

고양이 상구의 신경생리적 연구: 시각 반응의 개시 시기와 최고 시기의 추정

강인철, 이춘길

서울대학교 심리학과

고양이 상구(superior colliculus)의 신경 세포의 활동 가운데 시각 반응을 반영하는 성분을 제거하기 위해서 시각 반응의 개시 시기와 최고 활동 시점에 대한 추정이 요구되었다. 본 보고서는 이를 추정하는 방법에 따라 상이한 결과를 얻게 되는 임의성에 착안하여 각 방법의 효율성과 정확성을 비교한 결과에 관한 것이다. 비교의 기준으로서 시각 자극에 대한 상구 신경 세포들의 활동을 모사하는 전집을 설정하였으며, Monte Carlo 시행으로 얻어진 표본 활동에 대해 히스토그램(histogram), 역 전위간격표(inverse interspike interval histogram), 고정, 가변 커널 밀도추정법(fixed, adaptive kernel density estimation)을 통해서 시각 반응의 개시 시기와 최고 활동 시기의 추정치를 비교하였다. 최종적으로, 고양이 상구에서 178 시행의 시각 반응을 채집하여 위의 방법들을 적용하여 신경 활동의 개시 시기와 최고 활동의 발생 시기에 대한 추정을 비교하였다.

1. 서론

세포 외부 전극으로 측정된 활동 전위의 발생 시기를 행동적 상황과 관련 짓기 위해서 신경 활동을 정량적으로 표현할 때 사용하고 있는 대표적인 변수로서 1) 세포 활동 개시 시기, 혹은 반응 잠재기, 2) 세포 활동의 수준, 3) 최고 활동의 발생 시기, 4) 활동의 지속 패턴, 5) 활동의 종료 시기, 6) 활동 전위간의 시간적 상관 등이 있다. 활동 전위의 발생이 세포막 전위의 역치 비교에 기초하는 바, 측정의 정밀성과 상관 없이 위에 열거한 변수를 토대로 내재하는 확률 밀도를 추정하는 데는 오차가 포함된다. 뿐만 아니라 다른 생물학적 신호와

마찬가지로 오염 신호(자발적 활동 등)가 포함되는 바, 추정의 정확성과 효율성을 달리하는 여러 기법이 등장하였다.

본 연구는 다음과 같은 배경에서 시작되었다. 상구 심층의 세포의 활동은 감각과 운동에 관련된 성분으로 구성되어 있으며(Mays & Sparks, 1980), 안구 운동을 제어하는 방식에 관한 최근의 일련의 논쟁(Munoz & Guitton, 1991; Sparks, 1993; Guitton et al., 1993)의 핵심은 운동에 관련된 성분이 안구의 운동과 관련하여 어떠한 방식으로 발생하는가를 결정하는 것이다. 따라서, 고양이 상구

(superior colliculus)의 신경 활동이 안구 운동을 제어하는 방식을 연구하는 과정에서 상구의 세포 활동에서 감각에 관련된 성분과 운동에 관련된 성분을 분리할 필요가 있었다. 이 분리는 원숭이의 경우에는 행동적인 과제를 통해서 가능하였으나 (Mays & Sparks, 1980), 그 동안의 경험을 통해서 이러한 행동적 과제에 고양이도 익숙해지기는 거의 불가능한 것으로 판단되었다. 상구 세포의 활동에서 안구 운동에 관련된 성분을 분리하는 한 방법으로서 다소 쉬운 행동적 과제를 통해서 측정된 세포 활동으로부터 감각에 관련된, 흔히 시각 자극에 대한 반응의 확률을 추정함으로써 이를 전체 반응에서 제거하여 운동 성분을 가려내는 것이 가능하다. 감각 반응의 성분을 추정하기 위해서 감각 반응의 개시 시기와 최고 활동 시점에 대한 추정이 요구되었는데 본 보고서는 이를 추정하는 방법에 따라 상이한 결과를 얻게 되는 임의성에 착안하여 각 방법의 효율성과 정확성을 비교한 것이다.

비교의 기준으로서 시각 자극에 대한 상구 신경 세포들의 활동을 모사하는 전집을 설정하였으며, Monte Carlo 시행으로 얻어진 표본 활동에 대해 히스토그램(histogram), 역 전위 간격표(inverse interspike-interval histogram, 이하 역 ISI 히스토그램), 고정, 가변 커널 밀도추정법(fixed, adaptive kernel density estimation)을 통해서 시각 반응의 개시 시기와 최고 시기의 추정치를 비교하였다. 최종적으로 고양이 상구의 시각 반응을 채집하여 신경 활동의 개시 시기와 최고 활동의 발생 시기에 대한 추정을 비교하였다.

1.1 신경 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정법

1.1.1 히스토그램

확률 밀도의 추정이란 관찰된 자료로부터 확률 밀도 함수에 대한 추정치를 구성하는 과정으로서 히스토그램은 가장 기본적인 확률 밀도 추정 방법 중의 하나이다. 히스토그램의 정의는 (1)과 같다.

$$f(x) = \frac{1}{nh} (x \text{와 동일한 구간에 속하는 } X_i \text{의 갯수}) \quad (1)$$

f 은 $(m-1)$ 번째 구간 $[x_0+mh, x_0+(m+1)h]$ 에 속하는 x 시점에서의 신경 활동의 발생 확률에 대한 추정치로서, x_0 는 원점, n 은 전체 관찰치의 갯수, h 는 bin width, X_i 관찰치로서 활동 전위가 일어난 시점이다. 위의 정의에 따르면 히스토그램은 각 구간의 중앙값으로부터 $1/nh$ 높이의 “상자”를 구간 내에 포함되는 관찰치의 갯수만큼 쌓아 올린 것으로 볼 수 있다.

자극이 제시된 이후의 활동 전위 히스토그램이 신경 세포의 발화 확률(firing probability)이나 활동 빈도를 측정하기 위한 전통적인 방법으로 사용되어 왔다. 그러나, 활동 전위의 발생 확률을 히스토그램으로 표현하였을 때, 몇 가지 단점이 있는 것으로 알려져 왔다. 구간 내에서 활동 전위가 발생한 정확한 위치에 대한 정보는 상실되며, 히스토그램은 연속함수가 아니므로 추정치에 대한 미분값을 구할 수 없는 등의 수학적 단점을 지닐 뿐 아니라 구체적인 분포의 모양이 히스토그램의 시작점(x_0)과 구간의 크기(수식 1에서 h)에 의존한다. 그러므로, 시작점과 구간 크기의 두 매개변수에 따라 전반적인 분포의 모양에 대한 그릇된 인상을 줄 가능성이 있다. 특히, 자료를 신경 세포 활동의 시간적 해상도(대개의 경우, 1ms)보다 넓은 구간 크기로 배정함으로써 구간 근처의 활동 전위의 발생 확률에 대한 추정에서 오류를 범할 수 있다. 이는 곧 바로 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점이 히스토그램의 구간 크기와 시작점에 따라 달리 추정될 수 있음을 의미한다. 따라서, 히스토그램은 표본의 크기가 작은 경우, 즉 단일 자극 제시나 행동 시행에서 신경 세포의 반응을 추정하는 데는 부적절하다고 할 수 있다(Sanderson & Kobler 1976, Richmond et al., 1990).

1.1.2 역 ISI 히스토그램

활동 전위 히스토그램과 더불어 역 ISI(inter-spike interval) 히스토그램이 보편적으로 사용되

어 왔다. 역 ISI 히스토그램은 활동 전위의 발생 시점으로부터 그 다음 활동 전위 발생 시점까지의 시간의 역수를 표시한 것이다. 예를 들어 인접한 두 활동 전위의 발생 간격이 5msec이면 이 기간 동안의 활동 수준을 200Hz로 간주하는 것이다. 따라서, 히스토그램이나 커널 추정법과 같은 확률 밀도 함수에 대한 추정이라고는 할 수 없다. 히스토그램이나 커널 추정법에 의해서 얻어진 값들이 그 시점에서 신경 세포의 활동이 일어날 수 있는 확률 밀도를 나타냄에 비하여 역 ISI 히스토그램에서의 종축은 각 시점에서의 순간 발화율(instantaneous frequency)에 대응한다.

역 ISI 히스토그램은 히스토그램이나 커널 추정법과는 달리 원 자료에 대한 비선형적 변환이다(이를 시각적으로 확인하기 위해서 정상 분포의 자료의 역수를 취한 [그림 1]의 분포를 보라). 그러므로, 자발적 수준의 활동으로부터 신경 세포의 활동이 빈번해지는 시점 사이의 급격한 대비를 나타낼 수 있는 반면에, 세포 활동이 밀집한 구간에서는 활동 전위 간격의 작은 차이에 대해서 히스토그램의 높이가 민감하게 변화하는 단점이 있다. 이는 우연히 인접하게 된 활동 전위의 발생 시점에 대해서 발화율에 대한 과추정을 야기할 수 있음을 의미한다. 또한 여러 시행들 간의 직접적인 합산이나 평균이 무의미하다.

1.1.3 커널 추정법

커널 추정법(kernel estimation)은 개념적으로는 히스토그램과 동일하다. 히스토그램에서 관찰치로부터 확률밀도를 추정하는 단위가 비연속적인 “상자”라고 한다면, 커널 추정법에서는 그 단위가 연속적인 커널 함수가 된다. 개개의 활동 전위를 아래 (2)를 만족 시키는 커널 함수 K 로 치환한 것으로 우선 생각할 수 있다.

$$\int_{-\infty}^{\infty} K(x)dx = 1 \quad (2)$$

실제 비연속적 자료에 대해 커널 함수 K 를 사용

한 밀도 추정, \hat{f} 은 (3)과 같이 정의된다(Silverman, 1986).

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{nh} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x-X_i}{h}\right) \quad (3)$$

식 (3)에서 n 은 전체 활동 전위의 개수, X_i 는 x 축 상에서의 이동, h 는 히스토그램의 구간 크기와 대응하는 확률 밀도 함수의 평활화 매개변수(smoothing parameter)로서 추정된 분포의 완만성 정도에 영향을 준다. 가우스 곡선을 커널함수로 사용할 경우 평활화 매개변수 h 는 가우스 곡선의 변산, 즉 시그마(σ) 값에 대응하며, 결과하는 추정치는 활동 전위가 일어난 각 시점을 중심으로 가우스 곡선을 “덧씌운” 뒤, 모든 시점에 대하여 합산을 한 후 표본의 크기와 평활화 매개변수 h 를 고려하여 정상화(normalization)시킨 점수라고 할 수 있다.

