

내측 전전두피질의 변연하영역손상이나 변연전영역손상이 조건공포의 습득과 소거에 미치는 영향

윤영화*[†], 민선식*[†], 이민수*, 김현택*

한국신경심리연구소[†] 고려대학교 생리학교실* 고려대학교 심리학과*

내측 전전두피질의 복측부위(변연하영역)에 가한 손상이나 배측부위(변연전영역)에 가한 손상이 조건공포반응의 습득과 소거에 미치는 영향을 동결반응을 측정하여 조사하였다. 습득기간과 소거기간 동안 동결반응을 측정하였으며, 조건자극(CS)이 제시되기 전 20초 동안과 CS가 제시되는 20초 동안 동결반응을 측정하여 훈련상자인 맥락자극에 대한 조건공포반응과 CS에 대한 조건공포반응을 따로 조사하였다. 변연하영역 손상집단이나 변연전영역 손상집단, 그리고 통제기술집단 모두 조건화 습득기간 중 맥락자극에 대해서 동결반응을 보인 시간에서는 차이가 나타나지 않았다. 그러나 조건화 2일째에 변연하영역 손상집단과 변연전영역 손상집단이 CS에 대한 공포반응을 통제기술집단보다 유의미하게 많이 나타내었다. 2, 3, 4 훈련회기에서 맥락자극이 제시되는 기간과 CS가 제시되는 기간의 각 20초 검사기간 중 18~20초 동안 최대 동결반응치를 보인 회수를 합한 값을 종속변인으로 하여 세 집단을 비교한 결과, 세 집단간에 유의미한 차이가 없었다. 변연하영역 손상집단은 CS에 대한 습득을 촉진시키고 CS에 대한 소거를 지체시켰다. 변연전영역 손상집단은 CS에 대한 습득을 촉진시키고 맥락자극과 CS 모두에 대한 소거를 지체시켰다. 그렇기 때문에 정상적인 상태에서는 변연하영역과 변연전영역은 조건공포에 억제작용을 한다고 생각된다.

인간과 영장류에서 전전두피질의 배외측부위가 손상되면 복잡한 형태의 결함이 야기된다. 쥐에게는 내측 전전두피질이 영장류의 배외측 전전두피질에 상응하는 부위이다. 이 부위가 손상되면 여러 가지 측면에서 결함이 관찰되었다.

여러 연구에서 내측 전전두피질의 손상은 공포 수준을 변화시켰다(Jinks & McGreggo, 1997; Sokolowski, McCullough, & Salamone, 1994). 내측 전전두피질은 정서, 특히 혐오스러운 정서와 관련된다는 증거가 많다. 내측 전전두피질은 혐오적인 자극에 대한 심혈관반응에 관련되기도 하고 (Powell, Maxwell, & Penney, 1996; Powell, Watson, & Maxwell, 1994) 도파민(dopamine) 반응성에(Thierry, Jay, Pirot, Mantz, Godbout, & Glowinski, 1994), 그리고 ACTH/cortico-

sterone 반응성에(Diorio, Viau & Meaney, 1993) 관련된다. 더우기 내측 전전두피질은 편도체핵에 투사하며 또 해부학적으로 편도체와 관련된 뇌간에 있는 여러 핵에 투사한다. 뇌간의 이 영역들은 조건공포의 습득과 표현에 관련된 뇌 부위들이다.

내측 전전두피질이 공포조건화에서 어떤 역할을 하는 지를 밝히려는 여러 연구에서 나타난 행동 결과들은 서로 일치하지 않았다. 손상 후 조건공포반응이 증가한다는 연구가 있는가 하면 (Fryszak & Neafsey, 1994; Morgan & LeDoux, 1995), 감소한다는 연구(Fryszak & Neafsey, 1991), 또 아무런 변화도 없었다는 연구도 있다(Divac, Mogenson, Blanchard, & Blanchard, 1984). 연구결과가 일치하지 않은 이

유로는 실험에 사용된 종 차이, 손상된 영역 및 손상정도에서의 차이, 과제 차이 등을 생각할 수 있다.

전전두피질은 해부학적으로나 기능적으로 구별되는 여러 하위영역들로 이루어져 있다. 그 중 하나가 정중선 영역인 내측 전전두피질이다. 이는 입력과 출력을 기초로 해서 복측에서 배측으로 변연하영역(infralimbic area: IL), 변연전영역(prelimbic area: PL), 전대상피질(anterior cingulate cortex: AC)로 나눌 수 있다.

Morgan, Romanski와 LeDoux(1993)는 내측 전전두피질의 복측부위의 손상(주로 변연하영역이 손상되었음)은 고전적 공포조건화의 습득에는 영향을 미치지 않았으나 소거에는 결함을 나타내었다고 보고하였다. 그들 연구에서는 복측부위의 손상이 소거기간동안 맥락에 대한 소거반응에는 영향을 미치지 않고 CS에 대한 소거만을 지체시켰다. Morgan과 LeDoux(1995)의 연구에서는 내측 전전두피질의 배측부위의 손상(주로 변연전영역이 손상되었음)이 공포조건화의 습득과 소거 모두에 영향을 미쳤다. 배측부위가 손상된 동물은 습득기간 동안 통제동물보다 CS와 맥락자극 둘 다에 대해서 공포반응을 더 많이 나타내었으며, 소거기간 동안에도 통제동물보다 CS와 맥락에 대하여 더 오랫동안 공포반응을 나타내었다. 20초 측정기간 동안 동결반응을 18~20초동안 보인 최대 공포반응치(ceiling)를 나타낸 회수를 분석했을 때에도 습득기간동안 배측부위 손상동물은 통제동물보다 더 많은 회수를 나타내었다. 복측부위가 손상된 동물은 최대 공포반응치에서 통제동물과 다르지 않았다. 그래서 그들은 내측 전전두피질의 배측부위의 손상이 일반적으로 조건공포반응을 증가시켰다고 보고하였다.

Gewirtz, Falls와 Davis(1997)는 공포조건화를 습득시키기 전, 또는 후에 내측 전전두피질의 복측부위를 손상시켰다. 거의 모든 손상동물에게서 변연하영역이 손상되었으며 크게 손상된 사례에서는 변연전영역도 거의 다 손상되었다. 그들은 조건공포를 측정하기 위하여 공포로 증강된 놀람반응과 활동량을 사용하였다. 그리고 쥐장의 위치가

변하는 정도를 측정하여 활동량의 측정치로 삼았다. 연구결과, 그들은 내측 전전두피질의 복측부위가 공포의 소거나 억제에서 필수적이지 않다고 보고하였다. Morgan과 LeDoux(1996)가 공포조건화를 습득시킨 후 내측 전전두피질의 복측 부위를 손상시켰을 때에는 이 손상이 동결반응의 소거에 결함을 야기하지 않았다.

