

공포로 상승된 경악반응에서의 편도체 노어에피네프린의 역할

한정수 · 신선희 · 김기석

고려대학교 심리학과

편도체가 공포나 불안을 담당하는 신경구조물임을 밝힌 많은 연구가 있다. 본 연구에서는 상승된 경악반응을 이용해, 편도체의 어떤 전달물질이 공포의 표현에 관여하는 지를 밝히기 위해 노어에피네프린만 선택적으로 감소시키는 DSP-4(30 μ g/2.5 μ l)를 조건화 후에 편도체에 주입하였다. 그리고 요힘빈에 의한 불안이나 공포의 증가가 편도체의 노어에피네프린 감소 후에도 나타나는지를 밝히기 위해, 경악반응을 측정하기 전에 체순환적으로 요힘빈(1.25mg/kg)을 주입하였다. 조건화 후에 DSP-4만을 주입받은 동물과 조건화 후에 DSP-4를 주입받고 나서 일주일 후에, 경악반응을 측정하기 전에 요힘빈을 체순환적으로 주입받은 동물은 상승된 경악반응을 보이지 않았다. 이 결과로 편도체의 노어에피네프린이 상승된 경악반응이 나타나기 위해서 필요하고, 요힘빈에 의한 상승된 경악반응의 촉진효과는 편도체에 노어에피네프린을 증가시킴으로써 나타났다고 할 수 있다.

Brown, Kalish 및 Farber(1951)는 사람은 두려울 때 큰 소리에 더 놀란다는 일화적 증거를 제시하면서, 쥐를 이용해 이를 재현하였다. 즉, 전기충격과 연합된 빛이 있는 상태에서 강한 소리 자극에 의해 유발된 경악반응의 크기는 강한 소리 자극만으로 유발된 경악반응의 크기에 비하여 상승하였다. 이 현상을 공포로 상승된 경악 반응(fear-potentiated startle response)이라 한다. 이후 많은 연구에서 조건자극으로서 소리나 빛이, 무조건자극으로서 전기충격이 사용되었고, 그리고 경악자극으로서 높은 주파수의 큰 출력의 청각자극이나 공기분사가 채택되었다(한정수 · 김재일 · 김기석, 1991; Albeit, Dempsey, & Sorenson, 1985; Anderson, Jonnson, &

Kempton, 1969a,b; Berg & Davis, 1985; Cassella & Davis, 1986; Cassella, Harty, & Davis, 1986; Chi, 1965; Davis, 1979a,b; Davis & Astrachan, 1978; Davis, Redmond, & Baraban, 1979; Galvani, 1970; Hitchcock & Davis, 1986, 1987; Kurtz & Siegel, 1966; Leaton & Borszcz, 1985; Siegel, 1967; Tischler & Davis, 1983; Wagner, Siegel, & Fein, 1967)

상승된 경악반응이 공포를 반영한다면 임상장면에서 불안을 감소시키거나 증가시키는 약물은 상승된 경악반응을 감소시키거나 증가시킬 것이다(Treit, 1985). 실제로 공황불안(panic anxiety) 발작이 일어난 환자인 경우, 클로니딘(clonidine)

을 주사하여 불안증세를 감소시켰다(Charney, Heninger, & Redmond, 1983). 클로니딘은 알파2 노어아드레날린성 수용기(α 2-noradren-ergic receptor)에 작용하여 불안을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 알파2 노어아드레날린성 수용기는 시냅스 공간에 노어에피네프린의 수를 감지하여 시냅스전 막에서 노어에피네프린이 방출되는 것을 조절한다. 이 수용기는 중추신경계 전반에 걸쳐 퍼져 있으며, 특히 청반에 많이 분포한다(Cedarbaum & Aghajanian, 1977). 그러므로 클로니딘은 청반의 알파2 노어아드레날린성 수용기를 자극하여 노어에피네프린이 방출되는 것을 억제시킨다. 이와는 반대로, 요힘빈(yohimbine)은 이 수용기를 차단하여 노어에피네프린의 방출을 촉진시켜 불안신경증 환자에게는 불안을 증대시키고 정상인에게는 불안증상을 나타나게 한다(Charney, Heninger, & Breier, 1984).

Davis 등(1979)은 상승된 경악반응패러다임을 사용해 임상장면에서 사용하는 항불안제인 클로니딘이 조건공포를 감소시키는지 알아 보았다. 조건화를 시키고 나서 경악반응 측정 전에, 클로니딘을 체순환적으로 주입받은 동물은 경악자극에 의한 반응크기와 조건자극과 경악자극에 의한 반응크기간에 차이를 보이지 않았다. 이와는 반대로, 요힘빈을 체순환적으로 주입받은 동물에서는 경악자극에 의한 반응크기는 영향을 받지 않고 조건자극과 경악자극에 의한 경악반응의 크기는 식염수를 주입받았던 동물보다 많이 상승하였다(이승희·김기석, 1991; 한정수 등, 1991; Davis et al., 1979). 조건공포를 측정하는 모델중의 하나인 조건화된 방어적 파묻기반응(conditioned defensive burying; Pinel & Treit, 1979)에서, 요힘빈을 복강에 주사받은 쥐들은 전기쇼크를 가한 쇠막대를 파묻는데 식염수를 주입받은 동물보다 긴 시간이 걸렸고 파묻는 행동을 더 많이 하였다(Tsuda, Ida, & Tanaka, 1988).

