

교해 기록에 나타나는 잠재적 억제에서 해마손상의 영향

곽 소 영, 김 기 석, 김 현 택

고려대학교 심리학과

본 연구는 토끼의 고전적 순막 조건화에서의 해마의 역할을 알아보고자 수행되었다. 특별히 자극(조건자극:CS) 처리 단계와 연합의 단계를 구분할 수 있는 잠재적 억제 절차를 이용하였다. 그리고 해마가 CS처리에 관여하는 바를 알아보고자 CS가 소뇌로 전달되기 직전 CS에 대한 정보를 가지고 있는 교해율 기록부위로 정하였다. 실험결과, 해마를 손상한 동물들과 정상동물들은 사전노출단계 동안 교해의 다단위 신경반응에 있어서 차이를 나타내었다. 즉, 해마손상 동물들은 정상동물에 비해 반복 제시되는 CS에 지속적으로 더 많은 신경반응을 나타내었다. 이러한 결과는 해마가 자극을 처리하고 해석하는데 관여한다는 사실을 간접적으로 보여주는 것이다. 해마손상동물이 잠재적 억제 과제에서 학습 지체를 보이지 않는 것은 이들이 부적절한 자극에 대해서도 과다한 반응을 보이기 때문이라고 여겨진다. 해마에서 일어나는 계산적 과정이 과연 주의와 관련되는지의 여부는 본 연구로써 언급하기 어렵다. 그러나 해마손상동물과 정상동물이 잠재적 억제에서 보여주는 차이는 바로 이러한 해마의 CS 처리 관련 기능에 기인하는 것임을 알 수 있다. 따라서 고전적 조건화에서의 해마의 역할이란 연합 그 자체에 대한 것이라기 보다, 자극의 처리에 더욱 관련된다고 생각된다.

토끼의 순막 조건 반응(nictitating membrane response:NMR)이라는 매우 간단한 적응적 운동학습은 이 학습에 관여할 것으로 여겨지는 뇌구조물들의 역할을 알아보기에 유용한 방법이며, 지금까지 많은 연구성과들을 축적시켜왔다. 간단한 지연 조건화(delayed conditioning)를 이용한 NMR의 경우 그 가소성의 부위로서는 소뇌와 뇌간이 제안되었다 (Sears and Steinmetz, 1991; Thompson, 1987). 결정적인 가소성의 부위가 소뇌 중에서 중간핵(interpositus nucleus)인지, 아니면 소뇌피질(cerebellum cortex HVI)인지의 문제는 오랫동안 논쟁되어 왔으며, 아직

도 해결되지 못하였다 (김현택·류재욱·김기석, 1991; Clark, Brown, Thompson, & Lavond, 1990; Lavond & Steinmetz, 1989; Swain, Shinkman, & Thompson, 1989). 그러나, 전형적인 고전적 순막 조건화 대신, 이를 변형시켜 복잡한 학습상황을 만든다거나, 주의(attention), 각성(arousal), 배경(context)과 같은 문제들을 개입시킬 경우에는 소뇌와 뇌간으로된 회로만으로는 불충분하다. 흔히 자극간의 시간 관계가 복잡한 흔적 조건화(trace conditioning)라든가, 배경 특정성(context specificity), 자극의 적절성(relevance)·부적절성(irrelevance)을 판단하여 학습해야 하는 경우

에 유력하게 등장하는 뇌구조물은 해마이다(김혜경, 1989; 노혜란, 1986; 윤영화, 1987; Orr & Berger, 1985; Schmajuk, 1984). 해마의 특징적 뇌파인 θ 파는 주의나 각성상태와 연관되는 것으로 여겨지며(Green & Arduini, 1954), 이러한 리듬의 형성에는 망상체, 대상회, 내측중격 등의 구조물들이 함께 작용하는 것으로 생각된다. θ 파와 관련된 증거 이외에 해마 손상이 주의 조절을 불가능하게 한다는 많은 연구들(Jarrad, Isaacson, & Wickelgrem, 1964; Kimble, 1968)은 해마의 주의 조절 기능을 지지해 주었다. 이에 따라 주의와 관련된 해마의 이론들이 많이 대두되었는데(Schmajuk, 1984), Pavlov의 내부적 억제(internal inhibition)를 주의의 개념으로 해석하여, 이 기능을 해마가 담당한다고 하는 주장도 있었으며(Douglas, 1966), 해마는 하위 수준의 체계(즉, 감각계의 말초수준)가 무의미 자극에 반응하는 것을 속아내어 버리는 역할을 한다는 decoupling 이론도 있었다(Kimble, 1968). 그러나 여러 이론 중 Douglas(1972)의 'tuning out' 이론과 Moore와 Solomon(1975)의 'tuning out' 이론이 해마의 주의 기능과 관련된 가장 대표적인 이론들이라 할 수 있다. 이 두 이론 모두 해마가 입력되는 자극 중 필요한 자극만을 걸러내는 역할을 한다는 점에서는 입장이 같으나, Douglas의 이론은 비강화(non-reinforced) 자극의 배제를 강조한 반면, Moore와 Solomon은 부적절(irrelevant) 자극의 배제를 강조하고 있다는 점이 다르다.(노혜란, 1986; Schmajuk, 1984). 이후 Moore는 Stickney와 함께 해마의 부적절 자극 배제 기능을 수학적으로 설명하였다(Moore & Stickney, 1980). 주의 이론에 대한 수학적 모델은 Mackintosh(1975)로 부터 시작되었는데, 그는 CS와 US의 연합강도의 변화를,

$$\Delta V = \alpha \cdot K \cdot (\lambda - V)$$

로 표현하였다. 여기에서 α 는 자극의 현저성(salience)에 대한 값이며, K 는 상수값, λ 는 연합강도 V 의 최대값이다. Moore와 Stickney는 이 식에서 α 는 V_1 와 V_2 의 값에 따라 변하는 것으로 생각하였다. 즉,

$$\Delta \alpha_1 = C \cdot (V_2 - V_1)$$

로서, 여기서 C 는 학습율의 상수로써 $0 < C \leq 1$ 이며,

V_2 는 A자극의 연합강도, V_1 는 배경의 연합강도라고 할 때, $V_2 - V_1$ 의 값이 클수록 A자극은 현저한 자극이 되는 셈이다. Moore는 이러한 α 값을 계산하는 곳이 해마이며, 해마에서의 계산을 통해 부적절 자극의 배제가 가능하다고 제안하였다. Moore와 Stickney(1980) 식의 설명은 잠재적 억제(latent inhibition)나 저지(blocking)와 같은 학습현상을 논리적으로 설명할 수 있게 해준다. 잠재적 억제란 조건 자극(conditioned stimulus:CS)과 무조건 자극(unconditioned stimulus:US)의 배향 이전에 CS가 될 자극만을 미리 제시할 경우, 이후의 조건화가 지체된다는 현상으로, 저지나 과음영화(overshadowing)와 더불어 대표적인 주의 관련 학습과제이다. 수반성(contingency)이론이나 근접성(contiguity)이론으로는 설명할 수 없는 잠재적 억제와 같은 현상이 왜 일어나느냐에 대하여 Mackintosh(1983)는 두가지 측면에서 설명을 시도하였다. 그 중 하나는 습관화(habituation)와 관련된 것이고, 다른 하나는 예측치의 변화로써 설명하는 것이다. 전자의 경우 사전 노출 단계를 비연합적인 것으로 본 반면, 후자의 경우는 이를 연합적으로 보았다는 차이가 있다. 습관화의 입장에서 본다면, 사전 노출 단계 동안의 CS에 대한 주의 감소가 이후 학습 지체의 원인이 될 것이며, 예측치(predictive value)의 변화라는 측면에서 본다면, 사전 노출 단계에서의 CS와 배경자극의 연합이 학습 지체의 원인이며, CS에 대한 주의 감소는 일어나지 않아야 할 것이다.

