상한 경우의 아포모르핀 투여집단과 생리식염수 투여 집단사이에도 유의한 차이가 없었다.

도파민 길항제인 할로페리돌 투여집단과 생리

식염수 투여집단에 대한 χ^2 검증에서는 편도체 손상을 하지않은 두집단 사이에서는 통계적으로 유의한($\chi^2=5.86, \dots$)($P=.05$) 차이가 있었다. 그러나 편도체를 손상시킨 경우, 두집단 사이에 유의한 차이가 없었다.

논 의

본 연구에서 나타난 결과를 요약하면, 첫째로 편도체에 대한 손상은 수동회피에 있어 결함을 일으킨다. 둘째로, 측핵에 대한 아포모르핀의 투여는 별다른 영향을 주지 않았다.

그러나, 편도체 손상을 가한 경우에 측핵에 대한 아포모르핀의 투여에 의해 비록 통계적으로는 유의한 차이가 없었지만, 9마리중 6마리의 동물이 회피를 성공적으로 수행하였다는 것은 상당히 의미가 있다고 보여진다. 세째로, 측핵에 대한 길항제의 투여는 수동회피에 있어 결함을 일으킨다. 그러나 편도체가 손상된 집단의 경우 이미 편도체 손상이 심각한 수동회피 결함을 일으켰기 때문에 길항제의 투여는 별다른 의미를 갖지 않는 것으로 나타났다.

이러한 결과를 종합적으로 고려해보건대, 회피 학습의 수행에 있어 강화자의 동기적, 정서적 속성을 처리한다고 믿어지는 편도체의 역할과, 이러한 동기적, 정서적측면의 행동적 표출을 조정한다는 측핵의 역할에 대한 가정이 지지된 것으로 생각된다. 왜냐하면, 편도체 손상이 야기하는 회피 학습에 있어서의 결함은 일단 편도체가 회피학습에서 어떤 역할을 갖고 있음을 입증한 것이다. 측핵에 대한 효능제의 투여가 별다른 영향이 없었던 것은 통제 집단이라 할 수 있는 생리식염수 투여 집단에서 거의 완전하게 회피성공을 나타냈기 때문이라고 볼 수 있다. 또한, 측핵에 대한 길항제의 투여가 회피결함을 야기한다는 것은 측핵의 가지핵과의 관련을 생각할 때 그 의미를 갖는다.

그러나 본 연구에서는 편도체와 측핵이 어떤 경로를 통해 연결되는지, 편도체의 측핵에 대한 직접적인 통로의 역할이 무엇인지에 대해서 아무런 가정도 하지 않고 있으므로, 본 연구의 결과가 갖는 의미에 대한 해석은 상당한 제한이 있을 수 밖에 없다.

다만, 편도체로부터 측핵으로의 강력한 신경적 연결이 있으며 편도체의 전기적 자극이 측핵에 있는 신경원을 활성화시키는 것이 관찰되었다. 그러나, 이들 신경적투사가 행동에서 갖는 역할에 대한 직접적인 증거는 결핍되어 있다. 또한, 복측외개야에 대해 주어진 자극펄스연쇄가 편도체의 전기적 자극에 의해 유발된 측핵의 흥분적 반응을 약화 시켰다. 편도체 자극에 대한 흥분적 반응의 이와같은 약화는 측핵신경원에 이온영동법으로 도파민이 주입된 경우에도 나타났다. 이러한 관찰은 편도체로 부터 측핵으로의 입력이 도파민에 의해 수정되어진다는 통로가설과 일치한다(Mogenson & Yim, 1981).