커널 추정 \hat{f} 은 그 자체로서 확률 밀도 함수이며, 따라서 \hat{f} 을 무한 적분할 경우 그 값이 1이 된다. 또한 커널 추정 \hat{f} 은 연속 함수로서 커널 함수 K 가 지닌 연속성과 미분가능성의 속성을 지닌다(Silverman, 1986).

가우스 곡선을 사용한 신경 세포 활동의 커널 추정은 이산 함수인 활동 전위 발생 계열 함수(spike train function)를 가우스 곡선으로 컨벌루션(convolution)한 것으로 재정의할 수 있다. 컨벌루션 개념으로 신경 세포 활동에 대한 커널추정을 나타내면 (4)와 같다(Richmond & Optican, 1987; Richmond et al. 1990).

$$s(k) = \sum_{i=0}^{n-1} f(k)g(k-i, \sigma) \quad (4)$$

$s(k)$ 는 가우스 함수를 커널 함수로 하여 추정한 확률 밀도 함수, $f(k)$ 는 활동 전위 발생 계열 함수로서 k 번째 구간에 활동 전위가 발생하면 1, 그렇지 않으면 0으로 이루어진 함수, $g(k, \sigma)$ 는 표준편차를 σ 로 하는 가우스 함수이다.

식 (4)의 커널 추정은 변산이 고정된 가우스 곡선을 커널 함수로 사용한다. 이를 뒤에 설명할 가

변 커널 추정과 구분하여 고정 커널 추정(fixed kernel estimation)이라고 한다. 커널 추정은 히스토그램과 달리 구간 크기에 따른 오차를 산출하지 않으며, 선형 함수로서의 속성을 지니고 있는 장점이 있다. 반면에, 고정 커널 추정의 경우 구체적인 분포의 모양은 평활화 매개변수 σ 의 값에 따라 결정되는데, σ 의 결정은 전적으로 연구자의 주관에 의존하게 된다. σ 가 0에 접근하면 $s(k)$ 는 $f(k)$ 에 접근하여 커널 추정의 의도가 없어진다. 또한 분포가 편포된 경우에 분포의 꼬리 부분에 원하지 않는 노이즈가 나타날 수 있는데, σ 를 크게 하여 이를 제거할 경우에는 분포의 구체적인 성질을 상실하게 된다는 단점이 있다. 따라서 σ 는 무한히 커질 수 없다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 가변 커널 추정이 등장하였다(Richmond et al., 1990, Waitzman et al., 1991). 가변 커널 추정(adaptive kernel estimation)은 커널 함수의 변산을 고정시키지 않고, 인접 활동 전위의 발생 빈도에 따라 커널 함수의 변산에 변화를 주는 추정 방법이다. 즉, 인접한 활동 전위의 밀도가 높은 경우에는 가우스 곡선의 변산을 작게 하고, 반대로 밀도가 낮은 경우에는 변산을 크게 해 주는 방법이다. 이 방법은 고정 커널 추정법을 사용하였을 때에 발생할 수 있는 노이즈를 제거하며, 또한 밀집된 활동 전위에 대하여 컨벌루션하는 가우스 곡선의 변산을 좁혀 줌으로써 자극 제시나 행동과 상관된 신경 세포의 시간적 활동 패턴의 특징을 유지하면서 밀집된 활동에 가중치를 부과하는 결과를 낳게 된다. 이는 세포의 자발적인 활동과 행동적 상황과 관련된 활동간의 대비를 크게 함으로써 후자의 시작 시점을 좀 더 쉽게 결정할 수 있다는 장점이 기대된다. 가변 커널 추정은 (5)에 의하여 정의된다.

$$\hat{f}(X) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left(\frac{1}{hd_{j,k}} \right) K\left(\frac{x-X_j}{hd_{j,k}} \right) \quad (5)$$

식 (5)에서 평활화 매개변수 h 에 $d_{j,k}$ 가 곱해짐을 볼 수 있는데, 인수 $d_{j,k}$ 는 X_j 로부터 k 번째로 가까운 관찰치와의 거리로서 정의된다. 그러므로, 인접

관찰치들의 밀도가 높은 경우에는 작은 변산의 가우스 곡선에 의하여 컨벌루션되며, 밀도가 낮은 경우에는 변산이 큰 가우스 곡선에 의하여 컨벌루션된다.

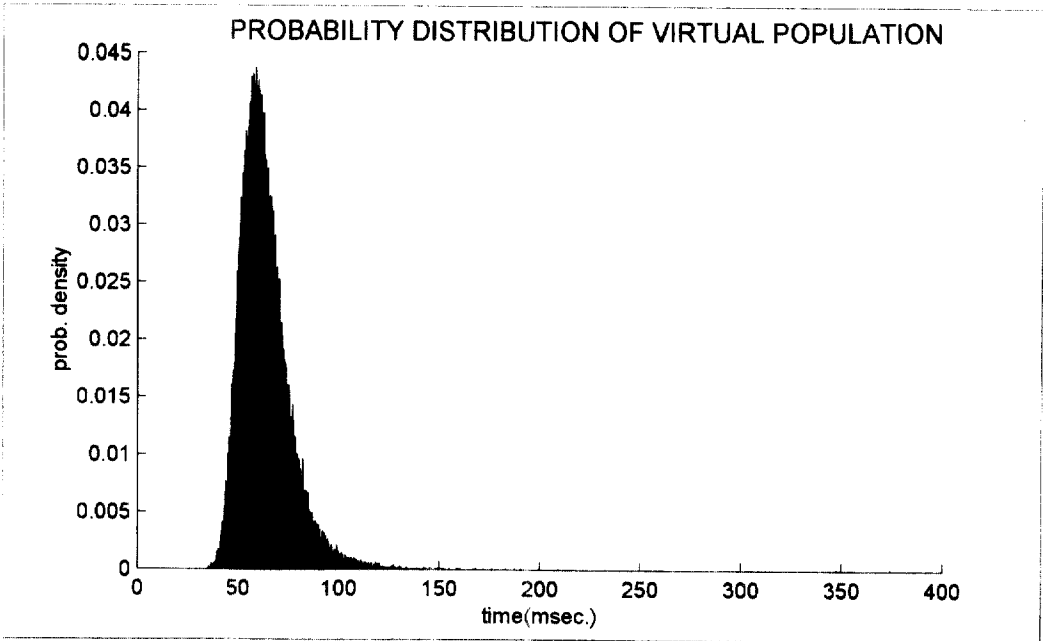
2. 방법

2.1 모의 실험

모의 실험의 목적은 자발적 반응을 보이는 모의 상구 세포가 시각 자극에 대한 반응을 보일 때 이 시각 반응의 개시 시기와 최대 활동 시점을 단일 시행의 자료를 통해서 추정하는 것이었다. 모의 실험은 PC/586 환경에서 MATLAB(The MathWorks Inc., ver. 4.2c.1)을 도구로 이루어졌다.

2.1.1 전집

모의 세포 활동에 대한 추정을 평가하기 위한 자료로서 많은 시행을 통해서 얻어진 개시 시기와 최고 시점의 추정 결과를 채택하였으며, 또한 추정의 변수를 달리하는 영향을 동시에 평가하였다. 짧은 기간 동안 제시된 시각 자극에 대해 상구의 신경세포가 보이는 반응 패턴을 모방하는 확률 분포를 구성하는 한 방법으로서 다음의 절차를 채택하였다. 먼저, 평균이 0이고 표준편차가 1인 100,000 개의 정상 점수를 무선적으로 얻은 뒤, 이들 점수의 역수를 취하여 임의의 평균과 표준편차를 갖도록 선형 변환하여 시각 반응의 확률 분포로서 간주하였다. 이러한 절차를 통하여 변환된 후의 전집 분포의 평균과 표준편차는 각각 63, 12였다. 전집 분포의 평균 63ms은 모의 실험을 수행하기 전에 상구 자료에 대하여 가변 커널 추정법을 사용하여 얻어진 최대 활동 시점에 대한 추정치의 평균에 기초한 것이며, 위의 추정에서 얻어진 시각 반응의 개시 시기에 대한 추정치의 평균을 고려하여 변산을 정하였다. [그림 1]은 이 절차를 통해서 얻어진 확률 분포를 보이며 감마 밀도(gamma density)와 흡사하다. 이 분포를 이하 전집 분포라 부르겠다(이 절차에 관한 논리는 Papouilis(1984)에서 찾을 수도 있다). 횡축 상의 0은 시각 자극이