이 요힘빈이 중추신경계에서 어디에 작용해서 공포를 증가시키는가를 밝히기 위해, 이 승희 등(1992)은 조건화 후 편도체 중심핵을 고주파로 손상시킨 뒤, 경악반응을 측정하기 전에 요힘빈을 복강주사하였다. 편도체 중심핵을 손상받고 요힘

빈을 주사받은 동물은 편도체 중심핵을 손상받고 검사 전에 식염수를 주사받은 동물과 차이를 보이지 않았다.

그러나 모의시술을 받고 요힘빈을 주입받은 동물은 높은 상승률을 보였다. 게다가, 편도체 중심핵과 기저외측핵은 기타 주위의 다른 핵보다 노어아드레날린성 수용기가 많이 분포하고 있다(Ben-Ari, Zigmond, & Moore, 1975)그러므로 편도체 중심핵의 노어에피네프린이 공포의 표현과 관련이 있을 가능성은 높다.

본 실험에서는 동물을 조건화시킨 후, 다음날 노어에피네프린을 감소시키는 신경독인 DSP-4를 편도체 중심핵에 주입하고, 일주일 후에 경악반응을 측정하였을 때, 상승된 경악반응이 나타나는지를 알아 보고자 했다. 그리고 DSP-4를 주입한 일주일 후, 경악반응 측정 전에 체순환적으로 요힘빈을 주었을 때, 상승된 경악반응이 나타나는가를 알아 보고자 하였다. 이때 요힘빈이 상승된 경악반응을 촉진시키는지 확인하기 위해서 경악반응을 측정하기 전에 요힘빈만 준 집단을 설정하였다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종인 흰쥐 수컷 46마리를 파험동물로 사용하였다. 실험 하루 전에 동물들을 집단상자에서 개별상자로 넣고 물과 먹이를 자유롭게 먹도록 하였으며, 사육실은 낮주기를 09:00-21:00으로 인위적으로 조절하였다. 실험 시작 당시의 실험동물의 체중은 250-350g이었다.

실험기구 및 장치

조건화기구: 조건화를 위해 4개의 스키너 상자(27.5×24×19 cm)를 사용하였다. 스키너 상자는 두 옆면과 뒷면은 알루미늄판으로 되어 있으며 앞면은 열고 닫을 수 있는 투명 아크릴판으로 장치하였다. 바닥은 10mm간격으로 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 놓였으며, 이 방들에

는 환기를 위해 팬을 설치하였다. 조건자극은 스키너상자에서 20cm 떨어진 측면에 설치된 8w 백열전구의 불빛으로 제시하였다. 이 방음상자는 빛이 켜질 때를 제외하고는 어두웠다. 무조건자극은 280K Ω 의 저항이 직렬로 연결되어 있는 A.C 가변전원 쇼크발생기로 제시하였는데, 전류는 1.0mA이었다. 예비 실험에서 이 수치는 예비실험 결과, 공포조건화가 가장 잘 일어나는 전기쇼크크기이었다.

상승된 경악반응 측정기구: 경악반응을 기록하는 장치는 한 정수와 김 현택(1992)의 논문에서 자세히 기술되어 있다. 간략하게 기술하면, 경악반응을 측정하기 위해서는 Parreño, Saraña 와 Subero(1985)가 개발한 장치를 사용하였는데, 이는 스피커를 이용하여 경악반응을 측정하는 방법이다. 지름이 17cm인 스피커를 큰 부분이 위로 향하도록 놓힌 후, 그 위에 지름이 17cm이며 높이가 3.5cm인 원형의 구리접시를 부착하였다. 동물을 그 접시위에 앉은 후 지름 17cm, 높이가 20cm가 되는 원통형 그물망을 씌워 동물이 접시위에만 있게 하였다.

동물이 움직이면 스피커코일이 상하로 움직이며, 이로 인해서 스피커의 보이스코일에 전압이 발생한다. 이 장치를 조건화시에 사용한 것과 동일한 방음상자에 두었다. 청각자극에 의한 동물의 움직임, 즉, 경악반응은 스피커의 코일에 전압을 일으키고 이 전압은 차동증폭기(differential amplifier)에 의해서 4배 증폭되어서 A/D변환기를 거쳐서 컴퓨터에 전달되었다.