내측 전전두피질중 변연하영역을 손상시키고 난 후 공포조건화를 습득, 소거시킨 경우, Morgan 등(1993)의 연구결과와 Gewirtz 등(1997)의 연구결과가 일치하지 않는다. Morgan 등(1993)은 변연하영역의 손상이 조건공포의 습득에는 영향을 미치지 않고 소거를 지체시켰다고 보고하였다. Gewirtz 등(1997)은 손상이 조건공포의 소거에 아무런 영향을 미치지 않았다는 결과를 보고하였다. 그래서 본 연구자들은 내측 전전두피질의 복측부위인 변연하영역과 배측부위인 변연전영역을 따로 손상하여 이들 부위들이 조건공포의 습득과 소거에 미치는 영향을 다시 알아보기로 하였다. 본 연구에서는 Morgan 등(1993)이 사용한 것과 동일한 패러다임을 사용하였다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 피험동물로 사용하였다. 250~280그램이 되는 흰쥐를 구입하여 집단취장(42×26×18cm)에 5~6마리씩 넣어 일주일동안 적응시켰다. 그 후 피험동물을 개별취장(26×20×13cm)에 한 마리씩 넣었다. 그 때부터 일주일동안 하루에 5~10분동안 핸들링하였다. 피험동물을 무선적으로 통제시술집단, 변연하영역 손상집단과 변연전영역 손상집단으로 나누었다. 시술 시 피험동물의 몸무게는 280~300그램이었다. 시술후 1~2주간 회복시켰다. 그 동안 모든 피험동물에게 물과 먹이를 충분히 공급하였다. 사육실의 온도는 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 가 되게 하였다. 습도는 40~60%로 유지하였으며 조명은 12시간 밝고 12시간 어두운 주기로 통제하였다.

시술

피험동물에게 마취시키기 한 시간 전에 진정제인 아세프로마진(acepromazine, 5mg/kg)을 주사하였다. 그 후 마취시킬 때, 케타민(ketamine, 50mg/kg)과 아세프로마진(1mg/kg)을 혼합해서 주사하였다. 마취 후 피험동물을 시술대 위에 올려 놓고 두개골을 수평으로 맞추었다. 그 후 손상부위 위에 있는 두개골에 치과용 드릴로 구멍을 내었다. 손상부위의 좌표는 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌 도감을 참고하였고 그 좌표는 bregma를 기준으로 다음과 같다: PL인 경우, AP=3.7mm, ML=0.6mm, DV=4mm와 AP=2.7mm, ML=0.6mm, DV=4mm; IL의 경우, AP=3.0mm, ML=0.6mm, DV=5.2mm이다. 손상용 전극으로는 스테인레스 스틸 곤충핀을 예폭시로 절연한 후 첨단 0.5mm를 벗겨서 사용하였다. 전극을 표적부위로 내린 후 직류 전류 1mA를 10초간 흘려서 손상을 시켰다. 손상을 양측으로 하였다. 손상 후 전극을 제거한 후 절개한 피부를 봉합하였다. 그 후 개별취장에 넣어서 사육실에서 회복시켰다. 통제시술집단의 피험동물에게는 뇌에 전극만 내리지 않았을 뿐 나머지는 손상동물과 동일하게 다루었다. 시술 1~2주 후에 훈련을 시작하였다.

기구 및 행동검사

모든 피험동물을 고전적 공포조건화 패러다임으로 훈련시켰다. 간편 스키너상자(26×21×30cm)를 사용하여 피험동물을 훈련시켰다. 훈련을 시킬 때 조건자극(CS)으로 1000Hz소리를 80dB크기로 20초간 제시하였다. 무조건자극(US)으로는 스키너상자 바닥에 있는 쇠막대를 통해서 주는 전기쇼크(0.5mA 교류)를 0.5초간 제시하였다. 그리고 두 자극을 동시에 종결하였다. 훈련기간동안 피험동물의 행동을 훈련상자 앞에 설치한 비디오 카메라로 녹화하였다. 피험동물의 행동을 VTR모니터를 통해서 관찰하였다.

조건화훈련이 시작되기 하루 전 날 피험동물을 훈련상자에 20분간 두었다. 이 때에는 조건자극과

무조건자극을 제시하지 않았을 뿐 조건화훈련을 시킬 때와 동일하게 컴퓨터와 모든 실험장치를 켜다. 이 기간동안 피험동물의 일반활동과 배변수를 관찰하였다. 피험동물을 하루에 한 회기 훈련시켰으며 한 회기는 두 번의 시행으로 되어 있었다. 훈련 1일째와 훈련 2일째는 조건화기간이다. 이 기간동안에는 하루 두 번 조건자극과 무조건자극을 짝지어 제시하였다. 피험동물을 훈련상자에 넣은 뒤 90~210초가 흐르면 CS가 시작되기 20초 전이라는 것이 컴퓨터 모니터에 표시된다. 이 때부터 20초 동안 맥락자극에 대한 조건공포반응을 검사한다. 맥락자극에 대한 조건공포반응 검사기간인 20초가 흐른 뒤, CS가 20초간 제시되고 0.5초간 제시되는 US와 함께 종결되었다. 이 기간은 CS에 대한 조건공포반응의 습득기간이 되기도 하고 검사기간이 되기도 한다. 그러면서 1시행이 끝난다. 곧 이어 2시행이 이어지고 이는 1시행과 동일하다. 두 번째 CS와 US가 짝지어 제시되고 난 30초 후에 피험동물을 훈련상자에서 꺼냈다.

훈련 3일째부터는 소거기간으로 US가 제시되지 않는 점만 제외하면 조건화기간과 동일하다. 즉 하루에 CS만 두 번 제시하였는데 이러한 검사회기를 피험동물이 소거준거에 도달할 때까지 계속하였다.