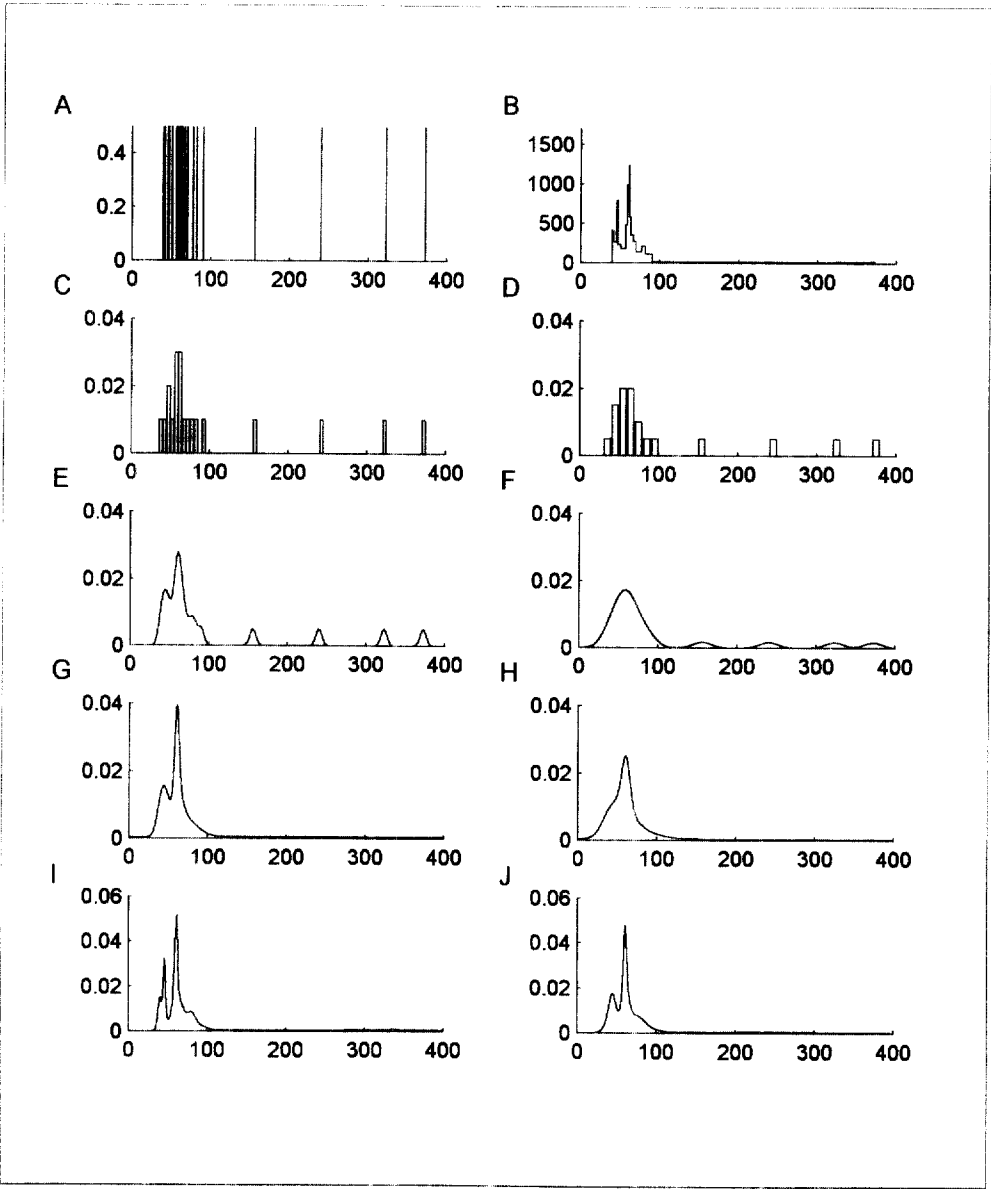
[그림 1]. 모의 실험. A: 100,000 개의 활동 전위를 임의로 발생시키고 이를 선형 변환한 후, 구간 크기를 0.1ms으로 하는 히스토그램으로 나타낸 것이다. 히스토그램은 결국, 여러 시행을 통해서 평균된 활동 전위의 발생 확률을 나타낸다.

제시된 시점을 나타내며 종축은 자극 제시 이후 활동 전위가 발생하는 확률 밀도를 시간에 따라 표시한 것이다. 개념적으로, 이 절차는 단일 시행으로 채집된 상구의 시각 반응을 여러 시행에 걸쳐 평균한 분포를 얻는 것과 동일하다. 세포 활동의 시작 시점은 분포의 하위 10% 영역을 구분하는 점수가 속한 구간의 중앙값으로 하였으며, 최고 시점은 분포의 최빈치로 정의하였다. 전집 분포상에서 세포 활동의 시작 시점은 50.05ms, 최고 시점은 58.55ms 이었다.

2.1.2 표본

총 8개의 표본에 대한 모의 실험이 이루어졌다. 각 표본은 전집으로부터 무선 추출된 요소와 전집의 범위 내에서 산출된 무선 숫자로 구성되었으며, 전자는 외부 자극에 대한 신경 세포의 활동 전위가 발생한 시점에 대응하며, 후자는 시각 자극과 관련이 없는, 따라서 잡음에 해당하는 신경 세포의 자

발적 활동이 발생한 시점에 해당한다. 한 표본은 (시행수×활동 전위의 갯수)로서 표시할 수 있으며, 8개의 표본 중 한 개만이 시행수가 200이었으며, 나머지는 시행수를 100으로 하였다. 한 시행을 구성하는 활동 전위의 갯수는 5개의 표본에서는 20으로, 나머지 3개의 표본에서는 13개로 하였다. 각 시행을 구성하는 신호대 잡음비(signal to noise ratio)는 3/1로 하였다. 즉, 한 시행의 활동 전위의 갯수가 20인 표본에서는 시각 자극의 제시와 관련된 15개의 활동 전위(action potential)의 발생 시점이 전집으로부터 무선 추출되었으며, 5개의 자발적인 활동 전위의 발생 시점은 전집의 범위 내에서 무선적인 수로 할당되었고, 한 시행의 갯수가 13인 표본에서는 10개의 활동 전위 시점이 전집으로부터의 무선추출로, 3개의 잡음이 전집 범위내에서의 무선적인 수로 할당되었다. 한 표본에서 각 시행은 시각 자극이 제시된 시점으로부터 400ms 동안에 발생한 활동 전위의 발생 시점에 대응한다. 신경



[그림 2]. 활동 전위 발생 확률 밀도의 추정. A: 20 개의 활동 전위로 구성된 표본 시행. 20개의 활동 전위 가운데 15 개는 [그림 1]의 전압의 부선 표집이며 5 개는 시간 자극과 관련되지 않은 임의의 시점에서 발생하는 자발적 활동이다. 횡축의 0은 시간 자극의 제시 시점을 나타내며 전반적인 반응 패턴은 상구 세포의 시간 반응을 묘사한다. B: 역 ISI 히스토그램. A의 활동 전위의 계열에서 인접한 전위간의 시간 간격의 역수를 활동율로서 즉, 세로 활동의 순간 발생 빈도를 표시한 것이다. C와 D: 구간과 크기가 각각 5ms, 10ms인 활동 전위 히스토그램이다. E와 F: 고정 커널 추정에 의하여 추정된 활동 전위의 확률밀도를 나타낸 그림으로서 E는 커널 함수인 가우스 곡선의 표준 편차를 4ms으로, F는 12ms으로 한 경우이다. G와 H: A형 방식으로 정의된 가변 커널 추정에 의하여 추정된 세포 활동의 확률 밀도를 나타낸 그림이다. G는 커널 함수가 직선 되는 각 활동 전위의 시점에서 가우스 곡선의 변위에 곱하여 가산 인수가 1이었을 때의 결과이고, H는 인수가 2였을 때의 결과이다. I와 J: B형 방식으로 정의된 가변 커널 추정에 의한 결과를 나타낸 것이다. I는 직선되는 가우스 곡선의 폭을 첫번째로 가까운 인접 활동 전위 시점까지의 거리로 정의한 결과이고, J는 두번째로 가까운 인접한 활동 전위의 발생 시점까지의 거리를 가우스 함수의 표준편차로 정의한 결과이다.

생리적 실험을 통해서 시각 자극이 제시된 시점을 전후로 약 10-20개의 활동 전위가 일정한 시점에서 시작하여 일정한 패턴으로 추정되었으므로 한 시행에서 발생하는 활동 전위의 수는 이 수준을 모사하도록 한 것이다. [그림 2A]는 20개의 활동 전위로 구성된 한 표본 시행을 보인다.

2.1.3 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정

세포 활동 전위 히스토그램, 활동 전위간 간격의 역수의 히스토그램, 가우스 곡선을 사용한 고정 커널 추정(fixed kernel estimate) 및 가변 커널 추정(adaptive kernel estimate)을 사용한 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정치들을 비교하였다.

시각 자극과 관련한 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정은 활동 역 ISI 히스토그램을 제외하고는 전집의 정의를 따랐다. 즉, 활동 전위 히스토그램의 경우 한 시행을 구성하는 활동 전위 수의 하위 10%에 해당하는 활동 전위가 포함된 구간의 중앙값을 세포 활동의 시작 시점으로 정의하였으며, 최고 시점은 최빈치가 포함된 구간의 중앙값으로 하였다. 그러므로, 한 시행의 활동 전위 갯수가 20인 표본에서 세포 활동의 시작 시점은 3번째 활동 전위가 발생한 시점을 포함하는 구간의 중앙값이 되고, 한 시행의 활동 전위의 갯수가 13인 표본에서 세포 활동의 시작 시점은 2번째 활동 전위가 발생한 시점을 포함하는 구간의 중앙값이 된다. 가우스 곡선을 커널 함수로 사용한 커널 추정에서는 하위 10%의 영역을 구분하는 시점을 세포 활동의 시작 시점으로 정의하였으며, 최고 시점은 확률 밀도의 극대값이 발생한 시점으로 하였다.

역 ISI 히스토그램은 활동 전위 히스토그램이나 커널 추정과는 달리 결과하는 수치들이 각 시점에서의 세포 활동의 확률 밀도를 나타내지 않는다. 따라서, 위의 두 가지 방법과 동일한 기준을 세포 활동의 시작 시점이나 최고 시점을 추정하는데 적용할 수 없다. 역 ISI 히스토그램에서 y축은 곧 세포 활동의 순간 빈도에 해당하며, 이 방법을 사용한 세포 활동의 시작 시점의 추정에서는 전통적으로

세포 활동의 일정한 순간 빈도를 역(threshold)으로 하여 시작 시점을 정의하는 것이 일반적이다. 본 모의 실험에서는 세포 활동의 순간 빈도가 200Hz 이상이 되는 시점을 시작 시점으로, 최대가 되는 시점을 최고 시점으로 정의하였다. 두 개 이상의 시점에서 최대 순간 빈도가 동일한 경우에는 앞선 시점을 취하였다.

