

# 중뇌-측핵 도파민계의 행동적 기능에 관한 고찰

## 윤영화

고려대학교 심리학과

복측선조체인 측핵은 해마, 편도체와 같은 변연계로부터 입력을 받을 뿐 아니라 전전두피질로부터도 입력을 받아서 담창구, 후질과 같은 여러 운동구조물로 출력을 보낸다. 중뇌의 도파민(dopamine:DA)계는 측핵뿐 아니라 측핵의 입력구조물인 해마, 편도체, 전전두피질로도 신경 지배한다. 그래서 측핵수준에서 변연계와 피질에서 온 정보가 중뇌에서 온 DA신경종말과 중첩되게 된다. 중뇌에서 측핵으로 투사하는 DA계의 행동적 기능에 관해서 여러 가설이 제기되어 왔다. 초기 뇌 DA계의 기능으로 운동가설이 제안되었으며 그 후 그 가설에 대한 대안으로 보상가설이 제안되었다. 보상가설중 초기에 제안된 가설은, DA계, 특히 중뇌 측핵DA계가 섭식, 물마시기, 성행동 등 자연적 강화물의 쾌정보를 매개한다고 가정한다. Wise(1982), Bozarth(1991)는 자연적 일차강화물 이외에도 남용약물이나 뇌자극자극보상 역시 이 중뇌측핵 DA계의 활성화에 의해서 매개된다고 제안하였다. 그 후 보상가설은 수정되어, 중립자극이 일차강화물과 연합된 후 조건강화물이 되면 이 조건강화자극 역시 일차강화물처럼 중뇌측핵 DA계를 활성화시킨다는 것이다(Mark et al., 1994). 그러나 Phillips 등(1991)은 중뇌측핵 DA계가 일차적 보상자극에 의해서 활성화되기보다 보상을 예언하는 신호자극에 의해서 활성화된다는 연구결과로 중뇌측핵 DA계가 유인학습에 관련된다고 제안하였다. Mogenson과 Yim(1991), Cador 등(1991), Scheel-Krüger와 Willner(1991), Salamon(1992)은 중뇌측핵 DA계가 조절기능을 담당하여 측핵에 들어오는 입력정보는 측핵에서 조절된 후 출력으로 나간다고 제안하였다. Schultz 등(1993)은 중뇌측핵 DA뉴런이 학습초기에는 일차적 먹이보상에 의해 활성화되고 과제수행이 확립되는 동안 점진적으로 조건자극에 반응하게 되는 결과로부터, 중뇌측핵 DA뉴런은 대단히 관심을 끄는 대상의 이용가능성과 관련된 육단적 자극에 의해서 활성화된다고 보아 동기적 각성가설을 제안하였다. 이와 비슷하게 Robinson과 Berridge(1993)는 중뇌측핵 DA계는 '유인현충성 부여과정'을 매개한다고 하였다. 이러한 다양한 가설과 각 가설을 지지한다고 보고된 여러 실험결과들을 살펴보면 중뇌측핵 DA계의 기능에 대해 종합해 보고자 한다.

### 1. 서 언

중뇌 DA뉴런은 처음에 세집단으로 구분되어 A8, A9, A10으로 명명되었는데, 이러한 DA계는 크게

A9 DA세포집단(후질 조밀부)에서 시작하여 선조체(striatum)로 투사하는 흑질선조계(nigrostriatal system)와 A10 세포집단(ventral tegmental area: VTA:복측피개아)에서 변연계로 투사하는 중뇌변연

계(mesolimbic system)로 나눌 수 있다. 중뇌변연계의 주된 구조물은 측핵(nucleus accubens)이다. Björklund와 Lindvall(1985)와 같은 학자들은 중뇌에서 편도체, 해마, 중격, 전전두피질과 같은 전통적으로 변연영역으로 알려진 구조물로의 DA투사를 중뇌변연피질 DA계라 부르기도 하지만 중뇌변연 DA계가 아직도 관습적으로 많이 쓰이고 있으며, 중뇌변연 DA투사로중의 일부인 중뇌측핵 DA투사를 언급할 때에도 이 용어를 많이 사용하고 있다(White, 1991).

1900년대 중반 DA가 발견된 이래, 초기에는 흑질선조 DA계에 연구자들의 관심이 집중되었다. 이는 Parkinson씨 질환과 관련되어서 이다. 즉 Carlsson(1959)은 DA가 추체외로 운동계기능과 관련된다고 보고하였으며 Ehringer와 Hornykiewicz(1960)는 Parkinson씨 질환 환자에게서 미상핵, 피각에 있는 DA가 거의 완전히 상실되었음을 발견하였다. 그런데 최근에는 중뇌변연 DA계와 중뇌피질 DA계에 관한 연구가 많이 이루어지고 있다. 이러한 연구에서 DA계는 다양한 행동에 관련되었는데, 관련된 행동으로는 보행활동, 상동행동(stereotypy), 섭식과 물마시기, 약물강화, 뇌자극보상, 정신분열증과 우울증같은 인간병리등이다. 이러한 여러 행동들이 공통된 신경약물학적 기초와 신경해부학적 기초를 공유하는 것으로 보이기 때문에 여러번 통합된 이론적 모델을 발달시키려는 시도가 이루어졌다(Beninger, 1983; Mogenson, Jones, & Yim, 1982; Robinson & Berridge, 1993; Salamone, 1992; Schultz, Apicella, & Ljungberg, 1993; Wise, 1982). 본 논문에서는 위에서 언급한 DA투사중에서 특히 중뇌측핵 DA투사로, 즉 중뇌에서 측핵으로 투사하는 DA로에 관련된 행동적 기능에 관한 여러 연구결과 및 가설들을 고찰하면서 중뇌측핵 DA로 기능에 대해 본연구자 나름대로 종합해 보고자 한다. 그러기에 앞서 중뇌측핵로의 해부학에 대한 여러 연구결과를 간략히 살펴볼 것이다.

Heimer와 Wilson(1975)이 처음으로 측핵은 후결장의 부분들과 함께 선조체의 통합된 한 부분, 즉

복측선조체가 되며 또 무명질(substantia innominata)에 있는 어떤 영역들은 담창구와 같은 성질을 지니고 있어서 무명질과 담창구가 복측담창구가 된다는 견해를 제안한 이래로 측핵만을 언급할 때에도 복측선조체라 부르기도 한다(White, 1991). 본 논문에서는 되도록이면 각 연구자들이 사용한 용어를 사용하기 위하여 복측 선조체와 측핵 두가지 용어를 거의 동일한 의미로 사용할 것이다.

## 2. 중뇌측핵 DA계의 해부학

Groenewegen 등(1991)은 기능적으로 다양한 여러 전뇌구조물, 즉 운동피질, 감각피질과 연합피질, 시상의 정중선핵과 수관내핵, 편도체와 해마와 같은 변연계에서 온 정보가 비슷한 구조적 원리에 따라 기저핵의 여러 각 부분과 입력, 출력을 주고 받는것을 시범하면서 전뇌의 주된 구조물(대뇌피질, 기저핵, 시상)간 연결이 병렬구조로 조직되어 있다고 보았다(Groenewegen, Berendse, Meredith, Haber, Voom, Wolters, & Lohman, 1991). 그들에 의하면 기저핵중 배측선조체(미상핵, 담창구)는 그 입력을 감각피질, 운동피질영역에서 받고 출력을 배측담창구로 보내며 시상의 복측 전시상핵(ventral anterior thalamic nucleus)을 거쳐 거기서 다시 감각피질, 운동피질영역으로 정보를 보낸다. 복측선조체는 전전두피질, 변연피질에서 입력을 받고 출력을 복측담창구로 보내며 거기서 내배측 시상핵(mediodorsal thalamic nucleus)을 거쳐 다시 전전두피질, 변연피질로 정보가 되돌아간다. Groenewegen 등에 의하면 이와 같은 개별적인 하위회로가 전뇌에 여러개 병렬조직으로 이루어져 있다는 것이다. 이러한 병렬조직의 결과, 선조체의 두 부분인 배측선조체와 복측선조체를 통해 전달되는 정보가 전두피질의 다른 영역으로 전달된다.

복측선조체인 측핵은 특히 전전두피질과, 변연계 구조물인 해마, 편도체에서 입력을 받아들이는데 중뇌DA계는 측핵뿐 아니라 측핵의 입력구조물인

전전두피질, 해마, 편도체로도 신경지배한다. 그래서 중뇌축색 DA계의 종말은 중뇌변연 DA입력과 축색내에서 중첩된다. 이와 같은 해부학적 특성으로 복측선조체가 DA신경지배와 상호작용하는 것으로 보인다. 이러한 상호작용의 기능적 성질은 편도체와 해마를 전기자극할 때 나타나는 축색세포활동의 효과에서 볼 수 있는데, 편도체나 해마를 전기적으로 자극하면 축색뉴런이 활성화되고 이 자극효과를 또한 DA계에 의해서 조절될 수 있다. (Mogenson & Yim, 1991; Yim & Mogenson, 1982).

위에서 본 바와 같이 (Groenewegen 등은 전뇌의 주요요소들(피질, 기저핵, 시상)간 연결이 개별적인 병렬회로로 구성되어 있다고 보았으며, 그들은 이 회로들이 특정기능과 관련되어 있을 것으로 본다. 즉 병렬회로중 감각운동피질과 관련된 기저핵은 운동, 또 다른 회로와 관련된 기저핵은 더 복잡한 일련의 운동과 관련되며, 연합피질, 변연피질과 관련되는 기저핵부분은 복잡한 행동양상기능에 이바지한다는 것이다(Groenewegen et al., 1991).

선조체는 피질, 시상, 변연구조물에서 투사를 받을 뿐 아니라 중뇌에 있는 DA계, 세로토닌(serotonin)계로 부터도 투사를 받는다. 그렇기 때문에 DA계는 이런 입력으로부터 선조체의 출력구조물인 담창구와 흑질로 가는 정보전달을 조절하는데 결정적인 역할을 할 수 있는 위치에 있다(Groenewegen et al., 1991; Mogenson & Yim, 1991; White, 1991).

### 3. 중뇌축색 DA계의 행동적 기능에 관한 가설

#### (1) 운동가설

뇌 DA계의 행동기능에 대해서 상당히 많은 연구가 이루어졌으며 그 기능에 대해 여러 가설이 제기되었다. 1960중반 DA가 발견된 후 선조체와 축색의 DA계는 운동(motor)기능에 관련되었다. 이 가설에 관련된 증거로는 다음과 같다.

첫째, 6-OHDA로 중뇌중뇌 DA를 고갈시키면

여러 행동결함이 나타나는데 종종 유기체는 너무 쇠약하게 되어 운동장애, 거식증, 거음증을 나타내며 어떤 자극에 대해서 무반응하게 된다(Ungerstedt, 1971). 그러나 축색 DA만 고갈시키면 쇠약하게 만드는 운동결함은 일어나지 않는다. 축색 DA고갈은 자발적인 보행활동과 amphetamine으로 야기된 보행활동을 억제시킬 수 있다(Kelly, Seviour, & Iversen, 1975; Koob, Riley, Smith, & Robbins, 1978).

