

## 공포 조건화 학습의 신경회로와 기전

카이스트 생명과학과

최 광 연

### Neural Circuit and Mechanism of Fear Conditioning

Kwang-Yeon Choi, MD

Neural Circuit and Behavior Laboratory, Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Daejeon, Korea

Pavlovian fear conditioning has been extensively studied for the understanding of neurobiological basis of memory and emotion. Pavlovian fear conditioning is an associative memory which forms when conditioned stimulus (CS) is paired with unconditioned stimulus (US) once or repeatedly. This behavioral model is also important for the understanding of anxiety disorders such as posttraumatic stress disorder. Here we describe the neural circuitry involved in fear conditioning and the molecular mechanisms underlying fear memory formation. During consolidation some memories fade out but other memories become stable and concrete. Emotion plays an important role in determining which memories will survive. Memory becomes unstable and editable again immediately after retrieval. It opens the possibility for us of modulating the established fear memory. It provides us with very efficient tools to improve the efficacy of cognitive-behavior therapy and other exposure-based therapy treating anxiety disorders.

**Key Words** Fear conditioning · Consolidation · Reconsolidation · Extinction · PTSD · Anxiety disorder.

Received: April 14, 2011 / Revised: April 18, 2011 / Accepted: April 28, 2011

Address for correspondence: Kwang-Yeon Choi, MD

Neural Circuit and Behavior Laboratory, Department of Biological Sciences, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), 291 Daehak-ro, Yuseong-gu, Daejeon 305-701, Korea

Tel: +82-42-350-2689, Fax: +82-42-350-2651, E-mail: narzoid@gmail.com

## 서론

불안은 다가오는 위협에 대응해 신체적 능력을 향상시키고 지각을 예민하게 하며 민첩하게 판단하고 관련된 사건을 더 잘 기억하도록 하여 생존에 도움을 주는 적응적인 역할을 한다. 하지만 불안할 필요가 없는 상황에서 불안을 느끼거나, 필요 이상으로 과도한 불안을 느낀다면 이로 인해 수행 능력을 떨어뜨리게 되고 이는 비적응적으로 작용한다.

일찍이 Freud는 환자들이 보이는 불안을 꿈 분석과 자유 연상을 도구로 인간의 무의식과 억압된 욕망을 탐구할 수 있었다. 하지만 정신분석으로 돌아서기 전까지 Freud는 생리학자로 신경계에 대한 연구를 수행했다. Freud는 1895년 친구에게 보낸 편지에서 “인간의 의식과 정신 질환들이 신경세포들의 순수한 생리학적 현상으로 이해될 수 있을지 모른다.”라고 말했다.<sup>1)</sup> 그 이후 100년 간 이뤄진 분자생물학의

눈부신 발달은 많은 신경과학자들이 Freud의 꿈에 한 걸음 한 걸음 다가설 수 있게 해 주었다. 하지만 아직도 “의식이 무엇인가?”와 같은 질문에 답하기엔 갈 길이 멀다. 그렇지만 그림 퍼즐을 맞출 때 가장 쉬운 조각부터 맞추면 그 다음 조각을 찾기 쉬운 것처럼, 공포 조건화 학습에 대한 신경과학자들의 많은 연구는 뇌의 작동방식에 대한 인간의 이해를 넓히는 데 많은 기여를 했다.<sup>2)</sup>

공포 조건화 학습에는 편도체(amygdala)가 핵심적인 역할을 한다고 알려져 있다. 만일 해마(hippocampus)는 온전하지만 편도체가 손상된 사람에게 전기충격(unconditioned stimulus)과 소리(conditioned stimulus)로 공포 조건화 학습을 시키게 되면 사건에 대한 명시적 기억(explicit memory)을 통해 소리가 들린 후에 전기충격이 올 것을 예상할 수는 있지만 불안의 신체적 징후는 보이지 않는다.<sup>3,4)</sup> 하지만 만일 편도체는 온전하지만 해마가 손상된 사람이라면 소리가 이

후의 전기충격의 전조라는 사실을 보고하지는 못하지만 신체적 불안 징후는 나타난다.<sup>5)</sup> 이러한 명시 기억과 정서 기억(emotional memory)의 해리(dissociation)는 정서 기억이 명시적 기억과는 다른 신경회로를 통해 의식의 직접적인 조절에서 벗어나 자동적으로 이뤄진다는 것을 의미한다.

불안 장애는 정신과 질환 중 가장 유병률이 높은 질환이다. 그중에서 외상후 스트레스 장애(posttraumatic stress disorder, 이하 PTSD)는 외상이 원인인 질환으로 공포 조건화 학습 모델을 통해 질병의 원인과 치료에 대한 통찰을 얻을 수 있다. PTSD의 치료로는 항우울제와 같은 약물 치료와 인지행동치료가 주된 치료법이지만 현재의 치료법으로도 증상의 관해에 도달하지 못하는 환자들이 많이 있다. 본 중설에서는 공포 조건화 학습의 신경회로와 분자적 메커니즘에 대해서 알아보고 이러한 연구가 PTSD를 비롯한 불안장애의 치료에 어떻게 적용될 수 있는지를 설명하고자 한다.

## 고전적 공포 조건화 학습과 관련된 신경회로

공포 조건화 학습은 고전적 조건화의 일종으로서 실험 동물에게 조건 자극(conditioned stimulus, 이하 CS)과 무조건 자극(unconditioned stimulus, 이하 US)을 반복적으로 제시를 해주면 둘 사이의 연관을 학습하여 조건 반응(conditioned response)을 나타내는 것을 말하며 이는 1927년 Pavlov가 처음으로 제안했다.<sup>6)</sup> 공포 조건화 학습은 동물 실험에서도 쉽게 조건 반응을 통해 학습 유무를 알 수 있고 기억 형성이 빠르고 오래가기 때문에 학습과 기억을 연구하는데 많이 이용되어 왔다.

여기서 말하는 CS란 이전에 실험 동물에게 의미가 없는 자극이어야 하며 주로 너무 강하지 않은 빛이나 너무 강하지 않은 순음(pure tone)의 소리가 주로 사용된다. US란 본래 실험 동물에게 의미를 가지는 자극으로 회피 반응을 일으키는 발바닥 전기충격(foot shock)이나 강한 소리 등이 사용될 수 있으며, 공포 조건화 학습에서는 주로 발바닥 전기 자극을 많이 사용한다.

