

건강한 성인에서의 고전적 공포 조건화 및 소거에 연관된 뇌 영역에 대한 뇌영상 연구 고찰

강일향¹ · 서채원^{1,2} · 윤수정^{1,2} · 김정윤^{1,2}

이화여자대학교 ¹뇌융합과학연구원, ²뇌·인지과학과

A Review of Brain Imaging Studies on Classical Fear Conditioning and Extinction in Healthy Adults

Ilhyang Kang, PhD,¹ Chaewon Suh, BS,^{1,2} Sujung Yoon, MD,^{1,2} Jungyoon Kim, MD^{1,2}

¹Ewha Brain Institute and ²Department of Brain and Cognitive Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Fear conditioning and extinction, which are adaptive processes to learn and avoid potential threats, have essential roles in the pathophysiology of anxiety disorders. Experimental fear conditioning and extinction have been used to identify the mechanism of fear and anxiety in humans. However, the brain-based mechanisms of fear conditioning and extinction are yet to be established. In the current review, we summarized the results of neuroimaging studies that examined the brain changes—functional activity and structures—regarding fear conditioning or extinction in healthy individuals. The functional activity of the amygdala, insula, anterior cingulate gyrus, ventromedial prefrontal cortex, and hippocampus changed dynamically with both fear conditioning and extinction. This review may provide an up-to-date summary that may broaden our understanding of pathophysiological mechanisms of anxiety disorder. In addition, the brain regions that are involved in the fear conditioning and extinction may be considered as potential treatment targets in the future studies.

Keywords Fear conditioning; Fear extinction; Functional magnetic resonance imaging; Functional activity; Amygdala.

Received: June 1, 2021 / Revised: June 24, 2021 / Accepted: July 5, 2021

Address for correspondence: Jungyoon Kim, MD, PhD

Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-6555, Fax: +82-2-3277-6562, E-mail: jungyoon.kimm@ewha.ac.kr

서론

공포 조건화(fear conditioning)는 위험한 상황과 관련하여 공포를 학습 및 기억함으로써 위험을 예측하고 대응하게 하는 과정으로, 생명체의 생존에 필수적이다.^{1,2)} 또한, 위험한 상황이 종료된 후에는 더 이상 위험하지 않다는 것을 인지하여 공포 학습 및 기억이 없어지는 공포 소거(fear extinction)가 일어난다.²⁾ 공포 조건화 및 소거 과정에 이상이 있다면 위험하지 않은 상황에서도 공포나 불안을 느낄 수 있으며, 이는 불

안 장애(anxiety disorder), 외상후 스트레스 장애(posttraumatic stress disorder, PTSD) 등의 병태생리에 중요한 요소이다.³⁾

공포 조건화는 고전적 조건화(Pavlovian classical conditioning)의 일종으로 두 개의 독립적인 자극인 조건 자극, 무조건 자극을 연관시키는 과정이다.⁴⁾ 구체적으로, 연구 대상자에게 무해한 조건 자극(conditioned stimulus, CS)과 불쾌감이나 공포를 불러일으킬 수 있는 무조건 자극(unconditioned stimulus, US)을 함께 반복적으로 제시하면 연구 대상자는 두 자극 사이의 연관성을 학습하여 조건화한다. 이와 같은 과정을 반복하여 만약 US 없이 CS만 제시되었을 때에도 연구 대상자가 US에 대한 반응, 즉 불쾌감이나 공포를 나타낸

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다면 이를 조건 반응(conditioned response)이라고 하며, 공포 조건화가 성공적으로 형성된 것으로 본다.⁴⁾

이러한 공포 조건화는 일반화(generalization)가 일어나기도 한다. 공포 조건화의 일반화란, 공포 조건화된 해당 자극이 아닌 새로운 자극이 제시되었을 때 기존의 경험에 기반하여 위협하다고 판단하고 공포 반응을 보이는 것을 일컫는다. 예를 들면, 동물이 과거에 만난 포식자와 닮은 동물을 만났을 때, 과거의 포식자와 완전히 일치하지 않더라도 위협을 인지하고 도망치는 현상을 공포 조건화의 일반화로 볼 수 있다. 사람에서도 공포 조건화의 일반화를 실험적 방법으로 확인할 수 있다. 먼저 공포 조건화 후 CS를 단계별로 제시하여 공포 반응이 일어나는지 측정하는 것이다. 예를 들면, 공포를 느끼는 사람의 표정을 단계별로 준비하고 중간 단계의 공포감을 느끼는 표정을 CS로, 무표정 혹은 1단계의 공포를 느끼는 사진을 CS로 공포 조건화한다. 그런 다음, 높은 단계의 공포감을 느끼는 표정 사진을 새로운 자극으로 제시하였을 때 공포 반응이 일어나는지를 관찰함으로써, 공포 조건화의 일반화가 일어났는지를 평가할 수 있다. 이러한 실험적 공포 조건화는 불안이나 공포의 원인, 공포가 유지되는 현상 등을 개념화할 수 있는 실험 모델로 확립되어, PTSD 및 불안 장애의 병태생리학적 기전을 연구하는 데 사용되고 있다.⁵⁾

공포 소거는 US와 CS의 연합이 생성된 조건화 상태에서 US 없이 CS만 반복적으로 제시하였을 때, 조건 반응이 점진적으로 줄어드는 것이다.⁶⁾ 이러한 공포 소거는 CS와 US의 연합을 잊어버리는 것이 아닌, CS에 대해 새로운 조건화가 일어나는 과정이라고 생각된다.⁶⁾ 그러므로 실험적 공포 소거가 일어나는 신경생물학적 기전을 밝힘으로써 불안 장애 및 PTSD 등의 발병과 치료를 이해하는 데 도움이 되리라 생각된다.³⁾

공포 조건화 및 소거에 관여하는 주요 뇌 영역으로는 편도체(amygdala), 해마(hippocampus), 하부변연계피질(infralimbic cortex), 전변연계피질(prelimbic cortex)이 동물 및 사람 대상 연구에서 밝혀졌다.⁷⁻⁹⁾ 특히 사람에서의 기능적 자기공명영상 연구에서 공포 조건화 형성 및 위협 신호에 대한 반응에는 전대상회피질(anterior cingulate cortex, ACC) 및 섬엽(insular cortex)을 포함하는 내측전전두피질(medial prefrontal cortex)이, 공포 소거에는 복내측전전두피질(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)이 주요한 역할을 한다는 결과를 보였다.¹⁰⁾

본고에서는 건강인을 대상으로 한 연구만을 포함하여 공포 조건화 및 소거 과정에서 일어나는 뇌 변화를 알아보고자 하였다. 정신과적 질환 또는 신경학적 질환이 있는 경우 질환의 영향으로 공포 조건화 및 소거 과정에서 차이를 보일 수 있으므로 본고의 고찰 대상에서 제외하였다. 또한 본고는 고

전적 조건화를 사용한 연구만을 포함하였는데, 이는 고전적 조건화가 아닌 맥락 조건화(context conditioning)에서 일어나는 맥락에 대한 인지처리 과정보다 공포 조건화 및 소거 자체에 초점을 맞추고자 하였기 때문이다.