둘째, Parkinson씨 질환에는 흑질선조체 DA고갈이 결정적으로 관련되어 왔는데 변연영역에서의 DA고갈도 수반될 수 있다.

셋째, DA길항제 투여는 일반적으로 여러 운동활동을 억제한다. 그래서 DA기능의 방해는, 움직임의 시작이나 유지 또는 복잡한 운동행위의 수행과 같은 운동기능에 결함을 야기한다(Fibiger, Carter, & Phillips, 1976; Rolls, Rolls, Kelly, Shaw, Wood, & Dale, 1974). 항정신병약물로 많이 쓰이는 DA길항제를 비교적 높은 정량 사용하면 보행활동을 감소시키고, 강직성 무동(cataleptic immobility) 상태를 야기시킨다(Janssen, Niemegeers, & Schellekens, 1965). 보통정도 정량의 DA길항제로 보행활동이 일반적으로 억제되었으며(Horvitz & Ettenberg, 1991), 섭식과 불마시기가 억제된다(Janssen et al., 1965; Rawland & Engle, 1977). 그리고 혐오적 도구적 행동과 욕구적(appetitive) 도구적 행동도 억제된다(Fibiger et al., 1976; Rolls et al., 1974; Wise, 1982).

#### (2) 보상가설

초기에 많이 이루어진 항정신병약물의 전신계 투여로 일어난 행동결과에 대해 DA계의 운동가설이 제안되었다. 이 가설에 대한 대안으로 제안된 가설이 '쾌가설', 즉 '보상가설'이다. 보상가설에 의하면 뇌DA계는 섭식, 불마시기, 성행동과 같은 자연강화물의 '쾌' 정보를 매개하며 그 이외에도 남용약물이나 뇌자극자극(brain self stimulation)과 같은 강화물의 보상효과도 매개하는 신경계에 중요

하나(Bozarth, 1991; Wise, 1982; Wise, Spindler, de Wit, & Gerber, 1978a; Wise, Spindler, & Legault, 1978b). 이 견해를 지지하는 초기의 증거 중 하나로는, DA수용기 차단제가 투여되면 그 때 나타나는 반응성이 소거와 비슷하다는 것이다. 즉 한 회기내에서 나타나는 동물들의 반응은 점진적으로 감소하는데 이는 강화자를 주다가 주지 않을 때 나타나는 소거와 비슷한 현상이다(Wise et al., 1978a, 1978b). 항정신병약물의 일종인 haloperidol을 사용한 연구에서도 소거와 비슷한 현상이 보고되었다. haloperidol을 간헐적으로 투여하면 계속적 강화계획을 수행하는 동물행동에 미치는 효과가 간헐적으로 보상을 제거하는 것과 비슷한 효과를 낸다고 보고되었다. 그리고 이때 나타나는 DA길항제의 효과는 운동효과와는 구별되는 결합으로 해석되었다(Wise, 1982).

뇌자기자극보상에서도 중뇌측핵 DA가 관련되었다. 뇌자기자극보상에서 가장 효과적인 위치는 내측전뇌속(medial forebrain bundle: MFB)이다(운영화, 이배환, 김현택, 김기석, 1985; Olds & Milner, 1954). DA합성의 방해(Stinus & Thierry, 1973), DA수용기 차단(Wauquier & Niemegeers, 1972)은 MFB자극의 보상효과를 차단시켰다. DA수용기 차단제를 측핵에 주입하여 운동결함을 최소로 일으키는 정량을 사용하였을 때에도 뇌자극보상반응이 감소하였다. 이러한 결과는 DA종말영역인 측핵이 MFB자극시 보상효과를 일으키는데 결정적으로 관련되는 것으로 해석되었다.

활동하는 피험동물에게 생체미세투석방법(in vivo microdialysis)을 이용한 연구에서도 이 가설을 지지하는 증거가 많이 누적되었다. 먹이를 얻기 위해 지렛대를 누르는 쥐(Hernandez & Hoebel, 1988; McCullough, Cousins, & Salamone, 1993)나 널리 남용되는 약물인 cocaine으로 투여된 쥐의 측핵에서 세포외 DA가 상승하였다(Hernandez & Hoebel, 1988). Radhakishun, Van Ree 및 Westerink(1988)도 섭식동안 DA간질액 농도가 증가하였지만 섭식 바로전에는 DA가 증가하지 않음을 보고하였다.

Young, Joseph, & Gray(1992)는 목마른 쥐에게 물을 제시하면 측핵에서 DA방출이 증가하였음을 보고하였다.

최근에 많이 이루어진 성행동의 신경화학적 실체에 대한 미세투석연구 결과도 위의 결과와 비슷하다. Damsma, Pfau, Wenkstern, Phillips, & Fibiger (1992)의 연구에서 숫쥐를 성적으로 수용적인 암컷에 접근하는 것을 기대하도록 학습한 환경에 놓으면, 이 예기적 기간동안에는 측핵에서의 DA방출이 적게 증가하나 교미기간인 완료적 국면동안에는 DA방출이 더 많이 증가하였다. 암컷쥐의 교미행동에서도 비슷한 결과가 보고되었다. Mermelstein과 Becker(1995)는 암컷쥐가 성행동 속도를 조절할 수 있는 상황에서만 성행동이 강화적이며 이때에는 측핵에서 DA가 증가함을 발견하였다. 그리고 성행동 속도를 조절할 수 없는 조건하에서는 교미행동시 측핵 DA가 감소하였는데 이는 혐오적인 것으로 해석되었다. 전기생리화학적 연구에서 나타난 결과도 비슷하다. Carelli와 Deadwyler(1994)는 쥐가 cocaine을 자기투여하는 동안, 또 물을 얻기 위해 반응하는 동안 측핵뉴런의 발화가 특징적인 형태를 보인다는 것을 보고하였다. 그리하여 그들은 cocaine이나 불의 강화적 속성을 측핵이 매개한다고 해석하였다.

뇌 DA계의 보상과정 관련성에서 측핵이 특히 주목을 받는데 이는 측핵이 변연계로 부터 주요 입력을 받으며 변연계가 전통적으로 정서와 동기 관련되어 왔기 때문이다.

보상가설은 처음에 제안된 이래로 상당히 수정되었다. 처음에는 DA길항제가 일차강화자에 대해 미치는 효과가 강조되었다(Wise et al., 1978a, b). 그들은 DA길항제인 항정신병약물이 일차강화자에 의해서 야기되는 주관적인 쾌를 감소시킨다고 보아 항정신병약물의 '쾌감소가설'(anhedonia hypothesis)을 제안하였다. 이러한 효과때문에 항정신병약물이 여러 조작반응에 감소를 야기시킨다고 생각하였다. 그리하여 그들은 물, 먹이, 성행동과 같은 자연적 강화물의 보상, 쾌정질이 이 중뇌측핵 DA계로 매개되며 남용약물, 뇌자기자극 역시 이 회로를

활성화시켜서 쾌를 유발한다고 생각하였다. 그리고 항정신병약물의 보상감소기설에 의하면 항정신병약물은 모든 강화자가 지닌 쾌락적 영향을 둔하게 만든다는 것으로, 먹이, 물뿐만 아니라 뇌자극자극이나 약물과 같은 강화자의 강화효과도 감소시킨다는 것이다(Wise et al., 1978a; 1978b; Wise, 1982).

자연적인 일차강화물 이외에 다양한 남용약물 작용에도 중뇌측핵 DA가 결정적임을 나타내는 연구결과들이 있다. 측핵수준에서 중뇌변연계의 DA를 고갈시키는 손상을 하면 정신운동자극제인 cocaine이나 amphetamine의 정맥내 자기투여(self administration)가 붕괴되었으며 그와 대조적으로 선조체나 norepinephrine(NE)계의 손상은 이러한 자기투여에 영향을 미치지 못했다(Lyness, Friedle, & Moore, 1979; Roberts & Koob, 1982). 측핵에 6-OHDA를 주입하여 DA뉴런의 축색이나 거기에 있는 종말단추를 손상시키면 더 이상 정맥내 cocaine을 자기투여하지 않았다. 그러나 DA수용기를 직접 자극하는 apomorphine은 계속해서 자기투여되었다(Roberts, 1989). 또한 동물들은 지렛대를 눌러 직접 측핵내로 amphetamine이나 cocaine을 자기투여한다는 연구결과가 보고되었다(Hoebel, Monaco, Hernandez, Aulisi, Stanley, & Leonard, 1983; Phillips, Trevor, Robbins, & Everitt, 1994). 이러한 연구결과로 정신운동자극제 보상에서 중뇌변연 DA계의 다른 투사도 배제할 수 없지만 측핵 종말이 중요하다라는 사실이 잘 확립되었다.

남용되는 다양한 약물이 측핵에서 세포외 DA를 증가시키는 것으로 나타났다(Di Chiara & Imperato, 1988; Imperato & Di Chiara, 1986; Hernandez & Hoebel, 1988). amphetamine를 정맥내 자기투여하는 동안 amphetamine 무조건자극에 대해 측핵의 세포외 DA수준이 상승하였다(Di Ciano, Phillips, & Blaha, 1993).

연구자들은 운동수행이 크게 문제되지 않는 과제를 사용하여 DA차단제가 미치는 운동효과를 배제하려는 시도로 조건장소선호(conditioned place preference) 과제를 사용하였다. 조건장소선호과제

에서도 자연적인 보상이나 amphetamine이 조건장소선호를 일으켰으며 DA차단제는 조건장소선호를 차단하였다(현성용, 1992; Bozarth, 1991; Leone & Di Chiara, 1987). 이러한 결과 역시 DA계의 보상기설과 일치한다.

몇몇 연구에서는 남용약물인 아편제 역시 중뇌변연 DA계를 활성화시킨다는 것을 나타내는 전기생리적, 신경화학적, 행동적 지표를 보고하였다. 아편제가 DA세포발화율을 증진시키며(Gysling & Wang, 1983; Matthews & German, 1984) 또한 측핵에서 측정된 바 DA대사산물의 지표를 증가시켰다(Di Chiara & Imperato, 1988). 쥐가 heroin을 정맥내 자기투여할 때나 실험자가 투여하였을 때 정량의존적인 형태로 측핵 DA가 증가하였다(Hubert, Phillips, Fibiger, & Blaha, 1993). 행동적 자료 역시 아편제가 중뇌변연 DA계를 활성화시킨다는 증거를 나타내었다. 행동적 증거로는 VTA에 양측으로 morphine을 투여하면 보행활동이 증가하며(이는 DA효능제를 VTA에 양측으로 주입했을 때 나타나는 행동지표중 하나이다)(Joyce & Iverson, 1979) 단측으로 주입하면 회전하는 행동이 일어난다(이는 VTA에 DA효능제를 단측으로 주입했을 때 나타나는 행동지표이다)(Holmes, Bozarth, & Wise, 1983). 이러한 연구결과와 일치하게, DA수용기 차단제는 전신계로 투여되는 아편제의 보상효과를 경감시켰다(Spyraki, Fibiger, & Phillips, 1983).