먼저 공포 조건화 학습 중 소리 공포 조건화 학습(auditory fear conditioning)의 신경회로에 대해서 살펴보고자 하자. 소리 공포 조건화 학습의 경우 청각 기관으로부터 올라온 소리 정보는 시상(thalamus)의 내부핵 중의 하나의 내측 슬상핵(medial geniculate nucleus)으로 전해진다. 이후 소리 정보는 직접 외측핵(lateral nucleus of amygdala, lateral amygdala, 이하 LA)으로 가는 시상 경로(thalamic pathway)와 청각 피질을 거쳐서 LA로 가는 피질 경로(cortical pathway)로 나뉜다. 그리고 두 경로를 거친 정보는 LA 내

의 신경세포로 수렴한다(Fig. 2).<sup>7)</sup> 시상 경로와 피질 경로는 몇 가지 점에서 차이를 보이며 서로 상호 보완적이다. 시상 경로는 반응 속도가 빠르고 적은 횟수에도 학습이 이뤄지지만 소리의 세세한 특징들을 구별하지 못한다. 시상 경로의 이러한 특징들은 우리가 잠재적인 위협이 될지도 모르는 소리에 반응하여 경계를 하도록 하고 이후 자극에 주의를 기울일 수 있도록 한다. 이에 반해 피질 경로는 반응 속도가 느리고 학습이 이뤄지기 위해 시상 경로에 비해 많은 횟수의 시도가 필요하다.<sup>8)9)</sup> 그 외에도 소리 공포 조건화 학습에서 단기 기억은 시상 경로가 담당하고 장기 기억은 피질 경로가 담당하고 있음을 시사하는 연구들도 있다.<sup>10)</sup>

발바닥 전기충격과 같은 US도 감각 신경을 통해 척수-시상 경로(spino-thalamic tract)를 거쳐 결국 LA로 수렴한다. LA는 소리 공포 조건화 학습에서 CS와 US의 연관이 저장되는 장소이다.<sup>11)</sup> 만일 LA에 손상을 주거나<sup>12)</sup> 흥분성 아미노산인 NMDA 길항제(antagonist)를 투여하면<sup>13)</sup> 공포 조건화 학습에 장애가 온다.

조건 반응은 경직 반응(freezing response), 혈압의 상승과 같은 자율 신경 항진, 스트레스 호르몬의 증가로 표현된다. 공포 조건 반응이 나타나는데 중요한 곳은 중심핵(Central nucleus of amygdala, 이하 CE)이다. LA는 직접적으로 그리고 간접적으로 기저핵(basal nucleus, 이하 B)과 부기저핵(accessory basal nucleus, 이하 AB), 중간유두핵(intercalated cell mass, 이하 ITC cell mass)을 거쳐 CE로 연결된다. CE는 다시 수도관주위 회색질(periaqueductal gray, 이하 PAG), 외측 시상하부(lateral hypothalamus), 분계선조침대핵(bed nucleus of the stria terminalis, 이하 BNST)으로 연결 가치를 뺏는다(Fig. 1). PAG가 손상된 쥐는 혈압은 오르지만 경직 반응은 보이지 않고 외측 시상하부가 손상된 쥐는 이와 반대로 경직 반응은 나타나지만 혈압은 상승하지 않는다.<sup>14)</sup> 또한 BNST가 손상된 쥐는 경직 반응과 혈압 상승은 보이나<sup>14)</sup> 스트레스 호르몬 분비의 증가는 관찰되지 않는다.<sup>15)</sup>

만일 쥐를 챔버에 넣은 후 소리(CS)를 들려준 상태에서 혹은 소리 없이 전기충격(US)을 준 후 다시 챔버에 넣으면 공포 반응을 보이는데 이를 배경 공포 조건화(contextual fear conditioning)라고 부른다. 배경 공포 조건화 학습에는 해마와 편도체가 중요하다고 알려져 있다. 이 중에서 해마는 배경 공포 조건화 기억의 형성 및 공고화(consolidation)를 담당하고 있으며 이 곳을 손상시키게 되면 소리 공포 조건화 학습은 영향이 없지만 배경 공포 조건화 학습은 장애를 보이게 된다.<sup>16-18)</sup> 해마와 편도체는 쌍방향으로 연결되어 있

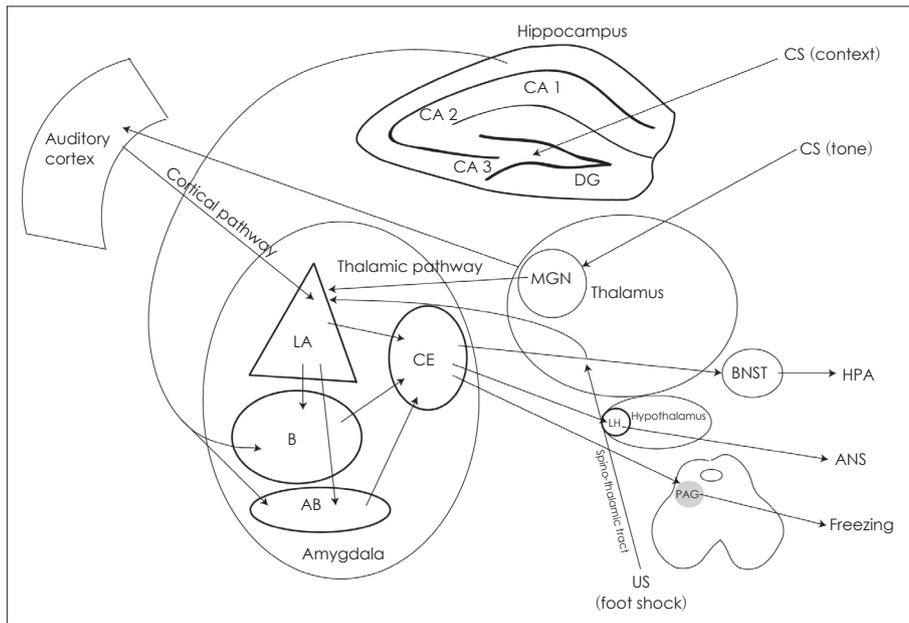
며 공간정보와 감정이 교통할 수 있는 통로가 된다. 배측 해마(CA1과 subiculum)는 편도체의 B과 AB에 연결되어 있고 LA와는 거의 연결되어 있지 않다. 그래서 LA를 손상시켰을 때는 배경 공포 조건화 학습에 영향을 주지 않지만 B나 AB를 손상시키면 배경 공포 조건화 학습에 장애가 온다.<sup>19)</sup> B와 AB는 소리 공포 조건화 학습에서와 마찬가지로 CE로 연결되어 조건 반응을 일으킨다(Fig. 1).

### 공포 기억의 분자생물학적 메커니즘

1964년 Terje Lomo는 토끼의 해마에서 long-term potentiation(이하 LTP)을 발견하였다.<sup>20)</sup> 이후 연구에서 편도체에도 LTP가 나타나며 공포 조건화 학습을 시켰을 때 LA에서 CS가 들어오는 시냅스에서 LTP가 일어난다는 사실이 밝혀졌다.<sup>21)</sup> LTP는 실험적으로 시냅스 가소성을 유도하는 방법으로 기억과 학습의 세포 수준에서의 모델로 많이 사용되고 있다. 시냅스전(presynapse)에서 분비된 glutamate는 시냅스후(postsynapse)의 AMPA 수용체( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)에 붙어  $Na^+$ 을 세포 내로 불러들이고 탈분극(depolarization)시킨다. 탈분극에 의해 N-Methyl-D-aspartic acid

