

고전적으로 조건화된 해마 신경다단위활동의 적핵 손상후 변화*

류재욱, 조선영, 김현택
고려대학교 심리학과

토끼의 순막 고전적 조건화중인 해마에서 기록되는 신경다단위활동은 학습이 진행되는 동안 조건반응의 출현을 암시적 예고해주는 식으로 변화해간다. 학습과 관련된 이러한 해마의 신경반응은 순막 고전적 조건화에 긴장적인 뇌구조물로 알려져있는 소뇌 중간핵을 필요로 한다. 즉 소뇌 중간핵을 손상시키면 해마의 신경반응은 조건화되지 않으며 이미 조건화되었던 신경반응도 사라진다. 그러나 소뇌 중간핵은 학습과 관련된 신경가소성이 형성되는 신경구조물중의 하나인 까닭에, 소뇌 중간핵을 손상한 경우에는 소뇌의 신경가소성이 수립되지 않으므로, 해마에 미치는 영향이 어떤 신경적 경로를 통해 일어나는지 설명하기가 곤란하다. 본 연구에서는 소뇌 중간핵의 주요 원질성 구조물인 적핵을 손상한 후 해마에서 학습과 관련된 신경반응이 발달하는지를 살펴보았다. 적핵을 손상하면 행동적 조건반응은 나타나지 않지만 소뇌 중간핵의 조건화된 신경반응은 발달하므로, 학습은 이루어지지만 행동적 조건반응의 수행이 차단되는 경우라고 볼 수 있다. 조건화 이전에 우주 적핵을 전제한 손상시킨 토끼들은 좌측 순막 조건화훈련(CS:50ms 소리자극, US:100ms 공기분사, ISI:450ms) 8회기에 이르기까지 거의 행동적 조건반응을 보이지 않았으며, 조건자극 제시 기간동안 해마의 신경다단위활동 증가 또한 보이지 않았다. 훈련을 우측으로 전이시키자 행동적 조건반응의 출현과 함께 해마에서 학습과 관련된 신경반응을 보였다. 좌측으로 훈련을 재전이 시킨 경우 우측전이시에 발달한 해마반응과 행동반응은 다시 사라졌다. 이러한 결과는 소뇌로부터의 학습정보가 적핵을 통해서 해마의 조건화된 신경반응의 발달에 영향을 미침을 시사하며, 소뇌와 해마의 기능을 보충하는 인공신경망 연구에 위계적 모형을 제공해준다.

학습과 기억에 대한 신경생물학적 연구들은 소위 전형적 체계 연구방법(model system approach)을 사용하여, 간단한 행동 현상에 대한 신경해부학적, 신경약물학적, 전기생리학적 실험을 통해 세포적 수준에서 신경 시스템이 행동을 통제하는 방식에 접근해 들어간다. 토끼의 순막 고전적 조건화(classical conditioning of nictitating membrane

response)는 매우 간단한 운동학습으로 연합학습에 대한 전형적 모델이다. 이를 이용한 많은 연구결과들은 소뇌(McCormick, Clark, Lavond, & Thompson, 1982)와 해마(Berger & Orr, 1982) 그리고 여러 뇌간구조물들(Desmond & Moore, 1982)이 순막 조건화에 관여함이 밝혀졌다(김기식, 1990).

소뇌에서는 대상점유를 통해 들어온 조건자극

* 이 논문은 1995년도 학술진흥재단의 자유공모과제 학술조성 연구비에 의해 연구되었음.

(conditioned stimulus: CS) 정보와 등상섭유를 타고 올라오는 무조건자극(unconditioned stimulus: US) 정보가 수렴되어 학습에 연관된 신경가소성이 발달한다(Thompson, 1986; Gould, Sears, & Steinmetz, 1993). 소뇌 중간핵과 소뇌피질 단소엽(Lasell's lobule HVD)에서 기록되는 단단위활동(single unit activity)이나 다단위활동(multiple unit activity: MUA)은 조건화가 이루어짐에 따라 조건 반응(conditioned response: CR)에 선행하여 행동적 CR을 모방하는 형태로 발달해간다(김현택, 최준식, 김기석, 1991; Berthier & Moore, 1986). 특히 소뇌 중간핵은 손상후에 CR의 습득이나 과지가 불가능함이 밝혀짐에 따라 순막조건화에 필수적인 구조물로 대두되었다(Lavond, Hembree, & Thompson, 1985; Yeo, Hardiman, & Glickstein, 1985). 이후 많은 손상연구와 자극연구, 약물주입연구들에서 소뇌 중간핵이 결정적인 가소성 구조물임이 지지되었다(Clack, Zhang, & Lavond, 1992).

한편 많은 연구자들에 의해 학습과 기억에 연관된 뇌구조물임이 밝혀진(Douglas, 1967; Hirsh, 1974; Isaacson, 1974; O'Keef & Nadal, 1974) 해마는 소뇌의 연구결과와는 달리 전기생리학적 연구와 행동적 연구간에 불일치가 존재한다. 순막 고전적 조건화 동안 해마에서의 신경발화 형태는 조건화동안 행동적 순막반응에 대한 신경모델을 형성한다(이두현, 김현택, 류재욱, 김기석, 1990; Berger & Thompson, 1978). 즉 해마 추체세포의 활동은 훈련 초기부터 시간경과에 따른 학습된 행동의 변화를 예언해주며 학습된 반응의 형태와도 높은 상관성을 보이며 변화한다. 또한 해마에서 관통로 자극으로 유발된 치상회 과립세포 장전위는 조건화동안에 LTP(long-term potentiation)와 유사한 현상을 보이는데(Weisz, Clark, & Thompson, 1984), 이는 해마 구심로의 고주파 전기자극(Lynch, Halpain, & Baudry, 1982)과 순막 고전적 조건화(Mamounas, Thompson, Lynch, & Baudry, 1984) 양자가 모두 해마의 글루타민산염 수용기의 수를 증가시킨다는 연구들에 의해서도 지지된다. 그러나 해마에 대한

행동적 연구들은 해마를 파괴해도 기본적인 순막조건화가 가능하며(Schmaltz & Theios, 1972) 대뇌신피질을 제거(Oakley & Russel, 1977)하거나 심지어는 해마를 포함한 모든 대뇌조직을 제거(Enser, 1976)하였을 때에도 순막조건화가 가능하다고 보고함으로써, 해마가 조건화 과정에 관여하지만 기본적인 CR의 형성에는 필수적이지 않음을 밝혔다.