해마 손상은 여러가지 잠재적 억제 과제를 일관성 있게 방해하는 것으로 나타났으며(Schmaltz & Theios, 1972; Solomon & Moore, 1975), 해마의 기능을 알아보는데에 지연 조건화와 같은 간단한 고전적 조건화가 적당치 못하다(Weikart & Berger, 1986)는 사실을 미루어 볼 때, 잠재적 억제는 해마의 기능을 연구하기에 유용한 절차가 될 것이다. 특히 토끼의 순막 조건화의 경우, 해마에서 신경활동을 기록해 보면, 조건화를 흉내내는 식의 반응형태를 관찰할 수 있다(Berger, Clark & Thompson, 1980). 이는 분명히 해마가 고전적 순막 조건화와 관련된다는 증거이지만,

한편으로 해마 손상이 순막 조건화의 수립에 전혀 지장을 주지 않는다는 사실은, 과연 고전적 순막 조건화에서의 해마의 역할이 무엇인지에 대해 결론짓지 못하도록 만든다. 심지어 시상 수준 이상의 모든 뇌 구조를 제거하더라도 순막 조건화가 가능하였다는 연구 결과(Enser, 1976)는 순막 조건화의 결정적 신경실체가 소뇌와 뇌간이라는 사실은 지지해주지만, 그 밖의 중요 구조물들의 역할은 오히려 모호하게 만든다. 앞서 언급했듯이 해마와 같은 구조물들은 보다 복잡한 학습 상황에서 예컨대 주의 조절 기능과 같은 작용을 통하여 조건화에 영향을 줄 것으로 여겨진다. 그렇다면, 해마가 소뇌나 뇌간의 구조물들과 상호작용하고 있음이 분명할텐데, 실제로 소뇌에서 해마로의 영향은 확인된바 있으나(Clark et al., 1984), 해마에 대한 조작이 소뇌 기능에 미치는 영향은 밝혀진 바가 없다. 해마 손상이 조건화 수립에 영향을 주지 않는다는 NMR 연구들은, 해마 손상이 조건화 수립에 직접적 영향을 미치는 것이 아님을 시사해주는 것일 수 있다. 그러나 과제의 특성에 따라 해마 손상이 수행에 영향을 주는 경우도 있기 때문에, 순막 조건화에서 해마의 기능을 완전히 무시할 수는 없다. 한가지 가능한 추측은, 해마가 연합의 수준보다는, 그 이전에 자극에 대해 의미를 부여하는 CS 처리 수준에 더욱 영향을 미칠 것이라는 것이다. 따라서 단순 지연 조건화와 같이 연합이 쉽게 형성될 수 있는 경우에는 CS에 대한 정보가 너무 분명하기 때문에, 이 자극 정보를 처리하기 위하여 해마까지 동원될 필요가 없을 것이다. 그렇다면, 순막 조건화에서의 해마의 기능을 알아보기 위해서는, 우선 해마가 개입할 수 있는 상황을 만들어야 할 것이고, 그런 다음 해마에 대한 처리가 반영될 수 있는 부위를 찾아야 할 것이다. 이러한 맥락에 따라, CS 정보가 소뇌로 들어가는 도중에 있는 구조물에서 CS에 대한 뉴런 활동 변화를 관찰한다면, 해마가 CS 처리에 미치는 작용을 알아볼 수 있을 것이다.

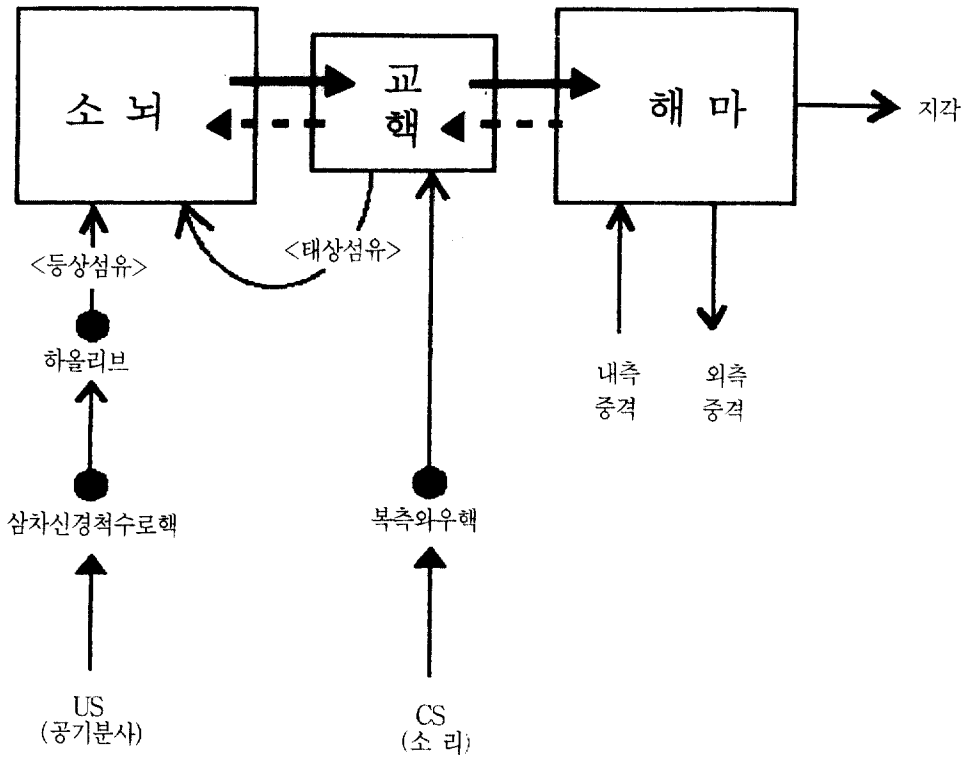
NMR의 가소성이 소뇌에서 형성된다고 할 때, 아직 밝혀진 것은 아니지만, CS 정보의 처리에 소뇌·해마·교핵의 상호작용이 제안되어 있다(Berger,

1984). 그림 1은 이들의 관계를 가설적인 도식으로 표현한 것이다.

교핵은 소뇌피질(HVI)로 감각정보를 전달하는 대상섬유들의 주요 근원지이다. 또한 교핵은 전뇌 및 다른 구조물들이 소뇌에 조절적 영향을 미칠 수 있게 해주는 전략적 위치에 있다고 볼 수 있다 (Gabriel & Moore, 1990). 이 조절적 영향이란 바로 CS 정보가 HVI로 전달되기 전에 어떻게 포장되느냐, 즉 CS의 의미를 결정하게 한다는 것이다.

