

# 아포모르핀 투여가 고전적 순막 조건화의 소거와 해마의 다단위 활동, $\theta$ 파에 미치는 효과

이두현 · 류재욱 · 김재일 · 김기석

고려대학교 심리학과

암페타민의 투여가 해마에서 제1유형  $\theta$ 파를 유발시켰다는 연구 결과는 해마의  $\theta$ 파와 관련된 기능들이 가태콜라민성 통로에 의해 매개됨을 시사하였다. 이에 도파민성 통로에만 특징적으로 작용하는 아포모르핀이 해마  $\theta$ 파를 유발시키는가를 보고자 본 연구를 실시하였다. 아울러 해마의 다단위활동, 고전적 순막 조건화의 소거에 미치는 효과도 살펴보았다. 토끼에게 고전적 지연조건화를 훈련시킨 후 소거절차를 시행하면서 미리 해마에 삽입한 미세전극을 통해 해마 뇌전도와 다단위활동을 기록하였다. 소거절차가 시작되기 직전에 한집단(아포모르핀집단)에서는 아포모르핀 0.5mg/kg을 피하 주사하였고, 다른 한집단(손상집단)에서는 조건화가 끝난 직후 미리 삽입한 손상용 전극을 통해 내측중격을 손상시키고 소거절차가 시작되기 직전에 역시 아포모르핀을 피하 주사하였다. 반면에 통제집단은 조건화가 끝난후 아무런 사전 조치 없이 소거절차를 시작하였다. 실험결과 아포모르핀집단은 통제집단이나 손상집단보다 더 높은 제1유형  $\theta$ 파 비율을 보였다. 이는 아포모르핀이 암페타민처럼 제1유형  $\theta$ 파를 유발함을 시사하였다. 그리고 통제집단의 경우 정상적인 소거가 일어난 반면 아포모르핀 집단이나 손상집단의 경우 소거 초기시점부터 약 20%의 조건반응률을 보였고, 이러한 조건반응률은 소거절차가 끝날때까지 계속되었다. 따라서, 내측중격의 손상 유무와 상관없이 아포모르핀은 조건반응의 소거보다는 인출을 방해하는 것으로 나타났다. 해마의 다단위활동의 경우 아포모르핀을 투여하면 내측중격의 손상 유무와 상관없이 통제집단보다 더 높은 반응률을 보였다.

해마의 뇌파는 진폭이 매우 높고, 주파수대가 3-12Hz로서 정현파에 가까우며 동기화(synchronization)가 잘 되어 있다(이두현·류재욱·김현택·김기석, 1990; Landfield, 1977; Ranck, 1973). 이러한 뇌파를 서파리듬, 또는  $\theta$ 파라 부르고 있는데, 종간의 차이는 있지만 대체적으로 이러한  $\theta$ 파는 먹기, 마시기, 하품하기 등과 같은 자동적(automatic) 행동시는 그 주파수가 감소하고 보행, 정위반응, 자세조정, 탐색행동 등과 같은 수의적(voluntary) 행동시는 주파수가 증가하는 것으로 나타났다(Black, Young, & Batenchuk, 1970; Buzsaki, Haubenreiser, Grastyan,

Czopf, & Kellentyi, 1981; Coleman & Lindsley, 1977; Feder & Ranck, 1974; Vanderwolf & Leung, 1983). 이러한  $\theta$ 파의 특성과 관련하여 토끼의 순막을 고전적으로 조건화시키면서  $\theta$ 파의 변화를 관찰한 연구가 있다(이두현 등, 1990). 이 연구에서는 조건화 시행 1초전, 0.5초의 조건자극 제시시간, 무조건자극 제시후 0.5초동안에  $\theta$ 파를 기록하여 주파수분석을 실시하였는데  $\theta$ 파의 발생은 조건반응의 습득보다는 조건자극이나 무조건자극의 제시와 관련이 있었고, 특히 무조건자극의 제시와 높은 관련이 있었다. 그리고 이때의  $\theta$ 파는 제1유형  $\theta$ 파임이 밝혀

저 해마의 제1유형  $\theta$ 파는 유기체의 감각정보처리와 관련이 있음을 알 수 있었다.

$\theta$ 파의 발생기전에 관한 연구에 따르면 뇌간 망상체에서 올라오는 신호가 내측 중격을 거쳐 해마의 CA1 영역과 치상회 영역에서  $\theta$ 파로 발전한다고 한다. 이때 내측중격은 박사잡이 역할로서  $\theta$ 파의 주파수 특성을 결정한다(Bland & Whishaw, 1976; Holsheimer, Boer, Silva, & Rotterdam, 1982; Leung, Silva, & Wadman, 1982; Winson, 1974). 또한 이렇게 망상체, 내측중격, 해마로 이어지는 연결은 다시 외측 중격으로 이어져 전체가 하나의 고리를 형성하게 되고 이 고리 안에 있는 전체 구조물들이 모두 관여하여  $\theta$ 파를 발생시킨다고 한다(O'keefe et al., 1978). 즉, 이 고리안에 있는 구조물들중 어느 하나라도 손상이 되면 해마에서  $\theta$ 파는 완전히 상실되었다(Miller, 1989). 또한 대상회와 후내피질도  $\theta$ 파의 발생에 관여한다는 실험적 증거들이 있다. 즉, 대상회나 후내피질을 손상시킴으로써 해마-신피질연결을 제거하면 특히 제1유형  $\theta$ 파가 사라졌다(Alonso & Garcia-Austt, 1987; Holsheimer et al., 1982; Leung & Borst, 1987; Montoya & Sainsburg, 1985; Mitchell & Ranck, 1980; Vanderwolf et al., 1983). Miller(1989)는 이중 해마-신피질 연결이  $\theta$ 파 발생에 중요하다고 보고  $\theta$ 파는 결국 이 연결이 활성화되어 있음을 나타낸다고 한다. 이와 같은 증거들로부터 해마  $\theta$ 파는 해마가 주변 구조물들과의 상호작용을 통해 발생하는 현상임을 알 수 있다.