대상 및 방법

문헌 검색은 미국국립보건원 산하 미국국립의학도서관 문헌 정보 서비스 PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)를 이용하였다. 검색어는 “fear conditioning”, “extinction”, “neuroimaging”, “functional connectivity”, “functional magnetic resonance imaging”, “fMRI”, “functional neuroimaging”, “brain”, “human”을 조합하였고, 2011년부터 2020년 12월까지의 최근 10년 내 발행된 영문 문헌으로 한정하여 검색하였다. 검색 결과 총 183건을 확인하였다. 이후 다음 선별 기준에 따라 문헌을 선정하였다. 선정 기준으로는 1) 원저 논문이며, 2) 만 18세 이상의 건강한 성인을 대상으로 하였고, 3) 자기공명뇌영상을 촬영하였고, 4) 공포 조건화 혹은 소거를 적용한 연구를 대상으로 하였다. 제외 기준은 1) 원문에 접근할 수 없거나, 2) 동물을 대상으로 하였거나, 3) 환자군 혹은 18세 미만 청소년이 포함되었거나, 4) 약물 투여 혹은 기타 방법으로 치료적 중재(intervention)를 한 연구이거나, 5) 뇌영상을 사용하지 않았거나, 6) 공포 조건화 및 소거에 맥락 조건화(context conditioning)를 사용한 연구이거나, 7) 공포 조건화가 아닌 다른 조건화 방법(appetitive conditioning 혹은 disgust conditioning)을 사용한 연구이거나, 8) 공포 조건화 및 소거와 관련이 없는 연구였다. 이후 상호 참조를 통해 systematic review 또는 meta-analysis에 포함된 논문 중 본 연구의 선정/제외 기준에 부합하는 논문 14편을 추가하여 총 23편의 논문에 대하여 고찰하였다(그림 1). 해당 논문들 중 기능적 자기공명영상을 사용한 경우가 21편, 구조적 뇌영상을 사용한 경우가 2편이었으며, 기능적 자기공명영상 연구 중 공포 조건화 관련 결과가 12편, 공포 소거 관련 결과가 3편, 양쪽 모두에 대한 결과를 보고한 논문이 6편이었다.

결 과

공포 조건화(fear conditioning) 방법

공포 조건화를 사용한 23편의 연구 중 사진, 기하학적 도형 등의 시각 자극을 CS로 사용한 경우가 대다수로 20편이었고, 순음(pure tone)의 청각 자극을 CS로 사용한 경우가 3편이었다(표 1). US로는 불쾌한 전기 자극을 사용한 연구가 15편,

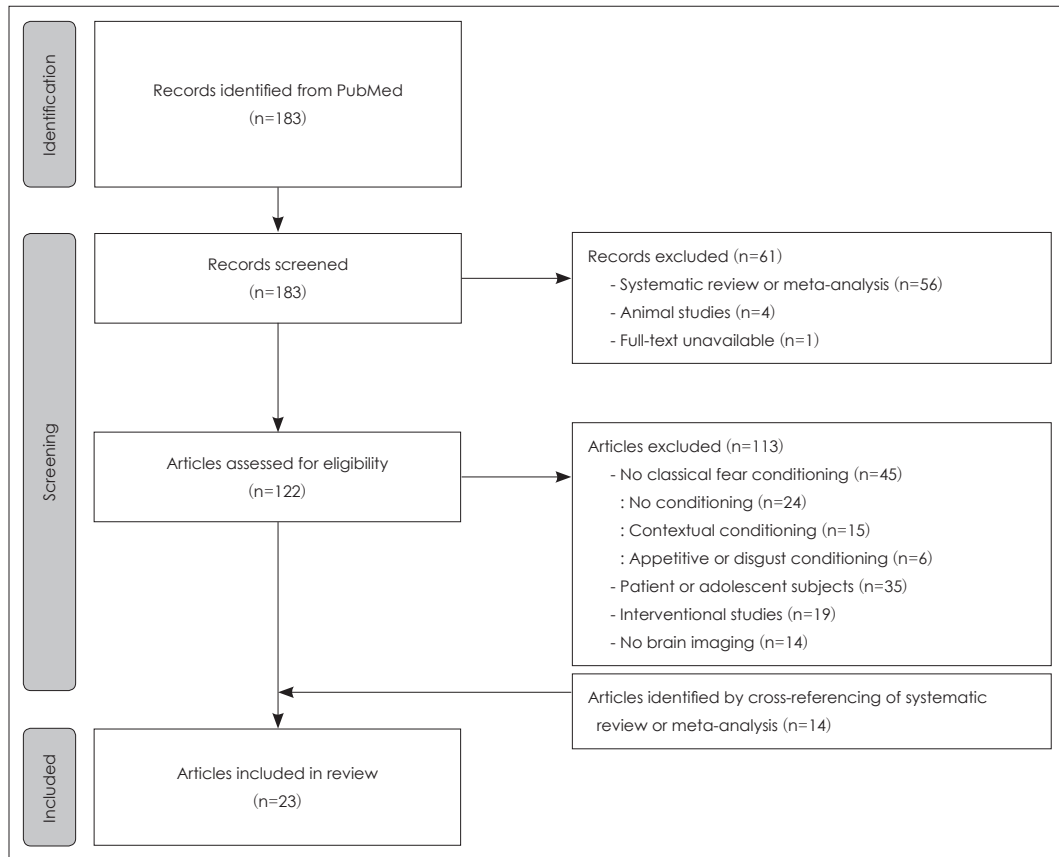


Fig. 1. Framework of the literature review process (PRISMA flow diagram).

비명소리 등 청각 자극을 사용한 연구가 5편, 공포감을 주는 사진 등 시각 자극을 사용한 연구가 3편이었다.¹¹⁻¹³⁾ 공포 조건화가 잘 일어났는지 확인하기 위하여 활력징후 및 자율신경계 반응인 피부전도도(skin conductance response, SCR), 동공(pupil) 크기, 심박수(heart rate), 호흡수(respiration rate) 등을 측정하였으며, 연구 대상자에게 CS에 대한 주관적인 공포감을 평가하도록 하였다.¹¹⁾¹⁴⁻¹⁶⁾

공포 조건화 실험에서는 CS와 US를 연합하는 조건 자극인 CS+, US와 연합하지 않는 조건 자극인 CS-가 제시되었으며, CS+가 제시될 때 US가 함께 제시되는 비율인 CS-US contingency는 25%~100%였다.

공포 조건화와 관련된 뇌 영역

공포 조건화에 관련된 뇌 영역은 CS+와 CS-에서의 뇌 활성화 차이를 비교함으로써 연구되었다. 구체적으로, CS+에서와 CS-에서 뇌 기능적 자기공명영상을 관심 영역(region of interest) 분석법 혹은 전체 뇌 영역 분석법(whole brain analysis)을 사용하여 비교하였다. 공포 조건화에서 공포 자극에 대하여 기능적 활성도가 높아지는 뇌 영역, 즉 CS+에서 CS-보다 더 활성도가 높은(CS+ > CS-) 뇌 영역은 편도체(amyg-

dala), 섬엽(insular cortex), 전대상회피질(ACC), 시상(thalamus), 해마(hippocampus), 중심회색질(periaqueductal gray), 미상핵(caudate), 선조체(striatum), 측두엽(temporal lobe), 모서리위이랑(supramarginal gyrus), 하두정소엽(inferior parietal lobule) 등이었다. 반면 공포 조건화에서 안전 자극에 대하여 기능적 활성도가 더 높아지는 영역, 즉 CS-에서 CS+보다 활성도가 더 높았던(CS- > CS+) 뇌 영역은 전대상회피질(ACC), 복내측전전두피질(vmPFC), 후대상회피질(posterior cingulate cortex), 해마(hippocampus) 등이었다. 본고에서 요약한 연구들에서 공통적으로 편도체, 섬엽, 복내측전전두피질, 전대상회피질, 해마의 변화를 보고하였으므로, 각각에 대하여 보다 구체적으로 기술하였다.

