불안의 생물학적 근원

한림대학교 의과대학 정신과학교실,[1] 연세대학교 의과대학 정신과학교실[2] 및 의학행동과학연구소[3]
석정호[1] · 김세주[2,3] · 김찬형[2,3]

The Neurobiology of Anxiety

Jeong-Ho Seok, MD[1], Se-Joo Kim, MD, PhD[2,3] and Chan-Hyung Kim, MD, PhD[2,3]
Department of Psychiatry[1], Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Department of Psychiatry[2], and Institute of Behavioral Science in Medicine[3], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Anxiety is one of the basic emotions which human experiences across different cultures in the world and it can be observed in mammals. Our understanding of the neurobiology of this emotion has made some advances, even though it has not been completed, with the development and advance in the investigation method including neuroimaging, neurochemical, and genetic approaches. In this article, the neuroanatomical and neurochemical basis of anxiety is reviewed. The amygdaloid complex has been known to play a key role in processing of anxiety or fear. It has extensive afferent and/or efferent connections with cortical and subcortical structures. The mesial temporal structures including hippocampus appear to be involved in acquisition of anxiety and related behaviors. The prefrontal cortical structures appear to play important roles in conscious awareness of anxiety and in modulating anxiety and related behavior. The bed nucleus of the stria terminalis (BNST) is known to play a critical role in unconditioned fear response. The central noradrenergic system and hypothalamo-pituitary-adrenal axis are known to play important roles in modulating and expressing anxiety-related responses. Anxiety has been gathering attentions from many investigators and numerous preclinical and clinical investigations of anxiety and anxiety disorders have been done. In particular, neural plasticity in critical period and the psychobiological factors related to resilience to extreme stress and anxiety are important issues in this field. (Anxiety and Mood 2005;1(1):7-13)

KEY WORDS : Anxiety · Amygdala · Hippocampus · Prefrontal cortex · Noradrenergic system · Neural plasticity.

서 론

불안과 공포는 방어적인 반응을 유발하는 인간의 가장 기본적인 정서(basic emotion)중의 하나이다.[1] 우리가 불안을 경험하게 되는 경우 심계항진, 발한, 동공확장, 근육의 긴장 등과 같은 신체적 반응이 동반될 수 있으며 이러한 신체적 변화와 함께 정서적 경험을 하게 되는 것으로 알려져 있다.[2,3] 한편, 불안은 특정 대상이 없는 상황에서 위와 같은 반응이 유발되는 것에 비해 공포는 실재하는 특정적 대상에 대한 방어적 반응을 유발하는 감정으로 구별할 수 있다. 공포는 위협적인 상황에 처했을 때 생존을 위하여 상황을 회피하거나 맞설 수 있도록 근육에 긴장을 높이고 교감신경계와 부교감 신경계의 흥분을 유발하여 위협적 상황에 대처할 수 있도록 신체적, 정신적 준비를 하는 적응적 기능을 한다. 반면, 이러한 위협적 상황이 없을 때에도 염려와 긴장을 포함한 위와 같은 정서적 불편감을 경험하게 되는 것을 불안이라고 하며 때로는 공포스러운 상황에 있더라도 그 신체적, 정신적 반응이 지나칠 때에는 비적응적이 되고 기능저하를 유발하여 병적인 상황이 될 수 있다.[2,4,5]

불안의 생물학적 근원에 대한 관심은 Kluver와 Bucy의 유인원에 대한 연구[6]를 시작으로 이후 연구자들의 조건화된 정서반응과 회피행동에 관한 동물행동학적 연구를 통

접수일자 : 2005년 9월 15일 / 심사완료 : 2005년 10월 15일
Address for correspondence
Chan-Hyung Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : +82.2-2019-3340, Fax : +82.2-3462-4304
E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

해 편도복합체 내의 다양한 핵들이 불안과 방어적 행동에 있어 서로 다른 역할을 할 것이라는 생각을 할 수 있게 되었다.[7] 1970년대 후반부터 1990년 초에 걸쳐서 편도체의 해부학적 구조 및 연결망에 대한 이해가 구체화 되면서 공포와 관련한 생물학적 이해가 본격적으로 진행될 수 있었다.[8,9]

