

내측 전전두피질의 변연전영역과 전대상피질이 방사형미로를 사용한 공간지연과제에서 하는 역할

윤영화^{1,2}, 김현택²

¹한국신경심리연구소, ²고려대학교 심리학과

쥐 내측 전전두피질의 두 하위영역인 변연전영역과 전대상피질의 기능을 알아보기 위하여 전 해질손상하였다. 그 후 피험동물에게 미로가지가 8개인 방사형미로를 사용하여 세 가지 과제를 차례로 훈련시키면서 손상이 물찾기 과제에 미치는 영향을 조사하였다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제는 훈련단계와 검사단계인 두 단계로 되어 있었다. 두 단계 사이에는 지연이 있었으며 그 지연이 첫 번째 과제에서는 5분, 두 번째 과제에서는 30분이었다. 두 과제 모두 지연이 있는 spatial win-shift 과제였다. 세 번째 과제는 한 단계로 된 물찾기 과제였다. 변연전영역이 손상된 동물은 이 세 가지 과제 어디에서도 결함을 나타내지 않았다. 전대상피질 손상동물은 첫 번째 과제에서 결함을 나타내어 훈련단계동안이나 검사단계동안 이미 물을 마셨던 미로가지를 재방문하는 실수를 많이 나타내었다. 그러나 준거에 도달하였다. 뒤이어 훈련받은 두 번째 과제와 세 번째 과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 이로써 본 연구자들은 변연전영역은 작업기억이나 공간학습에 중요하지 않다고 본다. 전대상피질은 기억부담이 많은 상황에서 정보를 효율적으로 처리하는데 중요한 뇌구조물이라고 생각한다. 그리고 전대상피질은 그러한 과제에서도 훈련의 초기에 관련되며 훈련이 진행되면서는 덜 관련되는 것으로 제안한다.

최근 뇌부위중 전전두피질의 기능에 관하여 많은 관심이 일어나고 있다. 이 부위는 감각정보를 처리하는 뇌의 거의 모든 영역과 신경연결이 되어 있기 때문에 어떤 과제를 처리하더라도 과제와 관련된 정보를 융통성 있게 저장하고 처리할 수 있는 위치에 있다. 이 영역은 또한 원숭이와 비교했을 때 인간에게서 가장 크게 발달된 부위이고 가장 고차적인 기능을 하는 뇌부위중 하나이다 (Beardsley, 1997).

Fuster(1973), 그리고 Kubota와 Niki(1971)는 원숭이의 전전두피질에 있는 다양한 뉴런의 활동을 기록하였는데, 그들의 연구에서 동물들이 정보를 작업기억(변하는 정보에 대한 기억)에 간직하고 있는 동안에만 활발히 활동하는 것으로 보이는 뉴런이 발견되었다. 그후 Goldman-Rakic과 그의 동료들은

더욱 정밀한 검사를 사용하여 원숭이에서 작업기억을 탐색하였다. 그들은 지연 선택과제 동안에 전전두엽에 있는 뉴런의 활동이 실제로 작업기억의 기능에 잘 대응된다는 사실을 확립하였다 (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989). 영장류의 전전두피질을 손상하면 지연 반응과제의 수행이 심하게 붕괴된다는 손상연구 결과와 위와 같은 기록 연구 결과로, 인간 및 영장류의 전전두피질이 작업기억에서 중요한 역할을 한다고 제안되었다 (Goldman-Rakic, 1990; Passingham, 1985). 인간과 영장류에서 전전두피질의 배외측부위가 손상되면 복잡한 형태의 결함이 야기된다. 이러한 결함은 작업기억의 결함으로 야기된다고 해석할 수 있다. 즉, 정보를 조직하는데 필요한 단기 기억의 기능장애로부터 야기된다고 생각할 수 있다.

쥐의 전전두피질은 해부학적으로나 기능적으로 구별되는 여러 하위영역으로 이루어져 있다. 그 중 하나가 정중선 영역인 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex)이다. 이는 입력과 출력을 기초로 해서 복측에서 배측으로 변연하영역(infralimbic area: IL), 변연전영역 prelimbic area: PL)과 전대상피질(anterior cingulate cortex: AC)로 나눌 수 있다. 쥐의 내측 전전두피질중 특히 변연전영역이 영장류의 배외측 전전두피질에 상응하는 부위라고 보는 연구자들도 있으나(Kolb, 1990) 논란의 여지가 있다. 특히 Preuss(1995)는 쥐의 내측 전전두피질에 상응되는 부위가 원숭이의 복내측 전전두피질이라고 주장한다.

쥐의 내측 전전두피질이 손상되면 모리스 수중미로(Morris water maze)에서 전략을 비효율적으로 사용하는 것으로 보고되었다(Kolb, Sutherland, & Whishaw, 1983; Sutherland, Kolb, & Whishaw, 1982). 또한 내측 전전두피질이 손상되면 방사형미로(Becker, Walker, & Olton, 1980)나 공간교대(Granon, Vidal, Thinus-Bland, Changeux, & Poucet, 1994; van Haaren, de Bruin, Heinsbroek, & van de Poll, 1985)와 같은 공간 작업기억 과제에서 결함이 관찰되었다. 전전두엽이 손상된 쥐가 방사형미로나 공간 교대 과제에서 결함을 나타내면 이는 작업기억의 결함으로 야기된다고 쉽게 해석할 수 있지만, 모리스 수중미로를 사용한 연구에서 나타나는 결함은 작업기억 결함으로 설명하기 어렵다. 왜냐하면 이 연구 대부분이 참조기억(변하지 않는 정보에 대한 기억)에 의존하는 과제를 사용하였기 때문이다. 이 과제에서는 공간학습이 중요하며 또 피험동물이 가장 효율적인 방식으로 목표에 도달하기 위해서는 수영하는 경로를 적절히 계획할 수 있어야 한다. 또 어떤 연구자들은 쥐의 전전두피질이 고도로 주의통제를 필요로 하는 과제에서 결정적으로 중요한 역할을 한다고 제안하였다(Brown, Bowman, & Robbins, 1991; Olton, Wenk, Church, & Meck, 1988).

