

상승된 경악 반응에서의 내측 슬상핵의 역할

김재일 · 김현택 · 김기석

고려대학교 심리학과

많은 이전 연구들은, 청시상의 일부인 내측 슬상핵의 손상이 청각 (CS에 대한 조건화된 차별서맥반응, 동맥반응, 동결반응 등을 차단시킴을 보고하고, 내측 슬상핵이 청각 CS를 사용한 정서 조건화에 관여하는 신경구조물임을 밝혀왔다. 그러나, 내측 슬상핵에서 조건화 동안 MUA가 발달하고, 기억의 신경 생리학 적 기제로 인정되고 있는 LTP가 일어나며, 해부학적으로 청각 CS와 전기쇼크 US를 모두 입력받는 등, 단순한 출력 구조물이 아닌 가소성의 장소일 가능성이 높다. 따라서 실험 1은 상승된 경악반응 패러다임을 이용하여 내측 슬상핵을 전해질 손상시켰을 때에도 조건화된 정서반응인 상승된 경악반응이 일어나는 지를 살펴보았다. 먼저 청각 CS와 발바닥 전기쇼크 US를 짝지어 제시하는 조건화시행을 이틀에 걸쳐 실시한 후 내측 슬상핵을 전해질 손상을 받은 집단은, 도의 손상 집단이나 무처치 집단에 비해서, 차후의 검사 시행때 경악반응의 상승률에 있어서 유의미한 차이를 보였다. 실험 2는 내측 슬상핵이 정서 조건화에 있어서 단순한 회로의 일부가 아닌 가소성의 장소임을 확인하기 위해 실시하였는데, 조건화 시행전과 검사 시행전에 LTP를 차단하는 NMDA 수용기 길항제인 AP-5 혹은 saline을 쥐의 내측 슬상핵에 주입하였다. 실험결과 조건화된 AP-5 주입된 집단(AP-5 / AP-5 집단, AP-5 / saline 집단)은 조건화전 saline이 주입된 집단(saline / saline 집단, saline / AP-5 집단)에 비해서 경악반응의 상승률에 있어서 유의미한 차이를 보였다. 이러한 결과는 내측 슬상핵이 청각 CS를 사용한 정서 조건화에서 가소성 구조물임을 시사한다.

많은 신경과학자들은 연합학습의 신경기제를 규명하기 위하여, 그 학습을 담당하는 신경회로 (neural circuit)와 그 회로에서의 가소성 (plasticity)의 위치를 찾기 위한 연구에 많은 노력을 기울여왔다. 그 결과 무척추 동물에서는 학습의 세포 분자적 분석에 상당한 진전을 보여왔으나, 척추동물에서는 신경계의 복잡성때문에 아직 신경회로 규명에 머물러 있는 상태이다. 따라서 척추동물을 연구하기 위해서는 상대적으로 단순한 행동에 초점이 기울어져 왔는데, 그 중의 하나가 청각 경악반응(acoustic startle response)이다. 청각 경악반응은 갑작스럽고 강한 청각자극에 대한 일련의 특징적인 근육 반응으로 정의되는

데, 이는 후복측 와우핵 (posteroventral cochlear nucleus), 외측모대로의 복내측 영역 (ventral nucleus of the lateral lemniscus), 미측교 망상핵의 복내측 영역 (ventromedial region of the nucleus reticularis pontis caudalis), 내측 종속 (medial longitudinal fasciculus), 척수를 통해서 매개되어진다 (Davis, Gendelman, Tisher, & Gendelman, 1982). 이러한 청각 경악반응에는 단지 몇 개의 시냅스만이 관여하며, 또한 인간을 포함한 많은 포유동물에게 공통적으로 나타나는 현상이며, 행동의 억제적 효과와 흥분적 효과가 모두 측정될 수 있으며, 다양한 약물처치에 민감할 뿐 아니라, 습관화

(habituation)와 민감화(sensitization), 고전적 조건화(classical conditioning)등의 현상을 보이기 때문에 척추동물의 행동분석에 여러 장점을 지니고 있다(한정수·김재일·김기석, 1991; Davis, Hitchcock, & Rosen, 1987).

Brown, Kalish 및 Farber(1951)은 이러한 청각 경악반응이 이전에 전기쇼크와 짝지워졌던 단서 즉 조건자극(conditioned stimulus: CS)의 제시하에 더욱 증가함을 발견하고 이를 공포로 상승된 경악 반응(fear-potentiated startle response)이라 칭하였다. McAllister와 McAllister(1971)는 혐오적 무조건 자극(unconditioned stimulus: US)과 이전에 짝지워진 CS의 제시하에 관찰하고자하는 반응이 변화한다면, 이를 공포를 측정하기 위한 타당한 지표로 사용할 수 있음을 주장하였는데, Davis등(1987)은 상승된 경악반응의 크기는 조건공포(conditioned fear)를 나타내는 것으로 정의하였다.

발바닥 전기쇼크에 대한 정보입력은 첫째로 외측 척수시상로(lateral spinothalamic tract), 내측 슬상핵(medial geniculate nucleus)을 거쳐(Lund & Webster, 1967) 편도체 중심핵(central nucleus of the amygdala)에 직접 투사하는 통로가 있다(LeDoux, Ruggiero, & Reis, 1985). 그러나 최근 LeDoux, Cicchetti, Xagoraris 및 Romanski(1990)는 내측 슬상핵으로 부터 직접 투사를 받는 곳은 편도체 외측핵(the lateral nucleus of the amygdala)이며 편도체 중심핵은 편도체의 외측핵을 통해서 정보를 입력받음을 주장하고 있다. 둘째의 통로는 척수 시상로, 시상의 복측 후외측핵(ventral posterolateral nucleus of the thalamus), 체감각 피질 I과 II, 도피질을 거쳐 편도체 중심핵에 투사한다(Turner & Zimmer, 1984). 마지막으로 척수 망상로(spinoreticular pathway), 외측피개(lateral tegmentum)와 청반(locus coeruleus)의 카테콜라민을 포함하는 뉴런을 통해 편도체 중심핵으로 이어지는 통로가 있다(Guyenet & Byrum, 1985).

편도체 중심핵이 조건화된 공포에 관여함은 널리 알려진 사실이다. 편도체 중심핵의 손상은 조건화된 공포를 차단 시키며(윤영화·한정수·김

기석, 1986; 이승희·김기석, 1991; Hitchcock & Davis, 1868; Iwata, LeDoux, Meeley, Arneric, & Reis, 1986), 전기적 화학적 자극은 조건화된 공포반응과 유사한 반응을 유발시켰다(Applegate, Kapp, Underwood, & McNall, 1983; Iwata, Chida, & LeDoux, 1987).

이러한 편도체 중심핵은 중뇌와 간뇌에 직접 투사함으로써 공포의 표현에 결정적 역할을 하는 것으로 알려져있다. 예를 들면 편도체 중심핵으로부터 외측 시상하부와 미주 신경의 배측 운동핵(dorsal motor nucleus of the vagus)으로의 투사는 심박률이나 혈압과 같은 공포의 자율신경계적 측면에 관련되며(LeDoux, Iwata, Cicchetti, & Reis, 1988), 편도체 중심핵으로부터 중뇌 중심 회백질로의 투사는 동결반응에 관련된다(Ledoux et al., 1988). 상승된 경악반응은 조건자극에 의한 편도체 중심핵의 활성화가 미교측 망상핵의 복내측 영역에 직접 투사함으로써 일어나는데(Hitchcock & Davis, 1991), 최근에는 편도체 중심핵 중에서도 문내측 부위인 것으로 밝혀졌다(Rosen, Hitchcock, Sananes, Miserendino, & Davis, 1991). 그러나 편도체 중심핵이 조건자극과 무조건자극이 연합하는 실제적 장소인지, 아니면 다른 가소성 부위와 운동출력로를 연결하는 단순한 통로의 일부인지는 아직 명확히 밝혀지지 않고 있다.