컴퓨터는 2msec마다 반응을 표집하였고 경악자극제시 전 200msec에서부터 경악자극제시 후 200msec까지 반응을 기록하였다. 경악반응크기는 자극제시 후 200msec동안에 가장 큰 전압치로 규정하였다. 모든 자극통제, 반응기록, 분석은 APPLE II 컴퓨터를 사용하여 처리하였다. 경악자극은 경악반응을 측정하는 장치로부터 10cm떨어진 곳에 위치한 고음스피커(tweeter)로부터 발생시켰는데, 백색잡음(white noise)을 가청주파수 증폭기로 증폭시킨 후, 고역역파기를 통과(4000Hz이상만)시켜 50msec동안 제시하였다. 그리고 평상시는 팬에 의한 약간의 소음이 있었다(60dB: C척도).

조건화절차 및 경악반응 측정절차

집단할당: 조건화 하루 전에 경악반응을 측정하는 장치에 쥐를 올려 놓고 5분후에 경악자극인 백색잡음을 세가지 강도(105dB, 110dB, 115dB: C 척도)로 제시하되, 개개 자극이 10번씩 해서 총 30번 되도록무선적으로 제시하였다. 이 자료를 기초로 해서, 각 집단의 경악반응 크기의 전체 값이 같도록 할당하였다. 이때, 경악반응의 크기가 너무 작은 동물은 제외시켰다. 집단할당은 시술 전 날 측정된 경악반응의 자료를 기초로 해서 식염수집단과 요힘빈집단에 각각 8마리씩을 할당하였고, 모의시술집단, DSP집단, DSP+요힘빈집단에 각각 10마리씩을 할당하였다.

조건화 절차: 조건화를 시키기 위해, 쥐를 스키너 상자안에 넣고 5분의 순응기간 후에 빛과 쇼크를 10번 짝지워 제시하였는데, 이런 조건화를 이틀간 실시하였다. 조건자극기간은 3.700msec였고 무조건자극기간은 500msec였으며, 조건자극과 무조건자극이 동시에 종결하는 지연조건화(delayed conditioning)절차를 사용하였다. 시행간 간격은 평균 4분(3-5분)이었다.

경악반응 측정절차: 조건화 다음날에, 쥐의 양측 편도체 중심핵에 DSP-4(30 μ g/2.5 μ l)를 주입하였다. DSP-4는 생리식염수에 용해시켜 사용하였다. 편도체내 주입을 위해서 쥐를 손위에 가만히 올려 놓고, 안내관 속에 들어 있는 스타일레트를 뺀다음 주입관(33 gauge)을 주입시켰다. 주입관의 끝은 안내관보다 1mm 더 튀어나오도록 되어 있었다. 주입관은 10 μ l 해밀턴 실린지에 부착된 폴리에틸렌관(PE 20)에 연결시켰다. DSP-4 주입은 2-3분에 걸쳐서 천천히 이루어 졌고, 주입 후에 주입관은 조직내의 용액의 확산을 증가시키기 위하여, 추가 일분동안 넣어 둔 채로 있었다. 주입관이 제거되자마자 스타일레트로 대체되었다. 쥐들은 주입완료 후에 원래 쥐장으로 보냈고, 일주일 후 행동검사를 하였다. 그리고 DSP+요힘빈집단은 DSP주입 일주일 후, 경악반응측정 10분 전에 요힘빈(1.25mg/kg)을 복강주사받았다. 요힘빈집단은 조건화 일주일 후, 경악반응측정 10분 전에 요힘빈을 주입받았다. 쥐를 경악반응을 기록하는 장치에 올려 놓은 뒤, 5분 후에 10번의 경악자극(110dB)을 시행간 간격이 평균 35초

(25-40초)가 되도록 하여 제시하였다. 이 10번의 경악자극은 검사초기에 나타나는 매우 높은 경악 반응을 없애기 위한 절차였다. 이 10번의 경악자극 제시 후에 60번의 경악자극을 제시했는데, 이 중에 받은 경악자극만 제시되는 시행이었으며 나머지 받은 빛을 3.700msec동안 제시하되 조건화 시 무조건자극을 제시하였던 시점에 경악자극을 짝지워 제시하는 시행이 있었다. 그리고 두 경우에 있어 세가지 강도의 경악자극을 번갈아 제시하도록 하였다. 즉, 6가지 형태의 자극제시가 있게 되고, 각각의 형태가 연속 6번 시행중에 1번만 되도록 무선적으로 제시하였다. 각각의 자극 강도에서, 경악반응의 상승정도는 빛과 경악자극에 의해 생긴 반응크기에서 단일 경악자극에 의해 생긴 반응크기를 빼어 이 차이값을 단일 경악자극에 의해서 생긴 반응크기로 나누었다. 그러면, 세가지 자극강도에 따라 상승정도를 계산하고 다시 이 세값을 평균하여 상승정도의 지표로 삼았다.