적응적 CR의 수립은 여러 수준에서 일어날 수 있다. 교핵 수준에서, 자극들은 그 개시와 종결에 관련하여 부호화된다. 그러므로 자극간 간격(inter-stimuli interval:ISI)만 적절하다면, 단순한 지연 조건화는 교핵을 통한 CS 입력과 하울리브를 통한 US 입력만으로도 가능할 수 있다. 그러나 이들의 시간 관계가 복잡하거나, 일부 절차를 변형시킨 과제의 경우에는 CS에 관련해 추가적 처리가 더해져야 한다. 이 과정에 해마가 필요할 것이라고 생각한다. Berger(1986)는 소뇌의 학습 부위로 전달되는 CS에 대한 해마의 조절적 영향은, 해마--지각(subiculum)--역행행대(retrosplenial cortex)--교핵--소뇌로 이루어진 회로를 통해 성립될 것이라고 제안하였다. 실제로 해마에서 교핵으로의 신경해부학적 연결이 증명된 바 있다(Brodal, 1969). 또한 최근 관심을 모으고 있는 신경망 접근에서도, 고전적 조건화에서의 해마--소뇌 상호작용에 대하여 논하면서 이들의 중계역으로서 교핵을 상정하고 있다(Schmajuk & DiCarlo, 1991).

본 연구에서는 이상에서 제시한 가능성들을 검토해 보고자, 잠재적 억제를 이용하여, 고전적 순막 조건화에서의 해마의 CS 처리 기능에 대해 알아보고자 한다. 더불어 해마에 대한 조작이 교핵 기록을 통해 관찰될 수 있다는 사실을 확인해 보고자 한다. 잠재적 억제의 사전노출단계 동안 행해질 교핵의 다단위 뉴런활동 기록에서, CS에 대한 반응이 시간이 지날수록 줄어드는 경향을 나타낸다면, 그 CS가 유기체에게 주는 인상이 점점 약해진 것이라고 볼 수 있을 것이다. 그런데 해마를 손상했을 경우, 교핵 기록에



<그림 1> 순막조건반응에서 소뇌-교핵-해마의 가설적인 상호관계

서 나타나는 이러한 변화가 사라지거나 혹은 다른 식의 변화가 일어난다면, 해마가 CS 처리에 영향을 미칠 것이라는 가설이 지지될 것이다. 행동적으로도 해마손상이 잠재적 억제를 방해한다는 결론을 얻는다면, 해마 손상이 부적절 자극을 무시하지 못하도록 함으로써 소뇌에서의 연합 형성에 영향을 미치고 있다는 사실을 간접적으로 증명할 수 있을 것이다.

방법

피험동물

백색종 뉴질랜드 토끼로 시술시 체중이 1.8~2.4Kg 정도 되는 수컷 15마리를 피험동물로 사용하였다. 토끼들은 실험기간 동안 개별장에 수용되었으며 물과 먹이는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다. 낮과

밤의 주기는 자연주기를 그대로 적용하였다.

시술

피험동물들은 최소한 시술 12시간전에 물과 먹이를 박탈시켰다. 마취에 앞서 클로르프로마젠(4mg/Kg)과 아트로핀(1cc)을 각각 30분 간격으로 피하주사 하였다. 마취는 펜토탈소듐(30mg/Kg)을 토끼 귀의 정맥에 주사함으로써 신속히 마취시킬 수 있었으며, 시술이 끝날 때까지 약 20-30분 간격으로 2cc 씩 추가로 투여하였다. 마취된 토끼를 스테레오택식 기구에 고정시키고, 절개할 부위에 라이드케인(lidocaine)을 미리 적당량 주사한후, 전정(Bregma)과 람다(Lambda)가 여유있게 드러나도록 절개하였다. 골막등을 깨끗이 밀어 젖혀 두개골이 완전히 노출되도록 한 후 전정이 람다보다 1.5mm 높게 놓이도록 좌표를 조정하였다. 동시에 정중선을 확인하고 좌우

수평도 맞추었다. 이 상태에서 기록전극과 손상전극이 삽입될 위치에 구멍을 뚫었다. 그런 다음, 기록전극이 삽입될 구멍을 중심으로 3개의 나사를 박고, 이 나사들이 이어지도록 전선을 감아 접지(ground)선을 만들었다. 기록전극이 삽입될 교핵은 순막조건화가 이루어질 눈과 반대편에 위치한 것으로, Steinmetz 등(1987)의 좌표와 Fifkova, Marsala(1967)의 뇌도감 및, Lieselotte(1968)의 뇌도감을 참고하여 전정에서 후측으로 $9 \pm 0.5\text{mm}$, 외측으로 $2.0 \sim 3.0\text{mm}$ 되는 곳으로 정하였다. 복측으로 내려가는 깊이는 전기생리학 적 지표를 참고하면서, 소리자극(CS)에 대한 반응이 최대로 나타나는 곳에서 고정시켰다. 그 깊이는 $16.62 \sim 20\text{mm}$ 범위였다. 기록용 전극으로 이용한 것은 예폭시로 절연한 00번 곤충용 핀으로 끝을 알미늄판에 한바퀴 돌려 약간만 노출시켜 사용하였다. 한편, 손상용 전극이 삽입될 구멍은 좌우 4개씩 모두 8개로, Fifkova, Marsala (1967)의 뇌도감에 따라 전극 끝이 배측 해마에 닿도록 하여, 전정에서 후측(AP)으로 2.5 , 외측(ML)으로 ± 4 , 복측(DV)으로 4.3 되는 곳에 좌우 두 곳, AP -4 , ML ± 3 , DV -5 로 좌우 두 곳, AP -4 , ML ± 5 , DV -5.5 로 좌우 두 곳, AP -5 , ML ± 4 , DV -5 로 좌우 두 곳을 각각 좌표로 삼았다. 손상용 전극은 예폭시로 절연한 3번 핀으로써 끝을 1mm 노출시켰다. 손상은 이 노출된 끝을 통해 각 부위마다 2mA 전류를 1분간 흘려 보냄으로써 하였다. 손상후 8개의 구멍에는 젤폼(gelfoam)을 넣고 본왁스(bone-wax)로 구멍을 메웠다. 교핵에 심은 기록용 전극은 치과용 시멘트를 이용해 머리에 고정돼 있도록 하였다. 이때 앞서 박아 놓은 접지용 나사들은 지지대 역할을 하게된다. 교핵 전극과 접지선이 각각 연결되는 3핀 소켓을 만들어 머리위에 놓여지도록 하여 함께 시멘팅 하였다. 이후 기록시에는 이 소켓에 기록장치와 연결된 소켓 뚜껑만 맞춰 끼우면 교핵의 신경반응을 관찰할 수 있게 된다. 시멘트가 굳은 후, 두피를 봉합하고 감염방지를 위해 가나 마이신(25mg/Kg)을 뒷다리에 근육주사 하였다. 시술 후 조건화 절차에 이르기까지 일주일에서 열흘 간의 회복기간을 두었다.

실험 기구 및 장치

토끼의 순막 반응은 미세토크 전위차계(minitorque potentiometer)를 이용하여 측정하였다. 토끼가 순막을 움직임에 따라 전위차계를 통한 전압 변화가 A/D 변환기를 통해 1초당 256회의 비율로 표집되어 컴퓨터에 입력되면, 반응개시시간, 조건반응과 무조건 반응의 최대 진폭등이 계산된다.