이전에 행한 많은 연구에서 전전두피질의 하위영역에 대한 뚜렷한 구분없이 '내측 전전두피질'이라고 칭했기 때문에 여러 연구의 결과가 일치하지 않을 수 있다. 최근에는 그 하위영역을 인식하고

하위영역의 개별적인 기능을 밝히려는 연구가 증가하고 있다. 어떤 연구에서는 쥐의 변연전영역이 참조기억에는 중요하지 않으나 작업기억에는 중요하다고 제안하고 있다(Brito & Brito, 1990; Granon 등, 1994). Bussey등(1997a)은 쥐에게 먹이를 강화물로 한 고전적 변별조건화 파라다임을 사용하여 전대상피질 손상동물에게서 변별조건화가 감소하였음을 보고하였다. 전대상피질 손상동물은 통제동물보다 억제적 조건자극(CS-)에 대해서 더 많이 접근하였다. 변연전영역(그들은 '내측 전전두피질'로 표현하였음)이 손상된 쥐는 그 과제를 정상적으로 습득했다. 그들은 이러한 결과에 대해 전대상피질의 손상이 욕구적인(appetitive) 고전적 조건화를 현저히 붕괴시키는 것으로 해석하였다. Bussey등(1997b)의 연구에서는 전대상피질의 손상이 기억 부담이 많은 8쌍 동시 변별과제의 습득에 결함을 야기시켰고 변연전영역의 손상은 한 쌍의 자극으로 된 변별과제에서 자극을 변별하기 어려울 때에만 역전학습에 결함을 일으켰다. 그래서 그들은 전대상피질은 자극-보상학습에서 중요한 역할을 하고, 변연전영역은 학습동안 주의에서 중요한 역할을 한다고 제안하였다. 윤영화(1999)의 연구에서 전대상피질 손상은 조건공포의 습득시 맥락자극에 대한 조건공포를 감소시켰으나 CS에 대한 조건공포를 방해하지 않았다. 그러나 맥락자극과 CS 둘다에 대한 소거를 촉진시켰다.

본 연구자들은 쥐의 내측 전전두피질중 변연전영역과 전대상피질을 구분해서 손상하여 그 부위들이 방사형미로 과제를 사용한 지연 spatial win-shift과제에 미치는 영향을 통하여 그 기능을 알아 보고자 하였다.

Seamans등(1995)은 변연전영역과 전대상피질을 리도카인으로 일시적으로 손상하여 각각의 손상이 먹이탐색 행동에 미치는 효과를 방사형미로를 사용하여 연구하였다. 훈련단계와 검사단계인 두 단계로 된 지연이 있는 먹이찾기 과제의 검사단계 전에 변연전영역이나 전대상피질을 손상했을 때 변연전영역이 손상된 쥐는 무선적인 방식으로 방사형 미로가지에 들어갔다. 반면 전대상피질이 손상된 쥐는 이전에 먹이가 있었던 미로가지에 특히

더 많이 들어갔다. 그런데 훈련단계와 검사단계가 구분되지 않고 하나의 단계로 된 먹이찾기 과제에서는 변연전영역이 손상된 쥐는 결함을 나타내지 않았으나 전대상피질 손상쥐는 결함을 나타내었다. 그러나 피험물에게 두 단계로 된 과제를 과잉훈련 시킨 후 한 단계로 된 먹이찾기 과제를 시켰을 때에는 변연전영역 손상동물에게서도 결함이 나타났다. 이러한 결과로 Seamans등(1995)은 변연전영역은 최근에 습득한 정보를 사용하여 먹이탐색 행동을 조직화하고 수행하는 과정에 관련되고, 전대상피질은 반응의 융통성에 중요한 역할을 한다고 제안하였다.

본 연구자들 생각에는 Seamans등(1995)의 연구에서는 학습을 시킨 후 리도카인으로 일시적인 손상을 하였기 때문에 그 뇌부위의 손상이 학습의 습득 자체에 미치는 영향을 알아보기 어렵다고 본다. 본 연구에서는 쥐의 내측 전전두피질의 변연전영역이나 전대상피질에 대한 전해질 손상이 피험동물에게 차례로 훈련시킨 세 가지 과제에 미치는 효과를 측정하였다. 피험동물들을 통제시술군, 변연전영역 손상군, 전대상피질 손상군으로 나누어 시술하고 회복시켰다. 그 후 세 과제를 차례로 훈련시켰다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제는 훈련단계와 검사단계인 두 단계로 된 지연 spatial win-shift과제였다. 두 단계간에는 지연이 있었으며, 첫 번째 과제에서는 지연이 5분, 두 번째 과제에서는 30분이었다. 두 과제에서 피험동물은 방사형미로 안에서 공간단서를 사용하여 융통성있는 방식으로 돌아다녀야 하고 각 시행에 특이구적인 정보(작업기억)를 습득하고, 과지하여 사용해야 한다. 세 번째 과제는 두 단계간 구분이 없이 한 단계로 되어 있으며 이 과제에서 피험동물은 무선적으로 놓여 있는 물을 찾아 먹어야 한다.

만약 변연전영역이나 전대상피질이 공간학습에 중요한 뇌부위라면 이런 뇌부위가 손상된 동물은 방사형 미로과제인 세 과제 모두에서 결함을 나타낼 것이다. 그리고 과제1과 과제2의 훈련단계와 검사단계 모두에서 결함을 나타낼 것이다. 만약 이 뇌부위중 어느 부위가 작업기억에 중요하다면 그 부위가 손상된 피험동물은 지연과제에서 결함을

나타낼 것이며 특히 30분 지연과제에서 더 큰 결함을 나타낼 것이다. 전대상피질이 기억부담이 많은 학습에서 중요하다면 전대상피질 손상동물은 미로가지 4개에 대한 기억이 필요한 훈련단계나 미로가지 8개에 대해 기억해야 하는 검사단계에서 결함을 나타낼 것이다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰 쥐를 피험동물로 사용하였다. 250~280g이 되는 흰 쥐를 구입하여 집단쥐장(42×26×18cm)에 5~6마리씩 넣어 일주일동안 적응시켰다. 그 후 피험동물을 개별쥐장(26×20×13cm)에 한 마리씩 넣었다. 그 때부터 일주일동안 날마다 하루에 5~10분동안 핸들링(handling)하였다. 피험동물을 무선적으로 통제시술집단, 변연전영역 손상집단과 전대상피질 손상집단으로 나누었다. 결과에 포함된 통제시술집단, 전대상피질 손상집단, 변연전영역 손상집단의 피험동물의 수는 각각 11, 11, 12마리였다. 시술 시 피험동물의 몸무게는 280~300g이었다. 시술후 1~2주동안 회복시켰다. 훈련에 들어가기 전까지 모든 피험동물에게 물과 먹이를 충분히 공급하였다. 훈련에 들어가기 전날 물병을 치워서 피험동물에게 약 23시간 물박탈을 시켰다. 본 실험에서는 미로에서 먹이가 아니라 물을 찾는 행동을 보기 위하여 훈련기간동안 물을 제한해서 제공하였다. 훈련기간 중에는 피험동물이 훈련을 받은 후 30분동안 물을 충분히 먹을 수 있었다. 사육실의 온도는 21±2℃가 되게 하였다. 습도는 40~60%로 유지하였으며 조명은 12시간 밝고 12시간 어두운 주기로 통제하였다.