해마  $\theta$ 파의 기능과 관련하여  $\theta$ 파를 발생시키는 고리를 이루는 구조물중 해마이외의 구조물들을 손상하거나 자극을 한다음 해마에서  $\theta$ 파의 변화를 관찰한 연구들이 있다(Berry & Thompson, 1979; Bland & Bland, 1986; Coleman & Lindsley, 1875; Landfield, 1977; Robinson & Vanderwolf, 1978). 내측중격을 손상하거나  $\theta$ 파의 주파수대를 훨씬 넘어서는 고주파 전기자극을 가하면 해마의  $\theta$ 파가 붕괴되었고 내측중격을  $\theta$ 파의 주파수대와 비슷한 저주파 전기자극으로 자극을 하거나 뇌간 망상체를 높은 주파수의

전기자극으로 자극을 하면 해마에서  $\theta$ 파가 유발되었다. 또한 이러한 직접적인  $\theta$ 파의 조작은 동물의 행동에도 영향을 미치는 것으로 나타났다. 즉,  $\theta$ 파의 저지(blocking)는 고전적 지연조건화의 습득을 지체시켰고(Berry et al., 1979),  $\theta$ 파의 유발은 회피학습을 촉진시켰다(Landfield, 1977). 이러한 실험 결과들로부터 해마  $\theta$ 파의 기능에 관한 가설들이 도출된 바, 일반적 각성, 주의 기제, 억제, 동기, 자극처리, 종 특유의 행동, 습득과 파지, 응고화 가설 등으로 다양하다(Landfield, 1977). 또한 이러한 가설들은 해마 손상 연구로부터 나온 가설들과도 비슷하다(Douglas, 1967).

이상과 같은 실험적 증거들은 해마가 독자적으로  $\theta$ 파 발생에 관여하는 것이 아니라  $\theta$ 파는 해마와 밀접한 연결을 이루고 있는 전체 구조물들이 공동으로 작용하여 나타남을 보여준다. 따라서 해마의 기능을 이해하는 데 있어서 주변 구조물들과의 상호작용을 이해하는 것은 필수적이다. 이러한 여러 구조물들의 상호작용중에서 해마와 신피질, 뇌간망상체의 상호작용이 특히 중요하다(Miller, 1989; Vanderwolf, 1975). 해마와 신피질은 뇌간망상체로부터 두가지 비특정적 입력을 받는데, 이 두가지 입력 모두 신피질에서 주파수가 높고 진폭이 낮은 뇌파를, 해마에서는 제1, 2유형  $\theta$ 파를 유발할 수 있다. 즉, 신피질에서의  $\beta$ 파와 해마에서의  $\theta$ 파는 수반적이다. 이러한 두가지 입력중 한 입력은 콜린성(cholinergic) 통로로서 콜린성 길항제인 아트로핀에 의해 그 효과가 차단되었고 한 입력은 카테콜라민성 통로로서 도파민과 노어에피네프린 효능제인 암페타민으로 활성화될 수 있었다(Vanderwolf, 1975) 즉, 아트로핀의 투여는 쥐에게서 제2유형  $\theta$ 파를 제거하였지만 제1유형  $\theta$  파에는 영향을 미치지 못했다. 반면에 암페타민을 투여하면 제1유형  $\theta$ 파가 잘 나타났다. 따라서 제1유형  $\theta$ 파는 카테콜라민성 입력으로, 제2유형  $\theta$ 파는 콜린성 입력으로 활성화 됨을 알 수 있다.

이에 본 실험에서는 암페타민과는 달리 도파민 수용기에만 작용하는 것으로 알려진(조옥경, 1990) 아포모르핀의 투여가 해마의  $\theta$ 파에 미치는

효과를 살피고, 아울러 해마의 다단위활동과 고전적 순막 조건화의 소거에 미치는 효과를 보고자 한다. 즉, 해마의 제1유형  $\theta$ 파가 과연 도파민성 입력만으로도 활성화되는지, 그리고 아포모르핀이 뇌전도와 행동에 미치는 효과가 Vanderwolf(1975)의 주장처럼 뇌간 망상체 입력으로 나타나는 것이라면 이 뇌간 망상체 입력을 해마로 전달해주는 내측중격의 손상으로 아포모르핀의 효과가 사라지는지를 보고자 한다. 또한 내측중격이나 망상체를 전기자극함으로써 인위적으로  $\theta$ 파를 유발시켰을때 회피학습이 촉진되었는데 (Landfield, 1977), 과연 아포모르핀을 통한  $\theta$ 파의 유발이 고전적 조건화의 소거를 촉진시킬 것인가를 보고자 한다. 그럼으로써 해마, 또는 해마  $\theta$ 파의 기능을 살펴보고자 한다.

## 방법 및 절차

### 피험동물

백색종 뉴질랜드산 토끼로서 시술 시작시 체중이 1.8kg-2.4kg인 수컷 15마리를 사용하였다. 각 피험동물들을 아포모르핀집단, 손상집단, 통제집단에 5마리씩 무선배치시켰고 실험기간동안 개별장에 수용하여 충분한 물과 먹이를 공급하였다.