최근에 편도체 중심핵에 투사하는 편도체 외측핵 혹은 편도체 기저외측핵(the basolateral nucleus of the amygdala)(Smith & Millhouse, 1985)이 공포 조건화의 연합장소로 밝혀지고 있다. 편도체 외측핵은 청각이나 시각 CS 그리고 전기쇼크 US를 모두 입력받는데, 이를 전해질 손상하면 청각 CS에 대한 공포의 지표인 혐오적 고전조건화와 자율적 정서반응이 차단되었다(Ledoux et al., 1990a). 또한 LeDoux, Farb 및 Ruggiero(1990b)는 순행성, 역행성 축색수송기법(antero-retrograde axonal transport technique)을 통해 내측 슬상핵, 후 측내핵(posterior intralaminar nucleus), 상 슬상핵(supragenicolate nucleus)을 포함하는 청시상으로 부터 직접 청각 CS를 입력받는 곳은 편도체 외측핵이며, 편도체 중심핵은 청각 CS를 편도체

외측핵을 통해 입력받고 있음을 밝히고, 편도체 외측핵이 연합의 장소이며 편도체 중심핵은 편도체 외측핵의 정보에 의한 정서통합의 장소일 것이라 제안하였다.

또한 외포(external capsule)의 자극이나, 내측 슬상핵의 자극에 의해(Clugnet & LeDoux, 1990; Clugnet, LeDoux, & Morrison, 1990) 편도체 외측핵에 장기 상승(long-term potentiation: LTP)작용이 일어나는 것으로 보고 되었다. 구심성 통로의 짧은 강축자극에 의한 시냅스 효율성의 장기적 증가로 정의되어지는 LTP는 기억의 신경생물학적 기제로 인정되고 있으며(Collingridge, 1989; Lynch & Broudy, 1984). 흥분성 아미노산 수용기의 하나인 NMDA (N-methyl-D-aspartate) 수용기의 길항제인 AP-5(DL-2-amino-5-phosphonic acid)는 시냅스 후막의 Ca⁺⁺ 유입을 방해함으로써 LTP를 차단하는 것으로 알려져 있다(Harris, Ganong, & Cotman, 1984; Reymann, Matthies, Schulzeck, & Matthies, 1989). 또한 편도체 외측핵과 기저외측핵에는 고밀도의 NMDA 수용기가 존재하는데(Monaghan & Cotman, 1985), 시각 CS(Miserendino, Melia, Sananes, & Davis, 1990)와 청각 CS(Miserendino, Campean, & Davis, 1991)를 사용한 실험 모두에서 편도체 기저외측핵에 대한 AP-5의 혼련전 투여는 상승된 경악반응을 차단시키며, 이러한 효과가 쇼크에 대한 민감도의 변화나 혹은 운동계의 손상에 의한 것은 아님이 보고되었다. 이어 Sananes와 Davis(1992)는 Miserendino의 실험에서 AP-5의 투여가 편도체 중심핵까지 미쳤을 가능성을 배제하기 위해 편도체 기저외측핵의 NMDA 수용기를 선택적으로 손상시켰을 때에도 상승된 경악반응이 차단됨을 보고하고 편도체 기저외측핵이 공포 조건화의 연합의 장소임을 주장하였다.

편도체 외측핵에 투사하는 내측 슬상핵도 청각 CS와 전기쇼크 US를 사용한 조건 정서반응에 관여하는 것으로 생각된다. 혼련전 내측 슬상핵의 손상은 토끼의 차별 서맥반응(differential bradycardia response)의 습득을 방해하였으며(Jarrell, Gentile, McCabe, &

Schneiderman, 1987), 혼련후 내측 슬상핵의 전 해질 손상은 청각 CS에 대한 조건화된 동맥압과 동결반응을 차단 시켰다(LeDoux, Sakaguchi, & Reis, 1984). 이어 내측 슬상핵의 아이보테닌 산 손상으로도 같은 결과를 얻었는데(LeDoux, Iwata, Pearl, & Reis, 1986), 따라서 정서 조건화의 차단이 내측 슬상핵을 지나는 섬유에 의한 것은 아닌듯하다. LeDoux, Sakaguchi, Iwata 및 Reis(1986)는 양측 편도체 외측핵 또는 양측 내측 슬상핵의 손상과, 한쪽 내측 슬상핵과 그 대측의 편도체 외측핵의 손상은 조건화된 정서 반응을 차단시키나 한쪽 내측 슬상핵과 그 동측 편도체 외측핵의 손상은 조건화된 정서반응을 차단시키지 못함을 보고하고, 조건화된 정서반응에 내측 슬상핵 - 편도체 외측핵 회로가 결정적일 것을 주장하였다.

그러나 청각 CS와 전기쇼크 US를 모두 수렴 입력받는 내측 슬상핵도(LeDoux, Ruggiero, Forest, Stornetta, & Reis, 1987; Le Gal La Salle & Ben-Ari, 1981) 편도체 외측핵처럼 단순한 출력로가 아닌 연합의 장소일 가능성이 높다. LeDoux등(1986a)은 내측 슬상핵의 손상후에도 단순한 청각 경악반응은 일어남을 보고하여, 조건화된 정서반응의 폐지가 청각 CS의 인식불능에 의한 것이 아니라 CS와 US의 연합의 차단에 의한 것이라고 주장하였다. 그리고 끝이어 LeDoux등(1987)은 horseradish peroxidase (HRP)를 사용한 연구에서, 하구(inferior colliculus)로부터의 청각 CS와 척수로 부터의 쇼크 US는 내측 슬상핵의 문층 1/3에서 가장 중북됨을 밝히고 이곳이 가소성의 장소일 것이라 제안하였다. 또한 토끼를 사용한 차별 조건화동안 내측 슬상체에서 청각 CS+에 대해 다단위 활동(Multiple unit activity: MUA)이 발달됨이 보고되기도 하였다(Gabriel, Miller, & Saltwick, 1976; Supple & Kapp, 1989). Gerren과 Weinberger(1983)는 하구완(the brachium of the inferior colliculus)의 자극에 의해 내측 슬상핵에서 LTP가 일어남을 보고하였고, Monaghan과 Cotman(1985)은 내측 슬상핵에도 고밀도의 NMDA 수용기가 있음을 밝혀, 내측 슬상핵이 정서조건화의 연합의 장소일 가능

성을 더욱 질게해 주고 있다.

이상에서 살펴 본 바와 같이 여러 연구에서 내측 슬상핵이 청각 CS를 사용한 조건화된 정서반응에 관여하는 신경 구조물일 가능성이 있는 것으로 제안되었다. 따라서 상승된 경악반응 패러다임을 사용하여 조건화 시킨 후 내측 슬상핵을 전해질 손상하였을 때, 청각 CS에 대한 조건화된 반응인 상승된 경악반응이 폐지되는지를 확인하기 위해 실험 1을 실시하였다. 또한 조건화전 내측 슬상핵의 AP-5 투여로 인한 상승된 경악반응의 존재 여부로, 내측 슬상핵이 연합학습이 일어나는 가소성의 장소인지를 확인코져 실험 2를 실시하였다.

실험 1

서론에서 살펴본 바와 같이, 내측 슬상핵의 손상은 조건화된 차별서맥반응, 동맥압, 동결반응등 청각 CS에 대한 여러 조건화된 반응을 폐지시켰다. 따라서, 상승된 경악반응 패러다임을 사용하여 조건화시킨 후 내측 슬상핵을 전해질손상시켰을 때에도, 청각 CS에 대한 조건화된 반응인 상승된 경악반응이 사라지는지를 확인키 위해 본 실험을 실시하였다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐 51마리를 피험동물로 사용하였다. 실험 시작 하루 전 집단상자에서 개별상자로 옮겨놓고 물과 먹이를 자유롭게 먹도록 하였다. 사육실은 밤 주기를 09:00-21:00로 인위적으로 조절하였으며, 실험 시작 당시의 피험동물의 체중은 250-350g이었다.

실험장치

조건화 기구와 경악반응 측정기구를 상단에 2개, 하단에 2개로 구성된 방음상자 안에 각각 설치하였으며, 환기를 위해 각 방에 팬을 부착시켰다.

