

편도체 중심핵의 가역적 손상이 공포의 습득과 표현에 미치는 영향

신선희 · 김기석 · 김현택

고려대학교 심리학과

지난 수년간 여러 보고들은 편도체가 무조건공포 및 조건공포에 관여함을 시사해 왔으며 근래에 들어서는 이 구조물을 하부핵군으로 구분하여 기능적으로 특정화하려는 노력이 시도되고 있다. 편도체 중심핵은 이들 하부핵군들 중 여러가지 공포반응을 지배하는 뇌간 영역들에 가장 광범위한 투사를 하기때문에 공포의 표현에 관여할 것이라는 견해가 지배적이다. 그러나 공포의 습득에서 편도체 중심핵의 역할에 대해서는 상반된 주장들이 있다. 따라서 본 연구는 공포나 불안을 측정하는 여러 동물모형중에서 상승된 경악반응 절차를 사용하여, 편도체 중심핵의 가역적 손상이 공포의 습득과 표현에 어떠한 영향을 미치는지 살펴보고 이를 통해 공포학습에서 편도체 중심핵의 역할을 알아보고자 하였다. 공포의 습득장면과 표현장면을 분리하여 연구하기 위해 국소마취제 리도카인이 사용되었다. 실험집단으로는 리도카인의 미세 주입 시기를 훈련 직전과 검사 직전으로 구분한, 리도카인-식염수 집단, 식염수-리도카인집단, 식염수-식염수집단, 리도카인-리도카인집단이 사용되었다. 실험결과, 훈련전이나 혹은 검사전에 리도카인을 투여받은 피험동물들은 경악반응의 상승을 거의 보이지 않았다. 그러나 이같은 결과를 상황의존적 인출실패 때문이라고 볼 수 없다. 왜냐하면 리도카인-리도카인 집단 역시 상승된 경악반응을 보이지 않았기 때문이다. 따라서 본 연구의 결과는 편도체 중심핵이 공포의 표현뿐만 아니라 공포의 습득에도 중대하게 관여함을 시사한다.

편도체는 혐오적 조건화(aversive conditioning)에서 학습된 반응에 관여하는 신경 가소성의 주요지점으로 학습과 기억에 관심있는 많은 신경과학자들을 매료시켜 왔다. 지난 수년간 많은 연구들은 편도체가 무조건 및 조건 공포와 관련있음을 다양한 종에 이르는 동물 실험과 또한 임상 연구를 통해 보고했다. 동물연구에서 편도체의 손상은 공포의 지표인 여러가지 행동적 반응과 자율신경계 반응을 차단했으며(윤영화, 한정수, 김

기석, 1988; Blanchard & Blanchard, 1972; Cohen, 1975; Hitchcock & Davis, 1986, 1987; Hitchcock, Sananes, & Davis, 1989; Iwata, LeDoux, & Reis, 1986; Kapp, Frysinger, Gallagher, & Haselton, 1979; Sananes & Campbell, 1989). 인간의 경우에 편도체를 전기자극 했을 때 공포나 불안과 같은 정서를 일으킨다는 보고가 있었다(Gloor, Olivier, & Quesney, 1981).

최근에 이르러 편도체를 보다 하위수준의 핵군으로 나누어 기능적으로 특정화하려는 노력들이 시도되고 있는데, 고전적 공포 조건화와 관련하여 주목받고 있는 편도체내 핵군들은 대체로 중심핵, 외측핵, 기저 외측핵등이다. 이중 편도체 중심핵은 공포와 관련하여 비교적 지속적인 관심을 받아온 하부핵으로서 공포의 표현에 관여하는 듯한 많은 뇌간 구조물들에 직접 축색을 보낸다. 중심핵은 뇌간의 중심회백질에 투사하여 동결반응(freezing)을 매개하며(LeDoux, Iwata, Cicchetti, & Reis, 1988), 외측 시상하부에 투사하여 조건 혈압반응을 매개하고(Iwata et al., 1986; LeDoux et al., 1988). 외측 시상하부와 미주신경 배측 운동핵에 투사하여 조건 심박반응을 매개하기도 하며(Francis, Hernandez, & Powell, 1981; Jarrell, McCabe, Teich, Gentile, VanDercar, & Schneiderman, 1986; Schwaber, Kapp, Higgins, & Rapp, 1982), 미측 교감상핵의 복내측 영역에 투사하여 상승된 경악반응을 조절한다(Rosen & Davis, 1988a, 1988b). 공포의 지표로 사용되는 이와 같은 일련의 자율신경계 반응과 행동적 반응들이 중심핵의 활성화로 인해 야기되기 때문에 편도체 중심핵이 공포의 표현에 관여한다는 점에는 대체적으로 일치된 견해를 보인다(이승희, 김기석, 1991; 한정수, 김재일, 김기석, 1991; Hitchcock & Davis, 1991; Hitchcock et al., 1986).

공포의 표현과 달리 공포의 습득에 있어서 편도체 중심핵의 역할은 아직 일치된 견해가 없다. Jellestad와 그의 동료(1986) 그리고 Rioloobos등(1985)은 아이보테닌산 손상절차를 사용한 연구에서 편도체 중심핵이 공포의 습득에는 관여하지 않는다고 주장했다. 이에 더하여 학습과 기억의 강력한 후보기제로 제안되고 있는, 활동 의존적으로 증진되는 시냅스 효율성 즉 장기 상송 작용(long-term potentiation: LTP)은 N-methyl-D-aspartate(NMDA)수용기와 밀접한 관계가 있음이 밝혀졌는데(Brown, Chapman, Kairiss, & Keenan, 1988), 편도체 내 하부핵군 중에서 기저외측핵과 외측핵에 NMDA 수용기가 밀도있게 분포함이 밝혀졌다(Monaghan

& Cotman, 1985). 해부학적으로 볼때 전두피질, 측두피질 및 시상으로부터 대부분의 감각정보가 이들 부위를 통해 편도체로 들어온 후, 가장 광범위한 편도체 내 투사 양상을 보인다(Sarter & Markowitsch, 1985; Aggleton & Mishkin, 1984; Krettek & Price, 1978; LeDoux, Cicchetti, Xagoraris & Romanski, 1990a; LeDoux, Farb, & Ruggiero, 1990b). 이와같은 근거위에서 편도체 내 외측핵과 기저외측핵이 공포의 습득에 결정적인 장소임을 밝히려는 많은 시도들이 있었다(Liang & Davis, 1990; Miserendino, Sananes, Melia, & Davis, 1990; LeDoux et al., 1990a).

