

# 변연전영역 손상이나 전대상피질 손상이 주의통제나 전략변경이 필요한 방사형미로 과제에 미치는 영향

윤 영 화

한국신경심리연구소 고려대학교 심리학과

윤영화와 김현택(1999)에서 쥐의 변연전영역과 전대상피질의 기능을 알아보기 위하여 방사형미로를 사용하여 피험동물에게 공간기억 전략을 사용해야 하는 세 가지 과제를 차례로 훈련시켰다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제는 두 단계로 된 지연이 있는 spatial win-shift 과제였으며 세 번째 과제는 한 단계로 된 물찾기 과제였다. 변연전영역이 손상된 동물은 세 가지 과제 어디에서도 결함을 나타내지 않았다. 전대상피질 손상동물은 첫 번째 과제에서만 결함을 나타내어 이미 물을 마셨던 미로가지를 재방문하는 실수를 많이 나타내었다. 본 연구에서는 첫 번째 과제와 두 번째 과제로 이전 연구에서 사용한 것과 동일한, 두 단계로 된 지연이 있는 spatial win-shift 과제를 사용하여 피험동물을 과잉훈련시켰다. 그 후 세 번째 과제로, 새로운 과제인 시각 단서과제를 8회기동안 훈련시켰다. 실험결과, 세 번째 과제에서 변연전영역 손상동물은 훈련초기인 3회기때 일시적인 결함을 나타냈다. 전대상피질 손상동물은 3, 4, 5, 6회기동안 결함을 나타냈으며 준거에 도달하는 데에도 더 많은 회기가 필요했다. 이러한 결과로 본 연구자는 변연전영역은 주의통제나 전략변경에, 전대상피질은 새로운 도전적인 상황에서 행동을 재조직화하는데 관련될 것으로 제안하였다.

전전두피질은 주로 내측 시상핵으로부터 투사섬유를 받는 피질영역으로 정의되고 있다. 원숭이의 전전두피질중 배외측피질은 작업기억에 중요한 뇌구조물로 주목을 받았다. 원숭이의 전전두피질에서는 지연 선택과제를 학습할 때 정보를 작업기억(변하는 정보에 대한 기억)에 간직하고 있는 동안에만 활발히 활동하는 것으로 보이는 뉴런이 발견되었다. 또한 영장류의 전전두피질이 손상되면 지연 반응과제의 수행이 심하게 붕괴되었다. 이러한 결과로 인간 및 영장류의 전전두피질이 작업기억에서 중요한 역할을 한다고 제안되었다 (Goldman-Rakic, 1990; Passingham, 1985).

쥐의 전전두피질은 두 개의 개별적인 영역인 내측과 외측으로 구성되어 있다. 오래 전부터 이 두 전전두피질 영역은 해부학적으로나 기능적으로 이질적인 것으로 인식되어 왔다. 쥐에게서 내측 전전두피질(medial prefrontal cortex)은 다시 여러 하위 영역으로 구분될 수 있다. 이는 입력과 출력을 기초로 해서 복측에서 배측으로 변연하영역(infralimbic area: IL), 변연전영역 prelimbic area: PL), 배측 전대상피질(dorsal anterior cingulate cortex: AC)과 전두영역 2(frontal area: Fr2)로 나눌 수 있다. 쥐의 내측 전전두피질중 특히 변연전영역이 영장류의 배외측 전전두피질에 상응하는 부위이라고 보는 연구자들도 있으나(Kolb, 1990) 논란의 여지가 있다. Preuss(1995)는 쥐의 내측 전전두피질에 상응되는 부위가 원숭이의 복내측 전전두피질이라고 제안하였다.

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 교대과제에서 결함을 나타내면 이는 작업기억의 결함으로 야기된다고 쉽게 해석할 수 있지만, 모리스 수중미로를 사용한 연구에서 나타나는 결함은 작업기억의 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). Bussey, Everitt와 Robbins(1997a)는 쥐에게 먹이를 강화물로 사용한 고전적 변별조건화 파라다임을 사용하여 전대상피질 손상동물에게서

변별조건화가 감소하였음을 보고하였다. 전대상피질 손상동물은 통제동물보다 억제적 조건 자극(CS)에 대해서 더 많이 접근하였다. 변연전영역이 손상된 쥐는 그 과제를 정상적으로 습득했다. 그들은 이러한 결과에 대해 전대상피질의 손상이 욕구적인(appetitive) 고전적 조건화를 현저히 붕괴시키는 것으로 해석하였다. Bussey, Muir, Everitt와 Robbins (1997b)의 연구에서는 전대상피질의 손상이 기억부담이 많은 8쌍 동시변별과제의 습득에 결함을 야기시켰고 변연전영역의 손상은 한 쌍의 자극으로 된 변별과제에서 자극을 변별하기 어려울 때에만 역전학습에 결함을 일으켰다. 그래서 그들은 전대상피질은 자극-보상학습에 중요한 역할을 하고, 변연전영역은 학습동안 주의에 중요한 역할을 한다고 제안하였다. Winocur와 Eskes(1998)의 연구에서는 전대상피질 손상이 조건연합학습에서 과제가 비교적 쉬울 때에는 결정적으로 중요하지 않으나, 과제가 어려워 전략과정이 필요한 경우에는 결함을 야기시켰다.

