

## 적핵에 대한 카이닌산 손상이 순막조건화의 파지와 소뇌 중간핵 및 배측하올리브부핵의 다단위활동에 미치는 영향

조선영\*, 이강준\*, 이태관\*, 현성용\*\*, 김현택\*

\*고려대학교 심리학과, \*\*대구대학교 심리학과

순막 조건화의 습득이 이루어진 후 적핵에 카이닌산을 주입하여 화학적 손상을 시키고 그 영향을 소뇌 중간핵과 배측하올리브부핵에서 다단위활동을 함께 기록하여 살펴보았다. 전형적인 지연조건화로 동물을 학습시킨 후, 한쪽 적핵에 미리 심어둔 안내관을 통해 카이닌산을 주입하여 그 부위의 세포체 만을 손상하였다. 그후 동일한 훈련을 계속하면서 적핵 손상이 행동반응과 각 부위의 신경활동에 미치는 영향을 살펴보았다. 적핵을 손상하자 행동적 조건반응율이 급격히 감소하였다. 반응 진폭이 줄어들고 반응 잠재기가 늘어나는 반응 수행상의 결함은 조건반응(CR) 뿐만 아니라 무조건반응(UR) 수행에서도 마찬가지로 발견되었다. 그러나 선행하는 조건자극(CS)에 의한 UR 반응촉진은 적핵 손상 후에도 계속 유지되었다. 적핵 손상 이후 소뇌 중간핵의 학습관련 신경활동(은 전체 회기에서는 줄어들었으나, 본 연구에서 CR수행 여부에 따라 CR시행과 noCR시행으로 나누어 신경활동을 분석한 결과 학습관련 신경활동을 보이는 CR시행과 그렇지 않은 noCR시행의 반응 형태는 손상 이후에도 그대로 유지됨이 관찰되었다. 배측하올리브부핵은 CR시행은 물론 noCR시행에서도 학습관련 활동을 보였는데 이러한 활동은 적핵 손상 후에 크게 변하지 않았다. 이러한 결과들은 순막조건화에서 적핵의 손상이 소뇌에서 처리된 조건화 정보의 출력을 단순히 차단시키는 것이 아니라, 소뇌와 뇌간을 포함하는 신경회로망적 정보 처리에 영향을 미쳐서 CR 수행이 감소한다는 것을 시사한다.

순막조건화에 있어서 CS나 US와 같은 감각 입력이나 CR과 UR과 같은 운동 출력은 기본적으로 뇌간 구조물과 소뇌를 통해 이루어진다. 실제로 순막조건화에서 US로 사용되는 각막에 대한 공기분사나 안와주변 전기충격에 관한 정보는 하올리브를 통해 등상섬유를 타고 소뇌로 입력되며, 소리나 빛 등의 CS 정보는 교핵을 통해 태상섬유를 타고 소뇌로 전달된다(Gould, Sears & Steinmetz, 1993). 이 두 입력이 수렴하는 소뇌 퍼킨지세포와 소뇌 심부핵은 CS와 US 정보가 연합되는 부위로 알려져 있으며, 연합된 정보는 뇌간구조물인 적핵을 경유하여 운동출력으로 나타난다.

포유류의 적핵(red nucleus : RN)은 거대세포 영역(magnocellular division : RNm)과 소세포

영역(parvocellular division : RNp)으로 나누어진다. 이는 각 영역에서 발견되는 뉴런의 크기와 모양에 따라 명명된 것인데, RNm에서는 대축 척수로 투사하는 적핵척수로(rubrospinal tract: RST)가, RNp에서는 동측 하올리브로 투사하는 적핵올리브로가 기시한다(Miller & Strominger, 1973). RNm은 소뇌 중간핵으로부터 주된 입력을 받고 대뇌 운동 피질에서 하행하는 피질척수로(corticospinal tract : CST)의 측부지를 받는다. RNp는 소뇌 치상핵과 대뇌 여러 영역에서 입력을 받아 하올리브로 투사한다. 이러한 투사는 하올리브와 소뇌를 통해 RST가 기시하는 RNm으로 다시 되먹임될 수 있다. 또한 소뇌 치상핵은 복외측 시상을 통해 대뇌 운동피질로 투사한다. 따라서

적핵-올리브 투사는 대뇌 여러 영역과 소뇌, RST 간의 "great communicator" 역할을 한다고 일컬어진다(Kennedy, 1990).

순막조건화에서 적핵(RN)은 소뇌에서 처리한 학습관련 정보를 전달받아 최종적으로 순막반응을 매개하는 부외전 신경핵으로 투사하여 순막조건반응을 일으키는 출력로 상의 구조물로 알려져 있다(Desmond, Rosenfield & Moore, 1983). 상소뇌각을 손상하거나(Krupa & Thompson, 1995) 적핵을 손상하면(Rosenfield & Moore, 1983) 이미 습득한 조건반응이 즉각 사라진다. 적핵을 미리 손상하거나(최준식, 김기석, 1990), 또는 가역적으로 손상한 후(Kim, Kim, & Kim, 1993) 조건화 훈련을 시키면, 행동적 조건반응은 나타나지 않지만 소뇌 중간핵에서 CR을 모방하는 신경모델이 발달하였고 적핵의 기능이 정상으로 돌아오면 곧 적응적인 CR을 수행하였다. 이와는 달리 소뇌 중간핵을 손상한 경우에는 행동적 CR이 나타나지 않음은 물론, 이와 함께 적핵의 신경모델 수립 또한 이루어지지 않았으며, 가역적으로 손상한 동안 학습의 증거를 보이지 않았다(Chapman & Steinmetz, 1990). 이러한 결과를 바탕으로 Thompson(1986)은 적핵 손상이 행동적 반응의 표현을 가로막을 뿐 학습 그 자체에는 영향을 미치지 않는다고 결론을 내렸다. 그러나 다른 연구자들은 적핵의 해부학적 연결로와 기능에 주목하여 운동 학습에 관여하는 적핵의 역할에 관한 다른 이론을 제시하였다(Tsukahara, Bando, Murakami, & Oda, 1983; Kennedy, 1990; Keifer & Houk, 1994).

적핵은 대뇌와 소뇌로부터 운동에 관련된 정보를 입력받을 뿐만 아니라, 청각자극과 피부자극 같은 중성적 체감각자극에도 반응한다(Desmond & Moore, 1991; Vinay & Padel, 1990). 적핵의 말초 체감각자극에 대한 반응은 대뇌피질과 소뇌가 제거된 후에도 유지되기 때문에(Padel, Sybriska, Bourbonnais, & Vinay, 1988), 이는 척수의 배측주(dorsal column)를 타고 상행하는 척수적핵로(spinothalamic tract)를 통한 입력에 의한 것으로 여겨진다. 이러한 감각반응은 동물이

자극에 전연 운동반응을 하지 않는 경우에도 유발되지만, 감각자극 이후 운동이 유발되는 경우에는 두 반응이 융합되어 더 강하게 나타난다(Houk, 1991). 또한 적핵의 신경활동은 운동피질에 비하여 학습된 운동 반응과 관련성이 더 높았다(Martin & Ghez, 1991). Keifer와 Houk(1994)은 이상의 적핵 입출력과 소뇌-뇌간구조물 회로를 근거로 하여, 적핵과 소뇌, 뇌간구조물로 이루어진 소뇌적핵척수계의 적응적 운동 조절 기능을 제안하였다. 그들은 감각 입력이나 내부 신호에 의해 운동이 촉발되는데, 소뇌적핵 회로(cerebellorubral circuit : CRS)의 정적 되먹임으로 신호가 증폭, 유지되면서 운동 명령이 선택된다고 제안하고 있으며, 이는 적절한 행동 패러다임을 이용한 동물실험에서 입증되고 있다(Schmied, Amalric, Dormant, Conde, & Farin, 1988; Sarrafzadeh, Keifer, & Houk, 1996). 그러므로, 적핵이 하올리브나 삼차신경 척수로핵, 망상핵 등을 통하거나 또는 직접 소뇌로 투사하며(Rosenfield, & Moore, 1995), 또한 조건자극에 직접 반응하는 구조물임을 고려해 볼 때, 순막조건화에 있어서 그 기능을 조건반응의 단순한 출력 구조물로 한정짓는데는 의문의 여지가 있다.