공포 조건화에서 편도체의 변화

특히 편도체는 공포의 표현에 관여하는 주요 영역으로 알려져 있으며,¹⁷⁾ 공포 조건화에서 CS의 종류와 무관하게 편도체의 활성도가 CS+에서 CS-에 비하여 높았다.¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁸⁻²²⁾ 또한, 이러한 편도체의 활성도 증가는 SCR 증가, 눈 깜박임 시의 근전도 변화, 심박수 상승, 주관적인 공포감 평가 점수 증가 등 공포 반응과 함께 일어났으므로¹²⁾¹⁸⁻²¹⁾ 편도체의 활성도 증

Table 1. Characteristics of neuroimaging studies on fear conditioning

Study	Subjects		CS	US	CS-US contingency	Other assessments	Main finding
	n (M/F)	Mean age					
Functional MRI studies on neural activity of specific brain regions							
Andreatta et al. ¹¹⁾	14 (-/-)	-	Geometrical figures	Electric shock	100%	CS-US contingency, arousal rating, valence rating	[CS+ > CS-] R amygdala, L insula
Apergis-Schoute et al. ¹²⁾	16 (8/8)	27	Tones	Electric shock	42%	SCR	[CS+ > CS-] EP: L amygdala WP: dACC, thalamus, PAC
Bach et al. ¹⁴⁾	6 (4/2)	-	Geometrical figures	Electric shock	50%	SCR	[CS+ < CS-] WP: vmPFC [CS+ > CS-] LP: BLA, centrocortical amygdala WP: BLA, centrocortical amygdala
Dunsmoor et al. ³²⁾	14 (7/7)	22	Photographs	Electric shock	62.5%	SCR, US expectancy	[CS+ > CS-] Caudate, insula, thalamus, PAG [CS+ < CS-] rACC, subgenual ACC
Dunsmoor et al. ¹⁵⁾	46 (17/29)	24.43	Photographs	Electric shock	40%	SCR	[CS+ > CS-] Insula, striatum, thalamus, dACC [CS+ < CS-] vmPFC, PCC, L angular gyrus
Feng et al. ¹³⁾	29 (-/-)	-	Geometrical figures	Fear picture	62.5%	SCR, US expectancy, fear ratings	[CS+ > CS-] dACC, mPFC, insula, thalamus, temporal lobe
Goodman et al. ¹⁶⁾	120 (53/67)	20.15	Tones	White noise	100%	SCR, US expectancy, heart rate, self-reported stress rating	[CS+ > CS-] dlPFC, dmPFC, insula, IPL
Haritha et al. ³³⁾	25 (9/16)	20.0	Tones	White noise	100%	SCR, US expectancy	[CS+ > CS-] dlPFC, dmPFC, R IPL, insula
Harrison et al. ³⁸⁾	57 (20/37)	21.6	Geometrical figures	Sound	50%	Arousal rating, valence rating	[CS+ < CS-] vmPFC, PCC, IPC, lateral OFC, dPFC, posterior hippocampus
Hermans et al. ¹⁸⁾	24 (12/12)	22.8	Photographs	Electric shock	50%	SCR, heart rate, respiration	[CS+ > CS-] Amygdala, hippocampus, dACC, anterior insula, temporoparietal junction
Klucken et al. ¹⁹⁾	107 (58/49)	24.3	Geometrical figures	Electric shock	50%	SCR	[CS+ > CS-] Occipital cortex, L OFC, SMA, MTG, SMG, rolandic operculum, postcentral gyrus, ACC, amygdala, insula, occipital lobe, thalamus, vmPFC

Table 1. Characteristics of neuroimaging studies on fear conditioning (continued)

Study	Subjects		CS	US	CS-US contingency	Other assessments	Main finding
	n (M/F)	Mean age					
Klucken et al. ²⁰⁾	70 (-/-)	23.93	Geometrical figures	Electric shock	50%	SCR	[CS+ > CS-] Amygdala
MacNamara et al. ³⁴⁾	49 (21/28)	25.3	Photographs	Electric shock	60%	SCR, US expectancy	[CS+ > CS-] Insula, SMA, brain stem, caudate, cerebellum
Schiller et al. ²¹⁾	19 (9/10)	-	Geometrical figures	Electric shock	38%	SCR	[CS+ > CS-] Amygdala [CS+ < CS-] vmPFC
Sehlmeyer et al. ²²⁾	32 (12/20)	23.6	Photographs	White noise	25%	Valence rating, arousal rating	[CS+ unpaired > CS-] LP: amygdala WP: rACC, insula, thalamus, striatum
van Well et al. ²⁷⁾	40 (14/26)	22.4	Photographs	Electric shock	75%	SCR, eye blink, US expectancy, CS-US contingency	[CS+ > CS-] dACC, rACC, R amygdala, R hippocampus, insula
Visser et al. ³⁵⁾	38 (15/23)	23.7	Photographs	Electric shock	50%	Eye track, pupil dilatation	[Neural pattern] ACC, amygdala, hippocampus, SFG, vmPFC
Structural MRI studies							
Cacciaglia et al. ²⁸⁾	52 (34/18)	21.31	Geometrical figures	Electric shock	50%	SCR, CS-US contingency	[Corr +] L amygdalar volume-CR in FC Hippocampus volume-contingency ratings
Hartley et al. ³⁶⁾	18 (9/9)	-	Geometrical figures	Electric shock	35%	SCR	[Corr +] PI/temporal opercular thickness-CR in FC
Functional MRI studies on the functional connectivity between the brain regions							
Feng et al. ¹³⁾	29 (-/-)	-	Geometrical figures	Fear picture	62.5%	SCR, US expectancy, fear ratings	[Functional connectivity] ↑ amygdala-dACC, hippocampus-insula after FC ↓ amygdala-mPFC after FC
Feng et al. ⁵⁰⁾	Rem: 20 (10/10) Non-rem: 18 (-/-)	Rem: 21.6 Non-rem: -	Geometrical figures	Fear picture	62.5%	Fear ratings	[Functional connectivity] Rem > non-rem: amygdala-vmPFC [ALFF change in rem] ↑ dACC, vmPFC
Hermans et al. ¹⁸⁾	24 (12/12)	22.8	Photographs	Electric shock	50%	SCR, heart rate, respiration	[Functional connectivity] ↑ amygdala-hippocampus, vmPFC, FFA after FC

n, number; M, male; F, female; CS, conditioned stimulus; US, unconditioned stimulus; MRI, magnetic resonance imaging; CS+, conditioned stimulus followed by unconditioned stimulus; CS-, conditioned stimulus not followed by unconditioned stimulus; R, right; L, left; SCR, skin conductance response; EP, early phase; WP, whole phase; dACC, dorsal anterior cingulate cortex; PAC, primary auditory cortex; vmPFC, ventromedial prefrontal cortex; LP, late phase; BLA, basolateral amygdala; PAG, periaqueductal gray; rACC, rostral anterior cingulate cortex; ACC, anterior cingulate cortex; PCC, posterior cingulate cortex; mPFC, medial prefrontal cortex; dlPFC, dorsolateral prefrontal cortex; dmPFC, dorsomedial prefrontal cortex; IPL, inferior parietal lobule; IPC, inferior parietal cortex; OFC, orbitofrontal cortex; dPFC, dorsal prefrontal cortex; SMA, supplementary motor area; MTG, middle temporal gyrus; SMG, supramarginal gyrus; CS+ unpaired, CS+ without US; SFG, superior frontal gyrus; Corr+, positive correlation; CR, conditioned responses; FC, fear conditioning; PI, posterior insula; rem, reminder group; non-rem, non-reminder group; ALFF, amplitude of low frequency fluctuations; FFA, fusiform face area

가가 직간접적으로 공포 반응에 관여한다고 추론할 수 있다.

편도체는 기저외측(basolateral)과 중심피질(centro-cortical) 부분으로 구성되어 있으며, 이 중 어떤 영역이 공포 조건화에 주로 관여하는지에 대해서도 연구되었다. 공포 조건화 시행 시간에 따라 CS+와 CS-에서의 편도체 활성화 비율(CS+/CS-)을 분석한 결과, 공포 조건화 후반부로 갈수록 전체 편도체 및 각 세부 영역에서 모두 CS+와 CS-에서의 활성화도 비율이 증가하였다.¹⁴⁾ 또한 기저부와 중심피질부의 활성화도 비율의 차이는 없었기에 해당 논문에서는 편도체의 세부 영역 모두 공포 조건화에 관여한다고 제안하였다.¹⁴⁾

공포 조건화에서 편도체의 활성화 정도에는 유전자 다형성 또한 영향을 미칠 수 있다.¹⁹⁾ 한 예로, 세로토닌 수송 유전자의 프로모터 영역인 *SLC6A4* (serotonergic transporter-linked polymorphic region) (5-HTTLPR)의 유전자에 s-allele을 가진 경우 정신장애 발병에 취약하다고 알려져 있다.²³⁾²⁴⁾ 이러한 5-HTTLPR의 s-allele 보유자와 l/l-allele 보유자를 대상으로 공포 조건화에서의 편도체의 활성화도를 비교한 결과, s-allele 보유자의 편도체 활성화도가 l/l-allele 보유자에 비하여 높았다. 또한 s-allele을 가진 경우 공포 조건화에서 편도체와 섬엽 사이의 기능적 연결성 또한 높았다.¹⁹⁾ 편도체가 공포 조건화에 중요한 뇌 영역임을 고려하면, 유전자형에 따른 편도체 활성화 차이 등 개인별 요인에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.²⁵⁾²⁶⁾

