

하울리브 손상이 순막 조건반응의 파지 및 전이훈련에 미치는 효과

윤영화 · 김현택 · 한정수

고려대학교 심리학과

순막조건화에 관련된 신경회로에서 소뇌가 결정적으로 중요한 구조물이라는 실험적 증거가 축적되었으며 소뇌로 들어가는 주된 입력중 하나인 등상섬유가 무조건자극정보를 소뇌로 전달할 것이라는 이론이 제안되었다. 등상섬유는 하울리브에서 기시하며 특히 눈가의 체감각정보를 받는 영역이 하울리브의 문내측 부위이다. 본연구는 순막조건화에서 하울리브의 역할을 규명하기 위하여 소리를 조건자극, 안와주변전기소크를 무조건자극으로 사용하여 토끼의 오른쪽눈을 순막조건화시킨 후 문내측 하울리브를 손상시켰다. 2주일간의 회복기간후 재훈련시켰다. 실험결과, 문내측 하울리브가 손상된 피험동물들은 오른쪽눈의 조건반응의 파지 및 재학습이 불가능하였으며 왼쪽눈 역시 학습되지 않았다. 이는 하울리브가 순막조건화에 관련된 신경회로에서 중요한 구조물임을 나타낸다.

순막반응(nictitating membrane response)의 고전적 조건화는 포유동물의 기본적 연합학습의 신경생리적 기전을 연구하는데 적절한 파라다임으로 널리 채택되고 있다. 순막조건화에서는 무조건자극(unconditioned stimulus : US)으로는 보통 눈에 공기분사를 가하거나 눈가에 전기소크를 가하는 것이고, 조건자극(conditioned stimulus : CS)으로는 소리나 빛을 사용한다. 이러한 조건화를 학습할때 어떤 뇌구조물이 신경회로를 구성하느냐하는 문제는 중요하다. 그리고 이런 학습이 일어나는 동안 기억이 형성되어 저장된다면 그런 기억흔적이 어디에 저장되는냐를 밝히는 문제도 중요하다. 그리하여 순막조건화에 관련된 신경회로 및 기억흔적이 저장되는 신경실체에 관한 연구결과, 토끼의 대뇌피질을 제거한 후에도(Oakley & Russell, 1977), 시상위의 모든 조직을 제거해도(Enser, 1976) 여전히 순막조건반응을 습득, 파지할 수 있다는 사실이 밝혀

졌다. 이러한 결과는 고전적 순막조건반응의 형성, 수행 및 유지에 관련된 신경회로가 시상수준 아래에 있음을 의미한다. 그리하여 순막조건화의 신경회로 및 신경실체를 밝히기 위하여 뇌간(brainstem)과 소뇌에 주의가 기울여졌다. 그러한 연구를 통하여 소뇌가 순막조건화에 결정적으로 관련되는 신경구조물임이 나타났다.

소뇌심부핵인 치상-중간핵(dentate-interpositus nuclei)을 단측으로 손상시키면 손상된 쪽과 동측인 눈의 조건반응을 완전히 폐지시키면서도 무조건반응이나 대측면의 학습능력에는 영향을 미치지 않았다(김기석 · 윤영화, 1987; McCormick & Thompson, 1984; Yeo, Hardiman, & Glickstein, 1985a). 또한 치상-중간핵에 입력을 보내는 소뇌피질 단순엽(simple lobule)의 손상은 손상전에 학습한 반응의 파지 및 재습득을 방해하였다(김기석 · 윤영화, 1987; Yeo, Hardiman, & Glick-

stein, 1985b). 그리하여 순막조건화동안 결정적인 신경 변화가 소뇌에서 일어난다는 견해를 지지하는 증거가 축적되었다.