한편, 뇌간의 하올리브 복합체중 배측하올리브부핵(dorsal accessory inferior olive : DAO)은 순막조건화에서 US정보를 소뇌로 전달하는 중계핵으로 알려져 있다(Thompson, 1986). 하올리브는 삼차신경을 통해 대측 안면부의 체감각정보를 받아들여 대측 소뇌피질과 소뇌 심부핵으로 등상 섬유를 보내 정보를 전달한다. 이러한 DAO의 입력은 소뇌 전측중간핵 영역과 단소엽을 포함한 소뇌피질영역에서 체성감각적 배열(somatotopic arrangement)을 나타낸다(Gibson, Robinson, Alam, & Houk, 1987). 소뇌 중간핵(cerebellar interpositus nucleus : INT)과 DAO의 신경활동을 동시에 기록한 선행 연구(조선영, 백은하, 김현택, 현성용, 1997)에서 INT의 학습 관련 신경활동은 CR을 수행한 시행에서만 두드러지게 나타났으며 CR을 수행하지 않은 시행에서는 그렇지 않

았다. DAO에서도 조건화가 진행됨에 따라 학습 관련 신경활동이 크게 나타났지만, CR 시행뿐만 아니라 CR을 수행하지 않은 시행에서도 그러한 활동이 관찰되었다. 이것은 DAO가 단순히 US정보를 소뇌로 전달하는 이외에도 조건화와 관련되어 다른 기능을 담당하며 그 기능은 고전적 순막 조건화에 결정적인 구조물인 소뇌와 밀접히 관련되어 있음을 시사한다. 신경해부학적으로 소뇌 중간핵은 상소뇌각을 거쳐 직접 하올리브로 투사하며(Anguat & Sotelo, 1989), 적핵이나 삼차신경 척수로핵을 거쳐 간접적으로 하올리브에 영향을 미칠 수 있다고 보고되고 있다(Davis & Dostrovsky, 1986). 이러한 해부학적 연결은 DAO가 소뇌에서 출력되는 CR정보를 처리하여 다시 소뇌로 되먹임으로써 조건화에 기여할 수 있음을 시사하는 것이다.

본 연구에서는 순막조건화 중에 INT와 DAO의 다단위활동을 동시에 기록하면서 적핵을 카이닌산으로 손상하여, 적핵의 손상이 다단위활동과 학습된 행동에 미치는 영향을 살펴보았다. 전술한 바와 같이 적핵은 소뇌의 주된 출력을 받는 부위로서, 소뇌에서 처리된 CR 관련 정보를 출력받아 뇌간의 운동핵으로 전달해주는 CR 출력 구조물로 여겨진다. 그러나 적핵은 최종적으로 순막반응을 내보내는 부위전 신경핵 뿐만 아니라 하올리브와 삼차신경 척수로핵, 그리고 소뇌피질 단소엽, 소뇌 중간핵으로도 투사한다. 또한 소뇌에서 처리된 정보가 DAO의 활동에 영향을 미친다고 할 때, 적핵이 이를 중계할 수도 있다. 따라서 이들 부위의 활동을 동시에 기록함으로써 적핵의 손상이 뇌간과 소뇌의 신경회로망에 미치는 영향을 체계적으로 관찰할 수 있다.

## 연구 방법

### 피험동물

시술시 체중이 1.8 - 2.5 kg인 뉴질랜드 백색종 숫토끼를 피험동물로 사용하였다. 실험기간 동안 토끼들은 개별장에 수용되었으며 물과 먹이를 자유롭게 먹을 수 있었다. 사육실의 환경은 낮과

밤의 자연주기를 그대로 두었다.

### 시술

시술 24시간 전에 피험동물의 물과 먹이를 박탈하였다. 시술에 들어가기 이전에 먼저 진정제 아세프로마진(acepromazine, 0.25mg/kg)과 부교감 신경 차단제인 아트로핀(atropine, 1mg)을 주사한 후 동물을 마취하였다. 마취제는 케타민(ketamine, 50mg/kg)과 질라핀(xylazine, 6mg/kg), 뷰토파놀(butophanol, 0.1mg/kg)을 혼합하여 근육주사하였다. 두 시간이 경과할 때마다 최초 주입량의 50%를 추가로 주입하였다. 마취 후 시술 부위의 털을 면도하고 입체뇌정위 기구(stereotaxic apparatus)에 동물을 전정(bregma)이 람다(lambda)보다 1.5mm 높게 고정하였다.

훈련시킬 눈과 동측 INT(람다 전측 0.5mm, 좌측 5mm, 복측  $13 \pm 0.5$ mm)와 대측 DAO(람다 전측 0.5mm, 우측 1mm, 복측  $23 \pm 1$ mm)에 기록용 전극을 심었다. 기록용 전극은 00번의 곤충용 핀(insect pin, #00)을 에폭시(epoxylite)로 절연한 것으로 절연시 침단부위가 자연 노출된 상태로 그대로 사용하였다. 전극의 침단 임피던스는 200-400k $\Omega$  이었다. RN에는 나중에 약물을 주입하기 위한 안내관(guide cannula : 23 gauge)을 삽입하였다. 안내관의 침단 부위가 목표부위보다 1mm 상단에 위치하도록 최종 위치를 잡았다. 안내관을 통해 감염이 되거나 이물질이 들어가지 않도록, 약물을 주입할 때를 제외하고는 항상 동일한 길이의 소침(stylet)으로 막아두었다. 훈련을 시작할 때까지 일주일 이상 회복 기간을 주었다.

### 조건화 절차

한 회기의 순응 기간을 거친 후에, 300msec 자극간 간격(ISI)의 지연 조건화로 동물의 좌측 눈을 훈련시켰다. 즉, 400msec 소리 CS(1KHz, 85 dB)와 100msec 공기분사 US(200g/cm<sup>2</sup>)를 두 자극이 함께 종료하도록 배쌍 제시하였다. 한 회기는 60 시행이며, CS 단독제시와 US 단독제시의 준거시행이 포함되어있다. 동물들이 두 회기 연속

70% 이상의 학습율을 보이는 학습 준거에 도달하면, 실험집단 동물들( n=7 )의 적핵에 카이닌산을 주입하였다. 통제집단 동물들( n=6 )은 적핵에 식염수를 주입하였다.

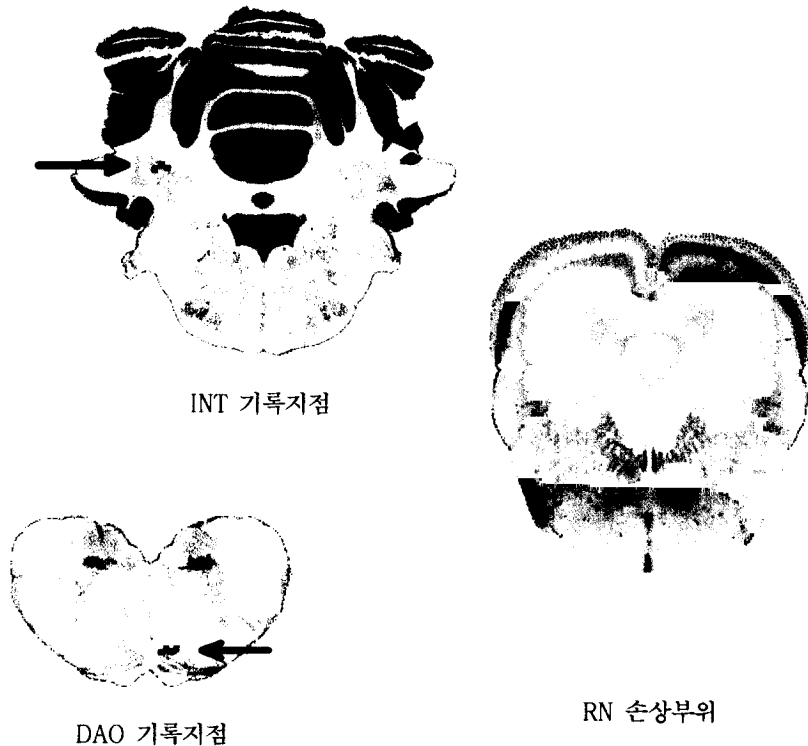
적핵에 미리 심어둔 안내관 안으로 주입관(injection cannula : 30 guage)을 넣어 카이닌산(0.4~0.8 $\mu$ l, 2mg/ml)을 미세 주입하였다. 이를 위해 1 $\mu$ l 미세주사기(Hemilton microliter syringe)에 폴리에틸렌 튜브(polyethylene tube, PE20)를 연결하고 그 끝에 주입관을 연결하였다. 주사기와 튜브, 주입관을 미네랄 오일(mineral oil)로 기포가 들어가지 않도록 주의하며 채운 후, 약물을 채울 양만큼 오일을 빼내고 그 자리에 카이닌산을 채웠다. 주입관을 안내관 안으로 밀어넣고 microdriver를 이용하여 일정한 속도(0.2 $\mu$ l/min)로 천천히 약물을 주입하고, 모세관 현상에