조건 공포반응으로는 동결반응을 사용하였다. 동결반응이란 육안으로 보아 호흡과 관련된 근육이외의 근육의 움직임이 탐지되지 않을 때의 반응으로 정의하였다. 동결반응이 일어날 때마다 컴퓨터와 연결된 버튼을 눌러 CS가 제시되기 전 20초 기간동안 일어난 동결반응과 CS가 제시되는 20초 동안 일어난 동결반응의 총 양을 각각 측정하였다. 각각은 조건화훈련이 일어나는 맥락에 대한 조건공포와 CS에 대한 조건공포의 측정치가 된다. 하루 두 번 실시한 시행 중에서 첫 번째 시행의 자료만 자료처리에 사용하였다. 이는 1시행 때 받은 전기쇼크로 인하여 2시행 때 나타나는 피험동물의 행동이 영향을 받을 수 있기 때문이다. CS 제시 전 20초 기간(맥락자극에 대한 검사기간)이나 CS가 제시되는 20초 기간(CS에 대한 검사기간) 동안에 동결반응을 5초 이하로 나타낸 날이 이를

연이어 나타나는 것을 소거준거로 삼았으며, 피험 동물이 소거준거에 도달할 때까지 훈련시켰다.

자극통제와 반응기록은 PCL-711카드의 디지털 입/출력 포트를 이용하여 IBM호환 PC(pentium)로 하였다. 프로그램은 C언어로 작성, 컴파일하였다.

조직검사

행동검사를 끝낸 후 피험동물에게 케타민(70mg/kg)과 아세프로마진(7mg/kg)을 혼합해서 주사하였다. 그 후 생리식염수와 10% 포르말린을 사용하여 환류하였다. 뇌를 두개골에서 꺼내어 포르말린에 담가 놓았다가 뇌를 절편내기 하루 전날 10% 자당용액에 담가 두었다. 냉동절편기를 사용하여 뇌를 25 μ m 두께로 절편 내어 손상부위를 확인하였다.

결과

조직검사

그림1에 변연하영역 손상집단(A)과 변연전영역 손상집단(B)의 피험동물의 손상부위가 제시되어 있다. 변연하영역 손상집단의 경우, 변연하영역 이외에도 변연전영역의 복측이 일부 손상되었으며 내측 안와 전두피질의 미측부위도 일부 손상되었다. 변연전영역 손상집단의 경우, 주로 후측으로 손상되었다. 이 경우 변연전영역뿐 아니라 전대상 피질의 복측부위가 일부 손상되었다. 2마리에게는 뇌량 일부가 손상되었다.

습득

조건공포의 습득량을 측정하기 위하여 통제시술 집단(n=13), 변연하영역 손상집단(n=9)과 변연전영역 손상집단(n=13)의 피험동물들이 훈련 1일째에서 훈련 4일째까지 맥락과 CS에 대해서 나타난 동결반응의 양을 사용하였다. 각 조건화훈련 회기 동안 실시한 조건화훈련이 미치는 효과는 그 다음날 첫 번째 시행동안 나타난 동결반응으로 정의하였다. 손상집단(3)×자극유형(2: 맥락자극과 조건자극)×습득일(4)에 대해 변량분석을 하였다.

이때 자극유형과 습득일은 반복 측정된 것으로 통계처리하였다. 습득일에 유의미한 주효과가 있었으며($F(3,34)=399.551, p<.000$), 이는 훈련회기가 진행되면서 조건공포가 습득되었음을 의미한다. 맥락이나 CS에 대한 동결반응의 양이 조건화 훈련 1일과 조건화훈련 2일 사이에서 급격하게 증가하였다(그림2).

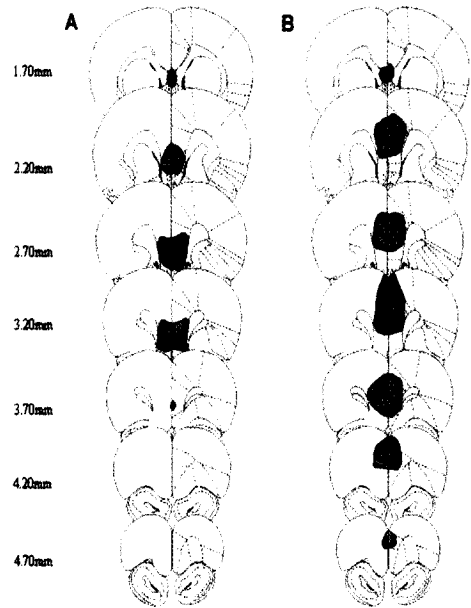


그림1 변연하영역 손상집단(A)과 변연전영역 손상집단(B)의 손상부위를 도식적으로 나타내었다. 각 절편에서 손상이 최소로 된 것은 사선으로, 최대로 된 것은 검게 표시하였다. 관상절편은 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌도감에 있는 것을 기초로 하였다. 좌표는 bregma를 기초로 한 것이다.

그림2에는 훈련 4일 동안 세 집단의 피험동물이 CS가 제시되기 전 20초 기간(맥락에 대한 검사기)동안에 나타난 조건공포반응과, CS에 대해 나타난 조건공포반응이 제시되어 있다. 자극의 유형에 따라 집단과 습득일에 따른 동결반응의 양을 변량분석한 결과, 맥락에 대해서는 유의미한 결과가 나타나지 않았으나, CS에 대해서는 상호작용이 나타났다($F(3, 62)=2.869, p<.016$). 이를 사후검증한 결과, 조건화 2일째에 유의미한 차이가 나타나서, 변연하영역 손상집단($p<.006$)과 변연전영역

