

## 파블로프 공포 조건화에 관련된 편도체 회로

최준식<sup>1</sup>, 김진석<sup>2</sup>

<sup>1</sup>뉴욕대학 신경과학 센터, <sup>2</sup>에일대학교 심리학과

### Amygdalar circuits and synaptic mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning

June-Seek Choi<sup>1</sup>, Jeansok Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>W. M. Keck Foundation Laboratory of Neurobiology, Center for Neural Science, New York University  
New York NY 10003, USA

<sup>2</sup>Department of Psychology and, Interdepartmental Neuroscience Program, Yale University  
New Haven, CT 06520-8205, USA

**Abstract:** Fear is an innate behavioral-cognitive-emotional system that evolved because of its evolutionary success in protecting animals (including humans) from danger. While fear to certain kinds of stimuli is unlearned, fear can also be acquired rapidly and lastingly to other kinds of stimuli, allowing animals to respond adaptively to new environmental threats. This article will present key aspects of fear that makes it a useful model system for understanding the neurobiology of emotion, learning and memory.

**요약:** 공포반응(fear)은 동물의 행동-인지-정서반응에 걸친 포괄적인 시스템으로서 위험한 자극으로부터 개체를 보호하는 기능을 수행하는 과정에서 나타난 진화의 산물이다. 일부 자극에 대한 공포반응은 선천적으로 타고나지만, 많은 다른 종류의 자극에 대한 공포반응은 신속하게 학습될 수 있고 그렇게 학습된 반응은 오랫동안 지속된다. 이런 학습과정을 통해 동물들은 새로운 위협에 적절히 반응할 수 있게 된다. 이 논문에서는 이러한 공포반응의 어떤 측면들이 정서, 학습 그리고 기억의 신경생물학적 기제를 이해하는 데 유용한 모델 시스템으로 쓰일 수 있는가를 설명하려 한다.

## 서론

고전적(classical) 혹은 파블로프 공포 조건화(Pavlovian fear conditioning)는 학습된 공포반응이 뇌에 저장되는 신경해부학적, 세포학적, 분자생물학적 기제를 밝히는데 널리 이용되어 왔다. 공포조건화는 중성적인 조건 자극(conditional stimulus: CS)이 무조건적인 공포반응(unconditional response: UR)을 일으키는 고통스러운 무조건 자극(unconditional stimulus)과 인과적으로(contingently) 짝지어졌을 때 일어난다(Watson and Rayner, 1920; Rescorla, 1967). CS가 선천적인 공포반응과 여러 면에서 유사한 조건반응(conditional response: CR)을 일으키는 과정은 CS와 US 사이의 연합(association)을

통해 일어난다. 공포반응 조건화의 가장 잘 알려진 예는 아마도 Watson and Rayner(1920)의 "Little Albert"에게 행한 실험일 것이다. 11개월 된 아기인 앨버트는 실험 전에는 하얀색의 쥐를 아무 거리낌 없이 만지고 가지고 놀았다. 실험기간 동안 앨버트가 쥐에 손을 댈 때마다 실험자가 뒤에서 쇠로 된 막대기를 때려서 큰소리를 내도록 하였다. 그런 큰소리(US)를 들을 때마다 앨버트는 깜짝 놀라서 앞으로 고꾸라지고 울음을 터뜨리곤 하였다(UR). 그리고 나서는 앨버트의 쥐에 대한 반응은 변했다. 쥐(CS)를 손에 쥐어줄 때마다, 손을 잡아 빼면서 울기 시작했다(CR). 아마도 이런 과정이 우리가 왜 쥐에게 물리거나 위협을 당하는 직접적인 경험 없이도 쥐나 거미와 같은 동물들에 대한 공포 혹은 혐오를 형성하는지를 설명

교신저자: 최준식

Center for Neural Science 4 Washington Place, Room 809, New York, NY 10012

Tel: 212-998-3945

E-mail: choi@cns.nyu.edu

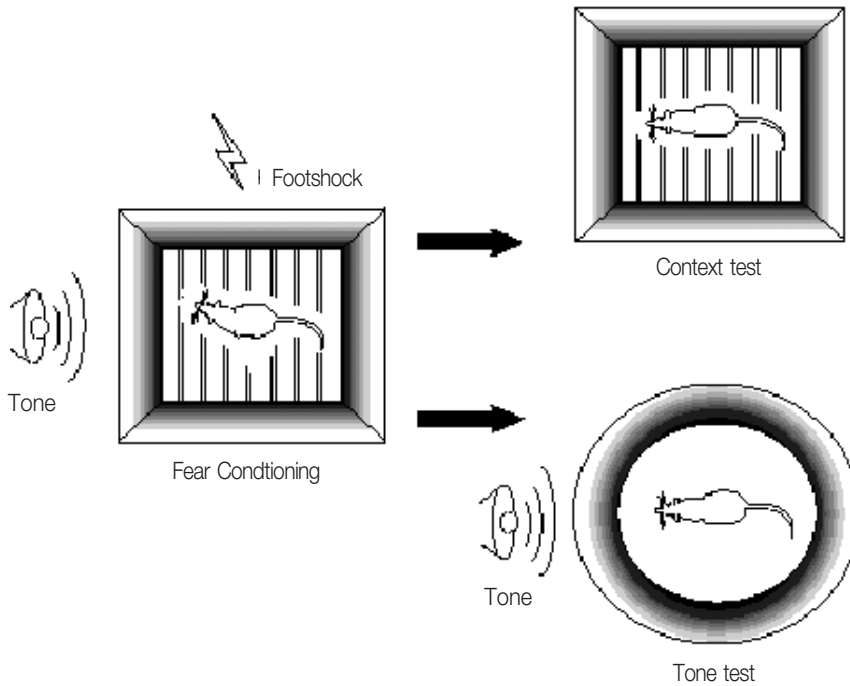


Fig. 1. 전형적인 공포 조건화 절차. 쥐가 뚜렷이 구분되는 특징을 가진 상자에서 소리-발바닥 전기충격이 짝지어지는 조건화 시행을 받는다. 이런 상황에서 쥐는 배경자극(사각형 상자)과 조건자극(소리) 모두에 대해 공포를 학습한다. 배경에 대한 조건화는 쥐를 똑같은 배경에 다시 집어넣어 봄으로서(소리자극 없이) 측정할 수 있고, 소리에 대한 조건화는 쥐를 그 사각형 상자와는 달리 그 자체로는 조건반응을 일으키지 않는 새로운 배경(원형 상자)에 넣고 소리자극을 제시함으로써 측정할 수 있다.

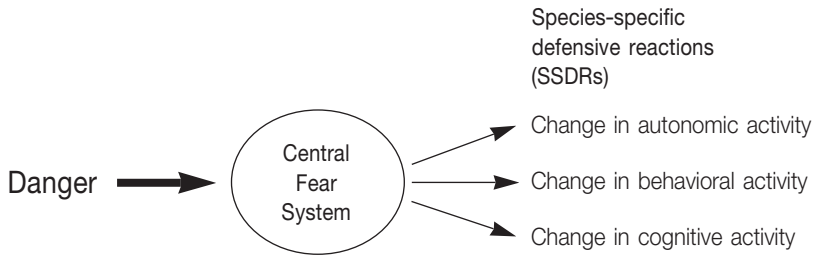


Fig. 2. 단순화시켜본 공포 반응계. 위험을 나타내는 신호가 감지되면 일련의 행동적, 생리학적, 인지적 반응들을 촉발시킴으로써 동물이 즉각적인 위협에 대해 적절한 대응을 하도록 준비시킨다. 이러한 방어적인 반응은 서로 다른 진화의 역사를 지닌 동물마다 다른데 중 특이적인 방어반응들(species-specific defensive reactions: SSDRs)이라 불린다.

할 수 있을 것이다. 어릴 때 누구나 한두 번은 쥐를 목격할 때마다(CS) 주변에 있는 사람들이 큰소리를 질러서(US) 놀라게 한(UR) 경험을 가지고 있을 것이다. 조건화된 공포반응의 또 다른 특징은 일반화(generalization)이다. 앨버트의 경우도 조건반응은 다른 종류의 하얀 털가죽을 지닌 동물(예를 들면 토끼나 개)이나 사물들(하얀 털로 만든 귀마개 같은)에까지 일반화가 되는 것 같았다.

공포반응조건화를 연구하는 현대의 과학자들은 주로 작은 포유류(쥐, 생쥐, 토끼 같은)를 실험재료로 택하고 소리, 빛 혹은 뚜렷한 특징을 가진 환경배경을 CS로, 가벼운 전기충격(예를 들면 발바닥 전기자극)을 US로 사용한다. Fig. 1에 전형적인 공포 조건화 절차를 간단히 도해하였다.

이러한 조건들 하에서는 몇 번 안 되는 CS-US쌍을 제

시해도 높은 수준의 공포반응 조건화가 이루어진다. 조건화가 이루어진 후에는 CS만을 단독 제시해도 Fig. 2에 열거한 것과 같은 다양한 종류의 공포반응들이 관찰된다.

쥐의 경우에 전형적인 CR은 freezing(얼어붙은 움직임) (Blanchard & Blanchard, 1969, 1972; Bolles 1970, Fanselow, 1984; LeDoux, 1986), 고양된 근육반사(예를 들어 startle이나 눈깜박임 반사의 상승과 같은) (Brown, Kalish & Farber, 1951; Leaton & Borszcz, 1985; Davis, 1997, Choi, Lindquist & Brown, 2001), 22-kHz ultrasonic vocalization(고통을 나타내는 신호로서) (Blanchard, Blanchard, Agullana & Weiss, 1991; Lee, Choi, Brown & Kim, 2001), 자율신경계의 변화(예를 들어 심박률 증가, 혈압 상승, 숨가쁨) (Kapp, Frysinger, Gallagher & Haselton, 1979; Iwata, LeDoux & Reis, 1986; Iwata, Chida & LeDoux, 1987; Stiedl & Spiess, 1997) 등을 들 수 있다. 공포조건화가 신속하게 일어나고 오랫동안 지속되는 특징을 가지기 때문에, 학습과 기억의 신경생물학적 기제를 연구하는 과학자들에게 인기 있는 모델이 되어 왔다(Lavond, Kim & Thompson, 1993; LeDoux, 1996; Maren & Fanselow, 1996).