의해 약물이 역류하는 것을 방지하기 위하여 5분간 주입관을 그대로 두었다. 통제집단의 동물에게는 같은 양의 식염수를 동일한 방식으로 적핵에 주입하였다.

적핵에 카이닌산이나 식염수를 주입하고 사흘동안 회복기를 준 후, 다시 좌측 눈에 대한 파지 훈련을 두 회기 반복하였다. 그 후 우측 눈으로 훈련을 전이하여 두 회기동안 전이 훈련시키고, 다시 좌측 눈으로 재전이 훈련을 한 회기 실시하였다. 모든 훈련에는 300msec ISI 조건화 절차를 사용하였다.

#### 조직검사

학습 절차가 모두 끝난 뒤 각 기록전극 및 자극전극을 통해 2mA의 양극성 직류 전류를 10초간 흘려서 전극이 위치하였던 부위를 표지손상



〈 그림 1 〉 INT와 DAO 신경활동 기록 지점( ■ )과 RN 손상부위( ● )

(marking lesion)하였다. 그후, 동물을 깊게 마취 시키고 심장의 상대동맥을 통하여 0.9% 생리식염수와 10% 포르말린 용액을 차례로 주입하여 환류(perfusion)를 하였다. 환류 후 뇌를 적출하여 10% 포르말린 용액에 일주일 이상 담가두어 충분히 고정시키고, 절편을 내기 하루 전에 10% 자당 용액으로 옮겨두었다. 냉동 절편기(Leitz Kryostat 1720)를 이용하여 25 $\mu$ m 두께로 절편을 내면서 기록부위와 손상부위, 자극부위를 뇌도감과 비교하면서 확인하였다. 절편 중 일부를 슬라이드 글라스로 옮겨, 크레실 바이올렛으로 염색하여 사진을 찍고 현미경 관찰을 하였다.

**연구 결과**

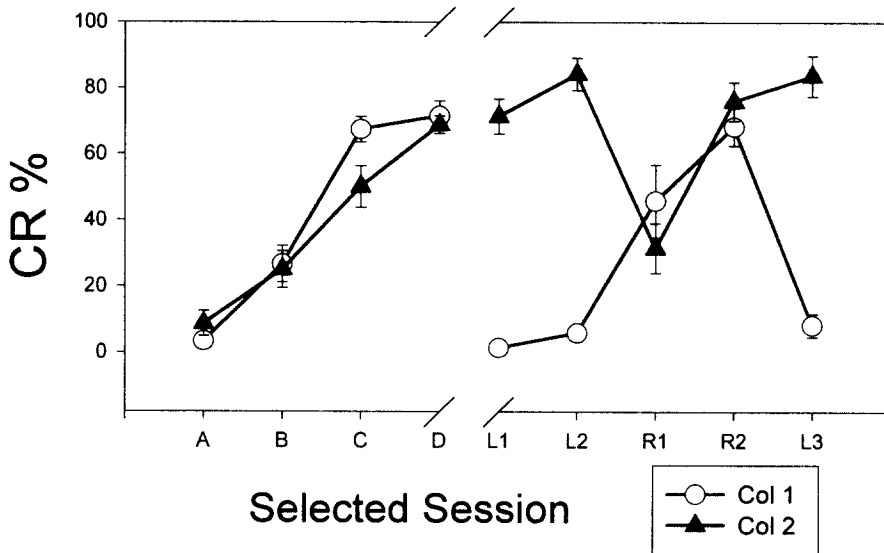
**조직검사 결과**

각 피험동물의 기록 부위와 손상 부위를 뇌도감을 참고하여 뇌절편에 대한 현미경 관찰과 사진을 통해 확인하였다(Shek, Wen, & Wisniewski,

1986; McBride & Klemm, 1968). 검사 결과 RN이 제대로 손상되고 INT와 DAO에 전극 침단이 정확하게 위치한 7 마리로부터 실험집단 자료를 얻었고, 기록용 전극이 잘 위치한 6 마리의 통제집단 자료를 얻었다. 동물의 손상부위와 기록전극의 위치를 < 그림 1 >에 도시하였다. 효과적인 RN 손상부위는 주로 적핵의 내측 영역에서 복측으로 퍼져나가 거대세포 영역(RNm)이 전체적으로 손상된 경우였다. INT의 기록전극은 배외측 중간핵 영역에 위치하였으며, DAO는 하올리브부핵 전반에 걸쳐 기록전극이 위치하였다.

**행동반응결과**

선행 연구(조선영 등, 1997)에서와 마찬가지로 처음 좌측 눈에 대한 학습 훈련에서 학습 정도에 따라 대표적인 네 회기를 선정하였다. 즉, 300msec ISI 훈련에서 동물마다 CR을 학습하기 이전 단계인 회기 A, 약 20%의 CR을 보이는 학습 초기 단계인 회기 B, 약 60%의 CR을 보이는



< 그림 2 > 실험집단(EXP)과 통제집단(CON)의 CR 학습율

학습 중반 단계인 회기 C, 80% 이상의 CR을 보이는 학습 완료단계인 회기 D를 선정하여 분석하였다. 적핵에 카이닌산이나 식염수를 주입한 후 실시한 좌측 눈에 대한 파지 훈련 두 회기( 회기 L1·L2 )와 우측 눈에 대한 전이 훈련 두 회기(회기 R1·R2), 좌측 눈에 대한 재전이 훈련 한 회기( 회기 L3 )의 자료는 모두 분석하였다. 따라서 총 아홉 회기에 대한 행동 결과와 신경활동 결과를 분석하였다.

**CR 학습율** < 그림 2 >에 손상 전후 아홉 회기동안 실험집단과 통제집단 동물이 나타낸 CR 학습율을 제시하였다. 적핵에 약물을 주입하기 이전 네 회기동안 동물들은 전형적인 학습 곡선을 그리며 회기가 진행됨에 따라 CR을 학습하였다( $F(3,33)=147.35, p<.000$  ). 적핵에 카이닌산을 주입하자 실험 집단 동물들의 CR율은 급격히 저하되어 좌측 눈에 대한 파지훈련 두 회기 동안 극히 낮은 CR율을 보였다. 훈련을 우측 눈으로 전이하자 두 집단 모두 이전 훈련에 의한 절감효과(saving effect)를 보이며 곧 CR을 습득하였다. 그러나 실험 집단의 경우, 다시 좌측 눈으로 훈련을 재전이하자 CR이 곧 사라졌다. 전체 회기에 대한 분석에서 집단간에 유의미한 차이가 있었으며( $F(1,11)=115.13, p<.000$  ), 회기 효과( $F(8,88)=33.13, p<.000$  )와 상호작용 효과( $F(8,88)=29.96, p<.000$  )가 유의미하였다. 좌측 훈련 세 회기(L1·L2·L3)에 대한 사후검증에서는 회기간의 차이가 없이 집단간의 차이( $F(1,11)=758.91, p<.000$  )가 있었으며, 우측 훈련 두 회기(R1·R2)에서는 집단간의 차이 없이 회기간의 차이( $F(1,11)=15.03, p<.003$  )만 유의미하였다.