아편제가 중뇌변연 DA계를 활성화시킬 수 있다는 연구는 다른 보상적 약물 역시 이 체계를 활성화시킬 가능성에 대한 연구를 촉진시켜서, 여러 연구결과, ethanol, nicotine과 barbiturate 모두 이 중뇌변연 DA계를 활성화시킬 수 있다는 연구결과가 보고되었다(Di Chiara & Imperato, 1988; Di Chiara, Acquas, & Carboni, 1991).

중뇌측핵 DA계가 자연적인 일차강화물의 보상을 매개한다는 보상기설과 일치하지 않는 증거도 있다. 첫째, 보상기설은 DA길항제가 소거와 비슷한 효과를 일으킨다는 현상에 중요한 기반을 두고 있는데 그 후에 DA길항제가 소거와 비슷한 효과를

나타내지 않는 결과도 보고되었다(McCullough, Cousins, & Salamone, 1993; Salamone, 1986, 1991).

둘째, 전뇌DA계가 광범위하게 고갈된 후에도 쥐는 단 용액에 대한 욕구적 미각반응성을 온전하게 나타내었다(Berridge, Venier, & Robinson, 1989). DA길항제인 pimozide가 투여된 쥐는 더 단 용액을 얻기 위해서 더 힘을 가해야 하는 과제에서 그 능력이 붕괴되지 않았다(Kirkpatrick & Fowler, 1989).

DA길항제나 DA고갈후 욕구적 동기의 여러 중요한 측면이 그대로 온전하게 남아있다. 전신계로 DA길항제를 투여한 후에도 식별과제를 비교적 잘 수행하였다(Beninger, 1982). DA길항제를 낮은剂量 사용하면 먹이나 물을 얻기 위한 지렛대 누르기인 도구적 행동은 현저하게 억제되면서 자유로이 이용가능한 먹이나 물의 섭취는 억제되지 않았다(Rolls et al., 1974). Gramling과 Fowler(1985)는 DA길항제에 의해서 조건화된 도구적 할기반응이 무조건 자극에 대한 완료적 할기보다 더욱 쉽게 붕괴됨을 보고하였다.

## (2) 수정된 보상기설

초기에 제안된 Wise(Wise et al., 1978a; 1978b)의 보상기설은 자연적인 보상시 측핵 DA가 활성화된다는 것이다. 그 후에는 중뇌측핵 DA는 자연적인 일차적 강화물의 보상효과뿐 아니라 조건강화물의 보상효과도 매개한다고 제안되었다. 어떤 중립 자극이 연합과정을 통해서 욕구적 조건강화물이 되면 이 조건강화물도 중뇌측핵 DA계를 활성화시킨다는 것이다. 그리하여 보상적 자극은 무조건적인 일차적 욕구적 자극이거나 욕구적 조건자극이거나 중뇌측핵 DA계를 통해서 매개된다는 것이다.

이런 견해와 일치하는 실험적 증거로는 미세투석방법과 전기생리학적 방법을 이용한 연구결과들이 있다. Carelli와 Deadwyler(1994)는 쥐 측핵뉴런의 반응변화를 연구하여 측핵에서 cocaine이나 물의 예기적 국면동안, 그리고 완료적 국면동안 특정

적으로 발화하는 뉴런형태를 관찰하여 cocaine과 물 둘다의 강화적 특성을 측핵이 매개한다고 보았다. 욕구적 강화물의 보상속성을 매개하는데 있어서 측핵의 기능적 역할이 원숭이의 전기생리적 연구에 위해서도 지지되었다. 원숭이에게서 측핵뉴런은 액체먹이인 강화물을 예기할 때 또는 액체먹이 강화물을 받기 위해 반응한 후 뉴런의 발화율이 단기적으로 증가하였다(Schultz, Apicella, & Ljungberg, 1993; Schultz, Apicella, Scamarti & Ljungberg, 1992; Schultz, & Romo, 1990). Phillips, Atkinson, Blackburn과 Blaha(1993)는 먹이에 대한 조건자극에 대해 쥐 측핵에서 DA가 증가하였으며 먹는 동안, 즉 욕구적 완료반응을 하는 동안 그리고 그 후에 DA수준이 지속됨을 보고하였다. 중뇌변연 DA뉴런은 먹이를 예언하는 유인자극에 의해서 또 먹는 것에 의해서 활성화되었다(이 연구자들은 이런 결과에 대해 중뇌측핵 DA가 조절기능을 담당한다는 가설에 대한 지지 증거로 삼았다). Wilson, Nomikos, Collu 및 Fibiger(1995)는 맛있는 액체먹이의 예기적 국면동안 측핵 DA방출이 적은 량 증가하여 통제집단에 비해서 유의미한 차이가 나지 않았으나 맛있는 액체먹이 섭취동안에는 측핵 DA방출이 증가한 결과에서 식욕의 예기적 국면과 완료적 국면이 측핵 DA방출증가와 확고하게 연합되어 있다고 생각하였다. Di Ciano 등(1993)은 amphetamine의 정맥내 자기투여 파라다임을 사용하여 측핵내 DA수준이 amphetamine의 무조건 보상효과에 의해서도 증가하고 amphetamine의 신호 자극, 즉 조건자극에 의해서도 증가함을 보고하였다.

성행동에서도 그와 비슷한 결과가 보고되었다. Pfaus 등(1990)은 최근에 교미한 환경에 숫쥐를 노출시킨 결과 쥐 측핵에서 DA방출이 증가하였다(Pfaus, Damsna, Nomikos, Wenkster, Blaha, Phillips, & Fibiger, 1990). 이때 발정한 암컷을 질망으로 접근하지 못하도록 한 상황이었다. 시각, 후각, 촉각적 탐색을 허용했을 때에는 DA방출이 더 증가하였으며 교미가 허용되었을 때에는 더 큰 증

가가 야기되었다.

### (3) 유인동기

DA계의 행동적 기능에 관한 연구에서 DA길항제를 전신계, 선조체계, 또는 측핵대로 투여했을 때, 동기, 보상, 운동의 모든 측면을 억제하지는 않는다. 예를 들면, 항정신병약물을 낮은 정량 투여하면 비록 먹이섭취에는 영향을 주지 않지만 도구적 지렛대누르기 반응에는 결함을 야기시켰다. 그리하여 여러 연구자들이 중뇌변연 DA계를 보상행동 또는 동기화된 행동과 관련해서 그 기능을 생각하면서 중뇌변연 DA계의 행동적 기능과 관련해서 보다 정교한 구분을 제안하게 되었다. Phillips 등(1991)은 DA전달의 손상은 행동의 완료적 요소에는 영향을 미치지 않고 준비행동요소에만 영향을 미친다고 보았다. 준비행동(preparatory behavior)은 먹이를 찾아돌아다니는 행동(foraging)과 먹이비축행동(hoarding behavior)을 포함한 행동으로 완료행동(consummatory behavior)을 촉진시키는 반응으로 보고, 완료행동은 씹고 삼키는 것과 같은 동물이 먹이와 같은 보상에 접촉한 후에 일어나는 행동으로 보았다(Phillips, Pfaus, & Blaha, 1991).

그들은 여러 연구결과로, 중뇌측핵 DA는 특히 준비행동에 결정적으로 중요하다고 보았다. 그 연구자료란, DA길항제인 pimozide를 전신계로 투여하든지 VTA수준에서 중뇌변연 DA계를 손상하면 물 섭취, 먹이섭취는 의미있게 변화시키지 않으면서 먹이비축행동을 감소시켰다(Blundell, Strupp, & Latham, 1977). 또한 중추계 DA손상으로 거식증을 일으키지 않은 동물에게서 먹이보상을 받기 위한 도구적 반응을 경감시키고 이런 도구적 반응은 또한 보통정량의 pimozide나 haloperidol에 의해서 경감되었다(Kelly & Stinus, 1985).

Phillips 등(1991)의 연구에서, 쥐에게 pimozide를 투여하면 먹이제시전에 먹이제시를 신호하는 식별 자극 제시에 대해 먹이통에 들어가는 잠재시간이 길어졌으며 먹이통에 들어가는 횟수가 감소하였다. 그러나 일단 먹이가 제시되면 먹이통에 들어가는

잠재기가 짧고, 정상적인 방법으로 먹이를 섭취하였다. 그렇기 때문에 그들은 pimozide에 의해서 완료행동은 붕괴되지 않고 준비행동만 붕괴된다고 본다.

위의 관련된 연구에서 Blackburn 등(1989)이 준비적 섭식 행동이나 완료적 섭식행동후 측핵과 선조체에서 DA활동의 신경화학적 변화를 생체외(ex vivo)로 측정하였다(Blackburn, Phillips, Jakubovic, & Fibiger, 1989). 그들은 조건자극(conditioned stimulus: CS)과 먹이를 짝지어 제시하여 연합학습시킨 후 검사시행에서 CS만 제시한 후 곧 DA대사 산물인 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC):DA비를 측정한 결과, DOPAC:DA비가 측핵에서 유의미하게 증가하였고, 비슷한 경향성이 DA대사 산물인 homovanillic acid(HVA):DA비에서도 발견되었다. 그와 비슷한 증가가 선조체에서도 발견되었으나 통계적으로 의미하지 않았다. 이와는 대조적으로 신호자극을 제시하지 않고 먹이를 섭취하도록 했을 때 측핵, 선조체에서 DOPAC:DA비, HVA:DA비가 증가하지 않았다. 즉 측핵에서 DA종말의 활성화는 식사를 예기하는 동안에만 일어난다.

성행동에서도 비슷한 결과가 보고되었다. Pfaus 등(1990)은 DA계가 성행동의 예기적 국면, 즉 준비적 측면에 중요한 역할을 하는지 알아보기 위하여 생체미세투석법을 이용하였다. 숫쥐의 교미행동(copulatory behavior)동안 측핵과 선조체에서 DA방출을 조사한 이 연구에서도 수컷 성행동의 예기적 국면동안에 측핵의 DA수준이 증가하였다.

위의 여러 연구결과로, Phillips 등(1991)은 중뇌측핵 DA계는 보상자체에 의해서 활성화되기 보다는 보상에 선행하여 보상을 예언하는 유인자극에 의해서 활성화된다는 견해를 제안하였다.

중뇌측핵 DA가 이차적 강화에, 즉 조건화된 유인자극에 중요하다는 견해는 다양한 지지를 받았다(Cador, Robbins, Everitt, Simon, Le Moral, & Stinus, 1991; Phillips et al., 1993; Taylor & Robbins, 1984, 1986). amphetamine의 전신계투여

또는 측핵내 투여는 이차적 강화자의 효과를 증가시켰다(Taylor & Robbins, 1984). 측핵내 DA고갈은 이차강화자에 대한 반응에 대하여 amphetamine이 미치는 효과를 감소하였다(Taylor & Robbins, 1986).

