

## 공포의 신경 기저 회로 : 동물과 인간 대상 연구를 중심으로\*

백광열<sup>1)</sup> · 정재승<sup>1)</sup> · 박민선<sup>2)</sup> · 채정호<sup>3)†</sup>

## Neural Substrates of Fear Based on Animal and Human Studies\*

Kwangyeol Baek, M.S.,<sup>1)</sup> Jaeseung Jeong, Ph.D.,<sup>1)</sup>  
Min-Sun Park, B.A.,<sup>2)</sup> Jeong-Ho Chae, M.D., Ph.D.<sup>3)†</sup>

## ABSTRACT

**Objectives** : The neural substrate of fear is thought to be highly conserved among species including human. The purpose of this review was to address the neural substrates of fear based on recent findings obtained from animal and human studies.

**Methods** : Recent studies on brain regions related to fear, particularly fear conditioning in rodents and humans, were extensively reviewed.

**Results** : This paper suggests high consistency in anatomical structure and physiological mechanisms for fear perception, response, learning and modulation in animals and humans.

**Conclusions** : Fear is manifested and modulated by well conserved neural circuits among species interconnected with the amygdala, such as the hippocampus and the ventromedial prefrontal cortex. Further research is required to incorporate findings from animal studies into a better understanding of neural circuitry of fear in human in a translational approach.

**KEY WORDS** : Fear · Fear conditioning · Amygdala · Neuroanatomy · Translational neuroscience.

## 서론

공포는 위협이 임박해 있다고 예상되거나 현실로 닥쳐

왔을 때 일어나는 불쾌한 정서 반응이다. 공포는 한 생물이 위험한 대상을 피하며 위협에 재빨리 대응하도록 하여 생존을 돕는 방어 기제로 발달되었다. 그래서 이러한

공포는 가장 본원적인 정서로 다양한 종에서 공통되게

\*본 연구는 과학기술부 특정연구개발사업(M1064400013-06N4400-01310)의 지원에 의하여 이루어진 것임.

<sup>1)</sup>KAIST 바이오 및 뇌공학과

*Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, Daejeon, Korea*

<sup>2)</sup>성신여자대학교 대학원 심리학과

*Department of Psychology, Graduate school, Sungshin Women's University, Seoul, Korea*

<sup>3)</sup>가톨릭대학교 의과대학 정신과학교실

*Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

†교신저자 : 채정호, 150-713 서울 영등포구 여의도동 62

전화) (02) 3779-2019, 전송) (02) 780-6577, E-mail) alberto@catholic.ac.kr

나타나며, 포유류의 방어행동 기제에 필수적인 역할을 한다.<sup>1-3)</sup> 공포의 두뇌 기저도 편도핵(amygdala)을 중심으로 일찍부터 발달되었으며, 인간에게도 공통된 해부학적 신경 회로가 관여하는 것으로 보인다.

이렇게 공포는 생존을 돕는 적응 기제로서 작용하지만, 지나친 공포는 삶에 부적절한 수준으로 발달되기도 한다. 특히 공포증, 외상후 스트레스장애(posttraumatic stress disorder) 등의 불안장애는 공포의 두뇌 기저 회로가 과도히 활동하며 적절히 조절되지 못함에 따라 나타나는 것으로 이해되고 있다. 따라서 공포의 두뇌 기저 연구는 가장 원초적 정서인 공포를 이해할 뿐만 아니라, 공포와 관련된 정신장애의 병리를 뇌신경과학적으로 이해하고 임상에서 진단, 치료, 예방 기법을 개발하는데 중대한 의의를 지닌다.<sup>1)3-5)</sup>

공포의 두뇌 기저 회로는 1980년대 후반부터 주로 흰쥐(rat)를 이용한 동물 실험 연구를 통해 급속히 밝혀지기 시작했다. 공포 조건화(fear conditioning)를 중심으로 한 동물 모델 연구에서 공포의 학습, 기억, 인출, 소거 과정과 맥락(context)에 따른 조절작용 등을 밝혀냈으며 편도핵을 중심으로 한 두뇌 회로와 분자생물학적 기제까지 규명해 내고 있다.<sup>1)2)6)</sup> 한편 인간을 대상으로 하는 인지 및 뇌영상 연구도 기능적 뇌영상 기법, 정신약리학 발전을 토대로, 최근 활발하게 진행되며 공포의 처리 과정에 대하여 접근하고 있다. 인간의 공포 정서 연구는 동물 실험 연구결과를 토대로 발달해 왔으며, 동물과 인간 사이에 놀랍도록 일치하는 두뇌 기저 기제가 작용하는 것으로 밝혀지고 있다(그림 1).<sup>1)5)7)</sup>

이렇듯 공포의 두뇌 기저를 이해하기 위해서는 동물과 인간 양면에서 진행된 연구를 통합해야 할 것이나 이러한 측면의 연구는 제한되어 있는 실정이다. 인간의 공포 정서 연구는 동물실험에 비해 윤리적 제약과 통제실험의

어려움을 안고 있으며, 또한 개개인의 배경이나 기억, 정서의 의식적 경험 같은 보다 상위차원의 문제도 새롭게 대두된다. 이러한 간극은 동물과 인간 양쪽에서 공통된 두뇌 기저에 주목하고 이를 토대로 양측을 비교함으로써 좁혀갈 수 있을 것이다.

본 논문은 공포 조건화를 중심으로 한 동물 연구와 인간 인지·뇌영상 연구를 고찰하고 비교하여, 공포 정서에 관한 통합적인 두뇌 기저 모형을 통찰하고자 작성되었다. 구체적으로 공포의 지각, 반응, 학습·기억, 맥락 인지, 억제 신경 기저를 비교하여 공포라는 근원적인 정서를 뇌과학적으로 보다 정확하게 이해하는데 기여하고자 한다.