### 시술

시술 12시간전에 피험동물의 물과 먹이를 박탈하였다. 시술시 클로르프로마진(chlorpromazine, 4mg/kg)을 피하 주사하고 30분후에는 기도 유지를 위해 아트로핀(atropine, 0.5mg/kg)을 피하주사했다. 이로부터 30분 후에 티오펜탈(thiopental, 30mg/kg)을 귀의 주변정맥에 주사하여 마취시켰다. 마취후 토끼 왼쪽눈의 순막에 명주실로 직경 1mm의 고리를 만들고 시술할 부위의 머리털을 깨끗이 면도하였다. 다음 토끼를 스테레오택식 기구에 고정시킨 후 두피를 절개하여 두개골을 노출시켜 정중선 및 수평을 맞추고 전정(bregma)이 람다(lambda)보다 1.5mm 높도록 조정하였다. 그리고 내측중격과 오른쪽 배측해마에 각각 손상용 전극

과 기록용 전극을 심기위해 치과용 드릴로 두개골에 구멍을 뚫고 그 구멍 주변에 세계의 구멍을 뚫어 접지용 나사를 끼워 넣고 접지용 선을 연결하였다. 손상집단에는 내측중격에 손상용 전극을, 해마에 기록용 전극을 삽입하였고 통제집단과 아포모르핀집단에는 해마에 기록용 전극만을 삽입하였다. 손상을 위한 내측중격의 좌표는 정중선에서 전정의 전측 2.0mm, 복측 9.0mm 였다. 그러나 정중선에는 시상정맥이 위치하고 있어 전극을 10도 기울여 우측 1.54mm 지점에서 전극을 삽입하였다. 손상용 전극은 곤충용핀을 이용하였는데 전극 끝부분 1mm를 제외하고는 에폭시로 절연시켰다. 기록지점의 좌표는 전정을 중심으로 후측 3.6mm, 우측 3.6mm, 복측 6.3mm로서 해마의 치상회에 해당하는 지점이었다. 이 지점은 예비실험을 통해 해마의 뇌전도가 가장 잘 기록되는 곳으로 결정하였다. 기록용 전극은 곤충용 핀을 이용하였는데 에폭시로 절연하였고 전극의 끝은 절연과정에서 적당한 정도로 자연 노출되었다. 이는 현미경 관찰과 전극의 임피던스를 측정함으로써 확인되었는데 임피던스는 고려대학교 심리학과 생리심리학 실험실에서 제작한 임피던스 측정기로 측정하였다. 측정결과 임피던스는 1-3M $\Omega$ 이었다. 전극을 목표부위에 삽입한 후 오실로스코프를 통해 뇌전도와 다단위 활동을 관찰하면서 약간의 조정을 거쳐 기록이 가장 잘되는 지점을 최종 목표부위로 하였다. 최종 목표부위가 결정되면 전극과 접지선을 3핀 소켓에 연결하고 치과용 시멘트로 고정하였다. 시멘트가 완전히 굳은 뒤 절개 부위를 봉합하고 감염을 막기위해 가나마이신(kanamycin, 25mg/kg)을 주사하였다. 시술후 5일에서 10일의 회복기간을 둔 후 조건화를 실시하였다.

### 조건화장치

이두현과 김기석(1986)이 제작한 토끼고정장치를 개량하여 사용하였고 순막반응의 측정은 미세 토크 가변저항기를 이용하였다. 즉, 순막의 움직임은 직선운동을 하는데 순막에 미리 봉합해놓은 명주실고리를 통해 가변저항기의 축에 연결된

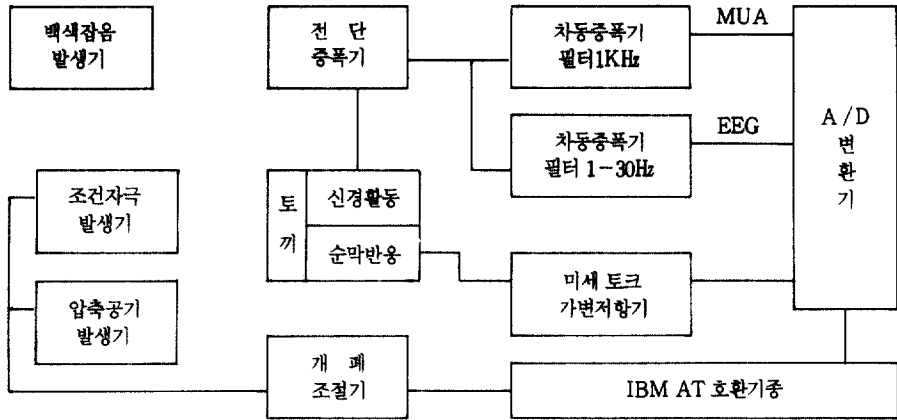


그림 1. 실험 장치의 연결도

막대에 운동을 전달하고, 그 막대의 직선운동은 가변저항기의 축을 회전시킴으로써 가변저항기에 가해진  $\pm 5$ 볼트 전압의 변화를 일으킨다. 이 전압변화를 A/D 변환기를 통해 1초당 256회의 비율로 표집하여 IBM AT 호환기종에 입력을 시키고 조건화가 끝난 후 반응개시시간, 조건반응과 무조건반응의 최대진폭, 조건반응과 무조건반응의 면적을 계산하였다. 이때 순막의 1mm의 움직임은 약 0.03V이다. 그리고 순막이 0.5mm 이상 움직였을 때를 반응으로 간주하였다.

조건화는 전자파 차폐실에서 한번에 한마리씩 실시하였다. 이는 조건화시 뇌의 전기적 활동을 기록하는데 있어서 외부 전자파를 차단하는데 그 목적이 있다. 조건자극은 소리자극으로 1KHz의 사각파를 85dB의 크기로 제시하였다. 그리고 외부 소음을 차폐하기 위해 60dB의 백색잡음을 들려주었다. 무조건자극은 공기분사를 사용하였는데 압축펌프를 이용하여 압축공기를 만들어 소형 압축 공기 탱크에 저장하였다가 100g/cm<sup>2</sup>의 압력으로 분사하였다. 조건자극과 무조건자극의 제시는 개폐조절기를 통하여 IBM AT 호환기종으로 통제하였다. 이상의 자료 수집과 통제 프로그램은 이두현 등(1990)에서 사용한 프로그램을 수정하여 사용하였다.