조건화기구: 두 옆면과 뒷면 및 윗면은 알루미늄판으로 되어있고, 앞면은 열고 닫을 수 있는 투

명 아크릴판으로 된 4개의 스키너 상자(27.5 × 24 × 19cm)를 조건화 장치로 사용하였다. 바닥은 10mm 간격으로 떨어진 직경 4.8mm의 스테인레스 스틸격자로 구성되어 있는데, 발바닥 전기 쇼크인 US는 280K Ω 의 직렬로 연결된 A.C.가 변전된 쇼크발생기로 1.0mA의 전류를 이 스틸 격자를 통해 제시하였다. 스키너 상자 바로 뒷측에는 소리발생기(audio generator)를 통해서 3.5KHz, 85dB의 청각 CS를 제시하는 스피커를 설치하였다.

경악반응 측정기구: 경악반응을 측정하는 기구는 한정수·김현택(1991)이 사용한 것과 같은 것을 사용하였다. 간략히 서술하면 지름이 17cm인 스피커를 큰 부분이 위로 향하게 높히고, 그 위에 지름이 17cm이며 높이가 3.5cm인 원형의 구리접시를 부착하였다. 그리고 지름 17cm, 높이 20cm의 원형통 그물망을 씌워 피험동물이 그 구리접시 위에만 있게 하였다. 경악자극은 경악반응을 측정하는 장치로부터 10cm 떨어진 곳에 위치한 고음 스피커(tweeter)를 통해 발생시켰는데, 백색잡음(white noise)을 가청주파수 증폭기로 증폭시킨 후 고역 여파기를 통과한 4KHz이상의 소리를 사용하였다. 이러한 기구를 4개의 방에 각각 설치하였는데, 청각 경악자극에 의해 동물이 움직이면 스피커 콘이 상하로 움직여 스피커의 보이스코일에 전압이 발생하게 된다. 발생된 전압은 차등증폭기에 의해 4배 증폭되고 A/D변환기를 거쳐서 APPLE + 컴퓨터에 기록된다. 컴퓨터는 경악자극 제시후 200msec까지 2msec마다 반응을 기록하여, 이때 가장 큰 전압치를 경악반응의 크기로 정의하였다.

집단할당

집단상자에서 개별상자로 옮긴 다음 날, 피험동물을 경악반응 측정기구 위에 올려놓고 5분 후에 경악자극을 세 가지 강도(105dB, 110dB, 115dB)로 제시하였다. 각각의 강도를 10번씩, 총 30번을 무선적으로 제시하였는데, 이때의 반응 크기를 기초로 하여 피험동물을 각 집단에 골고루 할당하였다. 집단은 조건화 후에 아무런 처치를 하지않고 검사시행을 실시하는 무처치집단, 조건화시에 조건자극과 무조건자극을 무선적으로

제시하는 무선집단, 조건화후 전해질손상을 시키고 검사시행을 실시하는 손상집단, 마지막으로 모든 절차는 손상집단과 동일하나 단지 전류를 흘려 보내지 않는 모의손상집단을 설정하였다. 그리고 경악반응 크기가 너무 작은 쥐는 실험에서 제외하였다.

조건화 절차

집단 할당 후 쥐를 조건화 장치에 넣고 5분간의 순응기간을 준 다음, 청각 CS와 발바닥 전기쇼크 US를 10번 짝지워 제시하였는데, 이러한 조건화 절차를 이틀간 실시하였다. CS 제시시간은 3,700msec이고, US 제시시간은 500msec였으며, CS와 US가 동시에 종결하는 지연 조건화(delayed conditioning) 절차를 사용하였다. 시행간 간격은 평균 4분(3-5분)이었다.

시술

이틀에 걸친 조건화 절차를 실시한 후, 24시간 동안 물과 먹이를 박탈하였다. 먼저 기도유지를 위해 황산 아트로핀 0.5ml(0.5mg/ml)를 복강주사하고 20분 후에 소듐 치오펜탈(sodium thiopental, 50mg/Kg)을 복강주사하여 마취시켰다. 마취된 쥐의 두개골을 스테레오택식에 고정시키고 두피를 절개시킨 후, Paxinos와 Watson(1982)의 뇌해부도를 기초로 하여 전정(bregma)의 후측 5.3mm, 좌우 외측 2.9mm되는 지점에 구멍을 뚫었다. 이어 끝 0.5mm를 제외하고 예폭시로 절연한 손상용 전극을 복측으로 5.9mm되는 지점에 심고, 0.5mA의 직류전류를 30초간 흘려 전해질 손상시켰다. 손상후 두피를 봉합하고 가나마이신 0.3cc를 근육주사하였다. 그리고 모의손상집단은 전류를 흘려보내지 않은 점을 제외하고는 모든 절차가 동일하다.

검사시행

손상집단과 모의 시술집단은 시술을 실시하고 7일간의 회복기간을 준 다음에, 무처치집단과 무선집단은 조건화 절차 후 8일 후에 검사시행을 실시하였다. 먼저 쥐를 경악반응 측정기구 위에 올려 놓은 다음 검사 초기에 나타나는 매우 높은 경악반응을 없애기 위해 먼저 10번의 경악자극(105,

110, 115dB)을 3,700msec의 청각 CS를 짝지워, 혹은 경악자극만을 무선적으로 60번 제시하였다. 상승된 경악반응률은, CS와 경악자극을 짝지워 제시할 때의 상승된 경악반응 크기에서 경악자극만을 제시할 때의 경악반응 크기의 차이값을 경악반응 크기값으로 나누어 산출하였다.

조직검사

검사가 끝난 후에 chloral hydrate(400mg/kg)를 과량 주사하여 깊이 마취시킨 뒤, 심장의 상대 동맥을 통해 0.9%의 생리식염수와 10%의 포르말린 용액을 주사하여 환류시켰다. 환류후 뇌를 적출하여 10%의 포르말린 용액에 7일 이상 담가 두었다가 조직검사 하루전에 10%의 자당(sucrose)에 담가 두었다. 다음날 냉동절편기(Leitz cryostat 1720)로 손상이 나타나는 지점으로부터 50 μ m두께의 절편을 슬라이드 글라스에 부착시켰다. 그 다음, 절편을 티오닌(thionine)으로 염색하여 손상 정도를 최종 확인하였다.

결과

경악반응이 너무 작은 8마리와, 손상집단에서 손상부위가 내측 슬상핵을 벗어나거나 양측손상이 50%인 4마리를 제외하고 총 39마리의 자료를 통계분석하였다. 그림1은 내측 슬상핵을 전해질 손상한 동물의 손상정도를 보여주고 있으며, 그림2는 그 관찰절편을 보여주고 있다. 표1은 경악자극만 제시할 때의 경악반응과, CS와 경악자극을 짝지워 제시할 때의 상승된 경악반응의 크기를 나타내며, 그림3은 상승된 경악반응률을 나타낸다. 상승률에 대한 일원변량분석 결과, 집단 간의 유의미한 차이가 있었다($F(3, 35) = 4.73, P < 0.01$). Duncan의 사후검증 결과 무처치집단과 모의손상집단은 무선집단과 손상집단과 유의미한 차이를 보였다($\alpha = 0.05$). 즉 내측 슬상핵의 전해질 손상은 무처치집단이나 모의손상집단에 비해서 상승률에 있어 유의미한 차이를 보였는데, 이러한 결과는 내측 슬상핵의 손상이 조건화된 공포반응을 폐지시켰다는 기존의 연구(LeDoux, Sakaguchi, & Reis, 1984)와 일치하는 것이다.

