

측핵과 편도체 중심핵이 조건공포의 습득과 파지에 미치는 영향¹⁾

권혁철

전북대학교 심리학과

편도체 중심핵의 손상과 측핵의 손상이 조건공포의 습득과 파지에 주는 효과를 알아보았다. 편도체 중심핵 손상 집단의 지렛대 누르기에 있어서의 억압률을 모의시술-조건형성 집단과 모의시술-통제 집단의 억압률과 비교하였다. 측핵 손상 집단에 대해서도 각기 동일한 비교를 하였다. 편도체 중심핵 손상 집단의 조건공포 습득에 있어서의 결함이 나타났고, 측핵 손상 집단에서도 동일한 결함이 있었다. 이러한 결과는 편도체 중심핵이 동기적으로 중요한 자극들 사이의 연합의 형성과 유지에 있어 매우 중요하며, 중뇌변연 도파민계가 동기적으로 중요한 자극에 의한 행동의 활성화에 관여하고 있음을 지지해 준다.

편도체 복합은 중추신경계에서 중요한 위치를 점하고 있다고 믿어지는데, 이는 편도체가 내분비기능의 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 구

조물들과의 광범한 연결을 통해 수행되는 것으로 생각되어 왔다. 그러나 최근의 신경해부학적 연구들의 결과는 후뇌-편도체-시상하부 축의 중요성에 강조를 덜 두는 반면, 편도체와 여러 감각피질, 신전조체, 뇌간과의 연결에 더 관심을 집중시키고 있다(Paxinos, 1985; Russchen, 1986).

Amaral과 Price(1984)는 편도체가 시상하부와 뇌간구조물들의 접점(interface)으로서 자율신경기능에 관련되는 한편, 대뇌피질과 관련하여 인지기능에 관여하고 있다고 제안하

1) 이 논문은 1993년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

였다. 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 동기체계 부위를 연결시키는데 관여하고 있다고 보고 있다(Amaral & Price, 1984; Russchen, 1986).

정서반응의 학습을 편도체와 관련하여 살펴보면, 내측 슬상핵으로부터 신경투사(neural projection)를 받고 있는 편도체 중심핵과 외측핵을 포함한 영역을 양측성으로 손상시켰을 때, 또는 편도체와 대측에 위치한 내측 슬상핵을 손상시켰으로써 내측 슬상핵으로부터 편도체 중심핵으로의 입력을 단절했을 때 조건정서반응이 나타나지 않았다(Iwata, LeDoux, Meeley, Arneric, & Reis, 1986).

이러한 결과에 대해 편도체 중심핵이나 편도체 중심핵으로 투사하는 영역의 손상이 행동적 및 자율적 조건반응을 붕괴시키기 때문에 조건정서반응에 관련된 신경로가 편도체에 수렴된 후 외측시상하부나 중뇌중심회백질로 확산되어 자율적 조건반응과 수의적 조건반응을 매개하는 것으로 해석하고 있다(LeDoux, Sakaguchi, Iwata & Reis, 1986).

또 다른 연구를 살펴보면 편도체 중심핵, 내측핵, 개재핵의 전기자극은 경악반응을 현저히 증폭시켰다(Rosen & Davis, 1988). 또한 조건화 훈련 하루 또는 이를 후에 행해진 편도체 중심핵 손상이 청각자극에 대한 경악반사 자체에는 아무런 영향을 주지 않았지만 공포로 상승된 경악반응을 완전히 소멸시켰음이 관찰되었다(Hitchcock & Davis, 1986; 한정수, 1992; 이승희와 김기석, 1991). 편도체 중심핵 손상의 효과는 청각 경악반응뿐 아니라 시각자극을 사용한 공포로 상승된 경악반응에서도 나타났다

(Hitchcock & Davis, 1987).

한편, 측핵에 관한 연구는 1970년대에 들어와 그 기능과 관련지워 활발히 시작되었다. 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.