그럼에도 불구하고 편도체 중심핵이 공포의 습득에 관여할 가능성은 여전히 남아있다. 편도체 중심핵 손상을 받은 동물들은 수동적 회피반응을 습득하지 못했으며(Grossman, Grossman, & Walsh, 1975). 이 핵을 손상받은 토끼는 기저 심박율이나 조건자극에 대한 정향반응에서는 통제군과 유의미한 차이가 없었으나 조건자극에 대한 조건서맥반응을 습득하지 못했다(Kapp et al., 1979). 또한 McCabe, Gentile, Markgraf, Teich 및 Schneiderman(1992)등도 중심핵의 아이보테닌산 양측 손상이 차별적 서맥 조건반응의 습득을 방해함을 보였는데, 이 경우 역시 기저 심박율이나 심박 무조건 반응 및 정향반응은 변화가 없었다. 이에 더하여 Pascoe와 Kapp(1985)는 고전적 심박 차별조건화 동안에 편도체 중심핵에서 학습과 관련있는 신경활동의 변화를 보고하기도 하였다. 또 검사시에 구속기간중 함께 제시된 바 있는 백색잡음만을 제시했을 때 편도체 중심핵의 뉴런의 단위 활동이 구속기간 중에 보인 것과 같은 양상을 보이는데 이러한 조건화 가능한 신경단위 가소성은 스트레스 상황하에서 중심핵의 학습 관련 과정을 반영한다(Henke, 1983).

일반적으로 뉴런수준에서의 연합학습이 조건자극과 무조건자극 정보를 모두 입력받는 장소에서 일어날 것이라고 예측하는 것이 타당하다고 볼 때, 편도체 중심핵과 외측핵 및 기저외측핵은 모두 이 조건을 만족시킨다. 편도체 중심핵은 시각

자극을 조건자극으로 사용할 경우, 도피질로 부터 시각 입력을 받고(Turner & Zimmer, 1984) 체감각 입력은 다음 3가지 통로로 부터 받는데, 첫째로 외측 척수시상로(lateral spinothalamic tract)를 따라 시상의 내측슬상핵의 내측부위(the medial division of the Medial Geniculate Nucleus: mMGN)를 통해서 받고(Lund & Webster, 1967), 두번째로 체감각 피질 I과 II 에서 도피질을 거쳐 받기도 하고(Turner et al., 1984), 마지막으로 척수망상로(spinothalamic pathway)를 거쳐, 외측 피개(lateral tegmentum)와 청반(locus coeruleus)의 카테콜라민을 포함하는 뉴런을 통해서 받는다(Guyenet & Byrum, 1985; McMahan & Wall, 1985). 청각자극을 조건자극으로 사용할 경우 청각 입력은 하구에서 mMGN을 거쳐 편도체 외측핵을 통해 중심핵에 이른다(LeDoux et al., 1990b). 이외에도 감각양식 특징적 측두영역에서 도를 거쳐 중심핵에 이르는 투사가 있다(Sarter et al., 1985). 편도체 외측핵 및 기저 외측핵의 경우, 앞서 언급한바와 같이 대뇌피질과 시상으로부터 오는 모든 감각 정보가 대체로 외측핵과 기저외측핵을 거쳐 편도체로 들어간다(Sarter et al., 1985; Krettek et al., 1978; Aggleton et al., 1984; LeDoux et al., 1990a, 1990b). 이와 같이 공포의 습득에 관여할 것이라고 제안되는 후보핵들은 조건자극과 무조건자극에 대한 정보를 모두 받는 해부학적 특징을 지닌다.

연구자들은 공포나 불안을 측정하기 위해 다양한 행동모델들을 사용해 왔는데 조건억제(conditioned suppression: Gellar & Seifter, 1960), 사회 상호작용(social interaction: File, 1980), 상승된 경악반응(potentiated startle response: Davis, 1979), 탐색활동(exploratory activity: Crawley, 1981; Yamamoto & Ueki, 1987), 조건화된 파묻기 방어반응(conditioned defensive burying: Treit, 1985), 쥐나 토끼의 조건화된 심박반응(conditioned heart rate response: 윤희화등, 1988; Schneiderman, Smith, Smith & Gormezano, 1966. Supple & Leaton,

1990), 행동동결(freezing: 정봉교, 박진영, 1990; Bolles, 1970)등이 있고 이외에 공포의 자율신경계 반응인 심박, 호흡, 혈압변화를 측정하는 모델들도 있다(Schneiderman et al., 1966). 이중 여러모델은 공포의 유무나 공포의 정도를 측정하기 위해 어떤 행동의 감소를 지표로 사용하기 때문에 자료해석시 어려움이 있으나 상승된 경악반응 모델은 조건자극 제시시 반응의 증가를 측정하기 때문에 이러한 단점을 지니지 않는다(Davis, Hitchcock, & Rosen, 1987). 이 패러다임에서 공포란 사전에 혐오자극과 짝지워진 적이 있는 자극이 경악자극과 함께 제시될 때 보이는 경악반응과 경악자극만의 제시에 대해 보이는 경악반응간의 차이라고 조작적으로 정의된다.