조건화 및 조건화 동안의 신경활동 기록은 모두 전자파 차폐실에서 행해졌다. 토끼가 차폐실에 있는 동안은 계속해서 70dB의 백색 잡음을 켜 놓았다. CS는 1KHz의 정현파를 90dB의 크기로 제시하는 소리 자극이며, US는 공기 분사으로써, 100g/cm^2 의 압력으로 왼쪽 안구의 각막에 분사되도록 하였다. CS와 US의 제시 및 자료의 표집은 IBM/AT 호환 컴퓨터로 통제하였다.

교핵의 다단위 신경활동 기록은 토끼머리에 얹어 놓은 소켓을 기록장치 세트와 연결시킴으로써 시작된다. 전극으로 탐지되는 뉴런들의 활동신호는 맨 처음 headstage 증폭기로 들어가 일차 증폭되고, 이어 전단 차동증폭기와 후단 차동증폭기를 거치면서 차례로 여파된다. 전단 차동증폭기에는 300Hz-3KHz 범위의 대역폭 통과 여파기(bandpass filter)가 내장되어 있으며, 후단 차동 증폭기는 1-3KHz 범위의 대역폭 통과 여파기 역할을 하게 된다. 이외에 조명등과 같은 기타 잡음을 제거하기 위하여 60Hz 전자파 잡음 여파기(notch filter)도 설치되어 있다. 차례로 증폭기를 거친 신호는 윈도우 변별기(window discriminator)로 들어가, 실험자가 원하는 범위의 신경충동만을 선택할 수 있게 된다. 보통은 1초 간격으로 디스플레이 되는 오실로스코프의 모니터상에 평균 7-8개의 신경충동이 잡힐 수 있도록 정하였다. 피험동물마다 삽입된 전극의 상태와 삽입 부위의 특성이 다르므로, 윈도우 변별기에서 선택하는 범위는 동물에 따라 다를수 있지만, 한 동물에 있어서는 첫 회기부터 마지막 회기까지 동일한 범위의 신경충동만이 잡힐 수 있도록 하였다. 여기에서 걸러진 신경충동들은 A/D 변환기를 통해 초당 2048회 표집된다, 컴퓨터에 입력된다. 입력된 자료는 매시행 on line으

로 계산되어 시행이 누적됨에 따라, 4msec bin 간격의 히스토그램으로 그려지게 되어 있다. 컴퓨터 모니터의 맨 하단에는 60 시행에 대한 다단위 뉴런 활동이 raster로 표시되며, 이들과 함께 매 시행의 순막 반응이 화면에 표시된다. 순막반응과 마찬가지로 다단위 뉴런 활동은 시행전 1초부터 2초 동안 기록되었다.

이와 같은 방식으로 한 회기(session)가 끝나면, 순막반응과 관련된 기록들(평균 순막반응곡선, 조건반응률, 조건반응과 무조건반응의 평균잠재기 및 평균진폭등)과 더불어, 다단위 뉴런활동에 대한 60 줄의 raster와 누적된 히스토그램이 산출되며, 이를 위한 프로그램 역시 이두헌 등(1991)의 것을 수정하여 사용했다. 조건화 장치와 기록 장치의 배치도는 그림 2와 같다.

조건화 절차

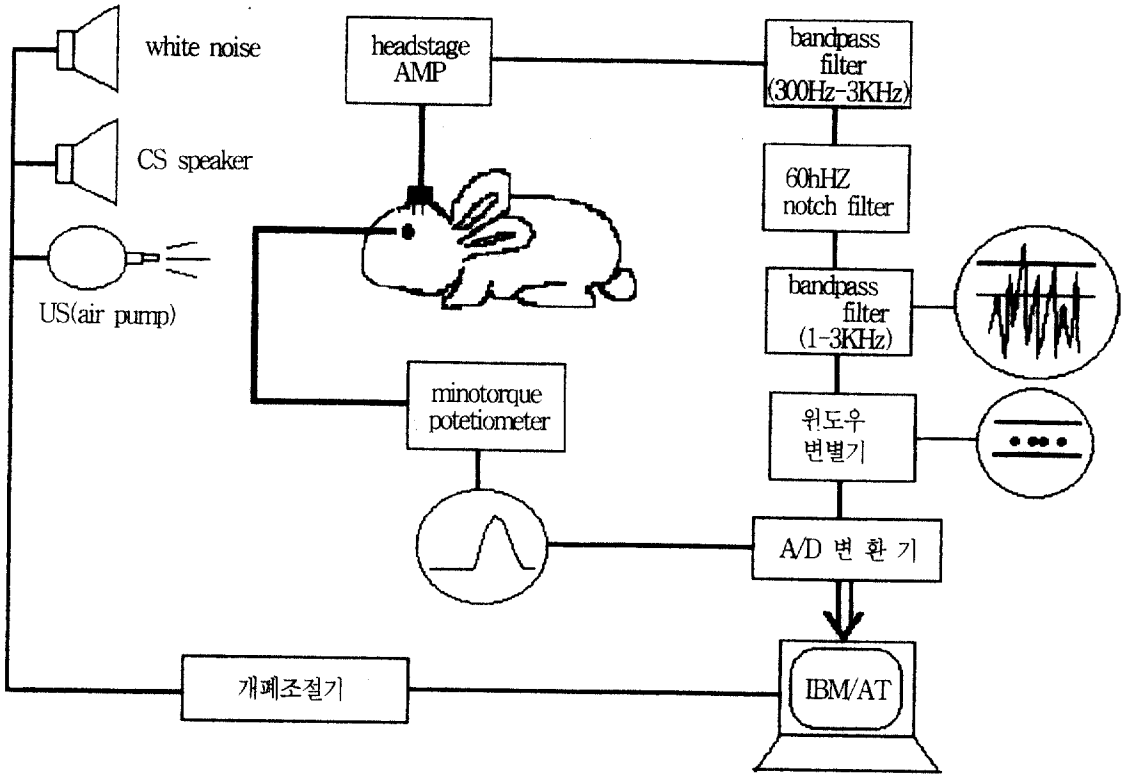
실험 설계에 따라 15마리의 피험동물을 5마리씩 3집단으로 나누었다. 그 중 한 집단은 실험집단(해마 손상군)으로 해마를 손상시키고 잠재적 억제 절차를 행하게 되는 집단이고, 나머지 두 집단은 통제 집단들로서, 하나(잠재적 억제 통제군)는 해마 손상 없이 잠재적 억제 절차를 적용하는 것이고, 다른 하나(정상 학습 통제군)는 해마도 손상시키지 않고 잠재적 억제 절차도 적용하지 않는 것이다. 정상 학습 통제군은 잠재적 억제현상이 일어남을 확인하기 위해 설정한 집단이다. 수술후 회복을 마친 해마 손상군과 잠재적 억제 통제군은 우선 첫날 30분간의 적응회기를 보내고, 다음날 부터 잠재적 억제 절차에 들어간다. 잠재적 억제 절차에서는 CS와 US가 배쌍 제시되는 조건화 단계에 앞서 CS만 미리 제시되는 사전노출 단계가 먼저 시작된다. 조건화 단계나 사전 노출 단계 모두, 한 회기(session)는 60 시행(trial)으로 이루어져 있으며, 각 시행은 400msec CS와 100msec US로 구성된다. 조건화 방식은 CS가 먼저 제시되고 US가 조금 후에 제시되었다가, 두 자극이 동시에 끝나는 단순 지연 조건화를 이용하였다. 그러므로 자극간 간격(ISI)은 자연히 300msec가 된다. 시행간 평균 간격

은 30초로 하였다. 한편, 한 회기는 블럭(block)으로 나누어지는데, 한 블럭이 10시행으로, 따라서 6블럭이 한회기를 이루게 된다. 한블럭에서 매 9번째 시행은 US 없이 CS만 제시되는 검사시행이다. 사전 노출 단계는 US가 제시되지 않는 것만 제외하고, 이와 동일한 절차로 이루어지며, 전체 450회의 CS를 미리 제시하였으므로, 7회기 반 동안 진행된다. 즉 8회기의 후반부터 배쌍이 시작되어, 학습이 될 때까지 계속해서 조건화 단계가 진행된다. 한편, 잠재적 억제 절차를 받지 않는 정상 학습 통제군은 아무런 자극도 없이--백색 잡음만 제시--차폐실에서 7회기 동안 그대로 놓여 있게 한후, 8회기 부터 배쌍 조건화에 들어간다.

