

스트레스의 신경생물학적 이해*

유 범 희**† · 우 중 민**

Neural Circuits Mediating Stress*

Bum-Hee Yu, M.D.,**† Jong Min Woo, M.D.**

국문초록

스트레스는 여러 가지 정신질환의 병태생리와 관련되는 것으로 알려졌다. 최근 여러 가지 동물 모델이 제시되고 뇌에 대한 연구가 활발해지면서 스트레스의 신경생물학적 기전에 대해 많은 사실이 밝혀지고 있다.

저자들은 동물과 사람을 대상으로 스트레스가 지각되고 대뇌에서 처리되고 신경내분비적 반응으로 전환되는 경로를 밝히고자 했던 최근의 연구들을 고찰하였다. 과거 변연계-시상하부-뇌하수체-부신 축(LHPA axis)과 자율신경계가 스트레스반응의 신경생물학적 담당자로 가장 많이 연구되어 왔으나, 최근에는 노르에피네프린(NE), 세로토닌, GABA/Glutamate, 도파민, 아세틸콜린 등의 신경전달물질과 부신피질자극호르몬방출인자(CRF), arginine vasopressin, glucocorticoid 등의 신경호르몬이 상호작용을 하면서 스트레스반응에 관계되는 것으로 알려지고 있다. 이러한 대뇌의 신경전달체계는 LHPA축과 유기적으로 연관되면서 스트레스반응을 매개하며, 구조적으로도 LHPA축은 해마, 편도 등 다양한 대뇌 부위와 연결된다. LHPA축은 이렇게 중층적으로 조절되는데, 여기에 생기는 이상은 만성 스트레스나 우울증 등 병적 상태와 관련된다. CRF는 LHPA축의 호르몬 역할 이외에 대뇌의 광범위한 부위에 분포하면서 신경전달물질로서 기능하며 다양한 스트레스반응을 매개한다. 스트레스를 주면 자율신경계가 활성화되는데, 청색반점에서 기시하는 NE계가 직접 자극되어 카테콜아민을 분비하기도 하지만, CRF나 다른 신경전달계가 먼저 자극되면서 간접적으로 활성화되기도 한다. 특히 CRF와 NE계는 서로 자극시키는 feed-forward 상호작용을 하며, 이것이 생체가 외부환경의 도전에 맞서 내분비계 뿐만 아니라 중추신경계를 동원하는 데 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 또한 CRF-NE 상호작용은 불안이나 우울 등 비정상적 스트레스반응의 병태생리를 이해하는 데 중요한 역할을 할 것으로 시사된다.

스트레스반응은 구조적, 신경화학적, 유전적 수준의 다양한 신경생물학적 작용을 통해 일어나며, 이에 대한 연구는 스트레스반응의 병태생리를 밝히고 불안장애, 기분장애 등 정신질환의 원인 규명과 치료에도 크게 기여할 것으로 보인다.

중심 단어 : 스트레스 · 신경전달물질.

*본 논문의 요지는 2001년 2월 24일 한국정신신체의학회 워크샵에서 발표되었음.

**성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

† Corresponding author

서론

스트레스(stress)란 내부, 외부의 압력을 조정하고 그것에 적응하려는 각 개인의 생리적, 심리적, 행동학적 반응을 총칭한다^{1,2)}. 생존을 위협하는 실제적, 상징적, 가상적 스트레스요인(stressor)의 영향력을 줄이기 위해 생체는 일련의 반응을 보이게 된다. 이 반응의 목적은 Claude Bernard가 내부환경이라 일컫는 항상성(homeostasis)을 유지하기 위한 것이다. 스트레스요인은 개체의 평형을 깨뜨리는데, 개체는 이에 반응하여 생리적 반응을 일으킴으로써 이에 적응하고 항상성을 회복한다. 스트레스는 정신적 측면에서는 각성수준, 기억, 정서 등 심리적인 항상성의 변화³⁾를, 생물학적 측면에서는 뇌하수체-부신 축 활성화와 관련된 내분비계, 자율신경계, 면역계 등 다양한 생리적 변화를, 행동적 측면에서는 대처(coping), 운동계 등 다양한 적응적 행동 변화를 일으킨다⁴⁾. 스트레스반응은 기본적으로 생존을 위한 적응반응이지만, 지나치게 활성화되면 불안장애와 우울증의 증상을 야기할 수 있으며, 만성적으로 오랜 기간 지속되면 신체적인 손상이 올 수도 있다. 따라서 스트레스와 관련된 질환의 병태생리와 관련해서 스트레스의 신경생물학적 기전을 탐구하는 연구가 오랫동안 진행되어 왔다.

스트레스요인의 상당수는 장기간에 걸쳐 작용하거나 오랜 반향을 남긴다. 그러나 만성스트레스에 대한 반응은 급성스트레스에 비해 많이 알려져 있지 않았다. 그래서 스트레스요인이 인간의 정신질환에 미치는 영향을 파악하는 데 한계가 있었다. 그리고 만성스트레스 또는 스트레스의 장기적 영향을 평가할 수 있는 동물실험 모델이 없어서 인간의 실생활에 미치는 스트레스요인의 영향을 파악하기 힘들었다. 그렇지만 최근 여러 가지 동물모델이 제시되고 대뇌에 대한 연구가 활발해지면서 스트레스가 인간에게 미치는 작용을 좀 더 깊이 있게 이해하게 되었다.

변연계-시상하부-뇌하수체-부신 축(limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal axis, LHPA)과 자율신경계는 각성수준을 높이고 생체징후를 조절하는 스트레스반응의 신경생물학적 담당자라고 할 수 있다⁵⁾. 그런데 이 부위는 중추신경계 수준에서 다양한 신경전달물질 및 신경호르몬과 밀접한 상호작용을 통해 다층적

으로 조절된다⁶⁾. 여기에는 노르에피네프린(norepinephrine, NE)^{7,8)}, 세로토닌(serotonin)^{9,10)}, GABA/glutamate^{11,12)}, 도파민(dopamine)¹³⁾, 아세틸콜린(acylcholine)¹⁴⁾ 등의 신경전달물질과 부신피질자극호르몬방출인자(corticotropin releasing factor, CRF)¹⁵⁾, arginine vasopressin(AVP)¹⁶⁾, 당질코르티코이드(glucocorticoid)¹⁷⁾ 등의 신경호르몬이 관계된다. 그 중에서 전뇌(forebrain) CRF와 NE은 feed-forward 체계를 형성하면서 스트레스요인에 신속하게 대처할 수 있도록 신체를 활성화시킬 뿐 아니라, 과도하게 활성화될 때에는 기능 이상에 더 취약하므로 정신질환 등 비정상적인 스트레스반응에 핵심적 역할을 할 것으로 추정된다⁶⁾. 본 논문에서는 스트레스반응에서 가장 직접적이고 핵심적인 역할을 한다고 알려진 LHPA축과 CRF, NE 및 그들간의 상호관계를 중심으로 스트레스반응의 신경생물학적 기전에 대해 살펴보고자 한다.