이들은 정서반응의 학습과 관련하여 측핵이 동기 및 정서를 담당하는 변연계부위와 운동출력을 담당하는 선조체의 접경에 위치하여 행동의 동기 및 정서요소를 행동출력에 반영하는 연결고리로서의 역할을 한다고 주장하였다.

전기생리학적, 신경약물학적, 행동적 연구들은 측핵이 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).

이러한 맥락에서 본 연구에서는 편도체 중심핵이 정서학습의 한 유형인 조건공포의 습득에 관여하고 있는지를 확인하고자 하였으며, 학습된 정서가 행동 출력에 반영되는데 관여하는 것으로 여겨지는 측핵의 손상이 공포학습에 대해 갖는 효과를 알아보고자 하였다.

연구방법

피험동물 : Spraque-Dawley종 흰쥐 수컷을 피험동물로 사용하였으며, 시술 하루 전의 실험동물의 체중은 250-350g으로 하였다.

일반 절차 : 시술 전 5일간 5분동안 취급하였으며, 시술 후 7일동안 기간을 두었다.

실험 방안 : 편도체 중심핵 및 측핵에 관련하여 각각 손상-조건형성 집단, 모의 시술-조건형성 집단, 모의시술-통제집단의 세 집단 실험을 구성하였다.

시 술 : 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. 쥐를 스테레오택식 장치(David Kopf 900)에 고정시킨 후 두피를 절개하고 목표지점의 두개골에 드릴로 구멍을 내었다.

Paxinos와 Watson(1982)의 스테레오택식 아틀라스를 기준으로 편도체 중심핵 손상쥐는 전정(bregma)을 기점으로 AP=-2.3; ML=±4.0; DV=-7.0 지점에 주입관(29gauge)이 내부에 고정된 안내관(23gauge)을 삽입하였다. 주입관은 안내관보다 1mm 아래로 내려가도록 고정되어 있다. 편도체 중심핵의 손상을 위해NMDA(N-Methyl-D-aspartic acid)를 사용하였는데, 그 이유는 NMDA가 이보테닌산(ibotenic acid)과 유사하게 측색을 남기고 세포체만 손상시키기 때문이다(Numan, Corodimas, Numan, Factor, & Piers, 1988; Stewart, Price, Olney, Hartman, & Cozzari, 1986). 스테인레스스틸 안내관내에 삽입된 스테인레스 주입관을 폴리에틸렌 튜브(PE 20)에 연결시키고, 이를 다시 해밀톤 마이크로시린지(1 μ l)에 연결하여, NMDA(s

igma chemicals co: 1 μ g/ μ l 0.9% saline solution) 0.25 μ g(0.25 μ l)씩을 양측 편도체 중심핵 각각에 3분간에 걸쳐 주입하고, 3분간 약물이 확산되도록 그대로 두었다.

측핵 손상쥐는 전정(bregma)을 기점으로 AP=+1.7; ML=±2.5; DV=-6.2지점에 전극 이동자(electrode carrier)의 수직축을 좌우축으로 각각 10° 기울여 측핵내에 주입관(29gauge)을 내부에 고정된 안내관(23gauge)을 삽입하였다. 6-OHDA주입 30분전에 이미프라민(impramin, 25mg/kg)을 투여하였는데, 이는 노어아드레날린성 뉴런을 보호하기 위해서였다. 6-OHDA는 에스코빅산(ascorbic acid)을 포함하고 있는 용매에 (0.2mg/ml) 1 μ l당 4 μ g의 농도로 용해된 것을 사용하였다. 주입관을 폴리에틸렌 튜브(PE 20)에 연결시키고, 이를 다시 해밀톤 마이크로시린지(5 μ l)에 연결하여 6-OHDA 용액(4 μ g/ μ l) 2 μ l씩을 양측 측핵 각각에 5분간에 걸쳐 주입하였고 3분간 약물이 확산되도록 그대로 두었다.

