

순막조건화에서 적핵의 kainic acid 손상이 소뇌와 해마의 다단위 신경활동에 미치는 영향

곽소영, 류재욱, 김현택
고려대학교 심리학과

토끼의 고전적 순막조건화에서 적핵(red nucleus)이 단순 출력 구조물이 아닐 가능성을 검토하기 위하여, 적핵을 화학적으로 손상시킨 후, 지연조건화에서의 수행 및 소뇌(cerebellum)와 해마(hippocampus)에서 발달하는 학습관련 신경활동을 살펴보았다. 적핵을 kainic acid로 손상시킨 후, 450msec ISI(interstimulus interval)의 지연조건화를 이용해 조건화시키면서, 조건화 중에 나타나는 다단위 신경활동의 변화를 소뇌 중간핵(interpositus nucleus)과 해마 CA1영역에서 동시에 기록하였다. 실험 결과, (1)적핵 손상은 조건반응(CR)의 습득을 방해했을 뿐만 아니라, 소뇌 중간핵에서의 학습관련 신경활동의 발달을 상당히 지연시켰다. 이러한 결과는 적핵 손상에 따른 운동 수행의 방해가 소뇌에서의 기억흔적 형성에 영향을 미칠 수 있음을 나타내는 것이다. (2)적핵 손상은 해마에서의 학습관련 신경활동의 발달 또한 방해하였다. 이는 적핵 손상에 따른 소뇌에서의 학습 관련 신경활동 발달의 방해가 적핵 이외의 통로를 통해 해마에 영향을 주거나, 적핵 손상이 직접 해마와 소뇌간 상호작용에 영향을 미쳐서 일어난 것일 수 있다. 비교적 긴 ISI에서와 같이, 적응적인 CR을 습득하기 위해 유기체로 하여금 더 많은 정보처리를 요하는 경우, 학습이 이루어지기 위해서는 수행과 관련된 정보가 필요한 것으로 사료된다. 이러한 결과들은 적핵이 CR의 단순한 출력 중계소이기 보다는, 적응적인 CR의 수립에 적극 개입하고 있을 가능성을 시사한다.

순막 고전적 조건화에서 CS정보와 US정보가 수렴되는 장소로 소뇌와 뇌간 구조물들이 제안되었다(김현택, 류재욱, 김기석, 1991; 조선영, 백은하, 김현택, 현성용, 1997; Lavond, Hembree & Thompson, 1985). 순막 조건화의 기억 흔적을 추적하는 한 가지 책략은, CR 관련 신경활동이 소뇌에서부터 운동수행으로 이어지는 경로 상에서 가장 하위의 구조물에서 시작하여 가장 상위의 구조물까지 그들 각각의 기능을 차례로 방해했을 때, CR 수행에 미치는 효과와 더불어 그 상위 및 하위 구

조물에서 학습관련 신경활동의 변화를 살펴보는 것이다. 만약 특정 구조물이 기능적으로 손상되었을 때, CR이 발달하지 않으면서 동시에 그 상위 구조물에서는 학습과 연관된 신경활동이 관찰된다면, 그 특정 구조물은 기억 흔적의 원심성(efferent) 장치로서 해석되게 된다. 이와 같은 연구에 매우 적절한 실험적 기법은, 전류나 약물, 냉각(cooling) 등을 이용한 손상법과 전기생리학적 기록법을 동시에 적용하는 것이다.

순막 조건화를 이용한 연구들 중 상당수가 이러한 작업에 할애되었고, 그 대부분은 소뇌와 적핵에 관심을 두었다. 소뇌나 적핵은 모두 CR과 관련된 신경활동을 발달시키며, 손상됐을 때 CR이 사라진

다(문양호, 김기석, 1989; Champman, Steinmetz, Sears, & Thompson, 1990; Haley, Thompson, & Madden, 1988). 그런데, 소녀의 기능이 방해됐을 때, 미리 수립되어 있던 CR이 사라졌고, 동시에 적핵에서의 학습관련 신경반응도 사라지는데 반해, 적핵의 기능 방해는 CR을 사라지게 하기는 하나 소녀에서의 신경활동에는 영향을 주지 않았다(Champman 등, 1990; Clark & Lavond, 1993). 두 구조물의 이러한 관계는 일시적 기능 방해를 조건화 수립 이후가 아닌 조건화 훈련 동안 실시했을 때에도 나타났다. 즉, 조건화 훈련시 소녀에 대한 기능 방해는, 그 후 기능을 부활시켰을 때 CR 습득에 대한 절약효과(saving effect)를 보이지 않는다. 그러나, 조건화 훈련시 적핵에 대한 일시적 기능 방해는 그 후 기능을 부활시켰을 때 훈련의 유의미한 절약효과를 보인다(Clark 등, 1993; Krupa, Thompson, & Thompson, 1993). 이러한 보고는 적핵이 소녀의 원심성 구조물이며, 소녀로부터 운동 명령을 하달하는 역할을 담당하고 있음을 말해준다.

앞서 언급된 조건 외에, CR 습득의 가소성 부위를 탐색할 때 고려해야 할 또 다른 중요한 조건은, 해당 구조물의 손상이 UR의 표현에는 지장을 주지 않아야 한다는 것이다. 만약 UR의 수행이 방해받는다면, 손상 결과 나타난 CR의 폐지가 반응 자체의 결함 때문이라고 할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 외전신경부핵(accessory abducence nucleus, 6번 뇌신경)을 GABA_A 수용체 효능제인 mucimol이나 냉각법으로 일시적 기능 정지시키면, CR과 UR이 모두 사라지는데(Krupa, Weng, & Thompson, 1996), 이는 수행이 완전히 차단된 상태, 즉 운동마비에 해당된다. 그러나, 적핵의 손상은 소녀의 손상과 마찬가지로 UR 표현의 각종 상수에 영향을 미치지 않았다(Krupa, 등, 1993; Clark 등, 1993).