de Bruin등(1994)의 연구에서 전전두피질중 전대상피질이나 변연전영역(그들은 이 부위를 각각 배측 내측전전두피질과 복측 내측전전두피질이라고 명명하였다)이 손상된 피험동물, 또는 그 두 부위가 다 손상된 피험동물 모두 모리스 수중미로에서 보이지 않는 도피대를 잘 찾을 수 있었다. 이로써 그들은 변연전영역이나 전대상피질이 공간학습과 공간기억에 결정적으로 중요한 뇌구조물은 아니라고 제안하였다. 또한 도피대의 위치를 수중미로의 건너편으로 옮겨서 찾게 하는 공간 역전과제에서도 전대상피질의 손상이나 변연전영역의 손상은 전혀 영향을 미치지 않았다. 전대상피질

과 변연전영역이 함께 손상된 경우에는 일시적인 결함을 야기시켰다. 그런데 전대상피질 손상동물이나 변연전영역 손상동물은 공간과제를 학습한 후 시각적인 단서과제로 학습해야 할 때에는 결함을 나타내었다. 그래서 그들은 전대상피질이나 변연전영역과 같은 내측 전전두피질은 전략을 변경시켜야 할 때 중요한 역할을 한다고 해석하였다. 이와 비슷하게 Brito와 Brito(1990)는 변연전영역이 인지전략을 변경시키는 것과 관련된다고 제안하였다.

윤영화와 김현택(1999)은 쥐의 변연전영역과 전대상피질의 기능을 알아보기 위하여 피험동물에게 방사형미로를 사용하여 공간기억 전략을 사용해야 하는 세 가지 과제를 차례로 훈련시키면서 변연전영역이나 전대상피질의 손상이 물찾기 과제에 미치는 영향을 조사하였다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제는 두 단계로 된 spatial win-shift과제로 첫 번째 과제에서는 지연이 5분, 두 번째 과제는 지연이 30분이었다. 세 번째 과제는 한 단계로 된 물찾기 과제였다. 변연전영역이 손상된 동물은 세 가지 과제 어디에서도 결함을 나타내지 않았다. 전대상피질 손상동물은 첫 번째 과제에서만 결함을 나타내어 이미 물을 먹었던 미로가지를 재방문하는 실수를 많이 나타냈다. 그렇지만 준거에 도달할 수 있었다. 뒤이어 훈련받은 두 번째 과제와 세 번째 과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 이런 결과에 대해서 연구자들은 전대상피질은 기억부담이 많은 상황에서 정보를 효율적으로 처리하는데 중요한 뇌구조물이라고 제안하였다. 그리고 전대상피질은 그러한 과제에서도 훈련의 초기에 관련되며, 훈련이 진행되면서 덜 관련된다고 제안하였다. 그 연구에서 변연전영역이 손상된 동

물이나 전대상피질이 손상된 동물은 첫 번째 과제와 두 번째 과제에서 두 단계로 된 지연 spatial win-shift과제를 훈련받은 후 세 번째 과제인 한 단계로 된 물찾기 과제를 훈련받았을 때에도 전혀 결함을 나타내지 않았다. 두 단계로 된 지연 spatial win-shift과제나 한 단계로 된 물찾기 과제 모두 공간위치를 기억하고 이를 기초로 하여 문제를 해결해야 하기 때문에 두 과제 모두 공간위치 전략을 사용할 필요가 있다. 따라서 두 번째 과제와 세 번째 과제간에는 근본적인 전략변경이 포함되지 않는다. 그렇기 때문에 그 연구 결과에서 손상동물이 두 번째 과제를 학습하고 나서 세 번째 과제를 수행할 때 세 번째 과제 수행에서 결함을 나타내지 않은 결과로, 변연전영역이나 전대상피질이 전략변경에 관련되지 않는다고 결론지을 수 없다. 변연전영역은 전략변경 과정이나 주의과정에 중요한 역할을 할지도 모른다. 그러나 그 연구에서는 이를 밝히지 못했다. 전대상피질은 비슷한 상황에서 이전과 다른 규칙을 학습해야 할 때 중요한 뇌구조물일 수 있다. 즉 de Bruin 등(1994)의 연구에서처럼 도피대의 공간위치를 기억해야 하는 규칙에서 시각적인 단서로 도피대를 찾아야 하는 규칙을 학습해야 하는 경우에서처럼 규칙을 변경해야 할 때 관련되는 뇌구조물일 수 있다.

본 연구에서는 변연전영역이나 전대상피질의 기능을 방사형 미로를 사용하여 알아 보기 위하여 윤영화와 김현택(1999)에서 사용한 것과 동일한 과제를 첫 번째 과제와 두 번째 과제로 사용하였다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제로 피험동물이 공간적인 기억전략을 사용하도록 과잉훈련 시켰다. 첫 번째 과제로 5분 지연 win-shift과제를, 두 번째 과제로는 30분

지연 win-shift과제를 사용하여 각각의 학습준거에 도달할 때까지 피험동물을 훈련시켰다. 그 다음날부터 세 번째 과제인 시각변별 단서 과제를 훈련시켰다. 이때에는 피험동물이 이전에 사용했던 공간전략 대신에 밝은 불빛을 선택해야 하는 시각적 변별전략으로 바꾸어야 문제를 효율적으로 해결할 수 있다.