소뇌가 순막조건반응의 습득과 과지에 필수적인 신경구조물로서 CR에 대한 결정적인 가소성을 수립하거나 소뇌구심성의 다른 뇌영역에서 형성된 가소성에 대한 CR출력을 전적으로 위임받은 부위라면, 반면 해마는 (1) 주의와 연관되어, 부적절하거나 과잉한 정보의 처리를 감소시키고(Solomon & Moore, 1975) 부적절한 반응의 억제에 관여하며(Schmaltz & Theios, 1972), (2) 자극과 배경 맥락에 대한 자극지도(stimulus map)를 형성하며(Penick & Solomon, 1991), (3) 연합이 이루어진 후 실행되고 있는 반응에 대한 신경모델을 산출하거나(Berger, Alger, & Thompson, 1976), (4) 시간적 지도(temporal map) 형성에 관여하여(Solomon, 1979) 시간적 순서에 대해 반응하여, 조건화된 순막 반응의 시간적 표현을 담당한다(Berger, Weikart, Bassett, & Orr, 1986)고 여겨진다. 그리고 흔적조건화(Moyer, Deyo, & Disterhoft, 1990)나 잠재적 억제(Solomon et al., 1975), 식별역전조건화(Port, Romano, Patterson, 1986)등 보다 복잡한 조건화에서는 적절한 시간성과 반응 형태를 위해서 해마가 필수적이다.

이러한 해마의 개입은 어떤 통로를 통하여 소뇌로부터의 CR 운동출력에 영향을 미칠 것이다. 그런데 해마에서 순막운동의 출력핵인 외전신경핵 혹은 부외전신경핵으로의 단일 연결 연결(monosynaptic connection)은 존재하지 않으므로, 해마가 순막반응에 영향을 미치는 것은 하나 이상의 다연접 경로(multisynaptic pathway)에 의해 중계될 것이라고 가정된다. 특히 Berger 등(1986)은 뇌량팽대 후피질(retrosplenial cortex)의 손상 효과가 해마 손상 효과와 같음을 보고하면서, 해마에서의 학습

과 관련된 신경활동의 변화가 소뇌에서 형성되는 신경 가소성에 영향을 미쳐 순박반응의 적절한 표현을 조절한다고 보았다. 그는 여러 해부학적 연구들을 바탕으로 해마에서 지각, 뇌랑팽대후피질을 거쳐서, 소뇌 심부핵과 소뇌피질로 대상섬유 입력을 보내는 복측교핵으로 이어져 소뇌로 전달되는 연결로를 제안하였다. 복측 교핵은 CS정보를 소뇌로 전달하는 대상섬유의 근원지로서, CS정보의 처리에 해마가 개입된다면 이러한 해마의 조절적 영향이 소뇌로 전달될 수 있는 중계핵이 될 수 있을 것이다. 실제로 교핵의 신경활동을 기록한 콰소영 등(1993)연구에서 잠재적 억제를 나타내는 해마의 영향력을 교핵에서 확인할 수 있었다.

한편, Sears와 Steinmetz(1990)는 해마에서의 학습과 관련된 신경활동의 발달이 또한 소뇌에 의존함을 밝혔다. 이들은 조건화 이전에 소뇌 중간핵을 손상시켰을 때 해마의 신경모델이 발달하지 않음을 관찰하였는데, 이는 해마에서 연합학습과 연관된 신경가소성이 발달하는데는 정상적인 소뇌 중간핵으로부터 오는 정보가 필요하다는 것을 의미한다. 그러나 소뇌 중간핵을 손상한 경우에는 소뇌에 애당초 학습관련 정보가 생성되지 않는 까닭에, 소뇌 중간핵으로부터 해마로 전달되는 학습관련 정보가 해마 가소성 수립에 어떤 방식으로 관여하는지를 검증할 수가 없게 된다. 실제로 소뇌 중간핵 손상으로 인한 간접적인 영향으로 전반적 해마 활동이 와해되었을 수도 있다. 즉 소뇌 중간핵의 손상은 그 원심성 구조물인 청반 등의 모노아민성 체제를 변화시켜서 그들로부터 투사를 받는 해마와 전뇌구조물의 활동을 변화시킬 가능성이 존재한다(Dietrichs, 1988; Pickel, Segal, & Bloom, 1974).

우리는 순박 고전적 조건화에서 소뇌와 해마의 상호작용에 보다 접근하여 해마의 소뇌의존성의 성격과 소뇌와 해마간의 가능한 연결 경로를 규명하기 위하여 일련의 실험을 계획하였다. 사실, 이제까지의 각 영역 개개에 대한 연구에서는 Hebb(1949)의 신경가소성 원칙에 바탕을 두어 특정부위에서의 기억 흔적 즉 신경가소성의 증거를 밝히는 데 중점을 두어

왔다. 이와는 달리 본 연구자들은 각 구조물들의 구심성 연결과 원심성 연결에 대한 신경해부학적 연구들을 토대로 그들 신경망들이 기억의 저장에 관련이 있다는(Rolls, 1990; Teyler & DiScenna, 1984) 연결주의적 신경망의 견해(Miller, 1989)에 입각하여 소뇌와 뇌간 그리고 해마를 연결하는 신경회로망을 규명하여 이론적인 인공신경망 모형에 신경생물학적 실험 증거를 제공하고자 한다. 본 연구는 그 첫번째 실험으로 소뇌 중간핵의 주요 원심성 구조물인 적핵을 손상한 후 조건화 훈련을 실시하여 해마에서 학습과 관련된 신경반응이 발달하는지를 살펴보았다.

적핵은 소뇌에서 처리된 학습관련 출력, 즉 CR정보의 출력을 받는 부위로 적핵연수로를 통해 순박반응의 최후공통로인 대측 부외전신경핵으로 CR정보를 전달하여 CR을 일으킨다(Rosenfield, Dovydaitis, & Moore, 1985; Marek, McMaster, Gomezano, & Harvey, 1984). 또한 적핵은 적핵올리브로를 통하여 배측하올리브부핵으로 섬유를 보내 CR정보를 다시 소뇌로 되먹임시키는 후보지로도 주목받고 있다(Desmond & Moore, 1991). 적핵을 손상하거나(최준식, 김기석, 1990; Clark & Lavond, 1993) GABA 길항제를 미세주입하면(Mamounas, Thompson, & Madden, 1987) 이미 조건화된 CR이 사라지고, 적핵 손상후 조건화를 실시하면 CR이 출현하지 않았다(김시현, 김기석, 김현택, 1992). 그러나 적핵의 전기자극을 조건자극으로 사용하면 조건화를 이룰 수 없었고(Chapman, Steinmetz, & Thompson, 1988), 적핵의 선행구조물인 소뇌 중간핵의 손상은 행동적 CR과 함께 적핵의 신경모델을 폐지시키는 반하여 적핵의 손상은 행동적 CR만을 폐지시키고 소뇌 중간핵의 신경모델에는 영향을 미치지 않으므로(Chapman, Steinmetz, Sears, & Thompson, 1990) 적핵은 CR의 운동 출력에 관여하는 구조물로 여겨지고있다.

그러므로 본 연구에서 적핵을 손상시킨 후 조건화 훈련을 실시하면 행동적 CR의 출력은 차단되어 조건화된 행동반응은 나타나지 않겠지만, 조건화의 신경적 표상이라고 여겨지는 소뇌 중간핵의 신경모델은 발달할 것이다. 즉 행동적 CR은 나타나지 않지만 학

습은 이루어지는 상태라고 볼 수 있다. 따라서 소뇌 중간핵에서 신경가소성이 발달하고 있는 상태에서 적핵을 통한 소뇌 출력만을 가로막았을 때 해마에서의 신경가소성 수립에 미치는 영향을 살펴볼 수가 있을 것이다.