피험동물이 학습 준거에 이르면, 그 회기를 끝으로 모든 절차를 끝냈다. 학습 준거는 10개의 반응중 8개의 CR이 나타나는 것이 두번 연속으로 일어나는 것으로 정하였다. 순막이 1mm 움직이면 0.03V의 전압변화가 생기는데, 0.5mm 이상 움직인 것을 반응으로 보았다.

조직검사

조직검사는 해마손상군과 잠재적 억제 통제군에 대해서만 실시하였다. 조건화 절차가 모두 끝난 피험 동물은 0.9 % 생리식염수와 10 % 포르말린 용액으로 환류하였다. 기록 전극이 위치했던 부위를 확인할 수 있도록 하기 위하여, 환류 전에 교핵에 심은 기록용 전극을 통해 2mA 의 전류를 40초 동안 흘려보내는 표지 손상(marking lesion)을 하였다. 환류된 토끼에게서 적출한 뇌는 10 % 포르말린 용액에 수일간 담가두었다가 절편을 내기 하루 전에 10 % 자당(sucrose)용액에 옮겨 담구었다. 자당 용액에 24시간 보관되었던 뇌는 냉동절편기를 이용해 25 μ m 씩 절편을 내며 목표 부위에 접근하였다. 손상부위와 기록 부위가 나타나기 시작하면, Urban 등(1972)과 Fifkova, Marsala의 뇌도감과 비교하면서 각 부위를 확인하였다. 일부의 절편은 사진 촬영을 위해 슬라이드 글라스에 옮겼으며, 이때는 절편의 두께를 50 μ m 로 하였다. 절편 슬라이드 글라스는 티오닌(thionin)염색을



〈그림 2〉 실험장치 배치도

하고, 조직이 마른후 커버 글라스를 덮어 보관하였다.

결 과

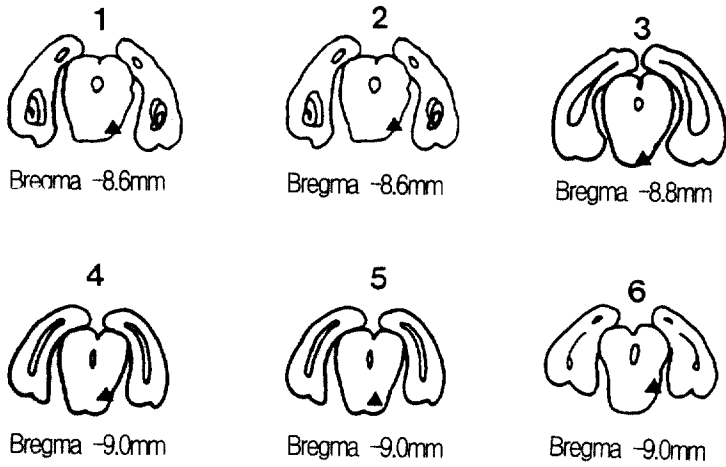
조직검사 결과

해마손상군과 잠재적 억제 통제군의 모든 피험동물에 대하여 기록부위와 손상부위를 확인하였다. 해마손상군의 경우, 전체 5 마리중 3 마리는 배측 해마에 한정된 손상이었으며, 한 마리는 오른쪽 해마가 거의 손상되지 않은 채 였으며, 나머지 한 마리는 약간의 복측 부분 까지 손상이 퍼져 있었다. 피질의 손상 정도는 동물마다 약간씩 달랐는데, 그 중 한 마리에서 피질이 심하게 손상된 것이 관찰되었으며, 나머지는 전극이 지나쳤던 부위에만 손상이 있었다. 교핵 기록

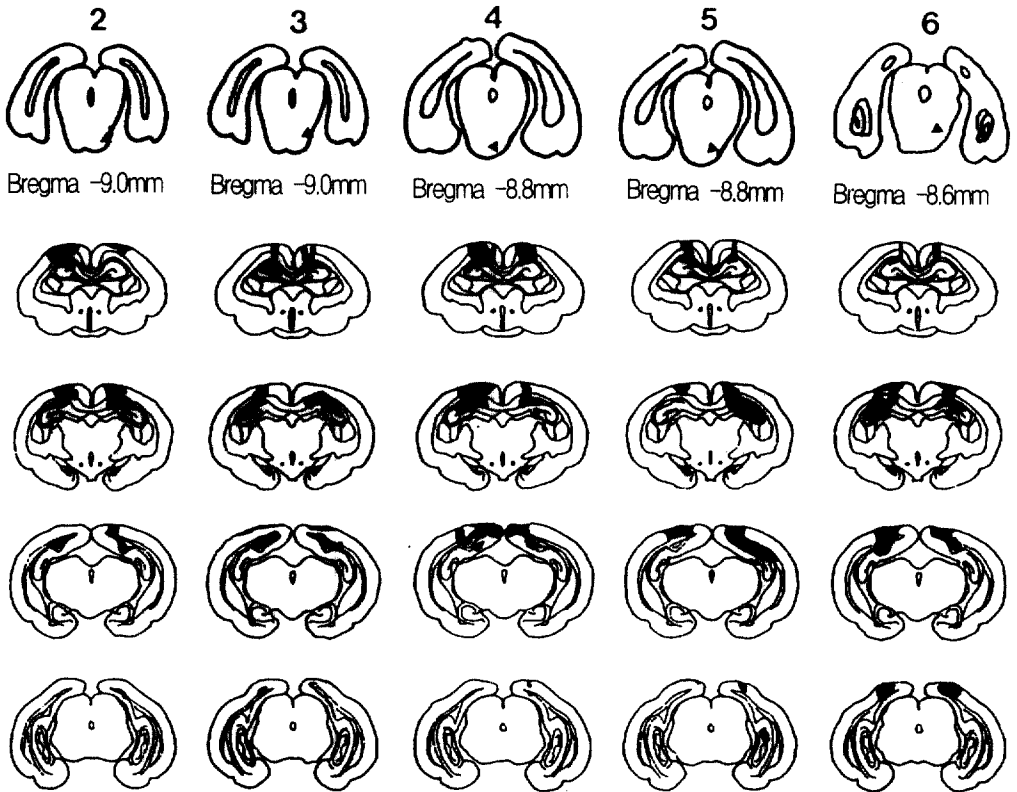
부위의 확인은 10 마리에 대한 것으로, 이 중 6 마리는 배외측 교핵에, 2 마리는 외측에, 1 마리는 복내측에, 1 마리는 복외측에 전극이 삽입됐던 것으로 확인하였다. 그림 3 은 조직검사 결과의 요약이다.