만약 변연전영역이나 전대상피질이 전략을 융통성있게 변경시키는 것과 관련된 뇌구조물이라면 또는 주의선택에 중요하다면 이 뇌구조물이 손상된 피험동물에게는 세 번째 과제, 즉 공간전략에서 시각단서 전략으로 전략을 융통성있게 변경시켜야 할 때 결함이 야기될 것이다.

## 방 법

### 피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐를 피험동물로 사용하였다. 250~280g이 되는 흰쥐를 구입하여 집단취장(42×26×18cm)에 5~6마리씩 넣어 일주일동안 적응시켰다. 그 후 피험동물을 개별취장(26×20×13cm)에 한 마리씩 넣었다. 그 때부터 일주일동안 날마다 하루에 5~10분동안 핸들링(handling)하였다. 피험동물을 무선적으로 통제시술집단, 전대상피질 손상집단과 변연전영역 손상집단으로 나누었다. 결과에 포함시킨 피험동물의 수는 통제시술집단, 전대상피질 손상집단, 변연전영역 손상집단 순으로 7, 8, 8 마리였다. 시술 시 피험동물의 몸무게는 280~300g이었다. 시술 후 1~2주 동안 회복시켰다. 훈련에 들어가기 전까지 모든

피험동물에게 물과 먹이를 충분히 공급하였다. 훈련에 들어가기 전 날 물병을 치워서 피험동물에게 약 23시간 물박탈을 시켰다. 본 실험에서는 미로에서 먹이가 아니라 물을 찾는 행동을 보기 위하여 훈련기간동안 물을 제한해서 공급하였다. 훈련기간 중에는 피험동물이 훈련을 받은 후 30분 동안 물을 충분히 먹을 수 있었다. 사육실의 온도는  $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 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. 손상부위의 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 곤충 핀을 예폭시로 절연한 후 첨단 0.5mm을 벗겨서 사용하였다. 손상집단의 경우, 전극을 표적부위로 내린 후 직류 1mA를 10초간 흘려서 손상시켰다. 손상을 양측으로 하였다. 손상 후 전극을 제거한 후 절개한 피부를 봉합하였다. 통제시술집

단의 경우, 피험동물을 마취하고 두피를 절개한 후 봉합하였다. 시술 후 모든 피험동물을 개개의 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 있다. 각 미로가지는  $70.5 \times 10.5 \times 9.5$  (높이)cm였다. 각 미로가지의 끝에는 한 변이 3cm인 정사각형 모양의 그릇(높이: 0.8cm)을 고정시켜서 필요할 때 물을 두었다. 훈련도중 피험동물이 어떤 미로가지에는 들어가지 못하게 하기 위하여 투명한 아크릴 판( $9 \times 30$ cm)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 위로 올려 놓았고 미로 밖에는 여러 가지 물건을 항상 일정한 위치에 놓아 두어 과제 1과 과제 2에서 피험동물이 공간단서로 사용할 수 있게 하였다. 그리고 과제 1과 과제 2동안에는 실험실을 밝게 조명하였다. 과제 3에서는 실험실을 어둡게 조명하고 미로 중앙의 바닥에서 1m되는 위치에 10W의 붉은 전구를 매달았다.

사용한 과제는 물찾기 과제로, 피험동물에게 다음 세 가지 훈련과제를 차례로 시켰다. 처음 두 과제는 지연이 있는 spatial win-shift 과제였으며, 세 번째 과제는 시각 단서과제였

다. 이 세 번째 과제에서 피험동물은 8개의 미로가지 중에서 밝은 미로가지를 선택해야 했다. 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 쫓아 두었다. 그 후 피험동물을 하루에 한 회기 훈련시켰다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제에서는 한 회기가 한 시행으로 되어 있었으며 각 시행은 훈련단계와 검사단계로 구성되어 있었다. 과제 1과 과제 2에서는 훈련단계와 검사단계 사이에 각각 5분과 30분 지연기간을 두었다. 훈련단계 전에 미로가지 네 개를 무선적으로 선택하고 그 미로가지의 입구를 막아서 피험동물이 들어가지 못하도록 하였다. 나머지 네 개의 미로가지 입구는 차단되지 않아서 피험동물이 들어갈 수 있었다. 열려있는 미로가지의 끝 부분에 있는 물그릇에 물을 각각 0.2cc 두었다. 훈련단계 동안 피험동물은 5분 이내에 열려 있는 네 개의 미로가지에서 물을 찾아 먹어야 한다. 그 후 지연기간 동안 쥐를 개별쥐장에 넣어서 실험실의 한 구석에 두었다. 각 시행의 검사단계에서는 8개의 미로가지 모두를 열어 두어 피험동물이 들어갈 수 있게 하였다. 이 때에는 훈련단계 동안 차단되었던 미로가지 4개에만 물이 있었다. 쥐들은 검사단계 동안 5분이 지나기 전에 4군데에 있는 물을 찾아 먹어야 했다. 이 검사단계 동안에는 훈련단계에서 들어간 미로가지를 기억하고 그 가지를 피해서 이전에 들어가지 않았던 미로가지로 들어가야 한다. 첫 번째 과제에서는 훈련단계와 검사단계 사이에 5분간 지연이 있었다. 2일 연이어 검사단계에서 5번 이하의 선택으로 네 군데에

있는 물을 모두 찾아 먹으면 수행준거에 도달하였다고 간주된다. 수행준거에 도달한 피험동물은 그 다음날부터 두 번째 과제로 훈련받았다. 두 번째 과제는 지연기간이 30분으로 늘어날 뿐 첫 번째 과제와 동일하다. 두 번째 과제에서도 피험동물이 준거에 도달하면 그 다음날부터 세 번째 과제로 훈련받았다.