(이하 NMDA) 수용체를 불활성화시키고 있던  $Mg^{2+}$ 이 탈락되면 NMDA 수용체가 열리게 된다. 이때  $Ca^{2+}$ 이 NMDA 수용체를 통해서 세포 내로 유입된다. 또한 자극의 형태에 따라 강한 자극의 탈분극은 L-type voltage gated calcium channel(이하 L-VGCC)을 통해서도  $Ca^{2+}$ 의 세포 내 이동을 촉진한다.<sup>22)</sup>  $Ca^{2+}$ 은 세포 내 신호 전달 시스템을 활성화시키게 되는데  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-activated kinase II(이하 CaMKII), mitogen-activated protein kinase(이하 MAPK), cAMP-dependent kinase, protein kinase C(이하 PKC), cAMP response element binding protein(이하 CREB) 등의 활성을 통해서 수용체의 활성을 조절하고 AMPA 수용체와 같은 새로운 단백질의 합성을 촉진하게 된다. 이를 통해 이후의 자극에 대해 시냅스의 신호전달이 증가되게 되는데 이를 LTP라고 부른다(Fig. 2).<sup>23)</sup>

LTP는 다시 지속 시간에 따라서 early phase long-term potentiation(이하 E-LTP)와 late phase long-term potentiation(이하 L-LTP)으로 분류된다. 한 번의 고빈도(high frequency) 전기자극은 수 분간 지속되는 E-LTP를 유발한다. E-LTP는 RNA 합성이나 단백질 합성 없이 기존의 단백질을 변형(modification)시키는 방식으로 이뤄진다. 하지만 여러 번 고빈도 전기자극을 주게 되면 수 분에서

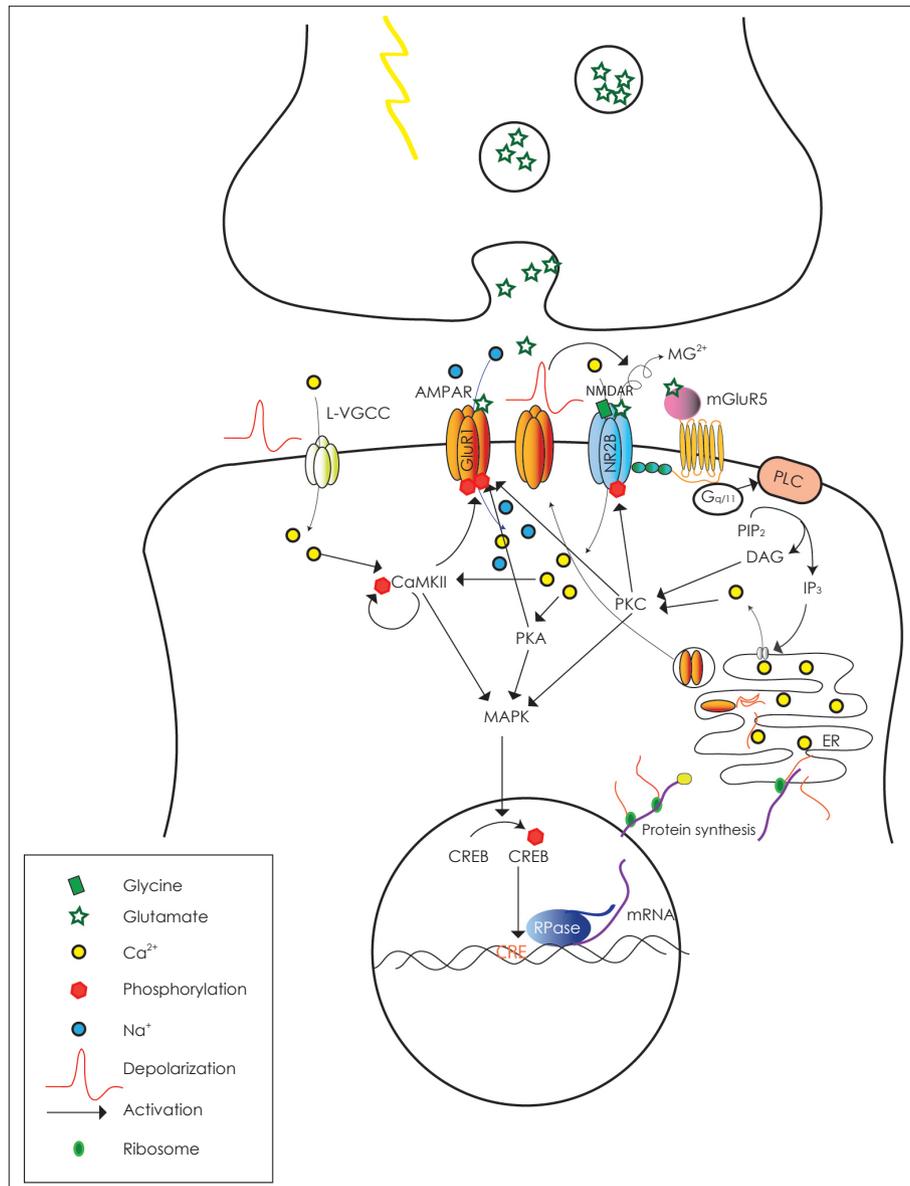


**Fig. 1.** Schematic diagram of neural circuits involved in fear conditioning. In the case of auditory fear conditioning, MGN receives CS from auditory sensory system. Then CS arrives at LA directly or indirectly via the auditory cortex. Thalamic area that receives US from the spino-thalamic tract projects to LA. LA is the place where CS-US convergence occurs. Thereafter LA projects to CE which outputs the conditioned response. LA also projects to CE by way of B and AB which receive the contextual information from the hippocampus. Inhibitory ITC cell mass (not shown) interposed between the BLA and CE. ITC cell mass can modulate the output to CE like an on-off switch. CE projects to BNST, LH and PAG. Contextual fear conditioning differs from auditory fear conditioning in the CS pathway. Contextual information (CS) comes from hippocampus to B and AB. then projects to CE. AB : accessory basal nucleus, ANS : autonomic nervous system, B : basal nucleus, BNST : bed nucleus of the stria terminalis, CS : conditioned stimulus, DG : dentate gyrus, HPA : hypothalamus-pituitary-adrenal axis, LA : lateral nucleus of amygdala, LH : lateral hypothalamus, MGN : medial geniculate nucleus, US : unconditioned stimulus.