## 본 론

### 1. 공포 감정과 편도핵

편도핵은 20세기 중반부터 공포 감정의 핵심중추로 지목되었다. Kluver와 Bucy<sup>8)</sup>는 내측 측두엽(medial temporal lobe) 손상을 입은 원숭이가 천적인 뱀에 대해 더 이상 공포를 나타내지 않는 등 행동 이상을 나타낸다고 보고했다. 이후 이 측두엽 손상에 편도핵이 포함되어 있음이 밝혀졌으며, 편도핵 손상이 이렇게 감정에 연관된 이상행동과 관련됨이 확인되었다.<sup>9)10)</sup> 또한 흰쥐와 토끼 실험 등에서 이식 전극을 통해 편도핵을 전기로 자극했을 때, 혈압 증가를 비롯한 여러 공포 반응이 관찰되었다.<sup>11)</sup>

편도핵이 공포 인지에서 중추적 역할을 한다는 점은 파블로프식 공포 조건화(Pavlovian fear conditioning) 실험을 통해 가장 잘 밝혀졌다. 공포 조건화는 원래는 중성적인 조건 자극(conditioned stimuli, 이하 CS)이 공포 반응을 일으키는 혐오 자극(unconditioned stimuli, 이하 US)과 연합되어 주어지면, 이후 학습된 CS만에도 동

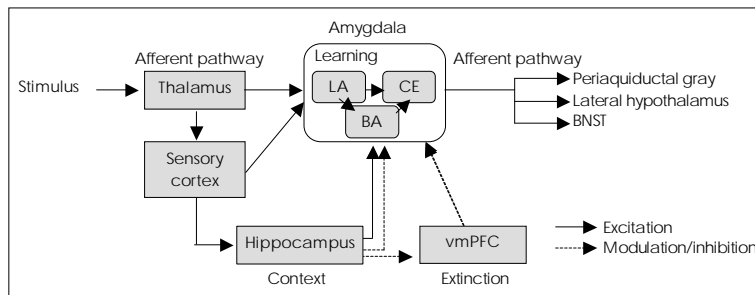


Fig. 1. Brain circuitry of fear processing. LA : lateral nucleus, BA : basal nucleus, CE : central nucleus, BNST : bed nucleus of stria terminalis, vmPFC : the ventromedial prefrontal cortex.

일한 공포 반응을 나타내는 현상이다. 공포 조건화는 생물이 위험 상황을 알리는 신호를 학습해 적절히 대응하도록 하는 적응 기제로 생존에 필수적인 역할을 한다.<sup>21)</sup> 일찍이 흰쥐를 이용한 실험에서 편도핵이 손상되면 조건화된 공포 반응의 학습과 표현이 저해된다는 것이 밝혀졌다.<sup>12)13)</sup>

인간의 경우도 동물과 같이 편도핵이 손상된 환자는 공포 조건화 학습을 나타내지 못했다.<sup>14)15)</sup> 특히 해마는 보존된 채 편도핵에 국한된 손상을 입은 환자의 경우, CS와 US의 연합을 의식적으로 인식·기억하고 서술할 수 있었으나, CS에 대한 피부 전기 전도도 반응은 보이지 않았다. 반면, 해마만 손상된 경우에는 CS에 대해 피부 전기 전도도 반응은 나타냈지만, CS와 US의 연관성을 의식적으로 기억하지 못했다.<sup>14)</sup> 편도핵 손상 환자는 겁에 질린 표정을 인식하는 데에서도 장애를 나타냈다.<sup>16)17)</sup> 기능 뇌영상 연구에서도 공포 정서 표현의 지각<sup>18)19)</sup>과 공포 조건화<sup>20)21)</sup>에서 편도핵 활성이 확인되어, 공포의 학습 및 지각에서 편도핵의 작용이 입증되었다.

이처럼 편도핵은 동물과 인간 양쪽 모두에서 공포 감정의 핵심적 중추로 여겨진다. 다만 인간의 경우, 위협에 대한 명시적 기억과 생리적 공포 반응은 분리될 수 있으며, 편도핵은 이 중 암묵적·생리적 정서 반응에 관여하는 것으로 보인다.<sup>6)14)</sup> 다시 말해 편도핵을 중심으로 한 공포의 두뇌 기저 회로는 의식적인 정서 경험보다는 암묵적·생리적인 정서 반응과 이의 피드백작용에 연관되어 있다.

## 2. 공포 지각과 편도핵의 구심 경로

편도핵은 측핵(lateral nucleus)과 기저핵(basal nucleus)으로 이뤄진 기저측 구조(basolateral complex)를 통해 외부 자극 정보를 받아들인다.<sup>22)</sup> 이 중 편도핵 측핵은 시상과 감각 피질로부터 시각, 청각, 후각, 촉각 등의 감각 정보가 전달되어 수렴하는 곳이다.<sup>1)2)6)22-24)</sup> 편도핵 측핵이 손상된 쥐는 소리 자극에 대한 공포 조건화에 실패하는데,<sup>25)26)</sup> 이는 소리 자극(CS)과 통각 자극(US) 정보가 측핵에서 합쳐지기 때문으로 보인다. 편도핵 측핵에서 소리와 통각 자극 양쪽에 반응하는 신경세포가 발견되었으며,<sup>27)</sup> 그 발화 패턴은 공포 조건화를 거치며 변화되었다.<sup>28)29)</sup> 이상으로 미루어 보아 편도핵 측핵이 특정 자극에 대한 공포 조건화(cue-conditioned fear)에서 CS와 US 감각 정보가 수렴되어 학습되는 영

역으로 생각된다.

감각 정보가 편도핵 측핵으로 전달되는 구심 경로(afferent pathway)는 두 가지로, 하나는 시상에서 직접 연결되는 시상-편도핵 경로이며 다른 하나는 대뇌피질을 거치는 시상-피질-편도핵 경로이다. 이 두 경로는 모두 공포 조건화에 관여하여 어느 한 쪽이 손상되어도 다른 경로를 통해 공포 조건화가 일어날 수 있다.<sup>30)</sup>

측핵 신경세포는 청각 CS 후 15 ms내로 매우 빠른 반응을 보이며 이는 시상-편도핵 경로에 의한 것으로 추정된다. 공포 조건화를 거치면 이러한 빠른 반응이 강화되는 것이 나타나, 이를 근거로 시상-편도핵 경로가 공포 조건화에 일차적으로 관여한다고 여겨졌다.<sup>6)28)29)</sup> 그러나 청각과 달리 시각 자극에 대한 공포 조건화의 경우, 비주변피질(perirhinal cortex)이 밀접히 관여하고 있는 것으로 보인다. 또한 피질 경로를 공포 조건화 이후에 손상시킨 경우 학습된 공포 반응이 감소되기도 하였다.<sup>31)</sup> 일반적으로 시상-편도핵 경로는 단순한 자극에 대한 빠르고 부정확한 반응에 관여하고, 시상-피질-편도핵 경로는 자극의 세부 처리를 통해 보다 정확한 반응에 관여한다고 추정된다. 그러나 이러한 구별은 아직 뚜렷하지 않다.