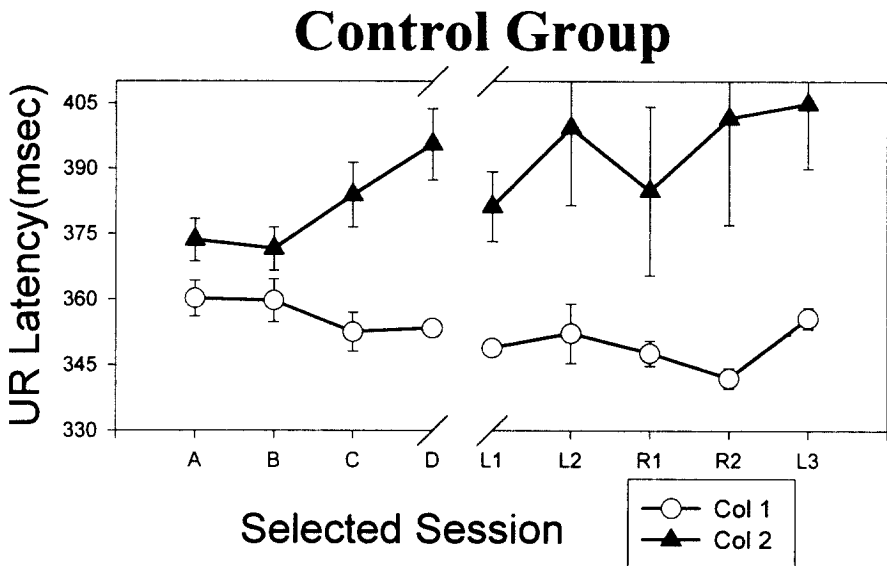
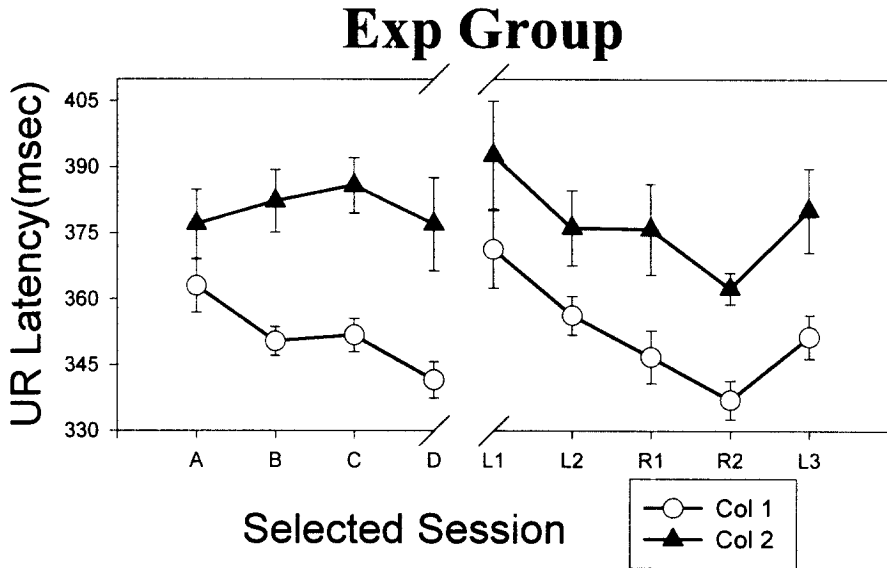
CR 진폭과 개시잠재기를 분석한 경우에도 학습율에서의 마찬가지로 적핵 손상에 따른 행동반응의 결합을 관찰할 수 있었다. 약물을 주입한 적핵의 영향을 받는 좌측훈련 세 회기(L1·L2·L3)에서 CR 진폭( $F(1,11)=6.84, p<.024$  )과 CR 개시잠재기( $F(1,11)=11.71, p<.006$  ) 모두 실험집단과 통제집단간에 유의미한 차이가 있었다. 즉

적핵이 손상된 동물들은 개시잠재기가 상당히 높고 진폭이 작은 CR을 몇 차례밖에 수행하지 않았다. 우측 전이훈련 동안에는 CR 진폭과 개시잠재기에 차이가 없었다.

**UR 진폭과 개시잠재기** 본 실험에서는 적핵 손상이 CR 수행에 미치는 영향과 함께 UR 수행에 미치는 영향을 살펴보았다. 조건화에 따른 UR 수행은 반사촉진(reflex facilitation) 또는 조건화된 촉진(conditioned facilitation)이라고 불리는 현상을 나타내는데, 적핵 손상에 의해 이러한 반사촉진이 영향을 받는지를 중점적으로 분석하였다. 반사촉진이란 CS와 US의 배쌍에 의해서 UR의 수행이 증진되는 것으로, CS가 US에 앞서서 제시되었을 때 일어나는 UR이 US 단독 제시에 의한 UR보다 진폭이 크고 잠재기가 빨라지는 현상이다. 이렇게 UR 반사가 촉진되는 현상은 조건화 훈련의 초기부터 관찰된다. 본 연구에서는 US 단독 제시 시행인 US시행, 배쌍시행 중에서 UR만을 수행한 noCR시행을 나누어서 분석하였으므로 반사 촉진 현상을 명확하게 관찰할 수 있었다. 따라서 손상전후 아홉 회기의 noCR시행과 US시행의 UR 진폭과 UR 개시잠재기 자료를 분석하였다.

먼저 UR 진폭을 살펴보면, 실험집단과 통제집단 모두 학습 첫 회기부터 US시행보다 noCR시행에서 진폭이 큰 UR을 수행함으로써 CS에 의한 반사촉진 현상을 나타내었다. 전체 회기를 통해 noCR시행과 US시행간에 유의미한 차이가 있었다( $F(1,11)=32.34, p<.000$  ). 실험집단과 통제집단간의 차이는 발견되지 않았다. 즉, 실험집단에서도 적핵손상 이후에 UR 반사촉진 현상이 그대로 유지되었다.

회기 효과( $F(8,88)=3.98, p<.000$  )와 회기와 집단간 상호작용( $F(8,88)=3.10, p<.004$  )가 유의미하였는데, 사후검증을 통하여 이러한 차이는 실험집단의 회기간 차이( $F(8,48)=17.01, p<.001$  )에서 비롯된 것임을 확인할 수 있었다. 즉, 실험집단 동물들은 적핵 손상의 영향을 받는 회기인 L1과 L2, L3 회기에서 다른 회기에 비하여 UR 진폭이 작았다. 이러한 차이는 쌍별비교에서 검증



( 그림 3 ) 실험집단과 통제집단의 noCR시행과 US시행 동안 UR 개시잠재기

되었다. 실험집단의 L1과 L2는 다른 여섯 회기(A~D, R1, R2)와 모두 차이가 났으며, L3는 A, B, R1, R2회기와 유의미한 차이가 있었다. 따라서 비록 집단간의 차이는 유의미하지 않았으나, 실험집단 내에서는 적핵 손상 이후에 UR 진폭이 영향을 받았음을 알 수 있다.