#### 기록장치

기술시 삽입한 기록용 전극에 연결된 3핀 소켓

에 WPI 전단증폭기(preampifier)를 연결하여 내장된 대역폭 통과 여과기(band pass filter)를 1Hz-1KHz로 설정하여 1차 증폭을 한 후 그 신호를 2대의 차동증폭기(differential amplifier)로 입력하였다. 2대의 차동증폭기중 1대는 Tektronix제품(5A22N)으로 대역폭 통과 여과기를 1KHz로 설정하여 다단위 활동(multiple unit response)을 기록하였고 또 1대의 차동증폭기는 고려대학교 심리학과 생리심리학 실험실에서 제작한 것으로 대역폭 통과 여과기를 1-30Hz로 설정하여 뇌전도(EEG)를 기록하였다. 이렇게 2차 차동 증폭기를 거친 각 신호를 A/D 변환기로 입력하여 다단위활동은 초당 1024회, 뇌전도는 256회의 비율로 표집하여 IBM AT 호환기종에 입력하였다. 이중 다단위 활동은 디지털 고역 통과 여과기(digital high pass filter) 프로그램으로 저역주파수 성분을 완전히 제거시켰다. 이렇게 입력이 된 자료는 조건화가 끝난 후 시간 단위(bin)당 발화 횟수를 계산해 내었고 약 16msec를 한 시간단위로 하는 히스토그램을 그려 순막 반응과 비교하였다. 이상의 자료수집과 분석 프로그램 역시 Turbo C 언어로 작성하였다. 디지털 고역통과 여과기 프로그램과 뇌전도의 주파수 분석 프로그램은 Emerson(1988)의 고속 푸리에 변환(FFT) 프로그램을 참조하여 작성하였다. 조건화장치와 기록장치의 배치도는 그림 1과 같다.

### 조건화절차

조건화와 신경활동의 만성적 기록은 순응기간 없이 조건화준거에 도달한 후 한회기의 과훈련과 두 회기의 소거시행동안 실시하였다. 한 회기는 4구획으로 이루어져 있고 한 구획은 20시행이다. 조건화 준거는 한 구획내에서 90%이상의 조건반응률이 나타난 회기로 하였다. 시행간 간격은 30-50초 범위에서 무선적으로 변화시켰다. 조건 자극의 제시기간은 500msec, 무조건자극의 제시기간은 100msec였고 조건자극의 개시부터 무조건자극의 개시까지의 시간인 자극간 간격은 400msec로서 조건자극과 무조건자극이 함께 끝나는 지연조건화를 사용하였다. 하루에 1시간 간격으로 2-3회기의 조건화를 시켰고 손상집단의 경우 과훈련이 끝나면 즉시 오실로스코프를 통해 해마  $\theta$ 파를 관찰하면서  $\theta$ 파가 없어질 때까지 2mA의 직류를 미리 삽입한 손상용 전극을 통해 흘려주었다. 세 집단 모두 과훈련이 끝나면 다음날 1시간 간격으로 2회기의 소거시행을 받았다. 아포모르핀 집단과 손상집단은 소거시행 시작 직전에 아포모르핀 0.5mg/kg을 목덜미에 투여하였다. 통제 집단의 경우 아무런 처치를 가하지 않고 소거시행을 실시하였다. 조건화동안의 신경 활동은 시행 시작전 1초부터 시작하여 2초동안 기록하였다. 그림 2는 통제집단중 한마리의 자료로서 조건화 회기에서의 순막반응, 뇌전도 스펙트럼, 다단위활동 히스토그램을 보여주고 있다. 맨 위의 그림은 한 구획 20시행분의 순막반응 측정치를 평균한 것으로서 조건반응이 잘 형성되어 있음을 알 수 있다. 다음에 그림 2의 중간부분은 다단위활동의 히스토그램으로 이는 매 시행마다 약

4msec를 한 시간단위(bin)로 하는 시간단위당 발화횟수를 측정하였고 한 구획 20시행분을 합산하여 약 16msec를 한시간단위로 하는 히스토그램으로 나타낸 것이다. 다단위활동에 대한 분석은 조건자극 제시기간의 후반부 200msec, 무조건자극 제시후 200msec동안의 발화횟수를 표준점수화하여 분석하였다. 즉, 자극제시전 1초동안의 평균 발화횟수와 이 기간동안의 평균 발화횟수의 차이를 자극제시전 기간의 다단위활동 표준편차로 나눈 값이다(Thompson et al., 1984). 순막반응과 다단위활동의 히스토그램에서 두개의 수직선은 각각 조건자극과 무조건자극의 제시시점을 뜻한다. 그림 가장 아래쪽에는 각 주파수 성분의 백분율이 1-15Hz까지의 백분율 스펙트럼으로 제시되어 있다. 이는 매시행의 기록 기간을 자극제시전 기간, 조건자극 제시기간, 무조건자극 제시후 기간으로 나누어 각 기간마다 주파수 분석을 하여 1-50Hz까지의 진폭을 구하여 한 구획 20시행분을 평균하여 나타내었다. 따라서 그림 2에서는 좌측부터 자극제시전 기간, 조건자극 제시기간, 무조건자극 제시후 기간에 따른 주파수 성분의 백분율 스펙트럼이다. 이 백분율은 각 주파수의 진폭을 1-50Hz 전체 주파수 총합으로 나누어 100을 곱해준 값이다. 그래서 통계분석은 이 구획별 결과를 가지고 실시하였다.