공포나 불안은 크게 두 가지로 나누어 생각해 볼 수 있는데 조건화된 공포(conditioned fear)와 비조건화된 공포(unconditioned fear)가 그것이며 이에 따라 공포에 대한 생물학적 연구방법도 두 가지의 대표적인 방법을 생각해 볼 수 있다.[10] Pavlov의 공포 조건화(fear - conditioning)와 공포 - 놀람 강화 반응(fear - potentiated startle)은 실험적 조작에서의 적합성으로 인해 공포 혹은 불안과 관련한 정서처리 연구에 자주 이용되어 온 실험방법으로 조건화된 공포반응을 관찰하는 것이다.[11,12] 한편, 동물실험에 있어 천적에의 노출이나 천적의 체취와 같이 생태학적이고 생물학적인 공포 유발 자극을 이용하는 연구방법은 조건화가 필요 없는 비조건화 공포 반응을 연구하는 데 있어 중요한 다른 한 축을 이룬다.[13-15] 이러한 자극은 1900년대 초 흰 쥐를 이용한 연구에서 천적의 체취가 선천적인 공포를 유발하는 성질을 지닌다는 것을 알게 된 이후 연구방법으로 이용하게 되었다.[16]

정신과 영역에서 불안장애는 국내 역학연구에서도 약 4~9%의 평생유병률[17,18]이 보고되는 매우 흔한 질환이며 다른 정신과적 질환의 동반증상으로도 흔히 관찰되고 있다. 불안은 동물로부터 인간에 이르기까지 공통적으로 관찰되는 감정 중 하나로 적응 및 생존과 관련성이 높고 뚜렷한 반응을 관찰할 수 있어 위에 기술한 바와 같이 공포반응과 관련하여 비교적 많은 연구들이 이루어져 왔다. 정신과 영역에서 불안장애와 다른 정신과적 질환에 동반된 불안증상을 심도 있게 이해하고 효과적으로 치료하기 위해서는 불안과 관련된 신경생물학적 배경을 이해하는 것이 매우 중요하다. 따라서, 저자들은 지금까지의 불안에 대한 신경생물학적 연구문헌들을 검토하고 정리하여 불안의 생물학적 근원을 이해하고 향후 추가적인 연구가 필요한 분야 및 방향에 대해 제시하고자 한다.

방 법

저자들은 불안의 생물학적 근원에 대한 연구문헌들을 찾고자 미국 국립의학도서관 검색사이트인 PubMed에서 1990년부터 2005년까지의 연구문헌 중에서 anxiety와 neurobiology의 주제어로 관련문헌을 검색하였고 검색된 문헌 중에서 제목과 초록을 검토한 후 주요 논문을 선택하여 전체 문헌을 검토하였으며 문헌 검토과정에서 불안과 관련한 저서를 포함한 참고문헌들을 추가로 검토하여 정리하였다. 이러한 과정을 통해 불안과 관련한 생물학적 연구결과들을 신경해부학적 연구결과들과 신경화학적 연구결과들로 정리하였으며 현재 활발하게 진행되고 있는 연구분야들과 앞으로의 연구방향을 소개하면서 이것의 임상적용을 위한 의미를 정리하였다.

본 론

불안과 관련된 신경해부학적 구조

공포반응의 조건화 과정과 연관된 신경망을 밝혀가는 연구들을 통해 공포와 관련한 신경구조들의 구성을 관찰할 수 있었는데, 이는 흰쥐를 이용한 연구에서부터 인간에 대한 연구에 이르기까지 공통적으로 적용할 수 있는 결과가 관찰되는 것으로 볼 때 포유류의 진화과정을 거쳐오는 과정에서도 잘 보존되어 있는 체계인 것으로 알려져 있다.[19] 감각중추 및 전전두엽을 포함한 피질의 여러 부위와 편도, 시상, 해마 등의 구조가 공포와 관련된 영역으로 공포반응의 획득에서부터 이의 소실에까지 단계적으로 관여하는 것으로 알려져 있으며 이러한 공포반응은 뇌간 및 중뇌부위에 존재하는 여러 신경핵들을 통해 자율신경계 반응을 포함한 일련의 공포반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. 특히 이러한 공포반응의 과정 가운데 여러 개의 신경핵으로 구성되어 있는 편도 복합체(Amygdaloid complex)는 가장 중심적인 역할을 하고 있는 구조로서 이 구조와 주변 구조들간의 관계에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 편도는 각각의 감각영역으로부터 전해진 정보를 처리하는 감각피질과 이곳에서 전달된 감각 정보를 매개하는 시상을 통해 정보를 전달 받는 구심성 연결이 있으며 또한, 편도 복합체는 감각피질로의 원심성 연결을 갖고 있어 이 영역에서의 감각정보 처리에도 영향을 미치게 된다.[20-22] 한편, 이렇게 전해진 공포관련 자극정보는 그 주변환경적 맥락과 함께 해마 형성체(hippocampal formation)를 통해 학습되고 이전의 기억과 연결되어 공포반응에 관여하게 된다.[23-27] 이렇게 학습된 공포반응은 개체가 위험에 대처할 수 있게 도와주는 생존적 의미를 갖고 있지만, 지나치게 강화되어 유지되는 공포반응은 불안장애와 같은 병적 소인이 될 수 있는 측면을 갖고 있다. 따라서, 이러한 공포반응의 조절도 중요한데 공포반응의 감소와 소실에 복내측 전전두엽(ventromedial prefrontal cortex) 영역이 관련이 있는 것으로 보고되며, 이 영역의 손상이 있는 경우 이러한 공포