UR 개시 잠재기에서도 UR 진폭과 마찬가지로 학습 초기부터 반사촉진 현상이 나타났다. 선행하는 CS에 의해 UR 개시잠재기가 단축되는 반사촉진 현상이 통제집단의 개시잠재기 변화에서 두드러지게 나타났다(그림 3). 그림에서 보듯이 회기가 거듭되면서 noCR시행과 US시행의 UR 개시잠재기의 차이가 관찰된다. 실험집단의 개시잠재기는 적핵 손상의 영향을 받는 회기인 L1과 L2에서 특히 noCR시행의 개시잠재기가 증가하였으나, 손상 후에도 여전히 반사촉진 현상이 유지되었다. < 그림 3 >에 아홉 회기 동안 실험집단과 통제집단의 UR 개시잠재기를 도시하였다. 두 집단의 자료를 함께 분석한 결과 실험집단과 통제집단 간에는 차이가 없이 전 회기에 걸쳐 US시행에 비하여 noCR시행에서 UR 개시잠재기가 더 짧았다( $F(1,11)=55.99, p<.000$ ). 회기와 집단간의 상호작용( $F(8,88)=2.49, p<.017$ )도 유의미하여, 실험집단의 회기간 차이( $F(8,48)=3.15, p<.006$ )를 반영하였다. 적핵 손상 이후 L1과 L2, L3 회기에서는 우측 전이훈련에 비해 개시잠재기가 길었는데, 이러한 UR 수행상의 결함은 US시행에 비해 noCR시행에서 두드러졌다.

### 신경활동 결과

INT와 DAO에서 기록한 신경활동 또한 아홉 회기의 자료에 대하여 분석을 실시하였다. 행동 자료와 함께 네 범주로 나누어 신경활동을 분석하였는데, 각 범주의 신경활동 자료를 회기에 따른 분석과 동물간의 비교가 가능하도록 신경활동 표준점수(standard score of MUA)로 바꾸어 주었다. 정상시의 신경활동으로 간주할 수 있는 CS 제시 이전 180msec 동안의 활동을 기준으로 CS 제시 이후의 활동을 60msec씩 세분하여 각 하위구간별 표준점수를 계산하였다. 편의상 CS 제시 이

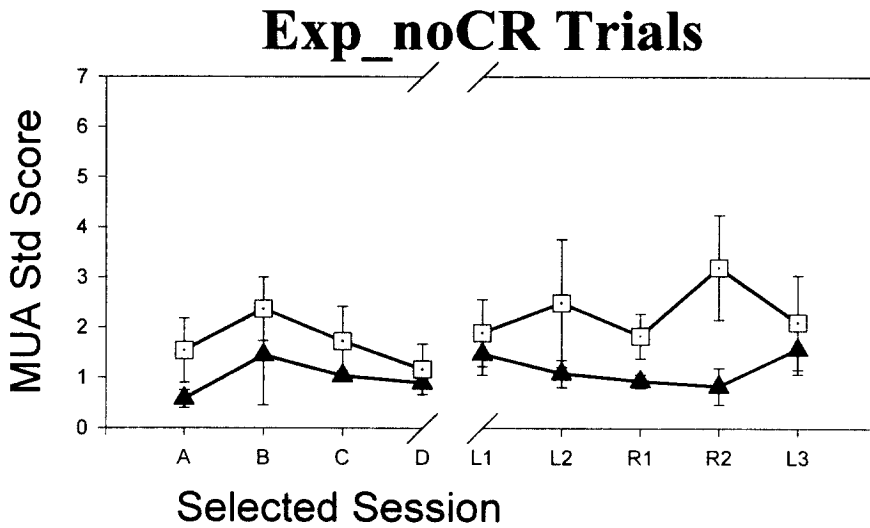
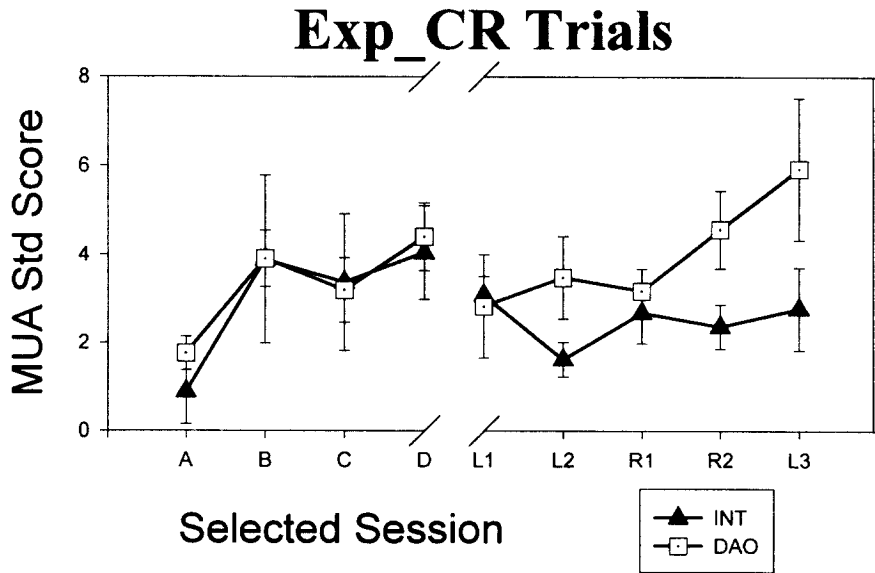
후의 하위구간을 CS-1, CS-2, CS-3... 구간이라고 하였다.

**CS-5기 신경활동 표준점수** ISI 기간의 마지막 60msec에 해당하는 CS-5기는 조건화에 따른 학습과 관련된 신경활동의 변화가 두드러지게 관찰되는 하위구간이다. 따라서 학습 관련 변화를 대표하는 이 구간의 신경활동 표준점수를 실험집단과 통제집단의 집단 변인, CR시행과 noCR시행의 범주 변인, INT와 DAO의 기록부위 변인, 그리고 아홉 회기의 회기 변인에 따라 분석하였다. 이들 변인을 모두 포함한 분석에서 집단 변인을 제외한 범주( $F(1,10)=301.09, p<.000$ ), 기록부위( $F(1,10)=9.49, p<.012$ ), 회기( $F(8,80)=10.97, p<.000$ ) 변인의 주효과와 여러 상호작용 효과가 유의미하게 나타났다. 집단간의 유의미한 차이는 없었다.

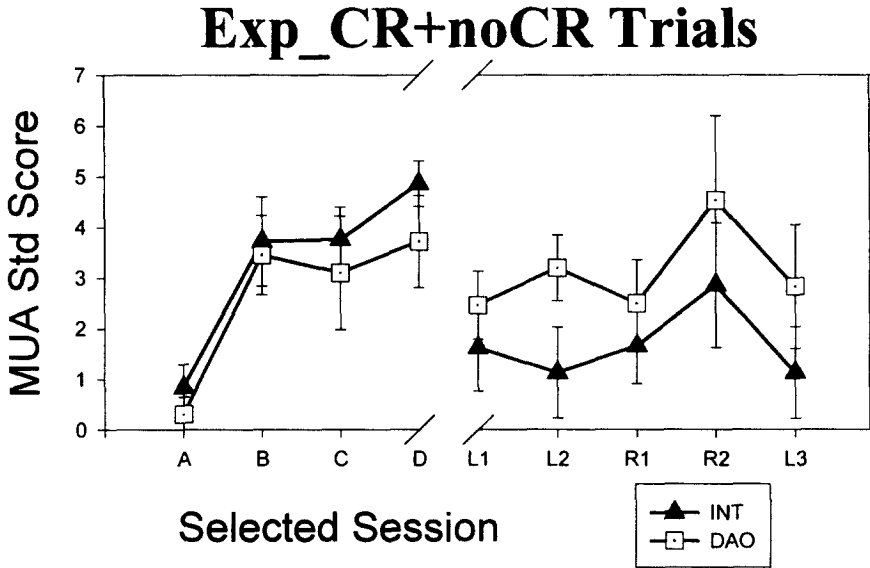
**손상 이전 CR시행과 noCR시행의 CS-5기 신경활동 표준점수** 적핵에 카이닌산이나 식염수를 주입하기 이전 습득 훈련에서 실험집단과 통제집단의 INT와 DAO의 신경활동의 변화는 기본적으로 선행연구와 동일한 양상을 나타내었다. 즉, CR시행과 noCR시행의 차이가 두드러졌는데( $F(1,11)=16.84, p<.002$ ), CR시행에서는 회기가 진행될수록 두 부위의 신경활동이 점차 증가하였으나, noCR시행에서는 그렇지 않았다. 부위간의 차이도 유의미하였는데( $F(1,11)=8.32, p<.015$ ), 이는 선행 연구(조선영 등, 1997)에서 밝혀진 CR시행과 noCR시행간의 두드러진 활동 차이를 보이는 INT의 특성과 학습과 관련된 신경모델을 수립하는 DAO의 특성을 다시 확인할 수 있었다.