방법 및 절차

피험동물

시술시 체중이 1.8kg - 2.1kg이 되는 백색종 뉴질랜드 토끼 수컷 32마리를 피험동물로 사용하였다. 실험기간 동안 토끼들은 개별장에 수용되었으며 물과 먹이는 자유롭게 먹을 수 있게 하였다.

시 술

시술 12시간전에 피험 동물에게 물과 먹이를 박탈시켰다. 시술시 먼저 진정제인 클로르 프로마진(chlorpromazine, 4mg/kg)과 부교감신경 차단제인 아트로핀(atropine, 1mg)을 피하 주사하고 펜토탈 소듐(pentotal sodium, 60mg/kg)으로 토끼를 마취시켰다. 마취 후 시술 부위의 털을 면도하고 뇌정위(stereotaxic) 기구에 고정시켜 두개골의 정중열과 좌우 수평을 맞추고 선정(lregma)이 람다(lambda)보다 1.5mm 높게 맞추었다.

실험집단과 통제집단 모두 오른쪽 해마 CA3영역에 기록용 전극을, 오른쪽 적핵에 손상용 전극을 심었다. 이를 위해 우선 치과용 드릴로 목표부위 상단 두개골에 2개의 구멍을 뚫었다. 그 주변에 세개의 구멍을 더 뚫어 접지용 나사를 고정하여 접지용 선을 연결하였다. 기록용 전극은 00번의 곤충용핀(insect pin, 00size)을 에폭시(epoxy)로 접연한 것으로 접연시 첨단부위가 자연 노출된 상태로 그대로 사용하였다. 해마의 목표 좌표는 Lavond의 뇌도감을 참조하여 람다에서 전측으로 5.5mm, 우측으로 4.5mm, 복측으로 5.5±0.5mm로 정하고 최종 위치는 선극을 내리면서 후단 자동 증폭기에 연결된 오실로스코프상에 나타나는 신경활동을 관찰하면서 정하였

다. 적핵 손상용 전극은 00번 곤충용 핀을 에폭시로 두껍게 절연한 후 전극 첨단을 0.5mm 노출시킨 것으로 적핵좌표는 람다 전측 10mm, 우측 1mm, 복측 12.5±0.5mm으로 정하였다. 정전류 자극기(Grass S48 stimulator)에서 0.1ms 지속시간을 갖는 10-80 μ A의 음극사각파 전류를 전극을 통해 흘려보내면서 자극에 대한 순막운동이 최대가 되는 부위에 전극을 고정하였다.

접지선과 2개의 전극을 3핀 소켓의 각 단자에 연결하고 접지용 나사를 지지대로 하여 치과용 시멘트로 두개골 위에 단단히 고정시켰다. 시멘트가 굳은 후 소켓을 노출시킨 채 두피를 봉합하고 가나마이신(kanamycin 25mg/kg)을 근육 주사하였다. 시술후 조건화까지는 일주일의 회복기간을 주었다.

조건화 절차

시술후 회복된 토끼들을 무선적으로 적핵손상 실험집단과 통제집단으로 나누었다. 적핵손상 집단의 토끼들은 조건화 2일전에 손상용전극을 통해 0.2mA의 양극성 직류전류를 20초간 흘려보내 적핵을 전해질 손상시켰다. 통제집단은 적핵을 손상시키지 않았다.

토끼들은 우선 한 회기에 해당하는 시간동안 전자파 차폐실에서 실험 상황과 동일한 장치를 하여 백색 잡음하에서 습응기간을 갖는다. 그후 1kHz 정현파 85dB 청각 자극 CS와 토끼 각막에 대한 공기분사 US가 배정되어 제시되는 조건화 회기가 진행되었는데, 조건화는 소리 CS가 560msec동안 제시되고 마지막 100msec동안 토끼의 왼쪽눈에 공기분사 US가 제시되는 전형적인 지연 조건화로서, CS와 US 사이의 자극간 간격은 450msec이고 시행간 간격은 30초-50초 사이로 무선적으로 제시되었다. 한 회기는 60시행으로 한 구획에 10시행씩 6구획으로 이루어졌고, 각 구획의 9번째 시행은 CS만 제시, 10번째 자극은 US만 제시되는 검사시행이었다.

두집단의 동물들은 8회기의 습응훈련을 받은 후에 훈련을 오른쪽눈으로 전이하여 3회기의 전이훈련을 받았고, 다시 왼쪽눈으로 훈련을 재전이하여 재전이

훈련을 2회기 더 받았다. 전이훈련은 공기분사 US를 오른쪽 각막에 제시하는 것을 제외하고는 습득훈련과 동일하다.

조건화 장치와 신경반응 기록장치

조건화 동안 순막반응과 해마의 신경다단위활동을 측정하기 위해 토끼를 본 실험실에서 제작한 토끼고정장치에 구멍시키고 머리에 투구를 씌웠다. 투구는 순막의 직선운동을 전압변화로 바꾸어 주는 미세토크전위차계(minitorque potentiometer)와 공기분사기의 노즐이 부착될 수 있도록 제작하였다. 순막의 움직임은 미리 순막에 봉합해 둔 명주실고리와 연결된 전위차계의 막대에 전달되어 축의 원운동으로 바뀌고, 이러한 원운동은 양단자에 +5V와 -5V가 각각 공급되는 전위차계의 중간단자와 접지사이에서 순막 1mm의 움직임에 대해 0.03V의 전압분할값 변화를 일으켰다. 이러한 전압변화는 A/D변환기를 통해 초당 256회로 표집되어 IBM 컴퓨터에 입력되었다. 입력된 디지털값을 다시 순막 이동거리로 환산시켜 매 시행마다 반응개시잠재기, 조건반응과 무조건반응의 최대진폭과 최대진폭까지의 삼재기를 계산했다.

조건화는 70dB의 백색잡음을 함께 제시하여 외부 소음을 차단시키면서 전자기장 차폐실에서 행해진다. 소리 CS는 1KHz 정현파로 4inch 스피커를 통해 제시되며, CS의 크기는 토끼의 위치에서 85dB이 되도록 조정했다. 공기분사 US는 압축펌프로 압축공기를 만들어서 압축탱크에 저장하였다가 제시기간 동안 전자식 밸브가 열리면서 각막앞에 고정시킨 직경 1mm의 노즐을 통해 분사되었다. 조건자극과 무조건 자극 제시는 IBM 컴퓨터에 연결된 인터페이스장치를 통해 자동으로 통제되도록 프로그래밍하였다.