반응의 감소가 유의하게 지연된다는 보고들이 있다.[28-30] 이렇듯, 피질과 피질하 구조 및 편도의 상호작용을 통해 공포반응이 학습되고 조절되는 것으로 알려져 있으며 이러한 공포감정을 주관적인 경험으로 의식영역에서 인식하고 통합하는 데에는 외측 전전두엽 피질의 작동기억(working memory) 영역과 안와 전두엽(orbitofrontal cortex), 대상회의 앞부분(anterior cingulated) 등이 관여하는 것으로 알려져 있다.[19]

위에서 언급했듯이, 편도 복합체는 여러 개의 신경핵으로 구성되어 있으며 내부에서의 정보전달 과정에 대해서도 연구가 이루어졌다. 편도의 외측 핵(lateral nucleus)은 대부분의 구심성 연결이 이루어져 다른 구조들로부터 정보를 받아들이는 영역으로서 공포반응을 학습하는데 있어 중요한 핵이며,[31-35] 여기서 받아들여진 정보는 편도 복합체의 기저 및 부기저핵(basal and accessory basla nuclei)을 경유하여 원심성 연결의 주요 부위인 중앙신경핵(cental nucleus)으로 전달되어 이 핵을 통해 편도에서 처리된 정보들이 공포반응과 관련된 피질 및 다른 신경핵들로 전달된다.[36] 한편 중앙신경핵은 공포반응에서의 주의와 각성과 관련 있는 것으로 알려져 있다.[37,38]

이러한 공포관련 자극이 편도의 외측핵으로 전달되는 경로는 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있는데 시상-편도 경로와 시상-피질-편도의 경로를 통해 편도의 외측핵에서 끝나게 된다.[20,39] 이러한 두 가지 경로를 통한 평행적 정보처리(paralle processing)는 다음과 같은 장점을 갖게 될 수 있다. 즉, 시상-편도의 경로를 통해 환경으로부터의 위협적 자극을 정확도는 떨어질지라도 빠르게 우선적으로 처리하여 생존을 위한 반사적 반응이 가능하게 한다. 또한 이후 시상-피질-편도의 경로를 통해 자극정보를 정확하게 의식적으로 처리하여 편도로 받아들일 수 있게 됨으로써 이 두 가지 경로를 통한 의식적인 통합과 공포반응의 조절이 가능해진다.[40]

한편, 천적의 냄새와 같이 동물에게서 조건화 과정이 없이도 공포반응이 유발되는 비조건적 공포자극에 대한 반응과 관련해서는 편도의 역할보다 편도의 확장된 영역에 속하는 것으로 생각되고 있는 the bed nucleus of the stria terminalis(BNST)[41]의 역할이 중요한 것으로 보고되고 있다. 이는 동물실험에서 천적의 체취에 대한 비조건적 공포반응이 편도의 손상 시에는 감소되지 않고 BNST 영역의 손상 시에 관찰되는 것을 통해 지지를 받게 되었다.[42]

불안에 관한 신경화학적 연구

공포와 불안 반응에 관여하는 신경해부학적 구조들 간의 기능을 조율하는 것은 다양한 신경전달물질들에 의해서 이루어진다. 이러한 신경전달물질에는 corticotrophin-releasing hormone(CRH), neuropeptide Y, substance P, norepinephrine(NE), serotonin(5-HT), dopamine, gamma-aminobutyric acid(GABA)과 glutamate 등이 있다.

노르아드레날린 신경계 기능

위에 언급한 신경전달물질 중에서 공포와 관련된 자극에 노출되었을 때 활성이 뚜렷하게 증가하는 신경계 중의 하나가 노르아드레날린 신경계인데, 공포관련 자극에 노출되었을 때 청색반(locus coeruleus, LC), 시상하부(hypothalamus), 해마, 편도, 대뇌 피질 등에서 노르아드레날린의 대사전환(turnover)이 증가하고[43] 청색반의 신경활성도가 증가한다는 보고들이 있다.[44-46] 불안장애 환자에서 관찰되는 불안발작이나 불면과 과장된 놀람 반응, 교감신경계의 만성적인 과민성 등도 증가된 노르아드레날린계의 기능을 반영하는 것이라고 생각되고 있다.[47-49]