**손상 전후 실험집단의 CR시행과 noCR시행의 CS-5기 신경활동 표준점수** 가장 흥미를 끄는 결과는 적핵 손상 이후 각 부위 신경활동의 변화에 대한 것이다. 이제까지 한 회기의 자료를 한꺼번에 분석한 적핵 손상 실험에서, 적핵을 학습 이전이나 이후에 손상하였을 때, INT의 학습 관련 신경활동은 유의미한 영향을 받지 않았다(Kim 등, 1993; Chapman 등, 1990). 본 연구에서 CR시행과 noCR시행을 나누어서 분석한 결과, 전체 활동을 한꺼번에 분석할 때에는 관찰하지 못했던 점들





〈 그림 4 〉 실험집단의 CR 시행과 noCR시행의 CS-5기 신경활동 표준점수



〈 그림 5 〉 실험집단의 CR시행과 noCR시행을 한꺼번에 합한 전체시행에서의 CS-5기 신경활동 표준점수

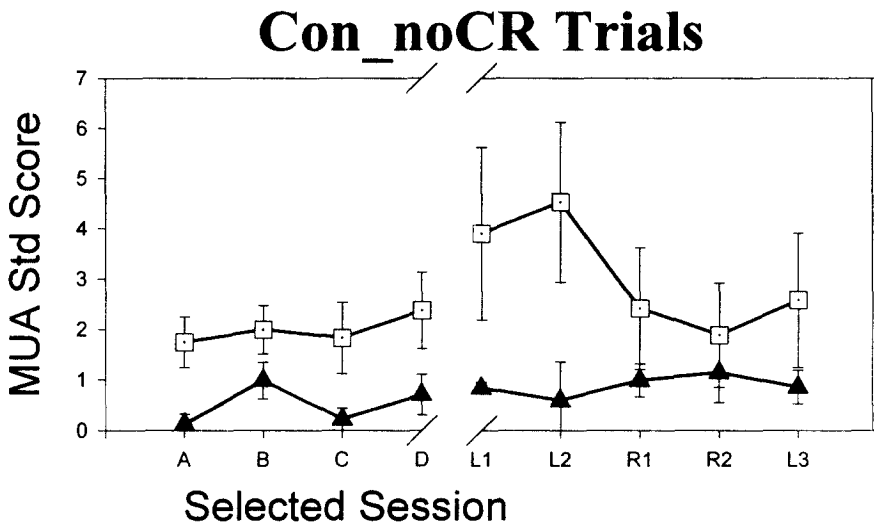
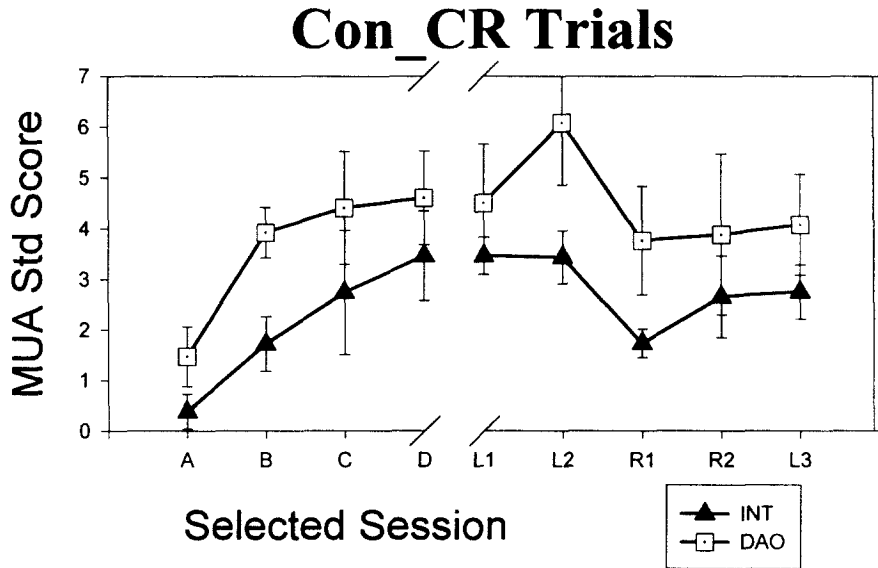
을 찾아낼 수 있었다. 실험집단의 손상 전후 CS-5기 표준점수를 분석한 결과 CR시행과 noCR시행 간에 큰 차이가 있었다(  $F(1.5)=25.67, p<.004$  ). 〈 그림 4 〉에 실험집단의 CS-5기 표준점수를 CR시행과 noCR시행으로 나누어 도시하였다. 적핵 손상을 전후로 하여 두드러진 변화를 보이는 부위가 눈에 띄지 않았다. 이와는 달리 〈 그림 5 〉에 제시한 바와 같이 실험집단의 CR시행과 noCR시행을 합하여 도출한 CS-5기 표준점수에서는 적핵 손상에 따라 각 부위의 신경활동이 모두 감소하는 양상을 보였다. 그러나 두 부위 모두에서 회기간에 통계적으로 유의미한 차이가 나지는 않았다.

**통제집단의 CR시행과 noCR시행의 CS-5기 신경활동 표준점수** 통제집단의 경우에는 학습 준거에 도달한 이후 과학습(L1, L2 회기)을 시킨 셈이 되었다. 따라서 학습에 따라 변화하는 각 부위 신경 활동의 양상을 지속적으로 관찰할 수

있었다. 전체 회기의 자료를 분석한 결과, CR시행과 noCR시행간에 큰 차이가 있었으며(  $F(1.11)=41.01, p<.000$  ), 기록부위(  $F(1.11)=8.69, p<.013$  )와 회기(  $F(8.88)=2.76, p<.009$  ) 간에도 유의미한 차이가 있었다.

좌측 눈에 대한 여섯 회기의 훈련 동안 두 부위 모두 CR시행에서 학습이 진행되면서 신경활동이 증가하였다. INT의 활동은 학습에 따라 증가하다가 더 이상 증가하지 않고 점근선에 이르렀으며, 이러한 INT의 학습과 관련된 활동은 noCR시행에서는 나타나지 않았다. 이와는 달리 CR시행에서 DAO의 활동은 학습과 과학습 동안 계속 증가하였으며, noCR시행에서도 ISI 동안 신경활동이 증가하였다. DAO는 처음에는 ISI 동안 반응을 별로 보이지 않다가, 학습이 진행됨에 따라 CR시행과 noCR시행에서 모두 반응이 증가하였다.

훈련을 우측 눈으로 전이시키자 전이 첫 회기



(그림 6) 통제집단 CR시행과 noCR시행의 CS-5기 신경활동 표준점수

(R1 회기)의 CR시행에서 각 부위의 신경활동이 다소 감소하는 양상을 보였다. 우측 눈의 CR이 증가함에 따라 곧 신경활동이 다시 증가하였다. 이러한 양상은 실험집단의 우측 눈 훈련에서도 유사하게 관찰된 바이다. noCR시행에서는 전이훈련에서 특별한 변화가 나타나지 않았다. < 그림 6 >에 통제집단의 CS-5기 표준점수를 CR시행과 noCR시행을 나누어 도시하였다.