해마의 다단위 신경활동은 시술시 머리에 부착된 소켓을 통해 headstage miniature 증폭기(WPI, DPMB8)로 들어와 임차 증폭되고 차례로 전달 자동 증폭기(FFT, DM080)와 2대의 후단 자동 증폭기(Clektronix, 5A22N)를 거치면서, 전달 자동 증폭기에 내상된 300Hz-3KHz의 대역폭 통과 여파기와 후단 자동 증폭기의 1kHz-3KHz 대역폭 통과 여파기 및 60Hz

notch filter에 의해 여파되었다. 여파된 신경다단위 활동은 디지털 윈도우비교기(window discriminator, WPI21)에서 미리 설정한 일정 크기 이상의 신경충동만이 계수되어 A/D변환기를 통해 초당 2048회로 표집된 후 IBM 컴퓨터에 입력되었다. 입력된 자료는 매 시행마다 on line으로 계산되어 4msec bin당 발화 횟수가 시간경과에 따른 히스토그램으로 그려졌다. 한 회기가 끝나면 평균한 순막반응곡선과 누적된 신경반응의 히스토그램이 그려지고 조건반응률, 조건반응과 무조건반응의 평균잠재기 및 평균최대진폭 등이 계산되어 제시되었다 <그림 1>.

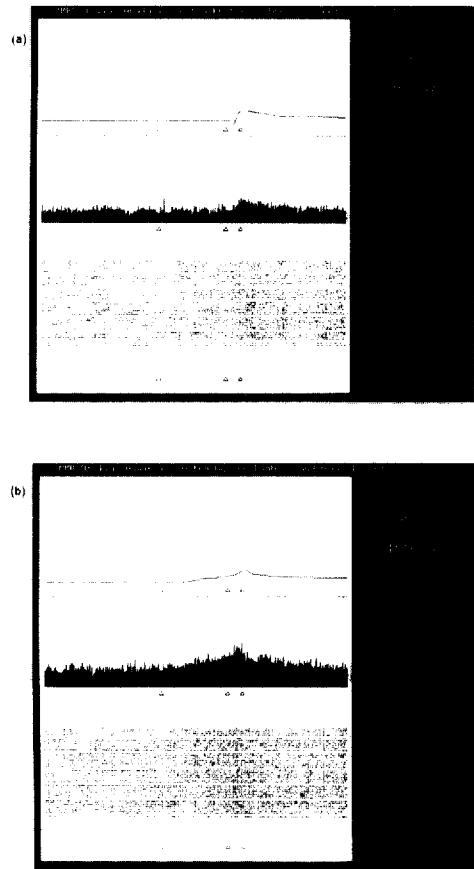


그림 1. 실험집단과 통제집단의 훈련 8회기의 순막반응과 해마 다단위활동

신경활동 자료분석

해마의 신경활동은 증폭되고 여과된 후 디지털 전압 비교기를 통해 계수되어 상대적인 수치로 기록되는데, 이 자료를 분석과 비교를 가능하게 하기 위하여 Sears 등(1990a)을 참고하여 off line으로 표준 점수로 바꾸어 주었다. 이를 위해 각 시행을 3기간으로 나누었다. 즉 CS제시 이전 450msec를 CS전 기간, CS 제시후 US 제시전까지의 자극간 간격 450msec를 CS기간, US제시후 450msec를 US기간으로 나누고 이를 다시 150msec씩 하위 기간으로 세분하였다. 그러면 한 시행당 총 9개의 하위기간이 생기는데 이를 CS전-1, CS전-2, CS전-3과 CS-1, CS-2, CS-3, 그리고 US-1, US-2, US-3기간이라고 명명했다. 각 하위 기간동안 쉼겨여진 신경다단위활동을 10시행의 한 구획별로 가산하여 한 회기당 6구획에서 9개의 하위 기간별 가산 점수를 계산하였다. 그러므로 한 회기에서 6 × 9행렬의 신경다단위활동 가산 점수가 생기는 것이다. 이제 CS기간과 US기간의 신경활동 점수를 회기간의 비교나 동물들간의 비교가 가능하도록 표준 점수로 바꾸었다. 이때에는 정상시의 신경활동으로 간주할 수 있는 CS전-3 기간의 단위활동 점수를 기준으로 삼아 그점수와 차이를 한 회기 동안의 CS전-3기간 단위 활동점수의 표준편차로 나누어 주어 표준점수를 계산했다. 그러면 각 구획에서 6개 하위 기간의 표준점수가 계산되어 CS제시 이후에 중간핵의 신경다단위 활동의 변화 양상을 수치로 확인할 수 있게 된다. 통계적 분석은 각 하위기간 별로 한회기 6구획의 표준 점수의 평균을 내어 사용하였다 <그림 2>.

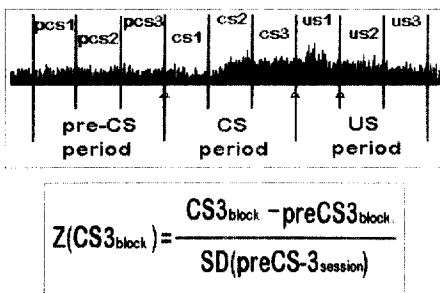


그림 2. 신경 다단위활동의 각 하위 기간별 표준점수 계산공식

조직 검사

학습절차가 모두 끝난 후 적핵의 손상정도와 해마에 심은 기록전극의 정확한 위치를 확인하기 위하여 환류 후 뇌를 적출하였다. 우선 해마에 심은 기록용 전극을 통해 2mA의 양극성 직류전류를 1분간 흘려서 전극이 위치하였던 부위를 표지손상(marking lesion)하였다. 그후 클로랄하이드레이트(chloral hydrate, 400mg/kg)를 과량주사해 토끼를 깊이 마취시킨 후 심장의 상대동맥을 통해 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 차례로 주입하여 환류했다. 환류 후 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 일주일이상 저장하였다가 조직검사 하루 전에 10% 자당(sucrose)용액에 담구었다. 냉동절편기(Leitz Kryostat 1720)를 이용하여 25μm 두께로 절편을 내며 손상부위와 기록부위를 확인하였다. 일부 절편을 슬라이드글라스로 옮겨 티오닌(thionin)염색을 하여 보관하였다.

결 과

조직검사 결과

각 피험동물의 손상 및 기록부위를 확대인화한 뇌절편 사진과 염색절편의 현미경 관찰을 통해 Lavond의 뇌도감을 참조하여 확인하였다. 그 결과 적핵 손상이 제대로 이루어진 6마리를 실험집단으로 설정하고 적핵을 손상하지 않은 6마리를 통제집단에 배정하였다. 기록용 전극은 실험집단과 통제집단의 대부분의 동물에서 배측해마 CA3 영역에 한정되어 있었으며 한마리에서 배측 끝에 걸려있었다. <그림 3>과 <그림 4>에 조직검사 결과가 도시되어 있다.

행동반응 결과

동물들은 적핵 손상부위와 대측인 왼쪽 눈에 대해 8회기의 훈련을 받은 후 오른쪽 눈으로 전이훈련 3회기, 다시 왼쪽 눈으로 재전이훈련 2회기를 얻어 받았다. 전체 13회기 동안의 조건반응율을 <그림 5>에 도시하였다.