공포반응은 도구적(instrumental) 혹은 조작적(operant) 조건화 과정을 통해서도 빠르게 학습될 수 있다. 도구적 조건화에서는 동물의 행동에 따라 고통스런 자극(US)의 제시가 결정된다. 널리 사용되는 절차 중의 하나는 수동적(passive) 혹은 억제적(inhibitory) 회피학습(avoidance task)라고 불리는 것이다(Grossman, Grossman & Walsh, 1975; Nagel & Kemble, 1976; McGaugh, 1989). 수동적 회피학습은 동물의 반응(예를 들어 조명이 밝은 상자에서 인접한 어두운 상자로 들어서는 행동 혹은 단상에서 전극이 깔린 바닥으로 내려서는 행동)이 고통스러운 결과(발바닥 전기충격과 같은)로 이어지는 경우에 일어난다. 이러한 반응-자극제시를 통해 동물은 고통스러운 결과를 초래한 반응을 회피하게 된다.

## 기억(memory trace)의 저장소를 밝혀내는 데 이용되는 기준들

뇌에서 학습과 기억이 저장되는 영역을 밝혀내는 일

은 동물이 정보를 획득/저장하는 세포적, 분자적 수준에서의 기제를 이해하는 작업에 선행되어야 한다. 기억이 저장되는 장소(엔그램: engram)를 찾아내는 일은 포유동물 신경계에서 학습과 기억을 연구하는 이들에게 오랜 세월 동안 가장 힘든 도전 중에 하나였다. 파블로프 조건화는 이 분야의 연구자들에게 매력적인 모델 시스템을 제공하는데 그 주된 이유는 조건화에 사용되는 자극이 단 두 개(CS와 US)뿐이므로 이 두 자극간의 학습 혹은 연합이 이루어지는 뇌 영역은 이 두 종류의 정보가 수렴하는 장소여야 한다는 단순한 명제에서 비롯된다. 따라서 관련된 감각자극이 말초신경계에서부터 전달되는 경로를 추적한다면 CS와 US가 수렴하는 뇌영역을 찾아낼 수 있다. 하지만 이러한 종류의 분석방법을 가능하게 할 만한 테크놀러지가 발달한 것이 불과 20년 남짓밖에 되지 않았고 그런 테크놀러지를 이용한다 해도 관련된 뇌구조물들을 밝혀내는 개략적인 수준의 분석이 가능할 뿐이다.

CS와 US 정보가 수렴한다고 해서 반드시 학습이 일어나는 장소인 것은 아니다. 뇌의 어떤 영역이 학습과 기억에 필수적인 구조물로 확인되기 위해서는 다음과 같은 여러 개의 조건을 충족시켜야만 한다; (i) 그 영역을 영구적으로 손상시켰을 때 손상시점이 학습을 시키기 전이라면 그 이후로는 CR 습득이 전혀 일어나지 않아야 한다; (ii) 손상시점이 학습을 시킨 후라면 손상으로 인해 그전에 배운 CR이 완전히 없어지고 그 이후로 추가학습을 시킨다 해도 더 이상은 CR이 나타나지 않아야 한다; (iii) 학습기간동안 가역적 억제(reversible inactivation)를 가하면 CR이 전혀 나타나지 않다가 억제를 풀어주면 마치 한번도 학습을 경험하지 못한 동물처럼 행동해야 한다(즉 saving이 없어야 한다); (iv) 학습 훈련 직후에 가역적 손상을 시키면 일시적으로 CR이 없어져야 한다; (v) 행동적인 CR이 발달함에 따라서 그에 해당하는 신경활동의 변화가 나타나야 한다. 신경활동의 변화는 시간적으로 CR보다 앞서야 한다; (vi) CS나 US 대신에 이 자극들이 학습이 일어난다고 추정되는 영역으로 이르는 경로를 전기적으로 자극함으로써 학습을 시킬 수 있어야 한다; (vii) 학습이 일어난다고 추정되는 영역을 전기자극하면 CR이 나타나야 한다. 학습에 관련된 영역이 단 하나뿐이라면 그 영역에 대해 이 7가지 조건이 모두 충족되어야 한다; 반면에 CS-US 연합을 저장하는 장소가 여럿이라면, 이 7가지 조건이 종합적으

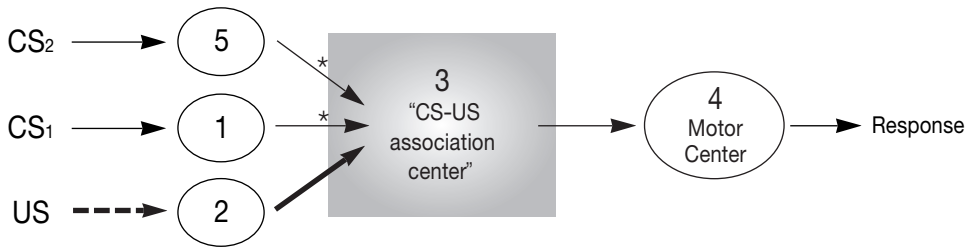


Fig. 3. 고전적 조건화에서 학습이 일어나는 가상적인 장소와 그와 관련된 회로. 사각형 상자가 조건화가 일어나는 뇌영역을 나타낸다. \* 표시는 학습에 의해 변화되는 시냅스 연결을 의미한다.

로 만족되어야만 한다.

Figure 3에서 이런 여러 조건들이 어떻게 CS-US 연합이 일어나는 영역을 설명할 수 있는지 예시하고 있다. CS와 US에 관련된 구심성 정보들은 가상적인 구조물(1, 2로 표시된)을 통해 학습영역(3으로 표시된)에 이른다. 이 영역 (3)으로부터의 출력(output)은 CR을 관장하는 운동영역인 4를 활성화시킨다. 1, 2, 3, 4 중 하나의 영역을 학습 전에 영구적으로 손상시키면 CR의 학습 혹은 수행(expression)을 차단시킬 것이다. 따라서 영구적인 손상법(예를 들어 전해질 손상, 화학적 손상, 고주파 손상, 허혈성 손상(ischemia))으로는 학습이 일어나는 장소 (3)와 자극이 입력되는 장소(1이나 2) 혹은 운동성 출력이 중개되는 장소 (4)를 분리해낼 수가 없다. 반면에 가역적 억제법(예를 들면 약물투여, 냉각)은 한 영역에 있는 뉴런의 활동을 일시적으로만 억제하므로 훨씬 효과적인 방법이다. 예를 들어, 영역 1, 2, 3을 학습기간 동안 가역적으로 억제하면 CS1에 대한 CR 학습을 차단할 것이다. 이후에 CS-US 훈련을 계속하면 동물은 그전에 전혀 학습이 없었던 것처럼 배우게 될 것이다. 반면에, 영역 4를 학습기간동안 가역적으로 억제하면 CR의 수행이 차단될 것이지만, 그동안에도 CS-US의 연합을 담당하는 영역들은 억제되지 않고 있었으므로 억제가 풀리면 즉시 CR을 나타낼 것이다. 이런 경우 영역 4는 학습이 일어나는 장소에 대해 원심성 구조물인 것이 확실하다고 볼 수 있다. 영역 1, 2, 3은 다른 종류의 감각으로 이루어진 CS들을 이용함으로써 더 세부적인 역할 규명이 가능하다. 즉 영역 2나 3을 억제하면 모든 종류의 CS(CS1과 CS2 둘 다)에 대한 학습이 차단되지만 영역 1을 억제할 경우에는 CS1에 대한 학습만이 차단될 것이다. 반대로 영역 5를 억제할 경우에는 CS2에 대한

학습만이 선별적으로 차단될 것이다. 또 다른 흥미 있는 경우는 영역 2를 억제할 경우이다. 영역 2가 US를 중개하는 경로이므로 CS-US가 연합되는 영역은 US를 받지 못하고 CS만 받아서 마치 소거(extinction)와 같은 현상을 보일 것이다. 영역 1과 2가 CS와 US 정보를 받는다면 이 영역들을 전기적으로 자극함으로써 조건화를 일으키는 것이 가능할 것이다. 마지막으로 영역 3의 신경활동을 기록한다면 행동적 CR에 병행하는 뉴런활동의 변화를 관찰하게 될 것이고, CS나 US 경로에 있는 구조물들을 기록하면 유발성(stimulus-evoked) 활동 변화를 관찰하게 될 것이다.

뇌에 존재하는 신경회로는 거의 무한히 복잡하므로 한 가지 실험방법으로는 학습이 일어나는 장소를 밝혀낼 수 없다. 또한 고전적 조건화에도 여러 종류의 패러다임(예를 들어 공포 조건화나 눈꺼풀 조건화)이 있고 이들에 관련된 신경회로들도 서로 다르다. 그렇지만 다양한 방법들을 적절히 사용함으로써 특정 학습에 관련된 신경구조물과 기제를 어느 정도 밝혀낼 수 있다.

### 공포조건화가 일어나는 뇌구조물: 편도체(amygdala)

다양한 연구방법—손상법, 약리적, 행동적 방법—에 의해 얻어진 점점 많은 증거들이 측두엽 깊숙이 자리잡은 아몬드 모양의 구조물인 편도체(영어로 이름 "amygdala"는 almond 모양이라는 어원을 가진다)를 공포조건화에서 핵심적인 영역으로 지목하고 있다(Lavond et al., 1993; LeDoux 1996; Maren & Fanselow, 1996; Davis, 1997; Fendt & Fanselow, 1999). 변연계(limbic system)의 주축을 이루는 구조물

인 편도체는(Isaacson, 1974) 원숭이 연구를 통해 이미 감정과 관련된 중요한 역할을 한다는 것이 알려져 있었다(예를 들면, Kluver & Bucy, 1937; MacLean and Delgado, 1953; Weiskrantz, 1956). 해부학적으로 편도체는 뇌의 다양한 영역들(예를 들어, 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus), 신피질(neocortex), 후각피질(olfactory cortex), 해마(hippocampus)로부터 감각정보를 받아들이고, 공포반응을 증폭하는 자율신경계나 운동반응계(예를 들면 스트레스 호르몬을 활성화시키는 역할을 하는 bed nucleus of stria terminalis나 방어적 행동을 담당하는 중뇌수도중심 회백질(periaqueductal gray matter) 혹은 고감신경계 활성을 담당하는 시상하부 측면핵(lateral hypothalamus))로 투사한다(LeDoux, 1996). 일반적으로 감각정보는 편도체의 측핵(lateral nucleus)이나 기저핵(basal nucleus)을 통해 들어가서 CS-US 연합이 일어난다고 알려져 있다(LeDoux, 1996; Aggleton, 2000)(Fig. 4). 이 하부핵들은 중심핵(central nucleus)과 상호연결을 가지고 있고 중심핵을 통해 편도체의 주요 출력들이 앞서 언급한 자율신경계나 운동반응계들로 투사되는 것으로 보인다. 이 장에서는 편도체가 공포 조건화의 필수적인 요소임을 보여 주는 실험적 증거들을 고찰하도록 하겠다.