순막조건화가 형성되는 데 소뇌가 결정적인 구조물이라면 소뇌에는 조건자극정보와 무조건자극정보가 수렴하여야 한다. 소뇌로 들어오는 입력섬유는 등상섬유(climbing fiber)와 태상섬유(mossy fiber)로 구분되는데, 운동학습에 소뇌가 중요하다고 제안한 이론가들은 운동학습에 필요한 강화적 측면, 즉 US정보는 등상섬유를 통해서 소뇌로 전달된다는 모델을 제안하였다(Albus, 1971; Ito, 1982; Marr, 1969).

순막조건화의 결정적인 구조물이 소뇌이며, 소뇌로 US정보를 전달하는 뇌구조물이 하올리브라면 다음과 같이 예측할 수 있다. 첫째, 피험동물에게 순막조건화를 확립시킨 후 하올리브를 손상시키면 그후 CS-US를 짝지워 제시하더라도 US정보가 소뇌로 전달되지 못하여 조건반응율이 여러 회기에 걸쳐 점점 감소하여 '소거'와 같은 현상을 보일 것이다. 둘째, 하올리브를 손상시킨 후 손상전에 훈련받지 않은 눈을 훈련시키면 순막조건반응을 습득하지 못할 것이다.

그런데 순막조건화후 하올리브를 손상시켜 순막조건반응에 미치는 영향을 본 연구가 적고 또한 그 결과가 일치하고 있지 않다. McCormick, Steinmetz와 Thompson(1985)은 하올리브손상후에 손상전에 학습한 조건반응이 점진적으로 감소하는 소거현상을 보고하였다. 그러나 Yeo, Hardiman과 Glickstein(1986)은 하올리브손상후에 손상전에 학습한 조건반응의 파지 및 재습득이 전혀 일어나지 않았음을 보고하였다.

순막조건화에 결정적인 구조물로 보이는 소뇌피질 단소엽으로 가는 등상섬유입력은 하올리브의 문내측부위(rostro-medial portions of the inferior olive: rmlO)에서 기시한다(Yeo, Hardiman, & Glickstein, 1985c). 또한 고양이 배내측 하올리브에 있는 세포들은 열골과 목의 체감각자극에 반응한다(Gellman, Houk, & Gibson, 1983). 그리하여 본연구에서는 순막조건반응을 학습할 때 하올리브가 소뇌로 US정보를 전달하는 구조물인가 알아보기 위하여 오른쪽 눈을 순막조건화시킨 후 rmlO를 양측으로 또는 왼쪽 rmlO만 손상시키기로 하였다. 그후 오른쪽의 순막조건반응의 파지 및 재습득과 왼쪽눈의 조건반응의 습득에 미치는 영향을 확인코

자 하였다.

방 법

피험동물

백색종 뉴질랜드산 숫토끼로, 시술시 체중이 2.2~2.6kg이었다. 각 피험동물은 실험기간동안 개별토끼장에 수용되어 있었으며 물과 먹이는 충분히 주었다. 실험은 낮동안 실시하였다.

실험기구와 훈련절차

자세한 것은 김기석과 윤영화(1987)에 기술되어 있다. 간단히 기술하면 피험동물에게 순막반응을 조건화시키기 위하여 조건자극으로는 1kHz, 85dB 소리를 350msec동안 제시하였고 무조건자극으로는 눈아래와 옆에 붙여 놓은 클립을 통하여 3mA 교류전류를 50msec동안 제시하는 것이었다. 무조건자극은 조건자극 개시 300msec 후에 제시되기 시작하여 동시에 끝났다. 조건자극제시와 무조건자극제시사이에 순막이 0.5mm이상 움직이면 조건반응으로 처리하였다. 단, 검사시행에서는 조건자극 제시후 1000msec이내에 반응이 나타나면 조건반응으로 처리하였다. 훈련은 하루에 1회기(session)를 실시하였는데, 한회기는 108시행으로 구성되었다. 9시행이 한 구획(block)으로 한 구획에는 조건자극만 제시되는 검사시행이 한번 있다. 검사시행이 아닌 강화시행에서는 조건자극과 무조건자극이 짝지워졌다. 시행간 간격은 평균 30초가 되게 하였다. 9번 연속시행중 8번이상 조건반응이 나타나는 것을 조건화 준거로 삼았다.