이와 비슷한 맥락에서 인간의 경우, 30분의 1초 이하의 아주 짧은 순간 동안 자극을 제시하는 잠복 자극(masked stimuli) 혹은 역치하 자극(subliminal stimuli)을 이용해 의식적 지각 없이 일어나는 공포 반응에 대한 연구가 이뤄졌다.<sup>32)</sup> 겁에 질린 표정이나 거미, 뱀 등의 위협적인 자극은 잠복 자극으로 제시되었을 때도 편도핵 활성을 유발했으며, 이는 대뇌피질을 통한 고차적 정보처리와 지각 과정 없이 시상-편도핵 경로에 의한 것으로 생각되고 있다. 잠복 자극으로 공포 조건화된 얼굴 자극을 가했을 때, 시상 배개핵(pulvinar), 위둔덕(superior colliculus), 우측 편도핵의 활성이 같이 변화되었다고 보고되었다.<sup>33)</sup> 또한 좌측 시각피질이 손상된 피질맹 환자에서도 겁에 질린 얼굴 표정이나 공포 조건화된 얼굴 자극에 대해 같은 영역이 활성화됨이 드러났다.<sup>34)</sup> 이들 연구는 인간에서도 시각피질을 거치는 상위 인지과정 없이, 피질하 경로를 통한 대략의 정보만으로도 편도핵이 생리적 공포반응을 일으킬 수 있음을 시사한다.

특기할만한 점으로, 역치하 자극에 대해서는 우측 편도핵이 특이적으로 반응하는 패턴이 관찰되고 있다.<sup>18)33)</sup> 이에 반해 역치 이상 자극은 좌측 혹은 양측 편도핵 활성

이 관찰되고 있다. 또한 최근 뇌영상 연구에서도 역치하 자극에 대해서는 우측 편도핵과 슬하 전대상피질이 활성화되며, 반면 역치이상 자극에서는 좌측 편도핵과 배측 전대상피질 반응이 보고되어, 전대상피질(anterior cingulate cortex, 이하 ACC)과 연결된 신경 회로 역시 차이를 가질 수 있다고 생각된다.<sup>35)</sup> 이러한 역치하 자극 자극에 개입하는 두뇌 기저, 특히 좌우 편도핵의 편측화(lateralization)는 보다 엄밀한 후속 연구가 필요하다고 생각된다.

### 3. 공포 반응과 편도핵 중양핵

편도핵에서 촉발된 공포 반응은 중양핵(central nucleus)을 통해 공포의 자율신경계, 내분비계, 행동 반응을 유발하는 각 영역으로 파급된다. 동결 반응(freezing)을 비롯한 방어 행동은 수도관주위 회색질(periaquiductal gray), 놀람 반응의 증폭(potentiated startle)은 미부망교핵(nucleus reticularis pontis caudalis), 심박 감소와 혈압·호흡 수 증가 등 자율신경계 반응은 시상하부 측핵(lateral hypothalamus)과 팔결핵(parabrachial nucleus), 호르몬 분비 및 지속적인 불안은 분계선조 침대핵(bed nucleus of stria terminalis, 이하 BNST)이 각각 관여한다.<sup>2)6)</sup>

편도핵 중양핵은 공포 반응에 관여하는 이들 영역에 모두 연결되어 이들을 자극하는 것으로 알려져 있다. 편도핵 중양핵을 직접 전기 자극했을 때 공포 반응과 같은 생리적 반응이 나타났으며,<sup>36)37)</sup> 또한 중양핵이 제거된 동물에서는 공포 조건화 등에 의한 공포 반응이 나타나지 않았다.<sup>25)38)</sup> 한편 중양핵으로부터 신호를 받는 시상하부 측핵, 수도관 주위 회색질, BNST를 각기 제거한 경우에는 혈압 증가, 동결 반응 등 개별 반응만이 차단되었다.<sup>39)</sup> 이는 편도핵 중양핵이 실제 공포 반응을 통제하는 중추이며, 중양핵에서 전달되는 하부경로의 각 두뇌 영역은 개별 반응에 관여함을 나타낸다.

편도핵 기저측 구조가 시상과 대뇌피질로부터 감각 정보를 수집하는 입력단자라면, 편도핵 중양핵은 이로부터 촉발된 공포 반응을 시상하부와 뇌간 등 하부경로로 전달하는 출력단자에 해당한다. 이상으로부터 조건화된 자극에 대한 편도핵 측핵의 반응이 중양핵으로 전달되어 공포 반응을 일으킨다는 모델이 제안되었다.<sup>1)2)40)</sup> 실제로 편도핵 측핵과 중양핵 중 한쪽이 손상되면 조건화된 공포 반응에 장애를 나타냈다.<sup>25)40)</sup> 공포 조건화에서 측핵

과 중양핵의 중심적 역할은 확립되어 있으나, 측핵에서 중양핵으로 직접 신경경로가 뻗어 있지 않다는 문제가 계속 제기되어 왔다. 이에 대해 측핵과 중양핵 사이의 사이세포 군집(intercalated cell mass)이 측핵의 활성을 전달한다는 모형이 제안되었으며,<sup>41)</sup> 기저핵을 통해 간접적으로 전달된다는 가설 역시 이어지고 있다.

한편 중양핵에 의해 자극 받는 영역 중 하나인 BNST는 편도핵의 연장(extended amygdala)이라 불리기도 하며, 보다 지속적인 불안 반응에 관여하는 것으로 추정되고 있다.<sup>42)</sup> 즉, 편도핵은 주로 뚜렷한 대상에 대한 공포 반응에 관여하는 반면, BNST는 뚜렷한 대상이 없이 모호한 주변 자극에 관여하며, 부신피질자극호르몬 분비 호르몬(corticotrophin releasing hormone, 이하 CRH) 등 호르몬에 의해 보다 지속적인 불안 반응을 주관하는 것으로 보인다.<sup>42)43)</sup>

### 4. 공포의 학습·기억과 편도핵 측핵

공포 조건화에 있어 CS와 US의 연관관계가 뇌의 어느 영역에서 어떻게 학습, 저장되느냐 하는 것은 중요한 문제이다. 현재까지의 동물실험 연구들은 CS와 US 정보가 수렴되는 편도핵 측핵을 조건화된 공포 기억의 두뇌 기저로 지목하고 있다.<sup>1)6)</sup>

먼저 기저측 구조, 특히 측핵을 손상시킨 쥐들은 공포 조건화를 통해 CS에 대한 공포를 학습하지 못했다.<sup>25)44)45)</sup> 뿐만 아니라 학습 직후나 2주 후, 심지어 1개월 후에 각각 기저측 구조를 손상시켰을 경우, 조건화된 공포 반응이 저해되었다.<sup>2)45)46)</sup> 중심핵을 손상시킨 경우에도 공포 조건화의 학습과 발현이 저해되었으나, 중심핵은 공포 기억의 두뇌 기저라기보다 기저측 구조를 통해 학습된 공포 반응을 발현하는 역할로 여겨지고 있다.<sup>25)40)</sup>

기저측 구조 손상도 학습보다 공포 반응의 발현 자체에 관여할 가능성도 있다. 그러나 기저측 구조 손상 뒤에도 공포 조건화를 많이 반복하면 새로운 공포 반응이 학습되며, 따라서 공포 반응 자체가 원천적으로 차단되는 것은 아님을 알 수 있다.<sup>47)</sup> 또한 약물로 일시적인 장애를 유발해, 영구적 손상에 따른 부차적 효과를 배제할 수 있다. 공포 조건화 직전에 감마아미노부티르산(gamma aminobutyric acid, 이하 GABA) 효현제인 무시몰(muscimol)을 편도핵에 투여한 경우 학습이 억제되었으나, 학습 직후에 투여한 경우에는 영향을 끼치지 않았다.<sup>44)</sup> 이를 통해 볼 때, 공포 조건화에서 기저측 구조는 CS와

US간의 연합을 학습하는 데 작용하는 것으로 보인다.