지금까지의 연구 보고에서, 가장 분명한 결론은 소녀가 고전적 순막 조건화의 습득 및 파지와 표현에 필수적이라는 것이다. 하지만, 기존 연구들은, 뇌간의 여러 구조물들이 소녀에서 기억 흔적이 형성되는데 어느정도 개입하고 있으며, 그 구체적인 역할이 무엇인지에 대해서는 분명히 하고 있지 않

다. 그러한 점을 밝히기 위해서는 조건화 상수를 변화시키는 책략이 필요한데, 왜냐하면 극히 단순한 지연조건화(delayed conditioning)의 경우, 자극과 반응을 처리하는 최소한의 신경적 자원만이 동원된다고 할 수 있으며, 따라서 자극과 반응의 경로 상에 존재하는 구조물들의 역할을 민감하게 알아볼 수 없기 때문이다. 이러한 입장에서 볼 때, 기존의 적핵 손상 연구들은 거의 대부분 250-300msec ISI의 단순한 지연 조건화를 채택하고 있다는 점에 주목해야 할 것이다(최준식, 김기석, 1990; Clark 등, 1993; Krupa 등, 1996; Rosenfield & Moore, 1985). 하지만 이들 연구에서도 적핵 손상 후, 소녀에서의 학습관련 신경반응이 비록 통계적으로 유의미하지는 않았으나, 상당히 감소했다는 것을 언급함으로써(최준식 등, 1990), 적핵의 기능이 단순히 CR 출력에 국한되지 않는다는 것을 완곡하게 시사하고 있다. 또한 적핵이 외전신경부핵 뿐만 아니라, 하울리브나 삼차신경척수로핵으로도 투사하고 있다는 사실은(Miller & Strominger, 1973), 하울리브와 소녀 사이에 존재하는 것으로 가정되는 오류-수정(error-correcting) 회로(그림 1), 혹은 CR 정보의 되먹임 회로에 적핵이 중요하게 관련될 가능성에 대해 암시해준다(류재욱, 조선영, 김현택, 1995; Desmond & Moore, 1991).

그러므로, 본 연구에서는 조건화 형성에 대한 적핵의 역할에 대해 보다 자세히 알아보고자, 비교적 긴 ISI(450msec)의 지연조건화를 채택하여, 적핵 손상이 CR의 습득과 소녀에서의 학습에 따른 다단위 신경 활동에 미치는 영향을 알아보고자 하였다. 이와 더불어, 해마에서 관찰되는 학습관련 신경활동의 변화에 대해서도 동시에 살펴보았다. 류재욱 등(1995, 1998)은 순막 조건화에서 해마와 소녀의 상호작용에 대한 일련의 실험을 시작하였는데, 본 연구에서 수행된 적핵 손상 후 해마에서의 신경활동에 대한 기록 역시 그 연구의 연장이다. 본 연구에서는 적핵에 대한 화학적 손상을 시도함으로써, 적핵의 기능을 다양한 방식으로 방해했을 때 나타나는 결과들을 포괄적이고 객관적으로 비교할 수 있는 기회를 마련하고자 하였다.

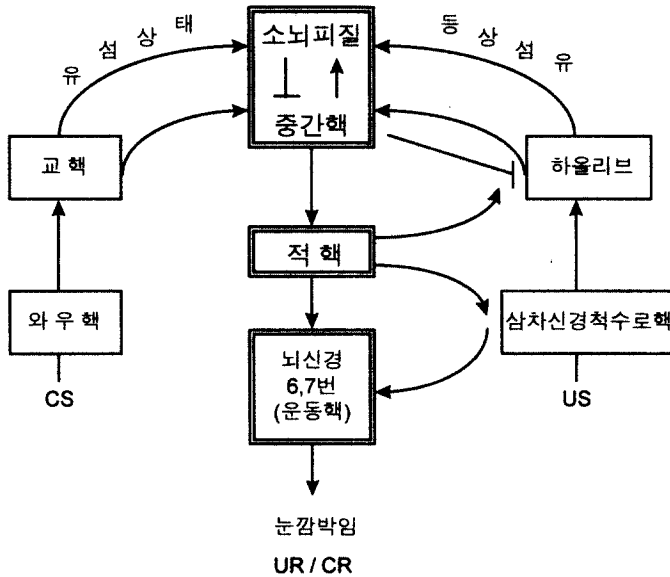


그림 1. 토끼의 순막조건화에 관여하는 신경 회로
 (가운데 축은 CR에 대한 기억흔적의 형성에서부터 수행까지 필수적인 구조물들을 나타낸다. 각 구조물간의 화살표는 감각 자극의 입력 및 운동 출력이 전달되는 순서를 뜻하며, 구조물간의 T자형 연결은 억제적 관계를 의미한다)

방 법

피험동물

백색종 뉴질랜드 토끼 수컷을 피험동물로 사용하였다. 실험동물과 통제동물 모두 시술시 체중은 1.8-2.1kg 정도로, 이는 생후 8-10주에 해당한다. 피험동물은 개별장(50×40×30cm)에 한 마리씩 수용하여 관리하였고, 물과 먹이는 자유롭게 먹을 수 있게 하였다. 낮과 밤의 주기는 자연 주기를 그대로 적용하였다.

시술

시술 24시간 전에 피험동물에게 물과 먹이를 박탈시켰다. 케타민과 아세프로마진, 질라젠을 1:0.1:0.3의 비율로 혼합하여 마취시켰으며(1.4cc/kg), 기도유지를 위해 부교감신경 차단제인 아트로핀(atropine, 1mg)을 주사해주었다. 동물의 마취상태에 따라 시술이 끝날 때까지 0.5-1cc의 추가마취가 3-4차례 주어졌다. 마취된 토끼의 머리털을 제거하고,

스테레오택식 기기에 고정시켰다. 두피를 절개하고 두개골이 노출되면, 정중열과 좌우수평을 맞춘 후 전정(bregma)이 람다(lambda) 보다 1.5mm 높게 조정하였다.