### 조직검사

조건화절차와 소거절차가 모두 끝난 동물은 다음날 클로랄 하이드레이트 1g으로 깊게 마취 시킨뒤 삽입한 전극의 위치를 확인하기 위한 표지 손상(2mA DC, 1분)을 시켜 0.9% 생리식염수와

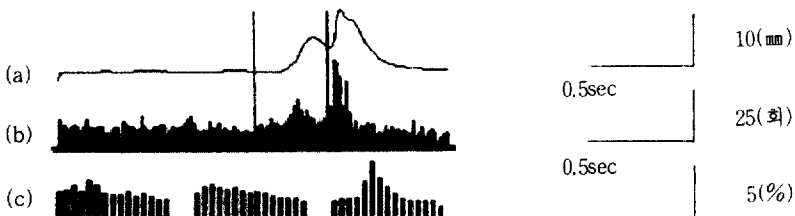


그림 2. 순막반응과 해마의 신경활동 분석 예

(a) 순막반응. (b) 해마 다단위 활동의 히스토그램. (c) 각 기간별 주파수 백분율 스펙트럼.

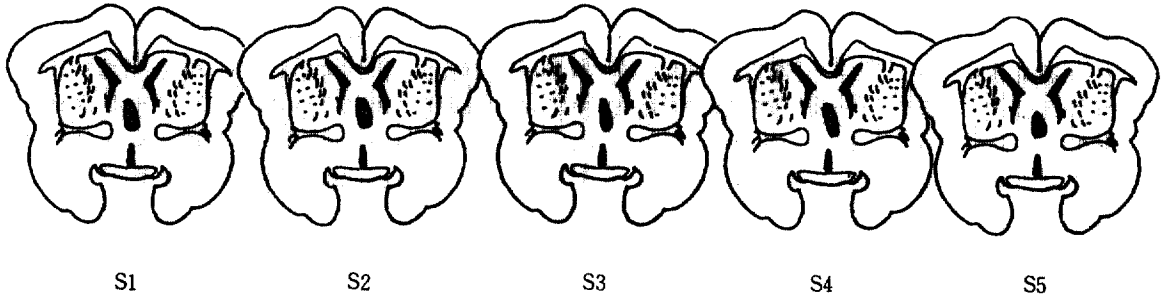
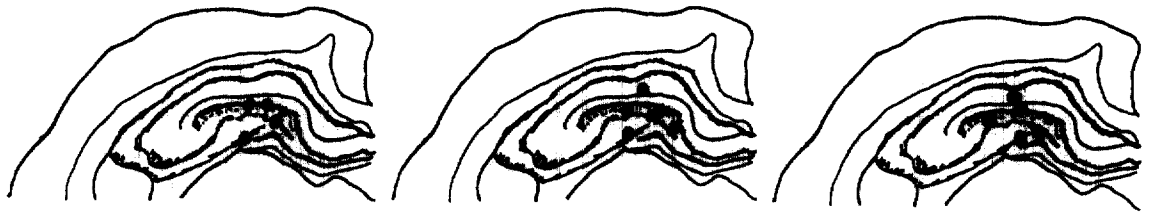


그림 3. 손상집단의 내측중격 손상정도.



(a) 아포모르핀 투여집단

(b) 손상집단

(c) 통제집단

그림 4. 각 집단의 해마에 삽입한 전극 칩단의 위치.

10% 포르말린으로 환류하였다. 환류 후 뇌를 꺼내어 10% 포르말린 용액속에 보관하였다가 검사 1일전에 10%의 sucrose 용액 속에 담구어 두었다. 그 후 냉동절편기(Leitz Cryostat 1720)로 25 $\mu$ m 두께로 절편을 내어 thionin 염색을 하여 전극이 위치했던 지점을 확인하였다.

## 결 과

아포모르핀 집단중 1마리가 조건화 도중 사망하여 결과분석에서 제외시켰다.

### 조직검사 결과

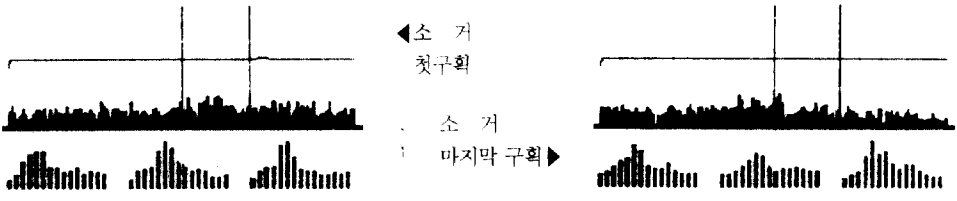
손상집단의 결과를 살펴보면 그림 3에 나타나 있듯이 손상부위는 내측중격에 한정되어 있었다. 그림에서 뇌절편은 전정을 중심으로 전측 2.0mm로서 전극의 위치는 전후측으로 약간의 변산이 있었으나 한 절편에 표시하였다.

다음에 그림 4는 각 집단의 해마 기록용 전극의 칩단 위치를 보여주고 있다. 전극의 위치는 절편에 검은 원으로 표시하였다. 대부분의 피험동물에서 칩단의 위치는 치상회에 한정되어 있었고 몇마리는 CA1영역에 위치해 있었다. 그림에서 뇌절편은 전정을 중심으로 후측 3.6mm로서 전극의 위치는 전후측으로 약간의 변산이 있었으나 한 절편에 표시하였다.

### 행동 및 신경활동 분석 결과

그림 5는 각 집단의 소거 첫구획과 마지막 구획의 순막반응, 해마의 다단위활동 및 해마 뇌전도 백분율 스펙트럼으로서 각각 한마리의 자료를 보여주고 있다. 순막반응의 경우 아포모르핀 집단과 손상집단에서는 조건반응과 무조건반응이 거의 나타나지 않았음을 알 수 있다.