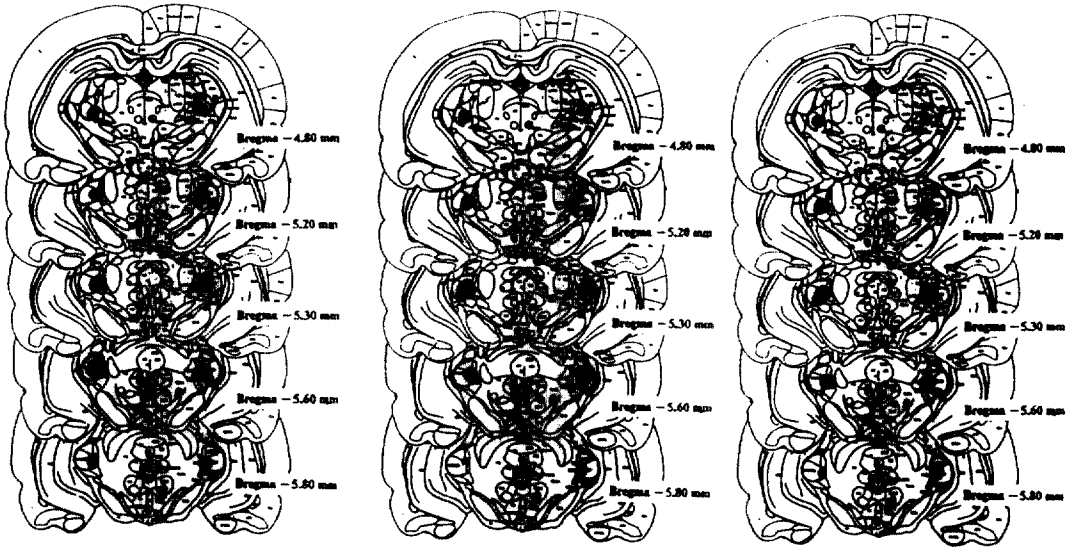


그림1. 내측 슬상핵을 전해질 손상한 동물의 손상정도.

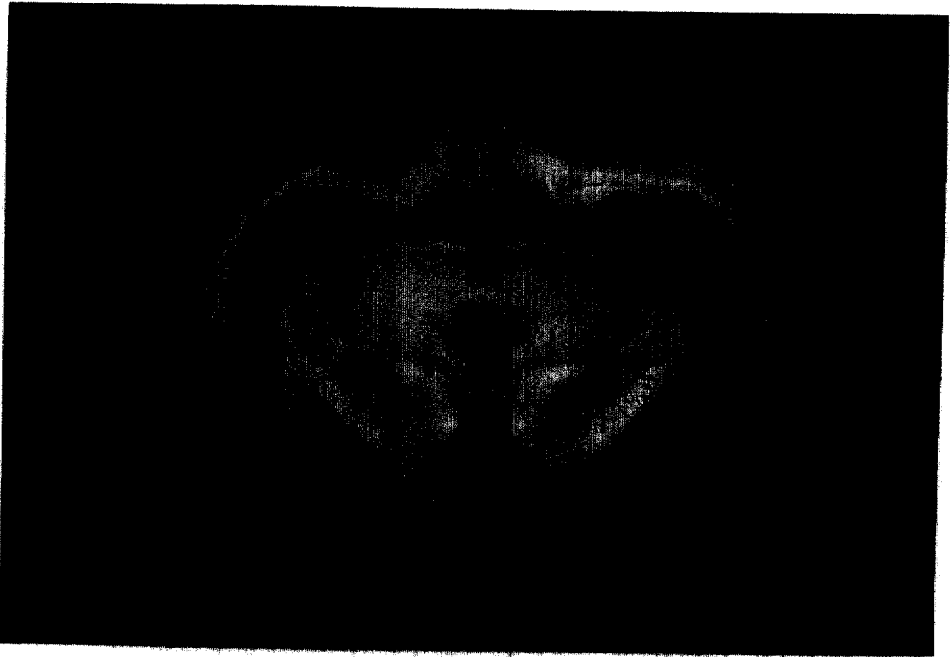


그림2. 내측 슬상핵을 전해질 손상한 동물의 관상절편. 사진은 Bregma로부터 후측으로 4.8mm 지점이며 화살표는 내측 슬상핵.

표1. 검사시행시의 경악반응 크기(경악자극제시)와 상승된 경악반응 크기 (조건자극 + 경악자극제시)

집 단	사 례 수	경악반응크기	상승된 경악반응크기
무처치집단	12	27.7(16.4)	44.4(21.9)
무선집단	9	38.3(21.8)	41.8(25.5)
모의손상집단	9	28.6(13.9)	40.1(17.6)
손상집단	9	36.6(20.8)	41.8(25.3)

()안은 표준편차

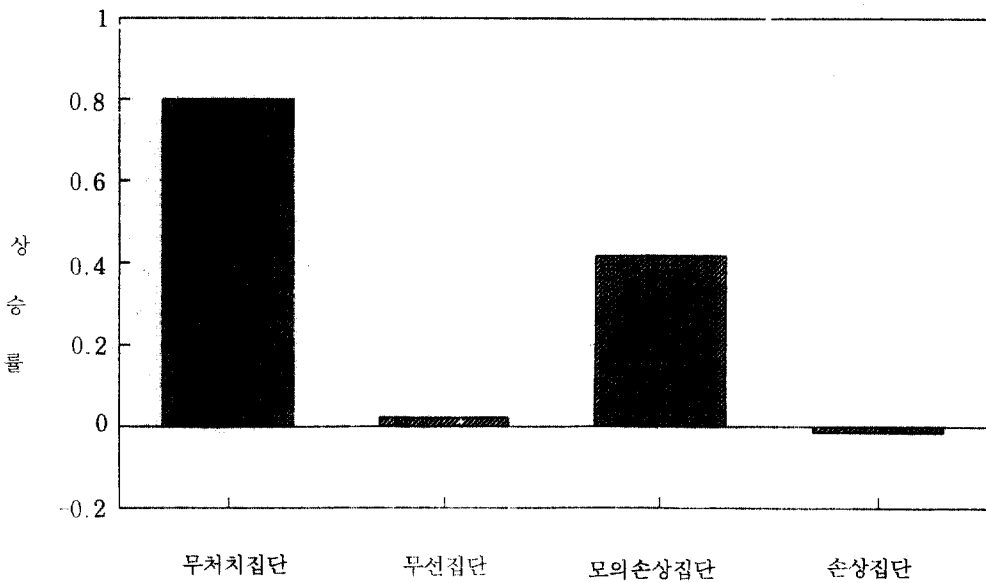


그림3. 각 집단의 경악반응 상승률

사진은 Bregma로부터 후측으로 4.8mm지점이며 화살표는 내측 슬상핵.

실험 2

Lomo(1966)는 해마의 관통로(perforant path)를 전기자극 했을 때, 치상회(dentate gyrus)에서 흥분적 시냅스 후 전위의 크기가 장기간 지속함을 발견하고 이를 LTP라 칭하였다. 서론에서 언급하였듯이 구심성 통로의 짧은 강축에 의한 시냅스 전달 효율성의 장기적 증가로 정의 되어지는 이러한 LTP가 일어나는 생화학적 과정을 살펴보면, Ca^{++} 이 시냅스 후 수상돌기 가시(dendritic spine)로 유입되면 수상돌기 가시 내에 존재하는 calpain효소에 의해 수상돌기 가시의 모양을 지탱하는 spectrin이라는 단백질을 분해시킨다. 이로 인해 수상돌기 가시의 모양이 변화하는데, 즉 수상돌기 가시의 줄기(stem)가 짧고 굵어지고 머리(head)의 표면이 넓어져 시냅스 전달의 효율성이 증가하게 된다(Carlson, 1991; Lynch, Muller, Seubert, & Larson, 1988).