수 시간 지속되는 L-LTP를 유발한다. 이는 새로운 RNA와 단백질의 합성을 필요로 하고 E-LTP와 달리 시냅스의 구조적인 변화를 수반한다.<sup>24)</sup>

E-LTP를 유도하는데 중요한 분자는 NMDA 수용체, metabotropic glutamate receptor 5(이하 mGluR5), CaMKII이다. 이 중 NMDA 수용체를 먼저 살펴보겠다. NMDA 수용체는 NR1과 NR2의 이량체(dimer)가 이량체를 이룬 이중

사량체(heterotetramer)이다.<sup>25)</sup> NR2는 다시 NR2A, NR2B, NR2C, NR2D로 나뉘는데 이 중 NR2A와 NR2B는  $Mg^{2+}$ 에 더 강하게 억제되어 전위의 변화에 더 민감하게 반응한다.<sup>26)27)</sup> NR2B는 polyamine이 붙는 자리가 있는데 이를 통해 NMDA 수용체의 기능을 조절할 수 있다.<sup>28)</sup> LA에서 NMDA 수용체에 polyamine이 붙는 것을 억제하면 공포 조건화 학습이 억제가 되며 반대로 활성화시키면 공포 조건화 학습이



**Fig. 2.** Molecular mechanism underlying long-term potentiation. Glutamate secreted from presynaptic neurons binds to AMPA receptors then depolarizes postsynaptic neurons. Depolarization expels  $Mg^{2+}$  from NMDA receptors. Depolarization allows glutamate to bind to NMDA receptors. NMDA receptor allows calcium ion to flow into the cell. Calcium activates PKA and CaMKII. Meanwhile glutamate binds to mGluR5 and activates PKC. PKC and CaMKII phosphorylate NR2B and AMPA receptors respectively. It enhances the activity of NMDA and AMPA receptors. CaMKII autophosphorylates itself upon the signal. It functions as cellular memory which persists even after concentration of calcium decrease. Several signaling pathways converge at MAPK pathway. It promotes protein synthesis including AMPA receptors. Newly synthesized AMPA receptors incorporate into the cell membrane. It facilitates synaptic transmission to subsequent stimulus. CaMKII :  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-activated kinase II, CRE : cAMP-response element, CREB : cAMP response element binding protein, DAG : diacylglycerol,  $IP_3$  : triphosphate, ER : endoplasmic reticulum, L-VGCC : L-type voltage gated calcium channel, MAPK : mitogen-activated protein kinase, PKA : protein kinase A, PKC : protein kinase C, RPase : RNA polymerase.

증진된다.<sup>29)</sup> 또한 선택적 NR2B 길항제인 ifenprodil을 LA에 투여하고 공포 조건화 학습을 시키면 단기 기억이 억제된다는 보고도 있다.<sup>30)</sup>

mGluR은 G단백결합수용체(G-protein coupled receptor)로 mGluR5는 NMDA 수용체와 골격단백질(scaffolding protein)에 의해 연결이 되어 있으며 둘 다 서로의 활성을 증가시킬 수 있다.<sup>31)</sup> mGluR5는 Gq/11과 연결되어 있는데 이는 phospholipase C(이하 PLC)의 활성화를 통해 phosphatidylinositol diphosphate를 inositol triphosphate(이하 IP<sub>3</sub>)와 diacylglycerol(이하 DAG)로 만든다. IP<sub>3</sub>는 소포체(Endoplasmic reticulum)에 보관되어 있던 Ca<sup>2+</sup>을 세포질 내로 이동시키며 Ca<sup>2+</sup>과 DAG는 PKC를 활성화시키게 된다. PKC는 NMDA 수용체의 NR2B를 인산화(phosphorylation)시켜서 NMDA 수용체의 전도성을 증가시킨다(Fig. 2).<sup>32)33)</sup>

NMDA 수용체나 L-VGCC에 의해 세포 내로 유입된 Ca<sup>2+</sup>는 CaMKII를 활성화시킨다.<sup>34)</sup> CaMKII는 자신을 인산화(autophosphorylation)시키거나 AMPA 수용체를 인산화시켜서 단기 기억에 기여를 한다.<sup>35)36)</sup> AMPA 수용체의 GluR1의 인산화에 관련된 다른 경로도 존재한다. PKC와 phosphokinase A(이하 PKA)도 GluR1을 인산화시킨다.<sup>37-39)</sup> 이는 AMPA 수용체의 전도성을 증가시키고 AMPA 수용체를 시냅스로 이동시키는 역할을 한다(Fig. 2).<sup>40-42)</sup>

L-LTP를 유도되는 데 중요한 역할을 하는 것은 MAPK 신호전달경로(signal pathway)이다. PKC, PKA, CaMKII 신호전달경로는 MAPK pathway로 수렴한다.<sup>43-46)</sup> MAPK 신호전달경로는 다른 말로 extracellular-signal regulated kinase 신호전달경로라고도 불린다. MAPK 억제제를 공포 조건화 실험 직전에 투여했을 경우 단기 기억에는 영향이 없었지만 장기 기억은 저해된다는 보고가 있다.<sup>47)</sup> PKA나 MAPK는 핵 내로 이동하여 전사인자(transcription factor)인 CREB를 인산화시킨다.<sup>48)</sup> 이후 CREB는 cAMP response element를 가진 유전자의 프로모터(promoter)에 붙어 장기 기억으로 전환하는 데 필요한 단백질 합성을 촉진하게 된다.<sup>49)</sup>

장기 기억에 관여하는 분자들의 반감기는 장기 기억 자체보다 짧다.<sup>50)</sup> 따라서 기억이 장기간 지속되는 데는 또 다른 설명이 필요하다. 한 가지 가설은 시냅스의 구조적인 변화가 이러한 장기 기억을 담당한다는 것이다.<sup>51)</sup>

## 공포 기억의 소거(Extinction)

소거란 이전에 US와 CS의 연합이 이뤄진 상태에서 반복

적으로 US 없이 CS만 제시해 주었을 때 조건 반응이 점진적으로 줄어드는 것을 말한다. 하지만 소거가 처음의 CS-US 연합 기억을 지우는 것은 아니다. 왜냐하면 몇 가지 상황에서 조건 반응이 다시 나타나기 때문이다. 시간이 많이 지나서 CS를 들려주면 다시 조건 반응이 일어나고(자연적 회복, spontaneous recovery), 새로운 배경에서 CS를 들려줘도 다시 조건 반응이 일어나며(재생, renewal), 또한 CS 없이 US를 단독으로 제시했을 시에도 다시 조건 반응이 일어난다(복귀, reinstatement).<sup>52)</sup> 따라서 소거는 공포 조건화 기억이 사라지는 것이 아니라 형성된 소거 기억(extinction memory)이 공포 기억을 억제하는 것으로 생각된다. 소거 후에도 LA의 일부 신경세포들은 CS에 반응하여 활성화된다는 연구 결과가 이를 지지한다.<sup>53)</sup>

LA에서 CE로 가는 경로 중에 ITC cell mass를 거쳐가는 경로가 있다. ITC cell mass는 억제성 gamma-aminobutyric acid 뉴런들이 모여 있다. LA에서 B로 가는 연결이 있고 B는 ITC cell mass로 직접적으로 연결되기 때문에 이러한 회로는 조건 반응 여부를 결정하는 스위치로 작용할 가능성이 크다. 실제로 소거 학습 때 기저외측핵(basolateral amygdala comple, 이하 BLA)에 NMDA 길항제를 투여했을 시 소거가 저해됐으며<sup>54)</sup> 소거 후에 BLA에서 시냅스 가소성의 변화가 있었다는 연구 결과<sup>55)</sup>가 이를 지지한다.