시술

피험동물에게 마취시키기 한 시간 전에 진정제인 아세프로마진(acepromazine, 5mg/kg)을 주사하였다. 그 후 마취시킬 때, 케타민(ketamine, 50mg/kg)과 아세프로마진(1mg/kg)을 혼합해서 주사하였다. 마취 후 피험동물을 시술대 위에 올려놓고 두개골을 수평으로 맞추었다. 그 후 손상부위 위에 있는

두개골에 치과용 드릴로 구멍을 내었다. 손상 위의 좌표는 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌 도감을 참고하였고 그 좌표는 bregma를 기준으로 다음과 같다: PL인 경우, AP=3.7mm, ML=0.6mm, DV=4mm와 AP=2.7mm, ML=0.6mm, DV=4mm ; AC의 경우, AP=1.7mm, ML=0.6mm, DV=3.0mm와 AP=0.7mm, ML=0.5mm, DV=2.8mm이다. 손상용전극으로는 스테인레스 스틸 곤충핀을 에폭시로 절연한 후 침단 0.5mm를 벗겨서 사용하였다. 손상동물의 경우, 전극을 표적부위로 내린 후 직류 1mA를 10초간 흘려서 손상시켰다. 손상을 양측으로 하였다. 손상 후 전극을 제거한 후 절개한 피부를 봉합하였다. 통제 기술집단의 경우, 피험동물을 마취한 후 두피를 절개하고 그 후 봉합하였다. 봉합한 후 모든 피험동물을 각각의 개별쥐장에 넣어서 사육실에서 회복시켰다.

기구 및 행동검사

훈련기구는 미로가지가 8개인 방사형 미로로, 투명한 아크릴 판으로 되어 있었다. 미로의 중앙은 8각형으로 직경이 40cm였다. 미로의 중앙 8각형에서 미로가지 8개가 방사형으로 뻗어 있었다. 각 미로가지는 70.5×10.5×9.5(높이)cm였다. 각 미로가지의 끝에는 한번이 3cm인 정사각형 모양의 그릇(높이: 0.8cm)을 고정시켜서 필요할 때 물을 두었다. 훈련도중 피험동물이 어떤 미로가지에는 들어가지 못하게 하기 위하여 투명한 아크릴 판(9×30cm)을 사용하여 필요할 때 미로가지의 입구에 세워서 입구를 막았다. 훈련시 쥐를 미로에 둘 때에는 미로의 중앙에 원통(직경 27cm×높이 30cm)을 두어 쥐를 그 속으로 넣은 후 원통을 위로 들어 올렸다. 미로를 실험실의 바닥에서 30cm 위에 올려 놓았고 미로 밖에는 여러 가지 물건을 항상 일정한 위치에 놓아 두어 피험동물이 공간단서로 사용할 수 있게 하였다

사용한 과제는 물찾기 과제로, 피험동물에게 다음 세 가지 훈련과제를 차례로 시켰다. 처음 두 과제는 지연이 있는 spatial win-shift 과제였으며, 세 번째 과제는 무선적으로 선택된 미로가지에 놓아 둔 물을 피험동물이 찾은 과제였다. 훈련 처음 2일

동안, 쥐를 미로에 넣어 두고 미로를 10분간 탐색하게 하였다. 이 때에는 미로에 물을 두지 않았다. 그 후 피험동물을 개별쥐장에 넣어서 사육실로 옮긴 뒤 30분간 물병을 깨끗이 두었다. 그 후 하루 한 회기 훈련시켰으며 한 회기는 한 시행으로 되어 있었다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제의 각 시행은 훈련단계와 검사단계로 구성되어 있었다. 특히 변연전영역이나 전대상피질이 작업기억에서 중요한 역할을 하는가 알아보기 위하여 과제1과 과제2에서는 훈련단계와 검사단계사이에 각각 5분과 30분 지연기간을 두었다. 훈련단계 전에 미로가지 네 개를 무선적으로 선택하여 미로가지의 입구를 막아서 피험동물이 들어가지 못하도록 하였다. 나머지 네 개의 미로가지 입구는 차단되지 않아서 피험동물이 들어갈 수 있었다. 열려 있는 미로가지의 끝부분에 있는 물그릇에 물을 각각 0.2cc 두었다. 훈련단계동안 피험동물은 5분 이내에 열려 있는 네 개의 미로가지에서 물을 찾아 먹어야 한다. 그 후 지연기간동안 쥐를 개별쥐장에 넣어서 실험실의 한 구석에 두었다. 각 시행의 검사단계에서는 8개의 미로가지 모두를 열어 두어 피험동물이 들어갈 수 있게 하였다. 이 때에는 훈련단계동안 차단되었던 미로가지 4개에만 물이 있었다. 쥐들은 검사단계동안 5분이 지나기 전에 4군데에 있는 물을 찾아 먹어야 한다. 이 검사단계 동안에는 훈련단계에서 들어간 미로가지를 기억하고 그 가지를 피해서 이전에 들어가지 않았던 미로가지로 들어가야 한다. 첫 번째 과제에서는 훈련단계와 검사단계사이에 있는 지연기간이 5분이었다. 2일 연이어 검사단계에서 5번 이하의 선택으로 네 군데에 있는 물을 모두 찾아 먹어야 수행준거에 도달하였다고 간주된다. 수행준거에 도달한 피험동물은 그 다음날부터 두 번째 과제로 훈련받았다. 두 번째 과제는 지연기간이 30분으로 늘어날 뿐 첫 번째 과제와 동일하다. 이 때에도 수행준거는 2일 연이어 검사단계에서 5번 이하의 선택하는 것이다. 두 번째 과제에서도 피험동물이 준거에 도달하면 그 다음날부터 세 번째 과제로 훈련받았다.

세 번째 과제에서는 훈련단계와 검사단계가 구별없이 한번의 시행동안 미로가지중 네 군데에 무

선적으로 물을 두었으며 피험동물이 이를 5분 이내에 찾아 먹는 과제이다. 이 과제는 앞의 과제에서 훈련단계없이 검사단계만 있는 것과 같다. 즉 미로의 8개 가지중 무선적으로 선택한 4개의 미로 가지에만 물을 두었다. 그리고 피험동물이 미로가지 8개 전부 접근할 수 있게 어떠한 미로가지의 입구도 막지 않았다. 이 때에는 이를 연달아 이미 들어갔던 미로가지를 들어가는 실수를 1번 이하로 하는 것을 학습준거로 보았다.

첫 번째 과제와 두 번째 과제에서는 세 집단의 쥐가 훈련단계 동안에 한 실수의 회수와, 검사단계 동안 나타낸 실수의 유형과 회수를 자료분석에 사용하였다. 훈련단계에서의 실수는 한번 들어가서 물을 먹고 난 후 또 다시 동일한 미로가지에 들어가는 반응이다. 검사단계동안 한 실수는 단계간 실수(across-phase error)와 단계내 실수(within-phase error)로 구분하여 측정하였다. 단계간 실수는 검사단계동안 이미 훈련단계에서 물을 먹었던 미로가지에 처음으로 들어가는 반응으로 정의하였다. 단계내 실수는 동일한 검사단계동안 이미 들어갔던 미로가지에 다시 들어가는 것을 말한다. 또한 준거에 도달할 때까지 걸린 회기수도 자료로 사용하였다. 그 이외에도 훈련단계에서 처음으로 들어간 미로가지의 물그릇에 도달하는데 걸린 시간을 초시계로 측정, 기록하여 자료로 사용하였다. 세 번째 과제에서는 각 시행마다 이미 들어갔던 미로가지를 들어가는 실수 회수와 준거에 도달하는데 걸린 회기수를 자료분석에 사용하였다.