그림 3. 적핵이 손상된 실험집단동물의 뇌절편

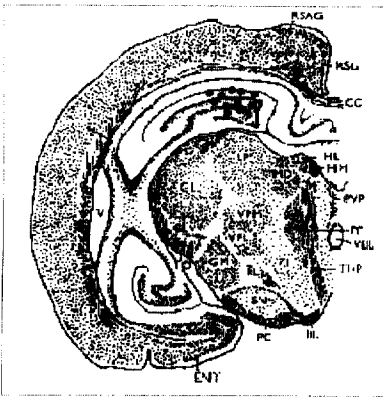


그림 4. 실험동물과 통제동물의 대표적 해마 기록부위

처음 8회기의 습득훈련시에 통제동물들은 평균적으로 4회기에서 80% 이상의 CR율을 보였으며 그후의 회기에서는 점진선에 다다른 학습 수행을 보여 주었다.

그러나 적핵을 손상한 실험동물들은 8회기의 습득 훈련동안 8%미만의 저조한 CR만을 보여 두집단의 행동반응 상에는 큰 차이가 있었다 [$F(1,10)=108.84, p<0.001$]. 따라서 적핵의 손상은 CR의 출력을 사실상 폐지시켰다고 볼 수 있다.

손상된 적핵과 동측인 오른쪽 눈으로 훈련을 진이시키자 실험집단에서도 곧 CR을 보이기 시작하며 통제집단과 유사한 정도의 CR율을 나타내었다

[$F(1,10)=0.98, n.s.$]. 이는 손상되지 않은 왼쪽 적핵 회로에 의해 수행되는 조건반응으로, 이때 나타나는 절감효과는 이전 8회기 훈련동안 CR은 수행되지 않았으나 학습이 이루어졌다는 행동반응 상의 증거이다.

다시 왼쪽 눈으로 훈련을 재전이시키자 실험집단에서는 행동적 CR이 사라져 적핵 손상이 행동반응에 미치는 영향을 다시금 확인 할 수 있었다. 물론 통제집단과 매우 큰 차이가 있었다 [$F(1,10)=208.90, p<0.001$].

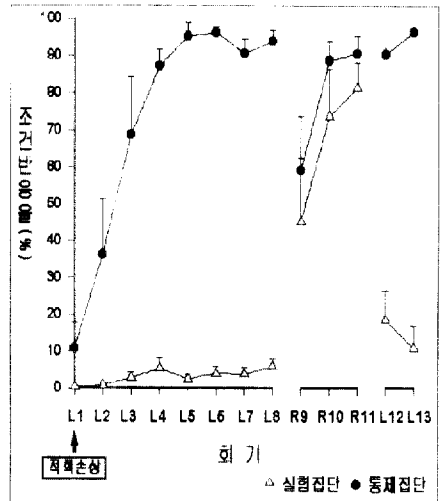


그림 5. 전 훈련 회기 동안 실험집단과 통제집단의 조건반응율. error bar는 SEM.

해마신경반응 결과

조건화 동안 해마의 신경활동은 처음에는 US-1기에만 반응하다가, 차츰 CR이 나타나게 되는 CS-3기의 반응이 자라나게 된다. 그러므로 CS-3기와 US-1기의 신경반응이 주로 관심의 대상이 된다. 통제집단의 해마 다단위신경활동(multiple unit activity : MUA)은 CS제시기간동안 5회기까지 증가하다가, 그 이후 8회기까지는 행동적 CR율은 계속 증가함에도 불구하고 해마의 신경반응은 오히려

감소하는 경향을 보여 역U자형 곡선을 그렸다. US-1기의 신경활동도 마찬가지로 양상을 보였다. 이는 Sears 등(1990)과의 결과와 일치하는 것이다. 적핵손상집단의 동물들은 CS-3기에 한하여 통제집단과 유의미한 차이를 나타내었는데[F(1,10)=10.67, p<0.01] 이들의 신경반응은 조건화 훈련에 따른 변화를 보이지 않았다.

오른쪽 눈으로 훈련을 전이시키자 실험집단의 CS3기의 해마 MUA가 통제집단과 마찬가지로 발달하기 시작하였다[F(1,10)=0.43, n.s.]. 해마의 조건화에 따른 신경반응은 단측 눈을 학습시킬 때 양측 해마 모두에서 형성되므로(Clark et al., 1984), 행동적 CR과 함께 해마의 신경반응 또한 손상된 적핵과 동측훈련의 경우에는 손상의 영향을 받지 않았다. 다시 훈련을 재전이시켰을 때 통제집단은 CS-3기의 활동이 고양된 채로 지속되었으나, 실험집단의 경우에는 전이훈련시 발달한 해마 활동이 유지되지 않고 사라졌다[F(1,10)= 6.49, p<0.05]. 그러므로 재전이시에도 손상된 적핵의 영향으로 해마에서 조건화된 신경반응이 나타나지 않음을 확인하였다. <그림 6>와 <그림 7>에 CS-3기와 US-1기의 다단위 신경활동의 표준점수가 도시되었다.

논 의

본 논문의 결과를 요약하면 다음과 같다. (1) 오른쪽 적핵을 손상시키자 왼쪽 순막조건화 훈련에서 순막조건반응이 나타나지 않았다. (2) 적핵을 손상했을 때 행동적 CR 뿐만 아니라, CS-3기에서 발달하는 학습과 연관된 해마 신경활동 또한 나타나지 않았다. (3) 훈련을 오른쪽 눈으로 전이시키자 적핵 손상집단과 통제집단 모두 CR이 빠르게 발달하였으며, 그와 동시에 해마의 학습과 연관된 신경활동도 급격히 조건화되었다. (4) 훈련을 다시 왼쪽 눈으로 재전이시키자 적핵손상 동물들의 행동적 CR이 폐지되었고, 전이훈련동안 발달했던 CS-3기의 해마반응도 다시 사라졌다.

적핵은 해부학적으로 소뇌중간핵으로부터 상소

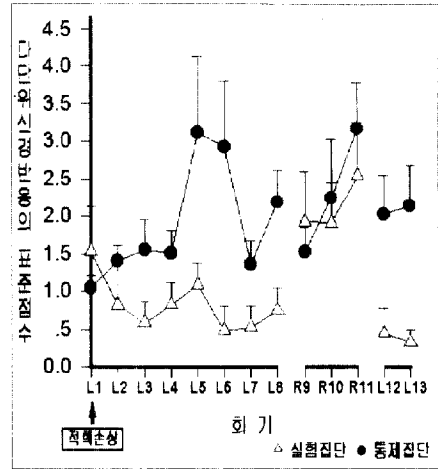


그림 6. 실험집단과 통제집단의 CS-3기의 해마 다단위활동 표준점수. error bar는 SEM.

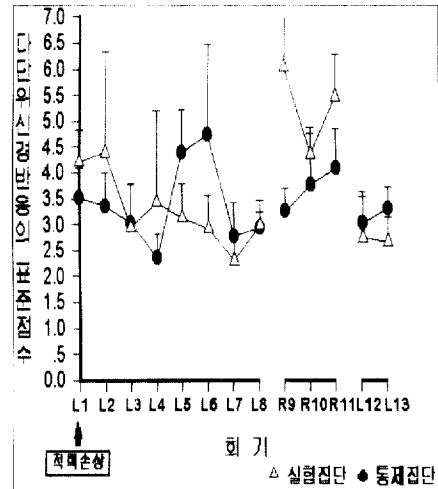


그림 7. 실험집단과 통제집단의 US-1기의 해마 다단위활동 표준점수. error bar는 SEM.