복내측 전전두피질(Ventromedial prefrontal cortex, 이하 vmPFC) 그 중에서도 특히 변연하영역(infralimbic region, 이하 IL)이 소거에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. vmPFC에 손상을 주면 공포 기억을 소거시키기 위해 훨씬 많은 횟수의 CS를 제시해야 한다.<sup>56)</sup> 하지만 IL에 전기 자극을 가하면 공포 조건화 기억의 회상 시에 조건 반응을 감소시킨다.<sup>57)</sup> IL이 소거 기억의 획득에 영향을 미치는지 아니면 공고화에 영향을 미치는지 알기 위해 다음의 실험이 수행되었다. Quirk 등은 쥐(rat)의 IL을 손상시킨 후 소거 학습을 시켰을 때 소거 세션(extinction session) 중에는 소거가 형성되는 데 문제가 없었지만 다음날 CS를 들려줬을 때 공포 조건 반응이 거의 회복되는 것을 관찰했다.<sup>58)</sup> 이는 IL이 소거의 획득(acquisition)보다는 공고화에 중요하다는 것을 말해준다. 정확히 IL이 어떠한 회로를 형성하여 공포 조건 반응을 억제하는지에 대해서는 아직 확실하지 않으며 두 가지 가설이 제시되고 있다. 한 가지는 IL이 LA의 억제계 재뉴런(inhibitory interneuron)을 활성화시킨다<sup>59)</sup>는 가설이고 다른 가설은 IL이 억제성 ITC cell mass를 활성화하며 이것이 CE를 억제할 것이라는 가설이다.<sup>60)</sup>

공포 조건화된 쥐를 소거 학습 시킨 후 다른 배경에서 CS를 들려주면 다시 조건 반응이 나타나는 것(renewal)처럼

배경은 소거 기억이 회상될 것인지 공포 기억이 회상될 것인지 결정하는데 중요하게 작용한다. 이에 대해서는 해마에서 vmPFC와 편도체로의 연결이 배경 의존적인 소거 기억의 인출에 관여할 것이라고 생각하고 있다.<sup>52)</sup> 소거 학습 후에 해마를 억제시켜주면 소거 학습시와 다른 배경에서 공포 기억이 재생(renewal)되는 것을 막을 수 있다.<sup>61)</sup> 또한 공포 조건화 학습을 한 쥐를 소거 학습 시킨 후에 CS 없이 US만 주게 되면 원래는 다시 조건 반응을 보이는데 해마를 손상시킨 쥐에서는 이런 현상(reinstatement)이 저해된다는 증거도 있다.<sup>62)</sup> 또한 소거 학습 전에 해마를 억제하게 되면 소거 학습 다음날 소거 기억의 회상을 방해한다.<sup>63)</sup> 이러한 실험 결과들은 해마에서 vmPFC로의 연결이 소거 기억의 배경 의존적인 인출을 조절할 것이라 가설을 지지하고 있다.<sup>64)</sup>

소거를 이용한 불안장애의 치료방법으로 노출치료(exposure therapy)가 있다. 노출치료를 통한 행동치료는 사회공포증(social anxiety disorder), 특정공포증(specific phobia), PTSD 등의 치료에 단독으로 또는 약물치료와 함께 많이 쓰이고 있다. 하지만 노출치료로 증상의 관해(remission)를 경험하지 못하는 환자들이 많다. 이 경우 소거를 증진시키는 방법이 있다면 노출치료의 치료효과를 높일 수 있을 것이다.

D-cycloserine은 NMDA 수용체 부분 효현제(partial agonist)로 NMDA 수용체의 glycine 인식부위(recognition site)에 붙어 주변의 glycine 농도가 낮을 시에는 NMDA 수용체의 작용을 증진시킨다.<sup>65)</sup> 하지만 glycine 농도가 높을 시에는 NMDA 수용체의 작용을 낮춘다.<sup>66)</sup> 이러한 특성으로 인해 D-cycloserine은 NMDA 효능제와 달리 흥분독성(excitotoxicity)을 나타내지 않는다.<sup>67)</sup> 또한 D-cycloserine은 결핵 치료의 이차 약제로 결핵 환자가 아닌 일반인(약물을 투여하지 않는 정신분열증 환자)을 대상으로 한 임상 연구에서 부작용이 적은 것으로 보고되었다.<sup>68)69)</sup> 이러한 특성 때문에 부작용이 많은 anisomycin이나 PKA 억제제와 달리 D-cycloserine을 이용한 임상 연구가 많이 시도되고 있다.

사회공포증<sup>67)70)</sup>과 고소공포증<sup>71)</sup>에서 D-cycloserine이 증강 치료(augmentation treatment)로 사용될 수 있는 가능성을 보인 예비 연구(preliminary study)들이 있다. 공황장애<sup>72)</sup>와 강박장애<sup>43)</sup>에 대한 연구에서는 D-cycloserine이 인지행동치료(cognitive-behavior therapy)의 효과를 증가(augmentation)시키지는 못했지만 초기 치료 반응을 개선하는 것으로 보고하였다. 그리고 이러한 연구들을 종합한 메타분석(meta-analysis)에서 D-cycloserine이 여러 불안장애(사회공포증, 특정공포증, 강박장애, 공황장애)에서

노출치료의 증강 치료(augmentation treatment)로 효과 있다고 나왔다.<sup>73)</sup>

PTSD 환자를 대상으로 D-cycloserine이 노출치료의 효능을 증가시키는지 알아보기는 연구가 진행 중이다. 따라서 아직 D-cycloserine의 PTSD 치료에 대한 효과는 말하기 힘들다.<sup>74)</sup> 하지만 2002년 Heresco-levy 등이 수행한 예비 연구에서는 PTSD 환자에서 D-cycloserine이 인지 증상을 개선시켰다고 보고했다.<sup>75)</sup> 동물 모델 연구를 살펴보면 Yamamoto 등<sup>76)</sup>은 스트레스(single prolonged stress)를 쥐에게 주면 공포 기억의 공고화가 증가되고 소거 학습이 잘 되지 않는데 D-cycloserine을 주게 되면 감퇴된 소거 반응이 회복된다고 보고했다. 또한 동물 모델에서 D-cycloserine은 공포 기억의 소거를 증진시킬 뿐만 아니라 소거 학습 이후에 스트레스를 주었을 때 공포 기억이 되살아나는 것을 감소시키고(reinstatement), 일반화된 소거 반응을 보여주는 것을 볼 때 PTSD를 치료하는데 유용한 치료전략이 될 가능성이 높다.<sup>77)</sup>

## 기억의 공고화(Consolidation)와 재공고화(Reconsolidation)

기억이 형성된 직후 장기 기억으로 변환되기 전 기억은 변형되기 쉽고, 사라지기 쉬운 불안정한 상태이다. 하지만 시간이 지나면서 일부 기억들은 사라지고, 일부는 변형이 되고, 일부는 좀 더 안정적인 장기 기억으로 변환되는데 이를 공고화라고 한다. 공고화를 위해서는 단백질 합성이 필요한데 이 시기에 PKA 억제제나 단백질 합성 억제제(anisomycin)를 투여하면 공포 기억이 사라지는 것으로 알려져 있다.<sup>78-80)</sup>