본론

1. LHPA축

역사적으로 볼 때, 스트레스의 생물학적 반응과 가장 많이 관련되는 시스템은 변연계-시상하부-뇌하수체-부신 축(LHPA axis)이다^{1,18)}. 이 시스템은 대뇌와 내분비계가 모두 포함되는 고전적인 신경내분비 회로이다. 개체가 물리적이거나 정서적인 스트레스를 지각하면 여러 가지 경로를 거쳐 최종적으로는 부신피질에서 당질코르티코이드를 분비하게 된다. 이러한 부신피질의 스트레스 반응이 활성화되고 멈추는 것은 모두 개체의 생존과 적응에 필수적이다. 대뇌가 외부 자극을 어떻게 시상하부 및 LHPA축의 최종적이고 종합적인 반응으로 전달하는지 그 경로는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만, 카테콜아민계, 세로토닌계, 콜린계 등 다양한 대뇌 신경화학적 체계가 관여하는 것으로 보인다. 시상하부에 위치한 뇌실결핵(paraventricular nucleus, PVN)의 작은세포신경(parvocellular neurons)은 대뇌에서 스트레스 반응을 종합하는 최종적인 공통경로이다(Fig. 1)¹⁹⁾.

스트레스가 주어지면, 전전두엽 피질, 해마, 뇌실결핵, 편도, 중격 등 전뇌(forebrain)의 여러 부위가 자극되며, 뇌의 여러 부위에서 오는 입력신호가 뇌실결핵에서 수렴된다²⁰⁾. 뇌실결핵은 스트레스 반응의 최종 중

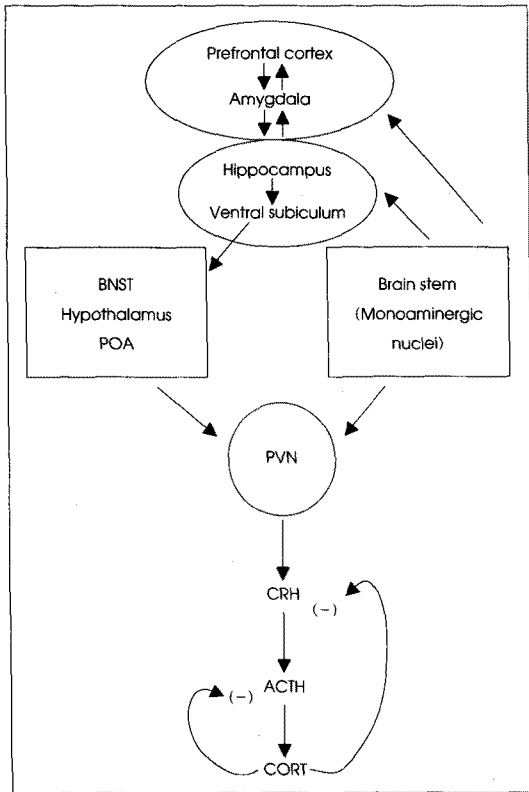


Fig. 1. Diagram illustrating the major connections of the stress circuit. BNST : Bed nucleus of the stria terminalis, POA : Preoptic area, PVN : Paraventricular nucleus of the hypothalamus, CRH : Corticotropin releasing hormone, ACTH : Adrenocorticotropic hormone, CORT : Corticosterone, (-) : negative feedback (adapted from Lopez JF et al, 1999).

합자라고 할 수 있는데, 문맥순환(portal circulation)으로 CRH와 arginine vasopressin(AVP)을 분비함으로써 뇌의 스트레스 반응을 내분비적 반응으로 변환시킨다. 시상하부에서 분비된 CRH는 뇌하수체 전엽에서 코르티코트로프성세포(corticotrophs)를 자극하여 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic, ACTH)를 분비시킨다. ACTH는 부신에서 스테로이드 합성을 자극하여, 에피네프린, 노르에피네프린, 알도스테론, 코티솔의 분비를 촉진한다. 뇌실결핵으로 들어오는 직접적 단일접합성 구심입력은 주로 parastrial nucleus, 안쪽 시각로앞핵(medial preoptic area), 전시상하부영역(anterior hypothalamic area), 배내측시상하부핵(dorsomedial hypothalamic nucleus), 위유두체핵(supramammillary nucleus) 등이다. 반면 Fig. 1에서 보듯, 편도, 해마 등 대뇌의 다른 부위도 간접적인 경로를 통

해 뇌실결핵에 입력신호를 보낸다.

이상과 같이 LHPA축이 뇌하수체, 시상하부뿐 아니라 해마 등 다양한 대뇌 수준에서 조절되는 점, 그리고 CRF 이외의 수많은 분비물질이 CRF를 거치지 않고도 ACTH와 당질코르티코이드를 유리시키는 점(예, 카테콜아민, 바소프레신, 옥시토신)을 감안할 때, 모든 스트레스요인이 단일한 스트레스반응을 일으킬 것이라는 기존의 관념은 지나친 단순화라고 할 수 있다. 즉 스트레스반응의 신경생물학적 회로는 스트레스요인에 따라 특이적으로(specifically) 활성화되는 것이다. 예를 들어 추위와 저혈압처럼 상이한 스트레스요인은 상이한 양상의 분비물질을 유리시킨다. 종합해보면, 생리적이거나 또는 '체계성(systemic)' 스트레스요인은 아마 뇌간의 단가아민성 투사를 통해 직접 뇌실결핵으로 전달되고, 과거의 경험을 바탕으로 조절과 해석이 필요한 '가공성(processive)' 스트레스요인은 다접합성 변연계-전뇌(limbic-forebrain) 회로를 통해 전달될 것으로 추정되고 있다²¹⁾.

증가된 당질코르티코이드에 반복 노출되면 유해하기 때문에 스트레스 반응체계에서 당질코르티코이드 분비를 억제하는 것도 중요한 요소이다. 억제성 체계로는 첫째, 당질코르티코이드의 CRF 신경세포 직접 억제 둘째, 해마를 통한 간접적인 억제가 있다. 우선 직접 억제 기전은 혈중의 당질코르티코이드가 시상하부의 특정 세포질성 수용체와 결합하여 CRF를 억제함으로써 결국 뇌하수체의 ACTH 분비를 억제한다. 당질코르티코이드가 스트레스반응을 억제하는 기전은 속도민감성 신속 되먹임(rate sensitive fast feedback), 중간 되먹임(intermediate feedback), 지연성 되먹임(delayed feedback)의 세 가지가 있다¹⁸⁾. 신속 되먹임은 수분 이내에 일어나는 빠른 반응으로서, 당질코르티코이드의 상승속도가 빨라지면 당질코르티코이드가 시상하부와 limbic구조의 특정 수용체와 결합하여 억제한다. 반면 중간 되먹임과 지연성 되먹임은 수시간에서 수일에 걸쳐 나타나는데, 당질코르티코이드-수용체 복합체가 전사단계에 영향을 미쳐서 CRF와 POMC(proopiomelanocortin) 유전자의 발현을 억제함으로써 뇌하수체의 분비능(secretory drive)과 펩타이드 저장을 감소시킨다²²⁾. 따라서 다양한 시간축과 신경세포간의 신호 전달, 그리고 유전적 조절기전을 통해 생체를 이상적인 스트레스 반응상태로 유지시키는 것이다.