먼저 오른쪽 눈을 훈련시키면서 준거에 도달하면 한회기 더 과잉훈련시켰다. 그후 rmlO를 양측으로 또는 왼쪽 rmlO만 손상시켰으며 이어서 2주간 회복시켰다. 그 다음은 재습득기간으로 손상전 습득기간과 동일한 훈련절차로 4일간 훈련시켰다. 그 다음날부터는 왼쪽 눈에 3일간 훈련시켰다.

시 술

시술을 시작하기 한시간전에 클로르프로마진(chlorpromazine, 4mg/kg)을 피하주사한 후 곧 이어 황산 애트로핀 1ml(0.5mg/ml)을 피하주사하였다. 한

시간후에 소듐 치오펜탈(sodium thiopental, 25mg/kg)을 정맥주사하여 마취시켰다. rmIO를 전해질손상하기 위하여 사용한 좌표는 다음과 같다. 람다(λ)에서 전측으로 0.0~0.1mm, 시상봉합(sagittal suture)에서 외측으로 0.8~1mm였다. rmIO를 확인하기 위하여 대측면의 소뇌피질 단소엽에 꽂은 양극전극을 통해서 역류자극(antidromic stimulation)을 가하면서 하올리브핵근처에서 유발전위(evoked potential)를 찾아내어 유발전위가 가장 잘 잡히는 부위에서 손상시켰다. 손상이 2mA전류를 10초간 흘렸다.

조직검사

실험이 끝난 피험동물들 깊히 마취시킨 후 상대동맥을 통하여 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린을 주입하여 환류시켰다. 뇌조직이 고정된 후 꺼내어 10% 포르말린 용액에 며칠간 담가 두었다. 그후 파라핀에 매몰시킨 후 50 μ m두께로 절편을 내어 이를 크레실자(cresyl violet)로 염색하여 손상된 부위를 확인하였다.

결 과

조직검사결과와 행동검사결과를 요약하면 다음과 같다. (1) rmIO가 손상된 피험동물들(n=6)은 시술전에 학습한 오른쪽 눈의 순막조건반응을 손상후 전혀 파지하지 못하였으며 또 시술전에 행한 훈련기간보다 한 회기나 두 회기 더 긴 기간동안 재학습시켰는데도 학습하지 못하였다. 왼쪽눈으로 전이훈련시킨 결과, 순막조건화가 전혀 일어나지 않았다. (2) rmIO보다도 외측부위나 배측부위가 손상된 동물들(n=5)은 시술후 첫회기의 초기 시행부터 조건반응을 나타내어 시술후 첫회기의 평균 조건반응율이 98%였다. 모든 피험동물의 무조건반응은 영향받지 않았다. 시술전 마지막 회기와 시술후 훈련회기에서 나타난 조건반응의 백분율이 그림 1에 제시되어 있다. 그림 1에 나타나 있는 바와 같이 손상전 습득기간의 마지막회기에서는 두 집단간 유의미한 차이가 없었다($t=.91$, N.S.) 시술후 두 집단간에는 유의미한 차이가 발견되었다($F(1,9)=2919.4$, $p<.01$).

피험동물의 손상위치가 효과적인 부위와 비효과적인 부위로 나뉘어 그림 2에 제시되어 있다.