Gratton과 Wise(1994)는 쥐에게서 정맥내 cocaine 자기투여동안 DA와 관련된 전기화학적 신호를 측정하여 cocaine정맥내 주입인 욕구적 무조건 자극제에서는 DA신호가 감소하고 cocaine이용을 신호하는 불빛자극은 연합된 후 측핵 DA신호에서 큰 증가를 야기시켰음을 보고하였다. 미세투석법을 이용하여 Fontana, Post 및 Pert(1993)는 cocaine과 연합된 조건자극에 대해 중뇌변연계의 세포외 DA가 증가함을 발견하였다.

더 자연적인 강화물의 맥락에서도 DA방출은 보상을 실제로 받는 것보다 보상을 기대할 때 더욱 활성화되었다(Ljungberg, Apicella, & Schultz, 1992). 또한 Mark, Smith, Rada 및 Hoebel(1994)은 조건미각선호 파라다임을 사용하여 욕구적으로 조건화된 조건미각자극이 중뇌변연 DA방출을 선택적으로 증가시켰음을 보고하였으며 Mark, Blander 및 Hoebel(1991)은 조건미각혐오 파라다임을 사용하여 조건화된 미각혐오자극으로 측핵 DA수준이 감소함을 발견하였다. 그리하여 Hoebel 등(1994)은 '조건자극의 정적 성질은 측핵내 증가된 세포외 DA를 통해서 표현되며 반면 DA방출감소는 부정적 사건을 신호할 가능성이 있다'고 제안하였다. Louilot, Besson 및 Le Moal(1992)은 혐오적으로 조건화된 후각자극에 대한 반응으로 측핵에서 세포외 DA방출이 감소한 결과를 발표하였다.

조건화된 욕구적 자극은 중뇌측핵 DA의 방출을 증가시키나 일차적인 욕구적 강화물은 중뇌측핵 DA를 활성화시키지 않는다는 견해와 일치하지 않는 연구결과들도 있다. 보상가설에서 제시한 바와 같이 중뇌측핵 DA가 다양한 조건자극뿐만 아니라 먹이, 물, 성행동같은 자연적 일차적 강화물이 제시되었을 때 그 방출이 증가하였다는 연구결과와는 일치하지 않는 것으로 보인다.

중뇌측핵 DA가 일차적 강화물의 보상성질을 매개한다는 보상가설이나 측핵 DA가 일차적 강화물이나 조건강화물이거나 욕구적 강화물의 보상을 모두 매개한다는 보상가설, 또는 일차적 강화물과는 관련되지 않고 욕구적인 조건강화물과만 관련한다는 가설과 일치하지 않는 것으로 보이는 결과들이 있다. 여러 연구에서 나타난 바 혐오적으로 동기화된 행동에서 중뇌측핵 DA가 관련된다는 연구결과들이 그것이다.

첫째, DA길항제가 도구적 반응을 방해하는 능력은 욕구적으로 강화받는 행동에만 독특하게 나타나는 것이 아니다. 많은 연구에서 DA길항제는 능동 회피반응을 방해하는데 이는 주행로에서 달리는 과제에서(Beninger, Mason, Phillips, & Fibiger, 1980) 또는 전기쇼크를 회피하기 위해서 지렛대누르는 과제에서(Niemegeers, Verbruggen, & Janssen, 1969) 그러한 결과가 나타났다.

둘째, DA계는 스트레스 자극이나 혐오적 자극동안 활성화된다. 발바닥 쇼크에 노출된 쥐의 전두피질에서 DA와 그 대사산물의 방출이 대단히 많이 증가하였다(Thierry, Tassin, Blanc, & Glowinski, 1976). Young, Joseph 및 Gray(1993)연구에서 심지어 강한 발바닥 쇼크는 측핵에서 DA방출을 증가시켰으며 쇼크와 짝지워진 CS 역시 조건화후 측핵의 DA방출을 증가시켰다.

셋째, 욕구적 조건화에서처럼 혐오적 조건화에서도 일차적인 혐오적 자극에 대한 직접적인 반응은 그 자극과 관련된 도구적 반응보다 DA길항제에 의해서 쉽게 붕괴되지 않는다. 예를 들면, DA길항제에 의해서 섭식은 먹이를 얻기 위한 지렛대누르기 반응보다 쉽게 붕괴되지 않는 것처럼(Fibiger et al., 1976; Rolls et al., 1974) 도피반응은 회피반응보다 쉽게 붕괴되지 않는다(Postluns, 1962).

네째, DA길항제가 어떤 남용약물에 의해서 또는 자연적 일차적 강화물에 의해서 야기되는 장소선호 조건화를 차단하는 것처럼(현성용, 1992; Beninger, 1991; Di Chiara et al., 1991) DA길항제인 haloperidol은 불안제인 FG712에 의해서 야기되는 장소혐오



를 차단하였다(Di Scala & Sander, 1989).

그렇기 때문에 DA계는 일차적 욕구적 자극조건화된 욕구적 자극뿐만 아니라 혐오적자극에 대한 반응에도 관련됨을 나타낸다.

유인동기와 관련된 가설이 Beringer(1991)에 의해서도 제안되었는데 그에 의하면 중뇌측핵 DA계는 유인동기학습의 과정에 관련된다. Di Chiara 등(1991)은 유인학습의 개념을 넓혀서 욕구적 자극뿐만 아니라 혐오적 자극에 의한 것도 유인학습에 포함시켜 DA가 욕구적 유인학습과 혐오적 유인학습 모두에 관련된다고 보았다.

#### (4) DA계의 조절기능 가설

Mogenson과 Yim(1991)은 복측전조체가 변연계와 운동계간 기능적인 연결부위를 나타낸다고 생각하여 중뇌변연 DA계가 신경조절적 기능을 지닌다고 제안하였다. 그들은 그들의 가설에 대하여 해부학적, 전기생리학적, 행동적 지지증거를 제시하고 있다. 그들이 제시한 해부학적 지지증거를 보면, 측핵은 해마, 편도체, 전두피질 일부를 포함한 변연계나 피질변연 구조물로부터 입력을 받으며 남창구, 흑질과 같은 여러 운동구조물로 출력을 보낸다. 그런데 측핵내에는 편도체, 해마로부터의 변연구심성섬유와 VTA에서 일어나는 DA종말간에 중첩이 두드러지게 보인다. 이러한 해부학적 연결로, 편도체, 해마를 전기자극하면 측핵뉴런을 활성화시키는데 이 자극효과는 DA계에 의해서 조절될 수 있다고 본다.

그들의 전기생리학적 지지증거를 보면, 기저외측 편도체핵을 자극하면 측핵뉴런의 발화율이 증가한다. 그런데 편도체자극에 선행하여 중뇌의 복측피개야(ventral tegmental area: VTA)를 자극하면 측핵에서의 흥분적 반응이 감소된다. 즉 이온영동법으로 VTA에 DA를 10nA로 주입하면 편도체자극에 의한 DA의 흥분적 반응이 감소되는데 이때 사용된 바와 같이 낮은 전류인 10nA로 주입된 DA는 그 자체로는 측핵뉴런의 자발적 활동에는 거의 효과를 내지 못한다(Yim & Mogenson, 1982). 이는

DA의 신경조절작용과 일치하는 결과이다.

여기에 대한 행동적 실험에서 얻은 보완적인 증거를 보면 다음과 같다. 쥐의 측핵에 DA를 투여하면 보행활동을 증가시킨다(Pijnenburg, Woodruff, & Van Rossum, 1973). Mogenson 등의 실험에 의해서 내인성 DA가 비슷한 과잉보행효과를 일으킨다는 것이 시범되었다(Mogenson & Yim, 1991).

편도체, 해마는 여러 적응적인 행동에 기여하는데 보행활동이 이러한 행동의 주요요소이다. 그런데 편도체, 해마에 N-methyl-D-aspartate(NMDA)를 주입하여 자극하면 보행활동이 신뢰롭게 변한다. 기저외측 편도체핵에 흥분성 아미노산인 NMDA를 주입하여 자극하면 보행활동이 감소하며, 복측지각이나 해마에 NMDA를 주입하면 보행활동이 증가한다. 이런 행동반응은 아마 편도체, 해마로부터 측핵에 오는 glutamate투사에 의해서 매개될 것으로 생각되었다(Mogenson & Nielson, 1984). 그런데 Mogenson 등은 DA가 이런 행동반응의 보행활동요소를 매개한다고 본다. 즉 DA가 측핵으로의 편도체 입력에 조절효과를 나타낸다고 보며 그들이 제시한 지지증거로는 다음과 같다. 기저외측 편도체핵에 NMDA를 양측으로 투여하여 자극하면 정량의존적으로 보행활동이 감소한다. 이 효과는 DA를 측핵으로 양측으로 주입하면 역전된다. 역전시킬 수 있는 DA량은 낮은 정량으로 그 정량만을 측핵에 주입하면 보행활동에 아무런 효과도 나타내지 못한다. 또한 해마의 복측지각에 NMDA를 투여하여 자극하면 보행활동이 증가하는데 이는 측핵에 DA D2효능제를 사전에 투여하므로 해서 경감된다(Yang & Mogenson, 1987). 그래서 Yang과 Mogenson(1987)은 여러 변연구심성 입력이 수렴하는 측핵에서, 시냅스전 억제체를 포함하는 DA조절기체는 시냅스후 억제에 의해서 측핵뉴런을 완전히 억제하지는 않으면서 선택적으로 하나의 구심성 입력을 억제할 수 있다고 제안하였다.

위와 비슷한 견해로, Cadot는 보상-관련과제에서 변연계-선조체 상호작용에 대해 DA계가 조절작용을 한다는 입장을 나타내었다(Cadot et al.,

1991). Cadot 등은 복측선조체와 변연계, 그 중 특히 편도체와의 상호작용을 연구하기 위하여 물을 제공하는 물극자의 짹각소리를 조건자극(CS)으로 하고, 물을 무조건자극(US)으로 하여 짹지워 연합시킨 후 CS만으로 새로운 도구적 반응이 습득되는가 측정하므로 해서 CS가 조건강화자가 되는 능력을 검사하였다. 통제동물은 CS를 야기하지 않는 지렛대보다 CS를 야기시키는 지렛대에 유의미하게 많이 반응하였다. 측핵내로 d-amphetamine을 주입하면 CS을 일으키지 않는 지렛대누르는 반응은 증가시키지 않고 CS를 일으키는 지렛대누르는 반응만 증가시켰다.

복측선조체를 6-OHDA로 손상시킨 동물에게는 d-amphetamine에 의한 상승효과(potentiation effect)가 붕괴되었다. 그러나 6-OHDA로 측핵을 손상시킨 결과, amphetamine을 주입하지 않은 상태에서 조건강화자를 야기시키는 지렛대와 비강화자 지렛대간에 측핵손상동물이 나타낸 반응간 차이는 통제동물과 마찬가지로 손상되지 않고 그대로였고 측핵손상동물에게서는 단지 통제동물에서 나타나는 amphetamine이 지닌 바 정량의존적인 상승효과만 사라졌다. 조건강화자와 같은 연합적 영향에 편도체가 중요하다는 사실이 여러 연구에서 시사되고 있다. Cadot에 의하면 편도체는 조건강화자와 관련된 반응선택을 결정하고, 이 선택에 대해 DA의존적인 과정이 고양된 활성화 효과를 미친다는 것이다. 편도체 기저외측핵으로의 입력과 VTA로부터의 DA계 입력이 측핵에서 중첩됨을 볼 때 측핵에서 둘간의 상호작용이 일어난다고 생각할 수 있다. 그래서 Cadot 등은 특히 복측선조체 수준에서 DA전달은, 편도체와 같은 변연계수준에서 형성되는 연합을 매개하여 도구적 반응을 포함한 행동 반응을 촉진시킨다고 보았다(권혁철, 1994; Cadot et al., 1991).