이러한 LTP에 대한 많은 연구는 LTP가 기억, 즉 연합학습의 신경기제임을 주장해 왔다. 그 이유로는 첫째, LTP가 인위적인 전기자극에 의해서 뿐만아니라 자연적인 학습 동안에도 LTP가 유발되며, 이러한 LTP의 발달과 쇠퇴과정은 기억과 망각과정과 시간적으로 높은 상관성을 보인다는 점이다(Barnes & McNaughton, 1985). 둘째로, 학습전 LTP의 인위적인 유발은 차후의 학습을 향상시키며(Skelton Miller, & Phillips, 1985). 셋째로 LTP를 차단시키는 여러절차, 예를 들면 전기경련 처치(electroconvulsive treatment)는 동물에서 뿐만아니라 인간에게서도 기억장애를 일으키며(McGaugh & Herz, 1972). NMDA 수용기 길항제를 체순환적으로 혹은 뇌실내나 특정 영역의 뇌에 국소적으로 주입하면 여러가지 학습에 있어서 장애를 보였다. Ca^{++} 이 수상돌기안으로 유입되어 LTP가 일어나기 위해서는 이미 탈분극된 시냅스 후막의 NMDA수용기가 glutamate와 결합되어야 하는데, AP-5와 같

은 NMDA 수용기 길항제의 주입은 NMDA 수용기를 차단함으로써 LTP를 차단시킨다.

실험1의 결과는 내측 슬상핵이 청각 cs를 사용한 조건화된 공포에 관여하는 신경구조물 중의 하나임을 시사하나, 연합학습이 일어나는 신경가소성의 자리임은 알 수가 없었다. 따라서, LTP를 차단시키는 약물인 AP-5를 내측 슬상핵에 훈련 전 투여하여 상승된 경악반응이 일어나는지를 알아보기 위해 본 실험을 실시하였다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐 54마리를 피험 동물로 사용했다. 실험 시작 하루 전 집단상자에서 개별상자로 옮겨놓고 물과 먹이를 자유롭게 먹도록 했다. 사육실은 밤 주기를 09:00-21:00로 인위적으로 조절하였으며, 실험 시작 당시의 피험 동물 체중은 250-350g이었다.

실험장치

실험1과 동일하다.

집단할당

모든 절차는 실험1과 동일하나, 집단은 조건 공포 형성시와 검사시의 약물상태 차이로 인한 상태 의존적 기억인출(state dependent memory retrieval)의 방해 배제하기 위하여 saline/saline집단, AP-5/saline집단, saline/AP-5집단, AP-5/AP-5집단으로 설정하였다.

시술

집단할당을 한 후에 물과 먹이를 박탈시키고 그 다음날 시술을 실시했다. 먼저 황산 에트로핀 0.5ml(0.5mg/ml)를 복강 주사하고, 20분 후에 소니움 치오펜탈(sodium thiopental, 50mg/Kg)을 복강 주사하여 마취시켰다. 마취된 쥐의 두개골을 스테레오택식에 고정시키고 두피를 절개시킨 후, Paxinos와 Watson(1982)의 뇌해부도를 기초로하여 전정(Bregma)의 후측5.3mm, 좌우 외측 2.9mm되는 지점에 구멍을 뚫었다. 이어

26gauge 스테인레스스틸 안내관(guide cannula)을 복측으로 4.9mm되는 지점에 심고, 안내관을 고정시키기 위해 전후에 3개의 나사를 두개골에 박은 후 치과용 시멘트를 발랐다. 시멘트가 굳은 후 황산가나마이신 0.3cc를 근육 주사했다. 시술 후 약 7일 동안의 회복 기간을 둔 다음에 조건화를 실시했다.

조건화절차

모든 절차는 실험1과 동일하다. 다른 점은 훈련 전 각 피험동물은 0.5 μ l의 AP-5(50nmol) 혹은 saline을 33gauge 스테인레스스틸 주입관(injection cannula)을 통해 5분에 걸쳐 양측에 주입받았다. AP-5는 saline에 녹인 후 수산화나트륨(NaOH)으로 pH를 7.4로 조절하였다. 주입관은 안내관보다 1mm 더 깊게 내려가며, 주입은 폴리에틸렌관(polyethylene tube: PE20)으로 연결된 Hamilton microsyringe를 사용했다. 이외의 모든 절차는 실험1과 동일하다.

검사시행

조건화 전 AP-5투여로 인한 상태의존적 기억인출의 방해를 배제하기 위하여 검사시행 전에도 각 집단에 AP-5와 saline을 투여했다는 점을 제외하고는 모든 절차는 실험1과 동일하다.

조직검사

검사가 끝난 후에 chloral hydrate(40mg/kg)을 과량 주사하여 깊이 마취시킨 뒤, 표지손상(marking lesion)을 위해 안내관에 끝 0.5mm만 남기고 에폭시로 절연한 1번 침을 넣고 1mA의 전류를 15초 동안 흘렸다. 그 다음의 절차는 실험1과 동일하다.

결 과

피험동물로 사용된 54마리 중 경악반응이 너무 작거나, 사고로 치과용 시멘트가 떨어진 것, 안내관의 위치가 잘못된 것 등을 제외하고 총 38마리의 자료를 얻었다. 그림4는 각 집단의 약물 주입 지점을 나타내며, 그림5는 내측 슬상핵을 표지손상한 동물의 관상절편을 보여준다. 표2는 경악자

극만 제시할 때의 경악반응 크기를 나타내며, 그림6은 상승된 경악반응률을 나타낸다.

상승률에 대한 일원변량분석 결과, 집단간에는 유의미한 차이가 있었다($F(3,34)=5.34$, $P<0.01$). 어떤 집단간에 차이가 있는지를 알아보기 위하여 Duncan의 사후검증을 실시했다($=0.05$). saline/saline집단과 saline/AP-5집단은 AP-5/saline집단과 AP-5/AP-5집단에 비해 유의미한 차이를 보였다. 조건화전 AP-5투여가 상승된 경악 반응을 차단시켰다는 본 연구 결과는, 내측 슬상핵이 청각 CS를 사용한 조건화된 공포에 있어 연합학습이 일어나는 신경가소성의 장소임을 시사한다.

논 의

내측 슬상핵의 전해질 손상이 상승된 경악반응을 차단시킨 실험1의 결과는, 내측 슬상핵이 청각 CS를 사용한 조건화된 공포에 관여하는 신경구조물임을 시사한다. 그리고, 내측 슬상핵에 대한 훈련전 AP-5투여는(AP-5/saline집단, AP-5/AP-5집단) 학습의 습득을 방해하였으나, 검사전의 AP-5투여는(saline/AP-5집단) 학습의 수행을 방해하지 못함을 보여준 실험2의 결과는, AP-5뿐만아니라, AP-7, MK 801, CPP, PCP와 같은 NMDA 수용기 길항제의 투여는 Morris 수중미로 과제(Morris, Anderson, Lynch, & Braudy, 1990), 억제적 회피학습(Venable & Kelly, 1990), 공포 조건화(Kim, DeCola, Landeria-Fernandez, & Fanselow, 1991; Miserendino et al., 1990), 방사상 미로과제(Shapiro & Caramanos, 1990), 후각 변별과제(Staubli, Thibault, DiLorenzo, & Lynch, 1989) 등에서 학습의 습득은 방해하나, 학습의 수행은 방해하지 않는다는 기존의 연구와 일치하는 것으로, 내측 슬상핵이 청각 CS를 사용한 조건화된 공포에 관여하는 신경가소성의 장소임을 시사한다.