모의시술 집단의 쥐는 약물을 주입하지 않는 점을 제외하고는 손상 집단의 쥐와 동일한 절차를 거쳤다. 목표지점의 약물 손상 후 두피를 봉합하고 테라마이신(25mg/kg)을 근육주사하였다.

행동측정 : 시술에서 회복된 후 모든 피험동물은 36시간의 먹이 박탈 후에 스키너상자에서 지렛대 누르기 훈련을 하였다. 준거(50회/10분)를 초과하도록 연속강화계획으로 6일에서 8일간 학습하였다.

학습이 끝난 다음 날, 조건형성 집단의 쥐는 지렛대가 제거된 스키너 상자에서 소리 조건자극(1KHz, 80db)을 10초간 받으면서 후반 5초동안 전기축(1mA)을 동시에 받는 시행을 1분간격으로 10회 경험하였다. 통제집단의 쥐

는 전기속을 받지 않는 점을 제외하고는 동일한 절차를 경험하였다.

공포조건형성 다음날의 습득 검사시 스키너 상자 안에서 지렛대를 안정적으로 누르기 시작한 후 5분간의 반응수(a)를 측정하고, 소리조건자극을 10초간 제시한 후의 5분간의 반응수(b)를 측정하여 억압률($b/a+b$)을 계산하였다. 파지검사에서는 2일간의 지렛대누르기 재훈련 후 습득검사시와 동일한 방법으로 억압률을 계산하였다.

조직검사 : Chloral hydrate(400mg/kg)를 과량 주사하여 깊이 마취시킨 뒤, 심장의 상대 동맥을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린

용액을 주입해 환류하였다. 뇌를 적출한 뒤 10% 포르말린 용액에 10일 이상 담구어 놓았다. 조직검사 하루 전에 10% 자당용액에 담근다. 냉동 절편기(LeitzCryostat 1720)로 50 μ m 두께로 절편을 내었다. 손상에 대한 확인은 손상이 나타나는 지점으로부터 200 μ m당 절편 하나를 슬라이드 유리에 받았다.

그런 후, 편도체 중심핵 손상 절편은 티오닌(thionine)염색을 하여 손상정도를 다시 확인하여 그림으로 그렸다. 또한 측핵손상 절편은 크레실자(cresil-violet)염색을 하여 손상을 확인하였다.