활동 전위 히스토그램, 고정 커널 추정법 및 가변 커널 추정법을 사용한 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정에서는 구체적인 분포의 모양을 결정하는 매개변수의 변화에 따른 추정치들의 변화를 확인하고자 시도하였다. 이를 위하여 활동 전위 히스토그램의 구간 크기를 5, 10, 15, 20, 30, 40ms으로 변화시켰을때의 추정치들과, 커널 함수, 즉 가우스 곡선의 표준 편차를 4, 8, 10, 12, 15, 20ms으로 하였을때의 고정 커널 추정에 의한 결과들을 각각 구하였다. 가변 커널 추정에서 활동 전위의 각 시점에 적용되는 가우스 곡선의 표준 편차를 두 가지 방식으로 정의하였다. 첫번째 방식(이하 A형 가변 커널 추정)에서는 커널 함수가 적산되는 활동 전위 보다 바로 앞서 발생한 활동 전위의 시점으로부터 그 뒤에 일어난 활동 전위의 발생 시점까지의 거리를 커널 함수의 폭으로 정의하였다. 두번째 방식(이하 B형 가변 커널 추정)에서는 식 (5)의 정의에 따라 가우스 함수가 적산되는 활동 전위의 시점으로부터 일정한 순위로 가깝게 위치한 활동 전위의 발생 시점까지의 거리를 커널 함수의 폭으로 정의하였다. A형 방식으로 커널 함수의 폭을 정의한 가변 커널 추정에서는 각각의 활동 전위 시점에 적산되는 가우스 곡선의 변산에 다른 인수를 곱함으로써 결과하는 추정치의 변화를 확인하고자 하였으며, B형 방식의 가변 커널 추정에서는 커널함수의 변산을 결정하는 인접 활동 전위의 순위를 달리함으로써 결과하는 추정치들의 변화를 확인하고자 하였다. 두 활동 전위가 우연히 매우 가까이 인접하여서 활동 전위의 발생 확률을 과대 추정(overestimation)할 가능성은 커널 함수의 변산을 B형 방식으로 정의하였을 때 제거할 수 있다.

2.2 고양이 상구체의 시각 반응 분석

신경생리적 실험을 통해서 채집된 고양이 상구 세포의 활동 전위에 대해서 위의 절차에 따라 활동 전위의 발생 확률 분포를 추정하였다. 각성 고양이에서 신경 활동의 채집, 안구 운동의 측정, 자료의 저장에 관한 절차는 박정현과 이춘길(1994)에 기술하였다. 개략적인 방법은 다음과 같다.

2.2.1 동물 수술

성장한 한 마리의 고양이(PO)를 피험동물로 사용하였다. 안구의 위치는 공막 탐지 코일(scleral search coil) 기법으로 측정하였는데 이를 위하여 티오펀탈 마취 하에서 (sodium thiopental, 2.5mg/kg/h) 동물의 안구에 탐지 코일을 부착하고(Judge et al., 1980), 고정판을 머리에 부착하는 수술을 하였다. 수술에서 동물이 회복하고 난 후 장기간에 걸쳐 세포 활동을 측정하기 위해 케타민 마취 하에서 (Ketamine hydrochloride) 상구 위의 두개골에 직경 1.5cm의 구멍을 뚫고 이에 맞추어 스텐레스강의 실린더를 나사와 치과용 시멘트를 사용하여 부착하였다.

2.2.2 안구운동의 측정

시각 자극의 망막상의 위치를 통제하기 위해서 공막 탐지 코일법으로 안구의 위치를 파악하였다. 자장 탐지 코일(scleral search coil)을 안구에 부착한 동물을 고주파 자장내에 위치시키면 동물의 안구가 회전함에 따라 탐지 코일에 유도되는 고주파 신호의 크기가 변하고 이 변화의 크기는 자장과 탐지 코일의 축이 이루는 각도의 cosine 값에 비례한다(Robinson, 1963). 두 쌍의 Helmholtz 코일을 사용하여 수평과 수직의 자장을 형성하고 탐지 코일에 유도되는 전류를 일정한 방식으로 위상탐지(phase detection) 함으로써 탐지 코일의 수평, 수직 위치를 분리할 수 있었다(Remmel, 1984).

2.2.3 단세포 활동측정

상구의 단일 신경 세포 활동의 측정은 유리로

절연된 텅스텐 전극을 사용하여 수행되었다. 뉴런의 세포 외 전위(extracellular potential)를 증폭하여 오실로스코프와 스피커에 제시하고, 증폭된 세포 전위 신호를 '윈도우 변별기(이춘길과 박정현, 1991)'를 거쳐 세포의 활동전위가 일어난 시간과 활동전위 수를 컴퓨터에 입력하였다. 전극은 미세 이동기(정수영과 이춘길, 1992)에 의해 대략 1 micron의 정밀도로 전진되었다.

2.2.4 실험 절차

수술로부터 회복한 후 식수가 발달된 고양이가, 256개의 적색 LED가 16X16으로 평면 배열된 자극판을 향하도록 자장의 중앙에 머리가 고정되었다. 상구 위의 뇌가 노출되고 Horsley-Clarke A0 수준에서 텅스텐 전극이 수직으로 삽입되어 뇌의 표면에서 대략 15mm 아래에 위치한 상구를 향하였다. 시각 자극에 대한 반응과 도약 안구 운동에 관련된 생리적 반응을 통해서 상구를 확인할 수 있었다. 도약 운동을 유발하는 전기 자극의 역할과 세포 활동의 생리적 반응의 특징으로 상구의 중간층을 확인한 후에 단일 세포를 분리하여 측정을 개시하였다.

실험은 시행의 단위로 진행되었다. 한 시행의 개시를 부서 소리가 알리고 나면 자극판의 중앙에 위치한 LED가 켜지면서 시행이 시작되도록 프로그램되었다. 고양이가 중앙의 LED에 시선을 이동하였음을 컴퓨터 프로그램이 확인한 후에 256개의 외곽의 위치에 있는 LED 가운데 임의의 한 위치에 LED가 켜지고 이에 대한 상구 세포의 반응과 이 자극에 따라 시선을 이동함으로써 발생하는 운동성분의 활동을 측정하여 저장하였다.

2.2.5 자료의 수집과 분석

실험을 통하여 상구 세포의 활동과 안구의 위치, 실험 상황 등의 자료들이 수집되어 저장되었다. 안구의 위치는 매 4msec 마다 A/D변환되었으며 세포의 활동 전위가 발생한 시간은 0.5msec의 정확도로 수집되어 저장되었다. 자료의 수집, 실험의

통제, 수집된 자료의 인출과 분석을 위해 C 언어로 쓰여진 프로그램이 작성되어 사용되었다.

3. 결과

2.2.6 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정

상구 세포의 시작 반응을 분석하는 다음의 절차들이 C 언어로 프로그램되었다. 역 ISI 히스토그램, 고정 및 가변 커널 추정을 사용하여 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점을 추정하였다. 실제 신경 세포의 활동을 분석하는데 있어서 모의 실험에서와 같은 방법을 적용하는 것, 즉 분포의 하위 10% 영역을 구분하는 시점을 시작 시점으로 정의하는 것은 많은 계산량을 필요로 하였기 때문에 시각 자극의 제시에 따른 상구 세포의 시작 반응의 시작 시점을 추정하는 데는 모의 실험에서와 다른 방법을 사용하였다. 먼저 시각 자극이 제시되기 전 200ms 동안의 세포의 활동을 자발적 활동으로 간주하여 그 기간 동안의 세포 활동의 확률을 각 방법으로 추정한 뒤, 그 극대값을 각 시행에서의 시각 자극의 제시와 관련된 세포활동의 역(threshold)으로 정의하였다. 이후 시각 자극이 제시된 이후 추정된 세포 활동의 확률이 자발적 활동 기간에 정의된 역 이상이 되는 시점을 시작 시점으로 정하였다. 이 방법은 모의 실험에서 채택한 다소 인위적인 역(10%의 누적 밀도)과는 달리 직접적인 해석이 가능한 자연스러운 방법이다. 활동 개시 시기의 역은 각 시행에서 세포가 보이는 자발적 활동의 양상에 크게 의존하며, 우연히 그 기간 동안에 다른 변인으로 인하여 세포의 활동이 변할 경우에는 시작 시점을 포착하는데 어려움이 따르게 된다. 이와 같은 시행의 분석은 실험자가 컴퓨터 화면 상에서 커서를 수동으로 이동하여 시작 시점을 정하였다. 역 ISI 히스토그램을 사용한 추정에서 세포 활동의 시작 시점에 대한 고정은 시각 자극이 제시된 시점으로부터 히스토그램의 높이가 급격히 변하는 점을 시작 시점으로 결정하였으며, 커널 추정 방법을 사용한 경우에는 곡선의 변곡점(inflexion point)을 시작 시점으로 결정하였다.

시각 자극의 제시와 관련된 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점을 추정하는 방법들에 대한 평가는 각각의 방법들이 산출하는 추정치의 오차의 크기 정도와 추정치의 변산 정도에 따라서 이루어질 수 있다. 모의 실험에서는 전집의 특성이 알려져 있으므로 추정치의 오차에 대한 평가가 가능하였다. 그러나, 고양이 상구 세포의 시작 반응에 대한 분석에서는 오직 추정치의 분포와 변산에 따른 평가만이 적절하였다. 모의 실험은 8 차례에 걸쳐 각기 다른 표본으로 이루어졌다. 이 결과들은 비슷하였으며 달리 언급하지 않는 한 대표적인 한 표본에 대한 결과를 정리하였다.

3.1 모의 실험

[그림 2]는 모의 실험을 예시한 것으로서 표본의 한 시행(A), 활동 전위의 순간 발화율(B), 그리고 활동 전위의 발생 확률을 추정하는 각각의 방법(C-J)을 보인다. 동일한 추정법을 적용하더라도 적용하는 변수에 따라 추정된 밀도의 분포가 달라짐을 볼 수 있다. 대체로, 평활화 매개변수가 작을수록 세포 활동의 구체적인 양상을 잘 반영하고 있으며(C, E, G, I), 평활화 매개변수가 클수록 국지적인 밀도의 변화를 은폐하고 있다(D, F, H, J). E에서 J까지의 커널 추정에 의한 결과를 비교하여 보면, 고정 커널 추정의 경우 100ms 이후의 임의의 자발적 반응을 그대로 반영하여 추정의 오차를 증가시키는 반면(E, F), 가변 커널 추정의 경우에는 자발적 반응의 영향을 억제하고 있어서(F-J), 실제 외부 자극에 의한 신경 세포의 반응이라고 할 수 있는 30ms에서 100ms 사이의 활동과 그 이후의 세포 활동 사이에 명백한 대비를 보여 주고 있다.