전기생리학 실험에서도 공포 조건화에 따라 신경 활성화와 시냅스 강도의 변화가 직접적으로 나타났다. LeDoux 등<sup>28)29)</sup>은 공포 조건화 학습 이후, 청각 CS에 대한 측핵 신경세포의 반응이 강화됨을 밝혔다. 청각피질의 신경세포 역시 공포 조건화 이후 CS에 대한 반응이 커지고 활성화되는 영역도 넓어졌지만, 측핵 신경세포의 반응 강화가 청각피질보다 앞서서 일어났다.<sup>28)</sup> 또한 이러한 청각 CS에 대한 측핵 신경세포의 반응은 지연시간이 매우 짧아, 시상 내측 슬상핵과 측핵간 직접 경로가 개입되는 것으로 여겨졌다.<sup>28)29)</sup> 이를 뒷받침하는 결과로, 생체 내 전기생리학 실험에서 시상 내측 슬상핵과 측핵간에 고빈도 반복 자극으로 장기간 강화(long term potentiation, 이하 LTP)를 유발될 수 있음이 밝혀졌으며,<sup>48)</sup> 이러한 LTP가 공포 조건화 학습에 의한 시냅스 강화에 상응하는 특성을 지니고 확인되었다.<sup>49)50)</sup>

이러한 시상 내측 슬상핵과 측핵 경로의 시냅스 강화는, N-메틸-D-아스파르테이트(N-methyl D-aspartate, 이하 NMDA) 수용체 기전에 의한 LTP로 일어난다. 공포 조건화 직전에 NMDA 길항제인(2R)-amino-5-phosphonovaleric acid(APV)를 편도핵에 투여하면 공포 조건화가 저해되는 반면, APV를 학습 후에 투여했을 경우에는 차이가 나타나지 않았다.<sup>51)52)</sup> 이는 공포 조건화 학습이 NMDA 수용체가 관여하는 기전에 의해 일어남을 시사한다.

공포 조건화에서 장기 기억의 형성과 응고화(consolidation) 역시 편도핵의 기저측 구조에서 일어나는 것으로 여겨진다. 공포 조건화 학습 이전에 단백질 합성 저해제를 투여하면, 조건화된 공포가 단기적으로는 발현되나 장기 기억으로 남아있지 못한다.<sup>53)</sup> 단백질 합성 저해제를 편도핵 기저측 구조에 국지적으로 주입했을 때에도 이러한 장애가 발견되었으며, 분화체활성단백키나아제(mitogen-activated protein kinase, 이하 MAPK) 신호 경로가 이러한 분자적 과정에 개입하는 것으로 밝혀졌다.<sup>53)54)</sup> 이는 위의 기존 연구와 더불어 편도핵 기저측 구조가 조건화된 공포의 장기 기억이 형성되는 곳이라는 가설을 뒷받침한다.

인간에 있어서도 이러한 공포 조건화의 학습과 기억 기저는 유사한 것으로 보인다. 앞서 기술하였듯이 편도핵이 손상된 환자들은 공포 조건화를 통해 피부 전기전도도 반응을 습득하는데 실패했다. 그러나 해마가 정상

인 경우에는 CS와 US간의 연관성 자체는 의식적으로 지각할 수 있었다.<sup>14)15)</sup> 이는 인간에서 편도핵은 무의식적, 생리적인 공포 반응을 습득하는데 관여함을 시사한다.

양성자방출단층촬영(positron emission tomography, 이하 PET), 기능적 자기공명영상(functional magnetic resonance imaging, 이하 fMRI) 등 기능적 뇌영상 연구가 활발해지면서, 뇌영상 실험을 통해 공포 조건화의 기저를 찾고자 하는 연구가 진행되었다. 그러나 초기 뇌영상 연구에서는 편도핵 활성을 잘 탐지하지 못했다.<sup>55)</sup> Buchel 등은 편도핵 활성이 공포 조건화 학습 초기와 발현 초기에는 나타나지만, 시간이 지나며 빠르게 반응이 둔화됨을 보고했다.<sup>21)56)</sup> 이후의 여러 뇌영상 연구에서도 시간에 따른 편도핵 활성 감소가 확인되었기에 기능적 뇌영상 연구에서 이 점을 유의해야 할 것으로 보인다. 이러한 결과는 쥐에서의 편도핵 신경 활성화 측정 결과와 일치한다는 지적도 있으나,<sup>21)28)</sup> 편도핵이 공포 기억을 학습, 저장하는 영역이기보다 대뇌피질 등 다른 영역의 학습과 고착화에 관여할 수도 있다는 반론도 제기되고 있다.<sup>55)</sup> 그러나 여러 뇌영상 연구에서 편도핵 활성은 피부 전기전도도 반응과 유의한 상관관계를 나타내,<sup>21)57)</sup> 편도핵이 적어도 생리적 반응으로 나타나는 공포 조건화에는 밀접히 관여하는 것으로 보인다.

인간은 동물과 달리 공포를 사회, 문화적 수단을 통해 습득하는 경우가 많다. 인간은 언어를 통해 의사소통을 하고, 관찰을 통한 간접 경험으로 공포를 학습할 수 있다.<sup>1)</sup> 한 예로, 특정 자극 뒤에 전기 쇼크가 가해질 것이라고 설명하는 것만으로도, 이후 자극에 대해 공포 조건화와 유사한 피부 전기전도도 반응이 나타났다.<sup>58)</sup> Phelps 등<sup>59)</sup>에 의한 이 실험에서는 실제로 전기 쇼크가 가해지지 않았음에도 이러한 생리적 반응이 나타났으며, 더불어 좌측 편도핵 활성이 관측되었다. 또한 좌측 측두엽이 제거된 환자는 이렇게 설명을 통해 공포 반응을 습득하지 못해, 좌측 편도핵이 이러한 언어·인지적 수단에 의한 공포 습득과 연관되어 있다는 가설이 제기되었다.