훈련시킬 눈(순막) 대측의 해마 CA1 영역과 동측의 소뇌 중간핵에 기록용 전극을 심기 위하여 치과용 드릴을 이용해 두개골에 구멍을 뚫고, 훈련시킬 눈 대측의 적핵에는 kainic acid를 주입하기 위한 구멍을 뚫었다. 기록용 전극의 외곽쪽으로는 접지용 나사를 박고 접지선을 연결해 두었다. 기록용 전극은 곤충용 핀 00번을 에폭시에 절연한 것으로 절연시 첨단부위가 자연 노출된 상태를 그대로 사용하였다. 해마 CA1의 기록 좌표는 전정에서 후측으로 5.5mm, 외측으로 4.5mm, 복측으로 4.5~6mm 내린 후 오실로스코프 상에 나타나는 해마의 다단위신경활동을 관찰하며 최종 선택하였다. 중간핵의 좌표는 람다에서 전측으로 0.5mm, 외측으로 5mm, 복측으로 13mm 이었다. 해마와 중간핵에 각각 기록용 전극을 삽입한 후에는, 적핵에 1μl 미세

주사기(Hamilton microliter syringe)와 폴리에틸렌 튜브로 연결된 미세 주입관(30G)을 내려 PBS(Sigma)에 녹인 kainic acid($0.3\mu\text{l}$, 2mg/ml , Sigma)를 주입하였다. 주입시 튜브와 주입관에 남아있는 기포를 없애고, 약물의 공기접촉을 최소화하기 위해 약물 이외의 공간을 미네랄 오일로 채웠다. 약물주입에 따른 뇌내압력변화를 고려하여 미세주사기가 장착된 microdriver를 매우 천천히 돌려 1분에 $0.1\mu\text{l}$ 의 약물이 들어가도록 하였다. 목표량을 모두 주입한 후에는 모세관 현상에 의해 약물이 역류하는 것을 방지하기 위하여 주입관을 바로 빼지않고 5분동안 그대로 놔두었다가 꺼냈다. 통제집단의 동물에게는 같은 양의 PBS를 동일한 방법으로 적혈에 주입하였다. 이때 적혈의 좌표는 램다에서 전측으로 10mm, 외측으로 1mm, 복측으로 $12.5\pm 0.5\text{mm}$ 이었다. 이상의 절차가 완성된 후, 기록용 전극 및 접지선과 연결된 소켓을 치과용 아크릴 시멘트로 고정하고, 소켓이 들출된 곳을 제외한 나머지 절개 부위의 두피를 봉합하였다. 시술을 마친 토끼에게 가나마이신을 소량 주사하고 회복할 수 있게 해주었다.

조건화 장치

조건화 절차 동안 순막의 움직임을 측정하기 위하여, 토끼를 고정장치에 넣어 움직임을 제한한 상태에서, 미세토크 전위차계(minitorque potentiometer)와 공기분사용 노즐이 장착된 투구를 머리에 씌웠다. 순막에 미리 만들어 놓은 작은 고리를 전위차계와 연결하여, 순막의 직선운동이 전압 변화를 일으킬 수 있게 되며(0.03V/mm), 이러한 전압변화가 컴퓨터에 입력되어, 순막반응의 개시 잠재기와 최대진폭이 계산된다.

소리 자극 CS는 1KHz 정현파를 85dB의 크기로 4인치 스피커를 통해 제시하였고, 공기분사 US는 압축펌프로 압축공기를 만들어서 압축탱크에 저장했다가 토끼의 각막을 향해 장치된 노즐(직경 1mm)을 통해 3psi의 강도로 분사되게 하였다. 모든 조건화 절차는 항상 65dB의 백색 잡음이 제시되는 중에 실시되었고, 각종 자극 제시와 반응의 측정은 IBM 호환 컴퓨터와 연결된 인터페이스를 통해 자

동으로 통제되었다.

조건화 절차

시술 후 최소한 1주일 간의 회복 기간이 지난 후, 조건화 절차에 들어갔다. 피험동물들은 우선 CS나 US의 제시없이 백색잡음만 제시되는 조건화 장치에서 한 회기에 해당하는 시간동안 적응을 하였고, 다음날부터 CS와 US가 짝지워 제시되는 조건화 훈련에 임하였다. 훈련은 하루에 1회기씩 진행되는데, 1회기는 6구획으로 이루어지며, 1구획은 다시 10번의 시행으로 구성된다. 1구획을 이루는 10번의 시행 중 8번은 CS와 US가 짝지워 제시되는 배쌍 시행이고, 나머지 두 시행은 각각 CS와 US가 단독으로 제시되는 준거 시행이다. 비교적 긴 ISI의 지연조건화 절차를 선택하여 훈련시켰으므로, CS가 550msec동안 제시되고, 450msec ISI가 지난 후에, US가 100msec 동안 제시되도록 하였다. 각 시행 간의 간격은 평균 30초가 되도록 20-40초 사이에서 무선적으로 조정하였다. 모든 피험동물은 전체 10회기의 조건화 절차를 수행하였다.

신경활동 기록장치와 분석방법

해마와 소뇌 중간핵에 심어 놓은 미세 전극을 통해 탐지된 신경활동은, 토끼 머리에 부착한 소켓을 통해 각각 headstage miniature 증폭기로 들어와 일차 증폭된 후, 300Hz-3KHz band-pass 차동증폭기와 1KHz-3KHz band-pass 차동증폭기를 차례로 거치게 된다. 이렇게 여파된 신호는, 100msec당 7~8개 정도의 신경펄스가 윈도우 전압 변별기(window discriminator)의 하한선 위에 나타나도록 하였다. 윈도우 전압 변별기의 디지털 출력은 초당 4096회 비율로 표집하여 IBM 컴퓨터에 입력하였다. 컴퓨터에 입력된 신경활동은 매 시행마다 on line으로 계산되어 4msec bin당 발화횟수가 히스토그램으로 나타나게 하였다.