## 손상법에 의한 증거들

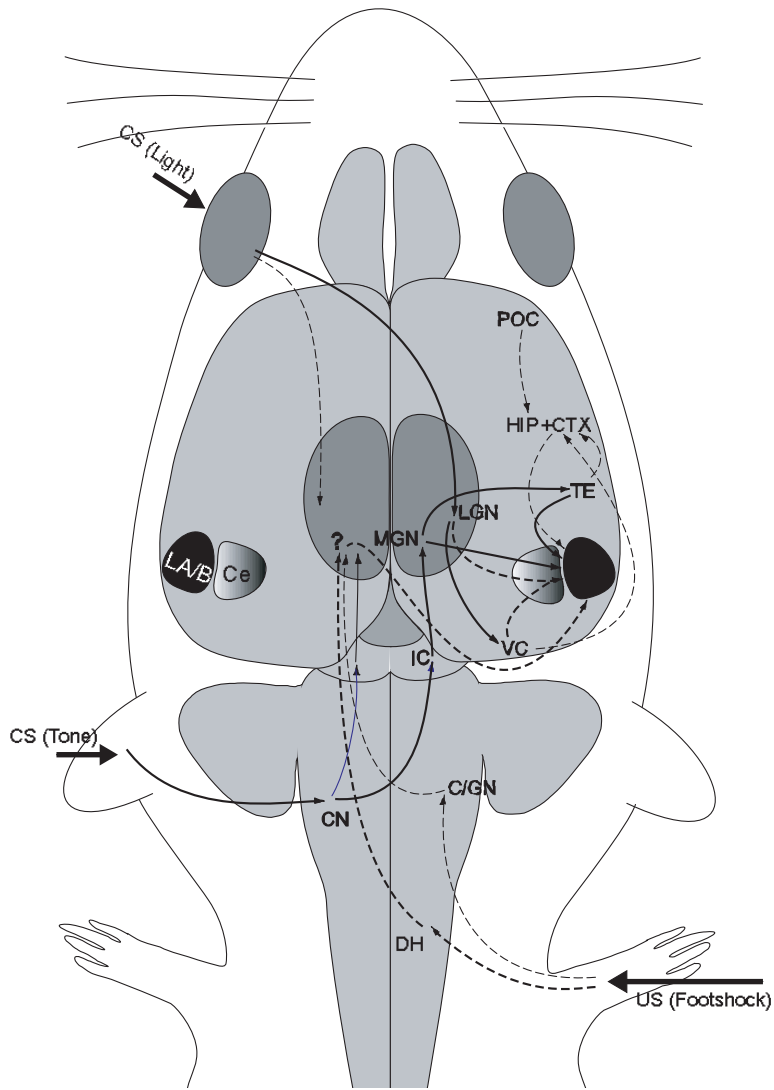
영구적인 혹은 가역적인 손상법을 이용해 편도체 그 중에서도 중심핵을 무력화시키면 조건화된 공포반응을 차단 혹은 약화시킨다. 쥐의 경우 편도체 손상은 습득(acquisition)과 수행(performance or expression) 모두에 영향을 준다. 혈압상승(Iwata et al., 1986), startle반응상승이나 눈꺼풀 반사의 상승과 같은 반사축진을 이용한 조건반응들(Hitchcock & Davis, 1986, 1987; Choi, Lindquist & Brown, 2001), 무통반응(Helmstetter, 1992), 22-kHz ultrasonic vocalization(Goldstein, Rasmusson, Bunney & Roth, 1996; Antoniadis & McDonald, 2000) 혹은 freezing(Blanchard & Blanchard, 1972; Iwata et al., 1986; Kim et al., 1993; Cousens & Otto, 1998) 등과 같은 다양한 반응들을 이

용한 실험결과들이 이를 지지하고 있다. 같은 맥락에서, 공포조건화 훈련 직전에 편도체 기저측핵(Basolateral amygdala complex: BLA)에  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABAA) agonist인 muscimol을 주입해서 가역적으로 억제시키면 공포조건반응의 습득을 막는다. 그러나 공포조건화 훈련을 마친 후에, 검사시행을 제시하기 바로 직전에 muscimol을 주입하면 조건반응의 수행만이 일시적으로 차단된다. 즉 muscimol의 효과가 사라진 뒤에 다시 검사시행을 제시하면 조건 반응이 관찰된다(Helmstetter & Bellgowan, 1994; Muller et al., 1997). 토끼에서는 편도체 손상이 서맥(심장박동이 느려짐) 조건화(conditioned bradycardia)를 방해한다는 것이 알려져 있고(Kapp et al., 1979; Gentile, Jarrell, Teich, McCabe & Schneiderman, 1986), 고양이에서는 뇌의 일부를 얼리는 기법을 사용해서 편도체 중심핵을 일시적으로 억제시켰을 때 조건화된 혈압 및 호흡반응 상승이 감소되었다(Zhang, Harper & Ni, 1986).

편도체를 손상시키면 조건반응뿐만 아니라 본능적으로 나타나는 무조건적인 공포 반응들까지 감소된다. 예를 들어 편도체가 제거된 쥐들은 고양이 앞에서도 freezing 반응을 보이지 않는다(Blanchard & Blanchard, 1972). 편도체 손상은 또한 발바닥 전기충격에 대한 반응을 변화시키고, 전기충격을 주기만 했을 때 일어나는 startle 반응의 민감화(sensitization) 과정에 영향을 준다(Hitchcock, Sananes & Davis, 1989). 편도체 손상이 조건반응과 무조건 반응 둘 다에 영향을 준다는 사실은 이 구조물이 조건자극과 무조건 자극을 모두 받아들이는 위치에 있음을 시사한다.

편도체로 입력을 보내는 구심성 구조물들을 손상했을 때에는 하나의 조건자극에 대한 조건화만을 방해한다. 예를 들어, 청각 정보를 증폭하는 시상의 내측 슬상핵(medial geniculate nucleus: MGN) (LeDoux, Farb & Ruggiero, 1990)만을 손상했을 때에는 소리자극과 발바닥 전기충격사이의 연합만을 방해하고 빛자극에 대한 연합은 영향을 주지 않는다(LeDoux et al., 1986; Campeau & Davis 1995). 또 다른 실험에서는 변별 조건화(discrimination conditioning)된 토끼의 내측 슬상핵을 부분적으로(내측 경계부분만을) 손상했을 때 조건화된 서맥반응의 크기에는 영향을 주지 않으면서 CS+ 청

<sup>1</sup> 조건반응을 배워가는 과정. 조건화 학습의 다른말이라고 보아도 무방.



**Fig. 4.** 공포 조건화에 관련된 회로. 공포 조건화에 가장 흔히 쓰이는 CS인 청각과 시각로를 중심으로 도해하였다. 그림이 너무 복잡해지지 않기 위해서 감각정보가 마치 한쪽 측면으로만 들어오는 것처럼 그렸는데 실제 조건화에서는 모든 감각정보가 양쪽 측면으로 들어온다는 사실을 밝혀둔다. 청각로와 시각로는 왼쪽과 오른쪽 뇌 양쪽으로 투사를 하지만 그 중에서도 반대편으로 가는 투사가 훨씬 우세하므로 그림에서 굵은 선으로 표시하였다. 편도체, 그 중에서도 측핵으로 가는 청각 정보들은 두 가지 경로, 시상을 통해 가거나 청각피질을 거쳐 가는 경로를 통해서 전달된다는 것이 LeDoux와 그의 동료들의 연구에 의해 알려졌다 (예를 들면, Romanski and LeDoux, 1992). 시각정보가 편도체에 도달하는 경로는 상대적으로 적게 알려져 있다. 가능성이 많은 추측은 LGN과 VC를 통해 전달되는 경로이지만 다른 시각로를 예를 들면 superior colliculi를 통한 가능성도 배제할 수 없다. 이렇듯 결정적인 실험결과가 뒷받침되지 않는 경로들은 점선으로 표시하였다. 다른 감각들 즉 후각, 전정각각, 혹은 미각 등도 중요한 역할을 할 가능성이 크지만 현재로서는 이들에 대한 연구결과가 많지 않다. 배경자극과 같은 복합적인 감각으로 이루어진 자극의 처리에는 HIP나 CTX가 관여할 것으로 보고 있다. 이론의 여지가 많은 US 경로는 “?”로 표시하였다. 각기 다른 연구자들이 다른 결과를 발표하고 있기 때문이다. 간단히 정리하면 US 정보를 전달할 것으로 생각되는 체감각성 통각로는 대략 시상 몇몇 하부핵들과 인접한 구조물들로 정의할 수 있다. 그림에서 전통적인 통각로(척수의 DH에 의해 중개되는)뿐 아니라 체감각로(C/GN에 의해 중개되는)도 포함시켰음에 주목하라. 이는 고통스러운 감각의 경험이 전통적인 통각로에 의해서만 전달되지 않는다는 새로운 자료들에 고무 받은 결과이다.

**약어:** CN, cochlear nucleus; C/GN, gracile and cuneate nucleus; DH, dorsal horn of spinal cord; HIP, hippocampus; IC, inferior colliculus; LGN, Lateral geniculate nucleus; MGN, medial geniculate nucleus; CTX, association cortex; POC, primary olfactory cortex; TE, auditory cortex; VC, visual cortex.



각자극과 CS-청각자극을 변별하는 능력만을 잃어버림이 관찰되었다(Jarrell, Gentile, McCabe & Schneiderman, 1986). 이와는 달리 편도체 손상을 했을 경우에는 조건화된 서맥반응 자체가 모두 사라져 버린다(Gentile et al., 1986). 이러한 결과들이 시사하는 바는 MGN을 통해 청각 조건자극이 편도체로 중계되어서 CS-US 연합이 일어날 가능성이다. 실제로 MGN은 직접적인 경로(시상-편도체로)와 간접적인 경로(시상-청각피질-편도체로)(Fig. 4) 둘 다를 통해 청각정보를 편도체에 전달한다(Romanski & LeDoux, 1992). 원심성 경로를 보자면 편도체가 시상하부(hypothalamus)와 뇌간(brainstem)의 특정 구조물들로 투사하는데 이를 통해 다양한 공포반응들이 매개된다(Francis, Hernandez & Powell, 1981; Hitchcock et al., 1989; Iwata et al., 1986, Kim et al., 1993). 예를 들어, LeDoux와 그의 공동 연구자들은 시상하부 측핵(lateral nucleus)을 손상하면 조건화된 혈압 상승반응을 방해하고 중뇌수도 회백질(periaqueductal gray: PAG) 배내측핵(ventromedial nucleus)을 손상하면 조건화된 freezing 반응을 없애버린다. 그러나 시상하부 측핵 손상은 freezing에 영향주지 않고 배내측 PAG 손상은 혈압상승반응에 영향 주지 않는다(LeDoux, Iwata, Cicchetti & Reis, 1988). 배내측 PAG 손상은 토끼에서 조건화된 서맥반응에도 영향을 주지 않는다는 것이 알려져 있다(Wilson & Kapp, 1994).