## 논의

INT와 DAO의 신경활동을 기록하면서 RN을 카이닌산으로 손상한 본 연구의 결과를 요약하면 다음과 같다. (1) 학습이 완료된 후 RN을 손상하자 행동적 CR이 급격히 사라졌다. (2) RN 손상에 의해 CR 뿐만 아니라 UR 수행 또한 영향을 받았는데, 손상 이전에 비해 UR 진폭이 줄어들고 개시잠재기가 늘어났다. 그러나 RN 손상 후에도 UR의 반사축진 현상은 그대로 유지되었다. 즉, US 단독시행에 비하여 noCR 배쌍시행에서 진폭이 크고 개시 잠재기가 짧은 UR을 수행하였다. (3) RN 손상 후 INT의 학습 관련 신경활동은 한 회기를 한꺼번에 관찰하면 감소하는 양상을 보이지만, CR시행과 noCR시행으로 나누어서 관찰한 경우에는 각 시행의 반응 양상이 변하지 않은 채로 유지됨을 알 수 있었다. 수 시행에 지나지 않지만 CR시행에서 INT는 명백하게 CR과 관련된 신경반응을 보였다. (4) DAO는 CR시행은 물론 noCR시행에서도 학습과 관련된 신경 반응을 보였다. 이러한 활동은 RN 손상에 영향을 받지 않았다.

RN 손상 이후 CR이 사라짐은 많은 이전 연구들에서 보고된 바이다(류재욱, 조선영, 김현택, 1995; Chapman 등, 1990; Kim 등, 1993). 본 연구에서 적핵에 카이닌산을 주입하여 세포체만을 선택적으로 손상한 경우에도 CR 수행에 관한 결과는 동일하였다. RN이 효과적으로 손상된 동물들은 즉각 CR 수행율이 급격히 감소하였는데, 이는 RN이 CR의 출력 회로 상의 필수적인 구조물임을 지지해준다. 본 실험에서 RN을 손상하자 UR의 수행 또한 영향을 받았다. 손상된 RN의 영

향을 받는 좌측 훈련에서 실험 동물들은 손상 이전에 비해 진폭이 작고 개시잠재기가 긴 UR을 나타내었다. 기존의 적핵 손상 연구를 살펴보면, 본 연구에서와 같이 UR 지체 현상이 관찰된다(Bracha, Stewart, & Bloedel, 1993; Clark & Lavond, 1993; Chapman 등, 1990; Kim 등, 1993). 이들 연구에서 RN에 대한 가역적 손상 동안 특히 UR 진폭이 유의미하게 감소하였다. 이들은 이러한 UR수행의 결함을 만성적 손상이 아닌 급성 손상이기 때문에 신경계의 적응적 기제가 발휘되지 못한 탓으로 해석하거나(Clark 등, 1993), CR성분이 사라짐에 따른 영향(Chapman 등, 1990)이라고 보았다. 그러나 본 연구에서 카이닌산을 이용한 만성적인 적핵 손상에 의해 noCR시행뿐만 아니라 US시행에서도 동일한 양상의 UR 지체가 관찰되었다. 따라서 UR 진폭의 감소와 개시잠재기 지연은 급성 손상이나 행동적 CR 성분이 사라짐에 따라 UR에 반영된 영향이라기보다는 US 단독 시행에서 나타난 바와 같이 UR을 수행하는 회로가 실제적으로 영향을 받은 것으로 여겨진다. 이와 같이 적핵의 기능이 정상적이지 않은 경우에는 UR 회로가 영향을 받는 것으로 보아, 정상적으로 UR을 수행하는 회로에 적핵이 간접적으로 관여하고 있음이 시사된다.

배쌍시행에서 선행하는 CS에 의해 UR의 수행이 촉진되는 반사축진 현상은 RN 손상 후에도 계속 유지되었다. 본 연구에서 noCR시행과 US시행의 UR을 비교분석한 결과 UR 진폭과 개시잠재기에서 CS에 의해 반응이 촉진되었음을 확인하였다. 적핵에 약물을 주입하기 이전 UR 진폭을 살펴보면 같은 집단 내에서도 회기마다 약간씩 상이한 진폭을 나타내는데, CS에 의해 촉진된 noCR시행의 진폭과 그렇지 않은 US시행의 진폭이 일정한 정도의 차이를 나타내며 같이 변화함을 관찰할 수 있다. 이러한 경향성은 적핵에 약물을 주입한 이후에도 유지되었다. 실험집단과 통제집단 모두에서 noCR시행의 UR 진폭과 US시행의 UR진폭은 일정한 정도의 차이를 나타내며 유사한 변화 양상을 나타내었다. 실험집단에서는 적핵 손상에 따른 UR 수행의 지체와 소리 CS에 의한 반응축진 현

상이 동시에 나타났다.

INT의 학습 관련 신경활동은 행동반응에 따라 분류한 CR시행과 noCR시행에서 두드러진 차이가 발견되었다. 본 연구에서 이러한 차이는 RN 손상 이후에도 지속되었는데, CR시행과 noCR시행의 시행 횟수는 크게 달라지지만 시행별 반응 패턴은 동일하게 지속되었다. 전체 회기에 대한 신경활동 분석에서 INT의 학습 관련 신경활동이 RN 손상 이후에 통계적으로는 유의미하지 않았지만, 실측 상으로 상당히 감소하였음을 기존의 연구들이 보고한바 있다(최준식 등, 1990; Kim 등, 1993). 이러한 결과는 본 연구에서도 관찰되었는데, 전체 회기를 한꺼번에 분석한 자료에서 INT의 학습 관련 활동은 RN 손상 이후에도 남아있기는 하였으나 그 크기가 상당히 감소하였다. 이렇게 한 회기의 자료를 한꺼번에 누적하여 표준점수를 계산하면 CR시행의 횟수와 CR시행에서 INT가 나타낸 활동의 정도에 따라서 누적된 값이 달라지게 된다.

본 연구에서 CR 시행과 noCR시행으로 나누어 신경활동을 분석하자 INT의 CR시행과 noCR시행 별 반응 형태는 적핵 손상 이후에 변하지 않았는데, CR시행에서 두드러지게 나타나는 학습 관련 신경활동은 적핵 손상 이후 몇 차례 안되는 CR시행에서 그대로 유지되었다. 이러한 결과는 INT에서 수립되는 신경가소성이 고정적이고 영구적인 것이 아님을 다시 한번 지지해준다. 이는 CR시행과 noCR시행에서 구분되는 활동을 나타냄으로써 CR수행과의 직접적인 관련성을 보이는 INT의 정상적인 활동에서도 마찬가지로 시사되는 바이다. INT에서 조건화가 이루어짐에 따라 CS에 대한 반응성이 영구적으로 변화하여 고정적으로 지속된다 기보다는 각각의 시행에서 입력되는 정보들과 INT에서 처리된 정보에 의해서 INT의 활동성이 결정되는 것 같다. 적핵 손상은 소뇌에서 처리된 행동적 CR 정보를 단순히 차단하는 것이 아니라 전체적인 조건화 정보 처리에 영향을 미쳐서 결과적으로 INT의 처리와 CR 수행이 감소하는 것으로 여겨진다.

학습이 진행되면서 DAO의 신경활동은 학습이

이루어진 후 CR시행뿐만 아니라 noCR시행에서도 ISI 동안 반응을 나타내었는데, 이러한 반응성은 RN 손상에 영향을 받지 않았다. 이러한 사실은 소뇌의 출력이 RN을 통하여 또는 RN과 SpV를 통하여 DAO로 영향을 미칠 수 있다는 가정(Sears & Steinmetz, 1991)을 기각한다. 실제로 CR시행과 noCR시행의 신경활동 양상을 살펴보면 소뇌의 활동과 DAO의 활동은 상당히 독립적으로 나타남을 알 수 있다. 뇌간구조물에서 학습동안 형성되는 신경가소성은 행동반응이나 소뇌에서 처리된 신호에 직접적인 영향을 받지 않는 것 같은데, RN 손상의 결과도 이를 지지해준다.