세 번째 과제에서는 한 회기가 6번의 시행으로 되어 있었다. 각 시행마다 8개 미로가지 중 무선적으로 한 미로가지의 끝에 물을 두고 이 미로가지 바로 밖에서 10W되는 꼬마전구를 켜 두었다. 피험동물이 밝은 미로가지를 선택해야 물을 찾아 먹을 수 있는 과제였다. 이 과제에서는 공간적인 기억전략을 사용하기 보다는 시각적인 변별단서를 사용해야 문제를 효율적으로 해결할 수 있다. 이 과제동안에는 피험동물이 미로가지 8개 전부 접근할 수 있게 어떠한 미로가지의 입구도 막지 않았다. 세 번째 과제에서는 모든 피험동물을 8회기 동안 훈련시켰다. 각 시행 동안 피험동물이 불이 밝혀진 미로로 들어가면 옳은 반응이고 다른 미로가지로 들어가는 것을 실수로 정하였다. 각 시행에서 피험동물이 밝은 미로가지에 들어가기 전까지 한 실수의 회수를 측정하였다.

첫 번째 과제와 두 번째 과제에서는 세 집단의 쥐가 준거에 도달할 때까지 걸린 회기수를 합하여 그 값을 자료로 사용하였다. 세 번째 과제에서는 실수를 한 번 이하로 하는 시행을 하루 6번 시행 중에서 5번 이상 하면 학습준거에 도달한 것으로 하였다. 총 8번 회기 동안 수행준거에 도달하지 못하면 학습준거에 도달하는데 걸린 회기 수를 9번으로 기록하였다. 피험동물이 실수를 1번 이하로 하는 시행

이 한 회기 6번 시행 중에서 몇 시행이 있는가를 자료처리에 사용하였다. 또 준거에 도달하는데 걸린 회기 수를 자료처리에 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% 자당용액에 담가 두었다. 냉동절편기를 사용하여 뇌를 25 $\mu$ m 두께로 절편내어 손상부위를 확인하였다.

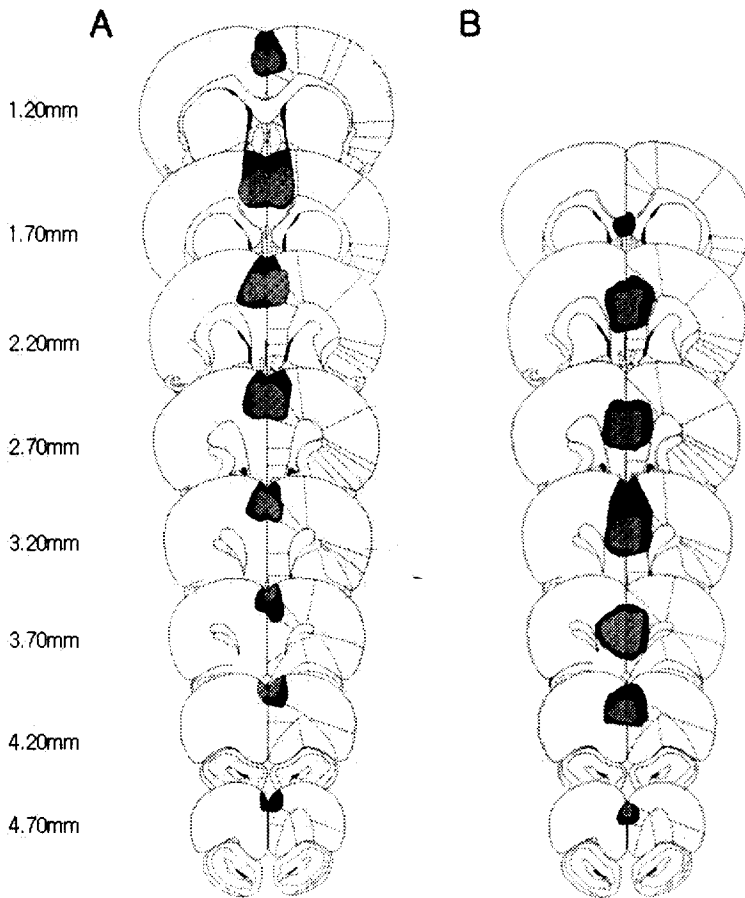


그림 1. 전대상피질 손상집단(A)과 변연전영역 손상집단(B)의 손상부위를 도식적으로 나타내고 있다. 각 절편에서 손상이 최소로 된 것은 사선으로, 최대로 손상된 것은 검게 표시하였다. 관상절편은 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌도감에 있는 것을 기초로 하였다. 좌표는 bregma에 기초한 것이다.

## 결 과

### 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 뿐 아니라 전대상피질의 복측부위가 일부 손상되었다. 2마리에게는 뇌량 일부가 손상되었다.

### 행동검사

통제시술집단(n=7), 전대상피질 손상집단

(n=8), 그리고 변연전영역 손상집단(n=8)이 첫 번째 과제와 두 번째 과제에서 준거에 도달하는데 걸린 회기 수를 합한 값에서 세 집단간 유의미한 차이가 없었다( $F(2,20)=1.152, p>.05$ ). 첫 번째 과제나 두 번째 과제와 동일한 과제를 사용했을 때 나타난 자세한 행동결과는 윤영화와 김현택(1999)에 제시되어 있다. 여기에서는 세 번째 과제의 수행에 초점을 맞추어 행동결과를 분석하였다.