시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis) 기능과 CRH

공포와 같은 급성 스트레스 반응은 CRH의 분비를 증가시키고 이에 따라 부신피질 자극호르몬(ACTH), 부신피질 호르몬(cortisol) 등의 분비도 함께 증가하게 된다. 이러한 스트레스 상황에서의 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis) 활성화는 혈중 부신피질 호르몬의 농도를 높이고 되먹임 기전(feedback)에 대한 저항도 유발되어 지속적인 부신피질 호르몬의 혈중농도 상승을 일으키게 된다. 하지만, 스트레스 상황이 해소되면 이러한 시상하부-뇌하수체-부신 축(HPA axis)의 활성화는 정상적인 상태로 회복된다.[50] 스트레스에 의해 증가된 부신피질 호르몬과 이에 의한 CRH 기능 조절에 있어서 뇌의 영역별 차이가 공포와 불안반응에서 중요한 역할을 한다.[51] 혈중 부신피질 호르몬의 증가 혹은 외부로부터의 글루코코르티코이드의 주입은 시상하부의 뇌실주변핵(paraventricular nucleus, PVN) 부위의 CRH mRNA의 발현을 줄이고 뇌하수체의 CRH receptor mRNA의 발현을 줄이게 된다.[52-55] 하지만 급성 혹은 반복적인 스트레스 후에 부신피질 호르몬의 증가는 뇌하수체 전엽의 CRH receptor mRNA의 발현을 줄이나, PVN의 CRH mRNA의 발현은 증가시키며, 편도와 BNST에서의 CRH 수용체 발현에는 변화가 없기 때문에 이 영역에서는 CRH mRNA의 발현이 증가하게 된다.[52,53,55] 스트레스 상황에서 증가한 부신피질 호르몬은 편도와 BNST에서의 CRH기능에 있어서 긍정적 되먹임 기

전(positive feedback)이 작용하여 불안증상의 발생에 기여하는 것으로 보여진다.[51,56]

또한, CRH 수용체의 아형에 따라 구별되는 기능이 불안과 스트레스 반응의 조절에 각기 다르게 기여하는 것으로 생각된다. CRH 1형 수용체(CRH_1)와 CRH 2형 수용체(CRH_2)는 스트레스 반응과 불안증상에 있어 상호적인 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 1형 수용체가 결핍된 실험동물에서 불안과 스트레스 반응이 줄어들었고[57,58] 반대로 2형 수용체가 결핍된 실험동물에서는 불안반응이 증가되는 것으로 나타났다.[59,60] CRH는 2형 수용체보다 1형 수용체에 대한 친화력이 높아서 결과적으로 CRH는 불안을 발생시키는(anxiogenic) 효과를 나타내게 되는 것으로 생각되고 있다. 이러한 수용체의 두 아형간 균형에 대한 조사가 불안장애 연구에 있어 중요한 분야 중의 하나이다.

GABA/벤조디아제핀 수용체 기능

벤조디아제핀 수용체의 작용제(agonist)와 역작용제(inverse agonist)가 각각 불안을 줄이거나 유발하는 것과 불안장애 환자에서 벤조디아제핀 작용제에 대한 벤조디아제핀 수용체의 민감도가 줄어들어 있다는 연구결과 등에 근거하여 GABA와 벤조디아제핀 수용체의 형태적 변화나 ligand의 성상이나 농도의 변화가 불안증상의 발생에 관여한다는 가설들이 제시되고 있으나,[61-63] 이는 아직 인체 혹은 사후부검연구 등을 통해 확정적으로 입증되지 않고 있다.

세로토닌 신경계 및 그 외 신경전달물질

불안장애의 증상에 대하여 세로토닌 재흡수 차단제와 세로토닌 수용체 작용제가 치료효과가 있는 것에 근거하여 불안과 관련한 세로토닌계의 기능이상에 대해서 연구되고 있으나 아직 일관된 결론은 없는 상황이다. 다만, 동물실험에서 세로토닌 1A(5-HT1A) 수용체가 발달기에는 불안-관련 행동과 관련된 신경회로의 형성에 관여하고 성인기에는 이러한 불안-관련 행동의 감소와 관련이 있다는 보고가 있어 주목을 받고 있다.[64]

이 밖에도 콜레시스토키닌 수용체 작용제인 CCK-4가 동물실험에서 불안을 유발하고 이 수용체의 대항제(antagonist)는 불안감소 효과가 있다고 보고되고 불안과 관련한 CCK의 animal model이 제시되기도 하였다.[65] 불안장애 환자가 정상대조군에 비해 CCK-4의 불안 유발효과에 좀 더 민감한 것으로 보고되기도 하였으나 이러한 작용에 대한 기전에 대해서는 아직 충분히 이해되지 못한 상태이다.[66,67]

불안과 관련된 생물학적 변화에 있어 신경가소성(Neural plasticity)과 주요 시기(Critical period)