이후 기억이 다시 회상되면 기억은 다시 불안정하고 변형되기 쉬운 상태로 바뀐다. 이 과정에서 기억은 다시 공고화를 거치는데 이를 재공고화라고 부르며 약 6시간의 재공고화 시기(reconsolidation window)를 가진다.<sup>81)</sup> 재공고화는 예전의 기억을 회상했을 때 새로운 정보를 업데이트해서 예전 기억을 수정하는 자연적이고 적응적인 기전이다. 그렇다면 재공고화 기간에 새로운 정보를 주면 기존의 기억을 수정할 수 있지 않을까? Nader 등<sup>81)</sup>은 공포 조건화 학습을 시킨 쥐를 기억이 공고화된 이후 다시 US 없이 CS를 들려줘 공포 기억을 회상시킨 직후 anisomycin을 투여했을 때 공포 기억이 사라진다는 사실을 알아냈다. 재공고화 억제는 소거와 달리 자연적 회복, 재생, 복귀가 나타나지 않는다.<sup>82)</sup> 또한 다른 기억들은 영향을 주지 않고 인출된 공포 기억에만 특정적으로 작용한다.<sup>83)</sup>

약물을 사용하지 않고 재공고화 기간에 소거 학습을 시켜

서 공포 기억을 사라지게 한 연구도 있다. Monfils 등<sup>84)</sup>은 쥐를 공포 조건화시킨 후 24시간 후에 US 없이 CS를 들려 줘서 회상을 시킨 후 1시간 후에 US 없이 CS를 18번 들려주는 소거 학습을 시켰다. 그랬더니 24시간 후 공포 조건 반응이 줄어들었다. 또한 보통 소거 학습을 하면 자연적 회복이 일어나는데 이 경우에는 한 달 후에도 지속적으로 조건 반응이 감소되어 있었다. 이러한 현상의 메커니즘에 대한 연구로 회상 후 소거 학습을 했을 때는 GluR1의 탈인산화가 나타나지만 그냥 소거 학습을 했을 때에는 GluR1의 탈인산화가 일어나지 않는다는 것을 밝혔다. 이는 회상-소거와 소거, 이 두 가지 방법이 편도체에서 서로 다른 분자적 기전을 통해 이뤄진다는 것을 말해준다. 많은 정신분석가들이 환자의 증상이 호전되기 위해서는 정신치료 회기 중 감정 경험을 동반한 전이 경험이 필수적이라고 이야기한다. Alexander는 더 나아가 교정적 감정 경험(corrective emotional experience)이란 개념을 주창했다.<sup>85)</sup> 이는 환자가 과거 통제할 수 없었던 상황에서 경험했던 감정 기억을 현재 편안한 상황에서 재경험하도록 해주는 것이 치료 효과를 가져다 준다는 개념이다. 어쩌면 이것도 재공고화 시기에 정서 기억의 수정과 관련이 있을지 모른다.

감정이 동반되면 사소한 기억도 생생하게 기억이 된다. 이는 감정이 동반되게 되면 청색반점(locus ceruleus)에서 Norepinephrine(이하 NE)을 분비하게 되며 이는 기억의 공고화를 촉진하는 역할을 하기 때문이다. 그 기전은 NE가 GluR1-GluR4 4개의 하부단위(subunit)의 조합으로 이뤄진 AMPA 수용체에서 GluR1을 인산화시키고 이는 AMPA 수용체를 시냅스로의 이동(trafficking)을 도와 LTP가 잘 일어나게 만들어주는 것이다.<sup>86)</sup> 동물 실험에서는 공포 조건화를 시켜준 후 기억이 공고화 된 시점에서 CS 단독으로 제시해 회상을 시켜준 후 isoproterenol을 투여하면 재공고화가 항진되어 이후 소거가 잘 되지 않는다는 연구 결과가 있다.<sup>87)</sup> 이는 NE이 기억의 공고화뿐만 아니라 재공고화에도 중요하다는 것을 시사한다.

이상의 연구들은 PTSD의 행동 치료에 propranolol과 같은 베타차단제(beta-blocker)가 이용될 수 있는 가능성을 보여준다. PTSD의 발병기전을 공포 조건화 모델로 설명하자면 먼저 외상이 되는 사건이 내인성 스트레스 호르몬(cortisol)과 NE을 과다 분비하게 만든다. 이는 사건 기억을 과도하게 공고화시키게 되고, 나중에 사건의 단서로 인해 회상하게 되면 다시 조건 반응으로 스트레스 호르몬을 분비하게 된다. 이는 재공고화(reconsolidation)를 강화하게 되어 강한 공포 기억을 형성하게 되고 이것이 PTSD의 증상을 나타내게 된다.<sup>88)</sup>

이러한 개념을 토대로 이차 예방을 위한 외상 직후 propranolol을 투여하는 시도가 있다. 2002년 Pitman 등<sup>89)</sup>은 응급실 환자를 대상으로 맹검으로 propranolol을 10일간 하루 40 mg을 투여한 환자 18명과 위약을 투여한 환자 23명에게 3개월 후 clinician-administered PTSD scale(이하 CAPS)를 측정했다. 결과는 대조군에 비해서 propranolol 투여군이 유의하게 CAPS 점수가 낮게 나왔다. 하지만 회상 환자를 대상으로 시행된 두 개의 전향적 연구에서는 propranolol의 PTSD에 대한 이차 예방 효과를 확인하지 못했다.<sup>90)91)</sup>

외상 직후에 propranolol을 투여하는 것은 PTSD에 걸리지 않을 사람까지도 과도하게 치료를 한다는 문제를 야기할 수 있다. 또한 이미 PTSD로 고생하는 많은 환자들에게는 적용할 수 없는 방법이다. 그래서 재공고화를 방해하는 전략으로 propranolol을 이용하여 PTSD 환자의 증상을 경감해 보려는 연구가 시도되고 있다.

Kindt 등<sup>92)</sup>은 사람을 대상으로 공포 조건화 모델을 이용해서 회상 직전에 propranolol을 투여했을시에 24시간 후 신체적 불안 증상이 줄어드는 것을 발견했다. 또한 Brunet 등<sup>93)</sup>은 PTSD 환자를 대상으로 사고 장면의 회상 후 propranolol을 투여한 다음 일주일 이 지나서 사고 장면을 회상하도록 했을시에 투약군이 위약군에 비해 신체적 불안 증상이 감소되었다고 보고했다. Propranolol은 공고화와 재공고화를 방해하지만 사건에 대한 명시적인 기억에는 영향을 주지 않고, 정서적인 기억에만 영향을 주기 때문에 PTSD의 치료에 유용한 접근법이 될 수 있다.<sup>92)</sup> 하지만 현재까지 연구들은 모두 환자 수가 적고, 실험 디자인, propranolol의 용량과 치료 기간 등이 달라 서로 간의 비교가 불가능하여서 지금까지의 PTSD의 이차 예방 및 치료 효과에 대해 결론 내리기 위해서는 추가 연구가 필요하다.