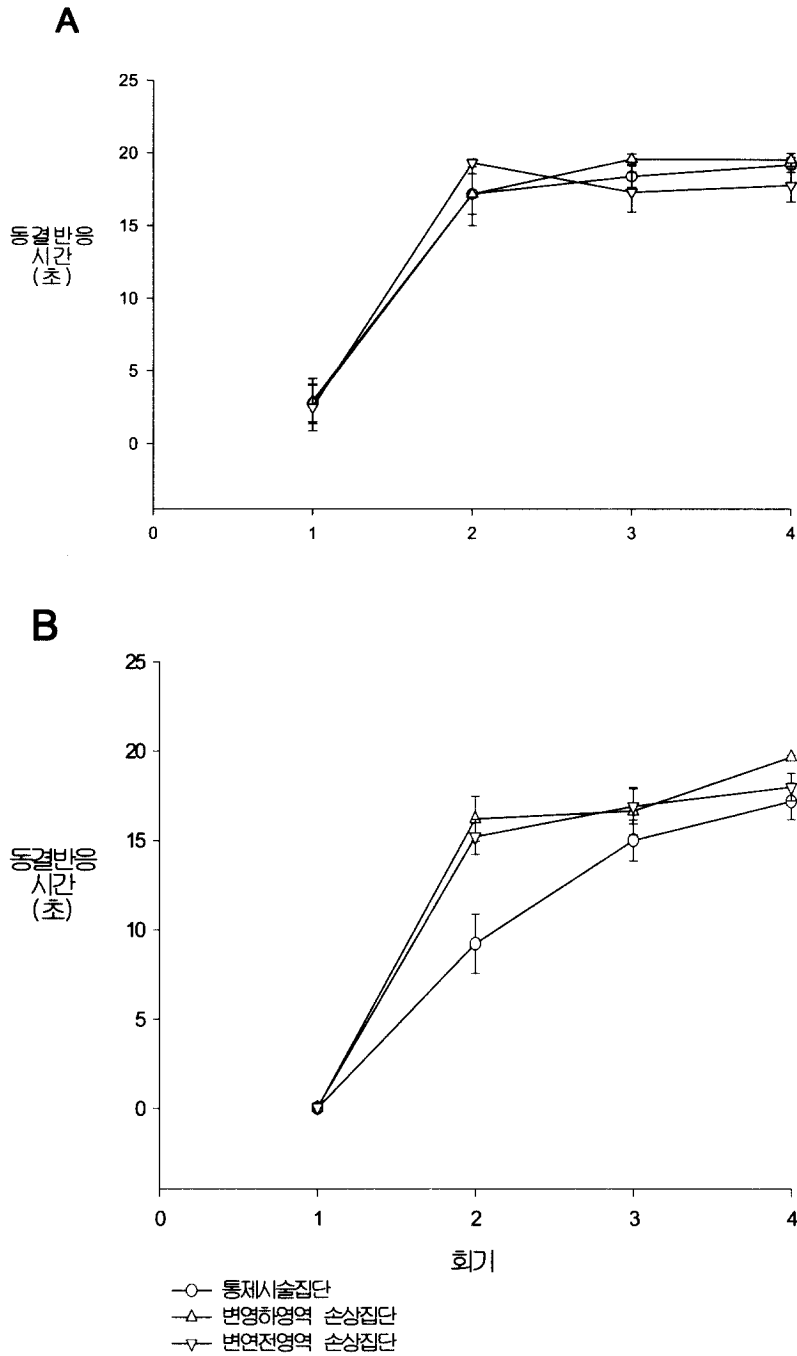


그림2 조건공포의 습득. 각 피험동물집단이 맥락(A)에 대해, CS(B)에 대해 동결반응을 보인 평균시간(초)이 각 집단별로 제시되어 있다. 훈련의 1시행 때 CS가 제시되기 20초 전에(맥락에 대한 조건공포의 검사기), 또 CS가 제시되는 20초 동안에(CS에 대한 조건공포의 검사기) 피험동물이 나타낸 동결반응을 측정 한 값이다. 2회기와 3회기 때의 값은 각각 조건화 1일째와 2일째의 조건화 효과를 반영한다.

손상집단($p<.010$)이 통제집단보다 동결반응을 더 많이 나타내었다. 변연하영역 손상집단과 변연전영역 손상집단의 동결반응에는 유의미한 차이가 없었다. 즉 두 손상집단이 통제집단보다 조건공포를 빠르게 습득했다.

CS가 제시되기 전 20초 측정기간과 CS가 제시되는 20초 측정기간 동안 실험자의 실수등으로 측정을 조금 늦게 시작할 수 있다. 이러한 실수를 감안하여 20초 측정기간중 18-20초 동안 동결반응이 측정된 것을 최대동결반응으로 보고 최대동결반응이 나타나는 회수를 측정하였다. 2, 3, 4 훈련회기동안 CS가 제시되기 전 20초 기간에 나타낸 최대동결반응(ceiling)을 나타낸 회수와 CS가 제시되는 기간동안 나타낸 최대동결반응 회수를 합

한 값을 종속변인으로 하여 세 집단을 비교하였다. 그 결과, 통제시술집단, 변연하영역 손상집단 그리고 변연전영역 손상집단의 각 평균(표준편차)은 3.462(1.613), 4.778(.972), 3.769(1.878)로 세 집단간에 유의미한 차이가 없었다. 각 집단의 피험동물이 나타낸 최대동결반응 회수의 평균치는 그림3에 제시되어 있다. 그림2에서도 볼 수 있듯이 세 집단 모두 조건화훈련 1, 2일 후에 동결반응이 거의 최대치로 나타났다.

소거

세 집단이 두 자극유형(맥락자극과 CS자극) 각각에 대해서 소거준거에 도달하는데 걸린 회기 수가 그림4에 제시되어 있다. 소거에 도달하는 데

최대동결반응
회수

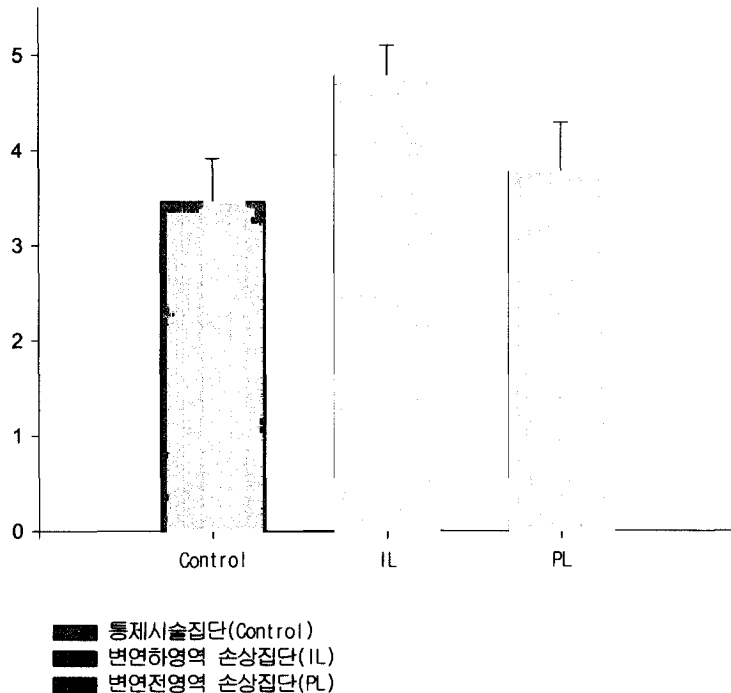


그림3 세 집단의 피험동물이 나타낸 평균 최대동결반응 회수. 2, 3, 4 훈련회기동안 각 회기의 1시행에서 CS가 제시되기 전 20초 기간과 CS가 제시되는 기간동안 나타낸 최대동결반응(18~20초)의 회수를 합한 값의 집단평균을 제시하였다.