시술 절차

집단 할당뒤에, 시술 24시간 전에 피험동물의 물과 먹이를 박탈하였다. 시술 30분전에 쥐에게 황산 애트로핀 0.5ml(0.5mg/ml)를 복강주사를 한 뒤, 소디움 치오펜탈(sodium thiopental, 50mg/kg)을 복강주사하여 마취시켰다. 영구적인 스테인레스스틸 안내관(26gauge, 15mm)의 끝은 전정(bregma)을 원점으로하여 후측 -2.3mm 좌우 외측으로 4.0mm, 복측 -7.0mm

(Paxinos & Watson, 1986)가 되는 양측성 지점이다. 안내관을 고정시키기 위해 양측 두정골에 두개의 나사가 고정됐고 전두골에 하나의 나사가 고정되었다. 치과용 시멘트로 안내관과 나사를 고정시켰다. 안내관길리와 동일한 스타일레트(stylet)를 주입시를 제외하고 안내관안에 넣어 놓은 상태로 있었다. 시멘트가 굳은 후, 두피를 봉합하고, 테라마이신(25mg/kg)을 근육 주사하였다. 시술 후 조건화까지, 7일간의 회복기간을 주었다.

조직검사

검사가 끝난 후에, chloral hydrate (400mg/kg)를 과량 주사하여 깊어 마취시킨 뒤, 심장의 상대 동맥을 통해 0.9%생리 식염수와 10% 포르말린 용액을 주입해 환류하였다. 환류 후 뇌를 적출하여, 10% 포르말린에 7일 이상 담가 두었다가, 조직 검사 하루 전에 10%의 자당(sucrose)용액에 담구었다. 그 다음날, 냉동 절편기(Leitz cryostat 1720)로 50 μ m 두께로 절편을 내었다. 손상이 나타나는 지점으로 부터 200 m당 절편 하나를 슬라이드 글라스에 받았다. 그리고 손상정도를 현미경으로 관찰하였다

결 과

조직검사 결과

많은 양의 DSP-4가 주입되었기 때문에, 안내관

표 1. 편도체 중심핵의 DSP-4손상과 검사 전 요힘빈의 복강 주입에 따른 경악반응 크기

집 단	사례수	자 극 조 건	
		A	B
식 염 수 집 단	7	29.5 (15.7)	44.9 (27.1)
요 힘 빈 집 단	8	30.3 (12.2)	50.7 (14.6)
모 의 시 술 집 단	9	37.9 (15.4)	45.5 (20.9)
DSP 주 입 집 단	8	44.4 (19.7)	45.9 (20.1)
DSP+요힘빈 집 단	8	44.8 (16.1)	45.1 (16.0)

A 경악자극 B: 조건자극 + 경악자극; () 안은 표준편차

의 위치가 크게 벗어나지 않으면 자료분석에 포함시켰다. 안내관이 피각(*putamen*)위에 들어간 2마리의 자료는 제외시켰다. 전반적으로 편도체 중심핵 뿐만아니라 편도체 기저외측핵과 내측에 약간의 변성이 있었다.

행동검사 결과

각각의 집단에서 경악반응이 너무 작은 4마리는 자료분석에서 제외하였다. 경악자극에 대한 반응 크기와 조건자극에 대한 경악반응의 크기는 표1에, 상승률은 그림1에 제시 하였다. 요힘빈집단이 가장 높은 상승률을 보였고, 다음으로 식염수 집단, 모의시술집단이였다. DSP집단, DSP+요힘 빈집단은 상승을 보이지 않았다. 일원 변량분석 결과 집단간 차이가 있었다($F(4, 35)=10.5, p<.001$).

어느 집단간에 차이가 있는지를 알아보기위해 Duncan의 사후검증을 적용하였다 ($\alpha = 0.05$). 식염수집단은 DSP집단과 DSP+요힘빈집단과 차이를 보였다. 모의 시술집단은 DSP집단, DSP+요인 집단간에 차이가 있다. 요힘빈 집단은 모의 시술집단과는 차이를 보였으나 식염수 집단과는 차이를 보이지 않았다.

논 의

조건화 후에, 편도체 중심핵에 DSP-4를 주입받은 집단은 상승된 경악반응을 보이지 않았다. 경악반응 측정 전에 요힘빈을 주입받았을지라도, 조건자극과 경악자극을 같이 제시했을 때 경악반응은 상승하지 않았다. 그러나 경악반응 측정 전에 요힘빈만을 주입받은 동물은 식염수를 주입받은