뇌각을 통해서 원심성 섬유를 받으며, 대측의 부외전신경핵으로 섬유를 투사한다(Rosenfield et al., 1985). 부외전신경핵은 삼차신경핵을 통하여 순막의 반사적반응을 통제한다(Marek et al., 1984). 따라서 적핵은 소뇌 중간핵과 더불어 CR의 표현에

영향을 주거나 또는 직접적으로 CR을 통제할 수 있는 구조물이다. 적핵에 직접적으로 전기자극을 가하면, 눈꺼풀반응과 순막반응이 유발되며, 적핵의 손상은 소뇌중간핵의 손상과 마찬가지로 무조건반응에는 영향을 주지 않은채 조건반응을 폐지시켰다(Desmond et al., 1982). 그리고 고전적 조건화동안 적핵에서 관찰되는 다단위신경활동도 소뇌중간핵에서 관찰되는 것과 유사하게 CR에 시간적으로 선행하며 CR을 낳은 반응을 보였다(Desmond & Moore, 1991). 이처럼 적핵에서도 중간핵과 마찬가지로 학습과 연관된 MUA가 발달하지만, 적핵의 손상은 행동적으로 조건순막반응을 폐지시킬뿐 소뇌중간핵의 조건화된 신경반응에는 영향을 미치지 않았다. 특히 적핵의 손상은 긴 잠재기와 낮은 진폭의 무조건반응을 보여줌으로써, 행동적 반응수행에 영향을 미쳤다(Chapman et al., 1990). 이러한 결과들은 소뇌나 다른 구심성 신경구조물에서 발달한 학습과 연관된 신경반응이 운동적, 또는 행동적 반응을 출력하기 위해서 적핵으로 전달될 수 있음을 의미한다. 즉 고전적 조건화의 학습과 관련된 신경가소성은 소뇌나 다른 구심성 신경구조물에서 이루어질 수 있으나, 순막조건반응의 형태, 크기, 시간적 측면등과 같은 행동적 표현은 적핵 또는 적핵에 구심성인 다른 신경구조물을 통해서 이루어질 수 있을 것이다.

본 연구에서는 고전적 조건화동안 학습과 연관된 결정적인 신경가소성이 형성되는 소뇌중간핵 대신에, 적핵을 손상시킴으로써 순막조건반응의 운동적 또는 행동적인 표현을 차단하였다. 그 결과 적핵의 손상은 기존의 소뇌중간핵손상 실험에서와 유사하게 행동적으로 순막조건반응을 방해하였을 뿐만 아니라, 전기생리학적으로 해마에서의 조건화에 따른 신경활동 변화를 방해하였다. 그러나, 소뇌중간핵의 손상은 해마에서 모든 CS기간과 US기간의 신경반응을 폐지시키거나 발달을 방해하였지만, 적핵의 손상은 CS-3기의 신경반응에만 유의미한 영향을 미쳤다. Kennedy(1990)나 Desmond와 Moore(1991) 등의 주장대로 적핵이 순막조건반응의 행동

적 측면을 담당할 뿐만 아니라 적핵의 오류신호가 무조건자극의 교수입력과 조건반응의 당해출력간의 불일치를 수정하여 CR의 행동적 특성에 영향을 미친다고 가정하면, 적핵의 손상은 이러한 정보들을 폐지시켜 해마의 신경활동에 영향을 줄 수가 있다. 순막 고전적 조건화에서 최적으로 또는 적응적으로 발달한 행동적 반응은 무조건 자극의 개시직전에 큰 진폭을 보이며, 학습과 연관된 신경반응 또한 CS-3기에서 가장 두드러지게 반영될 가능성이 있다. 본 실험에서 적핵의 손상이 해마의 CS-3기 신경활동에만 영향을 미친 것은 적핵의 손상에 의해 해마로 유입되는 행동적 CR과 관련된 정보가 상실되었기 때문일 수 있다.

해마는 후내야피질을 통해서 다양한 감각자극들을 받으며, 해마의 뉴런들은 감각자극들의 지속, 개시, 종지와 같은 시간적 특성뿐만 아니라, 자극들의 특성을 성공적으로 부호화한다(Port, R. L., Mikhail, A. A., & Paterson, M. M., 1985). 그리고 해마의 활동은 자극들의 구성에 의존해서 반응의 적절성(timing)에 영향을 미침으로서 조건반응을 조절 할 수 있다(Hoehler & Thompson, 1980). 따라서 해마에서 발달하는 신경모형은 고전적 조건화에서 학습된 순막반응의 반응적시정(timing)을 조절한다고 가정할 수 있으며, 이러한 학습과 연관된 운동정보가 해마의 조건화된 신경반응의 발달에 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 소뇌중간핵과 적핵이 순막 고전적 조건화동안에 해마에서 발달하는 조건화된 신경반응에 어떠한 신경해부학적경로를 통해서 영향을 미치는 지는 아직까지 밝혀지지 않았다. 적핵은 척수 이외에도 소뇌중간핵, 외측 망상핵, 하올리브, 안면신경핵, 삼차신경 감각핵등 소뇌와 뇌간으로 섬유를 보낸다(Brodal, 1981). 이들 신경구조물들은 순막조건화에서 무조건자극의 전달에 중요한 역할을 하며, 적핵은 이들 연결들, 특히 적핵 척수로를 통해서 조건화에 영향을 미칠 수 있다. 소뇌중간핵의 원심성섬유들은 대부분이 대추의 적핵으로 가지만 일부는 그섬유와 평행하게 소뇌를 빠져나와서 적핵에서 시냅스를 맺거나 혹은 곧장

복외측시상핵으로 투사하며, 복외측 시상핵으로부터 대뇌의 운동피질로 투사한다(Chapman, Steinmetz, Sears, & Thompson, 1990). 소뇌 중간핵은 이러한 적핵, 시상, 대뇌피질로의 투사를 통해서 해마에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 본 연구에서는 전해질 손상법을 사용해 적핵을 손상시킨 까닭에, 중간핵에서 시상으로 투사하는 섬유도 같이 손상됐을 가능성도 있을 수 있다. 사실, 신경해부학적으로 중간핵에서 적핵으로 가는 섬유와 중간핵에서 시상으로 가는 섬유는 나란히 놓여있으며, 시상으로 가는 섬유가 적핵가까이를 지나가는 까닭에, 적핵의 전해질 손상은 적핵뿐만 아니라 그 가까이를 통과하는 중간핵에서 시상으로 투사하는 섬유도 같이 손상시킬 수 있다. 이러한 가능성에 대해서는 보다 구체적인 연구가 후속되어야 할 것이다.