선행 기록연구(조선영 등, 1997)와 본 연구에서 관찰된 DAO의 활동은 이제까지 순막조건화 연구에서 제안된 DAO의 US 정보의 전달 기능을 넘어서 보다 적극적으로 뇌간구조물이 기능함을 시사한다. 조건화가 진행되면서 DAO는 CS에 대한 반응성이 증가하여 보다 즉각적으로 반응하게 되고, 이렇게 변화한 반응성이 지속적으로 유지된다. 이러한 뇌간구조물의 활성화는 조건화 정보 처리의 효율성을 높이고 조건반사에 기여할 것이다. 즉, 뇌간구조물에서 CS에 먼저 반응하여 기본적인 준비태세를 갖추고 있으면, 소뇌에서 처리된 CR정보가 뇌간으로 전달될 때에 행동 반응이 효과적으로 수행될 수 있을 것이다. 본 연구의 결과는 기본적인 준비태세를 미리 갖춘 뇌간구조물과 CR 수행에 대한 직접적인 명령 신호를 내리는 소뇌 사이의 기능적 협조에 의하여 CR 반사가 효율적이고 자동적으로 이루어질 가능성을 시사한다.

## 참고문헌

- 류재욱, 조선영, 김현택(1995). 고전적으로 조건화된 해마 신경다단위활동의 적핵손상후 변화. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 7, 78-91.
- 조선영, 백은하, 김현택, 현성용(1997). 토끼의 순막 고전적 조건화동안 소뇌 중간핵과 배측하올리브부핵에서 동시에 기록한 신경다단위활동. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 9, 23-34.
- 최준식, 김기석 (1990). 순막 조건반응과 소뇌 치상-중간핵의 다단위 신경활동에 적핵 손상이 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 2, 79-93.
- Anguat, P., & Sotelo, C.(1989). Synaptology of the

- cerebello-oligay pathway. Double labelling with anterograde axonal tracing and GABA immunocytochemistry in the rat. *Brain Research*, 479, 361-365.
- Bracha, V., Stewart, S. L., & Bloedel, J. R. (1993). The temporal inactivation of the red nucleus affects performance of both conditioned and unconditioned nictitating membrane responses in the rabbit. *Experimental Brain Research*, 94, 225-236.
- 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.
- Clark, R. E., Lavond, D. G. (1993). Reversible lesions of the red nucleus during acquisition and retention of a classically conditioned behavior in rabbits. *Behavioral Neuroscience*, 107(2), 264-70.
- Coyle, J. T. (1983). Neurotoxic action of kainic acid. *Journal of Neurochem*, 41, 1-11
- Davis, K. D., & Dostrovsky, J. O. (1986). Modulatory influences of red nucleus stimulation on somatosensory responses of cat trigeminal subnucleus oralis neurons. *Experimental Neurology*, 91, 80-101.
- 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.
- Desomd, J. E., Rosenfield, M. E., & Moore, J. W. (1983). An HRP study of the brainstem afferents to the accessory abducens region and dorsolateral pons in rabbit: Implication for the conditioned nictitating membrane response. *Brain Research Bulletin*, 10, 747-763
- Gibson, A. R., Robinson, F. R., Alam, J., & Houk, J. C. (1987). Somatotopic alignment between climbing fiber input and nuclear output of the cat intermediate cerebellum. *Journal of Comparative Neurology*, 260, 362-377.
- Gould, T. J., Sears, L. L., & Steinmetz, J. E. (1993). Possible CS and US pathways for rabbit classical conditioning. I. Electrophysiological evidence for projections from the pontine nuclei and inferior olive to cerebellar cortex and nuclei. *Behavioral Neural Biology*, 60, 172-185.
- Houk, J. C. (1991). Red nucleus: role in the motor control. *Current opinion in Neurobiology*, 1, 610-615.
- Keifer, J., & Houk, J. C. (1994). Motor function of the cerebellorobspinal system. *The American Physiological Society*, 74(3), 509-542.
- Kennedy, P. R. (1990). Corticospinal, rubrospinal and rubro-olivary projection: a unifying hypothesis. *TINS*, 13, 474-479.
- Kim, S. H., Kim, H. T., & Kim, K. S. (1993). Effects of lidocaine-microinjection into the red nucleus on acquisition of conditioned responses and neuronal activity of the cerebellar nuclei in rabbit. *Experimental neurobiology*, 2(1), 63-70.
- Krupa, D. J., & Thompson, R. F. (1995). Inactivation of the superior cerebellar peduncle blocks expression but not acquisition of the rabbit's classically conditioned eye-blink response. *Proceeding of the National Academy of Science(USA)*, 92, 5097-5101.
- Martin, J. H., & C. Ghez. (1991). Task-related coding of stimulus and response in cat red nucleus. *Expremental Brain Research*, 85, 373-388.
- McBride, R. L., & Klemm, W. R. (1968). Stereotaxic atlas of rabbit brain, based on the rapid method of photography of frozen, unstained sections. *Academic Press*.
- Miller, R. A., & Strominger, N. L. (1973). Efferent connection of the red nucleus in the brainstem and spinal cord of the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 152, 327-334.
- Padel, Y., Sybiriska, E., Bourbonnais, D., & Vinay, L. (1988). Electrophysiological identification of a somaesthetic pathway to the red nucleus. *Behavioral Brain Research*, 28(1-2), 139-151.
- Rosenfield, M. E., & Moore, J. W. (1983). Red nucleus lesions impair acquisition and of the classically conditioned nictitating membrane response but not eye-to eye savings or unconditioned response amplitude. *Behavioral Brain Research*, 17, 77-81.
- Sarrafzadeh, R., Keifer, J., & Houk, J.C. (1996). Somatosensory and movement-related properties of red nucleus: a single unit study in the turtle. *Experimental Brain Research*, 108(1), 1-17.
- Schmied, A., Amalric, M., Dormont, J. F., Conde, H., & Farin, D. (1988). Participation of the red

- nucleus in motor initiation: unit recording and cooling in cats. *Behavioral Brain Research*, 28(1-2), 207-216.
- Sears, L. L., & Steinmetz, J. E.(1991). Dorsal accessory inferior olive activity diminishes during acquisition of the rabbit classically conditioned eyelid response. *Brain Research*, 545, 114-122.
- Shek, J. W., Wen, G. Y., & Wisniewski, H. M. (1986). Atlas of the rabbit brain and spinal cord. *Karger*.
- Thompson, R. F.(1986). The neurobiology of learning and memory. *Science*, 233, 941-947.
- Tsukahara, N., Bando, T., Murakami, F., & Oda, Y. (1983). Properties of cerebello-precerebellar reverberating circuits. *Brain Research*, 274, 249-259.
- Vinay, L., & Padel, Y. (1990). Spatio-temporal organization of the somaesthetic projections in the red nucleus transmitted through the spino-rubral pathway in the cat. *Experimental Brain Research*, 79(2), 412-426.

## Effects of Kainic Acid Lesion of the Red Nucleus on the Retention of Conditioned Nictitating Membrane Responses and the Neural Activities of the Cerebellar Interpositus Nucleus and the Dorsal Accessory Inferior Olive

S. Y. Cho\*, K. J. Lee\*, T. K. Lee\*, S. Y. Hyun\*\*, H. T. Kim\*

\* Department of Psychology, Korea University

\*\* Department of Psychology, Taegu University

This study was conducted to examine the effects of kainic acid lesion of the red nucleus (RN) on the learning-related neuronal activities of the cerebellar interpositus nucleus (INT) and the dorsal accessory inferior olive (DAO). Kainic acid(2mg/ml, 0.4 $\mu$ l) was injected to RN after the animals reached a criterion of acquisition in delay conditioning(300msec ISI). Behavioral CRs were severely impaired by the lesion with decreased amplitude and increased latency. The amplitude and the latency of UR were also affected by the lesion. However, the reflex facilitation of UR by CS-US pairing was maintained after RN lesion. The lesion of RN reduced the conditioning-related activities of INT throughout sessions. However, the patterns of the neuronal responses in CR / noCR trials, when analyzed separately, revealed that INT robustly showed the neuronal model of behavioral response in a few remaining CR trials with the RN lesion. DAO continued to show conditioning-related activities in both CR and noCR trials after the lesion. The results suggest that the lesion of RN does not simply block the performance of CRs, but results in a systematic alteration of the neural network including the cerebellum and the brain stem, which can establish the neuronal plasticity for the development and maintenance of CR.