조직검사

행동검사를 끝낸 후 피험동물에게 케타민(70mg/kg)과 아세프로마진(7mg/kg)을 혼합해서 주사하였다. 그 후 생리식염수와 10% 포르말린을 사용하여 환류하였다. 뇌를 두개골에서 꺼내어 포르말린에 담가 놓았다가 뇌절편을 내기 하루 전날 10% 차당용액에 담가 두었다. 냉동절편기를 사용하여 뇌를 25µm 두께로 절편내어 손상부위를 확인하였다.

결과

조직검사

그림 1에 전대상피질 손상집단과 변연전영역 손상집단의 피험동물의 손상부위가 제시되어 있다. 전대상피질 손상집단의 경우, 전대상피질 뿐만 아니라 그 배측에 있는 Fr2가 일부 손상되었다. 변연전영역 손상집단의 경우, 대부분의 사례에서 변연전영역의 후측이 많이 손상되었다. 그리고 변연전영역 뿐만 아니라 전대상피질의 복측부위가 일부 손상되었다. 2마리에게는 뇌량 일부가 손상되었다.

행동검사

통제시술집단(n=11), 전대상피질 손상집단(n=11), 그리고 변연전영역 손상집단(n=12)이 첫 번째 과제인 5분 지연 spatial win-shift과제의 훈련단계동안 첫 번째 미로가지의 물이 담긴 그릇에 도달할 때까지 걸린 잠재기에서 세 집단간에 유의미한 차이가 없었다(F(2,31)=1.642, p>.05). 훈련단계동안 세 집단의 피험동물이 한 실수의 수를 변량분석한 결과, 집단간 유의미한 차이가 있었다(F(2,31)=4.54, p<.05). 이를 LSD방법으로 사후분석한 결과, 전대상피질 손상집단이 통제군과 유의미한 차이가 있었다(p<.01). 전대상피질 손상집단은 변연전영역 손상집단과도 유의미한 차이가 있었다(p<.05). 이러한 결과가 그림 2에 제시되어 있다. 검사단계동안 세 집단이 한 실수의 회수를 실수 유형별로 변량분석하였다. 단계내 실수에서는 세 집단간 유의미한 차이가 발견되지 않았다(F(2,31)=2.79, p>.05). 그러나 단계간 실수에서는 세 집단간 유의미한 차이가 발견되었다(F(2,31)=4.322, p<.05). 이를 LSD방법으로 사후검정한 결과, 전대상피질 손상집단이 통제군(p<.05), 그리고 변연전영역 손상집단(p<.05)과 유의미한 차이가 있었다. 세 집단이 검사단계동안 나타낸 단계내 실수와 단계간 실수의 평균 회수가 그림 3에 제시되어 있다. 준거에 도달하는데 걸린 회기 수에서는 세 집단간 유의미한 차이가 없었다(F(2,31)=3.196, p>.05).

두 번째 과제의 훈련단계동안 세 집단의 피험동물이 한 실수의 수를 변량분석한 결과, 세 집단간에 유의미한 차이가 발견되지 않았다(F(2,31)=.939

그림 1. 전대상피질 손상집단(A)과 변연전영역 손상집단(B)의 손상부위를 도식적으로 나타내고 있다. 각 절편에서 손상이 최소로 된 것은 사선으로, 최대로 손상된 것은 검게 표시하였다. 관찰절편은 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌도감에 있는 것을 기초로 하였다. 좌표는 bregma에 기초한 것이다.

$p > .05$). 검사단계동안 세 집단의 피험동물이 한 실수의 회수를 실수 유형별로 변량분석하였다. 단계간 실수에서나($F(2,31)=1.275, p > .05$) 단계내 실수에서($F(2,31)=1.143, p > .05$) 세 집단간에 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 두 번째 과제에 학습준거에 도달하는데 걸린 회기수에서도 집단간에 유의미한 차이가 발견되지 않았다($F(2,31) < 1$).

세 번째 과제인 한 단계로 된 물찾기 과제에서 세 집단의 피험동물이 준거에 도달하는데 걸린 집

단 평균회기수(표준오차)는 통제시술집단, 전대상피질 손상집단, 변연전영역 손상집단 순으로, 2.18(.18), 2.09(.09), 2.25(.08)였다. 이 회기수를 변량분석한 결과, 집단 간에 유의미한 차이가 관찰되지 않았다($F(2,31) < 1$). 수행준거가 이를 연달아 이미 들어갔던 미로가지를 들어가는 실수를 1번 이하로 하는 것이라는 것을 생각하면서 세 집단의 준거도달 회기수를 볼 때 세 집단의 거의 모든 피험동물이 첫 번째 회기부터 거의 실수없이 수행하여 대

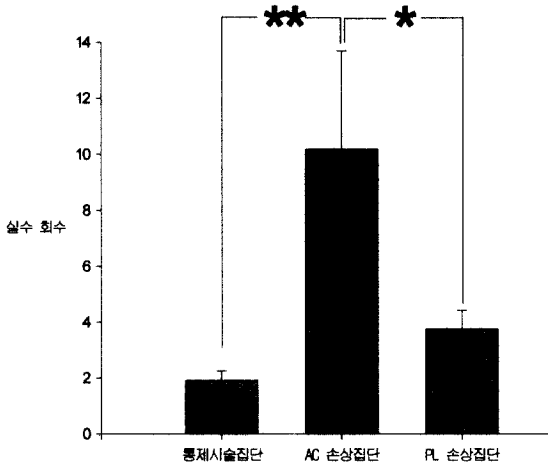


그림 2. 통제시술집단, 전대상피질(AC) 손상집단, 변연전영역(PL) 손상집단이 첫 번째 과제의 훈련단계동안 나타낸 집단의 평균 실수 회수(+SEM) (* p<.05, ** p<.01)

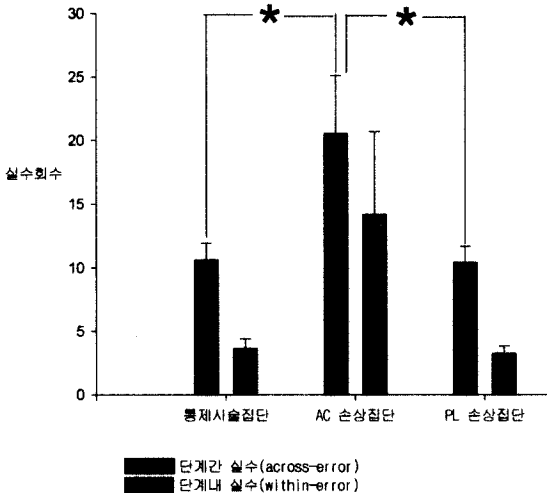


그림 3. 통제시술집단, 전대상피질(AC) 손상집단, 변연전영역(PL) 손상집단이 첫 번째 과제의 검사단계동안 나타낸 단계간 실수와 단계내 실수의 집단 평균치 (+SEM) (* p < .05).

부분의 피험동물이 거의 2일 만에 수행준거에 도달한 것을 알 수 있다.