비록 순막고전적조건화동안 해마에서 학습과 관련된 신경반응이 발달하지만, 해마의 손상은 본 연구에서 사용한 지연조건화와 같은 단순한 연합학습에서는 CR의 습득에 영향을 미치지 않는다. 해마의 손상이 학습에 영향을 미치는 상황은 흔적조건화나 잠재적억제, 식별역전학습, 감각사전조건화와 같이 복잡한 과제를 사용했을 경우이다. 기존의 소뇌중간핵 손상실험과 본 실험에서 사용한 표준적인 지연조건화에서는, 소뇌 중간핵이나 소뇌피질에서 형성된 조건화와 관련된 신경반응 즉 소뇌의 신경가소성이 해마의 신경반응에 그대로 영향을 미쳐서 해마반응이 나타난다고 가정할 수 있다. 만일 조건화 과제가 더 복잡한 것이라면, 그제서야 해마가 관여하게 될 것이고 그때의 해마 신경반응은 해마 자체내에서 처리된 부분이 포함되게 될 것이다. 이는 학습과 연관된 신경가소성이 하나의 단일체계내에서 각기 별도로 형성되는 것이 아니라, 소뇌와 해마등 여러 구조물에서 위계적으로 형성되어 있음을 의미하는 것이다. 그러므로 상위의 구조물(해마)을 손상시키는 것은 하위구조물(소뇌)의 단순한 연합학습에 영향을 미치지 않을 것이며, 보다 하위의 구조물이 손상되면 그보다 상위 구조물의 가소성이 와해될 수 있다. 이러한 관점은 Thompson등(1984)

의 학습과 기억의 신경실체에 대한 다중기억흔적 견해(multiple memory trace view)와 일치하는 것으로 본 실험을 포함한 해마와 소뇌의 실험결과들은 이러한 견해를 입증해주고 있다.

최근 해마영역과 소뇌등의 다른 뇌영역의 기능을 함께 모사한 Gluck과 Myers의 계산망 이론(1993)에서는 각각의 구조물에서 CS와 US의 처리가 병렬적으로 이루어짐을 가정하고 해마의 신경망과 소뇌등의 신경망을 별개로 구성하였다. 그러나 본 연구의 결과는 소뇌와 해마의 기능을 모사하는데 있어서 이러한 병렬적 모형 대신 위계적 모형을 지지한다.

순막조건화에서 소뇌와 해마사이의 상호작용을 살펴보고 그 경로를 추적하고자 수행된 본 연구는 순막조건화동안 해마에서 발달하는 학습과 연관된 신경가소성이 소뇌로부터 적핵을 통한 정보에 의존하며 그 정보는 조건반응의 발생에 대한 행동적 정보와 연관되어 있음을 시사한다.

참고문헌

- 락소영, 김기석, 김현택(1993). 교핵 기록에 나타나는 잠재적 억제에서 해마손상의 영향. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 5, 45-58.
- 김기석(1990). 순막반응의 고전적 조건화와 그 신경회로. **한국심리학회지: 일반**, 9(1), 1-15.
- 김시현, 김기석, 김현택(1993). Effects of lidocaine-microinjection into the red nucleus on acquisition of conditioned response and neuronal activity of the cerebellar nuclei in rabbits. **Experimental neurobiology**, 2, 63-70.
- 김현택, 최준식, 김기석(1991). 순막조건화에서 적핵과 소뇌 중간핵의 기능. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 3, 65-82.
- 이두현, 김현택, 류재욱, 김기석(1990). 고전적 순막조건화 동안의 해마 뇌전도와 다단위 활동. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 1(2), 69-78.
- 최준식, 김기석(1990). 순막반응과 소뇌 치상-중간핵

- 의 다단위활동에 적핵순상이 미치는 영향. *한국 심리학회지: 생물 및 생리*, 3, 65-82.
- Berger, J. W., Alger, B. E., & Thompson, R. F.(1976). Neural substrate of classical conditioning in the hippocampus. *Science*, 192, 483-485.
- Berger, T. W., Milner, T. A., Swanson, G. W., Lynch, G. S., & Thompson, R. F.(1980). Reciprocal anatomical connections between anterior thalamus and cingulate-retrosplenial cortex in the rabbit. *Brain research*, 201, 411-417.
- Berger, J. W. & Orr, W. B.(1982). Role of the hippocampus in reversal learning of the rabbit nictitating membrane response. In Woody, C.D.(Ed.) *Conditioning: Representation of involved neural functions*, 1-12, New-York: Plenum Press.
- Berger, T. W. & Thompson, R. F.(1978). Neuronal plasticity in the limbic system during classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. I. The hippocampus. *Brain research*, 145, 323-346.
- Berger, T. W., Weikart, C. L., Bassett, J. L., & Orr, E. B.(1986). Lesions of the retrosplenial cortex produce deficits in reversal learning of the rabbit nictitating membrane response: implications for potential interactions between hippocampal and cerebellar brain systems. *Behavioral Neuroscience*, 100, 803-809.
- Berthier, N. E. & Moore, J. W.(1986). Cerebellar purkinje cell activity related to the classically conditioned nictitating membrane response. *Experimental Brain Research*, 63, 341-350.
- Brodal, A.(1984). *Neurological Anatomy*. Oxford University Press. N.Y.
- Chapman, P. F., Steinmetz, J. E., Sears, L. L., & Thompson, R. F.(1990). Effects of lidocaine injection in the interpositus nucleus and red nucleus on conditioned behavioral and neuronal responses. *Brain Research*, 537, 149-156.
- Chapman, P. F., Steinmetz, J. E., & Thompson, R. F.(1988). Classical conditioning does not occur when direct stimulation of the red nucleus or cerebellar nuclei is the unconditioned stimulus. *Brain Research*, 442, 97-104.
- Clark, R. E. & Lavond, d. g.(1993). Reversible Lesions of the Red Nucleus During Acquisition and Retention of a Classcally Conditioned Behavior in Rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 107, 264-270.
- Clark, G. A., McCormick, D. A., Lavond, D. G., & Thompson, R. F.(1984). Effects of lesions of cerebellar nuclei on conditioned behavior and hippocampal neuronal responses. *Brain Research*, 291, 125-136.
- Clark, R. E. & Zhang, A. A.(1992). Reversible Lesions of the Cerebellar Interpositus Nucleus During Acquisition and Retention of a Classcally Conditioned Behavior. *Behavioral Neuroscience*, 106, 879-888.
- Desmond, J. E. & Moore, J. W.(1982). A brain-stem Region Essential for the Classically Conditioned but Not Unconditioned Nictitating Membrane Response. *Physiology & Behavior*, 28, 1029-1033.
- Desmond, J. E. & Moore, J. W.(1991). Single-unit activity in red nucleus during the classically conditioned rabbit nictitating membrane response. *Neuroscience research*, 10, 260-279.
- Dietrichs, E.(1988). Cerebellar cortical and nuclear afferents from the feline locus soeruleus complex. *Neuroscience*, 27, 77-91.
- Douglas, R. J.(1967). The hippocampus and behavior. *Physiological Bulletin*, 67, 416-442.
- Enser, L. D.(1976). A study of classical nictitating membrane conditioning in neocorticate,