정적강화와 부적강화 양자를 사용한 연구에서 연합의 형성에 있어서의 결함은 매우 혐오적인 자극(발바닥 전기충격)이 사용되었을 때는 나타났으나 덜 혐오적인 자극(0.2% 키니네용액)이 사용되었을 때는 없었다. 새로운 냄새 조건형성과제에서도 혐오적 자극-강화자 연합은 손상되었으나 욕구적 자극-강화자연합은 유의한 영향이 없었다. 비록 편도체 복합이 어떤 유형의 욕구적으로 보상되는 학습에 포함될지라도 편도체 복합손상이 혐오적으로 보상되는 학습에 차별적 효과를 가진다는 발견은 자극-강화자 연합의 형성을 초월하여 학습에 있어서의 역할을 제안한다(Cahill & McGaugh, 1990).

한편, 편도체에 노어아드레날린성 뉴런이 주로 분포하는데, 이들 뉴런이 혐오적 정보의 정서적 속성을 장기기억, 처리하는데 관여하고 있다는 점이 시사되고 있다(Ellis & Kesner, 1983). 또한 편도체 하위핵들이 여러 다른 뇌 구조물과 각기 다른 연결을 이루고 있으며, 그 신경전달물질도 다른 것으로 볼 때 편도체 전체에 대한 조작을 통해 얻어진 결과들에 모순이 있을 수 있으며, 좀더 세부적인 조작의 필요성이 있다. 실제로 편도체 복합의 하위핵들에 대한 부분적 손상 또는 자극 연구들의 결과는 편도체내에서도 어느 부위에 조작이 가해지느냐에 따라 상당히 다른 결과를 나타내며 심지어는 상반된 경우도 있는 것으로 나타났다. 이는 편도체의 하위핵들의 기능이 서로 구별되어짐을 의미한다. 몇몇 예들을 살펴보면 이것이 명백해진다.

먼저 손상연구의 경우 편도체 중심핵이나 외측 핵이 손상된 동물은 능동회피과제의 습득이나 재 학습에 결함을 보이지만(Werka, Skar, & Ursin, 1978), 내측편도체영역이 손상된 동물은 예외적으로 학습이 촉진된다(Kemble & Davis, 1981). 정서적으로는 편도체 중심핵의 손상후에는 온순해지지만 내측편도체의 손상은 반대효과를 일으킨다. 미각혐오학습에서 습득의 장애가 외측과 배외측의 손상에 의해서만 일어난다(Nachman & Ashe, 1974).

전기뇌자극법을 이용한 연구들에서도 편도체 하위핵들간의 기능적 구별이 나타난다. 능동회피과제의 수행후 중심핵과 배내측핵의 자극은 역행성 기억상실을 유발하는데, 이는 강한 정서반응을 유발하는 충분한 강도의 강화사건에 의해 유지되는 행동을 기억하는데 관여하는 것으로 해석된다(Kesner & Andrus, 1982). 한편, 미각혐오학습이 배외측핵의 전기자극에 의해 영향받지만 자극시점에 따라 모순된 결과가 나와있다(Kemble & Nagel, 1973).

학습과 기억에 있어서 편도체의 관여를 분석한 Sarter와 Markowitsch(1985)는 편도체는 정서적으로 중요한 정보의 부호화와 인출에 관여하며, 특히 편도체 중심핵은 공포의 정서 및 도주와 같은 종특유행동에 관여하고 있다고 주장했다. 이러한 주장은 편도체 복합에서도 특히 편도체 중심핵이 주로 시상하부와 신경연결을 이루고 있으며, 종특유행동의 실행에 중요한 뇌간의 여러 영역들과 가장 강력한 섬유연결을 이루고 있다는 해부학적 사실(Ottersen, 1980; Russchen, 1982)에 근거하고 있다.

한편, 복측피개야가 손상된 동물은 다른 집단의 동물들에 비해 새로운 자극에 반응을 많이 하는 경향이 있다. 복측피개야로부터 기시하는 도파민 뉴런이 행동의 활성화와 관련되어 있으며 강한 정서반응을 일으키는 상황에서는 활성화 수준이 높아져서 행동검사에 비적응적 행동이 일어난다는 것을 여러 연구가 지적하고 있다(Le Moal, Cardo, & Stinus, 1969; Simon & Le Moal, 1984; Wilson & Baeske, 1987).