해마에서 시상하부의 CRF 신경세포로 연결되는 신경연접도 ACTH 분비 억제에 결정적인 역할을 한다^{23,24}. Herman 등은 해마를 제거한 실험 결과, 혈중의 코르티코스테론(corticosterone)과 ACTH 농도가 증가되었는데도 CRF mRNA가 상향조절되는 현상을 발견했다²⁵. 즉 기본적인 분비능이 증가하고(CRF mRNA, 혈중 POMC 펩티드, 혈중 당질코르티코이드의 증가), 음성되먹임은 감소한 것이다. 이후 연구 결과, 해마에서 분계섬유줄침상핵(bed nucleus of stria terminalis, BNST)으로, 그리고 분계섬유줄침상핵에서 뇌실결핵으로 연결되는 경로를 발견하였다^{26,27}. 이 부위의 손상은 해마의 손상과 같은 결과를 가져왔다. 한편 해마-분계섬유줄침상핵 경로가 글루타민성인 반면²⁸, 분계섬유줄침상핵-뇌실결핵 경로는 GABA성이다²⁹. GABA는 스트레스로 인한 코티졸 분비를 억제하며³⁰, 아세틸콜린과 5-HT로 인한 CRF 유리를 억제한다³¹. 스트레스로 분비된 당질코르티코이드는 흥분독성(excitotoxic)이 있는 글루탐산염(glutamate)를 해마에 축적시켜서 구조적인 손상을 유발하며 이로 인해 학습과 기억능력의 저하를 가져온다³². 그리고 해마의 손상은 HPA axis의 음성되먹임고리(negative feedback loop)를 비정상적인 양성 되먹임고리로 변화시켜 결국 해마를 코티졸 독성에 더욱 노출시킨다는 보고도 있었다³³. 한편 subiculum은 동물에서 스트레스 반응의 종료와 관계되는데, subiculum 제거시 스트레스 반응 초기에는 정상적이지만, 스트레스가 종료된 뒤에도 코르티코스테론 반응이 지속되었다. 결국 해마체(hippocampal formation)는 스트레스 반응의 기본적 수준과 초기 스트레스 반응의 폭을 조절하고 이러한 반응의 종료에 관여하는 등 복잡한 방식으로 스트레스 반응축을 조절한다. 해마가 변연계 회로(limbic circuitry)의 중심적인 위치에 있고 인지적 행동적 기능에 결정적 영향을 미친다는 점을 고려할 때, 해마는 스트레스에 대한 생리적 심리적 반응을 종합하는 핵심적 부위라고 볼 수 있다.

2. 노르에피네프린, LC, CRF

생물체가 위협적인 상황으로 신속하게 주의를 돌리고 방어 행동을 하려면 상대적으로 단일한 일련의 반응단계를 거쳐야 하며, 이를 통해 정신적 신체적 각성 상태를 향진시켜야 살아남을 수 있다⁴¹. 이러한 스트레

스 반응을 중심으로 담당하는 중추신경계의 시스템은 NE계와 CRF계로 추정된다.

스트레스는 노르에피네프린 신경세포가 많이 분포되어 있는 청색반점(locus ceruleus, LC)을 활성화하고 자율신경계에서 카테콜아민의 분비를 유발한다³⁴. 만성적인 스트레스 인자는 대뇌의 노르에피네프린 분비를 증가시키는데, 동물에서 동일한 스트레스를 계속해서 줄 경우 노르에피네프린 분비의 내성이 일어나지만, 같은 동물에서 새로운 스트레스가 주어질 경우엔 노르에피네프린 분비가 증가된다³⁵. 즉 스트레스가 만성화되면 그 스트레스에 대한 생체의 자율신경계 반응은 감소하지만, 뒤이어 일어나는 다른 스트레스에 대해서는 더 예민하게 반응하게 되는 것이다.

LC는 전체 중추신경계 NE 신경세포의 약 50%를 포함하고 있으며, 거의 모든 신경세포가 노르아드레날린성이므로 아주 균질하다. LC 신경세포는 자극에 대한 주의력과 교감신경계의 활동을 조절하며, 스트레스와 항우울제의 작용에도 관여한다. LC와 스트레스반응의 관계에서 중요한 점은 LC의 점화(firing) 속도가 동물의 행동적 상태와 밀접히 관련된다는 점이다³⁶. 즉 LC 신경세포의 점화는 스트레스 상황에서 증가하고, 반대로 졸리거나 수면의 일정단계에서는 LC 신경세포의 점화가 감소하여 세포활동이 줄어든다. 실제로 LC를 자극하면 각성도가 높아지고, 작업기억 등 과제수행능력이 향상되며, 교감신경계가 자극된다. 최근 연구에 의하면, 만성적인 스트레스나 아편양제제 처치 후에는 LC의 adenylyl cyclase, protein kinase A, tyrosine hydroxylase가 증가하는 등 cAMP로 측정된 LC의 활성이 상향조절(up-regulation)되었다^{37,38}. 반면 만성 스트레스에 이은 장기간의 항우울제 투여 후에는 adenylyl cyclase, protein kinase A, tyrosine hydroxylase가 감소하는 등 LC의 활성이 하향조절(down-regulation)되었다^{39,40}. 이러한 효과는 항우울제를 장기간 투여했을 때 나타났으며, 이는 항우울제의 임상적 효과가 지연되어 나타나는 소견과 일치한다. 한편 LC 신경세포는 protein kinase A로 활성화되는 비특이적 양이온전류에 의해 항도성 활동(pacemaker activity)을 한다. 따라서 만성적 스트레스 자극으로 상향조절된 cAMP 경로가 비특이적 양이온 전류의 기능을 증가시켜서 결국 LC 신경세포의 흥분성이 증가한다. 이것이 만성스트레스 이후 LC 신경세포의 흥분성 증가

를 설명해줄 수 있다⁴¹⁾. 이와 반대로 항우울제를 투여하여 cAMP 경로를 하향조절하면 LC 신경세포의 흥분성이 감소한다. 이러한 기전을 통해 항우울제가 만성 스트레스의 영향을 차단할 수 있다. 스트레스 및 항우울제와 관련된 행동적 가소성(behavioral plasticity)은 이러한 분자 수준의 적응기전을 통해 일어난다.