그리고, 본 연구에서의 이러한 결과가 청각 CS의 차단이나 핵 자체의 영구적 손상에 의한 것은 아닌 듯하다. 첫째로, AP-5와 같은 NMDA 길

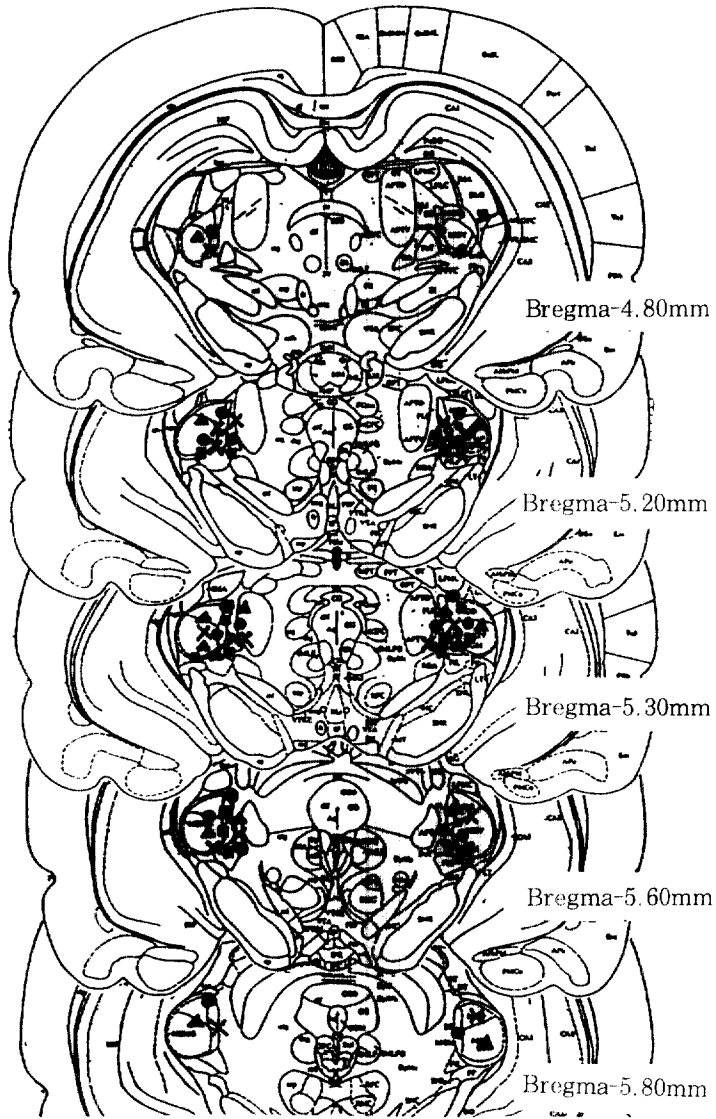


그림4. 각집단의 약물 주입 지점 saline/saline 집단; saline/ AP-5 집단; AP-5/saline 집단; AP-5/AP-5 집단.



그림5. 내측 슬상핵을 표지손상한 관상절편. 사진은 Bregma로부터 후측으로 5.3mm지점이며 화살표는 내측 슬상핵.

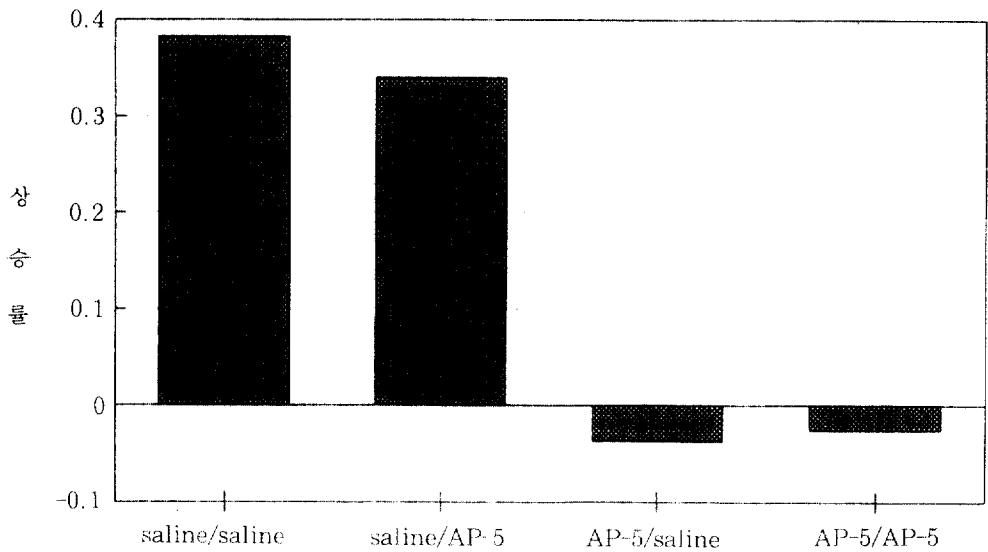


그림6. 각집단의 경악반응 상승률

항제는 시냅스 수준에서 LTP의 형성만을 차단하지 이미 형성된 LTP나 시냅스의 전달을 방해하는 것은 아니며(Larson & Lynch, 1986). 둘째로, 훈련 후 AP-5를 편도체 외측핵에 주입 받은 집단은, 그렇지 않은 집단에 비해서 소거를 방해함으로 인해 오히려 더 높은 상승된 경악반응을 보였다(Falls, Miserendino, & Davis, 1991). 셋째로, 본 실험에서도 훈련전 saline, 검사전 AP-5를 투여한 집단에서도 상승된 경악반응이 일어났으므로 이러한 가능성은 배제된다. Clugnet와 Ledoux(1990)는 내측 슬상핵에서 먼저 LTP가 일어나고 이 정보가 편도체 외측핵에 전도되어 LTP가 더욱 활성화되는 "LTP cascade" 현상의 가능성을 제안하고, 청각 CS를 정서 조건화에 내측 슬상핵-편도체 외측핵 회로가 결정적 연합의 장소일 것을 주장하였는데, 본 연구의 결과는 이러한 가능성을 지지하는 것이라 볼 수 있다. 그러나, 이러한 가능성을 더욱 확실하게 하기 위해서는, 아이보테닌산 손상, 라이도케인(lidocaine)으로 인한 가역적 손상, 조건화 동안 MUA측정 등 내측 슬상핵에 대한 보다 다양한 연구가 앞으로 진행되어야 할 것이다.

그러나, 내측 슬상핵, 편도체 외측핵 이외의 다른 청각회로에서도 연합이 일어날 가능성이 존재한다. Jarrell등(1986)은 내측 슬상핵의 손상으로 차별 서맥반응의 습득은 차단되나 서맥반응의 습득은 차단되지 않음을 밝히고, 내측 슬상핵에 섬유를 투사하는 하구(inferior colliculus)나 와우핵(cochlear nucleus) 등에서 연합이 일어날 가능성을 제안했다. 실제로 조건화 동안에 하구나 와우핵에서 단위활동(unit activity)이 변화하는 것으로 보고되기도 했다(Galambos, Sheatz,

& Vernier, 1955). 또한 내측 슬상핵으로 부터 섬유를 투사받아 그 정보를 편도체에 전달하는 청각피질의 손상도 차별 서맥반응을 차단하였는데(Jarrel, Gentile, Romanski, MaCabe, & Schneiderman, 1987), 이러한 내측 슬상핵-청각피질-편도체의 회로도 청각 CS를 사용한 공포 조건화에 관여하는 것으로 생각된다(Clugnet & LeDoux, 1990; Iwata et al., 1986). 하등 척추동물에서는 내측 슬상핵-편도체 회로가 우세한데 비해(Kudo, Glendenning, Frost, & Masterson, 1986), 영장류에서는 내측 슬상핵-청각피질-편도체의 다연접 회로가 지배적인데(Kudo et al., 1986), 진화론적으로 보거나 시냅스 전달의 시간적 측면과 청각피질의 고차적 기능을 고려할 때, 내측 슬상핵-편도체 회로는 보다 단순한 자극에 의한 단순한 정서반응을, 내측 슬상핵-청각피질-편도체 회로는 보다 복잡한 자극에 의한 복잡한 정서반응을 담당할 것이라 생각된다(Clugnet et al., 1990; Iwata et al., 1986; LeDoux et al., 1990b). 그리고, 청시상의 일부라고 간주되는 상 슬상핵도 청각 CS와 전지쇼크 US를 모두 수렴 입력받는 등 내측 슬상핵과 유사한 기능을 담당할 것이라고 보고되고 있다(Neylon & Haight, 1983).

그러나, 한가지 주목해야 할 점은 기억과 수용기에 대한 연구들이 모두 일치하고 있지는 않다는 점이다. 몇몇 연구들은, LTP는 대개 2-3주내에 사라짐으로 영구적인 기억현상을 설명하기에는 부족함을 지적하고, 기억과 LTP의 관계에 대한 반론을 제기했다(de jonge & Racine, 1985). 또한 Morris등(1986)은, AP-5의 측뇌실 주입이 NMDA 수용기가 풍부한 해마에 의존적인 공간

표2. 검사시행시의 경악반응 크기(경악자극 제시)와 상승된 경악반응 크기 (조건자극 + 경악자극제시).