편도체의 활성화도가 어떤 자극에 의해 증가하는지도 공포 조건화에 관여할 수 있다고 알려졌다.²⁷⁾ 공포 조건화 초기와 후기의 눈 깜박임 시의 근전도 차이(정서 반응)가 있는 군은 공포 조건화가 일어난 군으로, 근전도 차이가 없는 군은 공포 조건화가 일어나지 않은 군으로 판단하여 공포 조건화에서의 편도체의 활성화도를 비교한 결과, 공포 조건화가 일어난 군은 CS+가 제시될 때 CS-에서보다 편도체의 활성화도가 높았던 반면, 공포 조건화가 일어나지 않은 군은 CS+와 CS- 자극 사이에 편도체 활성화도 차이가 없었다. 또한 공포 조건화가 일어나지 않은 군에서는 공포 조건화 과정 중 US 및 안전 자극 CS-가 제시될 때 편도체 활성화도가 높아져 있었다. 그러므로 해당 연구에서는 공포 자극이 아닌 CS- 및 US에 대한 편도체의 과활성화가 오히려 공포 조건화를 방해하는 요인으로 작용할 수 있다고 제안하였다.²⁷⁾

편도체의 부피 역시 공포 조건화에 따른 자율신경계의 반응과 밀접히 연관되어 있다.²⁸⁾ 편도체의 부피가 클수록 공포 조건화의 초기에 SCR의 반응이 크게 나타났고, 이는 CS와 US의 연관성에 대한 인식(contingency awareness)과는 상관 관계를 보이지 않았다. 그러므로 편도체는 공포 조건화 과정에서 공포 인지보다 자율신경계 변화에 더 관여한다고 유추

할 수 있다.²⁷⁾²⁸⁾

공포 조건화에서 섬엽의 변화

섬엽은 공포에 대한 의식적인 평가 및 공포로 인한 정서 반응을 조절하는 영역으로 알려져 있다.¹⁵⁾²⁹⁻³¹⁾ 본고에서 고찰한 논문들에서는 섬엽의 활성화도가 공포 조건화 중 CS+가 제시될 때 증가하였으며(CS+ > CS-).¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²²⁾²⁷⁾³²⁻³⁵⁾ 공포 조건화가 일반화(generalization)될 때에도 활성화되었다.⁵⁾

사람을 대상으로 한 공포 조건화의 일반화 실험에서는 표정 사진을 CS로 사용하였다. 공포를 느끼는 표정 사진을 5단계로 준비하고(1단계-공포감이 없음, 5단계-극심한 공포감), 3단계의 공포감을 느끼는 표정 사진을 CS+로, 1단계의 사진을 CS-로 공포 조건화한 후, 4, 5단계의 공포감을 느끼는 표정 사진을 새로운 자극으로 제시하였을 때, SCR로 측정된 공포 반응이 증가하였으며 이는 공포 조건화의 일반화가 일어났다고 볼 수 있다. 섬엽의 활성화도도 SCR과 비례하여 높아졌다.⁵⁾

또한 섬엽의 세부 영역 중에서도 특히 뒤쪽 섬엽(posterior insula) 피질의 두께가 증가할수록 공포 조건화에서의 SCR 반응 크기가 커졌고, 이러한 결과는 섬엽이 공포 조건화 중 불쾌한 자극을 표현하는 데 관여할 것이라는 주장을 뒷받침한다.³⁶⁾ 그러므로 섬엽은 공포 자극에 대한 불확실한 상황, 공포 자극이 올 것이라 예측되는 상황에서 활성화되어 공포에 대한 정서적 표현을 조절하는 데 관여한다고 생각되며, 불안장애 및 PTSD에서의 공포 반응을 조절하는 주요 뇌 영역으로 간주되고 있다.³⁶⁾

공포 조건화에서 복내측전두피질의 변화

복내측전두피질(vmPFC)은 공포 자극과 안전 자극의 차이를 학습한다고 알려진 영역으로,³⁷⁾ 공포 조건화에서는 CS+보다 CS-에서 활성화도가 높았다.¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²¹⁾³³⁾³⁸⁾ 즉, vmPFC는 공포감 혹은 불쾌감을 느끼는 자극에서보다 안정감을 주는 자극에서 활성화도가 높았다. 공포 조건화 중 vmPFC와 편도체의 활성화도를 함께 비교하였을 때, 공포 조건화 초기에는 편도체 활성화도가 증가하는 반면 vmPFC의 활성화도는 감소되었다.¹²⁾ 그러므로 vmPFC가 공포 자극과 안전 자극에 대한 학습에 다르게 관여한다는 점을 알 수 있다.³⁸⁾

안전 자극에 대한 학습을 할 때의 vmPFC의 역할을 보다 명확히 확인하기 위하여 공포 조건화 전 기저시점(baseline)에서 US 없이 CS (CS+_{baseline} 또는 CS-_{baseline})를 제시하였을 때와 공포 조건화 중 CS (CS+_{conditioned} 혹은 CS-_{conditioned})가 제시되었을 때의 활성화도를 비교하였다.³⁸⁾ 또한, 연구참여자에게 CS+, CS- 각 자극을 보았을 때의 불안함 또는 즐거움의 정도

를 평가하도록 하였다. 그 결과 vmPFC의 활성화도는 CS_{-baseline}에 비하여 CS_{-conditioned}에서 높았고(CS_{-conditioned} > CS_{-baseline}), 이는 즐거움 평가 정도와도 비례하였다. 그러므로 vmPFC는 안전 자극에 대한 긍정적인 정서 처리에 관여한다고 볼 수 있다.³⁸⁾

반면 vmPFC의 활성화도가 CS+에서 CS-보다 높다고(CS+ > CS-) 보고한 연구도 있었다. 해당 연구의 저자들은 vmPFC의 활성화도가 기존 연구와는 다르게 나타난 이유를, vmPFC의 각 세부 영역별 기능이 다양하기 때문이라 추정하였다. 그러나 보다 명확한 해석을 위해서는 vmPFC 기능에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 제안하였다.¹⁹⁾

공포 조건화에서 전대상회피질의 변화

전대상회피질(ACC)은 뇌량(corpus callosum) 주변부에 위치하며 전두엽 및 변연계와 연결되어 있으며, 감각, 운동, 인지, 정서 반응과 관련된 정보를 조절하는 역할을 한다.³⁹⁾ ACC의 세부 영역은 서로 다른 기능을 담당하는데, 부리쪽 전대상회피질(rostral ACC)은 정서반응, 배측 전대상회피질(dorsal ACC)은 인지처리(cognitive processing) 조절에 관여한다고 생각된다.³⁹⁾ 특히 배측 전대상회피질은 편도체의 활성화를 조절함으로써 공포 반응에 관여하며,⁴⁰⁾ 일반적으로 경계 상태에서 일어나는 자율신경계 반응을 매개할 뿐만 아니라 공포 기억의 강화에도 관여한다고 알려졌다.⁴¹⁾⁴²⁾

본고에 포함된 연구에서는 ACC의 활성화도가 CS+에서 CS-보다 높았으며(CS+ > CS-),¹²⁾¹³⁾¹⁹⁾²⁷⁾ 공포 조건화 후 ACC 활성화도의 증가는 개인의 정서 반응과도 연관되어 있었다. 공포 조건화 이후 눈 깜박임 시의 근전도로 측정된 공포 반응이 클수록 CS+와 CS-에서 배측 전대상회피질의 활성화도 차이가 커지는 반면, 부리쪽 전대상회피질에서는 활성화도 차이를 보이지 않았다. 이는 배측 전대상회피질이 공포 조건화의 인지처리뿐만 아니라 공포 관련 정서 반응에도 관여할 수 있음을 시사한다.¹²⁾²⁷⁾ 반면, 공포 조건화의 일반화 과정에서는 ACC 활성화도가 CS-와 같은 안전 자극에서 더 높았다.³³⁾ 이렇듯 공포 조건화에서 ACC의 역할에 대하여는 알려진 바가 많지 않으므로 추가적인 연구가 필요할 것이다.