이렇게 다른 종류의 CS와 CR을 사용해서, 편도체의 구심성 혹은 원심성 구조물들을 손상시킴으로써 이중분리(double dissociation)를 보여 주는 실험 예들은 편도체를 공포조건화의 핵심적 구조물로 보는 관점과 잘 일치한다. 흥미로운 사실은 서로 다른 편도체 하부 구조물들(예를 들어, 중심핵이나 기저핵)이 서로 다른 공포반응들을 독립적으로 중계한다는 결과들이다. 예를 들어, 중심핵은 고전 조건화된 조건반응을, 기저핵은 도구적 조건화된 조건반응을 매개한다는 증거들이 제시되었다(Killcross, Robbins & Everitt, 1997; Nader & LeDoux, 1997; Amoranpanth, LeDoux & Nader, 2000). 하나 이상의 공포 학습계가 존재한다는 사실은 공포반응의 학습이 얼마나 진화적으로 생존에 중요한 영향을 미치는가를 생각할 때 별로 놀라운 사실이 아닐지도 모른다.

## 자극 및 기록법에 의한 증거들

편도체의 특정 영역을 전기적 혹은 화학적으로 자극하면 조건화된 공포반응과 유사한 반응들을 유발한다. 쥐에서는 편도체 자극이 freezing과 유사한 행동을 유발하거나(Weingarten & White, 1978), 심장 혈관계 활동의 변화(Iwata et al., 1987), startle 반사반응의 증가(Rosen & Davis, 1988), 눈깜박임 반사반응의 증가(Canli and Brown, 1996) 등을 일으킨다. 토끼에서는 편도체 중심핵의 자극이 서맥, 동공확대(pupillodilation), 입이나 혀의 움직임 같은 행동들의 급작스런 정지, 순막반응(nictitating membrane reflex)의 증가(Applegate et al., 1983; Whalen & Kapp, 1991) 등을 일으킨다. 편도체 원심성 구조물들의 하나인 시상하부 측핵자극은 마취된 상태의 토끼에서 심장혈관계 활동의 변화를 일으킨다(Gellman, Schneiderman, Wallach & LeBlanc, 1981). 이러한 결과들은 편도체가 다양한 공포반응들을 직접 촉발시킬 수 있을 뿐 아니라 경쟁적인 반응들(공포반응과 공존할 수 없는 반응들)을 억제하는 역할도 함을 보여 준다. 하지만 몇몇 경우에는 편도체 자극이 혐오조건화를 방해하기도 했다. 예를 들어, 공포조건화 직후에 편도체를 자극하면 기억형성을 방해한다는 결과들이 있다(Gold, Hankins, Edwards, Chester & McGaugh, 1975; McDonough & Kesner, 1971).

단위 기록법을 이용한 연구들은 편도체 중심핵의 뉴런들이 CS와 US 둘 다에 반응함을 보여주었고(Pascoe & Kapp 1985), 조건화 동안 학습과 관련된 변화를 나타냄을 보여주었다(Applegate, Frysinger, Kapp & Gallagher, 1982). 변별 조건화 절차를 사용해서 Pascoe & Kapp(1985)은 중심핵 뉴런들의 단단위 활동이 US와 연합이 되었던 소리자극(CS+)에는 반응을 보인 반면, 그렇지 않은 다른 소리자극(CS-)에는 반응을 보이지 않음을 보여주었다. 이와 함께 조건화된 서맥반응을 측정하였을 때 신경활동의 변화에 상응하는 반응을 나타냈다; 즉 CS+에 대해서만 조건반응이 나타났다. 게다가, 편도체의 신경단위 활동과 조건화된 서맥반응 사이에 높은 상관관계가 있었다. 공포 조건화 동안 어떤 종류의 신경생리적 변화가 일어나서 조건자극-편도체간의 연결을 강화시키고 따라서 조건자극이 이제는 조건화된 공포반응을 일으키는 능력을 가지게 되는 것으로 보인다.

시냅스 수준에서 기억을 설명하는 가장 강력한 후보 중에 하나인 장기 상승 작용(long-term potentiation: LTP) (Collingridge, Kehl & McLennan, 1983; Teyler & DiScenna, 1987; Morris, Davis & Butcher, 1990)이 편도체에서 보여진 바 있다. 예를 들면 external capsule 과 LA 사이의 경로(in vitro) (Chapman, Kairiss, Keenan & Brown, 1990; Chapman & Bellavance, 1992), internal capsule 과 LA 사이의 경로(in vitro) (Huang & Kandel, 1997), 시상의 청각역-LA 사이의 경로(in vivo) (Clugnet & LeDoux, 1997), subiculum 과BLA 사이의 경로(in vivo) (Maren & Fanselow, 1995) 등에서 LTP가 보여진 바 있다. MGN 에서 LA로 가는 경로는 청각자극을 사용한 공포조건화에 관련되어 있는데(LeDoux, 2000), 이 경로에서 소리에 대한 유발전위(evoked potential)가 공포조건화 이후에 LTP와 유사한 변화를 나타낸다(Rogan & LeDoux, 1995; Rogan, Staubli & LeDoux, 1997). 이와 비슷하게, 공포조건화된 쥐에서 적출한 뇌절편에서 기록을 하면 MGN-편도체간의 시냅스 전달이 상승됨을 보여준 연구도 있다(McKernan & Shinnick-Gallagher, 1997). 따라서 편도체 내에서 일어나는 LTP나 혹은 그와 유사한 변화가 공포 조건화를 설명해줄 수 있는 기제라는 추측이 가능하다(Clugnet & LeDoux, 1990; Miserendino, Sananes, Melia & Davis, 1990; Fanselow & Kim, 1994; Maren & Fanselow, 1996; Davis, 1997; LeDoux, 2000).

## 약리학적 방법에 의한 증거들

조건화 훈련직후에 편도체에 약물을 주입하는 실험들을 통해 혐오적인 기억형성을 방해하거나 증진시킬 수 있음이 보여진 바 있다. 1978년에 Gallagher과 Kapp은 최초로 편도체 내로 아편성 수용기 길항제(antagonist)인 naloxone을 주입함으로써 공포 조건화를 증진시킨 결과를 발표했다. 이와는 대조적으로 아편성 수용기 효능제(agonist)인 levorphanol을 주입하면 공포 조건화를 방해한다는 결과도 나왔다(Gallagher, Kapp, McNall & Pascoe, 1981). 공포 조건화시에 내인성 아편제가 방출되어서 편도체에서 나오는 norepinephrine을 억제하는 역할을 하는데, 아편성 길항제의 증진효과는 이 내인성 아편제의 역할을 차단함으로써 나타난다는 설명이 뒤이

은 연구들에서 제시되었다(McGaugh 1989).

예를 들어, 노어아드레날린성 수용기 길항제인 propranol을 편도체에 주입하면 억제적 회피반응의 기억 유지를 방해하고(Gallagher et al., 1981), naloxone의 기억증진효과를 방해한다(McGaugh, Intronini-Collison & Nagahara, 1988). Propanol과는 반대로, 훈련 후에 편도체로 노어에피네프린을 직접 주입하면 억제적 회피반응의 기억유지를 증진시킨다(Liang, Juler & McGaugh, 1986). 이런 결과들을 바탕으로 McGaugh와 동료들은 편도체내의 아편제,  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA), 노어아드레날린성 그리고 콜린성 신경화학계 사이의 상호작용이 혐오적 조건화를 조절하는(modulate) 역할을 한다는 이론을 주장했다(McGaugh, Cahill & Roozendaal, 1996; McGaugh 2000). 최근에는, 도파민 수용기(D2) 길항제인 eticlopride를 훈련 전에 편도체에 주입하면 조건화된 freezing을 대폭 감소시킨다는 결과도 나왔다(Guarraci, Frohardt, Falls & Kapp, 2000). 이 결과는 편도체 내 도파민성 신경계도 또한 공포조건화의 기억형성에 한 역할을 담당하고 있음을 시사한다. 마지막으로, 사람에서 공포나 불안을 완화시키는 데 쓰이는 약물들(예를 들면, diazepam 같은)을 쥐의 편도체로 직접 주입했을 때 공포조건화를 감소시킴이 알려져 있다(Helmstetter, 1993).

뇌의 중요 신경전달물질인 글루타메이트(glutamate) 수용기의 한 종류인 N-methyl-D-aspartate(NMDA)가 공포조건화에 동반되는 시냅스 수준에서의 가소성(예를 들면 LTP같은) 기제에 필수적으로 연관되어 있음을 보여 주는 결과들이 여럿 있다. NMDA 수용기들이 해마의 LTP유도(induction)에 결정적인 역할을 한다는(그러나 이미 형성된 LTP의 수행에는 영향이 없다는) 결과는 여러 연구에서 보여진 바 있다. 따라서 비슷한 종류의 시냅스 가소성 기제가 편도체에서 일어나리라는 가설이 제안된 바 있다. 이러한 가설들과 일치하는 결과들 중 하나로, 경쟁적 NMDA 수용기 차단제인 DL-2-amino-5-phosphonovaleric acid(APV 혹은 AP5)가 조건화된 공포의 습득을 효과적으로 차단한다는 결과가 startle반응상승을 이용해서 보여진 바 있고(Miserendino et al., 1990), freezing을 이용해서도 보여진 바 있다(Fanselow & Kim, 1994). 다른 연구들에서는 APV 주입하면 조건화된 공포반응의(이미 조건화가 이루어진 후에) 수행도 방해한다는 결과가 보여졌는데, 이 연구들에서는 freezing, 22-kHz ultrasonic vocalization, 무통반응,



startle 반응상승 등의 다양한 측정이 이루어졌다(Maren, Aharonov, Stote & Fanselow, 1996; Lee & Kim, 1998; Lee, Choi, Brown & Kim, 2001; Fendt 2001). 이런 결과들에 비추어 편도체의 NMDA 수용기가 시냅스 전달의 정상적인 기능에 깊은 관련이 있음이 명확하다.