행동 반응 결과

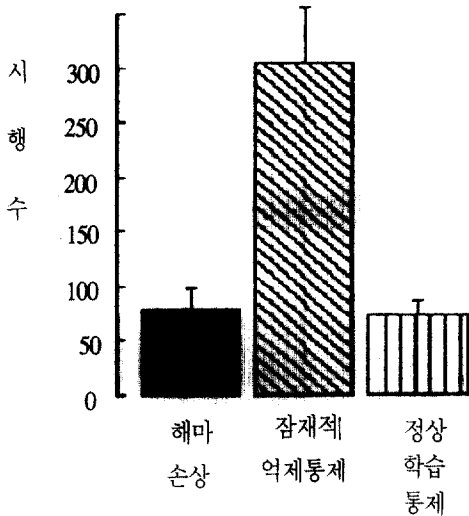
해마 손상군과 정상학습통제군은 잠재적 억제 통제군과 비교해, 학습의 지체를 나타내지 않았다. 세 집단이 준거에 이르기까지 소요된 시행수를 비교한 결과, 유의미한 통계적 차이를 관찰할 수 있었다 [$F(2,15) = 16.64, P < 0.0001$]. 사후 중다 비교로 Duncan의 방법을 적용한 결과, 해마손상군과 정상학습통제군은 차이가 없었고, 잠재적 억제군은 두 집단 모두와 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$).



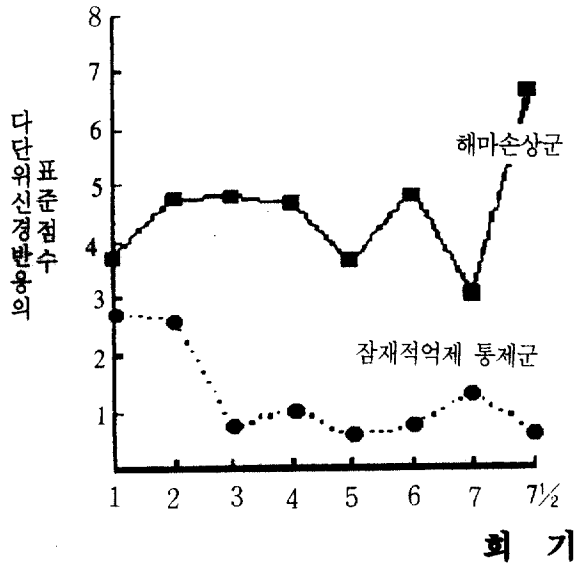
<그림 3-1> 잠재적 억제 통제군의 교핵 기록 부위
(작은 삼각형이 기록부위임)



<그림 3-2> 해마손상군의 교핵 기록 부위(위)와 해마 손상 정도(아래)
(윗그림에서 작은 삼각형이 기록부위를 가리키며, 아래그림에서 검게 칠한 부분은 손상되었거나 상실된 해마조직을 나타낸다.)



<그림 4> 세 집단의 준거에 이르기까지의 평균 시행수와 표준편차



<그림 6> 두 집단의 회기에 따른 다단위 신경반응 비교

즉, 사전노출 단계에 CS만 450회 미리 제시하는 것이 이후의 조건화를 지체시키는 잠재적 억제 현상을 일으켰으며, 또한 이러한 현상이 해마손상에 의해 사라졌음을 알 수 있다. 각 집단이 학습하는데 필요한 시행수의 평균과 표준편차를 그림 4에 도시하였다.

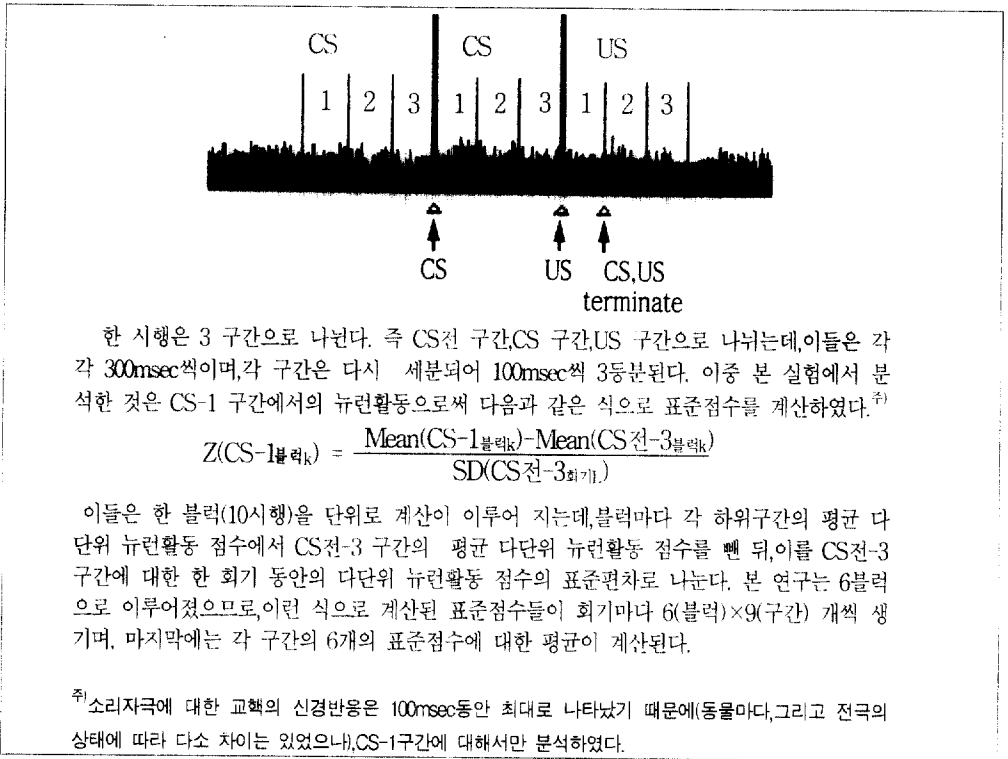
신경반응 결과

잠재적 억제 절차가 적용된 두 집단 -해마손상군과 잠재적 억제 통제군-에 대해, 사전노출 단계에서의 CS에 대한 신경반응을 분석하였다. 분석에 이용된 수치는 다단위 신경반응에 대한 표준점수로서, 그 계산 방식은 그림 5에 설명해 두었다. 집단을 피험자간 변인(between subject factor)으로 하고, 회기를 피험자내 변인(within subject factor)으로 하여 혼합식 변량분석(mixed two-factor ANOVA)을 한 결과, 집단에 따른 차이는 유의미하게 나왔으나 $[F(1,8)=17.39, p<0.005]$, 회기에 따른 차이나 $[F(7,56)=0.71, NS]$, 집단과 회기의 상호작용 효과는 $[F(7,56)=1.21, NS]$ 유의미한 결과를 얻지 못하였다. 이러한 결과는 두 집단이 신경반응에 있어서 전체적인 차이