이상과 같은 방법으로 표집된 신경활동의 표준 점수를 계산하기 위하여 각 시행을 450msec 단위로 삼등분하였는데, 즉 CS제시전기간, CS기간, US기간으로 구분하였다. 그리고, 이를 다시 150msec 단위의 하위기간으로 세분하여, 각각 CS전-1, CS전

그림 2. kainic acid에 의한 적핵 손상(A)과 소뇌 중간핵에 심은 전극의 위치(B)를 보여주는 조직사진 (그림 A의 왼쪽 것은 손상이 최소인, 오른쪽 것은 손상이 최대인 동물의 뇌 절편임).

-2, CS전-3과 CS-1, CS-2, CS-3, 그리고 US-1, US-2, US-3 기간이라 지칭하였다. 각 기간의 신경다단위활동수치는 구획별로(10시행=1구획) 가산되며, 따라서 한 회기가 6구획(즉, 60시행)으로 이루어져 있으므로, 한 회기가 끝날 때마다 6×9개의 수치가 얻어지게 된다. 이렇게 구해진 가산수치는 회기간, 피험동물간 비교가 가능하도록 표준점수로 환산하였다. 표준점수의 계산 공식은 $Z(\text{CS3구획}i) = [\text{CS3구획}i - \text{CS전3구획}i] / \text{SD}(\text{CS전3회기})$ 로, 즉, 정상시의 신경활동으로 간주할 수 있는 CS전-3 기간의 단위활동 점수를 기준으로 해서, 그 점수와 해당기간(위 식에서는 CS-3) 점수의 차이값을, 한 회기 동안의 CS전-3 기간 단위 활동점수의 표준편차로 나누어 주었다. 이런 식으로 계산된 각 구획에 대한 표준점수가 얻어지면, 이들을 평균하여 그 회기에서의 해당 기간에 대한 다단위신경반응의 표준점수로 삼았다.

조직검사

조건화 절차가 모두 끝난 다음, 적핵의 손상 여부와 소뇌와 해마에 심은 기록전극의 위치를 확인하기 위하여 조직검사 절차에 들어갔다. 토끼를 깊게 마취시킨 후, 각각의 기록전극을 통해 2mA의 양극성 전류를 60초간 흘려 표지 손상 하였다. 이어 0.9% 식염수와 10% 포르말린으로 환류한 후 뇌를 적출하였다. 분리된 뇌는 10% 포르말린 용액에 보관하였고, 조직 절편에 들어가기 24시간 전에 다시 10% 자당(sucrose) 용액에 옮겨담았다. 냉동절편기

(Leitz Kryostat 1720)를 이용해 20-25 μm 두께로 절편을 내면서 손상 부위와 기록 부위를 확인하였다. 일부 절편은 슬라이드글라스에 옮겨 크레실 바이올렛으로 염색 후 보관하였다.

결 과

조직검사 결과

Fifková와 Maršala(1967)의 뇌도감을 참고로 기록 부위와 손상영역이 제대로 위치했는지 확인하였다. 적핵 손상 여부를 확인한 결과, 실험동물(n=5) 모두에서 적핵이 손상되었음을 확인하였다. kainic acid에 의한 손상의 경우, 신경세포의 상실 정도에 따라 동심원 모양의 교세포 조직이 관찰되는데, 이 중 내측의 원을 최소손상 범위로, 외측의 원을 최대손상범위로 볼 수 있다(그림 2A). 비록 최대손상 범위는 모든 실험동물에서 일관적이지 않았으나, 순막조건화에 적극적으로 관여한다고 알려진 복내측의 거대세포 영역은 모든 동물에서 최소손상 범위내에 포함되어 있었다. 그림 3에 이들의 최소손상과 최대손상 범위를 표시해 두었다. 소뇌 중간핵에 심은 전극의 위치를 확인한 결과(그림 2B), 두 마리가 부적절한 위치에 전극이 심어졌던 것으로 확인됨에 따라 이들의 자료는 분석에서 제외시켰다(그림 3). 해마의 경우는, 세마리에서 전극이 너무 배측에 위치하는 바람에 해마에 접근하지 못하고 피질에 위치했던 것으로 확인되었다. 이들의 자료 역시 신경반응의 분석에서 제외되었다(그림 5).

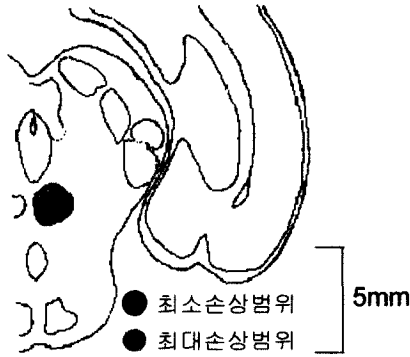


그림 3. kainic acid에 의한 적핵의 손상범위 (손상이 가장 적은 동물의 최소손상범위와 손상이 가장 심한 동물의 최대손상범위를 함께 표시하였다)

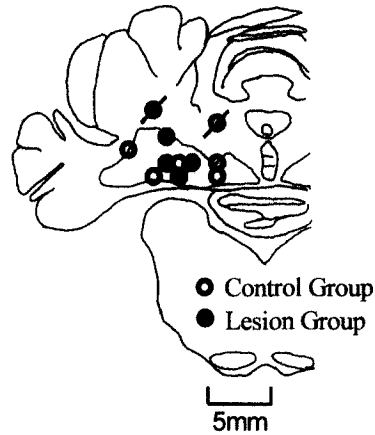


그림 4. 소뇌 중간핵에 삽입한 전극의 위치 (/ 표시된 것은 유효하지 않은 것으로 신경활동 분석에서 제외됨).