몇몇 최근 연구들은 공포반응의 습득에 RNA 및 단백질 합성이 관련되어 있음을 시사하고 있다. 예를 들어 RNA 합성을 억제하는 actinomycin-D를 편도체 기저핵에 주입하면 편도체 내의 RNA 합성뿐 아니라 공포 조건화를(청각자극과 배경자극 둘 다에 대한) 방해한다(Bailey, Kim, Sun, Thompson & Helmstetter, 1999). 이와 유사하게, 조건화 훈련 직후에 anisomycin(단백질 합성억제제)이나 Rp-cAMPS(단백질 카이네즈 A(protein kinase A) 억제제)를 편도체 측핵에 주입하면 공포조건화 습득을 방해한다(Schafe & LeDoux, 2000). 일단 조건화 습득이 완료된 후에는(즉 기억이 고착된(consolidated) 후에는), 편도체에 actinomycin-D이나 anisomycin, 혹은 Rp-cAMPS를 주입하여도 조건화된 공포를 변화시키지 못했다(Bailey et al., 1999; Schafe & LeDoux, 2000). 한 가지 흥미 있는 연구결과는 일단 고착된 기억이 인출(retrieval)될 때(즉 조건자극만 제시하는 검사시행 중에) 재활성화되면(reactivated), 불안정한 형태로 되돌아가서, 또다시 단백질 합성이 일어나야만 재고착(reconsolidation)된다는 주장을 지지하는 결과들이다(Nader et al., 2000).

## 사람을 피험자로 한 연구결과들

최근 뇌 영상화 기법(brain imaging)을 이용한 연구들에서 나온 결과들도 동물연구에서 나온 발견들을 지지한다. 예를 들어, 편도체에 손상을 입은 환자들은 공포를 나타내는 표정을 지각하는데 어려움을 보이고(Adolphs, Tranel, Damasio & Damasio, 1994) 공포 조건화 습득에도 결함을 보인다(LaBar, LeDoux, Spencer & Phelps, 1995). 편도체 손상을 입은 환자들은 또한 정서적인 요소를 포함하는 기억을 되새기는 데 결함을 보인다(Cahill, Babinsky, Markowitsch & McGaugh, 1995). 이를 뒷받침하듯 fMRI(functional magnetic resonance imaging)를 이용한 연구들은 정상적인 피험자들에게 공포에 질린 얼굴사진들을 제시하였을 때 편

도체에 혈류량이 증가하는 것을 보여 주었고(Morris, Frith, Perrett, Rowland, Young, Calder & Dolan, 1996), 공포 조건화가 진행되는 동안에도 비슷한 변화가 관찰되었다(LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux & Phelps, 1998; Knight, Smith, Stein & Helmstetter, 1999). 혈류량의 변화에 예민한 fMRI와는 달리 뇌 영역의 활동성을 측정하는 PET(positron emission tomography)를 이용한 연구에서도 정서적인 정보의 회상과 관련된 편도체 활동 증가가 관찰되었다(Cahill, Haier, Fallon, Alkire, Tang, Keator, Wu & McGaugh, 1996). 이러한 증거들은 편도체가 공포 조건화 및 정서적인 정보의 처리에 결정적인 역할을 한다는 주장을 뒷받침한다.

## 편도체 이외의 뇌영역들

지금까지 나열한 실험적 증거들은 모두 편도체가 공포 조건화에 필수적인 구조물임을 보여주었다. 하지만 편도체가 공포 조건화로 생성된 기억의 영구적인 저장 장소인지는 확실하지 않다. 학습이 일어나는 장소와 기억이 저장되는 장소가 같을 필요는 없기 때문이다. 예를 들어 억제적 회피반응 훈련을 한 후에 하루 이내에 편도체가 손상되거나(전해질 손상법에 의해), 일시적으로 활동이 억제되면(국부 마취제인 lidocaine 을 넣어서) 회피반응의 학습이 사라져 버리지만, 21일이 지난 후에는 같은 처치를 하여도 학습에 영향을 주지 않는다는 결과는, 장기적인 공포반응의 기억은 편도체가 아닌 장소에 저장됨을 시사한다(Liang, McGaugh, Martinez, Jensen, Vasquez & Messing, 1982). 억제적 회피반응을 사용한 연구결과와는 반대로, freezing 을 사용한 연구들에서는 편도체 손상이 하루만이든 21일만에 이루어지든 관계없이 조건화된 공포반응을 없애버렸다(Maren, Aharonov & Fanselow, 1996).

감각정보(예를 들면 시각정보)를 받아서 편도체로 중개해주는 역할을 하는 insular cortex가(Turner & Zimmer, 1984) 공포조건화의 기억저장에 관련이 있음을 시사하는 연구들이 있다. Insular cortex 의 가장 미측부위를 손상하면 빛자극에 의해 조건화된 startle 상승 반응을 방해한다(Rosen, Hitchcock, Miserendino, Falls, Campeau & Davis, 1992). 이와 유사하게 Na<sup>+</sup> 이온채널 차단제인 tetrodotoxin을 insular cortex에 주입해서 일시

적으로 무력화시키면 억제적 회피 반응의 기억을 유지하기 어렵게 만든다(Bermudez-Rattoni, Intronini-Collison & McGaugh, 1991).

해마(hippocampus)는 특정한 종류의 조건화된 공포에 관련되어 있는 것 같다. 쥐에서는 여러 가지의 복합적인 자극으로 이루어진 배경자극에 대해 조건화된 공포에 특히 관련이 있는 것으로 보이는데, 해마를 조건화 직후(하루만에) 손상하면 배경자극에 대한 조건반응은 사라지지만 뚜렷이 구분되는 소리자극에 대한 조건반응은 보존된다는 결과가 이를 지지한다(Kim & Fanselow, 1992; Anagnostaras, Maren & Fanselow 1999; Maren et al., 1997). 흥미있는 결과는 만약 해마를 조건화 이후 많은 시일이 경과한 후에(28일) 손상하면 배경자극에 대한 효과가 사라진다는 것이다. 즉 해마는 배경자극에 대한 공포 기억을 저장하는 데 한시적인 역할을 한다는 주장이 가능하다. 이와 유사하게 해마를 조건화 훈련 이전에 손상하면 배경자극에 대한 조건반응만을 선택적으로 차단한다는 결과가 있다(Phillips & LeDoux, 1992). 또 다른 흥미 있는 결과는 nucleus accumbens(해마의 원심성 구조물인)를 손상해도 배경자극에 대한 조건화만 선택적으로 방해하고 청각자극에 대한 조건화는 방해하지 않는다는 보고이다(Riedel, Harrington, Hall & Macphail, 1997). 해마손상은 또한 청각자극에 대한 지연조건화(delay conditioning)에는 영향을 미치지 않지만 흔적조건화(trace conditioning)를 방해한다는 것이 쥐의 freezing 반응을 이용한 연구(McEchron, Bouwmeester, Tseng, Weiss & Disterhoft, 1998)와 토끼의 심박반응을 이용한 연구에서(McEchron, Tseng & Disterhoft, 2000) 밝혀졌다. 특정 유전자를 결합시키거나(knockout) 변형시킨(transgenic) 생쥐를 이용한 연구에서도 나온 결과들도 해마가 배경자극에 대한 조건화와 흔적조건화에 관련되어 있다는 주장을 지지한다. 간단히 요약하자면 해마의 LTP가 결핍된 종류의 돌연변이 생쥐들에서는 배경자극에 대한 조건화나 흔적 조건화가 일어나지 않는다(예를 들어, Abeliovich, Paylor, Chen, Kim, Wehner & Tonegawa, 1993; Huerta, Sun, Wilson & Tonegawa, 2000; Bourtchuladze, Frenguelli, Blendy, Cioffi, Schutz & Silva, 1994).

해마와 상호 연결(직접적으로 혹은 entorhinal cortex를 거쳐서)을 맺고 있는 구조물인 perirhinal cortex 또한 해마-의존적인 배경자극에 대한 기억의 고착 및 저장에

관여하고 있는 것으로 보인다. 신경독물로 perirhinal cortex를 손상하면, 손상이 조건화 훈련 하루 후에 이루어진 경우에 배경자극에 대한 공포반응을 방해하였다(Bucci, Phillips & Burwell, 2000). 하지만 손상이 28일 이후에 이루어진 경우는 효과가 없었다.

마지막으로 쥐에서 소뇌의 vermis를 손상하면 무조건적인 자율신경계 반응(심장박동)에는 영향을 주지 않으면서 조건화된 심장박동의 변화는 억제한다는 연구결과가 있다(Supple & Leaton, 1990). Vermis가 손상된 쥐들은 또한 천적인 고양이에 대한 freezing 반응도 줄어들고, 사방이 노출된 공간에 대한 공포반응도 줄어드는 경향을 보였다(Supple, Leaton & Fanselow, 1987). 토끼에서 공포 조건화 동안 vermis에서 Purkinje 세포(소뇌에만 존재하는 독특한 형태의 신경세포)의 활동들을 기록하면 US와 짝지어졌던 CS(CS+)에 대해서는 발화율이 증가하지만 그렇지 않았던 CS(CS-)에 대해서는 반응을 보이지 않는다는 결과가 관찰되었다. 이러한 Purkinje 세포의 변별적인 반응은 조건화된 자율신경계 반응과 높은 상관관계를 가지고 있음이 보여졌다(Supple, Sebastiani & Kapp, 1993). 이러한 결과들은 vermis가 자율신경계 반응의 조건화에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 공포와 관련된 행동들을 조절하는 역할을 함을 시사한다.

## 몇가지 해결되지 않은 주제들

공포조건화에 중요한 역할을 하는 신경해부학적/기능적 기체들이 많이 알려지긴 했지만, 아직도 해결되지 않은 많은 문제들이 기다리고 있다. 이 절에서는 공포 조건화와 관련하여 몇 가지 중요한 주제들에 관해 논의해 보도록 하겠다.