LC와 다른 신경전달물질의 관계를 보면, 우선 LC의 신경활성은 여러 가지 입력신호에 의해 조절된다. 주된 흥분성 입력은 글루타민성 신경세포에서 시작되고, 억제성 입력은 GABA성 신경세포에서 시작된다⁴²⁾. 다른 신경세포도 LC로 분포하는데, 이중 CRF와의 관련성이 중요하다. CRF는 뇌하수체에 작용하여 ACTH를 분비시키는 호르몬 기능 이외에도 대뇌에서 청색반점을 활성화시키는 신경전달물질로서 작용한다⁴³⁾. 즉 노르에피네프린계 신경세포인 청색반점은 스트레스에 의해 활성화되는 동시에 CRF가 작용하는 대상이 된다. 동물실험에서 청색반점으로 직접 CRF를 주입할 경우 청색반점에서 발생하는 전기신호가 증가하고 노르에피네프린 분비도 증가한다³⁵⁾.

3. CRF, AVP와 스트레스

급성 스트레스가 주어지면 대뇌에서 CRF와 AVP 분비가 증가하며 이들은 뇌하수체 전엽의 ACTH 분비에 상승작용을 일으킨다^{44,45)}. 반복적으로 스트레스를 주면 일차적인 스트레스에 대한 ACTH 반응의 민감도는 빠르게 저하되는 반면(desensitization), 새로운 스트레스에 대한 코르티코트로프성 세포의 과잉반응이 나타난다(sensitization)³⁵⁾.

우선 AVP를 살펴보면, 대뇌에서 AVP가 주로 분포하는 부위는 청색반점, 배쪽 해마, 외측 중격, 후각핵(olfactory nucleus), 시상하부의 뇌실결핵과 시각로위핵(paraventricular and supraoptic nucleus of hypothalamus), 편도 중앙핵(central nucleus of the amygdala), 고립로핵(nucleus of solitary tract), 척수 등이다⁴⁶⁾. 대뇌에서의 AVP는 기억과 학습능력을 향상시키며 흥분성 아미노산과 카테콜아민 신경전달물질의 변화를 유도하며 autonomic activity와 체온, 일주기리듬, 사회적 인지, 반통각 기능 등에 관여하며 또한 스트레스에 의해 반복적인 분비가 일어나면 민감화(sensitization)를 유발하여 특정한 스트레스 반응을 일으킨다⁴⁷⁾.

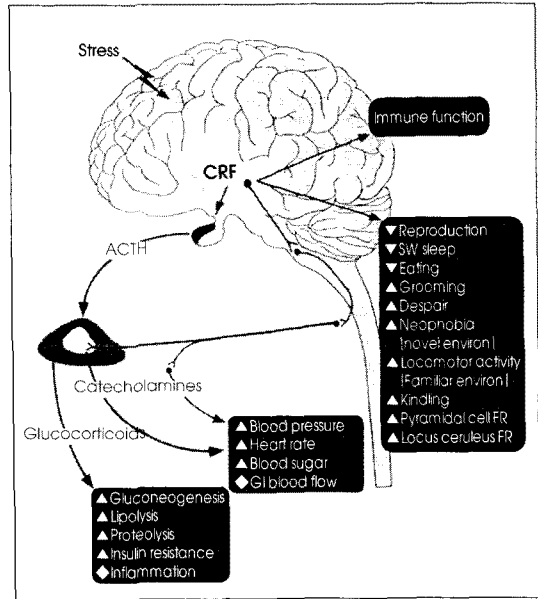


Fig. 2. Effects of central corticotropin-releasing factor (CRF). Triangles : increase, inverted triangles : decrease, diamonds : bidirectional changes, FR : firing rate, SW : slow wave (adapted from Heim C and Nemeroff CB, 1999).

AVP보다 더 중요한 역할을 할 것으로 보이는 것은 CRF이다. 앞서 언급했듯, CRF는 주로 피질 등 대뇌의 여러 부위에 분포한 수용체를 통해 신경전달물질로도 작용하여, 자율신경계, 면역계와 행동적, 인지적 스트레스 반응을 매개한다(Fig. 2)⁴⁸⁾. 대뇌에서 CRF 결합장소가 분포되어 있는 부위로는 편도, 분계섬유줄침상핵, 배쪽해마(ventral hippocampus), 외측중격(lateral septum) 등이다⁴⁹⁾. 편도 중앙핵에 CRF 신경세포가 고밀도로 분포한다는 사실은 CRF가 정서적 스트레스 반응을 매개할 가능성을 시사한다. 편도의 CRF 신경세포는 시상하부의 뇌실결핵과 뇌간으로 직접 투사한다. 한편 분계섬유줄침상핵을 거치는 경로는 내분비계와 자율신경계의 기능을 매개하는 듯하며, 뇌간에 분포하는 경로는 노르아드레날린성, 세로토닌성 신경세포의 전뇌 투사와 관련되어 단기아민성 신경전달체계를 조절할 것으로 보인다⁴⁸⁾.

CRF와 CRF 관련성 펩티드는 스트레스에 대한 행동적 반응을 강화시킨다. 동물실험에서 CRF를 대뇌에 직접 주사하면, 보행활성(locomotor activity)으로 평가한 각성수준이 상승하고 스트레스에 대한 반응성이 증가하는 등 다양한 생리적 행동적 스트레스반응이 나타

난다⁵⁰). CRF 자체가 LC의 CRF 수용체를 통해 노르에피네프린 유리를 자극해서 교감신경계를 중추적 말초적으로 모두 자극하여 부신수질의 에피네프린 분비를 증가시키며, 이를 통해 심장박동수와 혈압, 혈당치를 상승시키고 성적 활동과 음식 소비량을 감소시키며 수면 장애를 유발한다⁵¹). 이는 우울증의 증상과 유사하다. 또한 대뇌에 CRF를 주사하면 불안과 관련된 행동적 변화도 나타난다. 즉 탐색적 행동(exploratory behavior)을 억제하고 청각놀람반응(acoustic startle response)을 강화하며, 공포 조건화를 촉진하고 충격으로 유도된 freezing과 fighting behavior가 증가한다⁵⁰). 이러한 CRF의 활성효과가 체내주사(systemic administration)로는 나타나지 않고, 뇌하수체절제술이나 텍사메타손 사전치로 억제되지 않기 때문에, CRF의 효과는 뇌하수체-부신축과는 무관하게 중추신경계의 활동으로 매개되는 듯하다^{52,53}).