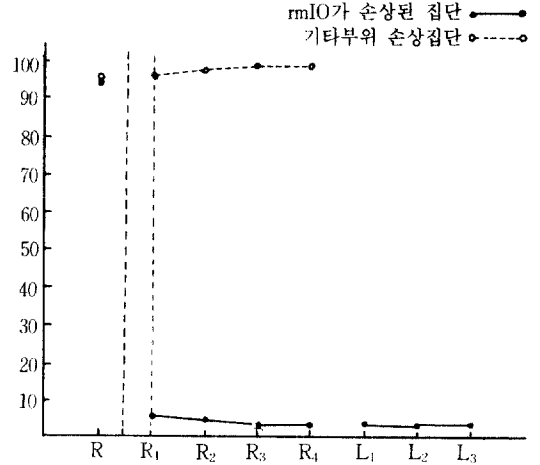


그림 1. 손상전후의 조건반응율 rmIO가 손상된 피험동물(n=6)과 인접한 기타부위가 손상된 피험동물(n=5)이 나타낸 조건반응의 백분율이 회기에 따라 표시되었다. 세로점선의 왼쪽은 손상전 마지막 회기에서 나타난 조건반응율이며, 점선오른쪽은 손상후에 나타난 조건반응율이다. R은 오른쪽 눈에, L은 왼쪽 눈에 무조건자극이 가해진 회기를 나타낸다.

논 의

실험결과, 문내측 하올리브가 손상된 피험동물들은 손상전에 과잉학습한 순막조건반응을 전혀 파지하지도 재학습하지도 못했으며 손상전에 훈련받지 않은 눈에 새로이 조건화시킬 수도 없었다. 그러나 rmIO의 외측부위나 하올리브위의 망상체가 손상되었을 때에는 조건반응에 아무런 영향이 나타나지 않았다. 이러한 결과는 Yeo등(1986)의 연구결과와 일치하고 McCormick 등(1985)의 결과와는 일치하지 않는다. 그리고 rmIO손상동물을 손상후 왼쪽눈으로 전이훈련시켰을 때 전혀 습득이 일어나지 않은 결과는 또한 Mintz, Yun, Lavond와 Thompson(1988)의 연구에서 NMDA로 rmIO의 세포체만 손상시켜 대측면 눈에 순막조건화가 전혀 습득되지 않은 결과와 일치한다. 그리하여 본연구 결과는 우리의 가설을 부분적으로 밖에 지지하지 못한다.