## 5. 맥락 인지와 해마

동물을 이용한 공포 조건화 실험에서, 사용된 특정 자극(cue) 외에도 공포 조건화 처치를 겪은 환경에 대해서도 공포가 학습된다. 즉, US와 연합되었던 특정 자극을 제시하지 않아도 공포 조건화가 시행된 환경에 둘러놓는 것 자체도 일정한 공포 반응을 유발한다. 이는 맥락 공

포 조건화(context fear conditioning)라 부르며, 이러한 맥락은 특정 자극에 대한 공포 조건화와 달리 단일 자극이 아니라 실험 환경에서 주어지는 시각, 청각, 후각, 촉각 등 다양한 감각 정보가 통합되어 형성된다.<sup>2)</sup>

이러한 맥락의 인지와 기억에는 해마가 관여하는 것으로 여겨진다. 공포 조건화 학습 전에 배측 해마를 손상시킨 쥐는 맥락 공포 조건화의 학습과 발현이 저해되었으나, 소리 CS에 대한 공포 조건화에는 뚜렷한 장애를 보이지 않았다.<sup>60)61)</sup> 공포 조건화 후 해마를 손상시킨 경우에도 맥락에 대한 공포 기억이 저해되었지만, 시간 간격이 길어지면 해마 손상에 의한 영향이 점점 감소되었다. 이는 해마가 맥락 공포 조건화에서 맥락에 대한 기억의 응고화(consolidation)에 관여함을 시사한다. 특히 해마 손상 28일 이전에 실험 환경에 미리 노출시켰던 경우, 해당 맥락에 대한 공포 조건화에 장애가 나타나지 않았다.<sup>62)</sup> 이는 맥락에 대한 기억이 대뇌피질 등에 장기 기억으로 응고화되는 데 해마가 관여한다는 가설을 뒷받침 한다. 즉, 새로운 환경을 접한 뒤 28일 동안 맥락에 대한 기억이 해마에서 대뇌피질로 전이, 응고화되기 때문에 이러한 결과가 나타난 것으로 해석된다. 이러한 해마의 응고화 작용은 직접 손상 외에 NMDA 길항제에 의해서도 저해되어, NMDA 수용체에 기반한 기전이 있음을 알 수 있다.<sup>62)</sup>

한편 형성된 맥락과 US를 연합시키는 것은 편도핵 기저핵이 주로 관여하는 것으로 보인다.<sup>6)</sup> 편도핵 축삭이 특정한 개별 자극(cue)에 대한 공포 조건화에 주로 관여하는 것과 달리, 편도핵 기저핵은 맥락(context)에 대한 공포 조건화에 관여한다고 여겨진다. 해마에 고빈도 자극을 가해 해마-편도핵 기저핵 구조 경로에 LTP를 유발할 수 있었으며, 이 경로가 손상된 경우에는 맥락에 대한 공포 조건화가 일어나지 않았다.<sup>63)</sup> 이 실험에서 편도핵에 삽입된 전극은 대부분 기저핵에 위치하고 있었다. 또한 다소 상충하는 결과가 있으나 대체로 기저핵 손상은 맥락에 대한 공포 조건화에 장애를 일으킨다고 보고되고 있다.<sup>64)</sup> 그러나 최근 보다, 통제된 실험에서 기저핵의 앞쪽 영역이 축삭, 중심핵과 함께 맥락 인지에 관여한다는 보고도 있다.<sup>65)</sup>

맥락 기억은 맥락에 대한 공포를 학습하는 것 외에도, 맥락에 따라 자극에 대한 반응을 조절하는 데에도 기여한다. 예를 들어 CS가 어떤 환경에서는 US 없이 제시되

고 다른 환경에서는 US와 함께 주어진 경우, 각 맥락에 따라 CS에 대해 달리 반응하게 된다. 해마는 이렇게 맥락에 따라 같은 CS의 의미를 달리 해석하고 반응하는 데에 작용한다. GABA 효현제를 이용해 해마를 일시적으로 억제했을 때, 맥락 식별에 따른 공포 반응 조절이 저해됨이 보고되었다.<sup>66)</sup> 또한 조건화된 공포 기억의 소거 역시, 이러한 맥락에 의존하는 학습 과정이며 해마가 관여한다고 알려져 있다.<sup>67)</sup>

## 6. 공포 소거와 내전전두피질

공포 소거(fear extinction)는, 조건화된 공포 자극 CS가 US 없이 주어짐에 따라 CS에 대한 공포 반응이 점차 줄어드는 현상이다. 이러한 공포 소거는 기존에 학습된 CS에 대한 공포 기억이 지워지기보다, CS가 이제 안전하다는 새로운 기억이 더해지는 것으로 여겨지고 있다.<sup>68)</sup> 즉, 공포 반응이 소거된 뒤에도 원래의 공포 기억은 잔존해 있으나 새로 형성된 소거 기억(extinction memory)에 의해 공포 반응이 억제된다. 이를 뒷받침하는 증거로 공포 기억이 소거된 뒤에도 시간이 지나면 다시 CS에 대한 공포 반응이 되살아나며(spontaneous recovery), US만을 따로 가한 경우에도 CS에 대한 공포 반응이 되돌아온다(reinstatement). 또한 공포 소거가 시행된 환경이 아닌 다른 환경으로 옮겨지면 다시 CS에 대한 공포 반응이 회복된다(renewal). 위의 현상들은 공포 소거가 원래의 공포 기억이 약화되는 것이 아니라, 새로이 학습을 통해 기존 공포 기억을 억제·조절하는 것임을 보여준다.<sup>5)</sup>

공포 소거에는 복측 내전전두피질(ventromedial prefrontal cortex)이 핵심적으로 관여하는 것으로 알려져 있다. 내전전두피질이 손상된 쥐에서는 공포 소거가 저해되었으며,<sup>69)70)</sup> 공포 소거가 단기간 동안은 일어났지만 24시간 이상 장기적으로 유지되지 못했다.<sup>71)</sup> Milad와 Quirk<sup>68)</sup>는 변연하(infralimbic) 영역이 공포 소거 학습 후, CS에 반응해 활성화되며 이러한 활성이 공포 반응과 역상관관계를 가짐을 보였다. 복측 내전전두피질은 편도핵에 축삭을 뻗치고 있어 편도핵 중심핵의 흥분성을 억제하는 것으로 밝혀졌으며, 이러한 편도핵 공포 반응의 억제가 공포 소거 기억의 메커니즘으로 제기되었다.<sup>72)</sup> 복측 내전전두피질의 LTP는 공포 소거와 연관되어 있는 것으로 나타났으며, 반면 저빈도 자극으로 LTD를 유도했을 때는 공포 소거가 저해되었다.<sup>73)</sup> 또한 복측 내전전두