공포로 상승된 경악반응 절차를 사용한 기존의 여러 연구들은 대체로 검사 전에 편도체 중심핵에 처치를 가하여 공포의 표현장면에서 중심핵의 역할을 보아왔으며 이에 대한 많은 자료들이 축적되어 왔다(Davis, 1979; Hitchcock et al., 1986; Hitchcock et al., 1987; 이승희등, 1991; 한정수등, 1991). 그러나 공포의 습득장면에서 편도체 중심핵의 손상연구는 거의 행해진 바 없는데 이는 결과해석의 애매함 때문인 듯하다. 즉 훈련전에 전해질손상이나 고주파손상을 가해서 공포 반응이 나타나지 않았다면 그 이유가 공포의 습득이 차단되어서인지 아니면 단순히 공포 반응의 출력로의 손상으로 인해 공포의 표현이 차단되어서인지 구별할 수 없다. 그러나 이러한 난점은 국소마취제의 일종인 리도카인(lidocaine)으로 극복될 수 있다. Sandk hler 와 Gebhart (1984)는 쥐의 연수에 리도카인을 미세주입한 연구에서 4% 리도카인 0.5 l는 반경 0.5mm내에서 주입후 30분 동안 가장 효과적으로 신경세포의 활동을 차단하고 주입 90분후에 어떠한 영구적인 손상없이 주입전 수준으로 되돌아감을 보고했다. 이같은 성질은 조건화의 훈련시행과 검사시행을 구분하여 연구할 수 있게 하는데 즉 리도카인이 국소적으로 투여된 뇌의 특정부위가 공포조건화 실시중에 일시적인 기능적 마비상태에 있으나 검사시에는 마취직전의 활동수준으로 회복되어 있음을 의미한다.

그러므로 본 연구의 목적은 공포로 상승된 경악

반응 절차를 사용하여 공포조건화에 관여할 것이라고 제안되는 여러 편도체 후보핵들 중 특히 편도체 중심핵의 가역적 손상이 공포의 습득과 표현에 어떠한 영향을 미치는지 살펴보고 이를 통해 공포학습에서 편도체 중심핵의 역할을 보고자 하였다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷 40마리를 피험동물로 사용하였다. 실험 하루전에 동물들을 집단 상자에서 개별상자로 넣고 물과 먹이를 자유롭게 먹도록 하였으며 사육실은 낮주기를 09:00-22:00으로 인위적으로 조절하였다. 실험 시작당시의 피험동물 체중은 250-350g 이었다.

실험기구 및 장치

훈련기구

훈련을 위해 4개의 스키너 상자(27.5 × 24 × 19cm)를 사용하였다. 스키너 상자의 뒷면 두 옆면과 뒷면은 알루미늄판으로 되어 있으며 앞면은 열고 닫을 수 있는 투명 아크릴판으로 장치하였다. 바닥은 10mm 간격으로 떨어진 직경 4.8mm 스테인레스 스틸격자를 사용하여 발바닥에 전기쇼크를 줄 수 있도록 하였다. 이 스키너 상자를 상단에 2개, 하단에 2개의 방(60 × 70 × 50cm)으로 이루어진 방음상자안에 넣었으며, 이 방들에는 환기를 위해 팬을 설치하였다. 조건자극(conditioned stimulus: CS)은 스키너 상자에서 20cm 떨어진 측면에 설치된 8W 백열전구의 불빛으로 제시하였다. 이 방음상자는 빛이 켜질 때를 제외하고는 어두웠다. 무조건자극(unconditioned stimulus: US)은 280K의 저항이 직렬로 연결되어 있는 A.C. 가변전원 쇼크발생기로 제시하였는데 전류는 1.0mA 였다. 예비실험에서 이 수치는 공포조건화가 가장 잘 일어나는 전기쇼크 크기였다.

상승된 경악반응 측정기구

경악반응을 기록하는 장치는 한정수, 김현택

(1991)의 논문에 자세히 기술되어 있다. 간략하게 기술하면, 경악반응을 측정하기 위해서 Parre o. Saraz, Subero(1985)가 개발한 장치를 사용하였는데, 이는 스피커를 이용하여 경악반응을 측정하는 방법이다. 지름이 17cm인 스피커를 콘 부분이 위로 향하도록 놓힌 후 그위에 지름이 17cm이며 높이 3.5cm인 원형의 구리 접시를 부착하였다. 동물을 그 접시 위에 얹은 후, 지름 17cm 높이 20cm가 되는 원형통 그물망을 씌워 동물이 그 접시 위에만 있게 하였다. 동물이 움직이면 스피커콘이 상하로 움직여 이로 인해서 스피커의 보이스코일에 전압이 발생한다. 이 장치를 훈련시에 사용한 동일한 방음상자에 두었다. 청각자극에 의한 동물의 움직임, 즉 경악반응은 스피커의 보이스코일에 전압을 일으키고 이 전압은 차동증폭기(differential amplifier)에 의해서 4배 증폭되어서 A/D변환기를 거쳐서 컴퓨터에 전달되었다.

컴퓨터는 2msec마다 경악자극 제시후 200msec까지 반응을 기록하였다. 경악반응 크기는 자극 제시 후 200msec동안에 가장 큰 전압치로 규정하였다. 모든 자극통제, 반응기록, 분석은 APPLE 컴퓨터를 사용하여 처리하였다. 경악자극은 경악반응을 측정하는 장치로부터 10cm 떨어진 곳에 위치한 고음스피커(tweeter)로부터 발생시켰는데, 백색잡음(white noise)을 가청 주파수 증폭기로 증폭시킨 후 고역여파기를 통과(4000Hz이상만)시켜 500msec 동안 제시하였다. 그리고, 평상시는 팬에 의한 약간의 소음이 있었다(60dB: C척도).

훈련 및 검사절차

집단할당

시술 하루 전에 경악반응을 측정하는 장치에 쥐를 올려놓고 5분 후에 경악자극인 여파된 백색잡음을 세가지 강도(105dB, 110dB, 115dB: C척도)로 제시하되, 개개 자극을 10번씩 총 30번이 되도록 무선적으로 배열하였다. 이 자료를 기초로 해서 각 집단의 경악반응의 전체값이 유의미한 차이가 없도록 집단할당하였다. 이때 경악반응의 크기가 너무 작은 동물은 제외시켰다. 본 실험에서 사용된 집단수는 리도카인의 투여시기를 훈련

전과 검사전으로 구분하여 식염수-식염수집단, 리도카인-식염수집단, 식염수-리도카인집단, 리도카인-리도카인집단으로 총 4집단이였다.