한편 동물실험에서 CRF 길항제인 alpha-helical CRF₉₋₄₁과 D-Phe CRF₁₂₋₄₁의 대뇌정주한 결과 여러 가지 스트레스반응이 억제되었다^{54,55}). 이것은 대뇌의 내인성 CRF계가 스트레스요인에 대한 행동적 반응-억제와 활성화 모두-을 매개하는 역할을 한다는 강력한 증거이다. 이러한 점은 최근 유전자 조작실험을 통해 더 뒷받침되고 있다. 쥐의 CRF 유전자를 조작한 transgenic mice에서는 ACTH와 corticosterone이 상승했을 뿐 아니라, novelty에 대한 반응성이 상승하는 등의 행동적 효과를 나타냈다⁵⁶). 그리고 CRF-1 수용

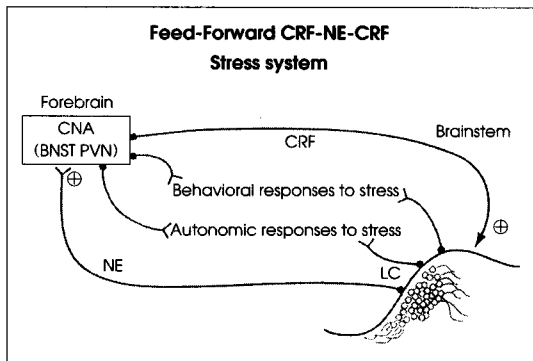


Fig. 3. Schematic depicting the organization of CRF afferents to the locus coeruleus region and their interaction with types of stressors. CNA : central nucleus of the amygdala, PGI : nucleus paragigantocellularis, DMV : dorsal motor nucleus of the vagus (adapted from van Bockstaele EJ et al, 1998).

체를 제거한 knockout mice에서는 스트레스요인에 대한 행동적 반응이 감소되었다⁵⁷).

앞서 언급했듯, LC에서 기시하는 노르에피네프린계는 스트레스 및 각성과 관계된 행동을 매개하는데, LC에서의 CRF-노르에피네프린의 상호작용이 스트레스요인에 대한 반응에 중요한 역할을 한다는 약물학적, 생리학적, 신경해부학적 증거가 많이 제시되었다. 스트레스는 두 가지 형태의 CRF-NE 상호작용을 활성화시킨다고 볼 수 있다. 자율성 또는 정서적 스트레스는 LC에서 CRF의 유리를 촉진시키고, 그것이 다시 LC의 활동을 자극한다(Fig. 3)⁵⁸). 이렇게 LC가 활성화되면 전뇌의 투사부위에서 NE를 유리한다. 흥미로운 점은 이러한 말단 투사 부위의 NE가 다시 CRF 유리를 자극한다는 사실이다. 이러한 상호작용은 노르에피네프린이 CRF 유리를 자극하는 시상하부의 PVN, BNST, 편도의 CN 등에서도 일어나리라고 추측된다. 이 부위들은 CRF 함유 세포체의 농도가 높은 곳이다. 그리고 이러한 NE 말단 부위에서 기시하는 CRF가 또한 LC 부위에 분포한다는 근거가 있다(Fig. 3)⁵⁸). 이러한 feed-forward system은 생체가 외부환경의 도전에 맞서서 뇌하수체-부신계 뿐 아니라 중추신경계를 동원해야만 하는 상황에서 특히 중요할 것이다. 그렇지만 이러한 feed-forward system은 기능이상에 특히 취약하기 때문에 거식증, 불안, 기분장애 등 비정상적 스트레스 반응의 다양한 병태생리를 이해하는 관건이 될 수 있다(Fig. 4). 최근 스트레스성 우울증의 동물 모델 연구에 의하면, LC 신경원이 저농도의 CRF에 감작(sensitization)되는 동시에 지연된 행동적 우울증이 나타난다

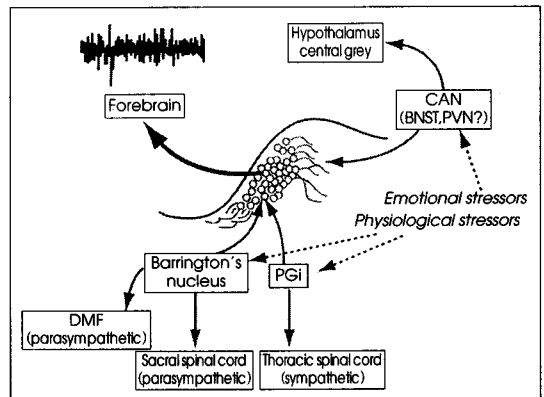


Fig. 4. Diagram describing a feed-forward system between CRF and brainstem NE activity.

고 하였고, NE 재흡수 억제제를 장기간 투여하거나 LC의 CRF 효과가 감소했다고 하였다⁵⁹. 이러한 소견과 우울증에서 CRF가 과다분비된다는 가설을 종합해보면, 특히 불안이나 우울의 병태생리와 치료에 있어서 CRF-NE feed-forward 상호작용이 중요한 주제가 될 것으로 보인다.

한편 CRF에 대한 억제성 조절기전도 있다. Palamar-chouk 등은 스트레스가 청색반점에서 CRF가 작용하는 CRF 수용체의 민감도를 변화시켜서, 저용량의 CRF에 대해서는 수용체 민감도를 증가시키고 고용량의 CRF에 대해서는 CRF 수용체 민감도를 저하시킨다고 하였다³⁵. 반면 CRF는 당질코르티코이드에 의해 활성이 억제되는데⁶⁰ 이렇게 당질코르티코이드에 민감한 CRF가 분포되어 있는 부위는 대뇌에서 Barrington's nucleus, 편도중양핵(central nucleus of amygdala), 분계섬유 줄침상핵 등이다⁴⁹. 결국 스트레스는 CRF에 대한 청색반점의 민감도를 조절하며, 스트레스와 관련된 정신과적 질환에서 보이는 행동학적 증상들을 결정짓는 요인이 될 수 있다.

4. 세로토닌과 스트레스

대뇌에서 세로토닌은 수면조절, 공격성, 식욕, 심혈관계 활동, 무통각, 호흡, 불안 등의 기본상태 및 신경내분비계 분비 등에 관여한다. 따라서 외상후 스트레스 장애 환자들이 보이는 공격성, 충동성, 우울감, 자살사고 등의 증상은 세로토닌계의 이상을 반영하며 그 외에도 이들 환자에서 fenfluramine에 대한 프로락틴 반응이 둔화되고⁶¹ 세로토닌 작용제인 mCPP에 대해 과장된 반응을 보이며⁶² SSRI 계통의 약물에 임상적으로 치료반응을 보인다는 점들을 고려할 때 세로토닌계의 이상이 있음을 확인할 수 있다. 동물실험에서도 사회적 스트레스를 인위적으로 주었을 때 측위핵(nucleus accumbens), 해마, 뇌간 등에서 세로토닌계가 빠르게 활성화되며 안쪽편도(medial amygdala)에서는 지연된 활성반응을 보인다⁶³. 또한 신체적인 스트레스를 주었을 때도 해마, subiculum, 측위핵, 청색반점에서 세로토닌계가 빠르게 활성화됨을 볼 수 있다⁶⁴.

CRF는 스트레스에 대한 적응반응에 있어 주요 매개체라 할 수 있다. 세로토닌은 CRF 분비를 증가시키고 이를 통해 스트레스에 대한 코르티코스테로이드(corticosteroids) 반응을 조절한다⁶⁵. 반면 CRF1 대항제인

CP-154, CP-526을 백서의 해마와 전전두엽(prefrontal lobe)에 정위주사하면 해마에서는 노르에피네프린과 세로토닌 분비가 감소되지만 도파민 분비는 변하지 않는다. 또한 전전두엽 피질에서는 이들 신경전달물질의 변화가 일어나지 않는다⁶⁶. 한편 당질코르티코이드는 전반적으로 세로토닌 기능을 증가시키는 경향이 있으며 특히 5-HT₂ 수용체가 매개하는 작용을 활성화시키는 기능이 있다⁶⁷.