공포 조건화에서 해마의 변화

해마 역시 공포 조건화의 형성과 공포 기억의 유지에 주요한 역할을 하는 뇌 영역이다.⁴³⁾ 공포 조건화 동안 해마 전체의 활성화도는 CS+에서 CS-보다 높았던 반면,¹⁸⁾²⁷⁾ 뒤쪽 해마(posterior hippocampus)의 활성화도는 CS-에서 CS+보다 더 높다고 보고되었다.³⁸⁾ 이러한 상반된 결과는 해마가 공포 조건화의 형성에서 안정 조건화 및 공포 조건화 모두에 관여하

기 때문으로 생각된다. 또한, 해마의 부피가 클수록 공포 조건화에서의 CS-US의 연관성을 더 잘 의식하나, SCR로 측정된 공포 반응의 정도는 해마의 부피와 관련성을 보이지 않았다.³⁶⁾ 그러므로 해마는 공포 조건화 과정에서 정서 반응보다 인지처리 및 의식적인 공포 조건화 학습에 관여하리라 생각된다.²⁸⁾

공포 조건화에서 시상 변화

공포 조건화 과정에서 활성화도의 변화를 보인 또 다른 영역으로는 시상(thalamus)이 있다. 시상은 불쾌 자극을 학습하는 주요 영역으로, 감각 정보를 편도 및 대뇌 피질로 연계하는 역할을 한다. 시상은 여러 연구에서 공통적으로, 공포 조건화 중 CS+에서 CS-보다 활성화도가 높았다.¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾²²⁾³²⁾³⁵⁾

공포 소거(fear extinction) 방법

조건화된 공포를 소거하는 방법은 공포 조건화 연구에서 CS와 US를 연합하여 제시하였던 조건 자극인 CS+와 US와 연합하지 않았던 조건 자극인 CS-를 다시 반복적으로 제시 하되, US 없이 CS+를 제시하여 CS+가 무해한 자극임을 새로 학습할 수 있도록 유도하는 것이다.⁶⁾

공포 소거의 결과를 확인하기 위한 방법으로 공포 조건화에서의 마찬가지로 SCR, 동공 크기, 심박수, 호흡수 등의 활력징후 및 자율신경계 반응을 관찰하였으며,¹⁸⁾⁴⁴⁾ 연구 대상자가 CS가 제시되었을 때 느끼는 주관적인 공포감이나⁴⁵⁾ 감정을²²⁾⁴⁴⁾ 평가하기도 하였다.

공포 소거와 관련된 뇌 영역

공포 소거 단계에서 CS-보다 CS+에 활성화도가 높았던 뇌 영역은 편도체, 섬엽, 아레이마이랑(inferior frontal gyrus), 중심앞이랑(precentral gyrus), 안와전두피질(orbitofrontal cortex), 변연엽(limbic lobe), 측두이랑(middle temporal gyrus), 아래관자피질(inferior temporal gyrus), 모서리위이랑(supramarginal gyrus), 후두피질(lateral occipital cortex), 하두정소엽(inferior parietal lobule), 보조운동영역(supplementary motor area)이다(표 2). 반면 CS+보다 CS-에서 활성화도가 높았던 뇌 영역은 복내측전전두피질(vmPFC), 후대상피질(posterior cingulate cortex), 췌기앞소엽(precuneus), 측두이랑이다(표 2). 특히, 공포 소거에는 편도체, 해마, 전전두엽 등 대뇌 피질 및 피질하 구조물 사이의 상호작용이 중요한 역할을 한다고 알려져 있다.²²⁾ 공포 소거 단계에서 뇌 각 부위의 활성화도는 공포 소거 단계를 전기(early phase)와 후기(late phase)로 분석하며, 이러한 방법은 조건화된 공포가 소거되고 CS+에 대한 새로운 학습이 이루어질 때 어떠한 뇌 영

Table 2. Characteristics of neuroimaging studies on fear extinction

Study	Subjects		CS	US	CS-US contingency	Other assessments	Main finding
	n (M/F)	Mean age					
Functional MRI studies on neural activity of specific brain regions							
Apergis-Schoute et al. ¹²⁾	16 (8/8)	27	Tones	Electric shock	42%	SCR	[CS+ > CS-] EP: L amygdala WP: dACC, thalamus, PAC [CS+ < CS-] WP: vmPFC
Dunsmoor et al. ¹⁵⁾	46 (17/29)	24.43	Photographs	Electric shock	40%	SCR	[CS+ > CS-] IFG, precentral gyrus, insula [CS+ < CS-] PCC, precuneus, MTG
Hermans et al. ¹⁸⁾	24 (12/12)	22.8	Photographs	Electric shock	50%	SCR, heart rate, respiration, pupil dilation	[CS+ > CS-] AI, dACC, SMA, R hippocampus [CS+ < CS-] vmPFC, L hippocampus, L amygdala, PCC
Klucken et al. ²⁰⁾	70 (-/-)	23.93	Geometrical figures	Electric shock	50%	SCR	[CS+ > CS-] EP: R OFC, R limbic lobe, R MTG, L ITG, L SMG, L insula WP: L occipital cortex, R insula
Morriss et al. ⁴⁴⁾	22 (10/12)	23.59	Geometrical figures	Sound	100%	SCR, pupil dilation, valence rating, arousal rating	[CS+ > CS-] L lateral occipital cortex, inferior parietal lobule
Schiller et al. ²¹⁾	19 (9/10)	-	Geometrical figures	Electric shock	38%	SCR	[CS+ > CS-] EP: amygdala [CS+ < CS-] EP: vmPFC
Sehlmeyer et al. ²²⁾	32 (12/20)	23.6	Photographs	White noise	25%	Valence rating, arousal rating	[CS+ > CS-] insula, SMA [CS+ < CS-] LP: L amygdala
Structural MRI studies							
Hartley et al. ³⁶⁾	12 (6/6)	-	Geometrical figures	Electric shock	35%	SCR	[Correlation] vmPFC thickness-fear expression in FE
Functional MRI studies on the functional connectivity between the brain regions							
Feng et al. ⁴⁵⁾	Rem: 18 (-/-) Non-rem: 20 (8/12)	Rem: - Non-rem: 22.05	Geometrical figures	Fear picture	62.5%	SCR, fear rating	[Functional connectivity] ↑ amygdala-vmPFC

Table 2. Characteristics of neuroimaging studies on fear extinction (continued)

Study	Subjects		Mean age	CS	US	CS-US contingency	Other assessments	Main finding
	n (M/F)	Mean age						
Marlynova et al. ⁵⁾	24 (15/9)	23.8	Geometrical figures	Electric shock	CS1+: 30%-70% CS2+: 70%-30%	SCR	[Functional connectivity] - Immediately after fear extinction ↑ L amygdala-precuneus, postcentral gyrus, MTG, R SMA, superior temporal pole L SFG, L MFG, midcingulate area - 24h after fear extinction ↑ L amygdala-R temporal gyrus, R cuneus, L precentral gyrus - 7 days after fear extinction ↑ L amygdala-temporal gyrus, midcingulate area, calcarine sulcus, SFG, R STG, R cingulate cortex	

n, number; M, male; F, female; CS, conditioned stimulus; US, unconditioned stimulus; MRI, magnetic resonance imaging; SCR, skin conductance response; CS+, conditioned stimulus followed by unconditioned stimulus; CS-, conditioned stimulus not followed by unconditioned stimulus; EP, early phase; L, left; WP, whole phase; dACC, dorsal anterior cingulate cortex; PAC, primary auditory cortex; vmPFC, ventromedial prefrontal cortex; IFG, inferior frontal gyrus; PCC, posterior cingulate cortex; MTG, middle temporal gyrus; AI, anterior insula; SMA, supplementary motor area; R, right; OFC, orbitofrontal cortex; ITG, inferior temporal gyrus; SMG, supramarginal gyrus; LP, late phase; FE, fear extinction; rem, reminder group; non-rem, non-reminder group; SFG, superior frontal gyrus; MFG, middle frontal gyrus; STG, superior temporal gyrus

역이 관여하는지를 확인할 수 있다.²²⁾ 공포 소거 전기는 공포 조건화로 인한 영향과 공포 소거 학습이 동시에 일어나는 단계인 반면, 공포 소거 후기는 공포 조건화의 영향보다는 공포 소거 학습에 따른 뇌의 활성도 변화를 보다 잘 반영한다. 그러므로 여러 연구에서 공포 소거의 전기와 후기를 나누어 분석하였다.