출산이전(prenatal) 시기의 부정적인 경험은 스트레스에 의한 불안반응과 관련하여 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 장기간 지속되는 영향을 미쳐 성인기에 이르기까지 스트레스 자극에 대한 혈중 부신피질 호르몬 농도의 증가반응이 과도하게 관찰된다는 보고들이 있다.[68,69] 한편 어머니와의 이별과 같은 출생초기(early postnatal)의 부정적인 경험도 시상하부의 기저 부신피질 자극호르몬 분비호르몬(CRH)의 mRNA, 해마의 부신피질 호르몬 수용체 mRNA, 스트레스에 의한 부신피질 자극호르몬 분비호르몬(CRH), 부신피질 자극호르몬(ACTH), 부신피질 호르몬의 분비 반응에 있어 변화가 나타난다.[70-72] 유인원에서도 이러한 생후 초기의 부정적 경험이 청소년기나 성인기에 사회적 행동에 있어 부정적인 영향을 준다는 연구보고들이 있다.[73]

반대로, 이러한 시기의 긍정적인 경험들은 스트레스나 공포와 같은 자극에 대한 적응적 반응을 획득할 수 있는 능력에 있어 장기적인 측면에서 도움이 되는 영향을 미친다는 보고들이 있다. 생후 수주 동안을 연구자에 의해 매일 좋은 양육을 제공 받은 새끼 쥐들이 일생 동안 II형 글루코코르티코이드 수용체의 농도가 높아져 있어 글루코코르티코이드의 증가에 대한 되먹임 억제기전이 예민하게 유지되었으며 따라서 글루코코르티코이드 증가에 의한 해마 손상이 유의하게 줄어들었다고 한다.[74,75] 이러한 연구결과들은 출생 직전과 직후의 시기가 스트레스에 반응하는 신경계의 가소성이 매우 높은 시기일 수 있음을 시사한다.[70]

불안의 생물학적 근원에 대한 최근 연구 및 향후 연구방향

불안은 지금까지 살펴본 바와 같이 인간과 동물에 대해 가장 광범위하게 연구되고 있는 감정으로서 공포의 획득, 공포관련 학습과 기억, 이러한 기억들의 소실과 관련한 신경화학적, 분자생물학적 기전에 대해서 많은 연구들이 이루어지고 있다.[76-81] 임상적으로는 공황장애,[82] 외상후스트레스장애,[83,84] 사회공포증[85]과 같은 각 질환별 신경해부학적 기능이상에 대한 연구들이 활발하게 이루어지고 있다. 특히 이러한 불안장애에 공통적으로 적용되는 기질적 특징인 행동억제(behavioral inhibition)과 관련한 신경구조에 대한 연구가 이루어지고 있으며,[86] 불안장애에 대한 유전적 특성을 밝히고자 하는 연구들도 시도되고 있다.[87-90] 또한, 심한 스트레스에 견디어 회복할 수 있는 능력과 관련한 심리생물학적 요인들이 불안장애에 대한 새로운 치료방향을 발견하기 위한 연구로서 주목을 받고 있는 분야이다.[91]

결 론

지금까지 공포 혹은 불안과 관련한 생물학적 근원에 대해 알아보고자 신경해부학적 연구와 신경화학적 연구결과들에 정리해 보았다. 또한, 현재 활발하게 연구되고 있으며 주목 받고 있는 연구결과들에 대해서 소개해 보았다. 특히, 불안 혹은 스트레스와 관련하여 신경계의 가소성이 존재하며 출생 직전과 직후의 초기시기가 이러한 가소성에 있어서 매우 중요한 시기임이 생물학적 연구를 통해 밝혀지고 있다. 스트레스와 공포관련 자극은 우리가 살아가면서 모두 피해갈 수 만은 없기에 적절한 적응능력을 갖추어야 할 것이다. 따라서, 공포에 대한 반응을 생물학적, 심리사회학적으로 이해하는 것은 중요한 연구주제이며 현재에도 정상적인 공포 반응 및 불안장애에서의 공포 및 스트레스에 대처하여 회복하는데 도움이 되는 요인들에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있으며 많은 연구자들에게 주목을 받고 있다.

중심 단어 : 불안 · 편도 · 해마 · 전전두피질 · 노르아드레날린계 · 신경가소성.