그림 6은 아포모르핀 집단과 손상집단중에서 각각 한 피험동물의 조건화 회기중의 한 시행에



(a) 아포모르핀 투여 집단

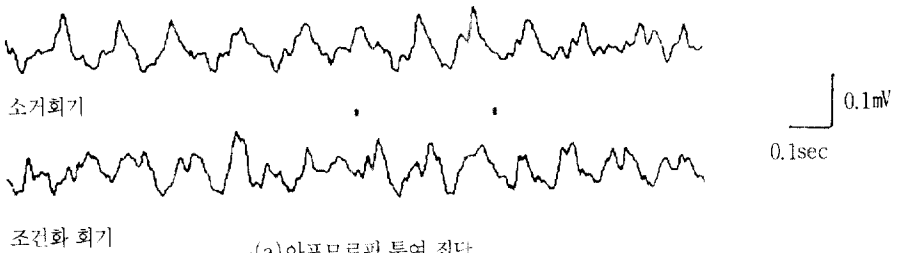


(b) 내측중격 손상후 아포모르핀 투여 집단

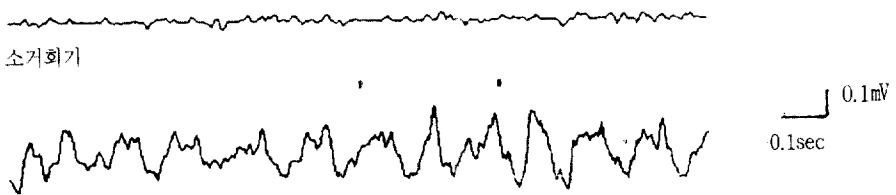


(c) 통제 집단

그림 5. 조건반응과 신경활동 자료



(a) 아포모르핀 투여 집단



(b) 내측중격 손상후 아포모르핀 투여 집단

그림 6. 아포모르핀 집단과 손상집단의 뇌전도

서 기록한 해마 뇌전도와 소거 첫회기의 한 시행에서 기록한 해마 뇌전도를 보여주고 있다. 아포모르핀 집단과 투여 집단의 경우 소거 시행에서 진폭이 조금 증가하고 동기화되는 반면 손상집단의 경우 진폭이 매우 작아짐을 알 수 있다.

각 집단의 제1유형  $\theta$ 파 평균비율에 대한 반복 측정 변량분석 결과 아포모르핀 집단에서는 조건화회기와 소거회기에 유의한 차이가 없었으나  $[F(2,6)=0.69, p>0.05]$ , 손상집단에서는 조건화회기와 소거회기에 유의한 차이가 있었다  $[F(2,6)=19.94, p<0.01]$ , 소거시행에서 집단간 차이도 유의한 것으로 나타났는데  $[F(2,11)=9.99, p<0.01]$ , Duncan의 중다비교 결과 손상집단과 통제집단에는 차이가 없었고 아포모르핀 집단은 다른 두 집단 모두와 유의한 차이가 있었다  $(p<0.05)$ . 이러한 결과는 아포모르핀이 해마에서 제1유형  $\theta$ 파를 유발시켰고, 내측중격의 손상은 아포모르핀의 이러한 효과를 제거시켰음을 나타낸다.

그림 7은 소거기간동안의 각 집단의 조건반응률과 다단위활동을 꺾은선 그래프로 나타내었다. 이에 대한 분석은 집단(3)  $\times$  구획(8)의 반복 측정 변량분석을 실시하였다. 조건반응률의 경우 집단

간의 차이  $[F(2,11)=26.15, p<0.01]$ , 구획 효과  $[F(7,77)=2.69, p<0.01]$ , 구획과 집단의 상호작용 효과  $[F(14,77)=2.04, p<0.05]$ 가 모두 나타났다. 그리고 다단위활동에 대한 분석에서는 집단간의 차이  $[F(2,11)=4.75, p<0.05]$ , 구획효과  $[F(7,77)=3.67, p<0.01]$ 는 유의한 차이를 보였고 구획과 집단의 상호작용 효과  $[F(14,77)=1.13, p<0.05]$ 는 없었다. 이중 집단간 차이가 어느 집단에서 발생하는가를 알아보기 위해 Duncan의 중다비교를 한 결과 조건 반응률과 다단위활동 모두 통제집단과 아포모르핀 집단, 통제집단과 손상집단에서 발생한 차이였고 아포모르핀 집단과 손상집단은 다르지 않았다  $(p<0.05)$ .

이러한 결과는 아포모르핀 집단과 손상집단에서 사전에 조건화된 흥분적 조건화의 인출결함이 일어났음을 의미하는 것이었고, 아포모르핀은 해마의  $\theta$ 파를 유발 시킬뿐만 아니라 해마의 다단위 활동을 증진시켰음을 의미하였다.