[그림 3]은 대표적인 한 표본에 대해서 활동 전위 히스토그램, 고정 커널 추정 및 가변 커널 추정에 의해서 얻어진 추정치들이 매개변수를 달리하였을 때 변하는 결과를 정리한 것이다. 표1은 [그림 3]

히스토그램					고정 커널 추정 0				
구간 크기	시작 시점		최고 시점		n(ms)	시작 시점		최고 시점	
	평균	표준편차	평균	표준편차		평균	표준편차	평균	표준편차
5	50.8500	4.1472	58.0000	6.0511	4	47.8600	5.3899	59.2500	4.8354
10	51.2000	5.2762	59.0000	5.5048	8	45.3500	5.1077	60.1000	3.4186
15	51.4500	3.8465	58.6500	7.4147	10	43.6400	5.0822	60.4200	3.1501
20	49.6000	2.8141	60.0000	10.0504	12	41.9600	5.0210	60.8100	3.0738
30	45.0000	.0000	62.4000	14.8813	15	39.2500	4.9326	61.2600	3.0769
40	59.2000	5.6282	60.0000	.0000	20	34.3600	4.9452	61.6800	3.1523
전체	51.2167	5.8304	59.6750	8.6854	전체	42.0700	6.6835	60.5867	3.5820

역 ISI 히스토그램			
시작 시점		최고 시점	
평균	표준편차	평균	표준편차
48.3997	5.0387	59.8720	7.6420

가변 커널 추정 A					가변 커널 추정 B				
인수	시작 시점		최고 시점		순위	시작 시점		최고 시점	
	평균	표준편차	평균	표준편차		평균	표준편차	평균	표준편차
0.5	47.8500	6.7276	59.5700	6.0172	1	49.3900	5.8360	61.5100	8.3273
1.0	45.0700	7.4363	59.2200	5.7867	2	49.5100	4.4529	59.7300	6.3594
1.5	41.4300	7.7223	59.4900	5.6452	3	48.7000	4.5494	59.1900	5.4005
2.0	37.7900	8.0263	59.4600	5.6861	4	47.6400	4.5249	59.8700	5.2602
2.5	34.4600	8.3260	59.3100	5.5427	5	46.4700	4.5670	59.7700	4.5767
3.0	31.2200	8.5854	59.3700	5.4840	전체	48.342	4.9313	60.0140	6.1506
4.0	25.6800	9.1009	59.4300	5.5691					
전체	37.6429	10.7925	59.4071	5.6550					

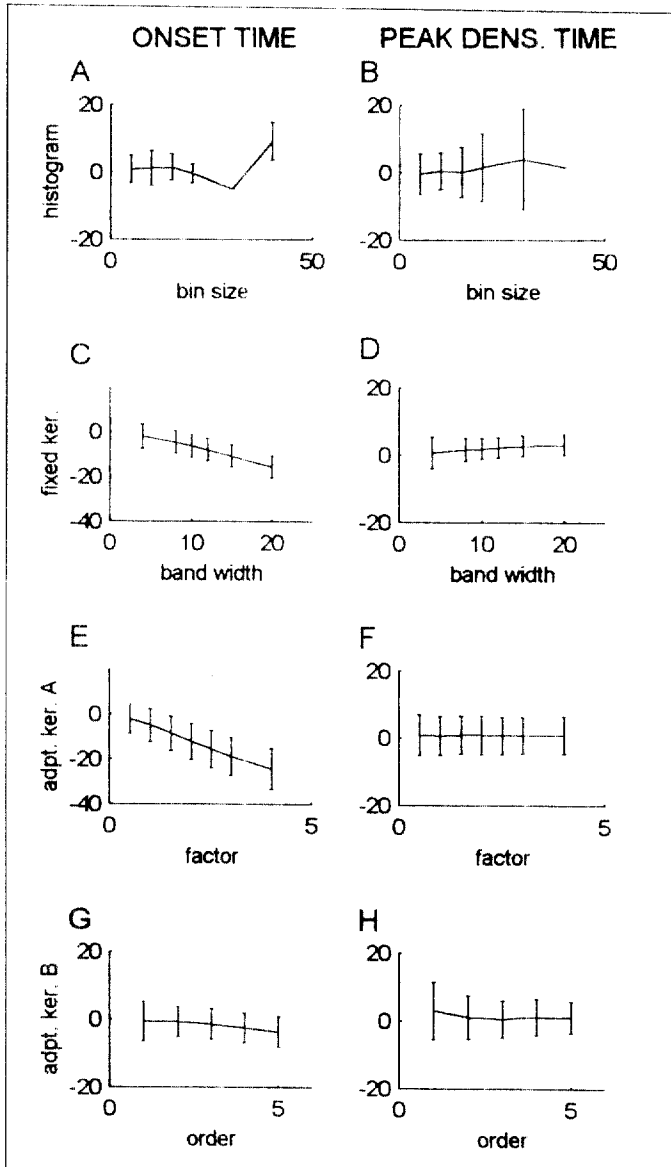
[표 1] 모의 실험 결과. 표본(7/20 spikes × 100 trials)의 결과를 정리한 것이다.

의 수치를 정리한 것이다. 매개변수를 달리 하였을 때 관찰되는 추정치들의 변화를 정리하면 위와 같다.

3.1.1 활동 전위 히스토그램

세포활동의 시작 시점과 최고 시점에 대한 추정치는 대개 구간의 크기가 작은 경우(5~15ms)에 전집 모수치에 가까운 결과를 나타냈다. 시작 시점에 대한 추정치의 변산은 비교적 작으나 구간의 크기에 의해 크게 영향을 받았다([그림 2C, D]와 [그림 3A, B]). 구간의 크기가 30ms이었을 때 활동 개시 시점에 대한 모든 추정치가 우연히 한 구간에 포함되어 변산이 없는 결과를 보이고 있는데([그림 3A]), 특정한 구간에 모든 추정치가 포함되는 것은 구간의 크기와 히스토그램의 원점(식 (1)의 설명에서 x_0)의 결정이 상호 작용하는 결과이다. 구간 크기 40ms를 사용하여 최고 활동 시기를 추정할 경우도 마찬가지다. 또한 [그림 3A]에서 구간의 크기가 40ms인 경우, [그림 3B]에서 구간 크기가

30ms인 경우, 변산이 큰 이유는 위의 상호 작용에 따라서 구간의 경계가 밀집된 추정치의 거의 가운데에 해당하여 구간의 경계 근처의 추정치들이 인접하는 양 구간으로 소속됨에 따라 인접하는 구간의 중앙치로 변하여 변산을 크게 하는 결과를 낳은 것으로 생각된다. 최고 시점에 대한 추정치의 변산이 구간의 크기가 증가함에 따라서 증가하는 경향을 보이는 것도 이러한 구간의 크기와 원점의 위치가 상호 작용한 결과이다. 시작 시점의 추정치와 최고 시점의 추정치에 대한 변량 분석을 수행한 결과 구간 크기에 따라서 추정치의 평균이 유의미한 차이를 보임이 검증되었다(시작 시점과 최고 시점에 대한 F ratio는 각각 $F=162.9445$, $p<.000$; $F=3.2268$, $p<.0070$). 따라서, 활동 전위 히스토그램을 사용한 세포활동의 확률에 대한 추정은 구간의 크기와 시작점에 따라서 분포의 모양이 크게 달라지므로, 단일 시행에서 히스토그램을 사용하여 시작 시점과 최고 시점을 추정하고자 한 경우에는 적절한 구간의 크기와 시작점의 설정이 중요하다.



[그림 3]. 활동 전위 히스토그램, 고정 커널 추정법 및 가변 커널 추정법을 사용한 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점의 추정에서 구체적인 분포의 모양을 결정하는 매개변수의 변화에 따른 추정 오차들의 변화. 제시한 결과는 100시행으로 이루어진 한 표본에 대한 10의 실험의 결과를 제시한 것이다. 왼쪽 배열은 시작 시점의 추정 오차의 평균과 1 표준 편차의 범위를 나타낸 것이고, 오른쪽 배열은 최고 시점에 대한 추정 오차의 평균과 1 표준 편차의 범위를 나타낸 그림이다. A와 B: 구간 크기를 5, 10, 15, 20, 30, 40ms로 변화시키면서 활동 전위 히스토그램을 사용한 결과. C와 D: 커널 함수, 즉 가우스 함수의 표준 편차를 4, 8, 10, 12, 15, 20ms로 하였을 때의 고정 커널 추정에 의한 결과. E와 F: A형 가변 커널 추정을 사용한 결과, 즉 커널 함수가 적산되는 활동 전위보다 바로 앞서 발생한 활동 전위의 시점으로부터 인접하여 발생하는 활동 전위의 발생 시점까지의 거리를 커널 함수의 폭으로 정의한 경우. G와 H: B형 가변 커널 추정, 즉, 가우스 함수가 적산되는 활동 전위의 시점으로부터 일정한 순위로 가깝게 위치한 활동 전위의 발생 시점까지의 거리를 커널 함수의 폭에 의한 결과를 표시하고 있다. 횡축의 순위 1은 가장 가까이 인접한 활동 전위까지의 거리이며, 순위 2,3,...는 두번째, 세번째... 인접한 활동 전위까지의 거리를 나타낸다.

세포 활동 히스토그램에서 원점은 흔히 자극의 제 시점으로 고정되기 때문에 이 경우, 구간의 크기를 결정하는 것이 중요하다. 모의 실험 결과 이 자료의 경우에는 구간 크기가 5~10ms의 히스토그램을 사용하는 것이 시작 시점 추정 평균 오차와 최고 시기의 추정 변산을 최적화한 것으로 보인다.

3.1.2 역 ISI 히스토그램

역 ISI 히스토그램은 세포 활동 발생 확률 밀도의 선형 변환이 아닌 단점을 지닌다. 200개의 시행을 한 표본에서 역 ISI 히스토그램을 사용하여 얻어진 세포 활동의 시작 시점에 대한 추정치의 평균과 표준편차는 48.40ms과 5.04ms이며, 최고 시점에 대한 추정치의 평균과 표준편차는 59.87ms과 7.64ms이었다. 표본을 구성하는 각 시행에서 활동 전위는 대개 100ms 이내에 밀집되어 있으므로, 추정되는 세포활동의 시작 시점은 첫번째 활동 전위 혹은 두번째 활동 전위의 발생 시점이 될 것이며, 시작 시점에 대한 추정치의 변산이 활동 전위 히스토그램에서 얻어진 추정치의 변산과 비슷한 것을 기대할 수 있다. 반면에 최고 시점에 대한 추정치는 다음 활동전위와의 시간적 거리가 가장 가까운 활동 전위의 발생 시점이므로 각 시행에 따라 변산이 비교적 크며, 실제로 20개의 활동전위가 하나의 시행을 구성하는 4개의 표본으로부터 얻어진 최고 시점에 대한 추정치의 평균과 표준편차는 각각 61.62ms와 17.63ms로서 극단치에 의하여 변산이 크게 증가하였음을 확인할 수 있었다.