따라서, 앞으로의 연구는 편도체의 하위핵들과 복측피개야-측핵경로가 강화자의 처리 및 강화효

과의 매개에 어떤 관련을 가지는가에 초점을 맞출 필요가 있다고 생각된다. 또한, 측핵-기저핵 경로가 조건형성된 반응의 표현에 갖는 효과에 대한 행동적 측면에서의 연구도 병행되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 윤영화 · 한정수 · 김기석(1988). 심박조건화와 순막조건화에 미치는 편도체 손상효과. *한국심리학회지*, 7(2), 118-126.
- Amaral, D. G., & Price, J. L. (1984). Amygdalo-cortical projections in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Journal of Comparative Neurology*, 230, 465-496.
- Anden, N.E., Dahlstrom, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L., & Ungerstedt, U. (1966). Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiologica Scandinavica*, 67, 313-326.
- Cahill, L., & McGaugh, J.L. (1990). Amygdaloid complex lesions differentially affect retention of tasks using appetitive and aversive reinforcement. *Behavioral Neuroscience*, 104, 532-543.
- Carr, G. D., & White, N. M. (1984). The relationship between stereotypy and memory improvement produced by amphetamine. *Psychopharmacology*, 82, 203-209.
- Coover, G.D., Goldman, L., & Levine, S. (1971). Plasma corticosterone levels during extinction of a lever-press response in hippocampectomized rats. *Physiology and Behavior*, 7, 727-732.
- Cormier, S.M. (1981). A mismatch theory of limbic system function. *Physiological psychology*, 9, 3-36.

- Davis, H., Memmott, J., MacFadden, L., & Levine, S. (1976). Pituitary-adrenal activity under different appetitive extinction procedures. *Physiology and behavior*, 17, 687-690.
- Eclancher, F., & Karli, P. (1980). Effects of infant and adult amygdaloid lesions upon acquisition of two-way avoidance by the adult rat: Influence of rearing conditions. *Physiology and behavior*, 24, 887-893.
- Ellis, M.E., & Kesner, R.P. (1983). The noradrenergic system of the amygdala and aversive information processing. *Physiology and behavior*, 97, 399-415.
- Fouriez, G., & Wise, R.A. (1976). Pimozide-induced extinction of intracranial self-stimulation: Response patterns rule out motor or performance deficits. *Brain Research*, 103, 377-380.
- Gallistel, C. R. (1986). The role of the dopaminergic projections in MFB self-stimulation. *Behavioral Brain Research*, 20, 313-21.
- Gallistel, C.R., & Karras, D. (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 20, 73-77.
- Goeders, N. E., & Smith, J. E. (1983). Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science*, 221, 773-775.
- Gold, L.H., Swerdlow, N.R., & Koob, G.F. (1988). The role of mesolimbic dopamine in conditioned locomotion produced by amphetamine. *Behavioral Neuroscience*, 102(4), 544-552.
- Goomas, D. T. (1982). Single-alternation pattern running in amygdalotomized rats. *Physiological Psychology*, 10, 368-370.
- Henke, P. G. (1979). Limbic lesion and the energizing, aversive, and inhibitory effects of non-reward in rats. *Canadian Journal of Psychology*, 33, 133-140.
- Hoebel, B. G., Monaco, A. P., Hernandez, L., Aulisi, E. F., Stanley, B. G., & Lenard, L. (1983). Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology*, 81, 158-163.
- Iversen, S.D., & Koob, G.F. (1977). Behavioral implications of dopaminergic neurons in the mesolimbic system. In E. Costa & G.L. Gessa (eds.), *Advances in biochemical psychopharmacology*, 16. New York: Raven Press. 209-214.
- Jellestad, F. K., & Bakke, H.K. (1985). Passive avoidance after ibotenic acid and radio-frequency lesions in the rat amygdala. *Physiology and Behavior*, 34, 299-305.
- Kapp, B.S., Frysinger, R.D., Gallagher, M., & Haselton, J.R. (1979). Amygdala central nucleus lesions: Effects on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 23, 1109-1117.
- Kelly, P.H., Seviour, P.W., & Iversen, S.D. (1975). Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research*, 94, 507-522.
- Kemble, E.D., & Davis, V.A. (1981). Effects of prior environmental enrichment and amygdaloid lesions on consummatory behavior, activity, prediction, and shuttle box avoidance