시술

시술 24시간 전에 피험동물의 물과 먹이를 박탈하였다. 시술 30분전에 황산 아트로핀 0.5ml (0.5mg/ml)를 복강 주사한 뒤 소듐치오펜탈(sodium thiopental, 50mg/kg)을 복강주사하여 마취하였다. 쥐의 두개골을 스테레오택식에 고정하였고 두피를 절개하여 드러난 전정(bregma)을 원점으로 하여 후측 2.3mm, 좌우 외측으로 4.0mm, 복측 7.0mm지점(Paxinos & Watson, 1986)까지 영구적인 스테인레스 스틸 안내관(26gauge, 15mm)을 내렸다. 안내관을 고정시키기 위하여 양측 두정골에 두개의 나사를 그리고 전두골에 하나의 나사를 부착했으며 안내관과 나사는 치과용 시멘트로 고정되었다. 안내관 길이와 동일한 스타일레트(stylet)를 약물 주입시를 제외하고 안내관 안에 넣어놓은 상태로 유지했으며, 시술 후 1주일간의 회복기간을 주었다.

훈련

피험동물은 스키너 상자 안에 넣어지기 직전에 영구적으로 고정된 안내관을 통해 양측으로 각각 약물(4% lidocaine 0.5 μ l; pH 7.0)이나 생리식염수(0.9% saline 0.5 μ l)을 10 μ l 해밀턴 실린지(Hamilton syringe)를 이용하여 15초당 0.1 μ l의 속도로 주입받았다. 주입후 약물의 확산을 위해 주입관을 약 1분간 그대로 유지하였다. 안내관에 다시 스타일레트를 고정한 후 피험동물은 스키너 상자에 넣어졌고 4-5분의 순응기간이 지난 뒤에 빛과 쇼크를 6번 짝지워 제시하였는데 이러한 훈련을 이틀간 실시하였다. CS기간은 3,700msec였고 US기간은 500msec였으며 CS와 US가 동시에 종결하는 지연조건화(delayed conditioning)절차를 사용하였다. 시행간 간격은 평균 250초였다.

검사

훈련 24시간 후 피험동물에게 훈련 시와 같은

방법으로 약물을 양측으로 주입한 후, 경악반응을 기록하는 장치에 올려 놓았다. 4-5분간 순응기간을 준 뒤 10번의 경악자극(110dB)을 시행간 간격이 평균 35초(30-40초)가 되도록 제시하였다. 이 10번의 경악자극은 검사초기에 나타나는 매우 높은 경악반응을 없애기 위한 절차였다. 이 10번의 경악자극 제시후에 60번의 경악자극을 제시했는데, 경악자극만 제시되는 시행과 빛을 3,700msec동안 제시하되 훈련시에 US를 제시하는 시점에 경악자극을 짝지워 제시하는 시행으로 구성되었다. 그리고, 두 경우에 있어 세가지 강도의 경악자극을 번갈아 제시하도록 하여 6가지 형태의 자극제시가 있게 하였다. 각각의 형태가 연속 6번 시행 중 1번만 되도록 무선적으로 제시하였다. 경악반응 상승정도는 각각의 자극강도에 따라서, 빛과 경악자극에 의해 생긴 반응크기에서 단일 경악자극에 의해 생긴 반응크기를 빼어 이 차이값을 단일 경악자극에 의해서 생긴 반응크기로 나눈 값을 취하였다. 따라서 세가지 자극강도에 따라 상승정도가 계산되고 다시 이 세가지 값의 평균치를 취하여 상승정도의 지표로 삼았다.

결과

조직검사 결과

검사가 끝난 후에, 피험동물에게 chloral hydrate(400mg/kg)를 과량 주사하여 깊이 마취시킨 뒤 손상부위의 정확한 확인을 위해 고정된 안내관을 통해 1mA전류를 10-15초간 흘려 표지손상을 하였다. 이어서 심장의 상대동맥을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 주입해 환류하여 뇌를 적출하였다. 적출한 뇌를 10% 포르말린 용액에 담궈 보관하였다가 조직검사 하루 전에 10%의 자당(sucrose)용액에 담구었다. 다음날, 냉동 절편기(Leitz cryostat 1720)로 50 μ m 두께로 절편을 내었다. 손상이 나타나는 지점으로부터 200 μ m당 절편 하나를 얻었다. 그리고 절편을 내면서 안내관의 위치를 근거로 가역적 손상부위를 그림으로 그렸다. 그림 1은 편도체 중심핵의 가역적 손상부위를 재구성한 것이다.