먼저, 편도체에 이르는 CS의 경로(그 중에서도 청각 자극과 관련된)는 비교적 잘 정의되어 있는 반면에 발바닥 전기충격(US)이 편도체로 이르는 경로에 대해서는 일치된 정의가 없다. 최근 한 연구에서 posterior extension of the intralaminar complex(PINT)와 insular cortex(INS)의 미측 부위를 함께 손상하면 공포조건화에 의한 startle 반응의 상승을 방해한다는 결과를 얻었고 이에 근거해서 PINT-INS가 공포 조건화에 필요한 US 정보를 편도체로 공급한다고 제안하였다(Shi & Davis, 1999). 그러나 startle이 아닌 freezing을 사용한 다른 연

구에서는(Brunzell & Kim, 2001), PINT-INS 손상이, 훈련 전에 이루어지든 후에 이루어지든 공포 조건화에 영향을 주지 않는다는 결과를 보여주었다. 좀더 자세히 얘기하자면 Brunzell과 Kim의 연구에서는 조건화 훈련 전에 손상을 가해도 공포 조건화의 습득을 방해하지 않았고 훈련 후에 손상했을 때에도 소거와 유사한 반응형태(US 정보가 편도체에 이르지 못하면 CS만 제시하는 소거시행과 마찬가지로 효과를 나타낼 것이므로)를 보이지 않았다. 따라서 발바닥 자극(US)은 정확히 정의되지 않는 여러 갈래의 체감각 경로를 통해 편도체로 전해지는 것으로 보인다. 따라서 US 정보가 전달되는 경로를 정확히 이해하기 위해서는, 예를 들어 촉각 경로를 통해서인지 통각 경로를 통해서인지를 확인하기 위해서는, 더 많은 실험이 필요할 것으로 보인다.

또 하나는, 이미 언급된 것처럼, 편도체의 LTP(in vivo 와 in vitro 둘 다에서 보여졌듯이)는 편도체에 조건화된 공포가 저장되는 시냅스 수준에서의 변화를 설명하는 기제로 많이 제안된 바 있다. 하지만 편도체 LTP가 어떻게 유도되고 수행되는지를 설명하는 수용기 수준에서의 작용에 대해서는 논란의 여지가 남아있다. 아마도 입력로와 시냅스의 종류에 따라 LTP가 유도되는 기제가 달라질 것이다(Chapman et al., 1990; Weisskopf and LeDoux, 1999; LeDoux, 2000).

해마에서도 이와 비슷하게 다른 종류의 LTP들이 존재함이 증명되었다(Harris & Cotman, 1986; Grover & Teyler, 1990; Zalutsky & Nicoll, 1990; Johnston, Williams, Jaffe & Gray, 1992). 한 연구에서는(Chapman and Bellavance, 1992) NMDA 수용기 길항제인 APV가 BLA에서 LTP를 방해하는 경우는 APV의 농도가 아주 높아서 정상적인 시냅스 전달을 방해할 정도일 경우에만 한한다는 결과를 보여주었다(하지만 Huang and Kandel, 1998 을 보라). 이와 유사하게 편도체에서 청각자극에 의한 유발전위를 단단히 기록한 실험들도 APV를 주입하면 반응이 줄어들음을 보여줌으로써, NMDA가 LA에 이르는 청각자극경로의 정상적인 시냅스 전달에 관여함을 뒷받침한다(Li, Phillips & LeDoux, 1995). Davis와 그의 동료들은 편도체에 APV를 주입하면(startle반응의 상승을 이용해서 측정) 조건화된 공포반응의 습득에는 영향을 미치지 않지만 이미 조건화된 반응의 수행에는 영향이 없다는 결과를 발표했다(Miserendino et al., 1990; Campeau, Miserendino & Davis, 1992). 이러한 발견은

APV가 해마 LTP에 미치는 영향을 연구한 결과들과 놀라울 정도로 비슷한 결과이다. APV를 주입하면 Schaffer collateral 과 commissural-CA1 사이의 LTP 유도는 차단하지만 이미 완료된 LTP에는 영향을 미치지 않는다는 것이 잘 알려져 있다(Collingridge et al., 1983). 하지만 다양한 종류의 조건화된 공포반응을 이용한 최근의 연구에서는 편도체에 APV를 주입하면 조건화된 freezing (Maren et al., 1996; Lee and Kim, 1998), 22-kHz ultrasonic vocalization, 무통반응, 배설반응(Lee et al., 2001), 심지어는 Davis와 그의 동료들이 사용했던 것과 같은 startle 반응을 이용한 실험마저도(Fendt, 2001) 수행이 억제된다는 결과들을 보여주었다. 즉 편도체의 NMDA 수용기들은 평상시 시냅스 전달에 관여하고 있고 따라서 편도체의 전체적인 기능에 필수적인 역할을 한다는 설명이 적합하다. 물론 아직도 편도체에서 조건화와 관련된 시냅스 가소성에 관여하는 수용기기제를 설명하려면 더 많은 연구가 필요할 것이다.

마지막으로 편도체가 공포와 관련된 학습이 일어나는 장소라면 편도체 손상이 완벽하게 그리고 영구적으로 모든 종류의 공포 조건화를 차단해야 할 것이라는 유추가 가능하다. 하지만 조건화된 공포 반응의 연구들은 억제적(혹은 수동적) 회피 반응을 이용한 연구와는 반대되는 결과들을 내어놓고 있다. 파블로프식 공포 조건화와 억제적 회피는, 전에도 언급한 바와 같이, 두 가지 다른 절차를 이용한 공포 학습을 측정하기 위한 과제들이다. McGaugh와 동료들은 편도체 손상이 억제적 회피 학습에 영향을 미치기는 하지만, 과훈련(overtraining)시에는 이 영향이 감소되어서 동물들이 회피반응을 학습하는 것이 가능하다는 결과를 보여주었다(Parent, Tomaz & McGaugh, 1992). 즉 손상 전에 과훈련을 시킨 경우에는 억제적 회피 반응의 유지가 향상되었고, 손상 후에 과훈련을 시킨 경우에는 훈련만 많이 시키면 학습이 가능했다. 또 훈련직후에 편도체를 손상하면 회피 반응이 사라지지만 며칠이 지난 후에 이루어진 손상은 회피반응에 영향을 미치지 못했다(Liang et al., 1982). 억제적 회피 반응을 이용한 연구결과와는 달리, freezing 을 이용해 조건화된 공포반응을 측정한 연구들에서는 편도체 손상이 훈련직후에 이루어지든 한참 있다가 이루어지든 상관없이 조건반응을 없애버렸다(Maren, Aharonov & Fanselow, 1996). 즉 파블로프 공포 조건화에는 편도체가 필수적인 구조물이라는 결론을

시사한다. 최근에 Y-maze를 이용해서 두 가지 반응을 동시에 측정한 실험에서 편도체 손상된 쥐들이 조건화된 freezing 반응에서는 결함을 보이지만 억제적 조건화 반응을 수행하는 능력은 남아 있음을 보여 준 바 있다 (Vazdarjanova & McGaugh, 1998). 편도체 손상이 조건화된 freezing 과 무조건 freezing 모두에 영향을 미치지 만 회피반응에는 영향이 없다는 연구결과들에 근거해서, Cahill, Weinberger, Roozendaal and McGaugh (1999)는 편도체가 반사적인 공포 반응들의 수행에는 영향을 미치지만 실제 공포에 관한 기억의 저장이 일어나는 장소는 아니라고 결론을 내렸다. McGaugh 와 그의 동료들은 대신에 편도체가 편도체 이외의 구조물들에서 일어나는 학습과 기억의 고착을 조절하는 역할을 한다는 주장을 제시했다(McGaugh, 2000; McGaugh, Cahill & Roozendaal, 1996). 이런 논쟁들로 미루어 볼 때 파블로프 공포 조건화를 담당하는 신경회로와 억제적 회피조건화를 담당하는 회로 사이에는 차이점이 있지 않을까라는 추측이 가능하다. 만약 두 가지 반응이 하나의 신경회로를 공유한다면 억제적 회피학습에 영향을 주는 약물들은 공포 조건화에도 비슷한 방식으로 영향을 줄 것이다. 하지만 쥐와 생쥐를 사용한 여러 연구에서는 보여진 바는, 억제적 회피를 이용한 연구들에서 사용되었던 것과 같은 약물 처치를 해도 조건화된 공포 반응의 기억에는 영향이 없다는 증거들이다(Lee, Berger, Stiedl, Spiess & Kim, 2001; Wilensky, Schafe & LeDoux, 1999). 조건화된 공포반응과 억제적 회피반응의 차이점에 관해서는 앞으로 더 많은 연구 결과가 제 공되어야 할 것은 물론이다.

## 감사의 글

논문을 읽어 주고 그림을 그리는 데 도움을 준 구자욱에게 감사드립니다.

## 참고문헌

1. Abeliovich, A., Paylor, R., Chen, C., Kim, J. J., Wehner, J. M., & Tonegawa, S.(1993). PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell*, 75, 1263-1271.
2. Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A.(1994). Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*, 372, 669-672
3. Aggleton, J. P.(2000). *The Amygdala*(2nd ed). Oxford University Press.
4. Amorapanth, P., LeDoux, J. E., & Nader, K.(2000). Different lateral amygdala outputs mediate reactions and actions elicited by a fear-arousing stimulus. *Nature Neuroscience*, 3, 74-79.
5. Anagnostars, S. G., Maren, S., & Fanselow, M. S.(1999). Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: within-subjects examination. *Journal of Neuroscience*, 19, 1106-1114.
6. Antoniadis, E. A., McDonald, R. J.(2000). Amygdala, hippocampus and discriminative fear conditioning to context. *Behavioural Brain Research*, 108, 1-19.
7. Applegate, C. D., Frysinger, R. C., Kapp, B. S., & Gallagher, M.(1982). Multiple unit activity recorded from the amygdala central nucleus during Pavlovian heart rate conditioning in the rabbit. *Brain Research*, 238, 457-462.
8. Applegate, C. D., Kapp, B. S., Underwood, M. D., & McNall, C. L.(1983). Autonomic and somatomotor effects of amygdala central nucleus stimulation in awake rabbits. *Physiology & Behavior*, 31, 353-360.
9. Bailey, D. J., Kim, J. J., Sun, W., Thompson, R. F., & Helmstetter, F. J.(1999). Acquisition of fear conditioning in rats requires the synthesis of mRNA in the amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 113, 276-282.
10. Bermudez-Rattoni, F., Intronini-Collison, I. B., & McGaugh, J. L.(1991). Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 88, 5379-5382.
11. Bolles, R. C.(1970). Species-specific defensive reactions and avoidance learning. *Psychological Review*, 71, 32-48.
12. Blanchard, R. J., & Blanchard, D. C.(1969). Crouching as an index of fear. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 67, 370-375.
13. Blanchard, R. J., & Blanchard, D. C.(1971). Defensive reactions in the albino rat. *Learning & Motivation*, 2, 351-362.
14. Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J.(1972). Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 81, 281-290.