5. 아세틸콜린과 스트레스

스트레스가 주어지면 시냅스에서 아세틸콜린 분비가 증가하고 신경의 흥분성이 올라간다⁶⁸. 이는 후시냅스성 세포질 calcium 분비와 c-fos 분비를 유도하여 아세틸콜린 에스테라제(acetylcholine esterase) 분비는 증가시키고 아세틸콜린 전이효소(acetylcholine transferase)와 콜린아세틸전이효소(choline acetyl transferase) 분비는 감소시켜 결국 시냅스에서 아세틸콜린 분비를 감소시키고 신경의 흥분성도 감소시킨다⁶⁸. 아세틸콜린 분비의 감소와 신경흥분성의 저하는 스트레스에 의해 교감신경계가 자극되고 이로 인해 당질코르티코이드 분비가 증가하여 인지기능이 저하되는 것과 더불어 인지기능의 손상을 유발할 수 있다⁶⁹.

한편 스트레스는 시상과 피질, 해마를 자극하여 사실 기억(factual memory)의 저하를 유발하며, 뇌간·청색반점·중격변연영역(septolimbic area) 등을 자극하여 정서기억(emotional memory)의 저하도 유발할 수 있다⁷⁰.

6. 도파민과 스트레스

스트레스를 받으면, 도파민의 중피질(mesocortical) 및 중변연계(mesolimbic) 경로가 LC-노르에피네프린계에 의해 활성화된다⁷¹. 중피질계는 예기현상(anticipatory phenomenon)과 인지기능에 관계되는 것으로 생각되며, 중변연계는 동기/강화/보상 현상에 관계될 것으로 보인다.

한편 외상후 스트레스장애 환자에서 도파민의 과잉 활동이 관찰되며 특히 중전전두(mesoprefrontal) 도파민신경세포는 물리적, 약물학적, 심리적 스트레스에 민감한 부위로 알려져 있는데, 스트레스는 이 부위의 도파민 신경전달을 증가시킨다⁷². Morrow 등은 고전적 공포 조건화 반응과 이 도파민신경세포의 관련성을 연구하였는데, 중전전두 도파민 신경세포는 공포반응의

정상적인 소거작용에는 관여하지만 조건반사로 일어나는 공포행동의 습득 자체와는 무관하다고 하였다⁷³⁾.

결론

스트레스는 대뇌에서 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민, 아세틸콜린 같은 신경전달물질의 변화를 유발하고, 자율신경계를 직접 자극하여 카테콜아민의 분비를 통해 말초기관의 반응을 유발하며, HPA축을 자극하여 부신에서 스트레스 호르몬의 일종인 당질코르티코이드의 분비를 유도한다. CRF와 GABA/glutamate 같은 아미노산 신경전달물질들도 스트레스 반응에 있어 중요한 역할을 하며, 이들은 스트레스 반응을 직접 일으키거나 혹은 도파민이나 노르에피네프린계와 같이 스트레스 반응과 직결된 곳을 증개 조정하기도 한다.

특히 LHPA축과 다른 신경전달물질 사이의 상호작용, CRF와 NE계의 feed-forward 상호작용, 대뇌의 당질코르티코이드 수용체를 통한 당질코르티코이드와 시상하부 이외의 CRF 사이의 양성 feed-forward 상호작용 등은 스트레스의 다양한 심리적 행동적 반응을 매개하는 데 중요한 역할을 할 것으로 시사된다. 이러한 기전에 대한 최근의 연구는 신경세포 내 신호전달체계와 유전적 발현 수준까지 진전되어서 스트레스반응의 생물학적 기전을 이해하고 병태 생리를 밝히는 데 큰 역할을 하고 있다. 또한 치료적인 의미에서도 CRF 길항제, 당질코르티코이드 수용체 억제제, GABA성 약물 등의 가능성을 시사하고 있으므로, 관련된 정신질환의 치료에 기여할 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Selye H(1956) : The stress of life. New York : McGraw Hill
- 2) Selye H(1971) : The evolution of the stress concept-stress and cardiovascular disease. in : Levi, L(ed.) : Society, Stress and Disease. Vol. 1 : The psychosocial Environment and Psychosomatic Diseases. London : Oxford University Press, pp299-311
- 3) Burchfield S(1979) : The stress response. A new perspective. Psychosom Med 41 : 661-672
- 4) Chrousos GP, Gold PW(1992) : The concept of stress and stress system disorders : Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 267 : 1244-1252
- 5) Tsigos C, Chrousos GP(1995) : Stress, endocrine manifestations, and diseases. In Handbook of Stress, Medicine, and Health. Ed by Cooper CL, CRC Press, pp61-85
- 6) Koob GF(1999) : Corticotropin-releasing factor, Norepinephrine, and stress. Biol Psychiatr 46 : 1167-1180
- 7) Corrodi H, Fuxe K, Hokfelt T(1968) : The effect of immobilization stress on the activity of central monoamine neurons. Life Sci 7 : 107-112
- 8) Thierry AM, Javoy F, Glowinski J, Kety SS(1968) : Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine, and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modification of norepinephrine turnover. J Pharmacol Exp Ther 163 : 163-171
- 9) Venikos-Danellis J, Berger P, Barchas JD(1973) : Brain serotonin and pituitary-adrenal function. Prog Brain Res 39 : 301-309
- 10) Szafarczyk A, Alonso G, Ixart G, Malaval J, Nougier-Soule Jm Assenmacher I(1980) : Serotonergic system and circadian rhythms of ACTH and corticosterone in rats. Am J Physiol 239 : 482-489
- 11) Jones MT, Hillhouse EW, Burden J(1976) : Effect of various putative neurotransmitters on the secretion of corticotropin-releasing hormone from the rat hypothalamus *in vitro* : A model of the neurotransmitters involved. J Endocrinology 69 : 1-10
- 12) Calogero AE, Galluci WT, Chrousos GP, Gold PW(1988) : Interaction between GABAergic neurotransmission and rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion *in vitro*. Brain Res 463 : 28-36
- 13) Moore H, Rose HJ, Grace AA(2001) : Chronic cold stress reduces the spontaneous activity of ventral tegmental dopamine neurons. Neuropsychopharmacology 24 : 410-419
- 14) Lacoste A, Malham SK, Cueff A, Jalabert F, Gelebart F, Poulet SA(2001) : Evidence for a form of adrenergic response to stress in the mollusc *Crassostrea gigas*. J Exp Biol 204 : 1247-1255
- 15) Price ML, Lucki I(2001) : Regulation of Serotonin Release in the Lateral Septum and Striatum by Corticotropin-Releasing Factor. J Neurosci 21 : 2833-2841
- 16) Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G(2000) : Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiologic implications. Ann NY Acad Sci 917 : 825-834
- 17) Welberg LA, Seckl JR, Holmes MC(2001) : Prena-