REFERENCES

1. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, motivation and anxiety: brain mechanisms and psychophysiology. Biol Psychiatry Dec 15 1998;44:1248-1263.
2. Lang PJ, Davis M, Ohman A. Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. J Affect Disord Dec 2000;61:137-159.
3. Hoehn-Saric R, McLeod DR. Anxiety and arousal: physiological changes and their perception. J Affect Disord Dec 2000;61:217-224.
4. Marks I. Fears, Phobias, and Rituals: Panic, Anxiety and Their Disorders. New York: Oxford University Press;1987.
5. Ohman A. Fear and anxiety as emotional phenomena: Clinical, phenomenological, evolutionary perspectives, and information-processing mechanisms. In: Lewis M, Haviland JM, eds. Handbook of the Emotions. New York: Guilford;1992. p.511-536.
6. Kluver H, Bucy PC. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Archives of Neurology and Psychiatry 1939;42:979-1000.
7. Eleftheriou BE. The neurobiology of the amygdala. New York: Plenum; 1972.
8. LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. J Neurosci Apr 1990;10:1062-1069.
9. Aggleton JP. Amygdala: A functional analysis. New York: Oxford University Press;2000.
10. Rosen JB. The neurobiology of conditioned and unconditioned fear: a neurobehavioral system analysis of the amygdala. Behav Cogn Neurosci Rev Mar 2004;3:23-41.
11. LeDoux J. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? Biol Psychiatry Dec 15 1998;44:1229-1238.
12. Davis M. Are different parts of the extended amygdala involved in fear versus anxiety? Biol Psychiatry Dec 15 1998;44:1239-1247.
13. Blanchard RJ, Blanchard DC. Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system. J Comp Psychol Mar 1989;103:70-82.
14. Dielenberg RA, McGregor IS. Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. Neurosci Biobehav Rev Dec 2001;25:597-609.
15. Rosen JB, Malkani S, Wallace K, Thompson B. A neurobehavioral system approach in rats to study the molecular biology of fear. In: Crusio WE, Gerlai RT, eds. Molecular genetic techniques for brain and behavior research. New York: Elsevier North-Holland;1999. p.674-695.
16. Griffith CR. A possible case for instinctive behavior in the white rat. Science 1919;50:166-167.
17. 조맹제, 함봉진, 김장규, 박강규, 정은기, 서동우 등. 한국정신장애의 역학조사 연구 [I]: 각 정신장애의 유병률. 신경정신의학 2004;43:470-480.
18. 함봉진, 조맹제. 남양주시 일반인구에서 정신장애의 유병률. 신경정신의학 2002;41:713-724.
19. LeDoux JE. The emotional brain. New York: Simon and Schuster; 1996.
20. Turner BH, Herkenham M. Thalamoamygdaloid projections in the rat: a test of the amygdala's role in sensory processing. J Comp Neurol Nov 8 1991;313:295-325.
21. Amaral DG, Price JL, Pitkanen A, Carmichael ST. Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton JP, ed. The amygdala: neurobiological aspects of emotiona, memory, and mental dysfunction. New York: Wiley-Liss;1992. p.1-66.
22. Price JL, Russchen FT, Amaral DG. The limbic region II: The amygdaloid complex. In: Bjorklund A, Hokfelt T, Swanson LW, eds. Handbook of chemical neuroanatomy, integrated systems fo the CNS, pt. 1. Vol 5. Amsterdam: Elsevier;1987. p.279-388.
23. Selden NR, Everitt BJ, Jarrard LE, Robbins TW. Complementary roles for the amygdala and hippocampus in aversive conditioning to explicit and contextual cues. Neuroscience 1991;42:335-350.
24. Selden NR, Everitt BJ, Robbins TW. Telencephalic but not diencephalic noradrenaline depletion enhances behavioural but not endocrine measures of fear conditioning to contextual stimuli. Behav Brain Res May 15 1991;43:139-154.
25. Phillips RG, LeDoux JE. Lesions of the dorsal hippocampal formation interfere with background but not foreground contextual fear conditioning. Learn Mem May-Jun 1994;1:34-44.
26. Phillips RG, LeDoux JE. Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning. J Neurosci Jul 1995;15(7 Pt 2):5308-5315.
27. Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. Behav Neurosci Apr 1992;106:274-285.
28. 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 Aug 1995;109:681-688.
29. Morgan MA, Romanski LM, LeDoux JE. Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. Neurosci Lett Nov 26 1993;163:109-113.
30. Gewirtz JC, Davis M. Second-order fear conditioning prevented by blocking NMDA receptors in amygdala. Nature Jul 31 1997;388:471-474.
31. Savander V, LeDoux JE, Pitkanen A. Topographic projections from the periamygdaloid cortex to select subregions of the lateral nucleus of the amygdala in the rat. Neurosci Lett Jun 28 1996;211:167-170.
32. Savander V, Go CG, Ledoux JE, Pitkanen A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the accessory basal nucleus. J Comp Neurol Oct 14 1996;374:291-313.
33. Pitkanen A, Stefanacci L, Farb CR, Go GG, LeDoux JE, Amaral DG. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the lateral nucleus. J Comp Neurol May 29 1995;356:288-310.
34. Pitkanen A, Savander V, LeDoux JE. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. Trends Neurosci Nov 1997;20:517-523.
35. Savander V, Ledoux JE, Pitkanen A. Interamygdaloid projections of the basal and accessory basal nuclei of the rat amygdaloid complex. Neuroscience Feb 1997;76:725-735.
36. Davis M. The role of the amygdala in conditioned fear. In: Aggleton JP, ed. The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. New York: John Wiley;1992. p.255-306.
37. Kapp BS, Whalen PJ, Supple WF Jr, Pascoe JP. Amygdaloid contributions to conditioned arousal and sensory information processing.