- hemicorticate, and thalamic rabbits. Ph. D. thesis, University of Iowa.
- Gluck, M. A. & Myers, C. E.(1983). Hippocampal Mediation of Stimulus Representations: A Computational Theory. *hippocampus*, 3, 491-516.
- Hebb, D.(1949). *The organization of behavior*, NY: Wiley.
- Hirsh, R.(1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology*, 12, 412-444.
- Hoehler, F. K. & Thompson, R. F.(1980). Effect of interstimulus(es-ucs) interval on hippocampal unit activity during classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit(*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of comparative and physiological psychology*, 94, 2, 201-215.
- Isaacson, R. L.(1974). *The limbic system*. New York: Plenum.
- Lavond, D. G., Hembree, T. L., & Thompson, R. F.(1985). Effect of kainic acid lesions of the cerebellar interpositus nucleus on eyelid conditioning in the rabbit. *Brain Research*, 326, 179-182.
- Lynch, G., Haipain, S., & Baudry, M.(1982). Effects of high-frequency synaptic stimulation on glutamate receptor binding studied with a modified in vitro hippocampal slice preparation. *Brain research*, 244, 101-111.
- Lynch, G., McGaugh, J. L., & Weinberger, N. M.(1984). *Neurobiology of Learning and Memory*. N.Y..
- Mamounas, L. A., Thompson, R. F., Lynch, G., & Baudry, M.(1984). Classical conditioning of the rabbit eyelid response increases glutamate receptor binding in hippocampal receptor membranes. *Proceeding of the national academy of sciences USA*, 81, 2548-2552.
- Marek, G. J., McMaster, S. E., Gormezano, I., & Harvey, J. A.(1984). The role of the accessory abducens nucleus in the rabbit nictitating membrane response. *Brain Research*, 299, 215-229.
- McCormick, D. A., Clark, G. A., Lavond D. G., & Thompson, R. F.(1982). Initial localization of the memory trace for basic form of learning. *Proceedings of the National Academy of Science U.S.A.*, 79, 2731-2735.
- Miller, R.(1989). Cortico-hippocampal interplay: self-organizing phase-locked loops for indexing memory. *Psychobiology*, 17, 115-128.
- Moyer, J. B., Deyo, R. A., & Disterhoft, J. F.(1990). Hippocampectomy disrupts trace eye-blink conditioning in rabbits. *Behavioral neuroscience*, 104, 243-252.
- Oakley, D. A. & Russell, I. S.(1977). Subcortical storage of pavlovian conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 18, 931-937.
- O'keefe, J. & Nadel, L.(1974). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford, England: Oxford University Press.
- Penick, S. & Solomon, P. R.(1991). Hippocampus, context, and conditioning. *Behavioral neuroscience*, 105, 5, 611-617.
- Pickel, V. M., Segal, M., & Bloom, F. E.(1974). Axonal proliferation following lesions of cerebellar peduncles: A combined fluorescence microscopic and radioautographic study. *Journal of Comparative Neurology*, 155, 43-60.
- Port, R. L., Mikhail, A. A., & Paterson, M. M.(1985). Differential effects of hippocampectomy classically conditioned rabbit nictitating membrane response related to inter-stimulus interval. *Behavioral Neuroscience*, 99, 2, 200-208.
- Port, R., Romano, A. & Patterson, M.(1986).

- Stimulus duration discrimination in the rabbit: Effects of hippocampectomy on discrimination and reversal learning. *Physiological psychology*, 14, 124-129.
- Reiss, S. & Wagner, A. R.(1972). CS habituation produces a "latent inhibition" effect but no "conditioned inhibition". *Learning motivation*, 3, 237-245.
- Rolls, E. T.(1990). Principles underlying the representation and storage of information in neural networks in the primate hippocampus and cerebral cortex. In Zometer, S. F., Davis, J. L., & Lau, C. (Eds) *An introduction to neural and electronic networks*, pp.91-107, NY: Academic Press.
- Rosenfield, M. E. & Moore, J. W.(1983). Red nucleus lesions disrupt the classically conditioned nictitating membrane response in rabbits. *Behavioral Brain Research*, 10, 393-398.
- Rosenfield, M. E., Dovydaitis, A., & Moore, J. W.(1985). Brachium Conjunctivum and Rubrobulbar Tract: Brain Stem Projections of Red Nucleus Essential for the Conditioned Nictitating Membrane Response. *Physiology & behavior*, 34, 751-759.
- 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, 328-333.
- Sears, L. L. & Steinmetz, J. E.(1990). Acquisition of classically conditioned-related activity in the hippocampus is affected by lesions of the cerebellar interpositus nucleus. *Behavioral Neuroscience*, Vol.104, No.5, 681-692.
- Solomon, P. R.(1979). Temporal versus spatial information processing theories of the hippocampal function with special reference to attention. *Physiological Psychology*, 8, 254-261.
- Solomon, P. R. & Moore, J. W.(1975). Latent inhibition and stimulus generalization of classically conditioned nictitating membrane response in rabbits(*Oryctolagus cuniculus*) following dorsal hippocampal ablation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 1192-1203.
- Teyler, T. J. & DiScenna, P.(1984). The topological anatomy of the hippocampus: a clue to its function. *Brain Research Bulletin*, 12, 711-719.
- Thompson, R. F.(1986). The neurobiology of learning and memory. *Science*, 233, 941-947.
- Weisz, D. J., Clark, G. A., & Thompson, R. F.(1984). Increase responsivity of dentate granule cells during nictitating membrane response conditioning in rabbit. *Behavioural brain research*, 12, 145-154.
- 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.

Effect of the red nucleus lesion on the hippocampal multiple unit activity

Jae-Wook Ryou, Sun-Young Cho, and Hyun-Taek Kim

Dept. of Psychology, Korea University

Sears et al. showed that learning-related multiple unit activity (MUA) developing in the hippocampus during the classical conditioning of nictitating membrane response depends on the intactness of the cerebellar interpositus nucleus, that was confirmed by our recent study. The cerebellar interpositus nucleus is known to be an essential neural structure for this conditioning, and a place representing time-amplitude neural model of the conditioned response(CR). Lesioning the interpositus nucleus, therefore, abolishes the learning itself and as a result, the hippocampal MUA can not develop. In case the red nucleus, the principal output pathway of the interpositus nucleus is lesioned, the learning-related MUA in the interpositus nucleus can be recorded, which is possibly interpreted as the learning is established but the performance of CR is blocked.

The present study was conducted to determine if the learning-related MUA could be developed in the hippocampus after lesioning the red nucleus, the target of the interpositus nucleus. Experimental rabbits were given unilateral electrolytic lesions of the red nucleus before the conditioning sessions (CS: 550msec tone, US: 100msec air puff, ISI: 450msec). Experimental rabbits showed less than 8% CRs by the end of the 8th session, whereas the control animals showed on the average more than 80% CRs by the 4th session ($F[1,10]=187.84, p<0.01$). The control group showed typical increase of hippocampal MUA in the process of learning, while the group with the red nucleus lesion did not showed the increases of hippocampal MUA in the CS period($F[1,10]=10.67, p<0.05$). These results suggest that the learning-related input from the interpositus nucleus via the red nucleus may play a critical role for the normal MUA development in the hippocampus.