3.1.3 고정 커널 추정

고정 커널 추정법에 의한 시작 시점과 최고 시점의 추정치는 커널 함수의 폭이 변화함에 따라서 매우 일관된 변화를 보였다. 시작 시점에 대한 추정치는 커널 함수의 폭이 좁은 경우에 전집 모수치에 가까웠으며, 폭이 넓어짐에 따라서 추정되는 세포 활동의 시작 시점이 빨라져서 추정 평균의 오차가 증가하였다(그림 3C). 음의 방향은 추정 평균이 전집 평균보다 작음을 나타낸다. 이 단조로운 변

화는, 커널 함수의 폭이 커지는 것은 컨벌루션되는 활동 전위의 발생 시점에 대한 가중치가 감소하는 것을 의미하므로 당연히 예상되는 결과이다. 최고 시점에 대한 추정치는 커널 함수의 폭이 증가함에 따라서 약간씩 증가하였으며, 변산은 감소하는 경향을 보였다. 변량 분석을 통한 통계적 검증의 결과는 커널 함수의 변산이 달라짐에 따라서 추정치들의 평균 간에 유의미한 차이를 보였다(시작 시점에 대한 추정치와 최고 시점에 추정치의 F ratio는: 각각 $F=88.3992$, $p<.0000$; $F=6.0939$, $p<.0000$).

3.1.4 A형 가변 커널 추정

이웃하는 활동 전위 간의 거리를 커널 함수의 폭으로 정의한 가변 커널 추정에서 세포 활동의 시작 시점에 대한 추정 오차는 활동 전위가 발생한 각 시점에서 정의된 커널 함수에 곱하여지는 인수를 증가시키기에 따라서 차이가 있었으며($F=95.3578$, $p<.0000$), 고정 커널 추정에서와 같은 경향을 보였다. 즉, 인수가 1인 경우에 전집 모수치에 근접하였으며, 인수가 증가함에 따라서 추정되는 세포활동의 시작 시점은 빨라졌으며, 따라서 오차가 증가하는 경향을 보였다. 그러나, 그 변산은 고정 커널 추정의 결과와는 달리 인수가 증가함에 따라서 증가하였다. 반면에 최고 시점에 대한 추정치는 인수의 변화에 따라서 큰 변화를 보이지 않았다($F=.0427$, $p<.9997$). 표본에 따라 최고 시점에 대한 추정치의 변산이 급격히 증가함을 관찰할 수 있었는데(추정의 평균 오차를 보이는 [그림 3F]에서는 보이지 않음), 이는 100ms 이후에 발생한 두 활동 전위가 우연히 매우 가까이 인접하여서 발생한 결과로서, 실제 신경 세포의 활동에서는 기대하기 힘들다. 그러나 이러한 과추정(overestimation)은 커널 함수의 변산을 B형 방식으로 정의하였을 때 제거할 수 있었다. 가변 커널 추정에 의한 추정치는 고정 커널 추정에 비하여 그 변산이 오히려 더 컸다.

3.1.5 B형 가변 커널 추정

커널 함수가 적산되는 활동 전위가 일어난 시점으로부터 일정한 순위로 가까운 위치에 근접한 활동 전위가 발생한 시점까지의 거리를 가변 커널 함수의 폭으로 정의한 추정은 비교적 만족할 만한 결과를 냈다. 변량 분석을 통한 통계적 검증의 결과는 시작 시점에 대한 추정치의 평균 대해서는 순위에 따른 유의미한 차이를 보였으나, F ratio가 7.1041($p < .0000$)이어서 다른 추정 방법에 비하여 더 작았으며, 최고 시점의 추정치에 대한 순위에 따라서 차이가 있다: 영가설을 기각하지 못하였다 ($F = 2.0512$, $p < .0861$). 적산되는 가우스 곡선의 표준편차를 정의하는 인접한 활동 전위 시점의 순위를 변화시키더라도 비교적 안정된 추정치를 산출하였으며 오차도 최소화하였고, 변산의 정도도 크게 변화하지 않았다. 다시 말하면, 앞의 두 가지 커널 추정에서 세포 활동의 개시 시기에 대한 추정치는 커널 함수의 폭이 증가함에 따라서 진집 모수치로부터의 오차가 증가하는 경향을 발견할 수 있었는데, 이러한 경향성은 개시 시기를 10%의 누적 밀도로 정의한 것으로부터 일반적으로 예상될 수 있다. 그러나, B형 가변 커널 추정에 의한 개시 시기의 추정치는 순위의 증가에 덜 민감하였으며, 오차의 증가가 다른 커널 추정에 비하여 작았다. 이는 시각 반응 이전에 발생한 자발적인 활동 전위의 영

향을 매우 효율적으로 억제함을 시사하며, 다른 방법에 비하여 개시 시기의 추정에 유리할 것으로 기대할 수 있다. 또한 [그림 2]의 G, H와 I, J의 비교에서 확인할 수 있듯이 커널 함수의 변산을 이러한 방식으로 정의하는 것은 다른 커널 추정법에 비하여 세포활동의 구체적인 양상을 잘 반영하였다.

3.2 시각 반응 분석

한 마리의 고양이에서 측정된 178 시행의 자료를 분석의 대상으로 하였다. 측정된 세포 활동으로부터 시각 반응의 개시 시기와 최고 반응 시기의 추정은 역 ISI 히스토그램과 고정 커널 추정 및 두 가지 가변 커널 추정법을 사용하였으며, 평활화 매개변수의 선택은 모의 실험의 결과를 토대로 하여 결정하였다. 고정 커널 추정에서는 모의 실험의 결과에서 가우스 곡선의 변산이 증가함에 따라 세포 활동의 시작 시기에 대한 추정치의 오차가 증가했던 점을 고려하여([그림 3C]) 표준 편차가 10ms 인 가우스 곡선을 커널 함수로 사용하였다. Munoz와 Wurtz(1995)는 10ms σ 의 가우스 곡선을 사용하는 것이 최고 시점을 결정하는데 용이하였음을 보고하기도 하였다. A형 가변 커널 추정에서는 세포 활동의 시작 시점에 대한 추정 평균의 오차와 최고 시점에 대한 추정 평균의 오차와 이의 편차를 고려하여([그림 3E, F]) 커널 함수의 변산에 곱하여

[표 2] 고양이 상구 세포의 시각 반응의 개시 시기와 최고 시기에 대한 추정 결과

		역 ISI 히스토그램	고정 커널 ($\sigma=10ms$)	가변 커널 A	가변 커널 B
개시 시기	평균	51.0112	40.6089	37.9775	31.4663
	표준 편차	10.7687	8.7288	9.0153	8.1678
최고 시기	평균	64.1067	64.4385	64.2921	64.1629
	표준 편차	8.9591	7.7116	8.0285	8.1297

지는 인수를 1로 하였으며, B형 커널 추정에서는 커널 함수의 변산을 결정하는 인접 활동 전위의 순위를 2로 하였다. 위와 같이 정의한 A형과 B형 커널 추정에서 평활화 정도를 비교한다면, A형 커널 추정의 평활화 정도가 B형에 비해서 더 크리라고 예상할 수 있다. 각각의 추정 방법으로 얻어진 시각 반응의 시작 시점과 최고 시점을 세 가지 추정 방법에 의하여 추정된 결과는 표 2와 같다. 세 가지 방법 모두 최고 시점에 대한 추정치의 평균은 유사하였지만, 세포 활동의 시작 시점에 대한 추정치는 추정 방법에 따라서 차이를 보였다. 시작 시점에 대한 추정치의 평균은 고정 커널 추정, A형 가변 커널 추정 및 B형 가변 커널 추정의 순서로 빨라졌는데, 이는 모의 실험에서와는 달리 자극이 제시되기 전 200ms 동안의 자발적 활동 수준으로부터 시각 반응의 역을 정한 것에 기인한 것으로 보인다. 고정 커널 추정에 비하여 가변 커널 추정에서 자발적 활동 기간 동안에 일어나는 세포 활동의 확률을 더 낮게 추정할 것이므로 시각 반응의 시작 시점의 추정치에 대한 역은 자발적 활동에 대한 평활화 가를수록 낮아질 것이며, 따라서 더 앞선 시점을 시작 시점으로 추정할 것이다. B형 가변 커널 추정에서 시작 시점의 추정치의 변산은 다른 추정법에 의한 추정치의 변산 보다 작았으며, 이는 모의 실험의 결과와 일치한다.