## 결론

공포 조건화 학습과 소거에 관련된 신경회로와 기전은 분자생물학적인 실험기법들의 발달로 인해 자세히 밝혀지고 있다. 최근 optogenetics와 같이 특정 신경세포 집단을 선택적으로 자극할 수 있는 기술의 등장은 앞으로 이러한 발견의 속도를 가속화시킬 것이다.<sup>94)</sup> 본综述에서는 공포 조건화 학습과 관련된 신경회로들과 공포 기억의 획득, 공고화, 재공고화 과정의 세포 수준의 기전들에 대해서 살펴보았다. 또한 그러한 연구 결과들을 임상에 적용할 수 있는 방법들에 대해서도 살펴보았다. 공포 조건화 학습과 관련된 연구는 불안 장애의 발병 원인에 대한 우리의 이해를 넓히고, 인

지행동치료와 같은 비약물적 치료법 및 약물 치료법 모두에서 더 나은 치료법을 찾는 데 기여할 것이다.

**중심 단어:** 공포 조건화 · 공포화 · 재공고화 · 소거 · 외상후 스트레스 장애 · 불안 장애.

### Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

### REFERENCES

- Horgan J. The undiscovered mind. 1st ed: Free Press;1999. p.45.
- Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48:175-187.
- Raybuck JD, Lattal KM. Double dissociation of amygdala and hippocampal contributions to trace and delay fear conditioning. *PLoS One* 2011;6:e15982.
- LaBar KS, LeDoux JE, Spencer DD, Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J Neurosci* 1995;15:6846-6855.
- 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.
- Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:897-931.
- Li XF, Stutzmann GE, LeDoux JE. Convergent but temporally separated inputs to lateral amygdala neurons from the auditory thalamus and auditory cortex use different postsynaptic receptors: in vivo intracellular and extracellular recordings in fear conditioning pathways. *Learn Mem* 1996;3:229-242.
- 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.
- 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.
- Sacco T, Sacchetti B. Role of secondary sensory cortices in emotional memory storage and retrieval in rats. *Science* 2010;329:649-656.
- 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.
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 1990;10:1062-1069.
- Miserendino MJ, 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.
- 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;8:2517-2529.
- Van de Kar LD, Piechowski RA, Rittenhouse PA, Gray TS. Amygdaloid lesions: differential effect on conditioned stress and immobilization-induced increases in corticosterone and renin secretion. *Neuroendocrinology* 1991;54:89-95.
- Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106:274-285.
- Phillips RG, LeDoux JE. Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. *Learn Mem* 1994;1:34-44.
- Maren S, Anagnostaras SG, Fanselow MS. The startled seahorse: is the hippocampus necessary for contextual fear conditioning? *Trends Cogn Sci* 1998;2:39-42.
- Maren S, Fanselow MS. Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *J Neurosci* 1995;15:7548-7564.
- Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003;358:617-620.
- McKernan MG, Shinnick-Gallagher P. Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature* 1997;390: 607-611.
- Bauer EP, Schafe GE, LeDoux JE. NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels contribute to long-term potentiation and different components of fear memory formation in the lateral amygdala. *J Neurosci* 2002;22:5239-5249.
- LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:155-184.
- Schafe GE, Nader K, Blair HT, LeDoux JE. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends Neurosci* 2001;24:540-546.
- Horak M, Chang K, Wenthold RJ. Masking of the endoplasmic reticulum retention signals during assembly of the NMDA receptor. *J Neurosci* 2008;28:3500-3509.
- Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron* 2004;44:75-91.
- Erreger K, Geballe MT, Kristensen A, Chen PE, Hansen KB, Lee CJ, et al. Subunit-specific agonist activity at NR2A-, NR2B-, NR2C-, and NR2D-containing N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Mol Pharmacol* 2007;72:907-920.
- Williams K. Modulation and block of ion channels: a new biology of polyamines. *Cell Signal* 1997;9:1-13.
- Rubin MA, Berlese DB, Stiegemeier JA, Volkweis MA, Oliveira DM, dos Santos TL, et al. Intra-amygdala administration of polyamines modulates fear conditioning in rats. *J Neurosci* 2004;24:2328-2334.
- Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning. *J Neurosci* 2001;21:6889-6896.
- Alagarsamy S, Sorensen SD, Conn PJ. Coordinate regulation of metabotropic glutamate receptors. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11: 357-362.
- Liao GY, Wagner DA, Hsu MH, Leonard JP. Evidence for direct protein kinase-C mediated modulation of N-methyl-D-aspartate receptor current. *Mol Pharmacol* 2001;59:960-964.
- Cleva RM, Olive MF. Positive allosteric modulators of type 5 metabotropic glutamate receptors (mGluR5) and their therapeutic potential for the treatment of CNS disorders. *Molecules* 2011;16: 2097-2106.
- Yasuda R, Sabatini BL, Svoboda K. Plasticity of calcium channels in dendritic spines. *Nat Neurosci* 2003;6:948-955.
- Barria A, Muller D, Derkach V, Griffith LC, Soderling TR. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptors by CaMKII during long-term potentiation. *Science* 1997;276:2042-2045.
- Soderling TR, Chang B, Brickey D. Cellular signaling through multifunctional Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Biol Chem* 2001;276:3719-3722.
- Boehm J, Kang MG, Johnson RC, Esteban J, Huganir RL, Malinow R. Synaptic incorporation of AMPA receptors during LTP is controlled by a PKC phosphorylation site on GluR1. *Neuron* 2006;51: 213-225.
- Mammen AL, Kameyama K, Roche KW, Huganir RL. Phosphorylation of the alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole4-propionic acid receptor GluR1 subunit by calcium/calmodulin-dependent kinase II. *J Biol Chem* 1997;272:32528-32533.