집 단	사례수	경악반응크기	상승된경악반응크기
saline/saline	10	28.3(11.7)	39.2(20.4)
saline/AP-5	9	33.5(14.2)	44.9(20.5)
AP-5/saline	9	38.0(17.2)	37.3(21.9)
AP-5/AP-5	10	32.5(15.4)	32.5(18.2)

() 는 표준편차

학습의 습득은 차단하지만, 해마에 비의존적인 시각 변별학습의 습득은 차단하지 못함을 밝혔다. Staubli등(1989)도 AP-5의 뇌실내 주입은 후각 변별학습의 습득은 차단하나, 일방향 능동회피학습의 습득은 차단하지 못함을 밝히고, NMDA 수용기가 풍부한 전뇌 구조에 의존적인 학습은 NMDA 길항제의 영향을 받으나 그렇지 못한 학습에는 NMDA 길항제가 영향을 미치지 못할 것이라 주장했다. Myhal과 Fleming(1990)도 MK-801의 복강내 주입이 미각 혐오학습의 습득을 방해하지 못함을 밝혔다. 그리고, 해마의 태상 섬유(mossy fiber)의 LTP는 NMDA길항제에 의해 완전히 차단되지 않으며(Harris & Cotman, 1986), 노어아드레날린성 수용기 길항제인 propranolol의 주입은 해마 CA3에서 LTP를 차단시키며, 이 수용기의 자극은 해마 CA3와 치상회에서의 LTP를 활성화시켰다(Johnston, Hopkins, & Gray, 1989). 또한 내측중격(medial septum)의 자극으로 인한 아세틸콜린의 분비 증가는 해마 치상회에서의 LTP를 활성화시키며(Robinson & Racine, 1982), 이외에도 아편 수용기(Bramham, Milgram, & Srebro, 1991)와 GABA 자가 수용기(Davies, Starkey, Pozza, & Collingridge, 1991)에 의존적인 LTP가 발견되기도 하였다. 이러한 결과로 볼 때, 모든 형태의 기억에 NMDA 수용기가 관여하는 것은 아니며, 그 기억이 의존하는 뇌구조나 과제에 따른 다른 세포학적 과정이 존재할 가능성도 있다.

종합해보면, 본 연구는 내측 슬상핵이 청각 CS와 전기쇼크 US를 사용한 정서조건화에 대한 가소성의 장소일 것이라 제안한다. 그러나 기억과 LTP, NMDA 수용기에 대한 반론을 생각해 볼 때 연합학습에 대한 가소성의 장소임을 결정하기 위해서는 다각적인 노력이 있어야 할 것이며, 그러기 위해서는 기억의 실체를 밝히기 위한 보다 더 세포 분자학적인 연구가 선행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 이승희·김기석(1991). 편도체 중심핵 손상 후 요힘빈 투여가 공포로 상승된 경악반응에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 124-133.
- 윤영화·한정수·김기석(1988). 심박조건화와 순막조건화에 미치는 편도체 손상 효과. *한국심리학회지*, 7(2), 118-126.
- 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.
- Applegate, C. D., Kapp, B. S., Underwood, M. D., & McNall, C.L. (1983). Autonomic and somatomotor effects of amygdala central N. stimulation in awake rabbits. *Physiology & Behavior*, 31, 353-360.
- Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1985). An age comparison of the acquisition and forgetting of spatial information in relation to long-term enhancement of hippocampal synapses. *Behavioral Neuroscience*, 99, 1040-1048.
- Bramham, C. R., Milgram, N. W., & Srebro, B. (1991). δ Opioid receptor activation is required to induce LTP of synaptic transmission in the lateral perforant path in vivo. *Brain Research*, 567, 42-50.
- 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.
- Carlson, N. R. (1991). Physiology and biochemistry of memory(pp480-

- 510). In Carlson, N. R. (ed.). *Physiology of Behavior*.
- 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.
- Clugnet M-C., LeDoux, J. E., & Morisson, S. F. (1990). Unit responses evoked in the amygdala and striatum by electrical stimulation of the medial geniculate body. *Journal of Neuroscience*, *10*(4), 1055-1061.
- Collingridge, G. L. (1989). Synaptic function of N-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus. Chan-Palay and C. Kohler (eds.): *The Hippocampus-New Vistas* (pp. 329-345). New York.
- Davies, C. H., Starkey, S. J., Pozza, M. F., & Collingridge, G. L. (1991). GABA autoreceptors regulate the induction of LTP. *Nature*, *349*, 609- 611.
- Davis, M. (1984). The mammalian startle response. In R. C. Eaton (ed.), *Neural mechanism of startle behavior: Vol. 10* (pp. 287-351). Plenum Publishing Co., New York.
- Davis, M., Gendelman, D. S., Tischler, M. D., & Gendelman, P. M. (1982). A primary acoustic startle circuit: Lesions and stimulation studies. *Journal of Neuroscience*, *6*, 791-805.
- Davis, M., Hitchcock, J. M., & Rosen, J. K. (1987). Anxiety and the amygdala: 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.
- de Jonge, M., & Racine, R. J. (1985). The effects of repeated induction of long-term potentiation in the dentate gyrus. *Brain research* *328*, 181-185.
- Falls, W. A., Miserendino, M. J. D., & Davis, M. (1991). Infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist into amygdala blocks extinction of fear-potentiated startle. *Society for Neuroscience Abstract*, *17*, 485.
- Gabriel, M., Miller, J. D., & Saltwick, S. E. (1976). Multiple-unit activity of the rabbit medial geniculate nucleus in conditioning, extinction and reversal. *Physiological psychology* *4*, 124-134.
- Galambos, R., Sheats, G., & Vernier, V. G. (1955). Electrophysiological correlates of a conditioned response in cats. *Science*, *123*, 376-377.
- Gerren, R. A., & Weinberger, N. M. (1983). Long-term potentiation in the magnocellular medial geniculate nucleus of the anesthetized cats. *Brain research*, *265*, 138-142.
- 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.
- Harris, E. W., & Cotman, C. W. (1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fibers responses is not blocked by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Neuroscience Letters*, *70*, 132-137.
- Harris, E. W., Ganong, A. H., & Cotman, C. W. (1984). Long-term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-

- aspartate receptors. *Brain research*, 323, 132-137.
- Hitchcock, J. M., & Davis, M. (1986). Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or the red nucleus, block conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral neuroscience*, 100, 11-12.
- 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.
- Iwata, J., Chida, K., & LeDoux, J. E. (1987). Cardiovascular response elicited by stimulation of neurons in the central amygdaloid nucleus in awake but not anesthetized rats resemble conditioned emotional response. *Brain research*, 418, 183-188.
- Iwata, J., LeDoux, J. E., Meeley, M. P., Arneric, S., & Reis, D. J. (1986). Intrinsic neurons in the amygdala field projected to the medial geniculate body mediate emotional responses conditioned to acoustic stimuli. *Brain research*, 383, 195-214.
- Jarrell, T. W., Gentile, C. G., McCabe, P. M., & Schneiderman, N. (1986). The role of the medial geniculate region in differential Pavlovian conditioning of bradycardia in rabbit. *Brain research*, 374, 126-136.
- Jarrell, T. W., Gentile, C. G., Romanski, L. M., McCabe, P. M., & Schneiderman, N. (1987). Involvement of cortical and thalamic auditory region in retention of differential bradycardiac conditioning to acoustic conditioned stimuli in rabbits. *Brain research*, 412, 285-294.
- Johnston, D., Hopkins, W. F., & Gray, R. (1989). The role of norepinephrine in the long-term potentiation at mossy-fiber synapses in the hippocampus. In J. H. Byrne & W. O. Berry. (eds.). *Neural Models of Plasticity : Experimental and Theoretical Approaches*. San Diego: Academic Press.
- Kim, J. J., DeCola, J. P., Landeira-Fernandez, J., & Fanselow, M. S. (1991). N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP-5 blocks acquisition but not expression of fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 105, 126-133.
- Kudo, M., Glendenning, K. K., Frost, S. B., & Masterson, R. S. (1986). Origine of mammalian thalamocortical projection. I. Telencephalic projection of the medial geniculate body in the opossum (*Didelphis virginiana*). *Journal of comparative Neurology*, 245, 176-197.
- Larson, J., & Lynch (1986). Induction of synaptic potentiation in hippocampus by patterned stimulation involves two events. *Science* 232, 985-988.
- Le Gal La Salle, G., & Ben-Ari, Y. (1981). Unit activity in the amygdaloid complex : A review. In *The Amygdaloid Complex*. Ben-Ari, Y. (ed). pp. 227-237.
- LeDoux, J. E., Cicchetti, P., Xagoraris, A., & Romnanski, L. M. (1990a). The lateral amygdaloid nucleus : sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 10, 1062-1069.
- LeDoux, J. E., Farb, C., Ruggiero, D. A. (1990b). Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala.