본고에서 요약한 결과에서 공포 소거와 관련된 대표적인 뇌 영역으로 편도체, 복내측전전두피질, 배측 전대상회피질, 섬엽, 해마를 보고하였으므로, 각각에 대하여 구체적으로 살펴보았다.

공포 소거에서 편도체의 변화

공포 소거 전기에서는 공포 조건화에서와 마찬가지로 편도체의 활성도가 CS+에서 CS-보다 높으나 공포 소거가 진행될수록 CS+와 CS-에서의 활성도의 차이가 줄어들었으며, 공포 소거 후기에는 두 자극 간 차이가 유의미하지 않았다.²¹⁾ 이러한 편도체의 활성도 변화는 SCR의 변화와도 일치하는 결과로, 공포 소거 전기에는 CS+에서 CS-보다 SCR이 높았던 반면 공포 소거 후기에는 유의미한 차이가 없었다.²¹⁾ 공포 소거에서의 편도체의 활성도 변화는 청각 자극을 CS로 사용한 연구에서도 동일하였다.¹²⁾

이에 더하여 공포 소거 과정에서 공포 소거 후기에서 왼쪽 편도체의 활성도가 CS-에서 CS+보다 높아진 경우도 있었다.²²⁾ 해당 연구에서는 공포 조건화 이후 소거에서의 편도체의 활성도 차이가 줄어들다가, 활성도 차이가 오히려 역전되는 결과를 보여주었다. 또한 연구진들은 개인의 불안 특성이 소거 과정에서 편도체 및 배측 전대상회피질의 활성도에 미치는 영향을 확인하였는데, 상태불안척도(State-Trait Anxiety Inventory, STAI-T)로 측정된 불안 특성과 편도체 및 배측 전대상회피질의 활성도의 상관관계를 분석하였다. 연구참여자의 불안 특성이 높을수록 소거 후기의 CS+에서의 편도체 활성도가 CS-보다 높았으며, 배측 전대상회피질의 활성도는 CS+에서 CS-보다 낮았다.²²⁾ 또한 개인의 불안 특성이 높을수록 소거 초기에 편도체의 활성도가 높게 유지되거나, 소거 과정에서 편도체의 활성도가 감소하지 않았다. 그러므로 정상적인 공포 소거 과정에서 편도체는 활성이 억제되어 공포 정서의 표현을 줄이고 소거를 학습하지만, 불안 특성이 높은 경우에는 편도체의 활성도가 증가되어 있을 수 있으며 정서 조절에 관여하는 배측 전대상회피질의 활성도는 감소하여 공포 소거를 지연시킬 수 있다고 추론하였다.

공포 소거에서 복내측전전두피질의 변화

전두엽은 편도체를 억제하여 공포 표현을 조절하며, 특히

복내측전두피질(vmPFC)은 공포 소거 효과를 장기적으로 유지하는 영역으로,⁴⁰⁾ 공포 소거에 관여하는 주요 영역으로 보고되었다.¹²⁾¹⁸⁾²¹⁾⁴⁴⁾ 공포 소거 전기에는 공포 조건화에서의 vmPFC 활성도와 마찬가지로 CS-에서의 활성도가 높고, 공포 소거 후기에는 CS-와 CS+에서의 vmPFC의 활성도 차이가 없었다.¹²⁾¹⁸⁾²¹⁾ 또한, 공포 소거 시행이 거듭될수록 CS+에서의 vmPFC 활성이 증가하여 공포 소거 후기에는 CS-와 차이가 유의미하지 않았다.²¹⁾ 공포 소거 과정에서 vmPFC-편도체 연결성은 증가하였으며,⁴⁵⁾ 이러한 연결성은 공포 소거 전 공포 조건화를 상기할 경우 더 강해졌으며 공포 소거 후기로 갈수록 감소하였다. 뿐만 아니라, 공포 소거 전기의 연결성이 강할수록 공포 소거가 더 성공적으로 일어났다.²¹⁾⁴⁵⁾

공포 소거에서 배측 전대상회피질의 변화

배측 전대상회피질은 공포 조건화에서와 마찬가지로 공포 소거에서도 CS+에서 CS-보다 활성도가 높았다.¹²⁾ 해당 연구에서는 공포 소거 과정을 2회 반복하였는데, 배측 전대상회피질의 활성도가 공포 조건화에서부터 두 번째 공포 소거의 전반부까지는 CS+에서 CS-에 비해 높았던 반면, 이후 CS+와 CS- 사이에서 차이를 보이지 않았다.¹²⁾ 이러한 결과는 배측 전대상회피질이 공포의 표현 및 유지 과정에 관여한다고 볼 수 있다.

공포 소거에서 섬엽의 변화

공포 소거에서 섬엽은 CS+에서 CS-보다 활성도가 증가하였으며,¹⁵⁾²²⁾ 공포 소거 전기에는 CS+에서 왼쪽 섬엽의 활성도가 증가한 반면, 공포 소거 전체 단계에서는 CS+에 대해 오른쪽 섬엽의 활성도가 높아졌다.²⁰⁾ 섬엽은 공포나 통증 등이 예상될 때 활성화되므로⁴⁶⁾ 공포 소거 단계에도 관여하리라 추정된다.

공포 소거에서 해마의 변화

해마는 서술 기억(declarative memory)과 삽화 기억(episodic memory)의 중추로,⁴⁷⁾ 공포 소거 과정에서 환경적 요인을 포함하는 맥락적 기억(contextual memory)을 저장하여 공포 소거를 유지하는 데 중요한 역할을 한다.⁴⁸⁾⁴⁹⁾ Hermans 등¹⁸⁾의 연구에서 공포 소거에서 오른쪽 해마는 CS+에서, 왼쪽 해마는 CS-에서 더욱 활성화되어 있었고, 이러한 해마의 활성도 차이는 공포 소거가 진행될수록 줄어들었다.

공포 조건화 및 소거에 따른 뇌 영역 간 연결성 변화

공포 조건화 및 소거 전후 휴지기 기능적 자기공명영상(resting state functional magnetic resonance imaging)을

촬영함으로써 뇌 영역들 사이의 연결성 변화를 측정된 결과, 편도체를 중심으로 한 연결성이 공포 조건화와 소거에 따라 변화하였으며, 공포감 등의 반응과도 관련되었다.¹³⁾¹⁸⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾

공포 조건화 전후 편도체와 ACC의 연결성, 해마와 섬엽의 연결성은 증가한 반면 편도체와 내측전두피질의 연결성은 감소하였다.¹³⁾ 특히 기억 공고화가 일어나는 동안 편도체와 내측전두피질의 연결성이 높을수록 주관적으로 느끼는 공포감은 낮게 나타났다.¹³⁾ 또한 공포 소거 이후에 편도체와 vmPFC 사이의 연결성 변화가 여러 연구에서 보고되었다.⁴⁵⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾ 공포 소거 전 공포 자극에 대하여 상기할 경우 공포 소거 이후의 편도체와 vmPFC 사이의 연결성이 증가하였고 공포 소거가 더 잘 일어났다.⁴⁵⁾⁵⁰⁾

반면 편도체와 해마의 연결성은 공포 조건화 및 소거 과정에서 점진적으로 증가하는 양상을 보였으며,¹³⁾ 편도체와 해마의 연결성이 강한 경우 공포 소거가 더욱 빠르게 일어났다.¹⁸⁾