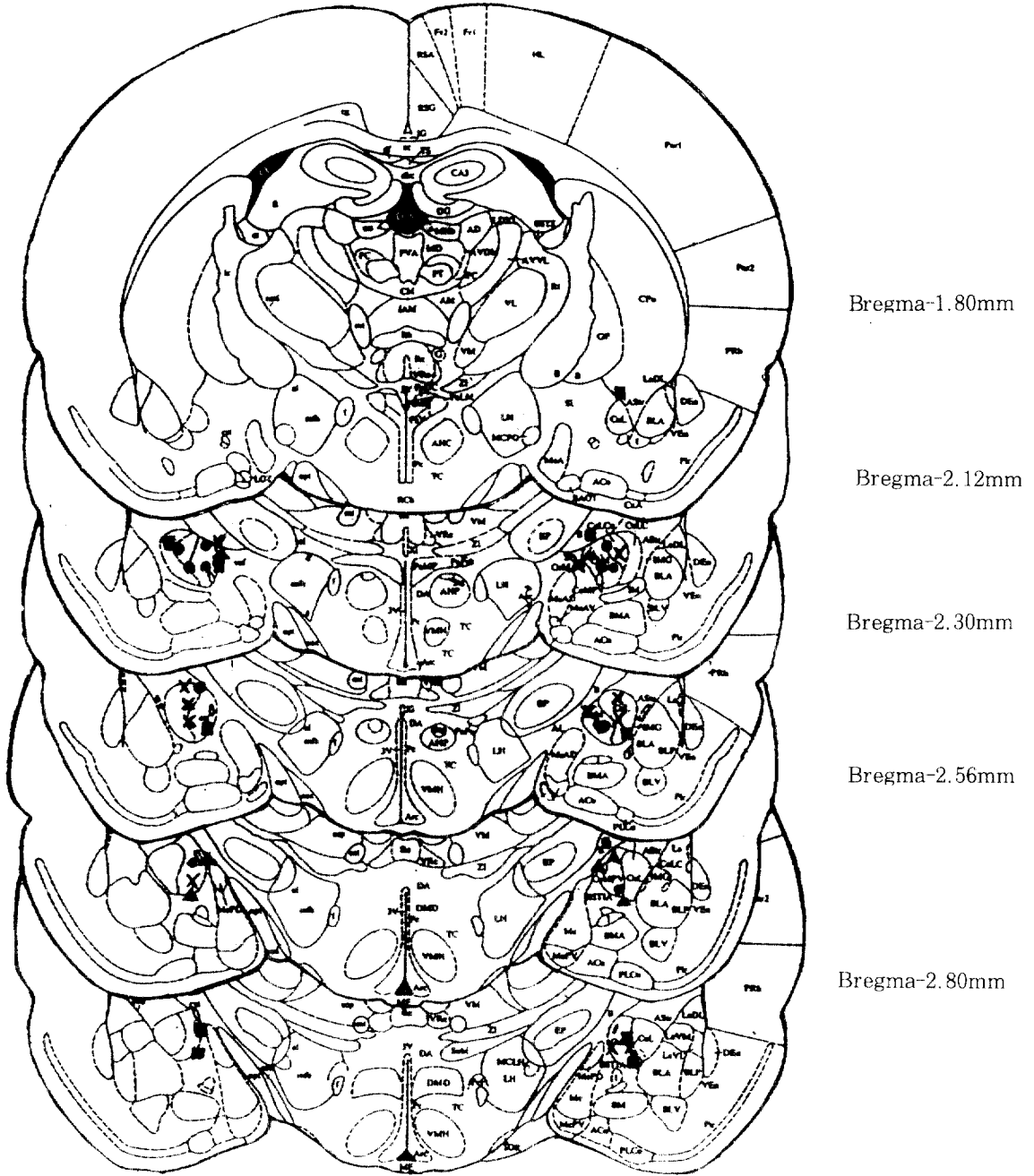


그림1. 각 집단의 리도카인 주입지점(편도체 중심핵의 가역적 손상부위) ●식염수-리도카인 집단,
 ×식염수-식염수집단, ■리도카인-식염수집단, ▲리도카인-리도카인집단

손상그림을 관찰한 결과, 양측손상이 50%미만 이거나 편도체 중심핵을 크게 벗어나 다른 곳에 안내관이 들어간 동물들은 통계분석에서 제외시켰다. 따라서 실험집단 I (식염수-식염수)에서 1마리, 실험집단 II (리도카인-식염수)에서 2마리, 실험집단 III (식염수-리도카인)에서 1마리, 실험집단 IV (리도카인-리도카인)에서 1마리가 통계분석에서 제외되었다.

행동검사 결과

자료분석 시 경악반응이 너무 작거나 검사 전에 죽은 동물들을 제외시켰다. 실험집단 I에서 경악반응이 너무 작은 1마리와 조직검사 결과 목표 부위에서 벗어난 1마리가 제외되어 8마리가 자료 분석에 포함되었으며, 실험집단 II에서 검사전에 안내관이 소실된 1마리와 조직검사 결과 2마리가 제외되어 7마리가 자료분석에 포함되었고, 실험집단 III에서는 검사전 안내관이 소실된 2마리와

조직검사 결과 1마리가 제외되어 7마리가 자료 분석에 포함되었다. 그리고 실험집단 IV의 경우 검사전에 안내관이 소실된 3마리와 조직검사 결과 1마리를 제외하고 6마리를 자료분석에 포함시켰다. 따라서 모두 28마리의 자료를 통계분석하기 위해 변량분석을 실시하였다. 그 결과 집단 간 차이가 매우 유의미하게 나타났다($F(3, 24)=15.30, p<.01$).

어느 집단간에 차이가 있는지를 알아보기 위해 Tukey의 사후검증을 적용하였다($\alpha =0.05$). 식염수-식염수집단은 리도카인-식염수집단, 식염수-리도카인집단, 리도카인-리도카인집단과 각각 유의미한 차이가 있었다. 그리고 식염수-식염수집단을 제외한 나머지 집단간에는 차이가 없었다. 그림 2는 각 집단간 경악반응의 상승률을 보여준다.

논 의

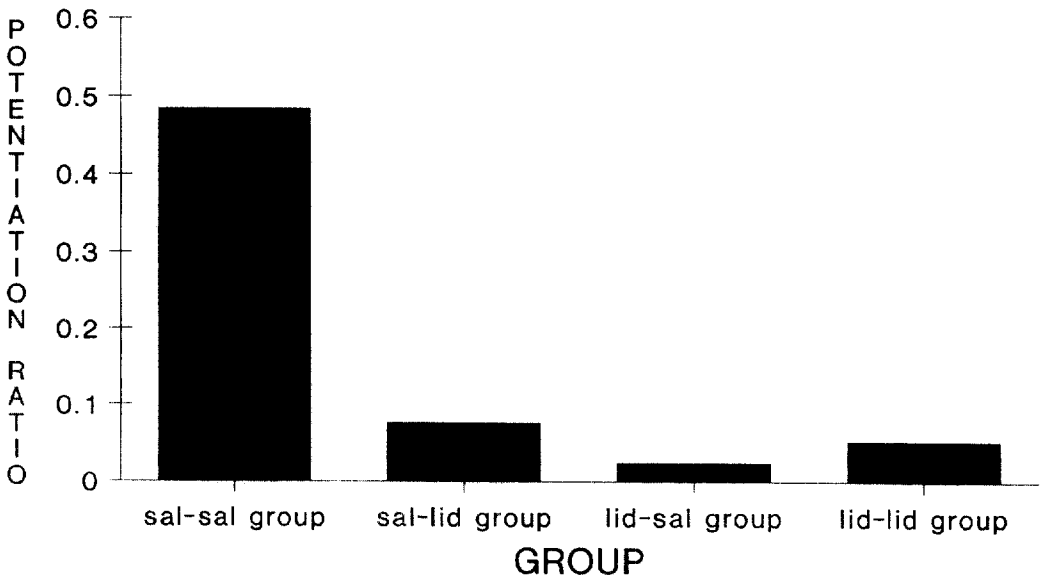


그림2. 각 집단간 경악반응의 상승률 $\text{상승률} = (\text{빛과 경악 자극에 의한 경악반응의 크기} - \text{경악 자극 제시만에 의한 경악반응 크기}) / \text{경악 자극 제시에 의한 경악반응 크기}$