- in male and female rats. *Physiological Psychology*, 9, 340-346.
- Kemble, E.D., & Nagel, J.A. (1973). Failure to form a learned taste aversion in rats with amygdaloid lesions. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 2, 155-156.
- Kesner, R.P., & Andrus, R.G. (1982). Amygdala stimulation disrupts the magnitude of contribution to long-term memory. *Physiological Psychology*, 10, 55-59.
- King, F.A. (1958). Effects of septal and amygdaloid lesions on emotional behavior and conditioned avoidance responses in the rat. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 126, 57-63.
- Koob, G.F., & Bloom, F.E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Le Moal, M., Cardo, B., & Stinus, L. (1969). Influence of ventral mesencephalic lesions on various spontaneous and conditioned behaviors in the rat. *Physiology and Behavior*, 4, 567-573.
- MacKintosh, N.J. (1983). Conditioning and associative learning. New York: Clarendon Press.
- Mason, S. T., & Iversen, S. D. (1978). Reward, attention and the dorsal noradrenergic bundle. *Brain Research*, 150, 135-148.
- Mishkin, M., & Aggleton, J. (1981). Multiple functional contributions of the amygdala in the monkey. In Y. Ben-Ari (ed): *The Amygdaloid Complex*. New York: Elsevier. pp.409-420.
- Mogenson, G.J., & Yim, C.Y. (1981). Electrophysiological and neuropharmacological-behavioral studies of the nucleus accumbens: implications for its role as a limbic-motor interface. In R.B. Chronister, & J.F. De France (eds.), *The neurobiology of the nucleus accumbens*. Brunswick: Haer Institute.
- Nachman, M., & Ashe, J.H. (1974). Effect of basolateral amygdala lesions on neophobia, learned taste aversions, and sodium appetite in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87, 622-643.
- Numan, M., Corodimas, K.P., Numan, M.J., Factor, E. M., & Piers, W.D. (1988). Axon-sparing lesions of the preoptic region and substantia innominata disrupt maternal behavior in rats. *Behavioral Neuroscience*, 102, 381-396.
- Olds, M. E., & Fobes, J. L. (1981). The central basis of motivation: Intracranial self-stimulation studies. *Annual Review of Psychology*, 32, 523-574.
- Olds, J., & Milner P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Ottersen, O.P. (1982). Connections of the amygdala in the rat: IV. Corticoamygdaloid and intraamygdaloid connections as studies with axonal transport of horseradish peroxidase. *Journal of Comparative Neurology*, 205, 30-48.
- Paxinos, G. (1985). *The Rat Nervous System*. New York: Academic Press.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press.
- Pellegrino, L., & Clapp, D.F. (1971).