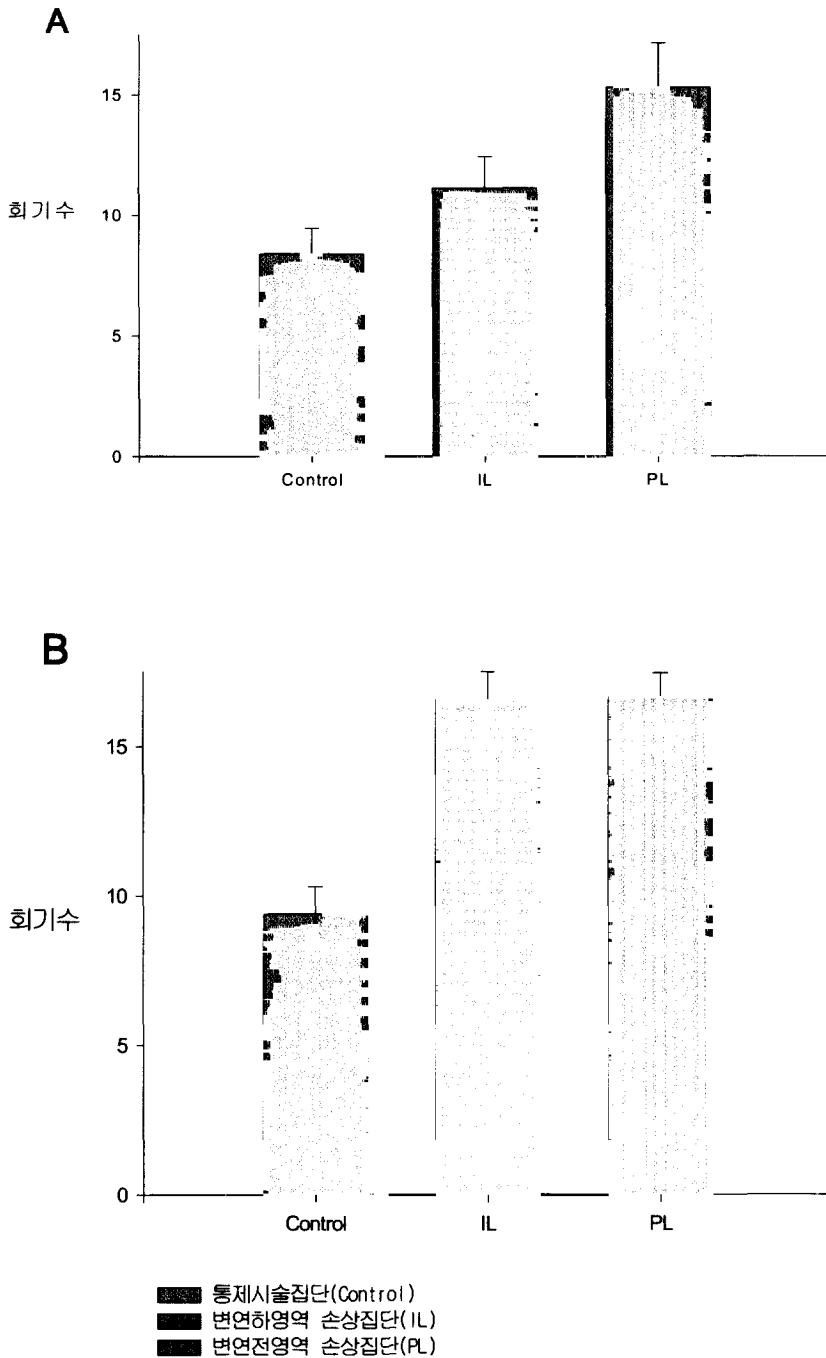


그림4 세 집단의 피험동물이 소거준거에 도달하는데 걸린 평균 회기수가 맥락(A)에 대한 것과 CS(B)에 대한 것이 각각 제시되어 있다. 소거준거는 20초 검사기간 동안에 동결반응이 5초 이하로 두 회기 연이어 일어나는 것이다.

결린 회기수에서 세 집단간에 차이가 나타나는가를 알아보기 위하여 변량분석을 실시하였다. 그 결과, 맥락자극에 대한 회기수에서 집단간에 유의미한 차이가 있었다($F(2,32)=6.235, p<.005$). 이를 Scheffe방법으로 사후검정한 결과, 변연전영역 손상집단은 통제기술집단과 유의미한 차이가 있었으나($p<.001$), 변연하영역 손상집단은 통제기술집단이나 변연전영역 손상집단과 유의미한 차이가 없었다.

CS에 대한 소거준거에 도달하는 데 걸린 회기수에서도 집단간에 유의미한 차이가 있었다($F(2,32)=9.283, p<.001$). 이를 Scheffe방법으로 사후검정한 결과, 통제기술집단과 변연하영역 손상집단간에 유의미한 차이가 있었고($p<.007$) 통제기술집단과 변연전영역 손상집단간에도 유의미한 차이가 나타났다($p<.002$). 변연하영역 손상집단과 변연전영역 손상집단간에 유의미한 차이가 없었다. 본 연구 결과, 변연하영역 손상집단의 피험동물은 맥락자극에 대해서는 통제동물과 비슷한 속도로 소거되었으나 CS에 대해서는 통제동물보다 느리게 소거되었다. 변연전영역 손상동물들은 맥락자극과 CS 둘 다에 대해서 통제동물보다 느리게 소거되었다.

논의

공포조건화 훈련동안 맥락에 대한 동결반응을 습득하는 데에서 세 집단간에 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 그러나 CS에 대한 동결반응을 습득하는 데에서는 집단간에 차이가 나타났다. 조건화 2일째에 변연하영역 손상동물이나 변연전영역 손상동물이 통제기술동물보다 동결반응을 더 많이 나타내었다. 그러나 훈련 3일째와 4일째에는 세 집단간 유의미한 차이가 없었다. 이는 훈련 3일째에 세 집단의 피험동물들이 이미 조건공포를 최대로 나타내었기 때문인 것으로 생각된다. 맥락에 대한 동결반응에서 세 집단간에 차이가 나타나지 않은 것 역시 세 집단의 피험동물이 조건화 2일째에 이미 최대 반응을 나타내었기 때문인 것으로 생각된다. 그렇기 때문에 세 집단간에 습득에서 차이가 있더라도 ceiling effect 때문에 나타나지

않을 수 있다. 이를 뒷받침하는 자료로, 세 집단이 훈련 2일째부터 훈련 4일째까지 나타낸 최대 동결반응의 회수를 생각해 볼 수 있다. 그러나 맥락자극에 대해 최대치를 보인 회수와 CS에 대해 최대치를 보인 회수를 합한 값에 있어서는 세 집단간에 차이가 나지 않았다. 그러므로 세 집단 모두 맥락자극과 CS 둘 다에 대해서 빠르게 조건반응을 습득하여 조건공포가 최고수준에 도달한 것 같다.