공포의 신경실체를 찾으려는 시도로써 상승된 경악반응 절차를 사용한 본 연구에서, 훈련 전에 편도체 중심핵에 리도카인을 투여하여 가역적 손상상태에서 학습을 하고 이후 중심핵이 손상전의 수준으로 다시 회복한 상태에서 검사를 받은 동물들은 상승된 경악반응을 보이지 않았다. 그리고 훈련 전에는 식염수를 투여받고 검사시행에서는 리도카인을 주입받은 동물들 역시 상승된 경악반응을 보이지 않았다. 이같은 결과는 훈련시와 검사시에 동일하게 리도카인을 투여받은 리도카인-리도카인 집단 역시 상승된 경악반응을 보이지 않았기 때문에 상황의존적 인출실패로 인한 결과로 볼 수 없다. 그리고 이 두 집단 모두 경악 자극에 대한 단순 경악반응에는 유의미한 감소를 보이지 않았다. 이는 편도체 중심핵이 공포의 습득에는 관여하지 않을 것이라는 이전연구(Jellestad et al., 1986; Riobobos et al., 1985)와는 달리 공포의 표현과 습득 모두에 관여함을 시사하는 것이다. 따라서 이 결과를 단순히 해석한다면, 공포조건화의 신경적 근저인 가소성의 부위가 편도체 중심핵이라고 말할 수 있겠다. 그런데 유일하게 편도체 중심핵만이 가소성의 부위인지는 의문의 여지가 있다. 앞서 언급한 많은 연구들(Liang et al., 1990; Miserendino et al., 1990; LeDoux et al., 1990a)은 이미 편도체 외측핵 및 기저외측핵들 또한 공포의 습득에 필수적 구조물임을 밝혔다. 그러므로 이러한 선행 연구들의 결과를 재고해 볼 때, 본 연구결과에 대한 또하나의 대안적 설명이 가능하다. 즉, 공포조건화의 신경 가소성의 자리는 편도체 중심핵, 외측핵 및 기저외측핵 모두일 것이라고 제안할 수 있다. 이는 공포의 습득이나 표현장면에서 편도체 내 특정 하부핵이 배타적으로 결정적 역할을 하는 것이 아니라 하부핵들간에 유기적인 신경 회로망이 구축되어 이들이 함께 관여한다고 보는 관점이다. 이러한 관점은 학습과 기억의 생물학적 기초를 이해함에 있어서 기억이 특정 시냅스에 저장된다고 보다는 수많은 뉴런들의 시냅스가 복잡하게 연결된 하나의 신경망이 기억을 형성한다고 보는 견해(Miller, 1989; Teyler & Discenna, 1986)와 일치한다.

Sananes 와 Davis(1992)가 행한 최근 연구는 이러한 관점을 지지하는 듯한 결과를 제시하는데, 그들은 편도체 외측핵과 기저외측핵의 NMDA손상을 훈련 전과 훈련 3일 후 검사 1주일 전에 행하였을 때 공포로 상승된 경악반응이 나타나지 않았으므로 이들 핵군이 공포의 습득과 표현 양자에 관여한다고 주장하였다.

공포조건화에 관여하는 이러한 신경망의 범위가 편도체에만 국한되지 않음을 보이는 여러 연구들이 있다. 특히 청각자극을 사용한 고전적 공포조건화에서 내측슬상핵의 내측부위(mMGN) 역시 연합학습의 신경가소성의 장소로서 주목받고 있다. Clugnet 와 LeDoux(1990)는 mMGN을 강축자극하면 그것이 투사하는 편도체 외측핵에서 LTP가 일어남을 보고하였고 mMGN에서 편도체 외측핵에 이르는 통로가 청각자극에 조건화된 정서반응을 매개함을 보이는 많은 다른 보고들도 있다(Iwata, LeDoux, Meeley, Arneric, & Reis, 1986; LeDoux et al., 1990a; LeDoux et al., 1990b). 이에 더하여 McCabe 와 그의 동료 그리고 Carlson(1991)등은 공포학습이 배타적으로 한 장소에서만 시냅스 연결을 수정한다고 보다는 그러한 수정이 편도체 중심핵과 조건화 통로의 보다 초기단계인 mGN 모두에서 일어날 가능성을 배제하지 않고 있다. 이들은 공포조건화의 신경기전에 대해서 유일한 가소성의 장소를 한정지으려 하기 보다는 상호 연관된 여러 핵들간의 신경 회로망적 관점으로 이해하려는 시각을 보인다.

본 실험실에서 토끼 순막조건화절차를 사용하여 학습과 기억의 생물학적 기초를 찾기위하여 이와 같은 신경망적 접근방법을 제안한 바 있다(김현태, 최준식, 김기석, 1991). 그들은 토끼 순막조건화 절차를 사용한 연구에서 조건화의 신경적 근저를 이해함에 있어서 유일한 가소성의 장소를 한정짓는 접근법보다는 중간핵과 피질 그리고 뇌간의 하올리브를 포함하는 회로망내에서의 상호 기능적 연관성을 찾는 접근방법이 필요함을 주장했다. 그러므로 유기체가 조건공포를 학습하고 이를 신경적 단위로 저장할 때 조건자극 과 무조건자극 정보가 들어오는 통로의 여러 부위에서 시냅스 연결이 수정될 수 있으며 이렇게 이루어진 다양

한 신경망의 형태(pattern)들이 각각 정보를 표상한다고 볼 수 있으며 정보의 저장을 중추신경계의 어느 특정한 핵에 한정시키는 것은 적절하지 않다고 하겠다. 그러나 이와같은 설명을 보다 확고히 하기 위해서는 조건공포의 신경적 기전에 관여하는 이들 핵이 구성하는 신경 회로망과 그 기능에 대해 보다 정교한 연구가 추후 있어야 할 것이며 이를 위해서는 개개 구조물에 대해서 그리고 복수개의 구조물에 대해서 정밀한 전기생리학적 연구와 생화학적 연구들이 뒤따라야 할 것이다.