본 연구 결과, 변연전영역의 손상동물은 지연이 5분인 spatial win-shift과제에서나 지연이 30분인 spatial win-shift과제에서 결함을 나타내지 않았다. 또한 두 단계로 된 지연 spatial win-shift과제를 과잉훈련한 후 세 번째 과제인 한 단계로 된 무선적인 물찾기 과제로 변경된 경우에서도 결함을 나타내지 않았다.

전대상피질이 손상된 집단은 첫 번째 과제인 5분 지연 spatial win-shift과제에서 훈련단계동안 통제집단이나 변연전영역 손상집단보다 실수를 많이 나타내었다. 그리고 검사단계동안에도 통제집단이나 변연전영역 손상집단보다 단계간 실수를 많이 나타내었다. 즉 검사단계에서 훈련단계동안에 물이 있었던 미로가지에 채차 들어간 회수가 많았다. 그러나 그 후에 훈련받은 30분 지연 spatial win-shift 과제에서나 한 단계로 된 물찾기 과제에서는 결함을 나타내지 않았다.

논의

본 연구결과, 변연전영역이 손상된 동물은 5분 지연 spatial win-shift과제에서나 30분 지연 spatial win-shift과제에서 결함을 나타내지 않았다. 또한 두 단계로 된 지연 spatial win-shift과제를 과잉훈련한 후 한 단계로 된 win-shift과제로 변경된 경우에서도 결함을 나타내지 않았다. 이 결과는 두 단계로 된 win-shift 공간과제를 훈련받은 후 검사단계 전에 리도카인으로 변연전영역이 일시적으로 손상된 경우에 손상동물이 30분 지연과제에서 결함을 나타낸 Seamans등(1995)의 연구결과와 일치하지 않으며 또 Seamans등(1995)의 연구에서 두 단계로 된 지연과제를 훈련받은 피험동물이 그 후 한 단계로 된 먹이 찾기과제를 훈련받았을 때 결함을 나타낸 결과와도 일치하지 않는 결과이다.

본 연구에서 변연전영역 손상동물이 세 과제 어디에서도 결함을 나타내지 않았기 때문에 변연전영역은 공간기억이나 작업기억에 중요한 뇌부위가 아니라고 생각할 수 있다. 이는 원숭이의 배외측피질이 작업기억에 중요하다는 이전의 연구(Fuster, 1973; Goldman-Rakic, 1990)와 일치하지 않는 결과이다. 그러나 최근에 Rushworth등(1997)은 원숭이를

피험동물로 하여 전전두피질이 손상되더라도 자연 선택과제를 잘 수행할 수 있다는 결과를 보고하였다. 그런 결과로 그들은 전전두피질이 작업기억에 중요하지 않다고 제안하였다. 또한 Dias등(1996a, 1996b, 1997)도 원숭이의 안와 전두피질이나 외측 전두피질이 작업기억에 중요하지 않다는 결과를 보고하였다. 이는 그들의 연구에서 사용한 여러가지 변별과제에서 정보를 단기적으로 저장할 필요가 있는 데에도 전전두피질의 손상으로 변별과제 모두에 결함이 야기되지 않았기 때문이다. Seamans등(1995)은 이미 훈련받은 쥐에게 훈련단계 전에 변연전영역을 일시적으로 손상시켰을 때에는 검사단계에서 아무런 결함을 일으키지 않았다는 결과를 보고하였는데 이런 결과는 변연전영역이 작업기억에 중요하지 않다는 본 연구결과와 일치한다.

본 연구결과로 변연전영역은 공간학습에도 중요하지 않다고 볼 수 있다. 이는 전전두피질이 공간 학습에 중요한 역할을 한다는 가설과 모순된다. Kolb등(1983)은 쥐의 전대상피질과 변연전영역을 포함하여 손상시킨 결과, 전전두피질이 공간행동에 관련된다는 가설을 지지하였다. 쥐의 전전두피질중 변연전영역과 전대상피질뿐 아니라 다른 영역도 포함된 광범위한 손상후에 손상동물이 모리스 수중미로에서 물 밑에 있어 보이지 않는 도피대의 위치를 찾을 때에는 중간 정도의 결함을 나타내었다(Kolb등, 1983; Sutherland, Whishaw, & Kolb, 1988). 그러나 이 효과는 훈련을 더 많이 시킨 후 사라졌다(Sutherland등, 1988). de Bruin등(1994)은 전대상피질이나 변연전영역(그들은 이 부위들을 각각 배측 내측전전두피질, 복측 내측전전두피질이라고 명명하였다)이 손상된 피험동물, 또는 그 두 부위가 모두 손상된 피험동물들 모두 모리스 수중미로에서 보이지 않는 도피대를 잘 찾을 수 있었다. 이는 변연전영역이나 전대상피질이 공간학습과 공간기억에 결정적으로 중요한 뇌구조물은 아니라는 것을 나타낸다.

본 연구에서 변연전영역이 손상된 결과와 Seamans등(1995)의 결과와 일치하지 않는데, 이러한 불일치에 대하여 본 연구자들의 생각은 다음과

같다. 변연전영역에는 '인지'영역과 '정서'영역의 하위영역이 있다고 생각할 수 있다. Devinsky등(1995)은 실험동물과 인간 모두에게 적용될 수 있는 전측집행영역(anterior executive region)을 제안하였는데 이 영역은 다시 '정서'영역과 '인지'영역으로 구분된다. 정서영역에는 변연하영역, 변연전영역, 그리고 전대상피질의 문층이 포함된다. 이 영역들은 편도체나 중뇌수도관 주위회색질과 광범위하게 연결되어 있고, 그 일부는 자율계와 관련된 뇌간의 운동핵으로 투사한다. 이에 반해 '인지'영역에는 전대상피질과 변연전영역의 일부가 포함된다. 이와 비슷한 연결을 가진 영역들이 쥐에게서도 기술되었으며(Zilles, 1985), 쥐와 영장류에서 이 영역들은 기능적으로 상동구조물일 것으로 제안되었다(Preuss, 1995). 변연전영역의 정서기능과 관련된 연구로는 윤영화등(1998), 그리고 Morgan과 LeDoux(1995)가 있으며, 이 연구들에서 변연전영역의 손상은 조건자극이나 맥락자극(검사상자와 같은 자극)에 대해서 조건공포반응을 증가시켰다. 본 연구의 실험에서도 습관화기간 2일동안이나 첫 번째 과제의 초기 시행동안 변연전영역이 손상된 동물이 어떤 미로가지에 대해서 겁을 많이 나타내었다. 즉 실험자가 어떤 미로가지에서 쥐를 꺼내었다면 변연전영역 손상동물중 몇 마리는 다음번 시행에서는 그 미로가지를 피하여 들어가지 않으려고 하였다. 과제훈련시 공포를 많이 나타내는 피험동물중에는 (이는 미로가지에서 관찰된 배변수로 생각할 수 있다) 어느 특정 미로가지에 들어가는 것을 피하는 것이 종종 관찰되었으며 공포를 나타낼 때마다 그 시행에서 첫 번째로 들어간 미로가지를 재차 들어가는 것을 관찰할 수 있었다. 마치 그 미로가지가 안전지대인 것처럼 들어갔다. 본 연구에서는 변연전영역이 손상된 동물은 미로에서 습관화기간 동안이나 첫 번째 과제의 초기시행을 거치면서 조건공포가 많이 극복되었다고 생각된다. 그런데 Seamans등(1995)에서는 검사단계 전에 변연전영역이 일시적으로 손상된 경우에 수행결함이 나타났다. 이런 경우 변연전영역의 일시적인 손상으로 피험동물의 조건공포가 증가하여 이로 인한 과의변인 때문에 변연전영역 손상동물에게서 단계간

실수와 단계내 실수가 비슷한 회수로 관찰되었을 가능성이 있다고 본다.