조건공포가 소거되는 데에는 세 집단간 유의미한 차이가 있었다. 변연하영역 손상동물은 맥락자극에 대해서는 통제동물과 비슷한 속도로 소거되었으나 CS에 대해서는 통제동물의 경우보다 소거가 느렸다. 변연전영역 손상동물의 경우에는 맥락자극에 대해서도, CS에 대해서도 통제동물보다 소거가 느렸다. 이러한 결과는 Morgan 등(1993)의 연구결과, 그리고 Morgan과 LeDoux(1995)의 연구결과와 대체적으로 일치하는 결과이다. 한편 변연하영역을 손상한 Gewirtz 등(1997)의 연구결과와는 일치하지 않는 결과이다.

Morgan과 LeDoux(1995)의 연구결과에서는 변연전영역의 손상으로 습득기간동안 맥락자극과 CS에 대한 조건공포가 증가하였고 소거기간동안에도 맥락과 CS에 대한 소거가 지체되었다. 공포조건화가 강하게 형성될수록 소거가 더디게 진행되기 때문에(Mackintosh, 1974) 변연전영역의 손상으로 소거가 지체되는 것은 손상으로 인하여 조건공포가 증가된 탓으로 볼 수 있다. 본 연구 결과는 Morgan과 LeDoux(1995)의 연구결과와 일부분에서는 일치하지 않고 있다. 일치하지 않는 결과란, 본 연구결과에서 맥락에 대한 조건공포의 습득에서 변연전영역 손상동물이 통제동물과 유의미한 차이를 나타내지 않았다는 점이다. 본 연구에서 변연전영역 손상집단과 통제기술집단 간에 차이가 나타나지 않은 것은 아마도 세 집단의 피험동물들이 습득기간동안 맥락에 대하여 동결반응의 최대치에 빠르게 도달하여 그로 인해 ceiling effect가 일어났기 때문일 것이다. 본 연구에서 습득기간동안 맥락자극에 대해서나 CS에 대해서 각각의 측정기간 동안 나타낸 최대동결반응 회수를

합한 값의 집단평균이 통제시술집단, 변연하영역 손상집단, 변연전영역 손상집단 순으로 각각 3.462, 4.778, 3.769로 나타났다. 이는 Morgan과 LeDoux(1995)의 연구에서 보고한 집단 평균치보다 높다. 본 연구에서 세 집단이 나타낸 동결반응의 최대치 회수가 Morgan과 LeDoux(1995)의 결과보다 높게 나온 이유로는, 피험동물이 경험한 US의 강도에서의 차이로 생각된다. 고전적 조건화에서 조건반응의 강도에 영향을 미치는 주요 요인 중 하나가 US강도이다. 본 연구에서도 Morgan 등(1993) 그리고 Morgan과 LeDoux(1995)에서와 마찬가지로 평균 0.5mA 전류를 US로 사용하였다. 그러나 본 연구에서는 피험동물의 앞발과 뒷발의 평균적인 거리를 고려해서 그 간격에서 약 0.5mA 전류가 흐르도록 배선을 조정하였다. 그렇기 때문에 Morgan 등(1993) 그리고 Morgan과 LeDoux(1995)에서 사용한 US의 강도와 본 연구에서 사용한 US의 강도가 실제적으로는 차이가 있을 수 있다.

Morgan 등(1993)의 연구에서는 변연하영역의 손상이 맥락자극에 대한 습득율에서나 CS에 대한 습득율에서 아무런 효과를 나타내지 않았다. 그러나 변연하영역의 손상으로 맥락자극에 대한 소거는 영향을 받지 않았으나 CS에 대한 소거는 지체되었다. 이러한 결과로 그들은 변연하영역이 CS에 대한 조건공포의 습득에는 관련되지 않고 소거에만 관련된다고 제안하였다. 그러나 Gewirtz 등(1997)은 공포로 증강된 놀람 반응과 stabilimeter를 사용하여, 변연하영역의 손상이 맥락과 CS에 대한 정서반응의 소거에 관련 없다는 결과를 보고하였다. 그러면서 그들은 변연하영역이 여러 상황에서 공포의 억제에 중요하지 않다고 제안하였다. Gewirtz 등(1997)은 Morgan 등(1993)의 연구결과와 그들의 연구결과 간에 차이가 나는데 대해서 다음과 같이 해석하였다. Morgan 등(1993)의 연구에서 변연하영역 손상동물에게서 소거가 느리게 일어난 것이 변연하영역의 손상으로 인하여 소거에 결함이 나타난 것이라기보다는 공포조건화가 더 강하게 형성되었기 때문인 것으로 보았다. 본 연구에서는 변연하영역

손상동물이 조건화 2일째(조건화1일째의 조건화결과가 측정됨)에 CS에 대해서 통제동물보다 더 많은 조건공포를 나타내었다. 그리고 CS에 대한 소거에서도 통제동물보다 지체되었다. 이러한 본 연구 결과로 생각해 볼 때, 변연하영역의 손상동물에게서 소거가 지체되어 나타나는 것은 Gewirtz 등(1997)의 해석처럼, 소거 자체의 결함으로 야기된 것이 아닐 것으로 생각된다. 그보다는 변연하영역의 손상으로 CS에 대해 더 강한 조건공포가 형성되었고, 따라서 소거가 지체되어 나타난 것으로 생각된다. 그렇기 때문에 변연전영역의 손상은 CS뿐만 아니라 맥락자극에 대해서도 조건공포를 증가시킨 데 비해서 변연하영역의 손상은 CS에 대해서만 조건공포를 증가시켰다고 해석할 수 있을 것이다.