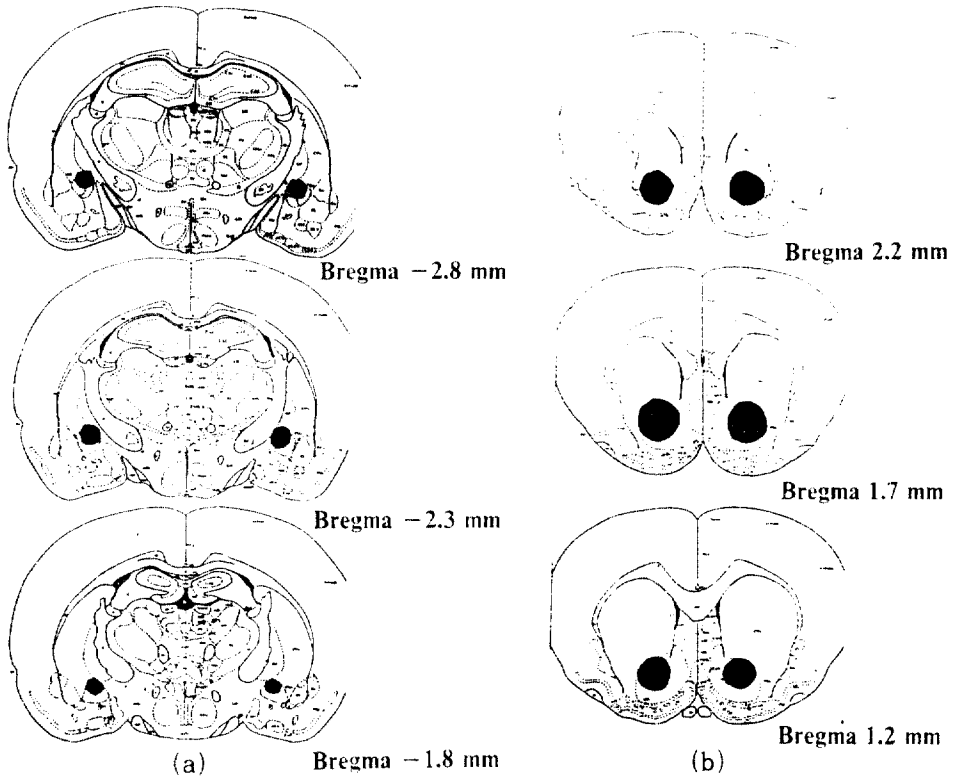


그림 2. 편도체 중심핵의 대표적 손상정도(a)

측핵의 대표적 손상 정도(b)

결 과

(1) 조직검사 결과

편도체 중심핵 손상 집단의 경우 시술 후 회복된 23마리 중 9마리가 양측으로 절반이상 손상되어 있었으며, 이 중 2마리는 편도체중심핵 문측으로 다소 치우쳐 있었지만 자료에 포함시켰다. 전반적으로 손상이 작아 외측핵 쪽의 손상은 거의 나타나지 않았다. 측핵손상 집단의 경우 시술 후 회복된 12마리 중 10마리가 양측으로 절반이상 손상되어 있었다.

(2) 행동 검사 결과

모든 피험동물은 스키너 상자에서의 지렛대 누르기 훈련에 있어서 준거에 도달하였고, 준거에 도달하는데 있어서의 집단간 차이는 나타나지 않았다. 편도체 중심핵과 관련된 세 집단의 습득 검사와 파지 검사에서의 억압률의 평균을 계산한 결과가 표 1과 같다.

표 1에서 볼 수 있듯이 모의시술-조건형성 집단은 거의 완벽한 조건 억압을 나타내고 있다. 손상-조건형성 집단은 조건 억압이 미미

하게 나타나고 있으며, 모의시술-통제집단은 조건 억압이 거의 나타나지 않고 있다. 파지 검사의 결과는 습득 검사의 결과와 거의 동일하게 나타났다.

측핵과 관련된 세 집단의 습득 검사시와 파지 검사시의 억압률의 평균을 계산한 결과가 표 2와 같다.

표 2에서 볼 수 있듯이 측핵 관련 집단의 경우도 표 1의 편도체 중심핵 관련 집단의 경우와 거의 동일한 결과가 나타났다.

논 의

본 연구의 결과를 종합해 볼 때 다음과 같이 결론 내릴 수 있다.

첫째로, 편도체 중심핵의 손상은 조건공포의 습득에 있어 현저한 결함을 초래하였다. 이는 편도체가 동기적으로 중요한 자극들 사이의 연합의 형성에 있어 필수적 구조물임을

표 1. 편도체 중심핵 관련 세 집단의 억압률

집 단	사례수	습득 검사	파지 검사
손상-조건형성	9	.34(.27 ~ .42)	.37(.30 ~ .44)
모의시술-조건형성	10	.01(.00 ~ .10)	.02(.00 ~ .10)
모의시술-통제	10	.47(.42 ~ .50)	.45(.40 ~ .50)

()은 최소값과 최대값

표 2. 측핵 관련 세 집단의 억압률

집 단	사례수	습득 검사	파지 검사
손상-조건형성	10	.32(.23 ~ .46)	.34(.24 ~ .42)
모의시술-조건형성	10	.02(.00 ~ .10)	.04(.00 ~ .20)
모의시술-통제	10	.46(.42 ~ .50)	.47(.42 ~ .50)

()은 최대값과 최소값

확인해 주는 증거로 볼 수 있을 것이다 (Gaffan, Gaffan, & Harrison, 1988).