- tal glucocorticoid programming of brain corticosteroid receptors and corticotrophin-releasing hormone : possible implications for behaviour. *Neuroscience* 104 : 71-79
- 18) **Keller-Wood ME, Dallman MF** (1984) : Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 5 : 1-23
 - 19) **Lopez JF, Akil H, Watson SJ** (1999) : *Biol Psychiatry* 46 : 1461-1471
 - 20) **Feldman S, Weidenfeld J** (1998) : The excitatory effects of the amygdala on hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses are mediated by hypothalamic norepinephrine, serotonin, and CRF-41. *Brain Res Bull* 45 : 389-393
 - 21) **Herman JP, Cullinan WE** (1997) : Neurocircuitry of stress : Central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends Neurosci* 20 : 78-84
 - 22) **Funder JW** (1986) : Adrenocorticoid receptors in the brain. In : *Frontiers in Neuroendocrinology* Ed by Ganong WF, Martini L, New York, Raven Press, pp169-189
 - 23) **Herman JP, Schafer MKH, Sladek CD, Day R, Young EA, Akil H, Watson SJ** (1989a) : Chronic electroconvulsive shock treatment elicits up-regulation of CRF and AVP mRNA in select populations of neuroendocrine neurons. *Brain Res* 501 : 235-246
 - 24) **Herman JP, Cullinan WE, Young EA, Akil H, Watson SJ** (1992) : Selective forebrain fiber tract lesions implicate ventral hippocampal structures in tonic regulation of paraventricular nucleus corticotropin-releasing hormone (CRH) and arginine vasopressin (AVP) mRNA expression. *Brain Res* 592 : 228-238
 - 25) **Herman JP, Schafer MKH, Young EA, Thompson R, Douglass J, Akil H, Watson SJ** (1989b) : Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *J Neurosci* 9 : 3072-3082
 - 26) **Cullinan WE, Herman JP, Watson SJ** (1993) : Ventral subicular interaction with the hypothalamic paraventricular nucleus : Evidence for a relay in the bed nucleus of the stria terminalis. *J Comp Neurol* 332 : 1-20
 - 27) **Gray TS** (1993) : Amygdaloid CRF pathways role in autonomic, neuroendocrine, and behavioral responses to stress. *Ann NY Acad Sci* 697 : 53-60
 - 28) **Walaas I, Fonnum F** (1980) : Biochemical evidence for glutamate as a transmitter in hippocampal efferents to the basal forebrain and hypothalamus in the rat brain. *Neurosci* 5 : 1691-1698
 - 29) **Ferraguti F, Zoli M, Aronsson M, Agnati LF, Foidstein M, Filer D, Fuxe K** (1990) : Distribution of glutamic acid decarboxylase messenger RNA-containing nerve cell populations of the male rat brain. *J Chem Neuroanatomy* 3 : 377-396
 - 30) **Acs Z, Stark E** (1978) : Possible role of gamma-aminobutyric acid synthesis in the mechanism of dexamethasone feedback inhibition. *J Endocrinol* 77 : 137-141
 - 31) **Hillhouse EW, Milton NG** (1989) : Effect of acetylcholine and 5-hydroxytryptamine on the secretion of corticotrophin-releasing factor-41 and arginine vasopressin from the rat hypothalamus *in vitro*. *J Neuroendocrinol* 122 : 713-718
 - 32) **Stein-Behrens BA, Lin WJ, Sapolsky RM** (1994) : Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus. *J Neurochem* 63 : 596-602
 - 33) **Goldman MB, Wood GJ** (2000) : Adrenocorticotropin inhibition by restoration of normal evening cortisol levels : A measure of putative hippocampus-mediated glucocorticoid feedback in humans. *Neuroendocrinology* 71 : 396-401
 - 34) **Dent GW, Smith MA, Levine S** (2001) : Stress-induced alterations in locus coeruleus gene expression during ontogeny. *Brain Res Dev Brain Res* 127 : 23-30
 - 35) **Asakura M, Nagashima H, Fujii S, Sasuga Y, Misonoh A, Hasegawa H, Osada K** (2000) : Influences of chronic stress on central nervous systems. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 20 : 97-105
 - 36) **Abercrombie E, Jacobs B** (1987) : Single unit response of noradrenergic neurons in locus coeruleus of freely moving cats II. Adaptation to chronically presented stressful stimuli. *J Neurosci* 7 : 2844-2848
 - 37) **Melia KR, Rasmussen K, Terwilliger RZ, Haycock JW, Nestler EJ, Duman RS** (1992a) : Coordinate regulation of the cyclic AMP system with firing rate and expression of tyrosine hydroxylase in the rat locus coeruleus : Effects of chronic stress and drug treatments. *J Neurochem* 58 : 494-502
 - 38) **Nestler EJ, Aghajanian GK** (1997) : Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 278 : 58-63
 - 39) **Melia KR, Nestler EJ, Duman RS** (1992b) : Chronic imipramine treatment normalizes levels of tyrosine hydroxylase in the locus coeruleus of chronically stressed rats. *Psychopharmacology* 108 : 23-26
 - 40) **Valentino RJ, Curtis AL, Parris DF, Webby RG** (1990) : Antidepressant actions on brain noradrenergic neurons. *J pharmacol Exp Ther* 253 : 833-840
 - 41) **Valentino RJ, Curtis AL, Page ME, Pavcovich LA,**