### 논 의

본 연구에서 나타난 결과는 다음과 같다. 첫째,

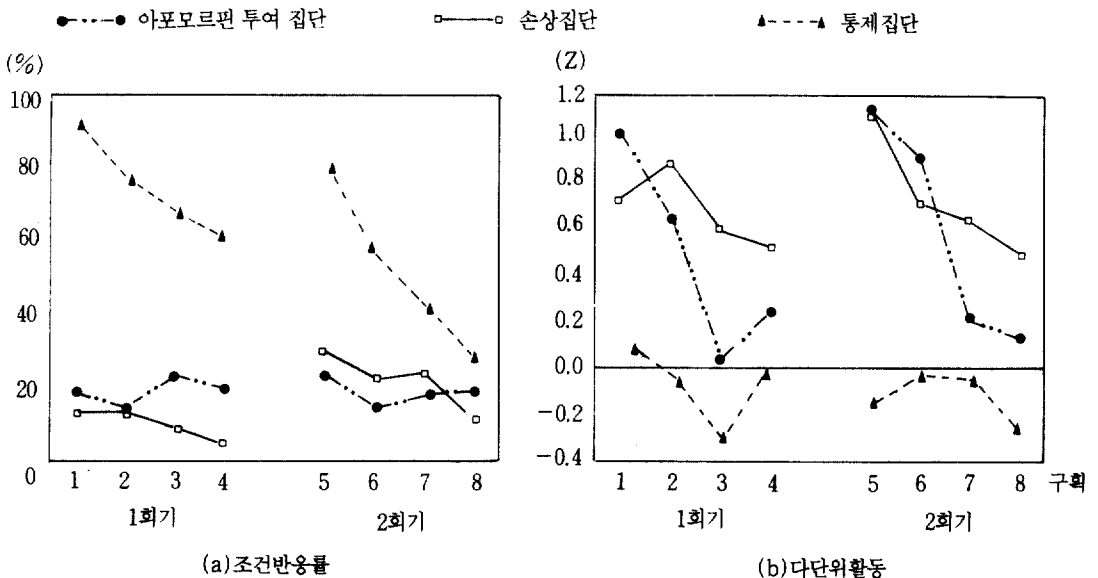


그림 7. 각 집단의 소거기간동안의 조건반응률과 다단위 활동.



아포모르핀 집단과 손상집단의 결과는 사전의 흥분적 조건화가 망각된 것으로 볼 수 있다. 즉, 통제집단의 경우 소거가 진행됨에 따라 조건반응률이 점진적으로 감소하여 정상적인 소거과정을 보였다. 따라서 아포모르핀 집단과 손상집단의 결과를 소거의 촉진으로 볼 수 있으려면 소거의 초기 단계에서 높은 조건반응률이 나타나야 하는데, 본 연구에서는 초기단계부터 약 20%의 조건반응률을 보였기 때문에 이 결과를 소거로 보기는 어렵다. 물론 아포모르핀 집단과 손상집단의 조건반응률이 우연 수준 이상이라는 하지만 통제집단과 비교해 볼 때 차이를 보였다. 또 이러한 결과가 반응, 또는 운동계의 이상으로 볼 수도 없는 것이 아포모르핀의 투여효과는 활동성 또는 반응성의 증가로 나타났기 때문이다. 또한 본 실험의 예비실험 단계에서도 아포모르핀의 투여가 조건화 시행에서 무조건반응과 조건반응의 출현에 아무런 장애도 일으키지 않음을 관찰하였다. 그러나 무조건자극에 대한 지나친 과민한 반응으로 구급상자에서 심하게 움직였고 결국에는 조건화도중에 사망하였다. 결국 아포모르핀이 소거에 미친 행동적 효과는 기억과정에 관여했음을 알 수 있다.

두번째 결과는 내측중격의 손상을 받고 아포모르핀이 투여된 집단의 경우도  $\theta$ 파 발생 부분을 제외하고는 아포모르핀 집단과 같은 결과를 얻었다는 것이다. 이는 아마도 본 실험에서 사용한 아포모르핀 투여 방법이 중추신경계 전체에 작용했을 가능성이 있기 때문에 다른 뇌구조물과의 상호작용으로 나타난 결과일 수 있다. 따라서 본 실험에서 나타난 아포모르핀 효과가 내측중격을 통해서 이루어졌는지를 확인하기 위해서 뇌간 망상체나 내측중격에 직접 아포모르핀을 투여하는 방법을 사용해야 할 것이다.

세번째 결과는 아포모르핀의 투여가 해마의 다단위활동을 증가시켰다는 것이다. 이 효과는 내측중격이 손상되어도 나타났다. 따라서 해마의 다단위활동은 조건반응없이도 나타날 수 있으며 다단위활동과 조건반응은 상관관계는 있지만 인과관계가 있는 것은 아님을 입증하는 것이었다.

본 연구의 결과를 종합해보면 암페타민이 제1

유형  $\theta$  파를 유발시켰다는 결과(Vanderwolf, 1975)에서 처럼 아포모르핀도 제1유형  $\theta$  파를 유발시키는 것으로 나타났다. 그러나 암페타민은 어느 특정 수용기에만 작용하기 보다는 상당히 다양한 수용기에 폭넓게 작용하기 때문에(조옥경, 1990; Ohard, Lubow, & Feldon, 1987), Vanderwolf(1975)의 결과만 갖고는 제1유형  $\theta$  파의 발생에 관여하는 특정 수용기 통로를 밝힐 수 없다. 반면에 아포모르핀은 도파민이라는 특정 수용기에만 작용하기 때문에 제1유형  $\theta$  파의 발생을 특정 수용기 통로와 관련지을 수 있다. 그러나 서론에서 살펴봤듯이 제1유형  $\theta$  파의 발생은 여러 뇌구조물들이 상호작용하여 나타나는 것이기 때문에 본 연구의 결과로 제1유형  $\theta$  파의 발생에 도파민 수용기만 작용한다고 결론 내릴 수 없다. 이는 특정 수용기에만 작용하는 여러 약물들을 사용한 실험을 실시한 후에야 결론 내릴 수 있다. 또한 본 연구의 한계점인 약물의 피하투여는 전체 신경계에 영향을 미치기 때문에 본 연구로부터 어떤 결론을 끌어내기는 어렵다. 따라서 추후 연구에서는 신경계에 직접 약물을 투여한 후  $\theta$  파의 변화를 관찰하는 방법을 사용해야 할 것이다. 그리고 이러한  $\theta$  파의 유발효과는 다른 연구에서 학습의 촉진으로 나타난 것과는(Landfield, 1977) 달리, 인출결함이 일어났다. 그러나  $\theta$  파를 유발시킨 방법에서 차이가 나기 때문에 직접적인 비교는 어렵다.