변연하영역 손상동물이나 변연전영역 손상동물이 통제동물보다 공포를 더 많이 나타낸 것은 조건화와 관련이 없는 일반적인 활동수준의 차이를 반영하는 것은 아니다. 조건화가 시작되기 전날 훈련상자에서 세 집단의 피험동물이 나타낸 활동수준이 차이가 없었고, 아직 조건화 훈련을 받지 않은 조건화 1일째 1시행 때 맥락자극이나 CS에 대해서 나타낸 활동량도 세 집단간 차이가 없었다는 점에서 활동수준의 차이가 그 원인이었을 가능성은 배제할 수 있다.

여러 연구에서 변연하영역이나 변연전영역 또는 전대상피질을 포함한 내측 전전두피질이 정서반응, 특히 공포반응성에 관련되어 있음을 시사하고 있다. Frysztak과 Neafsey(1994)는 내측 전전두피질의 손상이 이전에 발바닥을 통해서 받은 전기쇼크와 짝지어 제시된 CS에 대해서 빈맥반응을 증가시킨다는 결과를 보고하였다. Al Maskati와 Zbrozyna(1989)의 연구에서 내측 전전두피질 자극만으로는 심혈관반응에 아무런 영향도 미치지 않았다. 한편, 내측 전전두피질의 문측부위를 자극하면 편도체나 시상하부 자극에 의해서 야기되는 방어반응이 억제되었다. Holson(1986)은 내측 전전두피질이 손상된 쥐가 스트레스가 심하지 않는 상황에서는 통제동물처럼 행동하지만, 대단히 혐오적인 상황에서는 공포반응을 더 많이 나타낸다

고 보고하였다.

해부학적인 증거에 기초해서 볼 때 내측 전전두 피질은 여러 하위영역으로 구분될 수 있다. 그러나 많은 연구에서 이런 하위영역에 대해서 명백히 인식하지 않고 내측 전전두피질로만 표현하였기 때문에 연구결과들이 일치하지 않았을 수 있다. 그러나 최근에는 내측 전전두피질의 하위영역에 국한된 기능에 관한 연구가 증가하고 있다. Frysztak과 Neafsey(1994)는 쥐를 피험동물로 하여 내측 전전두피질중 배측부위, 특히 전대상피질과 변연전영역을 손상시키면 조건자극에 대해서 교감신경계로 매개되는 빈맥이 증가하는 반면 복측부위(변연하영역)를 손상시키면 교감신경계 활성화가 감소된다고 보고하였다. Powell 등(1994)은 피험동물로 토끼를 사용하여 내측 전전두피질의 세 하위영역의 기능을 조사하였다. 세 영역이란 24영역(배측 전대상피질), 32영역(변연전영역) 그리고 25영역(변연하영역)이다. 24영역의 손상은 조건 심혈관반응의 강도에 아무런 영향도 미치지 않았다. 그러나 손상으로 흥분조건자극(CS+)과 억제조건자극(CS-)간에 식별이 감소하였다. 이는 주로 CS-에 대한 반응이 증가하였기 때문이다. 32영역의 손상은 조건반응을 감소시키고 식별도 감소시켰다. 25영역의 손상은 반응강도나 식별에 의미 있는 변화를 야기하지 않았다. Powell 등(1996)은 Powell 등(1994)에서와 마찬가지로 토끼를 피험동물로 하여 심박율조건화 동안에 내측 전전두피질(특히 변연전영역)의 뉴런활동이 증가한다는 결과를 보고하였다. 소거시행동안에는 조건화시행동안에 나타난 것보다 뉴런활동이 감소하였다. 그래서 그들은 내측 전전두피질이 학습된 행동에 정서적 요소를 제공한다고 제안하였다.

내측 전전두피질은 해부학적인 연결로 볼 때에도 정서와 관련된다고 생각할 수 있다. 내측 전전두피질은 편도체와 광범위하게 신경연결을 하고 있고(Buchanan, Thompson, Maxwell, & Powell, 1994; Musil & Olson, 1988; Petrovich, Risold, & Swanson, 1996) 조건공포의 표현과 관련된 뇌간에 있는 여러 영역으로도 투사한다(Berendse, Galis-de Graaf, &

Groenewegen, 1992; van der Kooy, Koda, McGinty, Gerfen, & Bloom, 1984). 이러한 영역들은 또한 편도체로부터도 입력을 받는다.

내측 전전두피질의 기능은 무엇인가? 전전두피질이 광범위하게 손상된 후, 흔히 관찰되는 효과는 반응고집성이다. 즉 더 이상 적절치 않은 반응을 억제하지 못하는 것이다. 이와 관련해서 Morgan등(1993)은 변연하영역이 손상된 후 나타나는 소거결함은 그러한 억제에서의 결함이 정서 영역에까지 확장되어 나타난 것으로 해석하였다. Dias, Robbins과 Roberts(1996, 1997) 역시 그와 비슷한 관점에서 전전두피질의 기능을 제안하고 있다. 그들은 원숭이의 전전두피질을 손상한 후 어떤 하위 영역이 손상되었느냐에 따라 주의-태세를 변경하는 과제에서 결함이 야기되거나 또는 식별역전에서 결함이 야기된다는 결과를 보고하였다. 그들은 전전두피질의 일반적인 기능은 억제적 통제이며, 전전두피질의 하위부위에 따라 그 통제의 성질이 다르다고 제안하고 있다.

본 연구 결과, 내측 전전두피질 중 변연하영역의 손상은 CS에 대한 소거를 지체시켰다. 이는 Morgan 등(1993)의 결과와 일치한다. 이와 같은 결과로, 변연하영역은 조건공포의 소거에 중요한 뇌 구조물이라고 생각할 수 있다. 그러나 본 연구와 Morgan 등(1993)의 연구에서 변연하영역의 손상으로 소거가 지체된 결과는 손상으로 소거 자체에 결함이 야기되어 일어났다고보다는 조건화 습득 동안 변연하영역의 손상동물이 조건공포를 더 많이 습득하여 일어났을 수 있다. 즉 변연하영역의 손상이 조건공포의 소거과정 자체에 영향을 미쳤다고보다는 조건공포의 습득에만 영향을 미칠 수 있다. Morgan과 LeDoux(1996)의 연구에서는 공포조건화를 습득한 후 변연하영역이 손상되었을 때에는 손상동물에게서 동결반응에 대한 소거가 지체되지 않았다. Gewirtz 등(1997)의 연구에서도 미리 조건공포를 습득시키고 나서 내측 전전두피질의 복측부위를 손상한 결과, 조건공포의 소거에 결함이 야기되지 않았다. 이러한 실험 자료와 본 연구결과로 생각해 볼 때, 내측 전전두피질의 복측부위는 조건공포의 소거에 관련되지

않는 것일 수 있다.