Salamone(1991) 역시 위와 비슷한 견해로 DA계중, 특히 측핵 DA계가 동기적으로 의미있는 자극의 활성화효과에 관련된다는 가설을 제안하였다. Salamone은 DA길항제를 낮은 정량으로 부여하면

강화계획으로 야기된 운동활동을 감소시키나 먹이에 대한 단순한 접근반응에는 결함을 야기시키지 않는다는 결과에 주목하였다. 즉 DA길항제는 반응선택을 그대로 두고 반응율만 감소시켰다. 그래서 Salamone은 DA길항제가 동기의 활성화 측면에 결함을 야기시킨다고 보았다. 그는 도구적 반응, 완료반응 둘다 활성화 측면과 방향적 측면을 지니고 있음을 고려하였다. 예를 들자면 먹이를 얻기 위한 지렛대 누르기반응에서나 먹이섭취인 완료반응 둘다에서 활발한 지속적인 반응의 지표를 관찰할 수 있다. Salamone은 도구적 반응, 완료반응 모두에 활성화 측면과 방향적 측면이 있다고 보고, DA계는 두 반응의 활성화 측면에 관련된다고 보았다. 그는 그 후 그의 견해를 Phillips등(1991)의 준비행동 가설과 통합하는 방식으로, 도구적 반응의 활성화 측면은 DA길항제에 의해서 쉽게 붕괴되지만, 특정자극으로 행하는 완료반응은 DA길항제에 의해서 가장 덜 붕괴된다고 본다. (Salamone, 1991; 1992).

그렇기 때문에 DA길항제로 인한 결함은 유기체에게 가하는 감각입력을 증가시키면 극복된다는 것이다. 그가 제시한 실험예를 보면, 항정신병약물로 처치된 동물은 도구적 과제에서 소거와 비슷한 반응현상을 보이는데 이때 강화와 짹지워졌던 자극에 노출시키면 반응이 증가하는데 이는 피험동물에게 활성화효과를 야기시켜서 된 것으로 해석하였다 (Salamone, 1991).

Scheel-Krüger와 Wilner(1991) 역시 위와 비슷한 입장에서 복측선조체는, 동기를 행동(action)으로 전환시키는 구조물로 보고 있다. 그들은 중뇌변연 DA세포는 유기체를 활성화시키는 동일한 자극에 의해서 활성화되는데 그런 자극으로 유인자극과 스트레스 자극을 들고 있다.유인자극과 스트레스 자극은 행동을 활성화시킬 뿐 아니라 조직화시킨다고 본다.

#### (5) 동기적 각성기설과 현출성부여기설

Schultz 등은 일련의 신경생리적 실험에서 원숭

이가 먹이로 강화받는 다양한 행동을 수행하는 동안 중뇌 DA뉴런으로부터 신경발화율을 기록하였다(Ljungberg, Apeccella, & Schultz, 1991; Ljungberg et al., 1992; Schultz et al., 1992; Schultz et al., 1993). 그러한 연구에서 나타난 바, 중뇌 DA뉴런은 무조건 자극인 일차적인 액체먹이 보상에 의해서, 또 보상을 예언하는 유인자극에 의해서, 즉 둘 다에 의해서 활성화될 수 있다(Ljungberg et al., 1992; Schultz et al., 1993). 구체적으로 중뇌 DA뉴런은 학습초기에는 일차보상에 대해 반응하고, 과제 수행이 확립되는 동안에는 이런 반응이 점진적으로 일차보상자극으로부터 전이되어 CS에 대해 반응이 나타나게 된다. 과잉훈련 후에는 CS에 대한 반응도 많이 감소하게 된다(Ljungberg et al., 1991; Schultz et al., 1993). 이러한 일련의 실험결과로부터 Schultz 등(1993)이 내린 결론은 다음과 같다: 중뇌 DA뉴런은 그 탐지가 학습에 결정적으로 중요한, 그리고 행동적 의미를 지닌 바, 주의를 각성시키는 외부자극에 단기적으로 반응한다. 그렇기 때문에 중뇌중뇌 DA뉴런의 기능은 유인동기나 보상에만 특정적으로 관련되는 것이 아니라 오히려 대단히 관심을 끄는 대상의 이용가능성과 관련된 욕구적 자극에 의해서 활성화되는 바, 유기체에게 정신을 바짝 들게 하고 주의를 모으는 기제, 즉 동기적 각성(motivational arousal)의 일부를 형성하게 된다는 것이다.

활동하는 피험동물에게서 미세투석법이나 전기생리학적 방법을 이용하여 중뇌측핵 DA의 활동을 연구한 다양한 결과가 Schultz 등의 동기적 각성가설로 설명될 수 있을 것이다. 여러 연구에서 측핵 DA는 일차적 욕구적 강화자의 제시에 의해 활성화된다(Damsma et al., 1992; Hernandez & Hoebel, 1988; McCullough et al., 1993; Young et al., 1992). 어떤 연구에서는 측핵 DA가 일차적 강화자의 제시에서는 활성화되지 않고 일차강화자를 신호하는 CS에 의해서만 활성화된다(Blackburn et al., 1989; Gratton & Wise, 1994; Ljungberg et al., 1992). 또 어떤 연구에서는 욕구적 자극이면 그것

이 일차적 강화물이거나 조건 강화물이거나 측핵 DA가 활성화된다는 연구결과가 있다(Pfaus et al., 1990; Schultz et al., 1992; Schultz et al., 1993). 그런데 이 모든 연구결과들이 위의 동기적 각성가설과 모순되지 않는다.

다시 말해서 동기적 각성가설은 미세투석연구의 결과에서 나타난, 겉으로 보기에 명백한 불일치하는 결과를 부분적으로 해결할 수 있을 것이다. 예를 들면 Wilson 등(1995)에서는 욕구적 동기의 완료적 국면에서 측핵 DA의 방출이 증가하였으나 예기적 국면동안에는 먹이가 박탈되지 않은 피험동물의 측핵에서는 통제동물과 비슷한 DA수준이었다. 그러나 먹이가 박탈되면 예기적 국면에서나 완료국면에서 측핵 DA수준이 상승하였다. 이는 먹이가 박탈된 동물에게는 먹이가 박탈되지 않은 동물보다 먹이가 더 중요하고 현출한 자극이고, 그렇기 때문에 먹이가 박탈된 동물은 먹이에 대한 예기적 국면에서도 동기적으로 더 각성하게 될 것이다.

그러나 Blackburn 등(1989)의 연구에서는 예기적 국면동안 측핵 DA가 상승하고 완료적 국면동안에는 DA상승이 발견되지 않았다. 이러한 차이에 대해서는 다음과 같은 사실에 의해서 부분적으로 해결될 수 있을 것이다. Wilson 등(1995)의 연구에서는 12시행부터 미세투석하였는데 그 때에는 학습의 초기단계였고, Blackburn 등(1989)의 연구에서는 50-60시행에서 측정된 것으로 이 피험동물들에게는 학습이 확립된 후라고 볼 수 있을 것이다. 그렇기 때문에 Wilson 등의 연구에서는 완료적 국면에, Blackburn 등의 연구에서는 예기적 국면동안에 측핵 DA가 상승하였을 것이다.

여러 연구에서 동기화된 행동의 완료적 국면동안, 즉 일차적 욕구적 강화물이 제시되었을 때 측핵에서 DA방출이 증가하였는데 그렇다고 측핵에서의 DA방출증가가 쾌의 신경화학적 한 요소라고 생각할 필요가 없을 것이다. 이와 관련되며 또 Schultz 등(1993)의 동기적 각성가설과 공통점이 많은 Berridge 등의 가설을 살펴보자. Berridge 등은 중뇌중뇌 DA투석은 쾌과정에 관련되는 것이 아니

라 '유인현출성부여'(incentive salience attribution)라고 그들이 명명한 과정을 매개한다고 본다. 그들은, 현출성 부여과정이란 본래는 중립적인 자극에 현출성과 매력을 적극적으로 부여하는 과정으로 정의하였다(Berridge & Valenstein, 1991; Robinson & Berridge, 1993). 그들의 유인현출성부여가설에 의하면, 중립자극에 유인가(incentive value)를 부여하는 것은 3단계과정을 거쳐서 일어나는데, 그 세 과정이란, 쾌, 연합학습, 현출성부여이다. 정상적인 상황에서는 연합학습과 현출성부여는 쾌사건에 의해서 유발된다.

그들은 먹이, 물, 성적 대상에 대한 접근과 같은 쾌를 일으키는 자연적인 유인자극이 중뇌중뇌 DA계를 활성화시킬 뿐 아니라, 전통적인 스트레스자극을 포함하여 불쾌한 혐오적인 사건 역시 중뇌중뇌 DA계를 활성화시킨다는 사실에 주목하였다. 그들은 DA계가 스트레스 자극으로 활성화되며 또한 욕구적 자극에 의해서도 활성화된다는 사실에 대해 두가지 대안적인 설명을 제시하였다. 첫째, 중뇌중뇌 DA계가 쾌 결과를 신호하는 자극뿐 아니라 불쾌한 결과를 신호하는 자극의 현출성을 매개할 수 있다. 다가오는 호랑이를 신호하는 바스락거리는 신호, 맛있는 먹이를 보는 것 둘 다 현출한 자극으로 이 현출성은 DA계에 의해서 매개될 수 있으며 한편 그 현출성의 끌어당기는 성질(매력적인 유인자극이나 놀라게 만드는 경고자극이나)은 다른 신경계의 공동활성화에 의해서 결정될 수 있을 것이다. 둘째 가능성으로는, 자연적인 강화자나 스트레스 자극에 의해서 야기되는 것과 같은 DA계 활성화는 그 정도가 지나치게 크지 않은 수준이면 그 자극을 매력적으로 현출하게 만들지만, 대단히 높은 DA활성화 수준은 그 자극을 놀라운 것으로 만든다. 그들에 의하면 자연적인 유인자극, 심지어 스트레스자극에 의해서 야기된 DA활성화의 심하지 않은 수준은 유인자극의 현출성을 증가시킬 것이다. 그와 비슷하게 남용약물에 의해서 야기되는 크지 않은 DA활성화수준은 유인현출성을 증가시킬 것으로 본다.

여러 연구결과들은 중뇌측핵 DA부사의 보상가설

이나 유인동기가설, 조절가설, Schultz등의 동기적 각성가설, Berridge등의 유인현출성 부여가설과 양립한다(Damsma et al., 1992; Hernandez & Hoebel, 1988; Mark et al., 1994; Radhakishun et al., 1988; Wilson et al.1995). 그러나 Schultz등의 전기생리적 연구결과들은 특히 행동하는 동물에게서 DA뉴런이 활성화되는 조건이 쾌가설이 예언하는 것 이상임을 나타낸다.