종합하면 편도체, vmPFC, ACC, 해마, 섬엽의 공포 회로의 주요 영역들의 휴지기 기능적 연결성의 변화가 공포 조건화 및 소거 이후 기억의 형성 및 유지에 관여하리라 생각되며, 특히 편도체를 중심으로 한 뇌 영역들 사이의 연결성 변화가 공포 소거를 증진시키는 데 도움이 될 수 있으리라 추정된다. 그러므로 불안 장애 및 PTSD의 치료법 개발에 편도체를 중심으로 하는 뇌 영역들의 연결성을 변화시키는 것을 타깃으로 고려할 수 있을 것이다.¹³⁾⁴⁴⁾

결론 및 고찰

본고에서는 건강인을 대상으로 공포 조건화 및 소거를 한 뇌영상 연구를 살펴보고, 공포 조건화 및 소거에서 활성화되는 뇌 영역을 확인하였다. 건강인을 대상으로 하는 공포 조건화 및 소거 연구에서는 시각 자극을 CS로 제시하는 연구가 다수를 차지하였고, 일부 연구에서 소리 자극을 CS로 제시하였다. US로 제시하는 자극은 전기 자극이 가장 흔하게 사용되었고, 소리나 시각적인 공포 자극을 사용한 연구도 일부 있었다. 공포 자극을 평가하는 방법으로는 SCR, 심박수, 동공 크기 등의 자율신경계 반응을 측정하는 방법과 자극에 대한 주관적인 평가를 활용하는 방법이 있었다. 이러한 공포 반응에 대한 측정은 의식적인 공포 반응과 무의식적인 공포 반응에 대한 개인별 차이를 연구할 수 있는 단서를 제공하였다.

기존 이론에서 공포 조건화와 소거는 서로 별개의 뇌 회로를 가지고 있으나 공통적으로 편도체, 해마, 내측전두엽이 주요한 역할을 한다고 제안되었다.²⁹⁾ 이는 주로 동물모델을 바탕으로 한 것으로, 편도체는 공포의 획득, 저장, 표현에 관여하며, 사람의 ACC에 해당하는 설치류 동물모델의 전변연계

피질(prelimbic cortex)은 공포 반응의 표현을 조절하고, 사람의 vmPFC에 해당하는 하부변연계피질(infralimbic cortex)은 편도체의 활성도를 억제함으로써 공포 반응을 억제한다고 알려졌다.²⁹⁾ 해마는 편도체와 직접 연결되었을 뿐만 아니라 전변연계피질 및 하부변연계피질과의 간접적인 회로를 통해서도 공포의 표현 및 억제에 관여하며, 특히 공포 소거에서 주요한 역할을 하는 것으로 생각된다.⁵²⁾⁵³⁾

본고에서 요약한 건강인 대상 뇌영상 연구의 결과 또한 공포 조건화와 소거의 뇌 회로에 대한 기존 이론을 뒷받침한다. 편도체, 내측전두엽, vmPFC, ACC, 해마 등이 공포 조건화 및 소거에 작용하며, 활성도의 차이를 보였다. 특히 편도체는 공포 반응을 표현할 때 활성도가 증가하였으며, vmPFC는 공포 반응을 억제할 때와 안전 자극을 학습할 때 활성도가 높아졌다. ACC는 공포에 따른 정서 반응이 증가할수록 활성도가 증가하였고, 편도체와의 연결성 증가를 통해 공포 반응을 조절하였다. 해마는 공포 조건화 과정에서 인지처리 및 의식적인 공포 조건화 학습에 관여하였으며 편도체와 해마의 연결성이 강할수록 공포 소거가 더욱 빠르게 일어났다. 이는 편도체와 해마의 연결성이 공포 소거에 주요한 역할을 한다는 기존 이론을 지지하는 결과였다.

사람을 대상으로 하는 연구는 공포의 의식적인 인지 여부를 평가할 수 있으므로, 공포 조건화 및 소거 과정에서의 인지처리와 정서처리에 대하여 보다 명확히 알아볼 수 있다는 장점이 있다. 따라서 편도체, ACC, vmPFC, 해마 등이 인지처리에 관여하는지 혹은 자율신경계 반응을 매개하는지에 대한 연구들이 있었고,¹⁸⁾²⁷⁾³⁶⁾³⁸⁾ 그 결과 ACC는 공포에 대한 인지처리 및 정서처리 조절 모두에 관여하는 것으로 생각되었다. 해마는 공포 반응의 정서처리보다는 인지처리에 주된 역할을 하였으며,²⁹⁾ 공포 조건화 및 소거 전후 해마와 편도체의 연결성이 높아지면 공포 조건화 및 소거가 더욱 잘 일어난다는 점 또한 보고되었다.

또한 사람 대상 연구에서는 개인의 유전자형 및 기질적 특성에 따른 공포 조건화 및 소거 회로 활성도의 차이를 확인할 수 있었다. 이러한 개인별 차이는 PTSD를 포함하는 불안 장애 등의 발병기전 파악과 치료법 개발에 활용할 수 있을 것이다. 한편, 사람 대상 공포 조건화 및 소거 연구에서는 제시되는 자극의 종류 혹은 실험 디자인에 따라 일부 상반된 결과가 보고되기도 하였다. 이러한 결과는 각 연구에서 목적에 따라 사용하는 CS, US의 종류 및 시행 횟수, 방법 등이 서로 다르고, 연구 참여자의 구성이나 기질적인 특성 등이 다양하였기 때문으로 생각된다.

본고에 포함된 연구들은 관심 영역 분석을 사용하여 기존 공포 조건화 및 소거 연구에서 밝혀진 뇌 영역들을 중심으로

결과를 확인한 연구가 다수였다는 제한점이 있다. 일부 연구에서는 휴지기 기능적 자기공명영상을 이용하여 공포 조건화 전후의 연결성 변화 등을 알아본 경우도 있었으나, 각 뇌 영역의 상관관계를 확인하기 위해서는 기능적, 구조적 연결성에 보다 초점을 맞춘 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 본고에서 고찰한 연구는 여러 공포 조건화 및 소거 방법 중 고전적 공포 조건화 및 소거를 사용한 것에 국한되었고 질병을 가진 환자 대상 연구를 제외하였다. 그러므로 추후 맥락 조건화 등의 다양한 방법을 포함하며 뇌 질환이 있을 때의 공포 조건화 및 소거에 대하여 통합적인 고찰이 필요할 것이다.

건강인을 대상으로 한 공포 조건화와 소거 연구는 개인의 특성에 따른 공포 조건화 및 소거의 특성을 이해하거나 공포 기억의 형성 및 소거에 대한 기초적인 뇌 기전을 이해하기 위해 필수적이다. 사람에서 공포 조건화 및 소거 과정에서 발생하는 뇌 영역의 구조적, 기능적 변화 및 여러 뇌 영역들 간의 기능적 연결성 변화를 통해 불안 장애 및 PTSD의 뇌 기전을 이해할 수 있을 것이며, 치료법 개발에 대한 단서를 제공할 수 있다. 그러므로 이러한 연구 결과는 추후 공포 조건화를 억제하고 소거를 증진시키기 위한 약물 및 비침습적 뇌자극의 기반으로 활용될 수 있을 것이다.

중심 단어: 공포 조건화; 공포 소거; 기능적 자기공명영상; 기능적 활성도; 편도체.

Acknowledgments

This study was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2020R1A6A1A03043528 and NRF-2019R111A1A01045872).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Ilhyang Kang, Sujung Yoon, Jungyeon Kim. Data curation: Ilhyang Kang, Chaewon Suh. Funding acquisition: Jungyeon Kim, Ilhyang Kang. Writing—original draft: Ilhyang Kang, Jungyeon Kim. Writing—review & editing: Chaewon Suh, Sujung yoon, Jungyeon Kim.

ORCID iDs

Ilhyang Kang <https://orcid.org/0000-0003-4004-676X>
Chaewon Suh <https://orcid.org/0000-0002-1668-3841>
Sujung Yoon <https://orcid.org/0000-0001-9705-415X>
Jungyeon Kim <https://orcid.org/0000-0002-6204-5170>

REFERENCES

- 1) **Sehlmeyer C, Schöning S, Zwitserlood P, Pfleiderer B, Kircher T, Arolt V, et al.** Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS One* 2009;4:e5865.