세 번째 과제인 시각변별 과제에서 한 회기 6번 시행 중에서 실수가 한 번 이하인 시행이 5번 이상 나타나는 준거에 도달하기까지 걸린 집단의 평균(표준오차) 회기 수는 통제시술집단, 전대상피질 손상집단, 변연전영역 손상집단 순으로 4.86(.40), 7.25(.56), 5.75(.53)이었다. 이를 세 집단간 단순 변량분석하였다. 그 결과, 세 집단간 유의미한 차이가 발견되었다

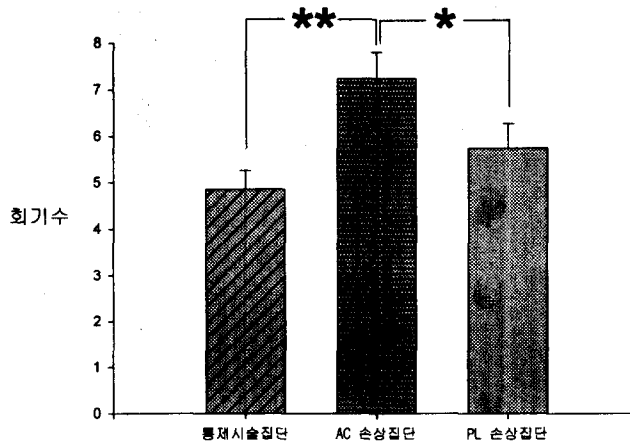


그림 2. 세 번째 과제인 시각변별 과제에서 실수가 한번 이하인 시행이 한 회기 6시행 중에서 5시행 이상 일어나는 준거에 도달할 때까지 걸린 통제시술집단, 전대상피질 (AC) 손상집단, 변연전영역(PL) 손상집단의 평균(+표준오차) 회기수 (\*  $p<.05$ , \*\*  $p<.01$ )



( $F(2,20)=5.556, p<.05$ ). 이를 LSD로 사후분석한 결과, 전대상피질 손상집단이 준거에 도달하는데 걸린 회기 수는 통제시술군이나( $p<.005$ ) 변연전영역 손상집단( $p<.05$ )의 회기 수보다 유의하게 많았다. 세 집단이 준거에 도달하는데 걸린 집단의 평균 회기 수는 그림 2에 제시되어 있다.

한 회기 6번 시행 중에서 실수가 한번 이하인 시행수의 집단평균을 회기(8)×집단(3)으로 변량분석하였다. 이때 회기는 반복측정된 것으로 통계처리하였다. 그 결과, 회기에서 주효과가 나타났다( $F(7,40)=40.898, p<.000$ ). 회기와 집단간 상호작용도 유의하였다( $F(14,140)=2.175, p<.01$ ). 각 회기마다 한 회기 6번 시행 중에서 실수가 한번 이하인 시행수를 LSD로

사후검증한 결과, 변연전영역 손상집단의 시행수가 3회기 때에 통제시술집단의 시행수보다 유의하게 적었다( $p<.005$ ). 전대상피질 손상집단의 시행수는 3회기( $p<.05$ ), 4회기( $p<.05$ ), 5회기( $p<.05$ ), 6회기( $p<.05$ )때에 통제시술집단의 시행수보다 유의하게 적었다. 이러한 결과가 그림 3에 제시되어 있다.

### 논 의

윤영화와 김현택(1999)의 연구결과와 본 연구결과, 변연전영역이 손상된 동물은 5분 지연 spatial win-shift과제나 30분 지연 spatial win-shift과제에서 결함을 나타내지 않았다. 그

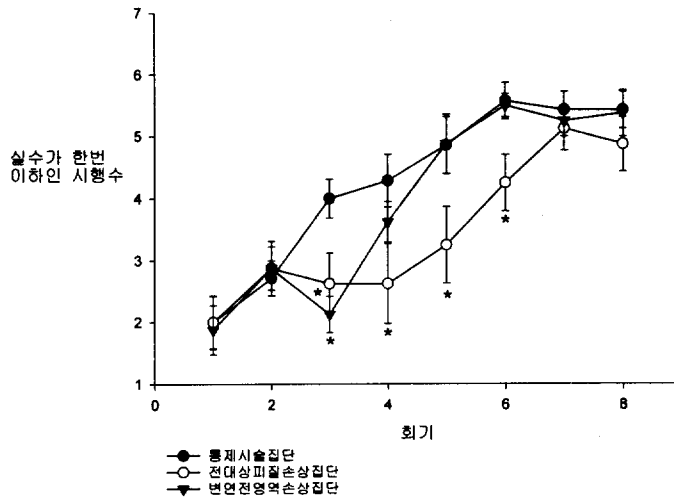


그림 3. 시각변별과제에서 한 회기 6번 시행중에서 실수가 한 번이하로 일어난 시행수의 집단평균치(±표준오차)를 각 회기별로 나타내었다. 변연전영역 손상집단은 실수가 한 번이하인 시행수가 3회기 때 통제시술군보다 적었다(\*  $p < .05$ ). 전대상피질 손상집단은 실수가 한 번 이하인 시행수가 3, 4, 5, 6 회기 때 통제시술군보다 적었다(\*  $p < .05$ ).