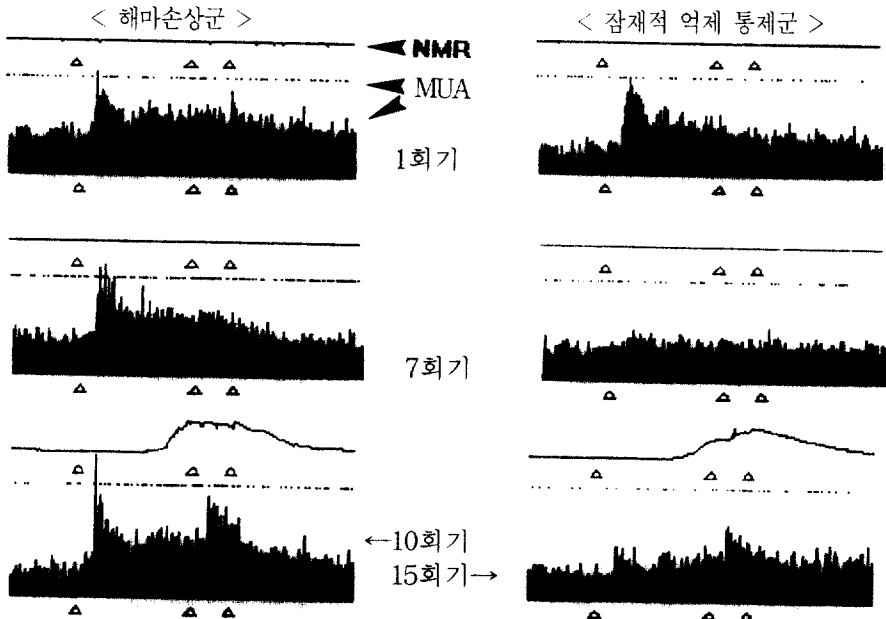
를 보이긴 했으나, 회기가 진행됨에 따라 두 집단의 반응 방식이 다르게 변화하지는 않는다는 것을 의미한다. 즉, 해마 손상이 교핵에서 관찰할 수 있는 CS에 대한 신경반응을 정상동물보다 더 많이 나타내도록 하였지만, 해마 손상동물과 정상동물간에 신경반응이 회기에 따라 변하는 방식은 다르다고 할 수 없다.

혼합 변량 분석의 결과를 얻은 후에, 다단위 신경반응에 있어서 집단간 차이가 생긴 것은 과연 어느 회기에서 말미암은 것인지 알아보고자, 각 회기에 대한 두 집단간 t-검증을 시도해 보았다. 그 결과 0.05의 유의 수준에서 1회기와 2회기를 제외한 모든 회기에서 집단간 차이가 관찰되었다. 즉 3회기부터 두 집단의 다단위 뉴런 활동에 차이가 나기 시작하여 마지막 회기까지 같은 수준의 차이를 유지했다고 볼 수 있겠다.

그림 6에 두 집단의 신경반응을 회기 진행에 따라 그래프로 표시하였다. 그림 7은 두 집단의 다단위 신경반응이 회기에 따라 변화한 것을 보여주기 위한 것이며 이는 각각 한 마리의 토끼에게서 얻은 결과이다.



<그림 5> 다단위 신경반응의 표준점수 계산방법



<그림 7> 사전노출단계에서의 해마손상동물과 잠재적 억제 통제동물의 다단위 신경반응 비교 (NMR : 순막반응/MUA : 다단위 신경반응, 점선부분은 당 시행의 신경반응, 그 밑은 누적히스토그램)

는 의

본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 해마를 손상하면, 잠재적 억제 현상이 사라지는데, 이는 교핵 기록에 나타난 CS에 대한 신경반응으로써 설명할 수 있다. 즉, 교핵 기록을 통해 관찰한 CS에 대한 신경 반응이, 반복되는 사전노출 단계 동안 감소되지 않으므로 인해, 이후 조건화 절차에서도 그 CS에 대해 계속 활발히 반응할 수 있으므로 학습지체를 나타내지 않게 된다는 것이다. 둘째, 해마 손상 집단이나 정상 집단이나 반복 제시되는 무의미 자극에 대한 반응의 변화양식은 다르지 않다는 점이다. 그러나 본 연구에서는 회기와 집단간의 상호작용에 있어서 통계적으로 유의미한 결과를 얻지는 못하였으나, 그림 7에서 볼 수 있듯이 해마손상집단은 첫 회기보다 마지막 회기의 반응이 더 크게 나온 반면, 비손상집단은 반응이 더 줄었다는 점을 생각해 볼 때, 회기에 따른 다단위 신경반응의 변화양식에 있어서도 집단간 차이가 있을 수 있음을 간과해서는 안 되겠다. 이러한 결과는 사전노출단계 동안에 CS에 대한 해석이 해마 기능에 의해 결정됨을 보여준다. 그러나, 이것이 앞에서 언급했던 주의 조절 기능과 관련된 것이라고 말하기에는 부족하다. 주의 기능과 직접 연관 짓기 위해선, 해마 θ과 기록과 같은 보다 구체적인 주의의 측정법을 포함해야 할 것이다.

잠재적 억제를 설명하기 위하여, 앞에서는 Mackintosh (1983) 가 제안했던 두 가지 입장을 소개하였다. 그러나, 본 연구의 결과만을 가지고는, 둘 중 어느 입장이 더 옳다 하는 주장을 할 수 없을 것이다. 교핵에서 기록된 바 다단위 신경반응이 줄었다는 사실로는, 그 동안 예측치가 변화했기 때문인지 아니면 습관화와 같은 비연합적 사건이 일어났기 때문인지는 말할 수 없다. 앞서 소개한 Moore와 Stickney (1980)의 수학적 공식을 생각해 보면, CS에 대한 반응감소는 자극의 현저성에 대한 지표인 α 가 감소함으로써, 학습지체가 일어나는 것이라고 설명될 것이다. 이는 유기체가 사전노출 단계에서도 연합학습에 이용하는 계산을 그대로 적용한다는 의미가 된

다. 한편, CS에 대한 반응 감소는 단순한 습관화의 결과일 수도 있을 것인데, 이는 사전노출단계를 비연합적 측면에서 이해하는 것이다. 특히, 잠재적 억제나 습관화가 이들을 일으키는 조작이 거의 같고, 또한 이들이 모두 맥락특정적이라는 공통점을 갖는다고 볼 때, 습관화로 설명하려는 입장도 무시해서는 안 되겠다.

해마에 대한 조작이 교핵에서 반영된다는 본 연구의 결과는, NMR에 있어서 해마-소뇌의 상호작용을 연구하는데 교핵의 신경적 반응이 유용한 측정치가 될 수 있음을 보여주는 것이다. 또한, 잠재적 억제 절차는 해마의 기능, 즉 자극, 특히 CS처리에 미치는 기능을 알아보는데 매우 유용한 도구가 될 수 있을 것이다.

교핵은 상당히 큰 구조물로서, 부위에 따라 각기 다른 자극을 담당하고 있다. 예컨대, 소리자극은 좀 더 외측에서, 빛자극은 좀 더 내측에서 담당하고 있는 듯하다. 그러므로, 우선은 교핵자체에 대한 철저한 전기생리학적연구가 이루어져서, 정확한 좌표를 정할 수 있어야 하겠다.

약 10년전, Schmajuk(1984)는 해마를 하나의 이론으로 설명하려는 것은 무리이므로, 어떤 단일의 기능을 주장하는 이론을 찾기 보다는 새로운 견지에서 해마를 이해해야 한다고 제안하였다. 즉, 해마는 학습과 기억에 있어서 전반적인 계산적 기능 (computational function)을 담당할 것이라고 제안하였다.