본 연구자 견해로는 중뇌측핵 DA가 욕구적 자극뿐 아니라 스트레스 자극을 포함한 혐오적인 자극에 의해서도 활성화된다는 사실(Hernandez & Hoebel, 1989; Mark et al., 1994; Young et al., 1993)등에서 볼 때 Schultz의 동기적 각성가설을 확대시켜 중뇌측핵 DA가 욕구적 자극뿐 아니라 혐오적 자극의 동기적 각성에도 관련된다고 본다. 욕구적 자극뿐 아니라 혐오적 자극의 경우에도 그 자극들이 일차적 무조건자극이든 신호자극인 유인자극이든 유기체에게 의미있고, 동기적으로 중요한 자극이면 유기체를 각성시킬 것이며 이런 동기적 각성에 중뇌측핵 DA가 관련된다고 보는 것이 좋을 것이다. 이렇게 되면 Robinson과 Berridge(1993)의 유인현출성부여이론과 공통점이 더 많아진다.

이러한 견해로는 Young, Joseph 및 Gray(1993)의 연구결과를 잘 설명할 수 있을 것이다. 그들의 연구에서 심하지 않은 발바닥 전기쇼크는 측핵에서 DA방출을 증가시켰으며 소리자극이나 빛자극이 쇼크와 조건화된 이후에는 이러한 자극 역시 측핵 DA방출을 증가시켰다. 그들은 또한 잠재적 억제(latent inhibition)절차를 사용하여 소리자극에 사전 노출시켜 그 후 그 소리자극과 쇼크를 조건화시킬 때 소리자극이 조건화되는데 결합이 야기되는 것을 관찰하였으며 동시에 소리에 대한 사전노출은 소리에 대한 조건화시 DA방출의 상승을 현저하게 경감시켰으며 또 그 후 소리자극에 대한 측핵 DA방출 증가를 폐기시켰다.

이러한 연구결과를 욕구적 자극뿐 아니라 혐오적인 자극까지 포함시킨 동기적 각성가설로 설명해보면 다음과 같다. 쇼크와 같은 무조건 혐오자극은

유기체에게 현출한 자극으로 이 자극의 제시를 측핵 DA방출을 증가시킨다. 그런데 처음에는 중립자극인 소리나 불빛이 현출한 자극이 아니다가 조건화에 의해서 일차적 혐오자극에 대한 신호자극이 그리하여 현출한 자극이 되며 중뇌측핵 DA계를 활성화시키게 될 것이다. 그러나 잠재적 억제 절차를 사용하여 조건자극으로 사용되기 전에 무조건자극 없이 사전노출시키면 그 자극은 유기체에게 중요하지 않는 자극이 되어 그 후 조건화과정에서도 사전노출되지 않았던 피험동물에 비해 조건자극으로 사용될 자극에 사전에 노출된 피험동물의 중뇌측핵에서 DA방출이 증가하지 않게 될 것이다. 앞으로의 연구에서는 욕구적 자극에 대해 Schultz 등(1993)이 관찰한 바와 같이 혐오적 자극에서도 학습초기에는 중뇌측핵 DA가 무조건 혐오자극에 대해 그 방출이 증가하다가 연합학습이 확립됨에 따라 무조건 혐오자극에서 신호자극으로 전이되는가 연구할 필요가 있을 것이다. 또한 과잉훈련후에는 중뇌측핵 DA방출이 조건자극에 대해서도 증가하지 않는가 연구해야 할 것이다.

동기적 각성가설과 잘 일치하지 않는 것으로 보이는 연구결과도 있는데, Mark, Blander와 Hoebel (1991)연구에서 조건미각혐오자극에 대해서는 중뇌측핵 DA의 방출이 감소하였다. Mark 등(1991)은 CS로 사카린용액을 사용하여 구강내에 사카린용액을 주입한 20분후에 US로 복통을 일으키는 리튬클로라이드(lithium chloride)을 2번 짝자워 미각혐오조건화시켰다. 그 후 사카린 용액을 구강내에 주입하면서 미세투석법으로 측핵 DA수준을 측정하였다. 그 결과 구강내 사카린용액의 주입은 측핵의 세포외 DA수준을 즉각적으로 감소시켰다. 혐오적인 미각자극 역시 유기체에게 중요한 자극이라고 볼 수 있는데, 그렇다면 동기적 각성가설에 의해서 사카린 자극 제시는 측핵 DA수준을 증가시킬 것으로 예측된다. 이 결과에 대해서도 학습속도의 차이로 동기적 각성가설과의 모순을 어느정도 해결할 수 있다. Mark 등(1991)의 연구에서 CS와 US간 짝짓기가 2번이었는데 이 2번의 짝짓기로 이미 과

잉훈련되었다면 CS제시후 측핵 DA수준의 상승효과는 나타나지 않을 것이다. 그러나 CS제시에 대한 측핵 DA의 감소는 동기적 각성가설로 잘 설명되지 않는다.

#### 4. 결 어

DA계의 가정된 기능중 많은 것이 서로 중첩된다. 예를 들면 Blackburn 등(1989)과 Salamone (1991)에 의해서 제안된 가설은, 도구적 반응과 완료적 반응 둘다 활성화특성과 방향적 특성을 가지고 있다는 것을 고려함으로써 통합될 수 있다. DA가 준비행동에 관련된다는 가설(Blackburn et al., 1989; Phillips et al., 1991)은 DA가 조건강화자에 관련된다는 가설에 관련된다(Cador et al., 1991; Taylor & Robbins, 1984, 1986). 왜냐하면 많은 준비적 행동이 조건자극에 의해서 일어나기 때문이다. 또한 DA는 무조건 자극에 대조되게 조건자극의 활성화효과를 매개하는 데 더욱 관련될 수 있다.

앞에서 본 바와 같이 Phillips 등(1991)은 중뇌변연 DA계는 유인학습에 관련되며 욕구적 도구적 준비단계동안 유인자극(조건화된 강화물)의 제시에 의해서 활성화한다는 것이다. 즉 유인자극에 의한 보상의 기대는 DA활동을 향상시키며 동시에 각성을 증가시킨다는 것이다. 이는 Schultz 등(1993)의 각성가설과 비슷하다. 그런데 각성가설에서는 유인자극뿐 아니라 자연강화물도 포함하여 유기체에게 중요하고 현출한 자극이면 중뇌측핵 DA계를 활성화시킨다고 본다.

Beninger(1991)나 Phillips 등(1991)의 견해 두가지 모두 측핵 DA계가 유인학습에 관련된다고 보기는 하지만 관련된 유인학습의 측면이 약간 다르다. Beninger(1991)는 측핵 DA계가 유인학습이 형성되는 과정에 관련된다고 보는데 Phillips 등(1991)은 유인학습의 형성시에 DA가 필요한 지 여부에 관해서는 언급하지 않고 유인학습으로 인해 중립자극이

일단 유인자극이 된 후, 유인자극을 제시하면 측핵 DA계가 활성화되어 유기체를 각성시킨다고 본다. Di Chiara 등(1991)은 Beringer와 비슷한 견해로 그 역시 DA계는 일차적 동기적 측면이외에 유인학습에도 관련된다고 보는데 Beringer(1991)와는 달리 Di Chiara 등(1991)은 유인학습에 정적 동기뿐 아니라 부적 동기의 학습도 포함시켜서 생각하여 정적 동기와 부적 동기의 유인학습에 중뇌측핵 DA계가 관련된다고 본다.

보상가설, 수정된 보상가설, Phillips 등(1991)의 유인동기가설, 각성가설 등은 중뇌측핵 DA계가 혐오적 자극을 이용한 학습과제나 스트레스와의 관련성에 대해서는 고려하지 않고 정적 자극과의 관계에만 관련시키고 있다. 아마 중뇌변연 DA계는 정적 동기와 혐오적 동기 둘다에 관련된다는 연구결과등을 생각해 볼 때 Salamone(1991)의 견해처럼, 정적 정서반응과 부적 정서반응의 각성에 관련되는 뇌기제의 주요한 요소일 가능성이 있다. 그렇기 때문에 측핵 DA는 정적 정서상태와 부적 정서상태에 공통된 동기의 측면에 관련될 수 있다. 유기체는 정적 강화자를 얻기 위해서 또는 혐오적 자극을 피하기 위해서 적극적으로 도구적 활동을 한다. 이때 측핵 DA계는 유기체가 환경과 상호작용하고 환경에 적응하는것을 촉진시킬 수 있다.

조절가설은 여러 실험결과를 설명한다. 특히 중뇌변연계의 해부학적, 신경화학적, 전기생리학적 연구결과로 조절가설은 어떤 다른 가설보다 많은 현상을 설명하는 것으로 보인다. 앞에서 인용한 여러 가설들이 서로 모순되는 것은 아니다. 각 가설은 여러 실험결과중 특히 어느 현상에 대해서 설명을 잘 하는 것으로 보인다.

여러 연구자들은 그들의 가설을 지지하는 실험을 하면서 여러 실험에서 약물을 전신계로 투여하였다. 약물의 전신계투여는 여러 효과를 나타내었을 것이다. 약물을 측핵에 국소투여했다 할지라도 측핵으로 들어오는 입력이 조절되어 운동계로 출력되는 것에 영향을 미칠 수 있다. 그런데 측핵은 기능적으로 이질적인 구조로 구성되어 있어 여러 뇌

구조물에서 입력을 받고 여러 다른 뇌구조물로 출력을 보내기 때문에 측핵에 영향을 주면 여러 효과가 나타날 수 있을 것이다.

그렇기 때문에 측핵 DA계의 한 요소가 뇌자극보상이나 정신자극제 보상과 같은 기능에 관련되고 또 다른 요소가 유인학습에 관련된다는 것과 같이 측핵 DA계가 여러 기능을 담당할 수도 있다. 측핵이 동기적 각성기능을 담당할 수도 있다.또는 조절기능을 담당하는데 측핵으로 들어오는 여러 입력이 조절되어 출력으로 나가는데 그렇기 때문에 실험에서 나타난 여러 현상이 야기될 수도 있다.

다양한 연구결과와 여러 가설을 생각할 때 중뇌측핵 DA계가 단일한 기능을 수행한다고 가정할 때에는 초기의 보상가설이나 수정된 보상가설보다 조절가설,동기적 각성가설등이 더 많은 현상을 설명할 것이다. 그러나 측핵이 동질적인 구조가 아닐 수도 있으며 그렇다면 측핵의 하위영역이 서로 다른 기능을 수행할 수 있을 것이다.