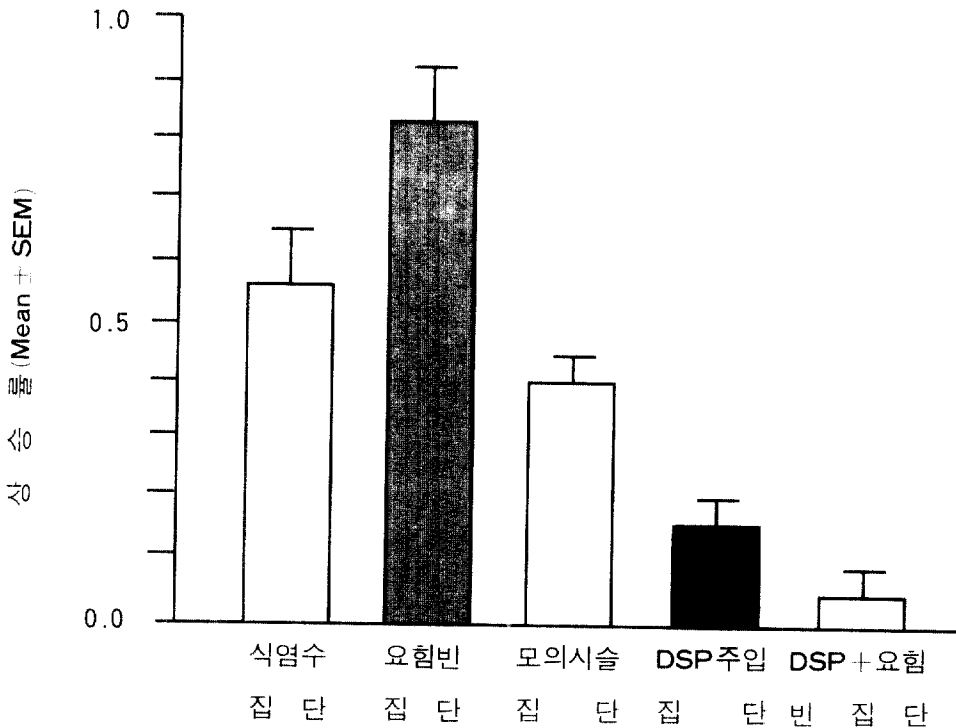


그림1. 편도체 중심핵의 DSP-4손상과 검사전 요힘빈의 복강 주입에 따른 조건자극에 의한 상승정도. 상승률=(빛과 경악자극에 의한 경악반응의 크기-경악자극제시만에 의한 반응크기)/경악자극제시에 의한 반응크기

동물에 비해 약간의 차이가 있었으나 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. 이는 과거의 연구(이승희·김기석, 1991; 한정수·등, 1991; Davis et al., 1979b)는 조건화 다음날 요힘빈을 주입하고 측정했지만, 본 실험에서는 조건화 후에 DSP-4주입을 주입하였으므로 편도체의 노어아드레날린성 뉴론을 변성시키기 위해서 일주일을 기다려야 했다. 그러므로 요힘빈만 주입하는 집단도 일주일의 기간을 두어야 했으므로, 이 기간동안에 약간의 소거가 식염수 집단과의 차이를 줄였을 것이다.

중추신경계에 존재하는 노어에피네프린계는 크게 배측로와 복측로로 구분된다. 복측로는 교와 연수의 복측에 산만하게 퍼져 있는 세포체에서 기시하여 뇌간과 시상하부에 축색을 뻗고 있다. 배측로는 제 4뇌실 측면에 위치한 청반에 세포체가 있고, 척수, 소뇌, 해마, 신피질, 편도체, 시상, 시상하부, 고배핵(habenula)에 축색을 보낸다(Dawlsr m & Fuxe, 1964; Ungerstedt, 1971). 특히, 청반에는 알파2 노어아드레날린성 수용기가 많이 분포(Cedarbaum et al., 1977)하므로, 복강에 요힘빈을 주입하면 알파2 노어아드레날린성 수용기를 억제시켜 청반으로 부터 노어에피네프린을 계속 방출시킬 것이다. 이중 일부는 편도체 중심핵에 도달하여 공포의 표현을 도왔을 것이다. 같은 카테콜라민(catecholamine)계 약물인 도파민에 대해서는 상반되는 결과가 보고되었다. Jellestad, Markowska, Bakki와 Walter(1986)은 편도체중심핵을 6-OHDA로 손상시켜도 수동적 회피반응이 영향을 받지 않는다고 보고했다. 구름스트레스 연구에서는 편도체 중심핵에 도파민(dopamine)을 투여한 결과 위궤양 발생정도가 식염수 집단보다 낮았다(Ray, Henke, & Sullivan, 1987). 도파민의 길항제인 할로페리돌(haloperidol)을 편도체 중심핵에 주입한 동물은 식염수를 주입한 동물보다 위궤양 발생정도가 높았다(장현갑·윤병수, 1991).