In: Aggleton JP, ed. The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction. New York: John Wiley;1992. p. 229-254.
38. Gallagher M, Holland PC. The amygdala complex: multiple roles in associative learning and attention. Proc Natl Acad Sci USA Dec 6 1994;91:11771-11776.
39. Mascagni F, McDonald AJ, Coleman JR. Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. Neuroscience Dec 1993;57:697-715.
40. 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 Sep-Oct 1996;3:229-242.
41. Alheid GF, de Olmos JS, Beltramino CA. Amygdala and extended amygdala. In: Paxinos G, ed. The rat nervous system. Vol 2. San Diego, CA: Academic Press;1995. p.495-578.
42. Fendt M, Endres T, Apfelbach R. Temporary inactivation of the bed nucleus of the stria terminalis but not of the amygdala blocks freezing induced by trimethylthiazoline, a component of fox feces. J Neurosci Jan 1 2003;23:23-28.
43. Cassens G, Kuruc A, Roffman M, Orsulak PJ, Schildkraut JJ. Alterations in brain norepinephrine metabolism and behavior induced by environmental stimuli previously paired with inescapable shock. Behav Brain Res May 1981;2:387-407.
44. Rasmussen K, Morilak DA, Jacobs BL. Single unit activity of locus coeruleus neurons in the freely moving cat. I. During naturalistic behaviors and in response to simple and complex stimuli. Brain Res Apr 23 1986;371:324-334.
45. Redmond DFJ. Studies of theh nucleus locus coeruleus in monkeys and hypotheses for neuropsychopharmacology. In: Meltzer HY, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press;1987. p.967-975.
46. Abercrombie ED, Jacobs BL. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. J Neurosci Sep 1987;7: 2837-2843.
47. Grillon C, Morgan CA 3rd. Fear-potentiated startle conditioning to explicit and contextual cues in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. J Abnorm Psychol Feb 1999;108:134-142.
48. Charney DS, Heninger GR, Breier A. Noradrenergic function in panic anxiety. Effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. Arch Gen Psychiatry Aug 1984;41: 751-763.
49. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine-induced panic attacks. Am J Psychiatry Aug 1987;144:1030-1036.
50. Sapolsky RM, Plotsky PM. Hypercortisolism and its possible neural bases. Biol Psychiatry May 1 1990;27:937-952.
51. Schulkin J, Gold PW, McEwen BS. Induction of corticotropin-releasing hormone gene expression by glucocorticoids: implication for understanding the states of fear and anxiety and allostatic load. Psychoneuroendocrinology Apr 1998;23:219-243.
52. Makino S, Gold PW, Schulkin J. Corticosterone effects on corticotropin-releasing hormone mRNA in the central nucleus of the amygdala and the parvocellular region of the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Brain Res Mar 21 1994;640:105-112.
53. Makino S, Gold PW, Schulkin J. Effects of corticosterone on CRH mRNA and content in the bed nucleus of the stria terminalis; comparison with the effects in the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Brain Res Sep 19 1994; 657:141-149.
54. Makino S, Schulkin J, Smith MA, Pacak K, Palkovits M, Gold PW. Regulation of corticotropin-releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain and pituitary by glucocorticoids and stress. Endocrinology Oct 1995;136:4517-4525.
55. Swanson LW, Simmons DM. Differential steroid hormone and neural influences on peptide mRNA levels in CRH cells of the paraventricular nucleus: a hybridization histochemical study in the rat. J Comp Neurol Jul 22 1989;285:413-435.
56. Koob GF, Heinrichs SC. A role for corticotropin releasing factor and urocortin in behavioral responses to stressors. Brain Res Nov 27 1999; 848:141-152.
57. Smith GW, Aubry JM, Dellu F, Contarino A, Bilezikjian LM, Gold LH, et al. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. Neuron Jun 1998;20:1093-1102.
58. Timpl P, Spanagel R, Sillaber I, Kresse A, Reul JM, Stalla GK, et al. Impaired stress response and reduced anxiety in mice lacking a functional corticotropin-releasing hormone receptor 1. Nat Genet Jun 1998; 19:162-166.
59. Bale TL, Contarino A, Smith GW, Chan R, Gold LH, Sawchenko PE, et al. Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. Nat Genet Apr 2000;24:410-414.
60. Kishimoto T, Radulovic J, Radulovic M, Lin CR, Schrick C, Hooshmand F, et al. Deletion of crhr2 reveals an anxiolytic role for corticotropin-releasing hormone receptor-2. Nat Genet Apr 2000;24:415-419.
61. Gray JA, McNaughton N. The neuropsychology of anxiety: reprise. Nebr Symp Motiv 1996;43:61-134.
62. Nutt DJ, Glue P, Lawson C, Wilson S. Flumazenil provocation of panic attacks. Evidence for altered benzodiazepine receptor sensitivity in panic disorder. Arch Gen Psychiatry Oct 1990;47:917-925.
63. Roy-Byrne P, Wingerson DK, Radant A, Greenblatt DJ, Cowley DS. Reduced benzodiazepine sensitivity in patients with panic disorder: comparison with patients with obsessive-compulsive disorder and normal subjects. Am J Psychiatry Nov 1996;153:1444-1449.
64. Gordon JA, Hen R. The serotonergic system and anxiety. Neuromolecular Med 2004;5:27-40.
65. Harro J, Vasar E, Bradwejn J. CCK in animal and human research on anxiety. Trends Pharmacol Sci Jun 1993;14:244-249.
66. Kellner M, Wiedemann K, Yassouridis A, Levengood R, Guo LS, Holsboer F, et al. Behavioral and endocrine response to cholecystokinin tetrapeptide in patients with posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry Jan 15 2000;47:107-111.
67. Bradwejn J, Koszycki D. Imipramine antagonism of the panicogenic effects of cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder patients. Am J Psychiatry Feb 1994;151:261-263.
68. Levine S, Wiener SG, Coe CL. Temporal and social factors influencing behavioral and hormonal responses to separation in mother and infant squirrel monkeys. Psychoneuroendocrinology 1993;18:297-306.
69. Stanton ME, Gutierrez YR, Levine S. Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats. Behav Neurosci Oct 1988;102:692-700.
70. Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C, Francis D, Freedman A, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. Science Sep 12 1997;277: 1659-1662.
71. Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. Brain Res Mol Brain Res May 1993;18:195-200.
72. Heim C, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder. Psychopharmacol Bull 1997;33:185-192.
73. Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, et al. Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. Proc Natl Acad Sci USA Feb 20 1996;93:1619-1623.
74. Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C, Bhatnagar S, Sapolsky RM. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. Science Feb 12 1988;239(4841 Pt 1):766-768.
75. Meaney MJ, Aitken DH, Viau V, Sharma S, Sarrieau A. Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat. Neuroendocrinology Nov 1989;50:597-604.