본연구 결과에 대하여 다음과 같은 두가지 해석이

효과적인 손상부위

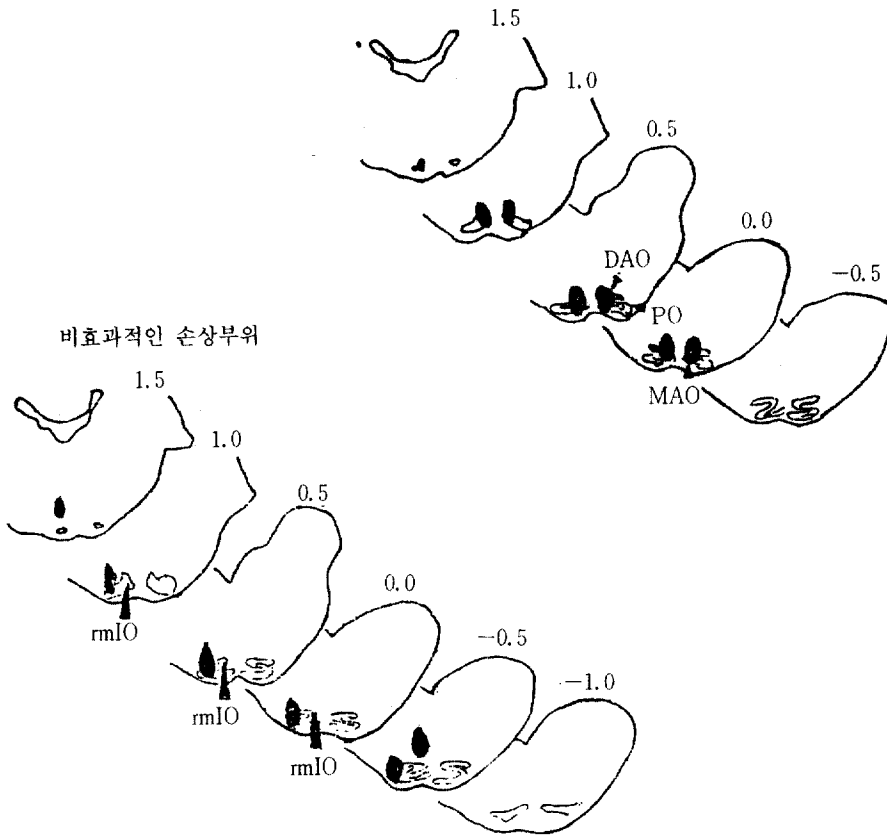


그림 2. 효과적인 손상부위와 비효과적인 손상부위. A. 손상후 순막조건반응을 폐지시킨 부위로 rmlO가 손상된 동물의 하울리브의 조직학적 재구성. B. 손상후 순막조건반응의 파지에 영향을 주지않은 뇌부위를 조직학적으로 재구성한 것임. (0.0은 lambda 수준이며 +는 lambda전측, -는 lambda 후측을 나타냄) DAO:배측 올리브부핵 PO:주 올리브핵 MAO:내측 하울리브핵 rmlO:문내측 하울리브핵

가능하다. 첫째, 순막 조건화에 소뇌가 결정적으로 중요한 구조물이 아니라 그보다 선행구조물인 하울리브의 문내측부위가 결정적으로 중요한 부위이기 때문에 rmlO손상은 순막조건반응의 파지, 재습득 및 새로운 습득을 방해한다고 볼 수 있다. 다른 실험과파라다임을 사용하여 하울리브손상으로 장애가 야기된 몇몇 연구에서는 각 파라다임에 결정적인 구조물이면서 기억흔적이 저장되는 부위가 소뇌의 선행구조물임을 시사하고 있다. 즉 하울리브손상은 내이의 단측 미로절제(hemilabyrinthectomy)후에 나타나는 보상

(compensation)현상에 (Llinás, Waltan, & Hilman, 1975), 또 전정안구반사의 가소성(plasticity)에 (Demer & Robinson, 1982) 장애를 야기시켰다.

그런데 본연구에서 손상후 조건반응이 폐지된 뇌부위는 rmlO로, 이 부위로는 순막조건화에 무조건자극으로 사용되는 체감각정보만 투사되지 조건자극으로 흔히 사용되는 청각정보나 시각정보는 투사되지 않는다. Yeo등의 연구(1986)에서 하울리브복합중에서 시각정보를 받는 내측 하울리브부핵(medial accessory olive: MAO)이나 Kooy의 배측소엽(dorsal cap of Kooy)이

손상된 동물에게서는 손상전에 습득한 순막조건반응에 아무런 장애가 나타나지 않았다. 그렇기 때문에 첫번째 가능성은 희박하다고 생각된다.

두번째 가능한 해석으로는 순막조건화에 소뇌가 결정적으로 중요한 구조물이나 하올리브손상으로 소뇌가 정상적인 기능을 하지 못하여 하올리브손상이 마치 소뇌손상과 같은 효과를 나타내리라는 것이다. 정상적인 뇌에서 등상섬유를 통해서 소뇌로 들어오는 하올리브 입력은 소뇌피질의 퍼킨지세포에 강력한 억제적인 영향을 미치기 때문에 하올리브의 손상은 퍼킨지세포의 발화를 비정상적으로 증가시켰다(Ito, Nisimaru, & Shibuki, 1979; Ito, Sakurai, & Tongroach, 1982). 그렇기 때문에 소뇌통제하에 있는 어떠한 정보처리도 하올리브손상으로 수정될 수 있다. 이러한 가능성이 있기 때문에 본실험의 결과만으로는 순막조건화동안 하올리브가 소뇌로 무조건자극 정보를 전달한다는 가설을 부정하지 못한다.

rmIO의 양측손상으로 손상전에 습득한 순막조건반응이 폐지되었고 재학습시킬 수 없었으며 손상전에 훈련받지 않은 눈을 새로이 조건화시킬 수 없었다는 본 연구 결과는 하올리브가 순막조건화에 관련된 신경회로에서 중요한 구조물임을 나타낸다.