둘째로, 축핵의 손상 또한 조건공포의 습득에 있어서의 현저한 결함을 야기하였다. 이 점 역시 중뇌변연 도파민계가 동기적으로 중요한 자극에 의한 행동의 활성화에 결정적으로 관여하고 있으며(Everitt, Cadore, & Robbins, 1989), 편도체로부터 축핵으로의 투사가 이전의 중립자극이 조건 강화자로 확립되는데 있어서의 결정적인 출력이라는 주장(Cadore, Robbins, & Everitt, 1989; Everitt et al, 1989)과 잘 부합된다.

본 연구에서 조건공포 학습과 관련하여 편도체 중심핵 손상과 축핵손상의 효과가 거의 동일하게 나타났다. 실제로 편도체 손상과 축핵내의 도파민수용기 차단 또는 도파민성 뉴런의 손상 후에 거의 동일한 행동 효과를 보인다는 많은 예가 문헌에 소개되고 있다. 예를 들어 편도체 손상 동물은 기대한 강화의 생략에 대해 행동적으로 유연히 대응하지 못한다(Riolobos, 1986; Everitt et al, 1989). 매우 유사한 효과가 축핵의 DA수용기 차단 또는 6-OHDA 손상 후에 나타난다(Simon & LeMoal, 1984; Taghzouti, Simon, Louilot, Herman, & LeMoal, 1985).

본 연구에서의 제한점과 추후 연구에 대한 시사점을 알아보면 다음과 같다. 파지검사는 조건 공포의 습득 후에 목표 뇌구조물의 손상을 하고, 그 효과를 확인해야만 논리적으로 연합의 유지에 관한 주장을 할 수 있는데, 본 연구에서는 손상 후에 조건 공포를 습득시켰기 때문에 파지에 관한 논리전개를 하지 못하는 문제점을 안고 있다.

한편, 편도체 중심핵을 포함한 변연계로부터의 입력에 대한 축핵의 조절 및 통합기능을

연구하기 위해서는 변연계 구조물에 대한 손상보다는 변연계로부터의 입력을 촉진시키는 연구가 필요하며, 보다 민감한 과제의 선택이 요구된다.

그리고 편도체 이외에도 중격과 해마와 같은 다른 변연 구조물로부터 축핵으로의 입력이 있으며(Powell & Leman, 1976), 특히 중격은 혐오적 자극의 처리에 관여하고 불안과 공포와도 관련된다(Gray, 1982). 내측 중격을 손상하면 축핵으로의 공포정서 입력이 촉진될 것으로 가정되며, 이러한 상태에서 축핵내로 도파민 효능제나 길항제를 투여하여, 축핵 도파민이 중격으로부터의 입력을 조절하는 지를 연구할 수 있을 것이다.

마지막으로, 복측피개야 이외에도 흑질조밀부(zona compacta of substantia nigra)와 시상으로부터 축핵으로의 입력이 있는데(Moore & Bloom, 1978) 이러한 입력이 축핵의 운동출력에 어떠한 역할을 하는지에 대한 행동적 연구도 필요하다고 생각된다.

참고문헌

- 권혁철.(1993). 개방장 활동과 수동회피학습에서의 축핵 및 편도체중심핵의 관여. 고려대학교 박사학위 청구논문.
- 이승희·김기석.(1991). 편도체 중심핵 손상 후 요힘빈 투여가 공포로 상승된 경악반응에 미치는 영향. 한국심리학회지: 생물 및 생리, 3, 124-133.
- 한정수.(1992). 조건공포에서의 편도체 중심핵의 기능. 고려대학교 박사학위 청구논문.
- Amaral, D. G., & Price, J. L.(1984). Amygdalo-cortical projections in the