러나 본 연구에서 변연전영역 손상집단은 두 단계로 된 지연 spatial win-shift과제를 과잉훈련받은 후 시각변별 단서과제를 훈련받을 때에는 3회기 때, 즉 훈련의 초기에 결함을 일시적으로 나타내었다. 전대상피질이 손상된 동물은 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 재차 들어간 회수가 많았다(윤영화와 김현택, 1999). 그 후에 훈련받은 30분 지연 spatial win-shift과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 그러나 본 연구에서 첫 번째 과제와 두 번째 과제인 지연 spatial win-shift를 훈련받고 나서 세 번째 과제인 시각변별 과제로 훈련받을 때에는 전대상피질 손상동물에게서 결함이 다시 야기되었다. 시각단서 과제의 전체 훈련회기 8회기 중에서 3, 4, 5, 6회기동안 결함이 나타났다. 세 번째 과제에서 전대상피질 손상동물이 나타낸 결함은 변연전영역 손상동물이 나타낸 결함보다 오래 지속되었다.

변연전영역 손상동물은 지연이 있는 spatial win-shift과제에서 아무런 결함을 나타내지 않았다. 이런 결과로 변연전영역은 작업기억에 중요하지 않다고 볼 수 있다. 변연전영역은 공간학습에도 중요하지 않다고 볼 수 있다. 변연전영역이 공간학습에 중요하다면 과제 1이나 과제 2와 같은 공간기억과제에서 변연전영역 손상집단이 결함을 나타내어야 할 것이다. 이전 연구에서 쥐의 전대상피질과 변연전영역을 포함하여 손상시킨 결과, 전전두피질

이 공간행동에 관련된다는 가설을 지지하였다(Kolb등, 1983). 쥐의 전전두피질중 변연전영역과 전대상피질뿐 아니라 다른 영역도 포함된 광범위한 손상 후에 손상동물이 모리스 수중미로에서 불투명한 물 밑에 있어서 보이지 않는 도피대의 위치를 찾는데 중간 정도의 결함을 나타냈다(Kolb등, 1983; Sutherland, Whishaw, & Kolb, 1988). 그러나 위의 연구결과와 본 연구에서 나타난 변연전영역 손상집단의 결과와 차이가 나타나는 주된 원인은 손상크기의 차이에서 온다고 생각된다.

본 연구의 세 번째 과제인 시각 단서과제에서 변연전영역 손상동물이 훈련의 초기 회기 동안 일시적으로 결함을 나타낸 결과는 Bussey등(1997b)의 연구결과와 일치한다. Bussey등(1997b)은 변연전영역의 손상이 한 쌍의 자극으로 된 변별과제에서 자극을 변별하기 어려울 때에만 역전학습에 결함을 일으켰기 때문에 변연전영역이 주의통제에 중요한 역할을 한다고 제안하였다. Rushworth등(1997)의 실험에서는 전전두피질이 손상된 원숭이가 동시 표본대응(matching to sample)과제에서 심하게 결함을 나타내었다. 이러한 결과는 변연전영역이 학습동안 주의에서 중요한 역할을 하기 때문에 일어난 결과로 해석할 수 있다. 본 연구의 세 번째 과제나 de Bruin등(1994)의 시각 단서과제를 해결하기 위해서는 주의통제가 중요한데, 변연전영역의 손상으로 이 과정에 결함이 생겨서 세 번째 과제의 수행에 결함이 야기될 수 있다. de Bruin등(1994)에서 변연전영역이 손상된 동물이나 전대상피질이 손상된 동물, 또는 두 부위가 모두 손상된 피험동물들이 보이지 않는 도피대를 찾기 위해서 공간 전략을 사용하다가 그 후 보이는 도피대를 찾

기 위하여 시각전략을 사용해야 할 때, 즉 전략을 변경시킬 필요가 있을 때 결합이 야기되었다. 그렇기 때문에 변연전영역이 주의과정에 직접적으로 필수적이라기 보다는 한 전략에서 다른 전략으로 전략을 변경시켜야 할 때 중요한 구조물이기 때문에 공간위치 기억전략에서 시각 변별전략으로 변경시켜야 하는 본 연구의 세 번째 과제나 de Bruin 등(1994)의 시각 단서과제에서 결합이 야기될 수 있을 것이다.

Dias, Robbins과 Roberts (1996a, 1996b, 1997)에서 원숭이의 외측 전전두피질이 손상된 후 지각차원간 주의태세(attentional set)를 변경시키는 데에 결합이 나타났다. 그래서 그들은 외측 전전두피질이 지각차원간 주의태세를 변경시키는데 중요한 뇌구조물로 제안하였다. 이러한 주의태세의 변경에 관련된 전전두피질 영역들은 그러한 주의태세의 습득에는 관련되지 않는다고 보았다. 그리고 그들 연구에서 이러한 결합은 그러한 반응을 변경해야 할 필요가 있을 때, 그것도 그런 학습의 처음에만 제한해서 일어났다(Dias 등, 1997). 본 연구에서 변연전영역 손상동물이 세 번째 과제인 시각 변별과제의 초기의 한 회기에서만 일시적으로 결합을 나타내었다. 이는 변연전영역의 손상으로 결합이 야기되는 과제라 할지라도 일단 과제를 습득하면 그 후에는 이 구조물이 중요한 역할을 하지 않는다는 Dias 등(1997)의 연구와 일치한다. Dias 등(1997)의 연구에서 전전두엽의 손상으로 주의태세의 변경에 결합이 생겼는데 이는 새로운 상황에 국한해서 일어난다는 것을 나타내고 있다. 즉 손상동물이 힘들게라도 주의태세를 변경시키면 그 다음에는 과제의 요구사항이 변하지 않는 한 과제수행