참고문헌

- 김기석·윤영화(1987). 조건반사의 신경실체에 관한 연구. *한국심리학회지*, 6, 109-120.
- Albus, J. S.(1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Bioscience*, 10, 25-61.
- Demer, J. L. & Robinson, D. A.(1982). Effects of reversible lesions and stimulation of olivocerebellar system on vestibuloocular reflex plasticity. *Journal of Neurophysiology*, 47, 349-364.
- Enser, L. D. (1976). A study of classical nictitating membrane conditioning in neocorticate, hemicorticated and thalamic rabbits. Ph. D. thesis. University of Iowa.
- Gellman, R., Houk, J. C., & Gibson, A. R.(1983). Somatosensory properties of inferior olive of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 215, 228-243.
- Ito, M.(1982). Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex-around the flocculus hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 5, 275-296.
- Ito, M., Nisimaru, N., & Shibuki, K.(1979). Destruction of inferior olive induces rapid depression in synaptic action of cerebellar Purkinje cells. *Nature*, 277, 568-569.
- Ito, M., Sakurai, M., & Tongroach, P.(1982). Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *Journal of Physiology(London)*, 324, 113-134.
- Llinás, R., Walton, K., & Hillman, D. E.(1975). Inferior olive: Its role in motor learning. *Science*, 190, 1230-1231.
- Marr, D.(1969). A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology(London)*, 202, 437-470.
- McCormick, D. A., & Thompson, R. F.(1984). Cerebellum: Essential involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science*, 223, 296-299.
- McCormick, D. A., Steinmetz, J. E., & Thompson, R. F.(1985). Lesions of the inferior olive complex causes extinctions of the classically conditioned eyeblink response. *Brain Research*, 359, 120-130.
- Mintz, M. Yun, Y., Lavond, D. G., & Thompson, R.F.(1988). Unilateral inferior olive NMDA lesion leads to unilateral deficit in acquisition of NMR classical conditioning. *Society for Neuroscience Abstract*, 14, 783.
- Oakley, D. A., & Russell, I. S.(1977). Subcortical storage of Pavlovian conditioning in the rabbit. *Physiology & Behavior*, 18, 931-937.
- Yeo, C. H., Hardiman, M.J., & Glickstein, M.(1985a). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit. I. Lesions of the cerebellar nuclei. *Experimental Brain Research*, 60, 87-98.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M.(1985b). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit. II. Lesions of cerebellar cortex. *Experimental Brain Research*, 60, 99-113.

Yeo, C. H., Hardiman, H. J., & Glickstein, M.(1985c).
Classical conditioning of the nictitating membrane
response of the rabbit. III. Connections of cerebel-
lar lobule HVI. *Experimental Brain Research*, 60,
114-126.

Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M., (1986).
Classical conditioning of the nictitating membrane
response of the rabbit. IV. Lesions of the inferior
olive. *Experimental Brain Research*, 63, 81-92.

원고 초본 접수 : 1989. 10. 15
최종 수정본 접수 : 1989. 10. 29

韓國心理學會誌 : 生物 및 生理

Korean Journal of Biological and Physiological Psychology
1989. Vol. 1, 34-39

Effects of Inferior Olive Lesions on the Conditioning of Nictitating Membrane Response

Young-Hwa Yun, Hyeon-Taek Kim and Jung-Soo Han

Korea University

It has been demonstrated that the cerebellum is a critically important structure for the conditioning of nictitating membrane response(NMR). The aim of the experiment was to determine whether inferior olive is part of a neural circuit which provides unconditioned stimulus(US) information to the cerebellum during NMR conditioning. Rabbits were lesioned on the inferior olive after they were conditioned using tone as conditioned stimulus(CS) and periorbital shock as US. And then 2-week of recovery period was followed by retraining period. Lesions of the rostro-medial portions of the inferior olive(rmIO) abolished the conditioning and prevented subsequent acquisition on either side. The lesion had no effect on the performance of the unconditioned response. Lesions of the lateral portions to and those of dorsal portions above the rmIO did not impair NMR conditioning. The results suggest rmIO is an essential part for the NMR conditioning.