DSP-4는 중추신경계에서 도파민이나 세로토닌(serotonin)에 영향을 주지않고 노어에피네프린만 선택적으로 감소시키고 이 효과는 장기간 지속하나 14일정도 지나면 과민감화(supersensitivity)가 나타나 행동적으로 반대의 현상이 나타난다

(Berridge & Dunn, 1990). 그러므로 본 연구는 Nagahara, Introini-Collison, Liang, Kim, 및 McGaugh(1988)연구와 같이 DSP-4가 적절하게 노어에피네프린을 감소시키기 위해 필요한 기간으로 1주일을 설정하였었다. 그리고 DSP-4는 알파2 노어아드레날린성 수용기와 베타 노어아드레날린성 수용기에만 작용하여 노어에피네프린의 수를 감소시킨다(Dooley, Bittiger, Hauser, Bischoff, & Waldmeiser, 1983). 그러나 DSP-4가 어떻게 하여 노어에피네프린을 감소시키는지는 확실하지 않다(Hallman & Jonsson, 1984). 본 연구의 현미경 사진에서도 명확하게 나타나고 있지 않지만 세포체의 밀도가 약간 떨어지는 것으로 나타났다. 본 연구에서는 편도체 중심핵의 노어에피네프린수준을 분석하지 못했지만, 본 연구와 동일한 용량과 좌표를 사용한 실험에서 DSP-4는 편도체에서 노어에피네프린을 정상수준의 24%정도를 고갈시켰다(Nagahara et al., 1988).

Tanaka, Tsuda, Yokoo, Yoshida, Ida 및 Nishimura(1989)은 노어아드레날린성 수용기의 활동은 불안이나 공포의 표현과 밀접하게 관련되어 있고 벤조다이아제핀(benzodiazepine)수용기에 작용하는 약물과 아편제(opiate)수용기에 작용하는 약물은 노어에피네프린을 증가시키거나 감소시켜 불안이나 공포를 촉진시키거나 억제시킨다고 제안했다.

임상장면에서 불안신경증 환자의 증상을 완화시키기 위해 사용하는 벤조다이아제핀계 약물(Gray, 1977)인 다이아제팜(diazepam)과 플루라제팜(flurazepam)은 상승된 경악반응을 나타내지 않게 했다(Davis, 1979a). 경악반응측정 전에 복강에 몰핀(morphine)을 투여받은 동물은 상승된 경악반응을 나타내지 않았고 이 몰핀의 효과는 날록손(naloxone)에 의해 차단되었다(Davis, 1979b). 조건화된 방어적 파문기반응으로 조건공포를 측정한 연구에서, 다이아제팜을 복강으로 주입받은 쥐는 통제집단에 비해 전기쇼크를 받은 쇠막대기를 파묻는데 짧은 시간이 걸렸고, 파묻는 행동을 적게 하였다(Tsuda et al., 1988). 벤조다이아제핀 수용기에 작용하여, 다이아제팜과는 반대작용을 하는 β -CCE(ehtyl- β -

참 고 문 헌

carboline-3- carboxylate)를 복강으로 주입받은 동물은 쇠막대기를 파묻는데, 긴 시간이 걸렸고 파묻는 행동을 많이 하였다(Tsuda, Ida, Nishimura, & Tanaka, 1989).

그리고 Charney와 그의 동료의 연구(1983)에서 요힘빈을 주사받기 전에 다이아제팜이나 클로니딘을 주입받은 피험자들은 요힘빈으로 나타나는 불안 증상을 보이지 않았다. 한정수 등(1991)은 상승된 경악반응 패러다임을 이용하여, 이 현상을 재현하였다. 즉, 요힘빈 주입 30분 전에 다이아제팜과 로라제팜의 투여는 요힘빈으로 인한 상승된 경악반응의 촉진효과를 차단시켰다. 그러므로 앞으로의 연구는 이들 약물의 상호작용에 대해 초점을 맞추어야 하겠다. 예를 들어, 복강으로 요힘빈을 주입하고 편도체 중심핵에 벤조디아제핀계 약물이나 아편계 약물의 미세주입을 함으로서, 또는 복강으로 β -CCE를 주입하고 편도체 중심핵의 아편계 약물이나 노어아드레날린성 약물을 미세주입함으로서, 편도체 중심핵의 이들 수용기가 서로 어떻게 영향을 주는지를 밝혀야 할 것이다.

많은 연구자들은 공포나 불안을 측정하기 위해 여러 행동모델을 개발해 왔다(Yamamoto & Ueki, 1987). 대부분 모델은 공포의 유무나 정도를 측정하기 위해, 측정하는 행동의 감소를 지표로 사용하기 때문에, 자료를 해석할 때 문제점을 가지고 있다. 즉, 어떤 약물을 주입받은 동물이 행동의 감소를 보였다 하더라도, 이 약물이 공포나 불안을 담당하는 신경계에 영향을 주어 나타났는지, 아니면 운동계를 억제해서 나타났는지를 구별할 수 없었다(한정수 등, 1991; Davis et al., 1987). 실제로, 임상적으로 항불안효과가 없는 세로토닌계 약물은, 조건정서반응검사, 조작적 갈등검사, 사회적 작용검사에서 효과가 있는 것으로 나타났다(Soubrie, 1986). 그러나 상승된 경악반응모델에서는, 세라토닌계의 약물은 효과가 없는 것으로 나타났다(Davis, Cassella, & Kehne, 1987). 그러므로 상승된 경악반응 모델은 항불안 약물을 선별(screening)하는데 매우 좋은 모델이다.