이 이외에도 본 연구에서는 전해질 손상법을 사용하였으며 Seamans 등(1995)에서는 리도카인으로 일시적인 손상을 하였기 때문에 그런 차이로 인해서 두 연구의 결과 간에 차이가 일어날 가능성이 있다. 본 연구에서 사용한 손상법으로 인해서 손상된 부위에 있는 세포체 뿐만 아니라 손상된 부위를 지나가는 축색의 손상으로 인해서 손상동물에게서 결함이 나타날 수 있다. 그런데 본 연구의 변연전영역 손상동물에게서는 결함이 나타나지 않으면서 Seamans 등(1995)에서는 변연전영역 손상동물에게서 결함이 나타났다. 그렇기 때문에 두 연구 간에 나타난 결과의 차이가 본 연구에서 전해질 손상으로 인해서 그 부위의 세포체뿐만 아니라 그 부위를 지나가는 축색의 손상으로 결함이 일어났을 가능성을 배제할 수 있을 것이다. 그렇지만 결과의 차이가 영구손상과 일시적 손상간의 차이에서 비롯될 가능성은 있다. 즉 본 연구에서 손상부위가 영구적으로 손상된 후 다른 뇌부위에서 그 기능을 떠맡아서 기능이 회복되어 본 연구의 변연전영역 손상집단에서 결함이 나타나지 않을 가능성은 있다.

본 연구에서 전대상피질이 손상된 동물은 첫 번째 과제인 5분 지연 spatial win-shift 과제에서 훈련 단계 동안 실수를 많이 나타내었으며 검사단계 동안에는 훈련단계에서 이미 들어가서 물을 먹었던 미로가지에 재차 들어가는 단계간 실수를 많이 나타내었다. 검사단계에서 단계간 실수가 많이 나타난 결과는 Seamans 등(1995)의 연구결과와 일치한다. 전대상피질 손상동물이 나타낸 이러한 결함에 대한 설명으로 전대상피질 손상쥐가 훈련단계와 관련된 정보를 습득할 수 없거나 인출할 수 없다는 작업기억 가설로 설명할 수 있을 것이다. 그러나 이 피험동물들이 일단 수행준거에 도달하면 훈련 단계나 검사단계 동안 실수없이 잘 수행한다는 것을 보더라도 이 해석은 적절하지 않다고 생각할 수 있다. 특히 첫 번째 과제와 두 번째 과제에서 수행준거에 도달할 때까지 훈련받은 후 세 번째 과제에서 훈련받을 때에는 세 집단의 피험동물 모

두 대단히 빠르게 수행준거에 도달하였다. 수행준거가 2일 연이어 1번 이하의 실수를 나타내는 것인데 이 준거에 도달하는데 걸린 집단의 평균회기수가 통제시술집단, 전대상피질 손상집단, 변연전영역 손상집단 순으로 2.18, 2.09, 2.25이었다. 이 수치에서 볼 수 있듯이 세 집단의 피험동물이 세 번째 과제에서는 거의 실수없이 수행준거에 도달한 것을 알 수 있다.

전대상피질 손상효과를 운동결함이나 동기결함으로 생각할 수도 있을 것이다. 운동결함의 가설에 대한 반증으로는, 첫 번째 물그릇에 도달하는데 걸린 시간에서 전대상피질 손상집단이 다른 집단과 차이가 없었다는 점을 들 수 있다. 그렇기 때문에 전대상피질의 손상으로 인한 결함이 일반적인 운동결함으로 야기되지 않았다고 생각할 수 있다. 또한 전대상피질 손상동물은 물그릇에 있는 물을 다른 집단의 동물과 마찬가지로 다 먹었다. 그렇기 때문에 전대상피질 손상동물의 결함은 일차적인 동기과정과 직접적으로 관련되지 않는다.

전대상피질이 공간학습이나 공간기억에 중요할 수 있다. 전대상피질 손상동물에게서 공간학습에 결함이 일어나 이로 인해서 미로가지가 8개인 본 과제에서 훈련단계나 검사단계에서 손상동물이 실수를 많이 나타낼 수 있다. 전대상피질은 공간학습이나 공간기억에 제한된 과제에서만 결정적으로 중요한 뇌부위는 아닐 것이다. Bussey 등(1997b)의 연구에서 전대상피질 손상동물이 공간학습이 중요하지 않은 8쌍 동시변별과제에서 결함을 나타내었다. 그러나 기억부담이 적은 한쌍의 동시변별과제나 그것의 역전과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 본 연구의 결과나 Bussey 등(1997b)의 결과로, 전대상피질은 과제수행에 공간기억 요소가 중요하든 다른 기억 요소가 중요하든 과제에 기억부담이 많을 때 중요하게 작용하는 것으로 생각된다. 본 연구의 과제에서 훈련단계 동안에는 4개의 미로가지중에서 이미 물을 먹은 장소를 기억하여 그 미로가지를 피해야 한다. 검사단계에서는 8개 미로가지중에서 훈련단계에서 이미 물을 먹은 4개의 미로가지를 기억하여 그 미로가지를 피하면서 나머지 미로가지에 들어간 것까지 기억하여 피해야 한

다. 이 과제를 수행하는데에는 기억부담이 많다. 전대상피질 손상동물이 첫 번째 과제의 훈련단계 동안 나타낸 실수나 검사단계동안 나타낸 단계간 실수가 다른 두 집단의 동물보다 더 많았지만 결국에는 준거에 도달하였으며 준거에 도달하기까지 필요한 시행 수에서도 집단간에는 유의미한 차이가 없었다. 그리고 두 번째 과제와 세 번째 과제에서는 결합을 나타내지 않았다.