측핵은 적어도 두가지 주된 하위영역인 외측에 있는 측핵심부(core)와 복내측에 있는 측핵외피(shell)영역으로 구분될 수 있는 이질적인 구조물로 기술되어 왔다. 최근에 이루어진 해부학적연구는 측핵이 신경연결에서, 세포구조학적인 면에서, 또 신경화학적 속성에서 서로 다르다는 것이다. 예를 들면 측핵심부와 측핵외피의 구성성조직과 원심성 조직에서 상당한 독립성이 있다는 것이다. 외측의 측핵심부는 그 입력을 변연전피질, 문측 기저외측편도체, 배측지각에서 받으며 그 출력을 배외측 담창구, 각내핵으로 보낸다. 측핵외피는 그 입력을 변연외피질, 이상피질, 미측 기저외측편도체, 복측지각에서 받으며 그 출력을 후내측 복측담창구, 렌즈하핵, 무명질, 외측시상하부, 내배측 시상핵으로 보낸다.

이런 입,출력로의 개별적인 성질을 고려할 때 측핵외피로 부터의 출력뉴런과 측핵심부로부터의 출력뉴런의 활성화가 생리적으로, 행동적으로 다른 효과를 나타낼 수 있다고 생각할 수 있다. 그리고 이들 영역간 행동적 분리가 최근에 보고되고 있다

(Maldonado-Irizarry & Kelly, 1993).

이와 비슷한 견해가 Salamone(1992)에 의해서도 제안되고 있다. 그는 축핵과 선조체의 서로 다른 하위영역들이 일반적으로 운동계의 조직화와 비슷하고, 특히 전두엽의 조직화와 비슷한 계층적인 양식으로 조직화되어 있을 수 있다는 것이다. 그리고 각 하위영역에 의해서 수행되는 기능은 각 하위영역으로 들어오는 자극입력의 유형(예를 들면 CS나 US나, 근거리자극이나 원거리자극이나)과 조절되는 운동통제의 특성(예를 들면 큰 행동단위나 작은 행동단위나, 보행활동이나 조작행동이나)에 의존할 것으로 제안하였다.

최근에 많이 이루어진 미세투석 연구법이나 전기생리적 연구법이 중뇌축핵 DA뉴런의 기능을 이해하고자 하는데 많은 도움을 주었다. 현재로는 제안된 여러 가설중 어떤 특정한 한 가설만 선택적으로 지지하지 못하는 연구결과가 많다. 여러 연구결과가 조절가설로도 보상가설로도, 또 동기적 각성가설로도 비슷하게 잘 설명된다. 조절가설에서는 중뇌축핵 DA가 축핵으로의 입력과 출력간 연결부위내에서 조절역할을 하는 것으로 보는데, 즉 자극-반응의 일련의 신경회로에서 볼 때에는 중간위치에서의 역할을 강조하며, 동기적 각성가설은 반응보다 특히 자극입력쪽에 더 강조점을 둔다.

축핵이 여러 뇌구조물과 연결되어 있는 신경회로상의 한 구조물로 볼때 앞으로의 연구에서는 축핵을 포함한 신경회로상에서 축핵뉴런뿐 아니라 그 입·출력 구조물의 신경화학적 변화, 전기생리적 변화를 동시에 측정하므로써 그 기능을 이해하는데 도움이 되리라 생각한다.

## 참고문헌

권혁철(1994). 축핵과 편도체중심핵이 조건공포의 습득과 파지에 미치는 영향. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 6(1), 54-62.  
윤영화, 이배환, 김현택, 김기석(1985). 뇌자기자극에서 전류의 주파수가 행동에 미치는 효과. **행**

**동과학연구**, 7, 17-24.

현성용(1992). 축핵 Dopamine계가 장소선호과제의 수행에 미치는 영향. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 4, 22-38.

Beninger, R. J.(1982). A Comparison of the effects of pimozide and nonreinforcement on discriminated operant responding in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 16, 667-669.

Beninger, R. J.(1983). The role of dopamine in locomotor activity and learning. *Brain Research Review*, 6, 173-196.

Beninger, R. J.(1991). Receptor subtype-specific dopamine agonists and antagonists and conditioned behaviour. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd. New York, 273-300.

Beninger, R. J., Mason, S. T., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C.(1980). Use of conditioned suppression to evaluate the nature of neuroleptic-induced avoidance deficits. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 213, 623-627.

Berridge, K. C., Venier, I. L., & Robinson, T. E.(1989). Taste reactivity analysis of 6-hydroxydopamine-induced aphagia: implications for arousal and anhedonia hypotheses of dopamine function. *Behavioral Neuroscience*, 103, 36-45.

Berridge, K. C. & Valenstein, E. S.(1991). What psychological process mediates feeding evoked by electrical stimulation of the lateral hypothalamus? *Behavioral Neuroscience*, 105, 3-14.

Björklund, A. & Lindvall, O.(1985). Dopamine-containing systems in the CNS. In: Björklund, A. and Hökfelt, T.(eds), *Handbook*

- of *Chemical Neuroanatomy Vol. 2, part 1*. Amsterdam: Elsevier, 55-122.
- Blackburn, J. R. Phillips, A. G., Jakubovic, A., & Fibiger, H. C.(1989). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behavioral Neuroscience*, 103, 15-23.
- Blundell, J. E., Strupp, N. J., & Latham, C. J.(1977). Pharmacological manipulation of hoarding: Further analysis of amphetamine isomers and pimozide. *Physiological Psychology*, 5, 462-468.
- Bozarth, M. A.(1991). The mesolimbic dopamine system as a model reward system. In: Willner, P. & Scheel Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd. New York, 301-330.
- Cador, M. Robbins, T. W., Everitt, B. J., Simon, H., Le Moral, M., & Stinus, L.(1991). Limbic-striatal interactions in reward-related processes: modulation by the dopaminergic system. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J. (eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd. New York, 225-250.
- Carboni, E., Imperato, A., Perezani, L., & Di Chiara, G.(1989). Amphetamine, cocaine, Phencyclidine and nomifensine increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience*, 28, 653-661.
- Carelli, R. M. & Deadwyler, S. A.(1994). A comparison of nucleus accumbens neuronal firing patterns during cocaine self-administration and water reinforcement in rats. *Journal of Neuroscience*. 14(2), 7735-7746.
- Carlsson, A.(1959). The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews*, 11, 490-493.
- Damsma, G., Pfaus, J. G., Wenkstern, D., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C.(1992). Sexual behavior increases dopamine transmission in the nucleus accumbens and striatum of male rats: Comparison with novelty and locomotion. *Behavioral Neuroscience*, 106(1), 181-191.
- Di Chiara, G., Acquas, E., & Carboni, E.(1991). Role of mesolimbic dopamine in the motivational effects of drugs: brain dialysis and place preference studies. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd. New York, 367-386.
- Di Chiara, G. & Imperato, A.(1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 85, 5274-5278.
- Di Ciano, P., Phillips, A. G., & Blaha, C. D.(1993). Dopamine levels in the nucleus accumbens are increased by unconditional and conditional effects of I.V. self-administration of d-amphetamine. *Society for Neuroscience Abstracts*, 19, 825.
- Di Scala, G. & Sander, G.(1989). Conditioned place aversion produced by FG 7142 is attenuated by haloperidol. *Psychopharmacology*, 99, 176-180.
- Ehringer, H. & Hornykiewicz, O.(1960). Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytytamin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankung des



- Extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift*, 38, 1236-1239.
- Fibiger, H. C., Carter, D. A., & Phillips, A. G.(1976). Decreased intracranial self-stimulation after neuroleptics or 6-hydroxy-dopamine: Evidence for mediation by motor deficits rather than by reduced reward. *Psychopharmacology*, 47, 21-27.
- Fontana, D. J., Post, R. M., & Pert, A.(1993). Conditioned increases in mesolimbic dopamine overflow by stimuli associated with cocaine. *Brain Research*, 629(1), 31-39.
- Gramling, S. E. & Fowler, S. C.(1985). Effects of neuroleptics on rate and duration of operant versus reflexive licking in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 22, 541-545.
- Gratton, A. & Wise, R. A.(1994). Drug and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *Journal of Neuroscience*, 14(7), 4130-4146.
- Gray, T. & Wise, R.(1980). Effects of pimozide on lever-pressing behaviour maintained on an intermittent reinforcement schedule. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 12, 931-935.
- Groenewegen, H. J., Berendse, H. W., Meredith, G. E., Haber, S. N., Voom, P., Wolters, J. G., & Lohman, A. H. M.(1991). Functional anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd., New York, 19-60.
- Gysling, K. & Wang, R. Y.(1983). Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. *Brain Research*, 277, 119-127.
- Heimer, L. & Wilson, R. D.(1975). The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. In: Santini, M.(ed.), *Golgi Centennial Symposium*. New York: Raven Press, 177-193.
- Hernandez, L. & Hoebel, B. G.(1988). Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life science*, 42, 1705-1712.
- Hoebel, B. G., Monaco, A. P., Hernandez, L., Aulisi, E. F., Stanley, B. G., & Lenard, L.(1983). Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology*, 81, 158-163.
- Holmes, L. J., Bozarth, M. A., & Wise, R. A.(1983). Circling from intracranial morphine applied to the ventral tegmental area in rats. *Brain Research Bulletin*, 11, 295-298.
- Horvitz, J. C. & Ettenberg, A.(1991). Conditioned incentive properties of a food-paired conditioned stimulus remain intact during dopamine receptor blockade. *Behavioral Neuroscience*, 105(4), 536-541.
- Hubert, G. W., Phillips, A. G., Fibiger, H. C., & Blaha, C. D.(1993). Increased dopamine efflux in the nucleus accumbens during manual and self-administration of heroin as measured by in vivo chronoamperometry. *Society for Neuroscience Abstracts*, 19, 1023.
- Imperato, A. & Di Chiara, G.(1986). Preferential stimulation of dopamine-release in the accumbens of freely moving rats by ethanol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 239, 219-228.