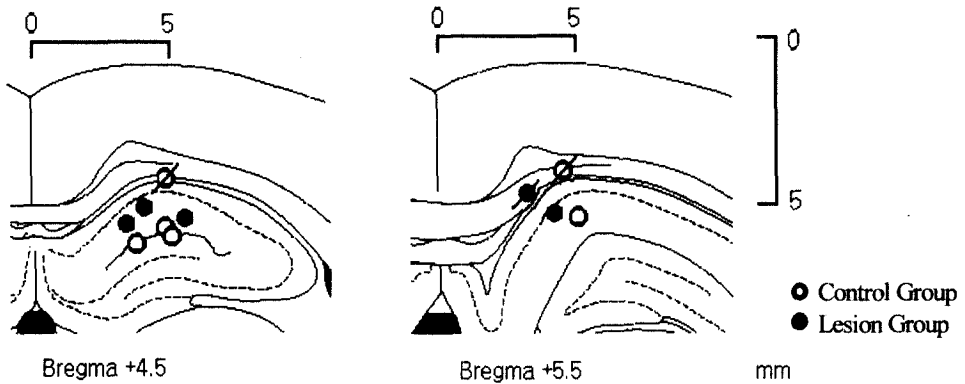


그림 5. 해마 CA1에 삽입한 전극의 위치. 왼쪽 그림은 전정 후축 4.5mm, 오른쪽 그림은 전정 후축 5.5mm 지점의 관찰면을 보여주고 있다(/ 표시는 유효하지 않은 것으로 신경활동 분석에서 제외됨).

행동반응 결과

적핵이 손상되지 않은 통제 동물(n=6)의 경우, 조건화 훈련이 시작된 지 4-5회기 내에 80%의 CR을 보여 학습 준거에 도달한 반면, 적핵 손상 동물들은(n=5) 마지막 10회기가 진행될 때 까지도 40% 미만의 CR율을 보였다(그림 6). 반복측정에 의한 변량분석 결과, CR 습득율에 있어 두 집단간 유의

미한 차이가 있었으며[F(1,9)=9.94, $p < .05$], 회기와 [F(9,81)=10.31, $p < .01$], 집단과 회기의 상호작용 [F(9,81)=3.06, $p < .05$]도 통계적으로 유의미한 결과를 보여주었다. 다시 말해서, 회기가 진행됨에 따라 적핵이 손상되지 않은 동물들은 점근선에 가까운 CR 습득 곡선을 보인 반면, 적핵이 손상된 동물들은 회기가 진행됨에 따라 다소 증가하긴 하였으나 여전히 낮은 수준의 CR율을 나타내었다.

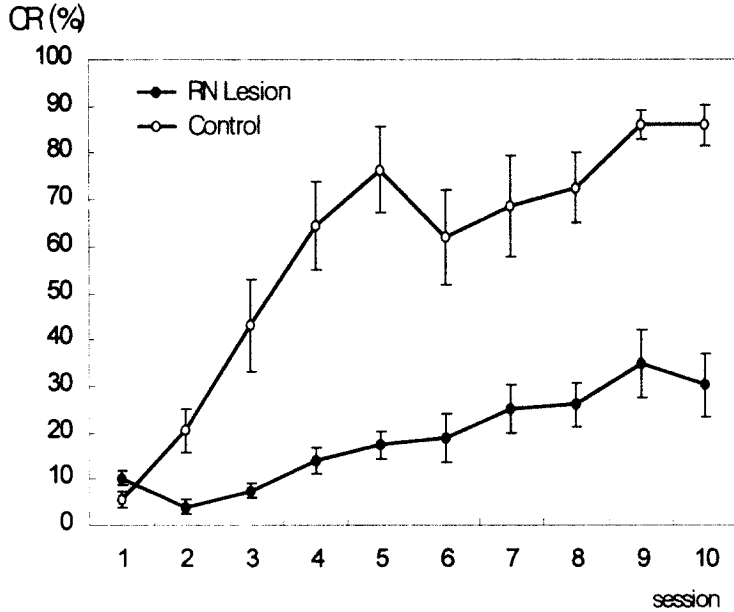


그림 6. 전체 조건화 회기 동안의 각 집단의 조건반응율 (평균±표준오차)

소뇌 중간핵에서의 다단위 신경활동 결과

조직검사 결과, 기록용 전극이 소뇌 중간핵에 적중한 동물들에 한해서 다단위 신경활동을 분석하였다(그림 4 참조). 학습과 관련된 신경활동의 변화를 가장 민감하게 알아볼 수 있는 CS-3기의 신경반응에 대해 이원 반복측정 변량분석을 실시한 결과, 반복 측정에 따른 효과는 나타났으나 [F(9,63)=2.14, p<.05], 통제동물(n=5)과 적핵 손상동물(n=4) 간에 유의미한 차이는 보이지 않았고 [F(1,7)=3.05, n.s], 집단과 회기간 상호작용도 없었다 [F(9,63)=1.14, n.s]. 이는 두 집단 모두에서 조건화 회기의 진행과 함께 다단위 신경활동이 증가하는 양상이 동일하게 나타났다는 의미이겠으나, 실측상 두 집단의 신경활동 증가 추세에는 다소 차이가 있었다. 그러므로 각 집단별로 일원 반복측정 변량분석을 추가 실시하였는데, 그 결과, 통제동물은 10 회기 전반에 걸쳐 반복측정의 효과를 나타내었으나 [F(9,31)=2.23, p<.05], 적핵 손상 동물은 5회기까지는 반복측정에 따른 변화를 나타내지 않다가 [F(4,12)=0.45, n.s], 6회기이후부터 점차 증가하는 추

세를 나타내었다[F(4,12)=3.28, p<.05]. 그림 7에 나타난 바와 같이 적핵 손상 동물들의 다단위 신경활동 표준점수는 조건화 중반까지 거의 직선에 가까운 형태를 나타내다가 뒤늦게 증가하는 추세를 보였다.