전대상피질 손상동물이 첫 번째 과제인 지연 spatial win-shift 과제에서 훈련단계나 검사단계에서 이미 들어갔던 미로가지에 재차 들어가는 실수를 많이 나타낸 결과에 대해서 또 다른 가설을 생각해 볼 수 있다. 전대상피질 손상동물은 이전에 물을 먹었던 공간위치로 부터 다른 위치로 반응을 융통성있게 옮기지 못하여서 그러한 결합이 일어났다는 설명을 생각할 수 있다. 여러 연구에서 전대상피질의 기능을 반응융통성과 관련된 것으로 보고 있다(Seamans 등, 1995; de Bruin 등, 1994). Seamans 등(1995)에 의하면 전대상피질은 시행에 따라 보상과의 연합을 변화시켜야 할 때, 즉 친숙한 자극에 다른 반응을 생성하여야 할 때에, 또는 이전에 보상과 연합된 자극에 반응을 억제해야 하는 데에서 중요한 역할을 할 것으로 제안하였다. 그들은 전대상피질 손상동물이 이전에 먹이가 있었던 미로가지를 계속 고집스럽게 가는 것은 후자 형태의 행동의 융통성의 붕괴와 일치한다고 본다. Paus 등(1993)에 의하면 전대상피질의 대사활동은 피험자가 친숙한 자극에 대해 단순히 반응해야 할 때에는 증가하지 않고 일단의 경합하는 반응가운데에서 반응을 선택해야 할 때 증가하였다. 그래서 그들은 전대상피질이 적절한 반응의 수행을 촉진시키고 또 부적절한 반응을 억제하므로써 고차적인 운동통제에 참여한다고 제안하였다. 본 연구에서 전대상피질 손상동물이 이전에 먹이를 먹었던 미로가지를 재차 방문하는 것은 더 이상 반응이 적절치 않을 때 반응억압을 하지 못하여 일어난 결과라고도 생각할 수 있다.

전대상피질 손상동물이 고집스러운 양상으로 반응하는 즉, 반응고집성 그 자체가 전대상피질 손상동물이 나타내는 수행결합의 원인은 아닐 수 있다.

본 연구에서 전대상피질 손상동물중 몇 마리는 처음에는 반응고집성을 보이지 않다가 몇 번의 시행 후 미로가지를 일정한 순서로 들어가는 양상과 같은 반응고집성을 나타내었다. 아마 이러한 피험동물중에는 자꾸 실패하니까 하나의 전략으로 반응고집성을 나타낼 수 있을 것이다. 그렇기 때문에 반응고집성이 원인이라기 보다는 결과일 수 있다. 고집하는 경향성은 어려운 과제에서 종종 관찰되며, 이는 고집성이 결합이 있는 행동조직화의 원인이라기 보다는 그 결과로 간주된다(Winocur, 1992).

본 연구에서 전대상피질 손상동물의 과제수행을 관찰해 보면 어떤 피험동물은 검사단계에서 일정한 반응패턴으로 반응하면서 어떤 미로가지 입구를 지나가다가 뒤로 되돌아서서 물이 있는 미로가지에 들어가는 경우를 종종 볼 수 있다. 이러한 관찰은 전대상피질 손상동물이 각 미로가지와 물의 연합을 잘 하지 못하거나 그 기억이 불완전한 것을 시사하는 것으로 보인다. 이는 Bussy 등(1997a)이 전대상피질이 자극-보상연합에 필수적인 뇌구조물이라고 보는 견해와 일치하는 것으로 해석할 수 있다.

본 연구에서 지연이 5분인 첫 번째 과제후 지연이 30분으로 늘어난 두 번째 과제에서는 전대상피질 손상동물이 결합을 나타내지 않았다. 이로써 전대상피질은 과제의 초기에만 중요하다고 생각할 수 있다. 두 번째 과제는 첫 번째 과제와 동일하고 단지 지연이 더 길어졌으므로 이 때에는 전대상피질이 중요한 역할을 하지 않는다고 생각할 수 있다. 전대상피질에서의 대사활동의 변화에 대한 연구는 인간과 쥐가 특정한 과제를 과잉훈련하면 전대상피질의 대사활동이 감소한다는 것을 나타내고 있다. 그러나 만약 숙련된 피험자가 과잉으로 훈련받은 과제를 일단의 새로운 자극으로 수행할 필요가 있을 때에는 전대상피질에서 대사활동이 다시 증가하였다. 더욱이, 과제의 요구조건이 변할 때 활동이 증가한다는 것이 Paus 등(1993)의 연구에서 보고되었다. 그들은 전대상피질이 나타내는 이러한 조절적인 효과는 새로운 그리고 도전적인 상황에서 행동을 수정해야 할 때 특히 중요하다고 본다.

Bussey 등(1997b)은 전대상피질의 손상이 기억부

담이 많은 동시 변별과제의 습득에 결합을 야기시켰기 때문에 전대상피질이 자극-보상연합에서 중요하다라는 견해를 나타내었다. 그리고 이 구조물은 학습의 초기단계에 주요하다고 제안하였다. 본 연구에서 사용한 지연 spatial win-shift과제의 훈련단계나 검사단계는 Bussy등(1997b)이 사용한 8쌍 동시 변별과제처럼 정보처리해야 할 기억부담이 많다. 위와 비슷하게 Winocur와 Eskes(1998)에 의하면 전대상피질 손상쥐는 과제가 쉬울 때에는 조건연합학습에 결합을 나타내지 않았으나 과제가 어려울 때에는 조건연합학습에 결합을 나타내었다. 그래서 그들은 전대상피질은 과제가 어려워 전략을 사용할 필요가 있을 때 중요한 뇌구조물이라고 제안하였다. 본 연구자들의 생각에는 전대상피질은 과제를 학습하는데 기억부담이 많을 때 이를 최적으로 수행하기 위하여 전략적인 과정이 필요할 때 관여한다고 생각된다. 그러나 전대상피질이 손상되더라도 과제가 습득될 수 있으며, 습득시 전대상피질이 중요한 과제라도 일단 학습되고 나면 전대상피질은 덜 관련되는 것으로 생각된다. 그렇기 때문에 전대상피질은 새로운 상황에서 과제수행에 어려움이 있을 때 중요한 역할을 한다고 본다.

본연구에서 사용한 손상법은 전해질손상이므로 그로 인해서 손상부위의 세포체뿐만 아니라 지나가는 축삭을 손상시킬 수 있다. 그렇기 때문에 본 연구에서 나타난 결합이 그로 인해서 나타날 가능성이 있다. 이를 해결하기 위해서는 세포체만 손상시키는 약물손상으로 추후연구할 필요가 있다. 또한 본연구에서 사용한 손상법은 영구적인 손상을 야기하기 때문에 손상후 다른 뇌부위에서 손상된 뇌부위의 기능을 떠맡을 가능성을 배제할 수 없다.

본 연구결과로 내측 전전두피질의 하위부위인 변연전영역과 전대상피질의 기능이 같지 않다고 생각할 수 있다. 변연전영역은 작업기억이나 공간 학습에 결정적으로 중요한 구조물이 아니라고 생각된다. 변연전영역은 주의통제에 중요한 뇌구조물일 수 있다. 그러나 본 연구에서는 변연전영역의 기능을 밝힐 수 없었다. 전대상피질은 새로운 상황에서 과제에 처리해야 할 정보가 많을 때 이 정보를 효율적으로 처리하여 최적으로 수행하도록 하

는데 필요하다고 생각된다.

참고문헌

윤영화 (1999). 전대상피질의 손상은 조건공포의 소거를 촉진시킨다. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 11, 31-44.

윤영화 · 민선식 · 이민수 · 김현택 (1998). 내측 전전두피질의 변연하영역손상이나 변연전영역손상이 조건공포의 습득과 소거에 미치는 영향. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 10, 45-57.