- Florin-Lechner SM**(1998) : Activation of the locus coeruleus brain noradrenergic system during stress : Circuitry, consequences, and regulation. *Adv Pharmacol* 42 : 781-784
- 42) **Ennis M, Aston-Jones G**(1989) : GABA-mediated inhibition of locus coeruleus from the dorsomedial rostral medulla. *J Neurosci* 9 : 2973-2981
- 43) **Palamarchouk VS, Zhang J, Zhou G, Swiergiel AH, Dunn AJ**(2000) : Hippocampal norepinephrine-like voltammetric responses following infusion of corticotropin-releasing factor into the locus coeruleus. *Brain Res Bull* 51 : 319-326
- 44) **Vale W, Vaughan J, Smith M, Yamamoto G, Rivier J, Rivier C**(1983) : Effects of synthetic ovine corticotropin releasing factor, glucocorticoids, catecholamines, neurohypophyseal peptides, and other substances on cultured corticotrophic cells. *Endocrinology* 113 : 1121-1131
- 45) **Plotsky PM, Bruhn TO, Vale W**(1985) : Hypophysiotropic regulation of adrenocorticotropin secretion in response to insulin-induced hypoglycemia. *Endocrinology* 117 : 323-329
- 46) **Matthew JF, Dennis SC, Ariel YD**(1995) : Neurobiological and clinical consequences of stress. Philadelphia, Lippincott-Raven, pp227
- 47) **Benjamin JS, Virginia AS**(2000) : Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp111-112
- 48) **Heim C, Nemeroff CB**(1999) : The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol Psychiatr* 46 : 1509-1522
- 49) **Matthew JF, Dennis SC, Ariel YD**(1995) : Neurobiological and clinical consequences of stress. Philadelphia, Lippincott-Raven, pp6
- 50) **Dunn AJ, Berridge CW**(1990) : Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration : Is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Rev* 15 : 71-100
- 51) **Jessop DS**(1999) : Stimulatory and inhibitory regulators of the hypothalamo- pituitary-adrenocortical axis. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 13 : 491-501
- 52) **Britton DR, Varela M, Garcia A, River J**(1986) : Dexamethasone suppresses pituitary-adrenal but not behavioral effects of centrally administered CRF. *Life Sci* 38 : 211-216
- 53) **Eaves M, Britton KT, Rivier J, Vale W, Koob GF**(1985) : Effects of corticotropin-releasing factor on locomotor activity in hypophysectomized rats. *peptides* 6 : 923-926
- 54) **Isogawa K, Akiyoshi J, Hikichi T, Yamamoto Y, Tsutsumi T, Nagayama H**(2000) : Effect of corticotropin releasing factor receptor 1 antagonist on extracellular norepinephrine, dopamine and serotonin in hippocampus and prefrontal cortex of rats *in vivo*. *Neuropeptides* 34 : 234-239
- 55) **Krahn DD, Gosnell BA, Grace M, Levine AS**(1986) : CRF antagonist partially reverses CRF- and stress-induced effects on feeding. *Brain Res Bull* 17 : 285-289
- 56) **Stenzel-Poore MP, Heinrichs SC, Rivest S, Koob GF, Vale WW**(1994) : Overproduction of corticotropin-releasing factor in transgenic mice : A genetic model of anxiogenic behavior. *J Neurosci* 14 : 2579-2584
- 57) **Smith GW, Aubry JM, Dellu F, Contarino A, Bilezikjian LM, Gold LH**(1998) : Corticotropin-releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron* 20 : 1093-1102
- 58) **Van Bockstaele EJ, Colago EE, Valentino RJ**(1998) : Amygdaloid corticotropin-releasing factor targets locus coeruleus dendrites : Substrate for the coordination of emotional and cognitive limbs of the stress response. *J Neuroendocrinol* 10 : 743-757
- 59) **Curtis AL, Pavcovich LA, Valentino RJ**(1999) : Long-term regulation of locus coeruleus sensitivity to corticotropin-releasing factor by swim stress. *J Pharmacol Exp Ther* 289 : 1211-1219
- 60) **Wynn PC, Harwood JP, Catt KJ, Aguilera G**(1988) : Corticotropin-releasing factor (CRF) induces desensitization of the rat pituitary CRF receptor-adenylate cyclase complex. *Endocrinology* 122 : 351-358
- 61) **Sabioncello A, Kocijan-Hercigonja D, Rabatic S, Tomasic J, Jeren T, Matijevic L, Rijavec M, Dekaris D**(2000) : Immune, endocrine, and psychological responses in civilians displaced by war. *Psychosom Med* 62 : 502-508
- 62) **Kennedy AJ, Gibson EL, O'Connell MT, Curzon G**(1993) : Effects of housing, restraint and chronic treatments with mCPP and sertraline on behavioural responses to mCPP. *Psychopharmacology* 113 : 262-268
- 63) **Sunanda, Rao BS, Raju TR**(2000) : Restraint stress-induced alterations in the levels of biogenic amines, amino acids, and AChE activity in the hippocampus. *Neurochem Res* 25 : 1547-1552

- 64) **Chaouloff F** (2000) : Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol* 14 : 139-151
- 65) **Habib KE, Weld KP, Rice KC, Pushkas J, Champoux M, Listwak S, Webster EL, Atkinson AJ, Schulkun J, Contoreggi C, Chrousos GP, McCann SM, Suomi SJ, Higley JD, Gold PW** (2000) : Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 23 : 6079-6084
- 66) **Arborelius L, Skelton KH, Thirivikraman KV, Plotsky PM, Schulz DW, Owens MJ** (2000) : Chronic administration of the selective corticotropin-releasing factor 1 receptor antagonist CP-154, 526 : behavioral, endocrine and neurochemical effects in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 294 : 588-597
- 67) **Ochedalski T, Rabadan-Diehl C, Aguilera G** (1998) : Interaction between glucocorticoids and corticotropin releasing hormone (CRH) in the regulation of the pituitary CRH receptor *in vivo* in the rat. *J Neuroendocrinol* 10 : 363-369
- 68) **Kaufers D, Friedman A, Seidman S, Soreq H** (1998) : Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature* 393 : 373-377
- 69) **Davis BM, Mohs RC, Greenwald BS, Mathe AA, Johns CA, Horvath TB, Davis KL** (1985) : Clinical studies of the cholinergic deficit in Alzheimer's disease. I. Neurochemical and neuroendocrine studies. *J Am Geriatr Soc* 33 : 741-748
- 70) **Garcia R** (2001) : Stress, hippocampal plasticity, and spatial learning. *Synapse* 40 : 180-183
- 71) **Roth RH, Tam SY, Lda Y** (1988) : Stress and the mesocorticolimbic dopamine systems. *Ann NY Acad Sci* 537, pp13
- 72) **Horger BA, Roth RH** (1996) : The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit Rev Neurobiol* 10 : 395-418
- 73) **Morrow BA, Elsworth JD, Rasmusson AM, Roth RH** (1999) : The role of mesoprefrontal dopamine neurons in the acquisition and expression of conditioned fear in the rat. *Neuroscience* 92 (2) : 553-564

Neural Circuits Mediating Stress

Bum-Hee Yu, M.D., Jong Min Woo, M.D.

*Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine,
Seoul, Korea*

Stress has been linked to the pathophysiology and pathogenesis of various psychiatric illnesses. Over the past few years, our understanding of the brain and neuroendocrine systems that are linked to stress responses has increased enormously.

This article reviews a series of animal and human studies to understand what are the central pathways by which stress is perceived, processed, and transduced into a neuroendocrine response. We focus on the limbic-hypothalamic-pituitary-adrenal(LHPA) axis and several neurotransmitter systems such as norepinephrine, CRF, serotonin, acetylcholine, and dopamine. LHPA stress circuit is a complex system with multiple control mechanisms which are altered in pathological states. CRF and related peptides in the central nervous system appear to enhance behavioral responses to stressors. Norepinephrine systems are also activated by stressors and cause the release of catecholamines from the autonomic nervous system. CRF-norepinephrine interaction makes a feed-forward system which may be important for an organism to mobilize not only the pituitary system but also the central nervous system, in response to environmental challenges. The interactions among several neurotransmitters and endocrine systems appear to play key roles in mediating various behavioral and psychological stress responses involving abnormal responses to stressors such as anxiety and affective disorders.

KEY WORDS : Stress · Neurotransmitters.