참 고 문 헌

김현택, 최준식, 김기석(1991). 순막조건화에서의 적핵과 소뇌 중간핵의 기능. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 65-82.

윤영화, 한정수, 김기석(1988). 심박조건화와 순막조건화에 미치는 편도체 손상효과. *한국심리학회지*, 72, 118-126.

이승희, 김기석(1991). 편도체 중심핵 손상후 요힘빈 투여가 공포로 상승된 경악반응에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 124-133.

정봉교, 박진영(1990). DIAZEPAM투여가 조건공포의 획득 및 수행에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 2, 12-20.

한정수, 김재일, 김기석(1991). 상승된 경악 반응으로 측정된 조건화된 공포에 대한 다이아제팜, 로라제팜, 요힘빈의 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 83-91.

한정수, 김현택(1991). 경악반응 측정법. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 162-168.

Aggleton, J.P. & Mishkin, M. (1984). The amygdala: Sensory gateway to the emotions, In: R. Plutchik and H. Kellerman (Eds.) *"Emotion: Theory, Research and Experience, Vol. Biological Foundations of Emotion"*. Academic Press,

NY.

Blanchard, D.C., & Blanchard, R.J. (1972). Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81, 281-290.

Bolles, R.C. (1970). Species-specific defense reaction and avoidance learning. *Psychological Review*, 77, 32-48.

Brown, T.H.H., Chapman, P.F., Kairiss, E.W., & Keenan, C.L. (1988). Long-term synaptic potentiation. *Science*, 242, 724-728.

Carlson, N.R. (1991). Anatomy of Memory: In *Physiology of Behavior, 4th ed.*, pp.450-454, *Allyn and Bacon*. MA.

Clugnet, M.C. & LeDoux, J.E. (1990). Synaptic plasticity in fear conditioning circuit: Induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *Journal of Neuroscience*, 10, 2818-2824.

Cohen, D.H. (1975). Involvement of the avian amygdalar homologue (archistriatum posterior and mediale) in defensively conditioned heart rate change. *Journal of Comparative Neurology*, 160, 13-36.

Crawley, J.N. (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavioral actions of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 696-699.

Davis, M. (1979). Diazepam and Flurazepam: Effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology*, 62, 1-7.

Davis, M., Hitchcock, J.M., & Rosen, J.K. (1987). Anxiety and the amygdala.

- dala : Pharmacological and anatomical analysis of the fear-potentiated startle paradigm. In G.H. Bower(Ed.), *The psychology of learning and motivation : Vol. 21, Advances in Research and Theory*(pp.263-305). San Diego, CA : Academic Press.
- File, S.(1980). The use of social interactions as a method for detecting anxiolytic activity of chlor-diazepoxide-like drugs. *Journal of Neuroscience Methods*, 2, 219-238.
- Francis, J., Hernandez, L.L., & Powell, D.A.(1981). Lateral hypothalamic lesions : Effects on Pavlovian cardiac and eyeblink conditioning in the rabbit. *Brain Research*, 6, 155-163.
- Geller, I. & Seifter, J.(1960). The effects of memprobamate, barbiturates, d-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia*, 1, 482-492.
- Gloor, P., Olivier, A., & Quesney, L.F.(1981). The role of the amygdala in the expression of psychic phenomena in temporal lobe seizures. In Y. Ben-Ari(Ed.), *The amygdaloid complex*. New York : Elsevier.
- Grossman, S.P., Grossman, L., & Walsh, L. (1975). Functional organization of the rat amygdala with respect to avoidance behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 88, 829-850.
- Guyenet, P.G. & Byrum, C.E.(1985). Comparative effects of sciatic nerve stimulation, blood pressure, and morphine on the activity of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. *Brain Research*, 327, 191-201.
- Henke, P.G.(1983). Unit-activity in the central amygdala nucleus of rats in response to immobilization-stress. *Brain Research Bulletin*, 10, 833-837.
- Hitchcock J.M. & Davis M.(1991). Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 105, 826-842.
- Hitchcock, J.M. & Davis, M.(1987). Fear-potentiated startle using an auditory conditioned stimulus : Effect of lesions of the amygdala. *Physiology and Behavior*, 39, 403-408.
- Hitchcock, J.M., & Davis M.(1986). Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100, 11-22.
- Hitchcock, J.M., Sananes, C.B., & Davis, M.(1989). Sensitization of the startle reflex by footshock : Blockade by lesions of the central nucleus of the amygdala or its efferent pathway to the brainstem. *Behavioral Neuroscience*, 103, 509-518.
- Iwata, J., LeDoux, J.J.E., Meeley, M.P., Arneric, S., & Reis, D.J. (1986). Intrinsic neurons in the amygdaloid field projected to by the medial geniculate body mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *Brain Research*, 383, 195-214.
- Iwata, J., LeDoux, J.E., & Reis, D. J.(1986). Destruction of intrinsic neurons in the lateral hypothalamus disrupts the classical conditioning of autonomic but not behavioral emo-