에 결합을 나타내지 않았다. 이는 변연전영역이 자극선택이나 주의통제에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사하는 것이다. 지각차원간 주의태세를 변경시키는 능력은 전략변경 능력과 관련될 것이다. 보통 전략을 변경해야 할 때에는 이전에 적절했던 지각차원에서 이전에 부적절했던 지각차원으로 주의태세를 변경시키는 능력이 중요하기 때문이다.

윤영화와 김현택(1999)에서 보고된 것처럼 전대상피질 손상동물은 지연이 있는 spatial win-shift과제인 첫 번째 과제와 두 번째 과제를 학습하면서 첫 번째 과제에서만 결합을 나타내었다. 뒤이어 훈련받은 두 번째 과제에서는 결합을 나타내지 않았다. 두 번째 과제는 첫 번째 과제와 동일하면서 지연이 더 길어졌는데도 이 때에는 전대상피질이 중요한 역할을 하지 않는다고 생각할 수 있다. 이로써 전대상피질은 과제를 일단 학습하고 나면 덜 관련되는 것으로 생각할 수 있다. 그런 해석과 일치하게도 전대상피질에서 일어나는 대사활동의 변화에 대한 연구는 인간과 쥐가 특정한 과제를 과잉훈련하면 전대상피질의 대사활동이 감소한다는 것을 나타내고 있다(Paus, Petrides, Evans, & Meyer, 1993).

본 연구에서 전대상피질 손상동물이 지연이 있는 공간전략과제인 두 번째 과제에서는 결합을 나타내지 않다가 그 후 과제가 변경되어 세 번째 과제인 시각변별 단서과제를 학습하게 되었을 때 또 다시 결합을 나타내었다. 이는 de Bruin 등(1994)의 결과와 일치한다. de Bruin 등(1994)에서 전대상피질 손상동물이 모리스 수중미로에서 공간 위치전략으로 보이지 않는 도피대를 찾는 과제를 잘 수행하다가 보이는 도피대를 찾는 시각 단서과제로 과제요

구가 변경되었을 때 결합을 일시적으로 나타내었다. 이와 일치하는 인간의 실험 결과를 Paus등(1993)이 보고하였다. 그들 연구에 의하면 숙련된 피험자가 과잉훈련받은 과제를 일단의 새로운 자극으로 수행할 필요가 있을 때에는 전대상피질에서 대사활동이 다시 증가하였다. 더우기 과제의 요구조건이 변경될 때에 활동이 증가하였다. 본 연구의 결과나 이러한 결과로 전대상피질은 본 연구의 첫 번째 과제에서처럼 새로운 상황에서 기억부담이 많은 과제를 해결해야 할 때나 또는 세 번째 과제에서처럼 이전과 같은 상황이라도 새로운 규칙으로 다르게 반응해야 할 때 특히 중요하다고 생각된다. 본 연구과제에서 변연전영역 손상동물과 전대상피질 손상동물에게서 나타나는 수행결함은 서로 다르다. 변연전영역 손상동물은 3회기 때에만 일시적으로 결함을 나타내었으나 전대상피질 손상동물은 3, 4, 5, 6회기에 걸쳐 오랫동안 결함을 나타내었다. 그러나 7, 8회기에서는 통제동물과 다르지 않았다.

전대상피질이 공간학습이나 공간기억에 중요할 수 있다. 전대상피질 손상동물에게서 공간학습에 결함이 일어나서 이로 인해서 첫 번째 과제인 지연이 있는 spatial win-shift과제의 훈련단계나 검사단계에서 손상동물이 실수를 많이 나타낼 수 있다. 그러나 전대상피질은 공간학습이나 공간기억에 관련된 과제에만 결정적으로 중요한 뇌부위는 아니라고 생각된다. 본 연구의 세 번째 과제는 공간전략으로는 과제를 효율적으로 해결할 수 없다. 공간전략 대신에 시각변별전략으로 해결되는데 이 과제에서도 전대상피질 손상동물에게서 결함이 일어났기 때문이다. Bussey등(1997b)의 연구에서도 전대상피질 손상동물이 공간학습이 중

요하지 않은 8쌍 동시변별과제에서 결함을 나타내었다. 그러나 기억부담이 적은 한 쌍의 동시변별과제나 그것의 역전과제에서는 결함을 나타내지 않았다. Winocur와 Eskes(1998)에 의하면 전대상피질 손상주는 과제가 쉬울 때에는 조건연합학습에 결함을 나타내지 않았으나 과제가 어려울 때에는 조건연합학습에서 결함을 나타내었다. 그래서 그들은 전대상피질은 과제가 어려워서 전략을 사용할 필요가 있을 때에 중요한 뇌구조물이라고 제안하였다. 본 연구의 결과나 위와 같은 연구 결과로, 전대상피질은 과제수행에 공간기억 요소가 중요하든 다른 기억 요소가 중요하든 과제에 기억부담이 많을 때 또는 새로운 규칙을 학습해야 할 때 중요하게 작용하는 것으로 생각된다.