[그림 4]는 이러한 신경생리적 자료를 확률 밀도를 추정하는 각각의 방법을 사용하여 세포활동의 발생 확률 밀도 분포를 추정한 결과를 나타낸 그림이다. [그림 4A]는 전형적인 시행을 보인다. 상구의 단일 신경 세포의 활동 전위의 발생 시점을 눈의 위치와 함께 나타낸 것이다. 세포의 시각 수용장(receptive field) 내에 위치한 LED가 켜진 시점(x축의 0인 시점으로 수직선으로 표시)으로부터 148ms 후에 눈이 왼쪽으로 이동하였다. 시각 자극의 제시에 따른 활동의 증가와 눈의 이동에 인접하여 활동 수준이 증가하였음을 확인할 수 있다. 이러한 활동 전위의 발생 패턴은 시각-운동 반응을 보이는 전형적인 심층(deep layers) 세포의 활동을

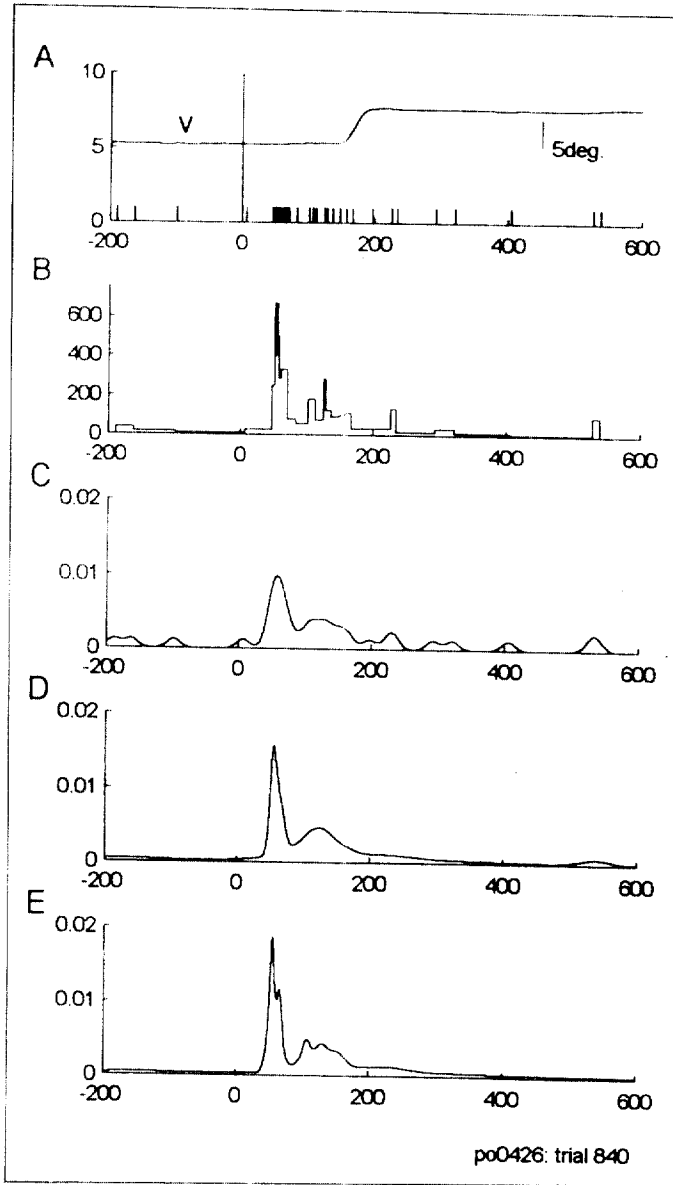
나타낸다. [그림 4B-E]는 역 ISI 히스토그램, 고정 커널 추정, A형 및 B형 가변 커널 추정에 의한 세포 활동을 나타낸 것이다. 고정 커널 추정에서는 시각 자극에 대한 반응과 안구 운동과 관련된 반응의 경계가 모호하지만([그림 4C]), 가변 커널 추정에서는 세포 반응의 두 성분이 명확하게 구분되고 있다([그림 4D-E]).

그림 5는 네 가지 방법으로 추정된 세포 반응의 시작 시점과 최고 시점에 대한 추정치를 히스토그램으로 나타낸 것이다. 반응의 개시 시기의 추정에 있어서 역 ISI 방법과 커널 방법들간의 전반적인 차이가 식별되는데 커널 추정법에 의해서 설정된 반응의 개시 시기가 앞서 있다. 이는 Scheffé test를 사용한 사후 검증으로 확인되었다($t=16.08$, $p<.000$). 즉 커널 추정법이 반응의 개시에 대해서 더욱 민감하다. 최고 반응의 시기에 있어서는 전반적으로 흡사하여 비슷한 수준의 수행을 보이고 있다($F=.3874$, $p<.7621$). 적절한 수행을 보이는 변수를 채택하여 상구 자료에 대해 분석을 한 결과, 위의 개시 시기에 대한 차이를 제외하면 대체로 비슷한 추정을 하고 있고 비슷한 추정치의 분포를 보이고 있다.

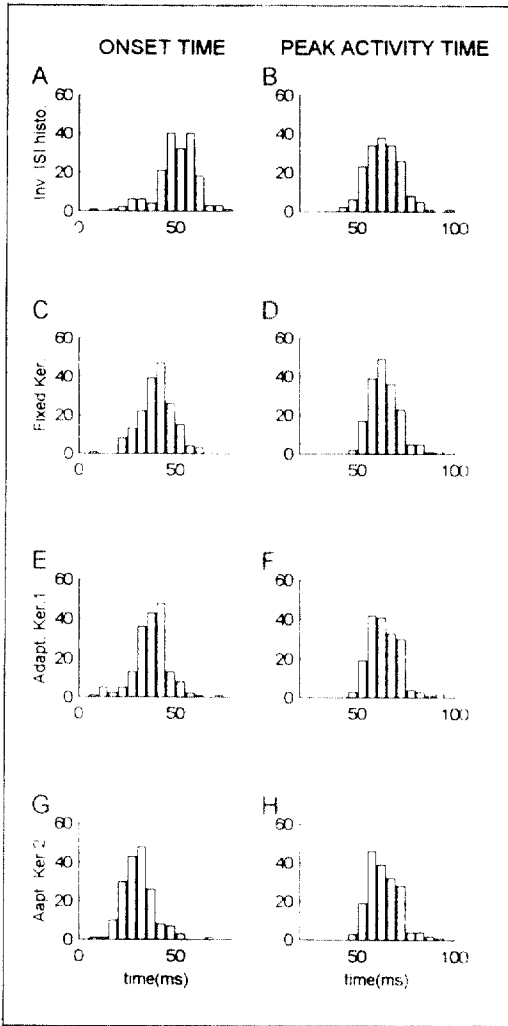
4. 논의 및 결론

고양이 상구의 신경 활동 가운데 안구 운동에 관련된 성분을 행동적 과제를 사용하지 않고 분리하기 위해서 시각 반응을 반영하는 성분을 제거할 필요가 있으며 본 연구는 이러한 실제적 필요에서 시작되어 시각 반응의 발생 확률 밀도의 추정을 다루었다.

행동적 상황에 따른 세포 활동의 발생 확률의 추정이 정확할 수 있는 조건은 동일한 상황에서 세포 활동을 반복 관찰하는 것이다. 흔히 자극 제시 시간 전후의 세포 활동 히스토그램(per-, post-stimulus time histogram)은 동일한 자극 조건의 시행을 반복하여 관찰되는 세포 활동을 평균한 것



[그림 4] 신경생리학적 실험의 전형적인 시행과 각 방법에 따른 활동 전위의 발생 확률 추정. 그림에 보인 시행은 분석에 사용된 178 시행 가운데 하나이다. 횡축은 ms 단위의 시간을 나타낸다. A: 상부의 단일 신경 세포의 활동 전위의 발생 시점과 눈의 순간 위치. 위의 직선은 시간에 따른 눈의 위치의 수직 성분을 나타낸다. 오른쪽의 짧은 수직 막대는 5도 크기의 눈의 움직임에 나타낸다. x축 위의 작은 막대들은 활동 전위가 일어난 시간들을 표시하며 y축은 활동 전위의 발생 회수를 표시한다. B: A의 세포 활동의 변화를 역 ISI 히스토그램으로 나타낸다. C-E: 커널 추정에 의하여 표시된 세포활동을 나타낸 것으로서 C는 가우스 곡선의 표준편차가 10ms인 고정 커널 추정에 의한 결과를, D는 A형 가변 커널 추정을 적용한 경우로서 가우스 곡선의 변함에 곱하여지는 인수를 각각 1로 하였을때의 결과를 나타낸다. B형 방식으로 정의된 가변 커널 추정의 결과로서 E는 가우스 곡선이 직선되는 시점으로부터 두번째로 가까운 인접한 활동 전위 시점까지의 거리를 가우스 곡선의 표준편차로 한 결과를 나타낸다.



[그림 5]. 상구 세포의 시각 반응의 개시 시기와 최고 시기에 대한 추정치들의 빈도 분포. A와 B는 각각 역 ISI 히스토그램에 의하여 추정된 시각 반응의 개시 시기와 최고 시기에 대한 추정치의 분포이다. C와 D는 각각 10ms의 가우스 곡선을 개별 함수로 사용한 고정 커널 추정법에 의한 시각 반응의 개시 시기와 최고 시기에 대한 추정치들의 분포이다. E-H는 가변 커널 추정에 의하여 추정된 추정치들의 분포를 각각 나타낸다. E와 F는 각각 A형 가변 커널 추정에 의하여 추정된 시각 시기와 최고 시기에 대한 추정치의 분포를, G와 H는 B형 가변 커널 추정에 의하여 추정된 추정치들의 분포를 각각 나타낸다. 두 가변 커널 추정법에 의한 최고 시기의 추정치들은 매우 유사한 분포를 보이며 (F와 G), Scheffé의 사후 검증에 의하면 통계적으로 유의미한 차이가 없었다($t(151), p < .880$).

과 같다. 고양이 상구의 세포들이 안구 운동을 결정하는 방식에 관한 연구를 수행함에 있어서 동일한 자극 상황에서의 세포 활동을 관찰하는 것이 용이하지 않음을 경험하였는데 이 이유는 동물이 지속적인 시행에 대해 거부하는 특성때문이었다. 따라서 단일 시행에 기초하여 활동 전위의 발생 확률을 추정할 필요가 생겼으며 이를 수행하는 과정에서 여러 결정법의 효율성을 비교하게 되었다. 전집의 구성은 이러한 배경에 근거한 것인데 역가우스 확률분포를 가지는 활동 전위의 발생을 가정하고 이를 상당수 반복하여 얻어지는 평균 확률 분포를 비교의 기준으로 삼았다(본 모의 실험에서 전집은 100,000개의 활동 전위의 발생 시간으로 구성되어 있으므로, 13개의 활동 전위로 구성된 시행으로부터 추정할 경우에는 $100,000/13$ 회, 20개의 활동 전위로 구성된 시행으로부터 추정할 경우에는 $100,000/20$ 회 반복하여 얻어진 전집분포라고 할 수 있다). 즉, 단일 시행에 기초하여 확률 분포를 추정하는 결과를 평가하는 기준으로 하였다.