15. Blanchard, R. J., Blanchard, D. C., Agullana, R., & Weiss, S. M.(1991). Twenty-two kHz alarm cries to presentation of a predator, by laboratory rats living in visible burrow systems. *Physiology & Behavior*, 50, 967-972.
16. Bourchuladze, R., Frenquelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G. & Silva, A. J.(1994). Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell*, 79, 59-68.
17. 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.
18. Brunzell, D. H., & Kim, J. J.(2001). Fear conditioning to tone but not context is attenuated by lesions of insular cortex and posterior extension of intralaminar complex. *Behavioral Neuroscience*, 115, 365-375.
19. Bucci, D. J., Phillips, R. G., & Burwell, R. B.(2000). Contributions of postrhinal and perirhinal cortices to contextual information processing. *Behavioral Neuroscience*, 114, 882-894.
20. Cahill, L., Weinberger, N. M., Roozendaal, B., & McGaugh, J. L.(1999). Is the amygdala a locus of "conditioned fear"? Some questions and caveats. *Neuron*, 23, 227-228.
21. Cahill, L. Haier, R., Fallon, J., Alkire, M., Tang, C., Keator, D., Wu, J., and McGaugh, J.L.(1996). Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93, 8016-8021.
22. Cahill, L., Babinsky, R., Markowitsch, H., and McGaugh, J.L.(1995). The amygdala and emotional memory. *Nature*, 377, 295-296.
23. Campeau S. Davis M.(1995). Involvement of subcortical and cortical afferents to the lateral nucleus of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained concurrently with auditory and visual conditioned stimuli. *Journal of Neuroscience*, 15, 2312-2327.
24. Campeau, S., Miserendino, M. J. D., & Davis, M.(1992). Intra-amygdaloid infusion of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist AP5 blocks acquisition but not expression of fear-potentiated startle to an auditory conditioned stimulus. *Behavioral Neuroscience*, 106, 569-574.
25. Canli, T., & Brown, T.H.(1996). Amygdala stimulation enhances the rat eyeblink reflex through a short-latency mechanism. *Behavioral Neuroscience*, 110, 51-59.
26. Chapman, P. F., & Bellavance, L. L.(1992). Induction of long-term potentiation in the basolateral amygdala does not depend on NMDA receptor activation. *Synapse*, 11, 310-318.
27. Chapman, P. F., Kairiss, E. W., Keenan, C. L., & Brown, T. H.(1990). Long-term synaptic potentiation in the amygdala. *Synapse*, 6, 271-278.
28. Choi, J-S., Lindquist, D. H., & Brown, T. H.(2001). Amygdala lesions block conditioned enhancement of the early component of the rat eyeblink reflex. *Behavioral Neuroscience*, 115, pp
29. Clugnet, M-C., & LeDoux, J. E.(1990). Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *Journal of Neuroscience*, 10, 2818-2824.
30. Collingridge, G. L., Kehrl, S. J., & McLennan, H.(1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *Journal of Physiology*, 334, 33-46.
31. Cousens, G., & Otto, T.(1998). Both pre- and posttraining excitotoxic lesions of the basolateral amygdala abolish the expression of olfactory and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 112, 1092-1103.
32. Danilova, L. K.(1986). Inhibitory effect of the amygdala on alimentary-conditioned reflexes in the dog. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I. P. Pavlova*, 36, 319-325.
33. Davis, M.(1997). Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 9, 382-402.
34. Fanselow, M. S.(1984). What is conditioned fear? *Trends in Neurosciences*, 7, 460-462.
35. Fanselow, M. S.(1986). Conditioned fear-induced opiate analgesia: a competing motivational state theory of stress-analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467, 40-54.
36. Fanselow, M. S., & Kim, J. J.(1994). Acquisition of contextual Pavlovian fear conditioning is blocked by application of an NMDA receptor antagonist D,L-2-amino-5-phosphonovaleric acid to the basolateral amygdala. *Behavioral Neuroscience*, 108, 210-212.
37. Fendt, M.(2001). Injections of the NMDA receptor antagonist aminophosphonopentanoic acid into the lateral nucleus of the amygdala block the expression of

- fear-potentiated startle and freezing. *Journal of Neuroscience*, 21, 4111-4115.
38. Fendt, M., & Fanselow, M. S.(1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 743-760.
  39. Fischer, K. W., & Lazerson, A.(1984). *Human Development*. New York: W. H. Freeman and Company:
  40. Francis, J., Hernandez, L. L., & Powell, D. A.(1981). Lateral hypothalamic lesions: effects on Pavlovian cardiac and eyeblink conditioning in the rabbit. *Brain Research Bulletin*, 6, 155-163.
  41. Gallagher, M., & Kapp, B. S.(1978). Manipulation of opiate activity in the amygdala alters memory processes. *Life Sciences*, 23, 1973-1978.
  42. Gallagher, M., Kapp, B. S., McNall, C. L., & Pascoe, J. P.(1981). Opiate effects in the amygdala central nucleus alters rabbit heart rate conditioning. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 14, 497-505.
  43. Gellman, M. D., Schneiderman, N., Wallach, J. H., & LeBlanc, W.(1981). Cardiovascular responses elicited by hypothalamic stimulation in rabbits reveal a mediolateral organization. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 4, 301-317.
  44. Gentile, C. G., Jarrell, T. W., Teich, A., McCabe, P. M., & Schneiderman, N.(1986). The role of amygdaloid central nucleus in the retention of differential Pavlovian conditioning of bradycardia in rabbits. *Behavioural Brain Research*, 20, 263-273.
  45. Gold, P. E., Hankins, L., Edwards, R. M., Chester, J., & McGaugh, J. L.(1975). Memory interference and facilitation with posttrial amygdala stimulation: effect on memory varies with footshock level. *Brain Research*, 86, 509-513.
  46. Goldstein, L. E., Rasmusson, A. M., Bunney, B. S., & Roth, R. H.(1996). Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *Journal of Neuroscience*, 16, 4787-4798.
  47. Grossman, S. P., Grossman, L., & Walsh, L.(1975). Functional organization of the rat amygdala with respect to avoidance behavior. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 88, 829-850.
  48. Grover, L. M., & Teyler, T. J.(1990). Two components of long-term potentiation induced by different patterns of afferent activation. *Nature*, 347, 477-479.
  49. Guarraci, F. A., Frohardt, R. J., Falls, W. A., & Kapp, B. S.(2000). The effects of intra-amygdaloid infusions of a D2 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 114, 647-651.
  50. Harris, E. W., & Cotman, C. W.(1986). Long-term potentiation of guinea pig mossy fiber responses is not blocked by N-methyl-D-aspartate antagonists. *Neuroscience Letters*, 70, 132-137.
  51. Helmstetter, F. J.(1992). The amygdala is essential for the expression of conditional hypoalgesia. *Behavioral Neuroscience*, 106, 518-528.
  52. Helmstetter FJ.(1993) Stress-induced hypoalgesia and defensive freezing are attenuated by application of diazepam to the amygdala. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 44, 433-438.
  53. Helmstetter, F. J., & Bellgowan, P. S.(1994). Effects of muscimol applied to the basolateral amygdala on acquisition and expression of contextual fear conditioning in rats. *Behavioral Neuroscience*, 108, 1005-1009.
  54. Hitchcock, J. M., & Davis, M.(1986). Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100, 11-22.
  55. Hitchcock, J. M., & Davis, M.(1987). Fear-potentiated startle using an auditory conditioned stimulus: effect of lesions of the amygdala. *Physiology & Behavior*, 39, 403-408.
  56. Hitchcock, J. M., Sananes, C. B., & Davis, M.(1989). Sensitization of the startle reflex by footshock: blockade by lesions of the central nucleus of the amygdala or its efferent pathway to the brainstem. *Behavioral Neuroscience*, 103, 509-518.
  57. Huang, Y. Y., & Kandel, E. R.(1998). Postsynaptic induction and PKA-dependent expression of LTP in the lateral amygdala. *Neuron*, 21, 169-178. Huerta, P. T., Sun, L. D., Wilson, M. A. & Tonegawa, S.(2000). Formation of temporal memory requires NMDA receptors within CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 25, 473-480.
  58. Isaacson, R. L.(1974). *The Limbic System*(3rd ed). New York: Plenum, Iwata, J., LeDoux, J. E. & Reis, D. J.(1986). Destruction of intrinsic neurons in the lateral hypothalamus disrupts the classical conditioning of autonomic but not behavioral emotional responses in the rat. *Brain Research*, 368, 161-166.
  59. Iwata, J., Chida, K. & LeDoux, J. E.(1987). Cardiovascular responses elicited by stimulation of neurons in the central amygdaloid nucleus in awake but



- not anesthetized rats resemble conditioned emotional responses. *Brain Research*, 418, 183-188.
60. 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 rabbits. *Brain Research*, 374, 126-136.
  61. Johnston, D., Williams, S., Jaffe, D., & Gray, R.(1992). NMDA-receptor independent long-term potentiation. *Annual Review of Physiology*, 54, 489-505.
  62. Kapp, B. S., Frysinger, R., Gallagher, M. & Haselton, J.(1979). Amygdala central nucleus lesions: effects on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology & Behavior*, 23, 1109-1117.
  63. Killcross, S., Robbins, T. W., & Everitt, B. J.(1997). Different types of fear-conditioned behaviour mediated by separate nuclei within amygdala. *Nature*, 388, 377-380.
  64. Kim, J. J., Rison, R. A., & Fanselow, M. S.(1993). Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear. *Behavioral Neuroscience*, 107, 1093-1098.
  65. Kim, J. J., & Fanselow, M. S.(1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256, 675-677.
  66. Knight, D.C., Smith, C.N., Stein, E.A. & Helmstetter, F.J.(1999) Functional MRI of human Pavlovian fear conditioning: Patterns of activation as a function of learning. *NeuroReport*, 10, 3665-3670.
  67. Kluver, H., & Bucy, P. C.(1937). "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *American Journal of Physiology*, 119, 352-353.
  68. LaBar, K. S., LeDoux, J.E., Spencer, D.D., & Phelps, E.A.(1995). Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *Journal of Neuroscience*, 15, 6846-6855.
  69. LaBar, K.S., Gatenby, C., Gore, J.C., LeDoux, J.E., Phelps, E.A.(1998). Amygdalo-cortical activation during conditioned fear acquisition and extinction: A mixed trial fMRI study. *Neuron*, 20, 937-945.
  70. Lavond, D. G., Kim, J. J., & Thompson, R. F.(1993). Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. *Annual Review of Psychology*, 44, 317-342.
  71. Leaton, R. N., & Borszcz, G. S.(1985). Potentiated startle: Its relation to freezing and shock intensity in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavioral Processes*, 2, 248-259.
  72. LeDoux, J.(1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster. LeDoux, J. E.(2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155-184.
  73. LeDoux, J. E., Iwata, J., Pearl, D., & Reis, D. J.(1986). Disruption of auditory but not visual learning by destruction of intrinsic neurons in the rat medial geniculate body. *Brain Research*, 371, 395-399.
  74. 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.
  75. LeDoux, J. E., Farb, C., Ruggiero, D. A.(1990). Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 10, 1043-1054.
  76. Lee, H., & Kim, J. J.(1998). Amygdalar NMDA receptors are critical for new fear learning in previously fear-conditioned rats. *Journal of Neuroscience*, 18, 8444-8454.
  77. Lee, H. J., Choi, J-S., Brown, T. H., & Kim, J. J.(2001). Amygdalar N-methyl-D-aspartate(NMDA) receptors are critical for the expression of multiple conditioned fear responses. *Journal of Neuroscience*, 21, 4116-4124.
  78. Lee, H. J., Berger, S. Y., Stiedl, O., Spiess, J., & Kim, J. J.(2001). Post-training injections of catecholaminergic drugs do not modulate fear conditioning in rats and mice. *Neuroscience Letters*, 303, 123-126.
  79. Li, X., Phillips, R. G., & LeDoux, J. E.(1995). NMDA and non-NMDA receptors contribute to synaptic transmission between the medial geniculate body and the lateral nucleus of the amygdala. *Experimental Brain Research*, 105, 87-100.
  80. Liang, K. C., Juler, R., & McGaugh, J. L.(1986). Modulating effects of postraining epinephrine on memory: involvement of the amygdala noradrenergic system. *Brain Research*, 368, 125-133.
  81. Liang, K. C., McGaugh, J. L., Martinez, J. L., Jensen, R. A., Vasquez, B. J., & Messing, R. B.(1982). Post-training amygdaloid lesions impair retention of an inhibitory avoidance response. *Behavioral Brain Research*, 4, 237-249.
  82. MacLean, P. D., & Delgado, J. M. R.(1953). Electrical and chemical stimulation of frontotemporal portion of limbic system in the waking animal. *EEG Clinical Neurophysiology*, 5, 91-100.
  83. Maren, S., Aharonov, G., & Fanselow, M. S.(1997). Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. *Behavioral Brain*