- Limbic lesions and externally cued DRL performance. *Physiology and Behavior*, 7, 863-868.
- Phillips, A. G., Mora, F., & Rolls, E. T. (1981). Intracerebral self-administration of amphetamine by rhesus monkeys. *Neurosci. Lett*, 24, 81-86.
- Pijnenberg, A.J., & Van Rossum, J.M. (1973). Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 25, 1003-1004.
- Pisa, M. (1988). On the role of the dorsal noradrenergic bundle in learning and habituation to novelty. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30, 835-845.
- Rolls, E.T., Rolls, B.J., Kelly, P.H., Shaw, S.G., Wood, R.J., & Dale, R. (1974). The relative attenuation of self-stimulation, eating and drinking produced by dopamine-receptor blockade. *Psychopharmacologia*, 38, 219-230.
- Russchen, F.T. (1982). Amygdaloid projections in the cat: subcortical afferent connections. A study with retrograde tracing techniques. *Journal of Comparative Neurology*, 207, 157-176.
- Salamone, J.D. (1988). Dopaminergic involvement in motivational aspects of motivation: Effects of haloperidol on schedule-induced activity, feeding, and foraging in rats. *Psychobiology*, 16, 196-206.
- Sater, M., & Markowitsch, J.J. (1985). Involvement of the amygdala in learning and memory: A critical review with emphasis on anatomical relations. *Behavioral Neuroscience*, 99, 342-380.
- Simon, H., & Le Moal, M. (1984). Mesencephalic dopaminergic neurons: functional role. In E. Usdin, A. Carlsson, A. Dahlstrom & J. Engel (eds.), *Catecholamines: neuropharmacology and central nervous system: theoretical aspects*. New York: Liss, 293-307.
- Spyraki, C., Fibiger, H.C., & Phillips, A.G. (1982a). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *Psychopharmacology*, 77, 379-382.
- Spyraki, C., Fibiger, H.C., & Phillips, A.G. (1982b). Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Research*, 253, 185-193.
- Stevens, J. R. (1973). Psychomotor epilepsy and schizophrenia: a common anatomy? In M. A. B. Brazier (Ed.), *Epilepsy: Its Phenomena in Man*, Academic Press, New York.
- Swanson, L. W., Sawchenko, P. E., Rivier, J. & Vale, W. W. (1983). Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain. An immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 36, 165-186.
- Swanson, L.W. (1982). The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: a combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat. *Brain Research Bulletin*, 9, 321-353.
- Swanson, L.W., & Mogenson, G.J. (1981). Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behavior. *Brain Research Review*, 3, 1-33.
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping of monoamine pathways in

- the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica*, 82, (suppl. 367), 1-48.
- Werka, T., Skar, J., & Ursin, H. (1978).
Exploration and avoidance in rats with lesions in amygdala and piriform cortex. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 672-681.
- White, N., & Weingarten, H. (1976).
Effects of amygdaloid lesions on exploration by rats. *Physiology and Behavior*, 17, 73-79.
- Wilson, W.J., & Baeske, E.G. (1987).
Ventral tegmental area lesion differentially affect responses controlled by CS-US contiguity and response-reinforcer contingency in the rat. *Acta Neurobiol. Exp.*, 47, 83-91.
- Wilson, W.J., & Soltysik, S.S. (1985).
Pharmacological manipulations of the nucleus accumbens: effects on classically conditioned responses and locomotor activity in the cat. *Acta Neurobiol. Exp.*, 45, 91-105.

韓國心理學會誌：生物 및 生理

Korean Journal of Biological and Physiological Psychology
1992. Vol. 4, 58-69

The effect on processing of reinforcer of the amygdala and mesolimbic system in albino rat

Hyuck-Chel Kwon

Chonbuk National University

This study examined the effects of (1) amygdaloid lesion, (2) dopamine agonist injections and antagonist injections into the nucleus accumbens, and (3) these injection treatments after amygdaloid lesion on acquisition of passive avoidance task. Seventy two rats were assigned to six groups: (1) apomorphin injected, (2) haloperidol injected, (3) saline injected, (4) amygdala lesioned and apomorphin injected, (5) amygdala lesioned and haloperidol injected, (6) amygdala lesioned and saline injected. Performances of one-trial passive avoidance task using shuttle box were recorded by program made of C language. It was found that amygdaloid lesion impaired passive avoidance learning. Haloperidol injections into the nucleus accumbens impaired the performance but did not alter the effect of amygdaloid lesion. Apomorphin injections into the nucleus accumbens had no effect on the performance but it altered the effect of amygdaloid lesion. These results showed that amygdala is involved in the processing of negative reinforcer which is withdrawal of aversive stimulus. And it was partly supported that the input from amygdala was modulated by dopamin in nucleus accumbens.