- Jassen, P. A., Nienemegeers, C. J. F., & Schellekens, K. H. L. (1965). Is it possible to predict the Clinical effects of neuroleptic drugs(major tranquilizers) from animal data? *Arzneimittel-Forschung*, 15, 104-117.
- Joyce, E. M. & Iverson, S. D.(1979). The effect of morphine applied locally to mesencephalic dopamine cell bodies on spontaneous motor activity in the rat. *Neuroscience Letters*, 14, 207-212.
- Kelley, A. E., Seviour, P. W., & Iversen, S. D.(1975). Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research*, 94, 507-522.
- Kelley, A. E. & Stinus, L.(1985). Disappearance of hoarding behavior after 6-hydroxy-dopamine lesions of the mesolimbic dopamine neurons and its reinstatement with L-dopa. *Behavioral Neuroscience*, 99, 531- 545.
- Kirpatrick, M. A., & Fowler, S. C.(1989). Force-proportional reinforcement: Pimozide does not reduce rats' emission of higher forces for sweeter rewards. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32, 499-504.
- Koob, G. F., Riley, S. J., Smith, S. C., & Robbins, T. W.(1978). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 92, 917-927.
- Leone, P. & Di Chiara, G.(1987). Blockade of D-1 receptors by SCH 23390 antagonizes morphine and amphetamine-induced place preference conditioning. *European Journal of Pharmacology*, 135, 251-254.
- Louilot, A., Besson, C., & Le Moral, M.(1992). The response of mesolimbic dopaminergic neurons is opposite depending on the affective value of a stimulus. *Society for Neuroscience Abstracts*, 18, 3.
- Lyness, W. H., Friedle, N. M., & Moore, K. E.(1979). Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: Effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 11, 553-556.
- Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1991). Responses of monkey midbrain dopamine neurons during delayed alternation performance. *Brain Research*, 567, 337-341.
- Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67, 145-163.
- Maldonado-Irizarry, C. S., & Kelley, A. E.(1993). Evidence for behavioral dissociation between "core" and "shell" subregion of the nucleus accumbens following microinjections of DNQX. *Society for Neuroscience Abstracts*, 19, 812.
- Mark, G. P., Blander, D. S., & Hoebel, B. G.(1991). A conditioned stimulus decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens after the development of a learned taste aversion. *Brain Research*, 551, 308-310.
- Mark, G. P., Smith, S. E., Rada, P. V., & Hoebel, B. G.(1994). An appetitively conditioned taste elicits a preferential increase in mesolimbic dopamine release. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48(3), 651-660.
- Matthews, R. T. & German, D. C.(1984). Electrophysiological evidence for excitation of

- rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience*, 11, 617-625.
- McCullough, L. D., Cousins, M. S., & Salamone, J. D.(1993). The role of nucleus accumbens dopamine in responding on a continuous reinforcement operant schedule: A neurochemical and behavioral study. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 46, 581-586.
- Meredith, G. E., Ypma, P., & Zahn, D. S.(1995). Effects of dopamine depletion on the morphology of medium spiny neurons in the shell and core of the rat nucleus accumbens. *Journal of Neuroscience*, 15(5), 3808-3820.
- Mermelstein, P. G. & Becker, J. B.(1995). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens and striatum of the female rat during paced copulatory behavior. *Behavioral Neuroscience*, 109(2), 354-365.
- Mogenson, G. J., Jones, D. L., & Yim, C. Y.(1982). From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology*, 14, 69-97.
- Mogenson, G. J. & Nielsen, M.(1984). Neuropharmacological evidence to suggest that the nucleus accumbens and subpallidal region contribute to exploratory locomotion. *Behavioral and Neural Biology*, 42, 52-60.
- Mogenson, G. J. & Yim, C. C.(1991). Neuromodulatory functions of the mesolimbic dopamine system: Electrophysiological and behavioral studies. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds). *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd., New York, 105-130.
- Niemegeers, C. J. E., Verbruggen, F. J., & Janssen, P. A. J.(1969). The influence of various neuroleptic drugs on shock avoidance responding in rats. *Psychopharmacology*, 16, 161-174.
- Olds, J. & Milner, P.(1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Pfaus, J. G. Damsma, G., Nomikos, G. G., Wenkstern, D. G., Blaha, C. D., Phillips, A. G., & Fibiger, H. C.(1990). Sexual behavior enhances central dopamine transmission in the male rat. *Brain Research*, 530, 345-348.
- Phillips, A. G., Atkinson, L. J., Blackburn, J. R., & Blaha, C. D.(1993). Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat elicited by a conditional stimulus for food: An electrochemical study. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(5-6), 387-393.
- Phillips, A. G., Pfaus, J. G., & Blaha, C. D.(1991). Dopamine and motivated behavior: Insights provided by in vivo analyses. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds). *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd. New York, 199-224.
- Phillips, A. G., Blaha, C. D., & Fibiger, H. C.(1989). Neurochemical correlates of brain-stimulation reward measured by ex vivo and in vivo analyses. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 13, 99-104.
- Phillips, G. D., Robbins, T. W., Everitt, B. J.(1994). Bilateral intra accumbens self-administration of d-amphetamine: Antagonism with intra accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology*, 114, 477-485.

- Phillips, G. D., Robbins, T. W., & Everitt, B. J.(1994). Mesoaccumbens dopamine-opiate interactions in the control over behaviour by a conditioned reinforcer. *Psychopharmacology*, 114, 345-359.
- Pijnenburg, A. J. J., Woodruff, G. N., & Van Rossum, J. M.(1973). Ergometrine-induced locomotor activity following intracerebral injection into the nucleus accumbens. *Brain Research*, 59, 289-302.
- Posluns, D.(1962). An analysis of chlorpromazine-induced suppression of the avoidance response. *Psychopharmacology*, 3, 361-373.
- Radhakishun, F. S., Van Ree, J. M., & Westerink, B. H. C.(1988). Scheduled eating increases dopamine release in the nucleus accumbens of food-deprived rats as assessed with on-line brain microdialysis. *Neuroscience Letters*, 85, 351-356.
- Roberts, D. C. S.(1989). Breaking points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous apomorphine increase daily following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32, 43-47.
- Roberts, D. C. S. & Koob, G. F.(1982). Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 17, 901-904.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C.(1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Review*, 18, 247-291.
- Rolls, E. T., Rolls, B. J., Kelly, P. H., Shaw, S. G., Wood, R. J., & Dale, R.(1974). The relative attenuation of self-stimulation, eating and drinking produced by dopamine-receptor blockade. *Psychopharmacology*, 38, 219-230.
- Salamone, J. D.(1986). Different effects of haloperidol and extinction on instrumental behaviours. *Psychopharmacology*, 88, 18-23.
- Salamone, J. D.(1991). Behavioral pharmacology of dopamine systems: A new synthesis. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 599-614.
- Salamone, J. D.(1992). Complex motor and sensorimotor functions of accumbens and striatal dopamine: Involvement in instrumental behavior processes. *Psychopharmacology*, 107, 160-174.
- Scheel-Krüger, J. & Willner, P.(1991). The mesolimbic system: Principles of operation. In: Willner, P. & Scheel Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 559-598.
- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T.(1993). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13(3), 900-913.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., & Ljungberg, T.(1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience*, 12(2), 4595-4610.
- Schultz, W. & Romo, R.(1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: Contingencies of response to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 63(3), 607-624.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A.

- G.(1983). Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, 79, 278-283.
- Stinus, L. & Thierry, A. M.(1973). Self-stimulation and catecholamines. II. Blockade of self-stimulation by treatment with alpha-methylparatyrosine and the reinstatement by catecholamine precursor administration. *Brain Research*, 64, 189-198.
- Taylor, J. R & Robbins, T. W.(1984). Enhanced behavioural control by conditioned reinforcers following microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 84, 405-412.
- Taylor, J. R., & Robbins, T. W.(1986). 6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus, attenuate enhanced responding with reward-related stimuli produced by intra-accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology*, 90, 390-397.
- Thierry, A., Tassin, J-P, Blanc, G., & Glowinski, J.(1976). Selective activation of the mesocortical dopamine system by stress. *Nature*, 263, 242-244
- Ungerstedt, U.(1971). Adipsia and aphagia after 6-hydroxytryptamine induced degeneration of the nigrostriatal dopamine system. *Acta Physiol Scand[Suppl]*, 357, 95-122.
- Wauquier, A. & Niemegeers, C. J. E.(1972). Intracranial self-stimulation in rat as a function of various stimulus parameters. II. Influence of haloperidol, pimozide, and pipamperone on medial forebrain bundle stimulation with monopolar electrodes. *Psychopharmacologia*, 27, 191-202.
- White, F. J.(1991). Neurotransmission in the mesoaccumbens dopamine system. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 61-103.
- Willner, P., Ahlenius, S., Muscat, R., & Scheel-Krüger, J.(1991). The mesolimbic dopamine system. In: Willner, P. & Scheel-Krüger, J.(eds), *The Mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. John Wiley & Sons Ltd, New York, 3-15.
- Wilson, C., Nomikos, G. G., Collu, V., & Fibiger, H.(1995). Dopaminergic correlates of motivated behavior: Importance of drive. *Journal of Neuroscience*, 15(7), 5169-5178.
- Wise, R. A.(1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-87.
- Wise, R. A., Spindler, J., de Witt, H., & Gerber, G. J.(1978a). Neuroleptic induced 'anhedonia' in rats: pimozide blocks the reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.
- Wise, R. A., Spindler, J., & Legault, L.(1978b). Major attenuation of food reward with performance-sparing doses of pimozide in the rat. *Canadian Journal of Psychology*, 32, 77-85.
- Yang, C. R. & Mogenson, G. J.(1987). Hippocampal signal transmission to the pedunculo-pontine nucleus and its regulation by dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens: An electrophysiological and behavioural study. *Neuroscience*, 23, 1041-1055.
- Yim, C. Y. & Mogenson, G. J.(1982). Response of nucleus accumbens neurons to amygdala stimulation and its modification by dopamine. *Brain Research*, 239, 401-415.

- Young, A. M. J., Joseph, M. H., & Gray, J. A.(1992). Increased dopamine release in vivo in nucleus accumbens and caudate nucleus of the rat during drinking: A microdialysis study. *Neuroscience*, 48, 871-876.
- Young, A. M. J., Joseph, M. H., & Gray, J. A.(1993). Latent inhibition of conditioned dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience*, 54(1), 5-9.
- Zahn, D. S.(1989). The ventral striatopallidal parts of the basal ganglia in the rat. 2. Compartmentation of ventral pallidal efferents. *Neuroscience*, 30, 33-50.

# Behavioral function of mesoaccubens dopamine system : A review

**Young-Hwa Yun**

Dept. of Psychology, Korea University

Nucleus accumbens receives afferents from the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex and projects to the several motor structures such as the globus pallidus and the substantia nigra. The dopaminergic(DA) system of the ventral tegmental area innervates the hippocampus, the amygdala and the prefrontal cortex as well as the nucleus accumbens. So the limbicotal afferents and the DA terminals arising in the vental tegmental area are overlapped in the nucleus accumbens. Several hypotheses of the behavioral function of the mesoaccubens DA system were proposed. Wise(1982) and Bozarth(1991) proposed that the DA system is activated by rewards. By their reward hypotheses, mesoaccubens DA system is involved in the rewarding effects of electrical brain stimulation, psychomotor stimulants and opiates as well as the natural rewards such as feeding, drinking, and sexual behavior. Reward hypothesis has undergone revision. The revised reward hypotheses propose that mesoaccubens DA system is activated by conditioned incentive stimuli as well as the primary reinforcers after conditioned stimuli are associated with primary stimuli. Phillips et al.(1991) argued that the system is not activated by rewards, but rather by the stimuli that precede and predict the delivery of rewards. And they proposed the system is involved in the incentive learning. Hypotheses of neuromodulatory functions were proposed by Mogenson & Yim(1991), Cador et al.(1991), Salamone(1991, 1992), Scheel-Krüger & Willner(1991). They believe that the DA system plays a crucial role in the regulation of the transfer of information from its inputs to the output structures of the striatum. Schultz et al.(1993) found that midbrain DA neurons can be activated both by primary food and fluid rewards and by conditioned incentive stimuli predicting reward, so they proposed midbrain DA neurons are involved in basic attentional and motivational processes. Similarly Robinson & Berridge(1993) argued that midbrain DA projections mediate a process termed "incentive salience attribution". Many experimental results supporting several hypotheses will be considered and summarized. And the function of the mesoaccubens DA system will be synthesized.