업에 단백질 형성 억제제나 NMDA 길항제를 투여했을 때 공포 소거가 저해되어, NMDA 수용체 작용에 의한 시냅스 강화가 공포 소거 기억의 기제로 지목되었다.<sup>74)</sup>

이렇듯 내전전두피질이 공포 소거의 주된 두뇌 기저로 제기되었지만, 공포 소거에서 내전전두피질이 차지하는 비중과 역할에 대해서는 논쟁이 계속되고 있다. 우선 내전전두피질 활성화는 공포 소거가 장기 기억으로 인출될 때만 관계되며, 장기 기억으로 이전되기 전의 공포 소거에는 내전전두피질과 NMDA 수용체 작용을 요하지 않는 다른 기전이 개입되어 있다.<sup>68)</sup> 또한 내전전두피질이 손상되어도 공포 소거가 완전히 차단되는 것은 아니며, 장기간 시일을 두고 반복하면 공포 소거 기억이 돌아오는 것으로 나타났다.<sup>75)</sup> 이로써 내전전두피질이 공포 소거에 있어 불가결한 역할을 담당하기보다, 이를 촉진하는 역할을 맡고 있다는 주장도 제기되고 있다.

내전전두엽만이 아니라 편도핵이 공포 소거에 관여한다는 결과도 상당수 있다. 소거 학습 직전에 편도핵에 NMDA 길항제를 투여하면, 공포 반응 소거가 저해된다는 보고가 있었다.<sup>4)76)</sup> 반면 편도핵에 NMDA 효현제인 D-시클로세린(D-cycloserine)을 투여하면 소거 학습이 촉진되어 편도핵에서의 NMDA 수용체 작용도 공포 소거에 관여하는 것으로 보인다.<sup>4)77)</sup>

앞서 언급하였듯이 소거 기억은 공포 소거가 시행된 환경에서만 유효하다. 즉, 맥락 A에서 공포 소거를 시행하면 맥락 A에서는 CS에 대해 공포 반응을 보이지 않지만 맥락 B로 옮기면 다시 CS에 대한 공포 반응이 나타난다(renewal). 따라서 공포 소거 학습은 맥락에 의존하는 기억이며 해마가 이에 관여한다. 공포 소거 학습에 앞서 GABA 효현제로 해마 활성을 억제했을 경우 공포 소거 학습이 느려졌으며, 공포 소거가 수행된 맥락에서도 공포 반응이 되돌아왔다. 이는 해마가 공포 소거 학습과 맥락에 따른 인출에 관여함을 나타낸다.<sup>67)</sup>

인간 뇌영상 연구에서도 편도핵과 복측 내전전두엽이 공포 소거 과정에 관여하는 것으로 나타났다. Knight 등<sup>78)</sup>의 실험에서는 좌측 편도핵이 소거 학습 동안 활성을 나타냈다. Phelps 등<sup>79)</sup>의 실험에서는 CS에 대한 편도핵 활성이 소거 초기에 공포 조건화 때보다 낮아지는 양상을 보였고, 복측 내전전두피질에 해당하는 슬하(subgenual) ACC 활성은 소거 학습이 이뤄진 후 장기적인 공포 소거 정도와 상관관계를 보였다.

다른 뇌영상 연구에서 편도핵과 슬하(subgenual) ACC

활성은 서로 역상관관계를 나타내, 기능적으로 상대를 억제하는 작용을 지닐 수 있다고 여겨진다.<sup>80)81)</sup> 또한 흥미롭게도 구조 뇌영상을 이용한 연구에서, 복측 내전전두피질의 두께가 소거 학습의 효율과 유의한 상관관계를 나타냈다.<sup>82)</sup>

자극에 맥락 정보를 더한 뇌영상 연구에서는 편도핵과 복측 내전전두피질의 활성 뿐만 아니라, 해마 역시 소거 과정에 함께 참여한다는 결과도 관측되었다.<sup>83)</sup> 앞선 연구에서처럼 공포 조건화 동안은 편도핵 활성이, 공포 소거 학습 동안은 편도핵과 복측 내전전두피질 활성이 나타났다, 이로써 형성된 장기 소거 기억으로 공포 반응이 억제되는 데에는 복측 내전전두피질과 해마가 관여했다.

동물 실험과 인간 뇌영상 연구를 종합해볼 때, 복측 내전전두피질이 공포 소거가 장기적으로 이뤄지는데 중요한 역할을 한다고 여겨진다. 한편 편도핵 역시 공포 소거에 관여하는 것으로 보이며, 아마도 공포 소거가 장기 기억으로 응고되기 이전의 과정과 연관되어 있을 것으로 추정된다. 또한 해마 역시 공포 소거에 있어 복측 내전전두피질과 함께 작용하며, 특히 맥락에 따른 소거 기억의 인출에 관여하는 것으로 보인다.

## 고 찰

일찍이 편도핵이 공포 정서의 중추로 제기된 이후, 공포의 두뇌 기저 연구는 환위를 이용한 공포 조건화 실험을 통해 크게 진전되었다. 특히 공포 조건화는 인간과 동물 사이에 평행 연구가 가능해 동물과 인간을 직접 비교·대조하여 일반화할 수 있다는 이점을 지니고 있다. 실제로 편도핵과 연결된 두뇌 공포 회로는 인간 인지·뇌영상 실험에서도 잘 일치되는 결과를 나타내 이러한 평행 연구의 가치를 입증해 준다. 공포는 위협을 피해 생존하기 위한 원초적 메커니즘으로 일찍부터 발달되었기에, 이처럼 여러 종간에 두뇌 기저가 공통되게 남아있는 것으로 보인다.

공포 자극의 지각과 처리는 대뇌피질을 거치지 않고 시상에서 편도핵으로 직접 경로를 지니며, 의식적으로 자각하지 못하는 잠복 자극에도 반응할 만큼 원초적이고 자동적이다. 동시에 이러한 공포 자극은 무척 쉽게 학습되며 오래 지속되는 특성을 지니고 있다. 한편 감각피질, 해마, 내측 전전두엽 등 편도핵과 연결된 상위 두뇌 영역들은 공포 인지과정을 보다 세밀하게 조정하고 보완하는 역할

을 하는 것으로 여겨진다. 특히 맥락 인지에서는 해마가, 공포 소거에 있어서는 내전전두피질이 편도핵과 밀접히 상호작용하며 핵심적인 역할을 수행하고 있다. 인간은 ACC 등 이러한 변연계 주변 구조와 신경질이 더욱 발달된 만큼, 이들의 상호작용이 정서에 있어 차지하는 비중이 클 것으로 예상된다.

공포의 두뇌 기저는 외상후 스트레스장애와 공포증 등 불안장애의 병리와도 밀접한 연관을 지니고 있다. 특히 편도핵 등 피질하 영역의 과잉 활성화와 내전전두질 등 대뇌피질의 활성화 저하가 자주 보고되고 있다.