de Bruin등(1994)에 의하면 전대상피질 손상동물은 보이지 않는 도피대를 찾기 위해서 공간전략을 사용하다가 그 후 보이는 도피대를 찾기 위해서 시각전략을 사용해야 할 때, 즉 어떤 규칙을 사용하다가 다른 규칙으로 문제를 해결해야 할 때 결함을 나타내었다. 이는 본 연구의 세 번째 과제 상황에서처럼 이전과 동일한 상황에서 다른 규칙을 학습해야 할 때 결함이 나타났다고 해석할 수 있다. de Bruin등(1997)에서 전대상피질 손상동물은 반응학습 과제에서 결함을 나타내었다. 그래서 그들은 전대상피질이 포함된 내측 전전두피질이 반응학습에 중요하다고 제안하였다. 반응학습 과제에서 피험동물은 출발점에서 오른쪽으로 일정한 거리만큼 떨어져 있는 도피대를 찾아야 한다. 이 과제에서는 출발점이 다르더라도 항상 오른쪽으로 반응해야 한다. 전대상피질 손상동물은 통제동물보다 더 오랫동안 공간전략

을 사용하였다. 이는 de Bruin등(1997)의 해석처럼 전대상피질이 반응학습에 관련되어서 그런 결과가 나타날 수도 있지만 그보다는 이제까지 사용하던 것과 다른 전략을 사용해야 하든지 또는 원래부터 우세한 전략대신 다른 전략을 사용해야 하는 상황에서 전대상피질이 중요한 역할을 하기 때문에 전대상피질 손상 동물에게서 그러한 결함이 일어났다고 해석할 수 있을 것이다.

여러 연구에서 전대상피질의 기능을 반응의 융통성과 관련된 것으로 보고 있다(Seamans, Floresco, & Phillips, 1995; de Bruin등, 1994). Seamans등(1995)에 의하면 전대상피질은 시행에 따라 보상과의 연합을 변화시켜야 할 때, 즉 친숙한 자극에 대해 다른 반응을 해야 할 때, 또는 이전에 보상과 연합된 자극에 대해 반응을 억제해야 할 때 중요한 역할을 하는 것으로 제안되었다. 그들은 전대상피질 손상 동물이 방사항미로에서 이전에 먹이가 있었던 미로가지를 계속해서 고집스럽게 가는 것은 후자 형태의 행동의 융통성의 붕괴와 일치한다고 보았다. Paus등(1993)도 전대상피질의 대사활동은 피험자가 친숙한 자극에 대해 단순히 반응해야 할 때에는 증가하지 않고 일단의 경합하는 반응가운데에서 반응을 선택해야 할 때 증가한다고 보고하였다. 그래서 그들은 전대상피질이 적절한 반응의 수행을 촉진시키므로써 또는 부적절한 반응을 억제함으로써 고차적인 운동통제에 참여한다고 제안하였다.

본 연구자는 변연전영역은 주의통제나 주의태세의 변경 또는 전략의 변경에 중요한 뇌구조물일 것으로 생각한다. 그러나 이 구조물은 학습의 초기에만 중요한 역할을 할 것이다. 전대상피질은 새로운 과제를 학습하는데 기억

부담이 많을 때 이를 최적으로 수행하기 위해서 또는 이전과 같은 상황이라도 새로운 규칙으로 다르게 반응해야 할 때 중요한 역할을 한다고 생각한다.

## 참고문헌

- 윤영화 · 김현택 (1999). 내측 전전두피질의 변연전영역과 전대상피질이 방사항미로를 사용한 공간 지연과제에서 하는 역할. 한국심리학회지(생물 및 생리), 11(1), 45-58.
- 윤영화 · 민선식(2000). 변연전영역이나 전대상피질이 모리스 수중미로를 사용한 공간위치 학습에서 중요한가 또는 시각 식별학습에서 중요한가? 제출중.
- 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.
- de Bruin, J. P. C., Swinkels, W. A. M., & de Brabander, J. M. (1997). Response learning of rats in a Morris water maze: Involvement of the medial prefrontal cortex. *Behavioral Brain Research*, 85, 47-55.
- 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.
- 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.), pp21-23, 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.
- 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.
- Wilson, F. A. W., Scalaidhe, S. P. O., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, 260, 1955-1958.
- 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.

## The electrolytic lesion effects of prelimbic area and anterior cingulate cortex of medial prefrontal cortex on attentional control or strategy shift using 8-arm maze with rats

Younghwa Yoon

Korea Neuropsychological Research Institute, Dept. of Psychology, Korea University

Yun et al.(1999) 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 testing phase separated by a delay period(5 min. in the 1st task, and 30min. 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 test phase. In this study subjects were also overtrained by using the same delayed SWS tasks and then they were trained in a new visual cueing task for 8 sessions. In the new task, PL-lesioned animals showed impairment in the 3rd session but it lasted transiently. ACC-lesioned animals showed impairment at the 3th, 4th, 5th, 6th session. These results were interpreted that PL is involved in attention control or strategy shift, and ACC involved in the reorganization of information in a new and challenging situation.