해마에서의 다단위 신경활동 결과

조직검사 결과, 기록용 전극이 해마 CA1 영역에 적중한 동물들에 한해서 다단위 신경활동을 분석하였다(그림 5 참조). 조건화 초기에는 해마의 신경활동이 US-1기에서 활발히 나타나다가, CR이 습득되기 시작하면서 부터는 CS-3기에서 CR과 관련된 신경활동이 발달하게 된다(류재욱 등, 1995). 여기서는 학습과 관련된 신경활동의 변화에 관심이 있으므로, 소뇌 중간핵에서와 마찬가지로 CS-3기에서 관찰된 신경활동을 분석하였다. 적핵이 손상되지 않은 동물의 경우(n=4), 해마에서의 다단위 신경활동은 5회기를 기준으로 차츰 증가했다가 다시 차츰 감소되는 식의 변화를 보였다. 이는 해마에서 독특하게 관찰되는 학습관련 신경활동의 발

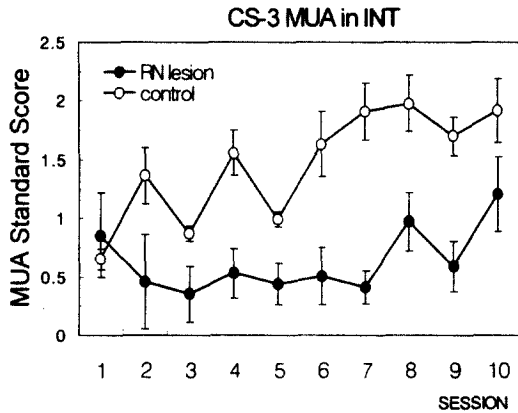


그림 7. 소뇌 중간핵에서 기록한 CS-3기의 다단위 신경반응 표준점수의 회기에 걸친 변화(평균±표준오차)

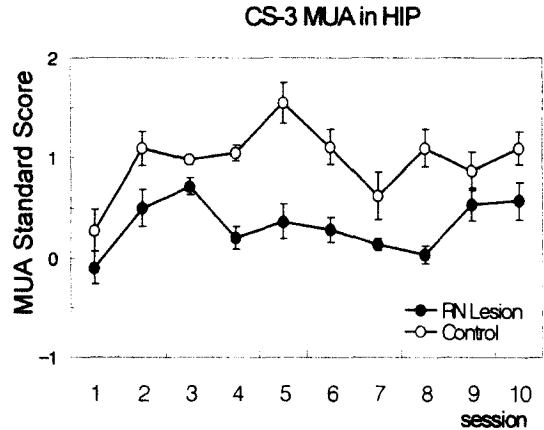


그림 8. 해마 CA1에서 기록한 CS-3기의 다단위 신경반응 표준점수의 회기에 걸친 변화 (평균±표준오차)

달 추세이며, Sears 등(1990)의 연구에서도 언급된 바 있다. 한편, 적핵 손상 동물(n=4)의 해마 신경반응은 회기가 진행되더라도 학습과 관련된 발달을 나타내지 않았다[F((1,6)=13.03, p<.05)(그림 8).

논 의

본 실험의 결과를 요약하면 다음과 같다. 첫째, 적핵에 대한 kainic acid 손상은 토끼의 순막 조건 반응 습득을 방해하였다. 둘째, 적핵을 손상시켰을 때 행동적 CR 뿐만 아니라, CS-3기에서 관찰되는 해마의 학습 관련 다단위 신경활동 또한 발달하지 않았다. 셋째, 적핵에 대한 kainic acid 손상 이후, 소뇌 중간핵에서 발달하는 학습 관련 신경활동은 조건화 후반에 가서야 증가추세를 나타내었다. 이는 적핵에 대한 화학적 손상이 행동적 수행뿐만 아니라, 학습과정에도 영향을 줄 수 있다는 가능성을 암시하는 것으로 볼 수 있겠다. 기존의 적핵 손상 연구들은 적핵이 CR의 수행에는 관여하지만, CR의 습득에는 영향을 미치지 않는다는 사실을 제안하고 있다(Haley 등, 1988; Rosenfield 등, 1983; Rosenfield 등, 1985; Krupa 등, 1996). 이러한 기존의 입장에서 본다면, 적핵 손상이 조건화 초기에 소뇌 중간핵에서의 학습관련 신경활동 발달을 방해했다는 본 연구의 결과는, 운동학습에서 적핵이 담당하

는 역할에 대한 새로운 관점을 제안하는 것이다.

적핵은 하올리브나 삼차신경핵 등으로 투사하고 있음이 해부학적으로 관찰된 바 있다(Carpenter, 1983; Paxinos, 1985). 앞서 언급하였듯이, 하올리브는 오류-수정 기제를 통해 소뇌의 기능에 밀접히 관련될 것이라고 가정되는 곳이다(Thompson, 1989). 좀더 구체적으로 알아보면, 소뇌 중간핵에서 하올리브로 직접 전해지는 억제성 GABA 투사가 존재하는데(Anderson, & Hesslow, 1987), 특정 운동 반응에 대한 고전적 조건화에서 실제 경험과 유기체 내에서 계산된 결과의 수행 간에 불일치가 존재할 때 학습이 이루어진다고 하면(Rumelhart, Hinton, & Williams, 1986), 바로 이 소뇌-하올리브 간의 억제성 연결이 이때 필요한 오류-수정의 연산에 기여하고 있다는 것이다(그림 1). 이러한 생각은 생리적 수준에서 실제로 확인되었다. 즉, 배측 부올리브(dorsal accessory olive, DAO)에서는 US(각막 공기분사)에 대한 반응이 관찰되는데, 학습 전에는 매우 활발히 반응하다가도 학습이 성립된 뒤에는 반응이 감소되는 것을 볼 수 있었다(Davis & Dostrovsky, 1986; Yeo, Hardiman, & Glickstein, 1986; Mauk, Steinmetz, & Thompson, 1986). 또한 DAO에서 입력을 받는 소뇌 퍼킨지 세포에서도 이와 유사한 반응 양상이 관찰되었다(Krupa 등, 1996). 이