## 참고문헌

- 이두현·김기석(1986). 순막 조건반응에서 배경 변화가 잠재적 억제에 미치는 효과. *행동과학 연구*, 8, 33-43.
- 이두현·김현택·류재욱·김기석(1990). 고전적 순막 조건화동안의 해마 뇌전도와 다단위 활동. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 2, 69-78.
- 조옥경(1990). 흰쥐의 뇌 카테콜라민계가 선택적 주의에 미치는 영향. 고려대학교 박사학위 청구논문.
- Alonso, A., & Garcia-Austt, E.(1987). Neuronal source of theta rhythm in the

- entorhinal cortex of the rat. *Experimental Brain Research*, 67, 493–501.
- Berry, S.D., & Swain, R.A.(1989). Water deprivation optimizes hippocampal activity and facilitates NM conditioning. *Behavioral neuroscience*, 103(1), 71–76.
- Berry, S.D., & Thompson, R.F.(1979). Medial septal lesions retarded classical conditioning of the nictitating membrane response. *Science*, 205, 209–211.
- Black, A.H., Young, G.A., & Batenchuk, C.(1970). Avoidance training of hippocampal theta waves in flaxedilized dogs and its relation to skeletal movement. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 70, 15–24.
- Bland, B.H., & Whishaw, I.Q.(1976). Generators and topography of hippocampal theta in the anaesthetized and freely moving rat. *Brain Research*, 118, 259–280.
- Bland, S.K., & Bland, B.H.(1986). Medial septal modulation of hippocampal theta cell discharges. *Brain Research*, 375, 102–116.
- Buzsaki, G., Haubenreiser, E., Grastyan, J. C., & Kellenyi, L.(1981). Hippocampal slow wave activity during appetitive and aversive conditioning in the cat. *Electroencephalography and Clinical neurophysiology*, 51, 276–290.
- Coleman, J. R., & Lindsley, D. B.(1975). Hippocampal electrical correlates of free behavior and behavior induced by stimulation of two hypothalamic–hippocampal systems in the cat. *Experimental neurology*, 49, 506–528.
- Douglas, R. J.(1967). The hippocampus and behavior. *Psychological Bulletin*, 67(6), 416–442.
- Emerson, P. L.(1988). Compact C language fourier analysis on small computers. *Behavioral Research Methods*, 20, 423–426.
- Feder, R., & Ranck, J. B.(1974). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unstrained rats. *Experimental neurology*, 41, 532–555.
- Holsheimer, J., Boer, F. H., Lopes da silva, & Rotterdam, A.(1982). The double dipole model of theta rhythm generation: Simulation of laminar field profiles in dorsal hippocampus of the rat. *Brain Research*, 235, 31–50.
- Landfield, P. W.(1977). Different effects of posttrial driving or blocking of the theta rhythm on avoidance learning in rats. *Physiology & Behavior*, 18, 439–445.
- Leung, L. W. S., & Borst, J. G. G(1987). Electrical activity of the cingulate cortex: I.Generating mechanisms and relation to behavior. *Brain Research*, 407, 68–80.
- Leung, L. W. S., Silva, F. H., & Wadman, W. J.(1982). Spectral characteristics of the hippocampal EEG in the freely moving rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 54, 203–219.
- Miller, R.(1989). Cortico–hippocampal interplay: Selforganizing phase–locked loops for indexing memory. *Psychobiology*, 17, 115–128.
- Mitchell, S.J., & Ranck, J.B.(1980). Generation of theta rhythm in medial entorhinal cortex of freely moving rats. *Brain Research*, 189, 49–66.
- Montoya, C. P. & Sainsbury, R.S.(1985). The effects of entorhinal cortex lesions on type 1 and type 2 theta.

- Physiology & Behavior*, 35, 121–126.
- O'keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The Hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Oxford University Press.
- Ohard, D., Lubow, R. E., & Feldon, J. (1987). The effects of amphetamine on blocking. *Psychobiology*, 15(2), 137–143.
- Ranck, J. B. (1973). Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. *Experimental Neurology*, 41, 461–555.
- Robinson, T. E., & Vanderwolf, C. H. (1978). Electrical stimulation of the brain stem in freely moving rats: II. Effects of hippocampal and neocortical electrical activity and relation to behavior. *Experimental neurology*, 61, 485–515.
- Thompson, R. F., Clark, G. A., Donegan, N. H., Lavond, D. G., Lincoln, J. S., Madden IV, J., Mamounas, L. A., Mauk, M. D., McCormick, D. A., & Thompson, J. K. (1984). Neuronal substrates of learning and memory: A multiple trace view. In G. Lynch et al. (ed.), *Neurobiology of learning and memory*.
- vanderwolf, C. H., & Leung, L. W. S. (1983). Hippocampal rhythmical slow activity: A brief history and effects of entorhinal lesions and phencyclidine. In W. Seifert (ed.), *Neurobiology of the Hippocampus*. New York: Academic Press.
- Winson, J. (1974). Patterns of hippocampal theta rhythm in the freely moving rat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 36, 291–301.

**Effects of apomorphine on extinction of rabbit's classically conditioned NMR,  
hippocampal MUA, hippocampal  $\theta$  rhythm**

Doo-Hyun Lee, Jae-Wook Ryou, Jae-Il Kim and Ki-Suk Kim

Korea University

In this study, interactions among hippocampal  $\theta$  rhythm, hippocampal MUA, and dopamine pathway that ascends to medial septum from brain stem reticular formation was investigated. First, rabbit's NMR were conditioned with delay conditioning procedure. In extinction session, the one group (apomorphine group) was treated with apomorphine (0.5mg/kg) which was known to be dopamine agonist. The other group (lesioned group) was lesioned medial septum after delay conditioning and was treated as the former group. The control group was extinguished conditioned response without any other procedures. There were increases of type 1  $\theta$  rhythm only in apomorphine group, but a little conditioned response in contrast to any other group. This result suggests that the apomorphine brought about type 1 hippocampal  $\theta$  rhythm and kept conditioned response from being retrieved rather than being extinguished.