Beardsley, T. (1997). The machinery of thought. *Trends in Neuroscience*, 8, 78-83.

Becker, J. T., Walker, J. A., & Olton, D. S. (1980). Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Research*, 200, 307-320.

Brito, G. N. O. & Brito, L. S. O. (1990). Septohippocampal system and prelimbic sector of frontal cortex: A neuropsychological battery analysis in the rat. *Behavioral Brain Research*, 36, 127-146.

Brown, V. J. Bowman, E. M., & Robbins, T. W. (1991). Response-related deficits following unilateral lesions of the medial agranular cortex of the rat. *Behavioral Brain Research*, 105(4), 567-578.

Bussey, T. J., Everitt, B. J. & Robbins, T. W. (1997a). Dissociable effects of cingulate and medial frontal cortex lesions on stimulus-reward learning using a novel Pavlovian autoshaping procedure for the rat : implications for the neurobiology of emotion. *Behavioral Neuroscience*, 111(5), 908-919.

Bussey, T. J., Muir, J. L., Everitt, B. J. & Robbins, T. W. (1997b). Triple dissociation of anterior cingulate, posterior cingulate, and medial frontal cortices on visual discrimination tasks using a touchscreen testing procedure for the rat. *Behavioral Neuroscience*, 111(5), 920-936.

de Bruin, J.P.C., Sanchez-Santed, F., Heinsbroek, R.P.W., Donker, A., & Postmes, P. (1994). A behavioural analysis of rats with damage to the medial prefrontal cortex using the morris water maze: evidence for behavioural flexibility, but not for impaired spatial navigation. *Brain Research*, 652, 323-333.

- Devinsky, O., Morrell, M., & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain, 118*, 279-306.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996a). Primate analogue of the Wisconsin Card Sort Test : effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the Marmoset. *Behavioral Neuroscience, 110*(5), 872-886.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996b). Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature, 380*, 69-72.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1997). Dissociable forms of inhibitory control within prefrontal cortex with analog of the Wisconsin Card Sort Test : Restriction to novel situation and independence from "on-line" processing. *The Journal of Neuroscience, 17*(23), 9285-9297.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology, 61*, 331-349.
- Fuster, J. M. (1973). Unit activity in prefrontal cortex during delay-response performance: Neuronal correlates of transient memory. *Journal of Neurophysiology, 36*, 61-78.
- Fuster, J. M. (1989). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. (2nd Ed.) New York: Raven Press.
- Goldman-Rakic, P. S. (1990). Cellular and circuit bases of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates. *Progress in Brain Research, 85*, 325-335.
- Granon, S., Vidal, C., Thinus-Blanc, C., Changeux, J.-P., & Poucet, B. (1994). Working memory, response selection, and effortful processing in rats with medial prefrontal lesion. *Behavioral Neuroscience, 108*(5), 883-891.
- Kolb, B. (1990). Organization of the neocortex of the rat. In *The Cerebral Cortex of the Rat* (B. Kolb and R. C. Tees, eds.), pp. 21-33. MIT Press, Cambridge, MA.
- Kolb, B., Sutherland, R. J., & Whishaw, I. Q. (1983). A comparison of the contributions of the frontal and parietal association cortex to spatial localization in rats. *Behavioral Neuroscience, 97*(1), 13-27.
- Kubota, K., & Niki, H. (1971). Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology, 34*, 337-347.
- Morgan, M. A. & LeDoux, J. E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience, 109*(4), 681-688.
- Olton, D. S., Wenk, G. L., Church, R. M., & Meck, W. H. (1988). Attention and the frontal cortex as examined by simultaneous temporal processing. *Neuropsychologia, 26*, 307-318.
- Passingham, R. E. (1985). Memory of monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in prefrontal cortex. *Behavioral Neuroscience, 99*, 3-21.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C., & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology, 70*(2), 453-469.
- Paxinos, G. & Watson, C. (1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates* (2nd ed.). San Diego, CA : Academic Press.
- Preuss, T. M. (1995). Do rats have a prefrontal cortex? The Rose-Woolsey-Akert program considered. *Journal of Cognitive Neuroscience, 7*, 1-24.
- Rushworth, M. F. S., Nixon, P. D., Eacott, M. J., & Passingham, R. E. (1997). Ventral prefrontal cortex is not essential for working memory. *The Journal of Neuroscience, 17*(12), 4829-4838.
- Seamans, J. K., Floresco, S. B., & Phillips, A. G. (1995). Functional differences between the prelimbic and anterior cingulate regions of the rat prefrontal cortex. *Behavioral Neuroscience, 109*(6), 1063-1073.
- Sutherland, R. J., Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1982). Spatial mapping : definitive disruption by hippocampal or medial frontal cortical damage in the rat. *Neuroscience Letters, 31*, 271-276.
- Sutherland, R. J., Whishaw, I. Q., & Kolb, B. (1988). Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial

learning and memory. *The Journal of Neuroscience*, 8, 1863-1872.

van Haaren, F., de Bruin, J. P. C., Heinsborek, R. P. W., & van de Poll, N. E. (1985). Delayed spatial response alternation : Effects of delay-interval duration and lesions of the medial prefrontal cortex on response accuracy of male and female prefrontal cortex on response accuracy of the male and female Wistar rats. *Behavioral Brain Research*, 18, 41-49.

Winocur, G. (1992). A comparison of normal old rats and young adult rats with lesions to the hippocampus or prefrontal cortex on a test of matching-to-sample. *Neuropsychologia*, 30, 769-781.

Winocur, G. & Eskes, G. (1998). Prefrontal cortex and caudate nucleus in conditional associative learning : Dissociated effects of selective brain lesions in rats. *Behavioral Neuroscience*, 112(1), 89-101.

Zilles, K. (1985). *The cortex of the rat: A stereotaxic atlas*(1st ed.). Berlin: Springer-Verlag.

The electrolytic lesion effects of prelimbic area and anterior cingulate cortex of medial prefrontal cortex on delayed spatial win-shift task using 8-arm maze with rats : anterior cingulate cortex is involved in memory demanding tasks

Younghwa Yoon^{1,2}, Hyuntaek Kim²

¹Korea Neuropsychological Research Institute,

²Dept. of Psychology, Korea University

This study investigated the role of prelimbic area (PL) and anterior cingulate cortex (ACC) of medial prefrontal cortex using two delayed spatial win-shift (SWS) tasks and a single-phase random foraging task on an 8-arm radial maze. Delayed SWS task consisted of a training and a test phase separated by a delay period (5 min. in the 1st task and 30 min. in the 2nd task). PL-lesioned animals learned all the 3 tasks as well as the control animals. However ACC-lesioned animals revisited previously baited arms in the training and the test phase but they achieved performance criterion in the 1st task. ACC-lesioned animals showed no impairment in the 2nd or the 3rd task. These data suggest that PL is involved neither in working memory nor spatial learning and that ACC is important in memory demanding tasks. The effects of lesions of the ACC diminished as the training progressed. ACC appears to be of particular importance for a difficult task in a new and challenging situation.