본 연구에서 변연전영역의 손상은 CS에 대한 습득을 촉진시키고 맥락자극이나 CS 모두에 대한 소거를 지체시켰다. 이러한 결과와 Morgan과 LeDoux(1995)의 결과로, 변연전영역은 맥락과 CS에 대한 조건공포의 소거에 중요한 뇌구조물이라고 생각할 수 있다. 그러나 변연전영역에서 나타난 이러한 소거결함도 변연하영역의 경우와 마찬가지로 해석할 수 있다. 즉 변연전영역의 손상은 맥락자극과 CS에 대한 조건공포의 소거를 지체시킨다기보다는 맥락자극과 CS에 대한 조건공포를 증가시킨다고 해석할 수 있다.

그러나 본 연구만으로는 변연하영역과 변연전영역의 손상으로 야기된 소거결함을 습득촉진 때문이라고 확증할 수는 없다. 위와 같은 소거결함이 습득이 증가되어 일어난 것일 수도 있지만, 손상으로 인해 습득이 촉진되는 동시에 소거도 지체되어 일어난 결과일 가능성을 배제하지는 못한다. 본 연구결과로 변연하영역이나 변연전영역이 정서, 특히 공포와 관련되어 있으며 그 영역들의 정상적인 기능은 조건공포에 억제작용을 하는 것으로 본다.

참고문헌

- Al Maskati, H., & Abrozyna, A. W. (1989). Stimulation in prefrontal cortex area inhibits cardiovascular and motor components of the defense reaction in rats. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 28, 117-126.
- Buchanan, S. L., Thompson, R. H., Maxwell, B. L., & Powell, D. A. (1994). Efferent connections of the medial prefrontal cortex in the rabbit. *Experimental Brain Research*, 100, 469-483.
- Berendse, H. W., Galis-de Graaf, Y., & Groenewegen, H. J. (1992). Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *Journal of comparative Neurology*, 316, 314-347.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature*, 380, 69-72.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1997). Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with analog of the Wisconsin Card Sort Test : Restriction to novel situation and independence from "on-line" processing. *The Journal of Neuroscience*, 17(23), 9285-9297.
- Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex(cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Journal of Neuroscience*, 13, 3839-3847.
- Divac, I., Mogenson, J., Blanchard, R. J., & Blanchard, D. C. (1984). Mesial cortical lesions and fear behavior in the wild rat. *Physiological Psychology*, 12, 271-274.
- Fryszak, R. J., Neafsey, E. J. (1991). The effect of medial frontal cortex lesions on respiration, "freezing", and ultrasonic vocalizations during conditioned emotional responses in rats. *Cerebral Cortex*, 1, 418-425.
- Fryszak, R. J., Neafsey, E. J. (1994). The effect of medial frontal cortex lesions on cardiovascular conditioned emotional responses in the rat. *Brain Research*, 643, 181-193.
- Gewirtz, J. C., Falls, W. A., & Davis, M. (1997). Normal conditioned inhibition and extinction of freezing and fear-potentiated startle following electrolytic lesions of medial prefrontal cortex in rats. *Behavioral Neuroscience*, 111(4), 712-726.
- Holson, R. R. (1986). Mesial prefrontal cortical lesions and timidity in rats. 1. Reactivity to aversive stimuli. *Physiology & Behavior*, 37, 221-230.
- Jink, A. L. & McGregor, I. S. (1997). Modulation of anxiety-related behaviors following lesions of the prelimbic or infralimbic cortex in the rat. *Brain research*, 772, 181-190.
- Mackintosh, N. J. (1974). *The psychology of animal learning*. London: Academic Press.
- Morgan, M. A. & LeDoux, J. E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 109(4), 681-688.
- Morgan, M. A. & LeDoux, J. E. (1996). Medial prefrontal cortex(mPFC) and the extinction of fear: Differential effects of pre- and post-training lesions. *Society for Neuroscience Abstracts*, 22, 116.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E.

- (1993). Extinction of emotional learning : contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163, 109-113.
- Musil, S. Y., & Olson, C. R. (1988). Organization of cortical and subcortical projections to medial prefrontal cortex in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, 272, 219-241.
- Petrovich, G. D., Risold, P. Y., & Swanson, L. W. (1996). Organization of projection from the basomedial nucleus of the amygdala: A PHAL study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 374, 387-420.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (2nd ed.). San Diego, CA : Academic Press.
- Powell, D. A., Maxwell, B., & Penney, J. C. (1996). Neuronal activity in the medial prefrontal cortex during Pavlovian eyeblink and nictitating membrane conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 16(19), 6296-6306.
- Powell, D. A., Watson, K., & Maxwell, B. (1994). Involvement of subdivisions of medial prefrontal cortex in learned cardiac adjustments in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 108, 274-285.
- Thierry, A. M., Jay, T. M., Pirot, S., Mantz, J., Godbout, R., & Glowinski, J. (1994). Influence of afferent systems on the activity of the rat prefrontal cortex: Electrophysiological and pharmacological characterization. in A. M. Thierry, J. Glowinski, P. S. Goldman-Rakic, & Y. Christen (Eds.), *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (pp. 35-50). New York: Springer-Verlag.
- van der Kooy, D., Koda, L. Y., McGinty, J. F., Gerfen, C. R., & Bloom, F. E. (1984). The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat. *Journal of Comparative Neurology*, 224, 1-24.

The Lesion effects of infralimbic and prelimbic areas of medial prefrontal cortex on the acquisition and extinction of conditioned fear in rats

Younghwa Yoon†*, Sunseek Min*, Minsu Lee*, & Hyuntaek Kim*
Korea Neuropsychological Research Institute†, Korea University*

This study investigated the role of infralimbic(IL) and prelimbic(PL) areas of medial prefrontal cortex on the acquisition and extinction of conditioned fear response in rats using Pavlovian conditioning paradigm. Conditioned fear behavior(freezing response) was measured during both the acquisition and extinction phases of the task. Conditioned fear was measured both to the conditioned stimulus(CS) and to the contextual stimuli during both phases. IL lesion group, PL lesion group, and sham operated group showed similar conditioned fear to the contextual stimuli during acquisition. IL lesion and PL lesion enhanced conditioned fear to the CS in 2nd conditioning day. IL lesion prolonged conditioned fear to the CS(but not to the context) during extinction. PL lesion prolonged conditioned fear both to the CS and to the context during extinction. These results suggest that IL and PL are involved in emotion, especially fear, and that they are important in inhibition of conditioned fear.