신경 생리적 실험 상황은 각성 상태의 고양이의 단일 신경 세포의 활동을 측정하면서 시각 자극을 제시한 시점을 전후로 한 약 0.5초 기간 동안의 활동 전위의 발생 확률에 관한 것이다. 전형적인 시행에서 약 10-15개의 활동 전위가 이 기간 동안에 측정 되었으며 활동의 패턴은 시각 자극의 제시 후 약 40msec 후에서부터 관찰되는 순간적인 활동이 지속되지 않고 소멸한다. 모의 실험의 전집 확률 분포로서 모사하는 것이 바로 이 활동 패턴이었다.

신경 세포 활동의 시작 시점과 최고 시점을 추정하는 방법으로서 전통적으로 활동 전위 히스토그램과 역 ISI 히스토그램의 두 가지 방법이 사용되어 왔다. 최근에는 이 방법들을 대체하는 것으로서 가우스 곡선(Gaussian curve)을 사용한 커널 추정법(kernel estimate method)이 사용되고 있다 (Richmond & Optican 1987; Richmond et al., 1990). 빈도 분포를 추정하는 방법들 가운데 커널 추정법이 일정한 장점을 가진다는 사실은, 신경활동 외에도 다른 생물학적 자료에서도 적용되어 보

고되어 왔다. Willard와 동료들(1992)은 임상 실험 자료에 대해서 전집 분포를 예측하는 오차의 자승 평균화를 평가하여 커널 추정법의 수행이 히스토그램에 비해 우월함을 보였으며 Lexell과 Taylor (1991)는 근육 세포의 단면적의 분포를 커널 추정법으로 제시할 때의 장점으로서 여러 분포를 한 그래프로 비교 제시할 수 있음을 기술하였다.

모의 실험의 결과에서 보듯이, 히스토그램이 구간의 크기에 의해서 추정치의 변산이 크게 영향을 받는데 비해서 커널 추정법은 그렇지 않았다(그림 3). 가변 커널 추정법은 고정 커널 추정법에 비해서 자발적 반응의 성분을 억제하여 전위 발생 확률의 밀도를 행동적 상황에 관련된 성분에 집중시키는 이점이 있었다(그림 2E-J). B형 가변 커널 추정법은 우연히 발생하는 고주파의 전위 발생, 집음의 영향, 혹은 중다 뉴런의 오염 등에서 오는 밀도의 과대 추정을 피할 수 있는 장점을 지니며 모의 실험의 결과에서도 보듯이 가장 안정적인 추정을 하고 있다(그림 3G-H). 그러나, 모의 실험에서 구성한 세포의 활동은 상구 세포의 시각 반응을 모사하는 범위에서 이루어졌으며 또한 모의 실험에서 변화시킨 변수는 제한적이었기 때문에 추정법의 선택은 연구되는 신경활동에 따라 결정되어야 할 것이다. 예를 들어, B형 가변 커널 추정의 결과에서 얻어진 확률 밀도는 평활 함수를 변화시킴에 따라 여러 가지의 패턴을 보일 수 있다.

마취된 고양이에게 시각 자극을 사용하여 측정 한 상구의 유발 전위를 보고한 초기 연구에서 유발 전위의 반응 시기의 평균은 36.5ms이었으며 범위는 25-40ms이었다(Altman & Malis, 1962). 이후의 연구들은 망막-상구 경로의 전달 속도에 따른 망막 절 세포의 분류에 보다 집중하여 (예를 들어 Hoffmann, 1973; McIlwain, 1971, 1976, 1977 등) 시신경, 시교차등의 전기 자극을 유발자극으로 사용하였다. 반응 개시 시기의 결정에는 자극의 강도(시자극이건 전기 자극이건), 반응 시작의 기준, 연구된 세포의 형태, 등 여러 요인이 영향을 주고 있다. 따라서, [그림 5]의 확률 밀도의 추정에 기

초하여 상구의 시각 반응을 결정한 결과를 다른 연구의 결과와 직접 비교하는 것은 무리이다.

본 연구의 앞으로의 과제는 시각 반응을 가려내어 분리하고 운동 반응의 확률 분포를 추정하는 것이다. 이 목적을 위해서는 [그림 3G-H]에서 보듯이 두 부분의 활동 성분, 즉 시각 반응과 운동 반응을 뚜렷이 드러내는 추정법이 선호되며, 따라서 적절히 조절된 평활 인수를 사용한 가변 커널 추정법이 승자로 판명되었다. [그림 3G]의 경우를 예로 들면, 첫번째 확률 밀도의 집중은 시각 반응을 반영하고 두번째 상대적으로 낮은 집중을 보이는 밀도는 안구 운동에 관련된 성분을 반영한다. 따라서, 운동의 성분을 분리하기 위해서는 시각 반응에 관련된 밀도의 대칭성을 가정함으로써 밀도의 정점 시점을 중심으로 이를 제거할 수 있을 듯이 보인다.

참고문헌

- 이춘길, 박정현(1991). 신경활동의 컴퓨터 분석을 위한 "window 변별기"의 설계와 제작. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 3: 150-155.
- 정수영, 이춘길(1992). 스텝모터를 이용한 미세전극 이동기. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 4: 7-13.
- Altman, J. & Malis, L. I.(1962). An electrophysiological study of the superior colliculus and visual cortex. *Experimental Neurology*, 5: 233-249.
- Hoffmann, K. P.(1973). Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat: a correlation with receptive-field properties. *J. Neurophysiol.*, 36: 409-424.
- Lexell, J. & Taylor, C.(1991). "Smoothed histograms": A visual aid for the analysis

- of distributions of muscle fiber areas. *Muscle & Nerve*, 14: 826-828.
- Papoulis, A.(1984). *Probability, Random Variables, and Stochastic Processes*. McGraw-Hill, New York.
- Willard K. W. & Connelly, D. P.(1992). Nonparametric probability density estimation: *Improvements to the histogram for laboratory data. Computers and Biomedical Research*, 25, 15-28.
- Guitton, D.(1992). Control of eye-head coordination during orienting gaze shift. *Trends Neurosci.*, 15: 174-179.
- Guitton, D., Munoz, D., & Pelisson, D.(1993). Reply. *Trends Neurosci.*, 16: 216-218.
- Judge, S. J., Richmond, B. J., & Chu, F. C. (1993). Implantation of magnetic searchcoils for measurement of eye position: an improved method. *Vision Res.*, 20: 535-538.
- Ma, T. P., Graybiel, A. M., & Wurtz, R. H.(1991). Location of saccade-related neurons in the macaque superior colliculus. *Exp. Brain Res.*, 85: 21-35.
- Mays, L. & Sparks, D.L. (1980). Dissociation of visual and saccade-related response in superior colliculus neurons. *J. Neurophysiol.*, 43: 207-232.
- Munoz, D. P. & Guitton, D.(1991a.). Control of orienting gaze shifts by the tecto-reticulospinal system in the head free cat. II. Sustained discharges during motor preparation and fixation. *J. Neurophysiol.*, 66: 1624-1641.
- Munoz, D. P. & Guitton, D.(1991b). Control of orienting gaze shifts by the tecto-reticulospinal system in the head-free cat. III. Spatio-temporal characteristics of phasic motor discharges. *J. Neurophysiol.*, 66: 1642-1666.
- Munoz, D. P. & Wurtz, R. H.(1995a). Saccade-related activity in monkey superior colliculus. I. Characteristics of burst and buildup cell. *J. Neurophysiol.*, 73: 2313-2333.
- Rommel, R. S.(1984). An inexpensive eye movement monitor using the scleral search coil technique. *IEEE Trans. Bio med Eng.*, BME-31: 388-390.
- Richmond, B. J., Optican, L. M., Podell, M., & Spitzer, H.(1987a). Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. I. Response characteristic. *J. Neurophysiol.*, 57: 132-146.
- Richmond, B. J., Optican, L. M., & Spitzer, H. (1990a). Temporal encoding of two-dimensional patterns in primary visual cortex. I. Stimulus response relations. *J. Neurophysiol.*, 64: 351-369.
- Robinson, D. A. (1963). A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE transactions on Biomedical Engineering*, BME-10: 137-145.
- Sanderson, A. C. & Kobler, B.(1976). Sequential interval histogram analysis of nonstationary neuronal spike trains. *Biol. Cybern.*, 22: 61-71.
- Scott, D. W.(1979). On optimal and data based histogram. *Biometrika*, 66, 605.
- Silverman, B. W.(1986). *Density estimation for statistics and data analysis*. London: Chapman & Hall.
- Sparks, D. L.(1993). Are gaze shifts controlled by a 'moving hill' of activity in the superior colliculus? *Trends Neurosci.*, 16: 214-216.
- Sparks, D. L. & Mays, L. E.(1983). Spatial

localization of saccade targets. I. Compensation for stimulation-induced perturbations in eye position. *J. Neurophysiol.*, 49: 45-63.

Waitzman, D. M., Ma, T. P., Optican, L. M., & Wurtz, R. H.(1988). Superior colliculus neurons provide the saccadic motor error signal. *Exp. Brain Res.*, 72: 649-652.

Waitzman, D. M., Ma, T. P., Optican, L. M., and Wurtz, R. H.(1991). Superior colliculus neurons mediate the dynamic characteristics of saccades. *J. Neurophysiol.*, 66: 1716-1737.

사의

본 연구는 학술진흥재단의 94년도 자유공모 과제 지원으로 이루어졌다. 연구가 진행되는 동안 실험실 동료들은 물심양면으로 수고를 아끼지 않았으며, 특히 세심하게 원고의 교정을 보아 준 박정현에게 감사한다.

Estimation of the onset and peak times of visually-elicited responses of the neurons in the awake cat superior colliculus: Computer simulation and neurophysiological studies

Incheol Kang and Choongkil Lee

Department of Psychology,

Seoul National University

A possibility of parametric elimination of the visual component from the activity of the cat superior colliculus was sought for. From a known population distribution of spike density, trial data simulating the transient visual response of the cat superior colliculus were derived. The onset and the peak times of the visual activity were determined with 4 methods of spike density estimation: time histogram, inverse interspike-interval histogram, fixed and adaptive kernel estimation. The results were compared and applied to 178 trial data obtained with the chronic recording from the deep layers of the cat superior colliculus. The possibility of obtaining the activity component related with saccadic eye movements without behavioral task is discussed.