교핵에서 관찰된 사실들은 해마가 입력되는 자극들에 대해 계산적 작용을 하는 장치일 수 있음을 시사해 준다. 이는 해마를 하나의 통합된 이론으로 설명하기보다는 계산적-표상적 역할 (computational-representational activity)을 담당하는 것으로 보는 Schmajuk (1984)의 견해와 일치하는 것이다.

참 고 문 헌

김현택·김기석 (1986) 토끼 순막 반응의 고전적 조건

- 화에서의 초기 시행의 역할. *한국심리학회지*, 6(2), 109-120.
- 김현택·류재욱·김기석 (1991) 순막조건화에서의 소뇌 피질의 기능. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 3, 134-149.
- 김혜경·김기석 (1989) 토끼 해마 손상이 흔적 조건화의 습득과 소거에 미치는 영향. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 1, 57-65.
- 노혜란 (1986) 해마 손상이 계열 복합 조건화에 미치는 효과. 고려대학교 석사학위 논문.
- 윤영화·김기석 (1987) 해마 CA3 역의 선택적 손상이 저지 및 잠재적 억제에 미치는 영향. *한국심리학회지*, 6(1), 51-64.
- 이두현·류재욱·김재일·김기석 (1991) 아포모르핀 투여가 고전적 순막 조건화의 소거와 해마의 다단위 활동, 파에 미치는 효과. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 3, 53-64.
- Berger, T.W., Clark, G.A., & Thompson, R.F. (1980) Learning dependent neural response recorded from limbic system brain structures during classical conditioning. *Physiological Psychology*, 8(2), 155-167.
- Berger, T.W., Weikart, C.L., Bassett, J.L., & Orr, W.B. (1986) Lesion of the retrosplenial cortex produce deficits in reversal learning of rabbit nictitating membrane response : Implication for potential interactions between hippocampal and cerebellar brain system. *Behavioral Neuroscience*, 100, 802-809.
- Brodal, A. (1969) *Neurological Anatomy* (3th.). New York: Oxford Univ. Press.
- Clark, R. E., Brown, D. J., Thompson, R.F., & Lavond, D. G. (1990) Reacquisition of classical conditioning after removal of cerebellar cortex in Dutch belted rabbits. *Society for Neuroscience Abstract*, 16, 115.17.
- Clark, G. A., McCormick, D. A., Lavond, D. G., & Thompson, R.F. (1984) Effects of lesion of cerebellar nuclei on conditioned behavior and hippocampal neural responses. *Brain Research*, 291, 125-136.
- Douglas, R., & Pribram, K.H. (1966) Learning and limbic lesions. *Neuropsychology*, 4, 197-220.
- Douglas, R. (1972) Pavlovian conditioning and the brain. In *Inhibition and Learning*. Boakes, R. A. & Halliday, M. S. (Eds.). London: Academic press.
- Enser, L. D. (1976) A study of classical nictitating membrane conditioning in neocorticate, hemicorticate, and thalamic rabbits. Ph.D. thesis, University of Iowa.
- Fifkova, & Marsala (1967) Stereotaxic atlas of rabbits. In *Electrophysiological Methods in Biological Research*. Bures, Petram, Zachar (Eds.). New York: Academic Press.
- Gabriel, M & Moore, J. (1990) *Learning and Computational Neuroscience*. London: MIT Press.
- Green, J.D., & Arduini, A.A. (1954) Hippocampal electrical activity in arousal. *Journal of Neurophysiology*, 17, 533-557.
- Jarrard, L.E., Isaacson, R.L., & Wickelgren, W.O. (1964) Effects of hippocampal ablation and intertrial interval on acquisition and extinction of a runway response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 57, 442-445.
- Kimble, D.P. (1968) Hippocampus and internal inhibition. *Psychological Bulletin*, 70, 285-295.
- Lavond, D.G., & Steinmetz, J.E. (1989) Acquisition of classical conditioning after removal of cerebellar cortex. *Behavioral Brain Research*, 33, 113-164.
- Lieselotte (1968) *Atlas des Mittel- und Zwischenhirns des Kaninchens*. Springer-Verlag Berlin.
- Mackintosh, N. J. (1975) A theory of attention : Variation in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, 82,

- Mackintosh, N. J. (1983) Conditioning and Associative Learning. London: Oxford Univ. Press.
- Moore, J.W. & Stickney, K.J. (1980) Formation of attentional-associative networks in real time: Role of the hippocampus and implications for conditioning. *Physiological Psychology*, 8, 207-217.
- Orr, W. B., & Berger, T. W. (1985) Hippampectomy disrupts the topography of conditioned nictitating membrane response during reversal learning. *Behavioral Neuroscience*, 99(1), 35-45.
- Schmajuk, N. A. (1984) Psychological theories of hippocampal function. *Physiological Psychology*, 12, 166-183.
- Schmajuk, N. A. & DiCarlo, J. (1991) A neural network approach to hippocampal function in classical conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 105, 82-110.
- Schmaltz, L. W., & Theios, J. (1972) Acquisition and extinction of a classically conditioned response in hippocampectomized rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 79(2), 328-333.
- Sears, L. & Steinmetz, J.E. (1991) Acquisition of classically conditioned-related activity in the hippocampus is affected by lesions of the cerebellar interpositus nucleus. *Behavioral Neuroscience*, 104, 681-692.
- Solomon, P.R. (1977) Role of the hippocampus in blocking and conditioned inhibition of the rabbit's nictitating membrane response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 91, 407-417.
- Solomon, P.R. & Moore, J. W. (1975) Latent inhibition and stimulus generalization of the classically conditioned nictitating membrane response in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) following dorsal hippocampal ablation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 1192-1203.
- Swain, R. A., Shinkman, P. G., & Thompson, R. F. (1989) Classical conditioning in rabbits with intracerebellar electric stimulation as the US. *Society for Neuroscience Abstract*, 258, 4.
- Thompson, R. F. (1987) Identification of an essential memory circuit in the mammalian brain. *Neuroplasticity, Learning and Memory*, 151-172. Alan R. Liss, Inc.
- Weikart, C. L., & Berger, T. W. (1986) Hippocampal lesions disrupt classical conditioning of cross-modality reversal learning of the rabbit nictitating membrane response. *Behavioral Brain Research*, 22, 85-89.

Effects of Hippocampal Lesion on Pontine Recording IN Latent Inhibition

So-Young Kwaack, KI-SUK Kim and Hyun-Taek Kim

Korea University

This study was conducted to examine the role of hippocampus in nictitating membrane response in rabbits. Especially, the latent inhibition procedure was used to differentiate between the stage of stimulus (conditioned stimulus/CS) processing and that of association. As the pontine nuclei was the recording sites, it was possible to observe the effects of hippocampus on conditioned stimulus before the information of the CS enters cerebellum. The result was that the multi-unit neural activity in pontine nucleus was influenced by hippocampal damage. That is, compared to the normal animals, the hippocampal lesion animals consistently kept up more neural responses to the repeated CS. However, they showed no difference in the manner in which the multi-unit activity progresses during the course of time. These results indicate indirectly that hippocampus is related to processing and interpreting incoming stimuli. It is considered that hippocampal lesion animals show no retardation of learning in latent inhibition because they respond redundantly to irrelevant stimuli. This study is insufficient to conclude that the computational procedure in hippocampus is concerned with attention. Yet, it is reasonable to attribute the cause which the hippocampal lesion animals differ from normal animals in latent inhibition to CS-related function of hippocampus. Therefore the role of hippocampus in classical conditioning is related to CS processing rather than association itself.