- 이승희·김기석 (1991). 편도체 중심핵 손상 후 요힘빈 투여가 공포로 상승된 경악반응에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 124-133.
- 장현갑·윤병수 (1991). 편도체 중심핵에 대한 Dopamine성 물질의 투여가 스트레스성 위궤양에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 32-40.
- 한정수·김재일·김기석 (1991). 상승된 경악반응으로 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.
- Albeit, T. J., Dempsey, C. W., & Sorenson, C. A. (1985). Anterior cerebellar vermal stimulation: Effect on behavior and basal forebrain neurochemistry in rat. *Biological Psychiatry*, 20, 1267-1276.
- Anderson, D. C., Johnson, D., & Kempton, H. (1969a). Second-order fear conditioning as revealed through augmentation of a startle response: Part I. *Psychonomic Science*, 16, 5-7.
- Anderson, D. C., Johnson, D., & Kempton, H. (1969b). Second-order fear conditioning as revealed through augmentation of a startle response: Part II. *Psychonomic Science*, 16, 7-9.
- Ben-Ari, Y., Zigmond, R. E., & Moore, K. Z. (1975). Regional distribution of tyrosine hydroxylase, norepinephrine, and dopamine with the amygdaloid complex of the rat. *Brain Research*, 87, 96-101.
- Berridge, C. W., & Dunn, A. J. (1990). DSP-4-induced depletion of brain norepinephrine produces opposite

- effects on exploratory behavior 3 and 14 days after treatment. *Psychopharmacology*, 100, 504-508.
- Brown, J. S., Kalish, H. I. & Farber, I. E. (1951). Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *Journal of Experimental Psychology*, 41, 317-328.
- Berg, W. K., & Davis, M. (1985). Associative learning modifies startle reflexes at the lateral lemniscus. *Behavioral Neuroscience*, 99, 191-199.
- Cassella, J. V., & Davis, M. (1986). Neural structures mediating acoustic and tactile startle reflexes and the acoustically-elicited pinna response in rats : Electrolytic and ibotenic acid studies. *Society for Neuroscience Abstracts*, 12, 1273.
- Cassella, J. V., Harty, P. T., & Davis, M. (1986). Fear conditioning, prepulse inhibition and drug modulation of a short latency startle response measure electromyographically from neck muscles in the rat. *Physiology and Behavior*, 36, 1187-1191.
- Cedarbaum, J. M., Aghajanian, G. K. (1977). Catecholamine receptors on locus coeruleus neurons : Pharmacological characterization. *European Journal of Pharmacology*, 44, 375-385.
- Charney, D. S., Heninger, G. R., & Breier, A. (1984). Noradrenergic function in panic anxiety. *Archives of General Psychiatry*, 41, 751-763.
- Charney, D. S., Heninger, G. R., & Redmond, D. E. (1983). Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: Effects of diazepam and clonidine. *Life Science*, 33, 19-29.
- Chi, C. C. (1965). The effect of amobarbital sodium on conditioned fear as measured by the potentiated startle response in rat. *Psychopharmacologia*, 7, 115-122.
- Dahlström, A., & Fuxe, K. C. (1984). Evidences for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system I : Demonstrations of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement(232)*, 62, 1-55.
- Davis, M. (1979a). Diazepam and flurazepam: Effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology*, 62, 1-7.
- Davis, M. (1979b). Morphine and naloxone: Effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *European Journal of Pharmacology*, 54, 341-347.
- Davis, M., & Astrachan, D. I. (1978). Conditioned fear and startle magnitude : Effects of different footshock or backshock intensities used in training. *Journal of Experimental Psychology : Animal Behavior Processes*, 4, 95-103.
- Davis, M., Cassella, J. V., & Kehne, J. H. (1987). Serotonin does not mediate anxiolytic effects of buspirone in the fear-potentiated startle paradigm : Comparison with 8-OH-DPAT and ipsapirone. *Psychopharmacology*.
- Davis, M., Redmond, D. E., Jr., & Baraban, J. M. (1979). Noradrenergic agonists and antagonists: Effects on conditioned fear as measured by the

- potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology*, 65, 111-118.
- Dooley, D. J., Bittiger, H., Hauser, K.L., Bischoff, S.F., & Waldmeiser, P. C. (1983). Alteration of central alpha₂- and beta-adrenergic receptors in the rat after DSP-4, a selective noradrenergic neurotoxin. *Neuroscience*, 4, 889-898.
- Galvani, P. F. (1970). Air-puff-elicited startle: Habituation over trials and measurement of a hypothetical emotional response. *Behavioral Research Methods and Instrumentation*, 2, 232-233.
- Gray, J. A. (1977). Possible limbic site of action of minor tranquilizers. In L.L. Iverson, S. D. Iverson, and S. H. Snyder (Ed.), *Handbook of Psychopharmacology*, vol. 8 (pp. 433-452). New York: Plenum press.
- Hallman, H., & Jonsson, G. (1984). Pharmacological modifications of the neurotoxic action of the noradrenaline neurotoxin DSP4 on central noradrenaline neurons. *European Journal of Pharmacology*, 103, 269-278.
- 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., & Davis, M. (1987). Fear-potentiated startle using an auditory conditioned stimulus: Effect of lesions of the amygdala. *Physiology and Behavior*, 39, 403-408.
- 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.
- Kurtz, K. H., & Siegel, A. (1966). Conditioned fear and magnitude of startle response: A replication and extension. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 62, 8-14.
- Leaton, R. N., & Borszcz, G. S. (1985). Potentiated startle: Its relation to freezing and shock intensity in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Process*, 11, 421-428.
- Nagahara, A. H., Introini-Collison, I. B., Liang, K. C., Kim, M., & McGaugh, J. L. (1988). Effects of noradrenergic depletion on naloxone-induced memory facilitation. *Society for Neuroscience Abstract*, 14, 722.
- Parreno, A., Saraza, M. L., & Subero, C. (1985). A new stabilimeter for small laboratory animals. *Physiology and Behavior*, 34, 475-478.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press.
- Pinel, J. P. J., & Treit, D. (1979). Conditioned defensive burying in rats: Availability of burying materials. *Journal of Experimental Psychology: Animal Learning and Behavior*, 7, 392-396.
- Ray, A., Henke, P. G., Sullivan, R. M. (1987). The central amygdala and immobilization stress-induced gastric pathology in rats: neurotensin and dopamine. *Brain Research*, 409, 398-402.
- Siegel, A. (1967). Stimulus generalization of a classically conditioned response along a temporal dimension. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 64, 461-466.
- Soubrie, P. (1986). Reconciling the

- role of central serotonin neurons in human and animal behavior. *The Behavioral and Brain Science*, *92*, 319-364.
- Tanaka, M., Tsuda, A., Yokoo, H., Yoshida, M., Ida, Y., & Nishimura, H. (1990). Involvement of the brain noradrenaline system in emotional changes caused by stress in rats. In B. Boland, J. Cullinan, & S. K. Stiefel (Eds.), *Neurobiology of Stress Ulcers* (pp. 159-174). Annuals of the New York Academy of Sciences, Volume 597.
- Tischler, M. D., & Davis, M. (1983). A visual pathway that mediates fear-conditioned enhancement of acoustic startle. *Brain Research*, *276*, 55-71.
- Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *9*, 203-222.
- Tsuda, A., Ida, Y., Nishimura, H., & Tanaka, M. (1989). Anxiogenic effects of β -CCE as measured in two different conditioning paradigms. *Psychobiology*, *17*, 202-206.
- Tsuda, A., Ida, Y. & Tanaka, M. C. (1988). The contrasting effects of diazepam and yohimbine on conditioned defensive burying in rats. *Psychobiology*, *16*, 213-217.
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic mapping of monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiologica Scandinavica Supplement*(367), *82*, 1-48
- Wagner, A. R., Siegel, L. S., & Fein, G. G. (1967). Extinction of conditioned fear as a function of percentage of reinforcement. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *63*, 160-164.
- Yamamoto, T., & Ueki, S. (1987). A new method for screening anxiolytic drug in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *26*, 111-117.

Roles of the Amygdala Norepinephrine in Fear-Potentiated Startle Responses

Jung-soo Han, Seon-Hi Shin and Ki-Suk Kim

Korea University

In many studies, amygdala is considered to be the neural structure that is involved in fear or anxiety, in human and mammals. This paper, using fear-potentiated startle responses as a measure of fear, was to see whether noradrenergic receptors in the amygdala are involved in the expression of fear. Rats were implanted with bilateral cannulae aimed at the amygdala. After the conditioning, DSP-4(30 ug / ul) was injected to the amygdala. DSP-4 selectively produces the degeneration of the noradrenergic receptors only. In addition, we tried to find out whether or not yohimbine, which is known to increase fear and/or anxiety, can produce the potentiated startle responses even after the degeneration of noradrenergic receptors in the amygdala. For this, before test, yohimbine(1.25mg/kg) was injected systemically. Results showed that animals injected with DSP-4 did not show the potentiated startle responses, and neither did the animals with DSP-4 plus yohimbine before test. It may thus be concluded that the norepinephrine in the amygdala is necessary for the expression of fear.