러한 연구들은, 소뇌에서 효율적인 기억흔적이 형성되기 위해서는 불필요한 입력이 제거되어야 한다는 것을 암시하는 것으로도 해석될 수 있다 (Kennedy, 1990). 적핵은, 그 해부학적 위치를 고려해 볼 때, 이상의 소뇌-하올리브 관계에 직접 개입하고 있을 가능성이 충분하다. 그렇다면, 적핵의 손상은 하올리브에 기능적인 방해물 일으켰던지, 혹은 CR에 대한 정보가 제공되지 못하게 함으로써, 소뇌에서의 정상적인 기억흔적 수립을 방해했을 수 있다. 본 연구에서는 450msec ISI를 적용한 만큼, 유기체로 하여금 좀더 복잡한 오류-수정 연산을 요구했을 것이고, 적핵 손상의 효과가 더 심각하게 나타날 수 있는 조건을 제공해준 셈이라고 할 수 있을 것이다.

게다가, 적핵의 해부학적 연결 관계는 매우 풍부하여, 소뇌나 뇌간의 영역을 넘어 훨씬 더 멀리 있는 상위 구조물과도 소통되고 있다 (Miller & Strominger, 1973). 적핵의 이러한 특징은 포유류의 일반적인 학습에서 적핵이 매우 비중있는 기능을 담당할 것이라는 생각을 지지해준다. 소뇌에서 적핵을 거쳐 시상으로 이어지는 연결과 대뇌피질에서 적핵으로 이어지는 피질적핵로(corticubral fiber)는, 소뇌 단독으로는 담당하기 곤란한 학습 상황에서 해마나 대뇌피질에 도움을 청하고 받기 위한 통로로서 학습에 기여한다고 가정해 볼 수도 있겠다. 이러한 입장에서 본다면, 적핵은, 소뇌나 뇌간 구조물이 다양한 학습 상황에 맞춰 적용적인 CR을 발달시키기 위해 상위의 뇌 영역과 의논하는 장치라고 할 수 있으며, 따라서 적핵의 손상은 이러한 상호작용을 방해하여 학습에 부정적 영향을 미쳤을 가능성도 있다.

이상에서 적핵 손상이 소뇌에서의 학습관련 신경활동 발달에 역기능적 효과를 미치게 된 몇 가지 시나리오를 제시해 보았다. 그러는 과정에서, 적핵이 소뇌로부터의 운동 명령을 처리하는 단순한 중계소가 아닌, 그 이상의 구조물이라는 인상을 강하게 받았다. 또한, 기존의 순막 조건화 연구에서는 너무 간단한 조건화 절차를 적용한 나머지, 적핵이 학습에 기여하는 바를 제대로 확인할 수 없었던 것이 아닌가 하는 의문을 갖게 되었다. 본

연구에서는 자극간 간격을 약간 길게 설정하여 학습시킨 까닭에 적핵 손상의 효과를 엿볼 수 있었다고 생각한다. 이전의 가역적 적핵 손상 연구들이 제안한, 조건화 중에 적핵의 수행을 차단하더라도 실제적인 학습은 가능하다는 결과에 대해서는 재고의 여지가 있다고 생각된다. 다시 말해서, 수행 여부가 학습에 영향을 미치지 않는 경우란 매우 특수한 학습 상황에만 해당되는 것일 수도 있다. 이러한 맥락에서, 앞으로 다양한 학습 조건을 적용해 적핵과 기타 뇌간 구조물들의 기능을 탐색해보는 연구들이 다수 진행되기를 기대해 본다.

본 실험을 통해 한가지 더 지적하고 싶은 것은, 해마에서 관찰되는 학습관련 신경활동이 적핵 손상 후 발달하지 않았다는 사실과 관련된 것이다. 본 실험 결과는 해마에서의 학습관련 신경활동이 전적으로 소뇌에 의존적이라는 기존의 연구 (McCormick & Thompson, 1984; Lavond, Lincoln, McCormick, & Thompson, 1984)들과 어느정도 일관된 것이라 할 수 있지만, 그 해석에 있어서는 매우 신중해야 할 것이다. 류재욱 등(1995)은, 적핵 손상 후 해마에서의 학습관련 신경활동이 발달하지 못하는 것에 대한 설명으로, 소뇌로부터의 학습관련 정보가 적핵을 통해 해마에 전달될 가능성에 대해 언급하고 있다. 그러나 소뇌 중간핵과 해마에서 동시 기록을 실시한 본 연구에서 적핵 손상이 소뇌에서의 학습관련 신경활동에 영향을 미친 만큼, 적핵을 해마와 소뇌의 상호작용 측면에서 논하는 것은 더욱 복잡한 문제가 되었다. 중간핵에서 적핵을 거치지 않고 시상 및 대뇌피질로 곧장 이어지는 연결이 있다면, 해마에서의 신경활동이 발달하지 못한 것은 이 연결을 통해 소뇌의 역기능이 단순히 반영된 때문이라고 설명할 수도 있을 것이다. 본 연구에서는 적핵 부근을 지나는 통과 섬유를 보존하기 위해 kainic acid 손상을 이용하였으므로, 전해질 손상과는 달리 소뇌가 상위 뇌구조물과 소통할 수 있는 다른 통로들이 제대로 기능하고 있다고 말할 수 있다. 만약 소뇌의 학습관련 정보가 이들 통로를 통해 해마에 전해지는 것이라면, 적핵은 순막 조건화의 필수회로 내에서만 고려되어야 할 구조물인지도 모른다.