76. 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 Sep 1 2001;21:6889-6896.
77. Roozendaal B, Brunson KL, Holloway BL, McGaugh JL, Baram TZ. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. Proc Natl Acad Sci USA Oct 15 2002;99:13908-13913.
78. McGaugh JL. Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. Trends Neurosci Sep 2002;25:456.
79. 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 Jun 15 2002;22:5239-5249.
80. 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 Jan 15 2002;22:577-583.
81. Milad MR, Quirk GJ. Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. Nature Nov 7 2002;420:70-74.
82. Maddock RJ, Buonocore MH, Kile SJ, Garrett AS. Brain regions showing increased activation by threat-related words in panic disorder. Neuroreport Mar 3 2003;14:325-328.
83. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, et al. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry May 2003;160:924-932.
84. Rauch SL, Shin LM, Segal E, Pitman RK, Carson MA, McMullin K, et al. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder. Neuroreport May 23 2003;14:913-916.
85. Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LT, Brown GG. Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. Arch Gen Psychiatry Nov 2002;59:1027-1034.
86. Schwartz CE, Wright CI, Shin LM, Kagan J, Rauch SL. Inhibited and uninhibited infants "grown up": adult amygdalar response to novelty. Science Jun 20 2003;300:1952-1953.
87. Shumyatsky GP, Tsvetkov E, Malleret G, Vronskaya S, Hatton M, Hampton L, et al. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. Cell Dec 13 2002;111:905-918.
88. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. Nat Neurosci Nov 2002;5:1242-1247.
89. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, Baisre de Leon A, Hodge SE, et al. Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. Proc Natl Acad Sci USA Mar 4 2003;100:2550-2555.
90. Thorgeirsson TE, Oskarsson H, Desnica N, Kostic JP, Stefansson JG, Kolbeinsson H, et al. Anxiety with panic disorder linked to chromosome 9q in Iceland. Am J Hum Genet May 2003;72:1221-1230.
91. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. Am J Psychiatry Feb 2004;161:195-216.