한 예로, 외상후 스트레스장애 환자는 외상 기억을 유발했을 때, 편도핵의 이상 활성화와 내전전두피질의 활성화 저하가 나타났다.<sup>5)84)</sup> 또한 외상후 스트레스장애 환자는 공포 조건화에서 공포 소거가 저해되는 것으로 나타나 편도핵의 과잉 활성화, 내전전두피질의 활성화 둔화와 그로 인한 공포 기억의 소거 장애가 병리 중 하나로 지목되고 있다.<sup>85)</sup>

동물 모형을 이용한 공포의 두뇌 기저 연구는 불안장애의 치료에 있어서도 대안을 제시하고 있다. 최근 흰쥐 실험에서 NMDA 효현제인 D-시클로세린이 공포 소거를 향상시키는 효과를 나타내면서, 이를 공포증 등 불안장애의 노출 치료에 적용하는 임상연구가 활발히 이뤄지고 있다.<sup>4)5)</sup>

또한 공포 소거에서 내전전두피질의 작용을 토대로 경두개 자기자극술(transcranial magnetic stimulation)이나 뇌심부자극술(deep brain stimulation)을 통해 내전전두피질을 자극해 소거 학습을 촉진시키는 것이 제안되었다.<sup>5)68)</sup>

공포는 가장 원초적인 정서로서 공통된 두뇌 기저를 지니고 있어, 다른 어떤 감정보다 동물 모형을 통해 평행 연구를 진행하기에 유리하다. 또한 공포 조건화를 비롯해 표준화된 실험 기법과 더불어 최근 정신약리학, 기능적 뇌영상 기법, 뇌자극술의 발달에 힘입어 이러한 동물 연구의 성과를 인간에 도입, 응용할 여지가 풍부하다. 그럼에도 아직까지 인간에서의 공포 정서 연구는 동물 연구에 비하면 많이 뒤쳐져 있으며, 특히 양측의 성과를 통합해가려는 노력이 절실히 필요한 형편이다. 특히 불안장애의 동물 모형 개발과 환자를 대상으로 하는 인지·뇌영상 연구를 통해 병리적 공포의 두뇌 기저를 파악하고 약물과 뇌자극술의 표적을 찾는 것은 아직 초보적 단계에 머물러 있다.

이러한 평행 연구는 공포 정서와 그 두뇌 기저를 보다 잘 규명할 뿐만 아니라, 불안장애 병리의 신경과학적 이해와 임상 진단, 치료, 예방 기법의 발달에도 크게 기여할 것으로 기대된다.

**중심 단어** : 공포 · 공포 조건화 · 편도핵 · 신경해부학 · 중개 신경과학.

---

## 참고문헌

---

1. Delgado MR, Olsson A, Phelps EA. Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biol Psychol* 2006;73:39-48.
2. Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Ann Rev Neurosci* 2001;24:897-931.
3. Mineka S, Levanon A. Phobias and preparedness: the selective, automatic, and encapsulated nature of fear. *Biol Psychol* 2002;52:927-937.
4. Davis M. Role of NMDA receptors and MAP kinase in the amygdala in extinction of fear: clinical implications for exposure therapy. *Eur J Neurosci* 2002;16:395-398.
5. Milad MR, Rauch SL, Pitman RK, Quirk GJ. Fear extinction in rats: Implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biol Psychol* 2006;73:61-71.
6. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000;23:155-184.
7. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175-187.
8. Kluver H, Bucy PC. "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 1937;119:352-353.
9. Weiskrantz L. Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol* 1956;49:381-391.
10. Zola-Morgan S, Squire LR, Clower RP, Alvarez-Royo P. Independence of memory functions and emotional behavior: Separate contributions of the hippocampal formation and the amygdala. *Hippocampus* 1991;1:207-220.
11. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann Rev Neurosci* 1992;15:353-375.
12. Blanchard DC, Blanchard RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *J Comp Physiol Psychol* 1972;81:281-90.
13. Kelliecutt MH, Schwartzbaum JS. Formation of a conditioned emotional response(CER) following lesions of the amygdaloid complex in rats. *Psychol Rev* 1963;12:351-358.
14. Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C, Damasio AR. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 1995;269:1115-1118.



15. LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci* 1995;15:6846.
16. Adolph R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 1995;15:5879-5891.
17. Adolphs R, Tranel D, Hamann S, Young AW, Calder AJ, Phelps EA, et al. Recognition of facial emotion in nine individuals with bilateral amygdala damage. *Neuropsychologia* 1999;37:1111-1117.
18. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, et al. A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 1996;383:812-815.
19. Whalen PJ, Rauch SL, Etkoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 1998;18:411.
20. Buchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ. Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1999;19:10869.
21. LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* 1998;20:937-945.
22. McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Prog Neurobiol* 1998;55:257-332.
23. Amaral DG. Amygdalohippocampal and amygdalocortical projections in the primate brain. *Adv Exp Med Biol* 1986;203:3-17.
24. LeDoux JE, Farb C, Ruggiero DA. Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *J Neurosci* 1990;10:1043.
25. Campeau S, Davis M. Involvement of the central nucleus and basolateral complex of the amygdala in fear conditioning measured with fear-potentiated startle in rats trained concurrently with auditory and visual conditioned stimuli. *J Neurosci* 1995;15:2301.
26. LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 1990;10:1062.
27. Romanski LM, Clugnet MC, Bordi F, LeDoux JE. Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behav Neurosci* 1993;107:444-450.
28. Quirk GJ, Armony JL, LeDoux JE. Fear conditioning enhances different temporal components of tone-evoked spike trains in auditory cortex and lateral amygdala. *Neuron* 1997;19:613-624.
29. Quirk GJ, Reppas CB, LeDoux JE. Fear conditioning enhances short-latency auditory responses of lateral amygdala neurons: parallel recordings in the freely behaving rat. *Neuron* 1995;15:1029-1039.
30. Romanski LM, LeDoux JE. Equipotentiality of thalamo-amygdala and thalamocortico-amygdala projections as auditory conditioned stimulus pathways. *J Neurosci* 1992;12:4501-4509.
31. Rosen JB, Hitchcock JM, Miserendino MJ, Falls WA, Campeau S, Davis M. 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. *J Neurosci* 1992;12:4624.
32. Pessoa L. To what extent are emotional visual stimuli processed without attention and awareness? *Curr Opin Neurobiol* 2005;15:188-196.
33. Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proceed Natl Acad Sci* 1999;96:1680.
34. Morris JS. Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain* 2001;124:1241-1252.
35. Williams LM, Liddell BJ, Kemp AH, Bryant RA, Meares RA, Peduto AS, et al. Amygdaloprefrontal dissociation of subliminal and supraliminal fear. *Human Brain Mapp* 2006;27:652-661.
36. Iwata J, Chida K, LeDoux JE. Cardiovascular responses elicited by stimulation of neurons in the central amygdaloid nucleus in awake but not anesthetized rats resemble conditioned emotional responses. *Brain Res* 1987;418:88.
37. Kapp BS, Gallagher M, Underwood MD, McNall CL, Whitehorn D. Cardiovascular responses elicited by electrical stimulation of the amygdala central nucleus in the rabbit. *Brain Res* 1982;234:251-262.
38. Hitchcock JM, Davis M. Efferent pathway of the amygdala involved in conditioned fear as measured with the fear-potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci* 1991;105:826-842.
39. LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci* 1988;8:2517.
40. Nader K, Majidishad P, Amoranpanth P, LeDoux JE. Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning & Memory* 2001;8:156.
41. Pare D, Quirk GJ, LeDoux JE. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *J Neurophysiol* 2004;92:1-9.
42. Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? *Biol Psychol* 1998;44:1239-1247.
43. Lang PJ, Davis M, Ohman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord* 2000;61:137-159.
44. Wilensky AE, Schafe GE, LeDoux JE. Functional inactivation of the amygdala before but not after auditory fear conditioning prevents memory formation. *J Neurosci* 1999;19:48.
45. Cousens G, Otto T. Both pre- and posttraining excitotoxic lesions of the basolateral amygdala abolish the expression of olfactory and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1998;112:1092-1103.