- Research, 88, 261-274.
84. Maren, S., Aharonov, G., Stote, D. L., & Fanselow, M. S.(1996). N-methyl-D-aspartate receptors in the basolateral amygdala are required for both acquisition and expression of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, 110, 1365-1374.
  85. Maren, S., Aharonov, G., & Fanselow, M. S.(1996). Retrograde abolition of conditional fear after excitotoxic lesions in the basolateral amygdala of rats: absence of a temporal gradient. *Behavioral Neuroscience*, 110, 708-717.
  86. Maren, S. & Fanselow, M. S.(1996) The amygdala and fear conditioning: Has the nut been cracked? *Neuron*, 16, 237-240.
  87. Maren, S., & Fanselow, M. S.(1995). Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *Journal of Neuroscience*, 15, 7548-7564.
  88. McDonough, J. H. & Kesner, R. P.(1971). Amnesia produced by brief electrical stimulation of amygdala or dorsal hippocampus in cats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 77, 171-178.
  89. McEchron, M. D., Bouwmeester, H., Tseng, W., Weiss, C., & Disterhoft, J. F.(1998). Hippocampectomy disrupts auditory trace fear conditioning and contextual fear conditioning in the rat. *Hippocampus*, 8, 638-646.
  90. McEchron, M. D., Tseng, W., & Disterhoft, J. F.(2000). Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus disrupt auditory-cued trace heart rate(fear) conditioning in rabbits. *Hippocampus*, 10, 739-751.
  91. McGaugh, J. L.(1989). Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Review of Neurosciences*, 12, 255-287.
  92. McGaugh, J. L.(2000). Memory— a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
  93. McGaugh J. L., Cahill, L., Roozendaal, B.(1996). Involvement of the amygdala in memory storage: interaction with other brain systems. *Proceedings of National Academy of Sciences*, 93, 13508-13514.
  94. McGaugh, J. L., Introini-Collison, I. B., & Nagahara, A. H.(1988). Memory-enhancing effects of posttraining naloxone: involvement of beta-noradrenergic influences in the amygdaloid complex. *Brain Research*, 446, 37-49.
  95. McKernan, M. G., & Shinnick-Gallagher, P.(1997). Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature*, 390, 607-611.
  96. Miserendino, M. J. D., Sananes, C. B., Melia, K. R., & Davis, M.(1990). Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature*, 345, 716-718.
  97. Morris J S, Frith C D, Perrett D I, Rowland D, Young A W, Calder A J, Dolan R J 1996 A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383, 812-815
  98. Morris, R. G., Davis, S., & Butcher, S. P.(1990). Hippocampal synaptic plasticity and NMDA receptors: a role in information storage? *Philosophical Transactions of Royal Society of London B Biological Sciences*, 329, 187-204.
  99. Muller, J., Corodimas, K. P., Fridel, Z., & LeDoux, J. E.(1997). Functional inactivation of the lateral and basal nuclei of the amygdala by muscimol infusion prevents fear conditioning to an explicit conditioned stimulus and to contextual stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 111, 683-691.
  100. Nader, K., & LeDoux, J. E.(1997). Is it time to invoke multiple fear learning systems in the amygdala? *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 241-246.
  101. Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E.(2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722-726.
  102. Parent, M. B., Tomaz, C., & McGaugh, J. L.(1992). Increased training in an aversively motivated task attenuates the memory impairing effects of posttraining NMDA-induced amygdala lesions. *Behavioral Neuroscience*, 106, 791-799.
  103. Pascoe, J. P., & Kapp, B. S.(1985). Electrophysiological characteristics of amygdaloid central nucleus neurons during Pavlovian fear conditioning in the rabbit. *Behavioral Brain Research*, 16, 117-133.
  104. Phillips, R. G., & LeDoux, J. E.(1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106, 274-285.
  105. Rescorla, R. A.(1967). Inhibition of delay in Pavlovian fear conditioning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 64, 114-120.
  106. Riedel, G., Harrington, N. R., Hall, G., & Macphail, E. M.(1997). Nucleus accumbens lesions impair context, but not cue, conditioning in rats. *Neuroreport*, 8, 2477-2481.
  107. Rogan, M. T., & LeDoux, J. E.(1995). LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit.

- Neuron, 15, 127-136.
108. Rogan, M. T., Staubli, U. V., & LeDoux, J. E.(1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 390, 604-607.
  109. Romanski, L. M., & LeDoux, J. E.(1992). Equipotentiality of thalamo-amygdala and thalamo-cortico-amygdala circuits in auditory fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 12, 4501-4509.
  110. Rosen, J. B., & Davis, M.(1988). Enhancement of acoustic startle by electrical stimulation of the amygdala. *Physiology & Behavior*, 48, 343-349.
  111. Rosen, J. B., Hitchcock, J. M., Miserendino, M. J., Falls, W. A., Campeau, S., & Davis, M.(1992). Lesions of the perirhinal cortex but not of the frontal, medial prefrontal, visual, or insular cortex block fear-potentiated startle using a visual conditioned stimulus. *Journal of Neuroscience*, 12, 4624-4633.
  112. Schafe, G. E., & LeDoux, J. E.(2000). Memory consolidation of auditory Pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. *Journal of Neuroscience*, 20, RC96.
  113. Shefer, S. I.(1988). Food conditioned reflexes in dogs during activation and blockade of the cholinergic system of the amygdala. *Zhurnal Vysshi Nervnoi Deiatelnosti Imeni I. P. Pavlova*, 38, 1010-1016.
  114. Shi, C., & Davis, M.(1999). Pain pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: lesion studies. *Journal of Neuroscience*, 19, 420-430.
  115. Stiedl, O. & Spiess, J.(1997). Effect of tone-dependent fear conditioning on heart rate and behavior of C57BL/6N mice. *Behavioral Neuroscience*, 111, 703-711.
  116. Supple, W. F., & Kapp, B. S.(1993). The anterior cerebellar vermis: essential involvement in classically conditioned bradycardia in the rabbit. *Journal of Neuroscience*, 13, 3705-3711.
  117. Supple, W. F., Leaton, R. N., & Fanselow, M. S.(1987). Effects of cerebellar vermal lesions on species-specific responses, neophobia, and taste-aversion learning in rats. *Physiology & Behavior*, 39, 579-586.
  118. Supple, W. F., & Leaton, R. N.(1990). Cerebellar vermis: essential for classically conditioned bradycardia in the rat. *Brain Research*, 509, 17-23.
  119. Supple, W. F., Sebastiani, L., & Kapp, B. S.(1993). Purkinje cell responses in the anterior cerebellar vermis during Pavlovian fear conditioning in the rabbit. *Neuroreport*, 4, 975-978.
  120. Teyler, T. J., & DiScenna, P.(1987). Long-term potentiation. *Annual Review of Neurosciences*, 10, 131-161.
  121. 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.
  122. Vazdarjanova, A., & McGaugh, J. L.(1998). Basolateral amygdala is not critical for cognitive memory of contextual fear conditioning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 15003-15007.
  123. Whalen, P. J., & Kapp, B. S.(1991). Contributions of the amygdaloid central nucleus to the modulation of the nictitating membrane reflex in the rabbit. *Behavioral Neuroscience*, 105, 141-153.
  124. Watson, J. B., & Rayner, R.(1920). Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 3, 1-14
  125. Weingarten, H., & White, N.(1978). Exploration evoked by electrical stimulation of the amygdala in rats. *Physiological Psychology*, 6, 229-235.
  126. Weiskrantz, L.(1956). Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49, 381-391.
  127. Weisskopf, M. G., & LeDoux, J. E.(1999). Distinct populations of NMDA receptors at subcortical and cortical inputs to principal cells of the lateral amygdala. *Journal of Neurophysiology*, 81, 930-934.
  128. Wilensky, A. E., Schafe, G. E. & LeDoux, J. E.(2000). The amygdala modulates memory consolidation of fear-motivated inhibitory avoidance learning but not classical fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, 20, 7059-7066.
  129. Wilson, A., & Kapp, B. S.(1994). Effect of lesions of the ventrolateral periaqueductal gray on the Pavlovian conditioned heart rate response in the rabbit. *Behavioral & Neural Biology*, 62, 73-76.
  130. Zalutsky, R. A., & Nicoll, R. A.(1990). Comparison of two forms of long-term potentiation in single hippocampal neurons. *Science*, 248, 1619-1624.
  131. Zhang, J. X., Harper, R. M., & Ni, H.(1986). Cryogenic blockade of the central nucleus of the amygdala attenuates aversively conditioned blood pressure and respiratory responses. *Brain Research*, 386, 136-145.