- monkey (*Macaca fascicularis*). *Journal of Comparative Neurology*, *230*, 465-496.
- Cador, M., Robbins, T. W. & Everitt, B. J. (1989). Involvement of the amygdala in stimulus-reward associations: interaction with the ventral striatum. *Neuroscience*, *30*, 77-86.
- Cormier, S. M. (1981). A match-mismatch theory of limbic system function. *Huber*, pp. 15-28.
- Everitt, B. J., Cador, M., & Robbins, T. W. (1989). Interactions between the amygdala and ventral striatum in stimulus-reward associations: studies using a second-order schedule of sexual reinforcement. *Neuroscience*, *30*, 63-75.
- Gaffan, E. A., Gaffan, D., & Harrison, S. (1988). Disconnection of the amygdala from visual association cortex impairs visual reward-association learning in monkeys. *Journal of Neuroscience*, *8*, 3144-3150.
- 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.
- Gray, J. A. (1982). Precipitous of the neuropsychology of anxiety: An enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. *The Behavioral and Brain Sciences*, *5*, 469-534.
- 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.
- Iwata, J., LeDoux, 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.
- LeDoux, J. E., Ruggiero, D. A., & Reis, D. J. (1985). Projections to the subcortical forebrain from anatomically defined regions of the medial geniculate body in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, *242*, 182-213.
- LeDoux, J. E., Sakaguchi, A., Iwata, J., & Reis, D. J. (1986). Interruption of projections from the medial geniculate body to an archi-neostriatal field disrupts the classical conditioning of emotional responses to acoustic stimuli. *Neuroscience*, *17*, 615-617.
- 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.
- Moore, R. Y., & Bloom, F. D. (1978).

- Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the dopamine systems, *Annual Review Neuroscience*, *1*, 129-169.
- 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.
- Paxinos, G., & Watson, C. (1982). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Academic Press.
- Paxinos, G. (1985). *The Rat Nervous System*. New York: Academic Press.
- Powell, E. W., & Leman, F. B. (1976). Connections of the nucleus accumbens. *Brain Research*, *105*, 389-403.
- Riolobos, A. S. (1986). Differential effect of chemical lesion and electrocoagulation of the central amygdaloid nucleus on active avoidance responses. *Physiology and Behavior*, *36*, 441-444.
- Rosen, J. B., & Davis, M. (1988). Enhancement of acoustic startle by electrical stimulation of the amygdala. *Behavioral Neuroscience*, *102*, 195-202.
- Russchen, F. T. (1986). Cortical and subcortical afferents of the amygdaloid complex. *Advances in Experimental & Medical Biology*, *203*, 35-52.
- Simon, H., & Le Moal, M. (1984). Mesencephalic dopaminergic neurons: functional role. In E. Usdin, A. Carlsson, A. Dahistrom and J. Engel (eds.), *Catecholamines: neuropharmacology and central nervous system: theoretical aspects*, New York: Liss, 293-307.
- Stewart, G. R., Price, M., Olney, J. W., Hartman, B. K., & Cozzari, C. (1986). N-Methyl-D-aspartate: An effective tool for lesioning basal forebrain cholinergic neurons of the rat. *Brain Research*, *369*, 377-382.
- 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.
- Taghzouti, K., Simon, H., Louilot, A., Herman, J. P., & Le Moal, M. (1985). Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens in the rat. *Brain Research*, *344*, 9-20.
- 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.

The Effects on Acquisition and Retention of Conditioned Fear of Nucleus Accumbens and Central Amygdaloid Nucleus

Hyuck-Chel Kwon

Chonbuk National University

This study examined effects on acquisition and retention of conditioned fear of nucleus accumbens(n.Acc) lesion and central amygdaloid nucleus(ACe) lesion. The suppression ratio in bar-pressing of ACe-lesioned group was compared with that of Sham-Conditioning group and Sham-Control group. In n.Acc groups same comparisons were made respectively. It was found that ACe-lesioned animals and n.Acc-lesioned animals showed the deficit in acquisition of conditioned fear. It was suggested that ACe seemed to be essential in the formation of associations between motivationally significant stimuli and that mesolimbic dopamine system was involved in the activation of behavior by motivationally significant stimuli.