46. Maren S, Aharonov G, Fanselow MS. Retrograde abolition of conditional fear after excitotoxic lesions in the basolateral amygdala of rats: absence of a temporal gradient. *Behav Neurosci* 1996;110:718-726.
47. Maren S. Neurotoxic basolateral amygdala lesions impair learning and memory but not the performance of conditional fear in rats. *J Neurosci* 1999;19:8696.
48. Clugnet MC, LeDoux JE. Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *J Neurosci* 1990;10:2818.
49. Rogan MT, LeDoux JE. LTP is accompanied by commensurate enhancement of auditory-evoked responses in a fear conditioning circuit. *Neuron* 1995;15:127-36.
50. Rogan MT, Staubli UV, LeDoux JE. Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature* 1997;390:604-607.
51. Maren S, Aharonov G, Stote DL, Fanselow MS. N-methyl-D-aspartate receptors in the basolateral amygdala are required for both acquisition and expression of conditional fear in rats. *Behav Neurosci* 1996;110:1365-1374.
52. Miserendino MJD, Sananes CB, Melia KR, Davis M. Blocking of acquisition but not expression of conditioned fear-potentiated startle by NMDA antagonists in the amygdala. *Nature* 1990;345:716-718.
53. Schafe GE, LeDoux JE. Memory consolidation of auditory Pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase A in the amygdala. *J Neurosci* 2000;20:96.
54. Schafe GE, Atkins CM, Swank MW, Bauer EP, Sweatt JD, LeDoux JE. Activation of ERK/MAP kinase in the amygdala is required for memory consolidation of Pavlovian fear conditioning. *J Neurosci* 2000;20: 8177.
55. Buchel C, Dolan RJ. Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:219-223.
56. Buchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Brain* 1998;20:947-957.
57. Cheng DT, Knight DC, Smith CN, Stein EA, Helmstetter FJ. Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: stimulus processing versus response expression. *Behav Neurosci* 2003;117:3-10.
58. Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neurosci* 2001;4:437-441.
59. Funayama ES, Grillon C, Davis M, Phelps EA. A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: effects of unilateral temporal lobectomy. *J Cog Neurosci* 2001;13:721-729.
60. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106:274-285.
61. Kim JJ, Fanselow MS. Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science* 1992;256:675-677.
62. Young SL, Bohenek DL, Fanselow MS. NMDA processes mediate anterograde amnesia of contextual fear conditioning induced by hippocampal damage: immunization against amnesia by context preexposure. *Behav Neurosci* 1994;108:19-29.
63. Maren S, Fanselow MS. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J Neurosci* 1995;15:7548.
64. Majidishad P, Pelli DG, LeDoux JE. Disruption of fear conditioning to contextual stimuli but not to a tone by lesions of the accessory basal nucleus of the amygdala. *Soc Neurosci Abstr* 1996;22:1116.
65. Goossens KA, Maren S. Contextual and auditory fear conditioning are mediated by the lateral, basal, and central amygdaloid nuclei in rats. *Learning & Memory* 2001;8:148.
66. Holt W, Maren S. Muscimol inactivation of the dorsal hippocampus impairs contextual retrieval of fear memory. *J Neurosci* 1999;19:9054.
67. Corcoran KA, Desmond TJ, Frey KA, Maren S. Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *J Neurosci* 2005; 25:8978.
68. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature* 2002;420:70-74.
69. Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE. Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 1993;163:109-113.
70. Morgan MA, LeDoux JE. Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behav Neurosci* 1995;109:681-688.
71. Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K. The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci* 2000;20:6225.
72. Quirk GJ, Likhtik E, Pelletier JG, Pare D. Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *J Neurosci* 2003;23: 8800.
73. Herry C, Garcia R. Prefrontal cortex long-term potentiation, but not long-term depression, is associated with the maintenance of extinction of learned fear in mice. *J Neurosci* 2002;22:577.
74. Burgos-Robles A, Vidal-Gonzalez I, Santini E, Quirk GJ. Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor-dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron* 2007;53:871-880.
75. Lebron K. Delayed recall of fear extinction in rats with lesions of ventral medial prefrontal cortex. *Learning & Memory* 2004;11:544-548.
76. Falls WA, Miserendino MJ, Davis M. Extinction of fear-potentiated startle: blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *J Neurosci* 1992;12:854.
77. Walker DL, Ressler KJ, Lu KT, Davis M. Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration

- or intra-amygdala infusions of d-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci* 2002;22:2343.
78. Knight DC, Smith CN, Cheng DT, Stein EA, Helmstetter FJ. Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cog Affect Behav Neurosci* 2004; 4:317-325.
79. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron* 2004;43:897-905.
80. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Fera F, Weinberger DR. Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol Psychi* 2003;53:494-501.
81. Shin LM, Wright CI, Cannistraro PA, Weding MM, McMullin K, Martis B, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:273.
82. Milad MR, Quinn BT, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102: 10706-10711.
83. Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL. Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychi* 2007;62:446-454.
84. Francati V, Vermetten E, Bremner JD. Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depress Anxiety* 2007; 24:202-218.
85. Bremner JD, Vermetten E, Schmahl C, Vaccarino V, Vythilingam M, Afzal N, et al. Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med* 2005;35:791-806.