- 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., Iwata, J., Pearl, D., & Reis, D. J. (1986). Destruction of auditory but not visual learning by destruction of intrinsic neurons in the rat medial geniculate body. *Brain research*, 371, 395-399.
- LeDoux, J. E., Ruggiero, D. A., Forest, R., Stornetta, R., & Reis, D. J. (1987). Topographic organization of convergent projections to the thalamus from the inferior colliculus and spinal cord in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 254, 123-126.
- LeDoux, J. E., Ruggiero, D. A., & Reis, D. J. (1985). Projections to the subcortical forebrain from anatomically defined regions of medial geniculate body in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 242, 182-213.
- LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., & Reis, D. (1984). Subcortical efferent projections of the medial geniculate nucleus mediate emotional response conditioned to acoustic stimuli. *Journal of Neuroscience*, 4, 683-698.
- LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., Iwata, J., & Reis, D. J. (1986). Interruption of projections from medial geniculate body to an archi-neostriatal field disrupts the classical conditioning of emotional responses to acoustic stimuli. *Neuroscience*, 17, 615-617.
- Lomo, T. (1966). Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 68.
- Lund, R. D., & Webster, K. E. (1967). Thalamic afferent from the spinal cord and trigeminal nuclei. *Journal of Comparative Neurology*, 130, 313-328.
- Lynch, G., & Broudy, M. (1984). The biochemistry of memory: A new and specific hypothesis. *Science*, 224, 1057-1063.
- Lynch, G., Muller, D., Seubert, P., & Larson, J. (1988). Long-term potentiation: Persisting problems and recent results. *Brain Research Bulletin*, 21, 363-372.
- McAllister, W. R., & McAllister, D. E. (1971). Behavioral measurement of conditioned fear. In F. R. Brush (ed), *Aversive conditioning and learning* (pp. 105-179). New York: Academic Press.
- McGaugh, J. L., & Herz, M. J. (1972). Current issue in memory consolidation. In McGaugh, J. L., & Herz, M. J. (eds.), *Memory consolidation* (pp. 3-59). San Francisco: Albion Publishing Company.
- Miserendino, M. J. D., Campean, S., & Davis, M. (1991). Infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist into the amygdala blocks acquisition of fear-potentiated startle to an auditory conditioned stimulus. *Society for Neuroscience Abstracts*, 14, 485.
- Miserendino, M. J. D., Melia, K. R., Sananes, C. B., & 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 site in rat brain. *The Journal of Neuroscience*, *5*, 2909-2919.
- Morris, R. G. M., Anderson, E., Lynch, G. S., & Braudy, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP-5. *Nature*, *319*, 774-776.
- Myhal, N., & Fleming, A. (1990). MK-801 effects on a learned food preference depends on dosage: Is it disruption of learning or a conditioned aversion? *Psychology*, *18*(4), 428-434.
- Neylon, L., & Haight, J. R. (1983). Neocortical projections of the suprageniculata and posterior thalamic nuclei in the marsupial brushtailed possum, *Trichosurus vulpecula* (phalangeridae), with a comparative commentary on the organization of the posterior thalamus in marsupial and placental mammals. *Journal of Comparative Neurology*, *217*, 357-375.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press.
- Reymann, K. G., Matthies, H. K., Schulzeck, K., & Matthies, H. (1989). N-methyl-D-aspartate receptor activation is required for the induction of both early and late phases of long-term potentiation in rat hippocampus slices. *Neuroscience Letters*, *96*, 96-101.
- Robinson, G. B., & Racine, R. J. (1982). Heterosynaptic interaction between septal and entorhinal inputs to the dentate gyrus: Long-term potentiation effects. *Brain Research*, *249*, 162-166.
- Rosen, J. B., Hitchcock, J. M., Sananes, C. B., Miserendino, M. J. D., & Davis, M. (1991). A direct projection from the central nucleus of the amygdala to the acoustic startle pathway: Anterograde and retrograde tracing studies. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 817-825.
- Sananes, C. B., & Davis, M. (1992). N-methyl-D-aspartate lesion of the lateral and basolateral nuclei of the amygdala blocks fear-potentiated startle and shock sensitization of startle. *Behavioral Neuroscience*, *106*, 72-80.
- Schwarcz, M., Hokfelt, T., Fuxe, K., Jonsson, L., Goldstein, D., & Terenius, L. (1979). Ibotenic acid-induced neuronal degeneration: A morphological and neurochemical study. *Experimental Brain Research*, *37*, 199-216.
- Shapiro, M. L., & Caramanos, Z. (1990). N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 impairs acquisition but not performance of spatial working and reference memory. *Psychology*, *18*, 231-243.
- Skelton, R. W., Miller, J. J., & Phillips, A. G. (1985). Long-term potentiation facilitates behavioral responding to single pulse stimulation of the perforant path. *Behavioral Neuroscience*, *99*, 603-620.
- Smith, B. S., & Millhouse, O. E. (1985). The connections between the basolateral and central amygdaloid nuclei. *Neuroscience Letters*, *56*, 307-309.
- Staubi, U., Thibault, O., DiLorenzo, M., & Lynch, G. (1989). Antagonism of NMDA receptors impairs acquisition but not retention of olfactory memory. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 54-60.
- Supple, W. F., & Kapp, B. S. (1989). Response characteristics of neurons in

the medial component of the medial geniculate nucleus during pavlovian differential fear conditioning in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, *103*, 1276-1286.

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.

Venable, N., & Kelly, P. H. (1990).

Effects of NMDA receptor antagonist on passive avoidance learning and retrieval in rat and mice. *Psychopharmacology*, *100*, 215-200.

Roles of the Medial Geniculate Nucleus in Potentiated- Startle Response

Jae-Il Kim, Hyun-Taek Kim, and Ki-Suk Kim

Korea University

In many previous studies, it has been reported that lesions of the medial geniculate nucleus (MGN) which is the part of acoustic thalamus blocked conditioned emotional response, such as differential bradycardiac response, blood pressure, and freezing response. So, it has been suggested that MGN is a neural structure that is involved in conditioned emotional responses. But, considering MUA and LTP are developed in MGN during conditioning and MGN receives convergent acoustic CS and electrical US input, it may be regarded that MGN is a structure of plasticity, not simply a neural structure.

The purpose of this was to identify the roles of MGN when the neural circuit involved in fear when it used fear-potentiated startle response as a measure of fear. In experiment 1, after the conditioning that paired acoustic CS with electrical shock US, electrolytic bilateral lesions were administered to the MGN. Results were that the unoperated group and the sham surgery group showed fear-potentiated startle response, but on the other hand the lesioned group did not. In experiment 2, AP-5, which blocks LTP as a NMDA receptor antagonist, was microinjected to MGN before conditioning trials and test trial. Results revealed that the animals which AP-5 was microinjected before conditioning trials did not show potentiated startle response, but the animal which AP-5 was microinjected before test trial did. These observations consist with previous reports that NMDA receptor antagonist blocked acquisition not performance of learning.

So it can be concluded that these findings indicate MGN is a structure of neural plasticity as well as a neural structure in emotion conditioning using acoustic CS and electrical shock US.