- tional responses in the rat. *Brain Research*, 368, 161-166.
- Jarrell, T.W., McCabe, P.M., Teich, A., Gentile, C.G., VanDercar, D. H., & Schneiderman, N.(1986). Lateral subthalamic area as mediator of classically conditioned bradycardia in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 100, 3-10.
- Jellestad, F.K., Markowska, A., Bakki, H.K., & Walter, B.(1986). Behavioral effects after ibotenic acid, 6-OHDA and electrolytic lesions in the central amygdala nucleus of the rat. *Physiology and Behavior*, 37, 855-862.
- Kapp, B.S., Frysinger, R.C., Gallagher, M. & Haselton, J.R. (1979). Amygdala central nucleus lesions : Effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 23, 1109-1117.
- Konorski, J.(1967). *Integrative activity of the brain*. University of Chicago Press
- Krettek, J.E., & Price, J.L. (1978). A Description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. *Journal of Comparative Neurology*, 178, 255-280.
- LeDoux, J.E., Farb, C., & Ruggiero, D.A.(1990b). Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 10(4), 1043-1054.
- LeDoux, J.E., Iwata, J., Cicchetti, P., & Reis, D.J.(1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience*, 8, 2517-2529.
- LeDoux, J.E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romanski, L.M.(1990a). The lateral amygdaloid nucleus : Sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 10, 1062-1069.
- Liang, K.C., & Davis, M.(1990). Intra-amygdala injection of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists impairs memory in an inhibitory avoidance task. *Society for Neuroscience Abstracts*, 16, 316.7.
- Lund, R.D., & Webster, K.E.(1967). Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 130, 313-328.
- McCabe, P.M., Gentile, C.G., Markgraf, C.G., Teich, A.H., & Schneiderman, N.(1992). Ibotenic acid lesions in the amygdaloid central nucleus but not in the lateral subthalamic area prevent the acquisition of differential Pavlovian conditioning of bradycardia in rabbits. *Brain Research*, 580, 155-163.
- McMahon, S.B., & Wall, P.D.(1985). Electrophysiological mapping of brain stem projections of spinal cord lamina cells in the rat. *Brain Research*, 333, 19-26.
- Miller, R.(1989). Cortico-hippocampal interplay: Self-organizing phase-locked loops for indexing memory. *Psychobiology*, 17, 115-128.
- Miserendino, M.S.D., Sananes, C.B., Melia, K.R., & Davis, M.(1990). Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, 345, 716-718.
- Monaghan, D.T., & Cotman, C.W. (1985). Distribution of N-Methyl-D-

- aspartate-sensitive L-[3H] glutamate-binding sites in rat brain. *The Journal of Neuroscience*, 5, 2909-2919.
- Parre o, A., Saraz , M.L., Subero, C.(1985). A new stabilimeter for small laboratory animals. *Physiology and Behavior*, 34, 475-478.
- Pascoe, J.D., & Kapp, B.S.(1985). Electrophysiological characteristics of amygdaloid central nucleus neurons during differential Pavlovian conditioned heart rate responding in the rabbit. *Behavioral Brain Research*, 16, 117-133.
- Paxinos, G., & Watson, C.(1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. *Academic Press*.
- Riolobos, A.S., & Garcia, A.I.M. (1985). Open field activity and passive avoidance responses in rat after lesion of the central amygdaloid nucleus by electrocoagulation and ibotenic acid. *Physiology and Behavior*, 39, 715-720.
- Rosen, J.B., & Davis, M.C.(1988a). Enhancement of acoustic startle by electrical stimulation of the amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 102, 195-202.
- Rosen, J.B., & Davis, M.(1988b). Temporal characteristics of enhancement of startle by stimulation of the amygdala. *Physiology and Behavior*, 44, 117-123.
- Sananes, C.B., & Campbell, B.A. (1989). The role of the central nucleus of the amygdala in olfactory heart rate conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 103, 519-525.
- Sananes, C.B., & Davis, M.(1992). N-Methyl-D-Aspartate lesion of the lateral and basolateral nuclei of the amygdala block fear-potentiated startle and shock sensitization of startle. *Behavioral Neuroscience*, 106, 72-80.
- Sandk hler, J., & Gebhart, G.F.(1984). Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Research*, 305, 77-87.
- Sarter, M., & Markowitsch, H.J. (1985). Involvement of the amygdala in learning and memory : a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behavioral Neuroscience*, 99, 342-380.
- Schneiderman, N., Smith, M.C., Smith, A.C., & Gormezano, I. (1966). Heart rate classical conditioning in rabbits. *Psychonomic science*, 6, 241-242.
- Schwaber, J.S., Kapp, B.S., Higgins, G.A., Rapp, P.R.(1982). Amygdaloid and basal forebrain direct connections with the nucleus of the solitary tract and the dorsal motor nucleus. *Journal of Neuroscience*, 2, 1424-1438.
- Supple, W.F.Jr., & Leaton, R.N. (1990). Lesions of the cerebellar vermis and cerebellar hemisphere: Effect on heart rate conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience*, 104, 934-947.
- Teyler, T.J., & Discenna, P.(1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, 100, 147-154.
- Turner, B.H., & Zimmer, J.(1984). The architecture and some of the interconnections of the rat's amygdala

and lateral periallocortex. *Journal of Comparative Neurology*, 227, 540-557.

Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents : A review. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 9, 203-222.

Treit, R.W., & Saladin, M.E. (1986). Concurrent development of excitatory and inhibitory associations during

backward conditioning. *Animal Learning and Behavior*, 14(2), 133-137.

Yamamoto, I., & Ueki, S. (1987). A new method for screening anxiolytic drug in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 26, 111-117.

韓國心理學會誌 : 生物 및 生理

Korean Journal of Biological and Physiological Psychology
1992, Vol. 4, 70-82

Effects of the Reversible Lesions of the Central Amygdaloid Nucleus on the Acquisition and Expression of Fear

Seon-Hi Shin, Ki-Suk Kim and Hyun-Taek Kim

Korea University

For the past years there have been not a few reports that suggested the amygdala is responsible for conditioned fear as well as for unconditioned fear. In recent years the attempts have been made to divide the amygdala into several sub-structures and to specify each of them in view of its function. And it is generally accepted that among the subdivisions the central amygdala takes part in the expression of fear because it projects its fibers most extensively to the brainstem areas which control a variety of fear responses. But with respect to the acquisition of fear, the role of the central amygdala is of much controversy.

The present study is therefore to investigate what effects the reversible lesions of the central amygdaloid nucleus have on the acquisition and the expression of fear, using the fear-potentiated startle paradigm as an animal model for measuring fear or anxiety, and accordingly to identify the role of the central amygdala in fear conditioning.

To separate conditioning trial from test trial, the local anesthetic lidocaine was used, and so the experiment consisted of four groups on the basis of lidocaine micro-injected right before the conditioning trial or just before the test trial: lidocaine-saline group, saline-lidocaine group, saline-saline group, and lidocaine-lidocaine group.

As a result, the animals which had been lidocaine-injected either before the conditioning trial or before the test trial, showed little increase in the startle responses. But the result cannot be due to the state dependent retrieval failure since the lidocaine-lidocaine group showed no fear-potentiated startle responses either. Thus, the result of the study strongly suggests that the central amygdala is involved not only in the expression of fear but also in the acquisition of fear.