순막조건화에서 적핵의 역할을 충분히 이해하기 위해서, 앞으로 다양한 학습 조건에서 다양한 처치 기법을 이용한 연구들이 이어지기를 기대한다. 다만 적핵의 해부학적 및 기능적 위치가 순막조건화에 관여하는 각종 국소회로에 포함될 뿐만 아니라, 국소회로들간의 중계지점일수도 있다는 가능성을 염두에 두어야 할 것이다.

참고문헌

- 김현택, 류재욱, 김기석(1991). 순막조건화에서 소뇌피질의 기능. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 3, 134-149.
- 문양호, 김기석(1989). Kainic acid를 사용한 소뇌피질 단소엽의 손상이 고전적 순막조건화에 미치는 효과. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 1, 1-9.
- 류재욱, 조선영, 김현택(1995). 고전적으로 조건화된 해마 신경다단위 활동의 적핵 손상후 변화. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 7, 78-91.
- 류재욱(1998). 토끼의 고전적 순막조건화에서 소뇌와 해마의 상호작용. 고려대학교 박사학위논문.
- 조선영, 백은하, 김현택, 현성용(1997). 토끼의 순막 고전적 조건화 동안 소뇌 중간핵과 배측 하올리브부핵에서 동시에 기록한 신경다단위활동. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 9, 23-34.
- 최준식, 김기석(1990). 순막조건반응과 소뇌 치상-중간핵의 다단위 신경활동에 적핵손상이 미치는 영향. *한국심리학회지:생물 및 생리*, 2, 79-93.
- Andersson, G. & Hesslow, G.(1987). Activity of Purkinje cells and interpositus neurones during and after periods of high frequency climbing fibre activation in the cat. *Experimental Brain Research*, 67(3), 533-42.
- Carpenter, M. B. & Sutin, J.(1983). *Human Neuroanatomy*(pp. 485-487). Baltimore and London: Williams & Wilkins.
- 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, G. A. & 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), 264-270.
- 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.
- Fifková, E. & Maršala, J.(1967). Stereotaxic atlases for the cat, rabbit, and rat. In *Electrophysiological Methods in Biological Research*(3rd Eds.). Academic Press:New York and London.
- Haley, D. A., Thompson, R. F., & Madden IV, J.(1988). Pharmacological analysis of the magnocellular red nucleus during classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Brain Research*, 454, 131-139.
- Krupa, D. J., Thompson, J. K., & Thompson, R. F.(1993). Localization of a memory trace in the mammalian brain. *Science*, 260(5110), 989-991.
- Krupa, D., Weng, J., & Thompson, R. F.(1996). Inactivation of motor nuclei blocks expression but not acquisition of the rabbits classically conditioned eyeblink response. *Behavioral Neuroscience*, 110(2), 219-227.
- Lavond, D. G., Lincoln, J. S., McCormick, D. A., & Thompson, R. F.(1984). Effect of bilateral lesions of the dentate and interpositus cerebellar nuclei on conditioning of heart-rate and nictitating membrane/eyelid responses in the rabbit. *Brain Research*, 305(2), 323-30.
- Lavond, D. G., Hembre, 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(1), 179-182.
- Mauk, M. D., Steinmetz, J. E., & Thompson, R. F.(1986). Classical conditioning using stimulation of the inferior olive as the unconditioned stimulus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83(14), 5349-53.
- McCormick, D. A. & Thompson, R. F.(1984). Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid

- response. *Science*, 223(4633), 296-299.
- Miller, R. A. & Strominger, N. L.(1973). Efferent connections of the red nucleus in the brainstem and spinal cord of the Rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 152(4), 327-45.
- Paxinos, G.(1985). Hindbrain and spinal cord. In *The Rat Nervous System, Vol II*. Academic Press. pp. 241-246.
- 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 and Behavior*, 34, 751-759.
- Rosenfield, M. E., & Moore, J. W.(1983). Red nucleus lesions disrupt the classically conditioned nictitating membrane response in rabbits. *Behavioral Brain Research*, 10, 333-398.
- Rumelhart, D. E., Hinton, G. E., & Williams.(1986). Learning internal representations by error propagation. In *Parallel Distributed Processing: Explorations in the microstructure of cognition, Vol 1: Foundations*. MIT Press.
- Thompson, R. F.(1989). Role of inferior olive in classical conditioning. In *The Olivocerebellar System in Motor Control*. Springer-Verlag.
- Yeo, C. H., Hardiman, M. J., & Glickstein, M.(1986). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit. IV. Lesions of the inferior olive. *Experimental Brain Research*, 63(1), 81-92.

Effects of kainic acid lesion of the red nucleus on neuronal activities of the hippocampus and cerebellum during classical conditioning of nictitating membrane response in the rabbits

Soyoung Kwack, Jaewook Ryou, Hyuntaek Kim
Dept. of Psychology, Korea University

The red nucleus(RN) of the rabbits was destroyed with injection of kainic acid, and the conditioned nictitating membrane response was examined using a delayed paradigm with 450msec ISI, while the multiple neuronal activities were simultaneously recorded from both the cerebellar interpositus nucleus(INT) and the hippocampus(HIP). The RN lesion blocked the development of learning-related neuronal activities in the HIP as well as the acquisition of the conditioned response(CR). Animals with RN lesion also showed the retardation of development of learning-related neuronal activities in the INT compared to control animals, suggesting that the RN lesion affected the formation of memory trace in the INT. It is thought that, with a relatively long ISI, the information about the performance is required to establish successful learning. Similarly, according to a computational approach, CR information from the RN to the INT enables error-correction. Thus, based on results obtained in the current study we propose that RN is more than a simple relay station in the motor command pathway and it actively participates in establishment of the adaptive CR.