- 2) Fullana MA, Albajes-Eizagirre A, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Benet O, et al. Fear extinction in the human brain: a meta-analysis of fMRI studies in healthy participants. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;88:16-25.
- 3) Mineka S, Oehlberg K. The relevance of recent developments in classical conditioning to understanding the etiology and maintenance of anxiety disorders. *Acta Psychol (Amst)* 2008;127:567-580.
- 4) Maren S. Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:897-931.
- 5) Dunsmoor JE, Paz R. Fear generalization and anxiety: behavioral and neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 2015;78:336-343.
- 6) Myers KM, Davis M. Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron* 2002;36:567-584.
- 7) LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:155-184.
- 8) Milad MR, Quirk GJ. Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annu Rev Psychol* 2012;63:129-151.
- 9) Fullana MA, Dunsmoor JE, Schruers KRJ, Savage HS, Bach DR, Harrison BJ. Human fear conditioning: from neuroscience to the clinic. *Behav Res Ther* 2020;124:103528.
- 10) Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C, Vervliet B, Cardoner N, Ávila-Parcet A, et al. Neural signatures of human fear conditioning: an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry* 2016;21:500-508.
- 11) Andreatta M, Fendt M, Mühlberger A, Wieser MJ, Imobersteg S, Yarali A, et al. Onset and offset of aversive events establish distinct memories requiring fear and reward networks. *Learn Mem* 2012;19:518-526.
- 12) Apergis-Schoute AM, Schiller D, LeDoux JE, Phelps EA. Extinction resistant changes in the human auditory association cortex following threat learning. *Neurobiol Learn Mem* 2014;113:109-114.
- 13) Feng P, Feng T, Chen Z, Lei X. Memory consolidation of fear conditioning: bi-stable amygdala connectivity with dorsal anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:1730-1737.
- 14) Bach DR, Weiskopf N, Dolan RJ. A stable sparse fear memory trace in human amygdala. *J Neurosci* 2011;31:9383-9389.
- 15) Dunsmoor JE, Kroes MCW, Li J, Daw ND, Simpson HB, Phelps EA. Role of human ventromedial prefrontal cortex in learning and recall of enhanced extinction. *J Neurosci* 2019;39:3264-3276.
- 16) Goodman AM, Harnett NG, Wheelock MD, Hurst DR, Orem TR, Gossett EW, et al. Anticipatory prefrontal cortex activity underlies stress-induced changes in Pavlovian fear conditioning. *Neuroimage* 2018;174:237-247.
- 17) Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005;48:175-187.
- 18) Hermans EJ, Kanen JW, Tambini A, Fernández G, Davachi L, Phelps EA. Persistence of amygdala-hippocampal connectivity and multi-voxel correlation structures during awake rest after fear learning predicts long-term expression of fear. *Cereb Cortex* 2017;27:3028-3041.
- 19) Klucken T, Schweckendiek J, Blecker C, Walter B, Kuepper Y, Hennig J, et al. The association between the 5-HTTLPR and neural correlates of fear conditioning and connectivity. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2015;10:700-707.
- 20) Klucken T, Kruse O, Schweckendiek J, Kuepper Y, Mueller EM, Hennig J, et al. No evidence for blocking the return of fear by disrupting reconsolidation prior to extinction learning. *Cortex* 2016;79:112-122.
- 21) Schiller D, Kanen JW, LeDoux JE, Monfils MH, Phelps EA. Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:20040-20045.
- 22) Sehlmeier C, Dannowski U, Schöning S, Kugel H, Pyka M, Pfleiderer B, et al. Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychol Med* 2011;41:789-798.
- 23) Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
- 24) Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;63:852-857.
- 25) Delgado MR, Olsson A, Phelps EA. Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biol Psychol* 2006;73:39-48.
- 26) Schweckendiek J, Klucken T, Merz CJ, Tabbert K, Walter B, Ambach W, et al. Weaving the (neuronal) web: fear learning in spider phobia. *Neuroimage* 2011;54:681-688.
- 27) van Well S, Visser RM, Scholte HS, Kindt M. Neural substrates of individual differences in human fear learning: evidence from concurrent fMRI, fear-potentiated startle, and US-expectancy data. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2012;12:499-512.
- 28) Cacciaglia R, Pohlack ST, Flor H, Nees F. Dissociable roles for hippocampal and amygdalar volume in human fear conditioning. *Brain Struct Funct* 2015;220:2575-2586.
- 29) Mechias ML, Etkin A, Kalisch R. A meta-analysis of instructed fear studies: implications for conscious appraisal of threat. *Neuroimage* 2010;49:1760-1768.
- 30) Büchel C, Dolan RJ. Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:219-223.
- 31) Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat Neurosci* 2001;4:437-441.
- 32) Dunsmoor JE, Prince SE, Murty VP, Kragel PA, LaBar KS. Neurobehavioral mechanisms of human fear generalization. *Neuroimage* 2011;55:1878-1888.
- 33) Haritha AT, Wood KH, Ver Hoef LW, Knight DC. Human trace fear conditioning: right-lateralized cortical activity supports trace-interval processes. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2013;13:225-237.
- 34) MacNamara A, Rabinak CA, Fitzgerald DA, Zhou XJ, Shankman SA, Milad MR, et al. Neural correlates of individual differences in fear learning. *Behav Brain Res* 2015;287:34-41.
- 35) Visser RM, Scholte HS, Beemsterboer T, Kindt M. Neural pattern similarity predicts long-term fear memory. *Nat Neurosci* 2013;16:388-390.
- 36) Hartley CA, Fischl B, Phelps EA. Brain structure correlates of individual differences in the acquisition and inhibition of conditioned fear. *Cereb Cortex* 2011;21:1954-1962.
- 37) Schiller D, Delgado MR. Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. *Trends Cogn Sci* 2010;14:268-276.
- 38) Harrison BJ, Fullana MA, Via E, Soriano-Mas C, Vervliet B, Martínez-Zalacáin I, et al. Human ventromedial prefrontal cortex and the positive affective processing of safety signals. *Neuroimage* 2017;152:12-18.
- 39) Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-222.
- 40) Milad MR, Quirk GJ, Pitman RK, Orr SP, Fischl B, Rauch SL. A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biol Psychiatry* 2007;62:1191-1194.
- 41) Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Rev* 1996;22:229-244.
- 42) Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 2000;10:206-219.
- 43) Sanders MJ, Wiltgen BJ, Fanselow MS. The place of the hippocampus in fear conditioning. *Eur J Pharmacol* 2003;463:217-223.

- 44) **Morriss J, Christakou A, van Reekum CM.** Intolerance of uncertainty predicts fear extinction in amygdala-ventromedial prefrontal cortical circuitry. *Biol Mood Anxiety Disord* 2015;5:4.
- 45) **Feng P, Zheng Y, Feng T.** Resting-state functional connectivity between amygdala and the ventromedial prefrontal cortex following fear reminder predicts fear extinction. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016;11:991-1001.
- 46) **Carlson JM, Greenberg T, Rubin D, Mujica-Parodi LR.** Feeling anxious: anticipatory amygdalo-insular response predicts the feeling of anxious anticipation. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2011;6:74-81.
- 47) **Phelps EA.** Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 2004;14:198-202.
- 48) **Phillips RG, LeDoux JE.** Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 1992;106:274-285.
- 49) **Milad MR, Wright CI, Orr SP, Pitman RK, Quirk GJ, Rauch SL.** Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol Psychiatry* 2007; 62:446-454.
- 50) **Feng P, Zheng Y, Feng T.** Spontaneous brain activity following fear reminder of fear conditioning by using resting-state functional MRI. *Sci Rep* 2015;5:16701.
- 51) **Martynova O, Tetereva A, Balaev V, Portnova G, Ushakov V, Ivanitsky A.** Longitudinal changes of resting-state functional connectivity of amygdala following fear learning and extinction. *Int J Psychophysiol* 2020;149:15-24.
- 52) **Sevenster D, Visser RM, D'Hooge R.** A translational perspective on neural circuits of fear extinction: current promises and challenges. *Neurobiol Learn Mem* 2018;155:113-126.
- 53) **Herry C, Johansen JP.** Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. *Nat Neurosci* 2014;17:1644-1654.