- 39) Roche KW, O'Brien RJ, Mammen AL, Bernhardt J, Huganir RL. Characterization of multiple phosphorylation sites on the AMPA receptor GluR1 subunit. *Neuron* 1996;16:1179-1188.
- 40) Banke TG, Bowie D, Lee H, Huganir RL, Schousboe A, Traynelis SF. Control of GluR1 AMPA receptor function by cAMP-dependent protein kinase. *J Neurosci* 2000;20:89-102.
- 41) Ehlers MD. Reinsertion or degradation of AMPA receptors determined by activity-dependent endocytic sorting. *Neuron* 2000;28:511-525.
- 42) Esteban JA, Shi SH, Wilson C, Nuriya M, Huganir RL, Malinow R. PKA phosphorylation of AMPA receptor subunits controls synaptic trafficking underlying plasticity. *Nat Neurosci* 2003;6:136-143.
- 43) Adams JP, Sweatt JD. Molecular psychology: roles for the ERK MAP kinase cascade in memory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002;42:135-163.
- 44) Chen HJ, Rojas-Soto M, Oguni A, Kennedy MB. A synaptic Ras-GTPase activating protein (p135 SynGAP) inhibited by CaM kinase II. *Neuron* 1998;20:895-904.
- 45) Lin CH, Yeh SH, Lin CH, Lu KT, Leu TH, Chang WC, et al. A role for the PI-3 kinase signaling pathway in fear conditioning and synaptic plasticity in the amygdala. *Neuron* 2001;31:841-851.
- 46) Wang JQ, Tang Q, Parekar NK, Liu Z, Samdani S, Choe ES, et al. Glutamate signaling to Ras-MAPK in striatal neurons: mechanisms for inducible gene expression and plasticity. *Mol Neurobiol* 2004;29:1-14.
- 47) 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;20:8177-8187.
- 48) Alberini CM, Ghirardi M, Huang YY, Nguyen PV, Kandel ER. A molecular switch for the consolidation of long-term memory: cAMP-inducible gene expression. *Ann N Y Acad Sci* 1995;758:261-286.
- 49) Kandel ER. Genes, synapses, and long-term memory. *J Cell Physiol* 1997;173:124-125.
- 50) Dudai Y. Molecular bases of long-term memories: a question of persistence. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:211-216.
- 51) Lamprecht R, LeDoux J. Structural plasticity and memory. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:45-54.
- 52) Bouton ME. Context and behavioral processes in extinction. *Learn Mem* 2004;11:485-494.
- 53) Repa JC, Muller J, Apergis J, Desrochers TM, Zhou Y, LeDoux JE. Two different lateral amygdala cell populations contribute to the initiation and storage of memory. *Nat Neurosci* 2001;4:724-731.
- 54) Sotres-Bayon F, Bush DE, LeDoux JE. Acquisition of fear extinction requires activation of NR2B-containing NMDA receptors in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1929-1940.
- 55) Lin CH, Yeh SH, Lu HY, Gean PW. The similarities and diversities of signal pathways leading to consolidation of conditioning and consolidation of extinction of fear memory. *J Neurosci* 2003;23:8310-8317.
- 56) Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE. Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett* 1993;163:109-113.
- 57) Milad MR, Vidal-Gonzalez I, Quirk GJ. Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behav Neurosci* 2004;118:389-394.
- 58) Quirk GJ, Russo GK, Barron JL, Lebron K. The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci* 2000;20:6225-6231.
- 59) Rosenkranz JA, Moore H, Grace AA. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *J Neurosci* 2003;23:11054-11064.
- 60) Paré D, Quirk GJ, Ledoux JE. New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *J Neurophysiol* 2004;92:1-9.
- 61) Corcoran KA, Maren S. Factors regulating the effects of hippocampal inactivation on renewal of conditional fear after extinction. *Learn Mem* 2004;11:598-603.
- 62) Wilson A, Brooks DC, Bouton ME. The role of the rat hippocampal system in several effects of context in extinction. *Behav Neurosci* 1995;109:828-836.
- 63) Corcoran KA, Desmond TJ, Frey KA, Maren S. Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *J Neurosci* 2005;25:8978-8987.
- 64) Hartley CA, Phelps EA. Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:136-146.
- 65) Hood WF, Compton RP, Monahan JB. D-cycloserine: a ligand for the N-methyl-D-aspartate coupled glycine receptor has partial agonist characteristics. *Neurosci Lett* 1989;98:91-95.
- 66) Watson GB, Bolanowski MA, Baganoff MP, Deppeler CL, Lanthorn TH. D-cycloserine acts as a partial agonist at the glycine modulatory site of the NMDA receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Brain Res* 1990;510:158-160.
- 67) Hofmann SG, Pollack MH, Otto MW. Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with D-cycloserine. *CNS Drug Rev* 2006;12:208-217.
- 68) van Berckel BN, Hijman R, van der Linden JA, Westenberg HG, van Ree JM, Kahn RS. Efficacy and tolerance of D-cycloserine in drug-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1996;40:1298-1300.
- 69) D'Souza DC, Gil R, Cassello K, Morrissey K, Abi-Saab D, White J, et al. IV glycine and oral D-cycloserine effects on plasma and CSF amino acids in healthy humans. *Biol Psychiatry* 2000;47:450-462.
- 70) Guastella AJ, Richardson R, Lovibond PF, Rapee RM, Gaston JE, Mitchell P, et al. A randomized controlled trial of D-cycloserine enhancement of exposure therapy for social anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:544-549.
- 71) Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, Graap K, Zimand E, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1136-1144.
- 72) Siegmund A, Golfels F, Finck C, Halisch A, R ath D, Plag J, et al. d-Cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *J Psychiatr Res* 2011.
- 73) Norberg MM, Krystal JH, Tolin DF. A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biol Psychiatry* 2008;63:1118-1126.
- 74) Cukor J, Spitalnick J, Difede J, Rizzo A, Rothbaum BO. Emerging treatments for PTSD. *Clin Psychol Rev* 2009;29:715-726.
- 75) Heresco-Levy U, Kremer I, Javitt DC, Goichman R, Reshef A, Blannaru M, et al. Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:301-307.
- 76) Yamamoto S, Morinobu S, Iwamoto Y, Ueda Y, Takei S, Fujita Y, et al. Alterations in the hippocampal glycinergic system in an animal model of posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2010;44:1069-1074.
- 77) Davis M, Ressler K, Rothbaum BO, Richardson R. Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry* 2006;60:369-375.
- 78) Bourchouladze R, Abel T, Berman N, Gordon R, Lapidus K, Kandel ER. Different training procedures recruit either one or two critical periods for contextual memory consolidation, each of which requires protein synthesis and PKA. *Learn Mem* 1998;5:365-374.
- 79) Schafe GE, Nadel NV, Sullivan GM, Harris A, LeDoux JE. Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA, and MAP kinase. *Learn Mem* 1999;6:97-110.

- 80) **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:RC96.
- 81) **Nader K, Schafe GE, LeDoux JE.** Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 2000;406:722-726.
- 82) **Duvarci S, Nader K.** Characterization of fear memory reconsolidation. *J Neurosci* 2004;24:9269-9275.
- 83) **Doyère V, Debiec J, Monfils MH, Schafe GE, LeDoux JE.** Synapse-specific reconsolidation of distinct fear memories in the lateral amygdala. *Nat Neurosci* 2007;10:414-416.
- 84) **Monfils MH, Cowansage KK, Klann E, LeDoux JE.** Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science* 2009;324:951-955.
- 85) **Cooper SH.** Alexander's corrective emotional experience: an objectivist turn in psychoanalytic authority and technique. *Psychoanal Q* 2007;76:1085-1102.
- 86) **Hu H, Real E, Takamiya K, Kang MG, Ledoux J, Huganir RL, et al.** Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell* 2007;131:160-173.
- 87) **Debiec J, Bush DE, LeDoux JE.** Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats--a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety* 2011;28:186-193. doi: 10.1002/da.20803.
- 88) **Pitman RK, Delahanty DL.** Conceptually driven pharmacologic approaches to acute trauma. *CNS Spectr* 2005;10:99-106.
- 89) **Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, et al.** Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002;51:189-192.
- 90) **Sharp S, Thomas C, Rosenberg L, Rosenberg M, Meyer W 3rd.** Propranolol does not reduce risk for acute stress disorder in pediatric burn trauma. *J Trauma* 2010;68:193-197.
- 91) **McGhee LL, Maani CV, Garza TH, Desocio PA, Gaylord KM, Black IH.** The effect of propranolol on posttraumatic stress disorder in burned service members. *J Burn Care Res* 2009;30:92-97.
- 92) **Kindt M, Soeter M, Vervliet B.** Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci* 2009;12:256-258.
- 93) **Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK.** Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42:503-506.
- 94) **Aravanis AM, Wang LP, Zhang F, Meltzer LA, Mogri MZ, Schneider MB, et al.** An optical neural interface: in vivo control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology. *J Neural Eng* 2007;4:S143-S156.