

변연전영역이나 전대상피질 손상이 모리스 수중미로에서 시각식별과제에서 공간위치과제로 전환되었을 때 나타내는 효과

윤 영 화

한국신경심리연구소 고려대학교 심리학과

윤영화·민선식(2000)에서 내측 전전두피질의 변연전영역이나 전대상피질의 기능을 밝히기 위하여 피험동물에게 공간위치 과제를 훈련시킨 후 시각식별 과제를 훈련시켰다. 그런데 훈련절차상 과제의 변경효과가 잘 나타나지 않았다. 본 연구에서는 내측 전전두피질의 변연전영역이나 전대상피질이 주의통제나 전략변경 또는 공간위치 학습에서 중요한가를 알아보기 위하여 피험동물을 모리스 수중미로에서 시각단서 과제를 훈련시킨 후 공간위치 과제를 훈련시켰다. 첫 번째 과제로 피험동물에게 보이는 도피대를 찾는 시각단서 과제를 훈련시킨 후 그 후 물 밑에 있어 보이지 않는 도피대를 찾는 공간 참조기억 과제와 공간 작업기억 과제를 훈련시켰다. 변연전영역 손상동물은 시각단서 과제에서 결함을 나타내었으나 그 후 훈련받은 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억 과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 전대상피질 손상동물에게서는 시각단서 과제에서, 또 공간 참조기억 과제에서 결함이 야기되었으나 공간 작업기억 과제에서는 결함이 야기되지 않았다. 이러한 결과는 변연전영역이 주의통제에, 전대상피질이 새로운 상황이나 도전적인 상황에서 규칙을 학습하여 반응을 재조직화하는데 중요함을 나타낸다.

전전두피질은 주로 내배측 시상핵으로부터 투사섬유를 받는 피질영역으로 정의되고 있다. 쥐에서 전전두피질은 두 개의 개별적인 영역인 내측과 외측으로 구성되어 있다. 오래 전부터 이 두 전전두피질은 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 변연전영역은 영장류의 배외측 전전두피질에 상응하는 부위이다.

여러 연구에서 나온 증거가 내측 전전두피질이 공간정보 처리에 중요하다는 것을 나타내었다. 내측 전전두피질이 손상된 후 전형적으로 공간적으로 정의되는 과제에서 결함이 나타났다. 예를 들면 쥐의 내측 전전두피질이 손상되면 방사형미로(윤영화·김현택, 1999; 윤영화, 2000; Becker, Walker, & Olton, 1980)나 공간교대(Granon, Vidal, Thinus-Bland, Changeux, & Poucet, 1994; van Haaren, de Bruin, Heinbroek, & van de Poll, 1985)를 사용한 공간 작업기억 과제에서 결함이 관찰되었다. 그러나 이런 과제를 해결하는 데에는 공간기억이외에 작업기억도 중요하기 때문에 이러한 과제에서 결함이 나타났다고 하는 것이 꼭 공간정보 처리에서의 결함을 나타내지 않을 수 있다.

공간정보 처리에서 내측 전전두피질이 중요한 역할을 하는지에 대한 더욱 직접적인 증거는 모리스 수중미로(Morris water maze)를 사용하여 일차적으로 공간 참조기억에 의존하는

과제를 사용하여 얻을 수 있다. 내측 전전두피질이 손상되면 모리스 수중미로에서 전략을 비효율적으로 사용하는 것으로 보고되었다 (Kolb, Sutherland, & Whishaw, 1983; Sutherland, Kolb, & Whishaw, 1982). Granon과 Poucet(1995)는 변연전영역이 주로 손상되었으나 전대상피질의 일부도 손상된 내측 전전두피질 손상 쥐를 모리스 수중미로에서 검사하였다. 피험동물이 물 속에 잠긴 보이지 않는 도피대를 찾는데 네 곳의 서로 다른 위치에서 출발할 때에만 손상동물에게서 결함이 야기되었다. 손상동물은 동일한 모리스 수중미로에서라도 쉬운 과제에서는 결함을 나타내지 않고 어려운 과제에서만 결함을 나타내었다. Compton, Griffith, McDaniel, Foster와 Davis(1997)는 변연전영역과 전대상피질이 함께 손상된 내측 전전두피질 손상동물이 모리스 수중미로에서 일정한 위치에 있는 보이지 않는 도피대를 찾는데 동일한 위치에서 출발시킬 때보다 새로운 위치에서 출발시킬 때 더 큰 결함을 나타내었다.

de Bruin, Sanchez-Santed, Heinsbroek, Dunker와 Postmes(1994)는 모리스 수중미로의 참조기억 과제를 사용하여 변연전영역이나 배측 전대상피질의 손상이 이 과제의 학습 및 기억에 결함을 일으키지 않는다고 보고하였다. 그런데 공간 위치과제에서 시각 단서과제로 과제를 변경시켰을 때에는 손상동물에게서 결함이 나타났다. 이러한 결함은 주의통제에 결함이 있어서 또는 전략을 융통성있게 사용하지 못하여서 나타날 수 있다. Kesner, Farnsworth와 DiMatia(1989)의 연구에서 변연전영역, 배측 전대상피질, 그리고 전두영역 2가 손상된 내측 전전두피질 손상쥐는 자신의 신체위치를 기준으로 공간위치를 찾아야 하는 과제인 바

로 인접한 미로가지에 들어가야 하는 과제 (adjacent arm task)에서는 결함을 나타내었으나 자신의 위치와는 무관하게 공간위치를 찾아야 하는데 중요한 cheese board task에서는 결함을 나타내지 않았다. 그래서 그들은 내측 전전두 피질이 자신의 위치와 관련된 공간정보를 부호화하는데 관련된다고 제안하였다. de Bruin, Swinkels와 Brabander(1997)도 그와 비슷한 견해를 나타내었다. de Bruin등(1997)에서는 전대상 피질 손상동물이 모리스 수중미로에서 반응학습을 하는데 결함을 나타내었다. 이 반응학습에서 피험동물은 출발점에서 항상 오른쪽 일정한 거리만큼 떨어진 곳에 있는 도피대를 찾아야 한다. 출발점이 다르더라도 항상 오른쪽으로 반응해야 이 문제를 해결할 수 있다. 도피대의 공간위치는 계속해서 변하기 때문에 피험동물이 공간단서를 이용해서는 이 문제를 해결할 수 없다. 전대상피질이 손상된 피험동물이 도피대를 찾을 때 까지 걸린 잠재기나 수영한 거리가 유의미하게 증가하였다. 전대상피질 손상동물이 통제동물보다 부적절한 공간전략을 더 오래동안 사용하였다.

본 연구자들은 이전연구(윤영화·민선식, 2000)에서 변연전영역이나 전대상피질이 공간위치 학습, 또는 주의통제나 전략변경에 중요한 역할을 하는지 알아 보기 위하여 모리스 수중미로를 사용하였다. 피험동물에게 공간위치 과제를 훈련시키고 나서 그 후 시각식별 과제를 훈련시켰다. 공간위치 과제에서는 피험동물들이 모리스 수중미로에서 물 밑에 있는 보이지 않는 도피대를 미로 밖에 있는 공간단서를 사용하여 찾아야 한다. 피험동물에게 첫 번째 과제로 고정된 위치에 있는 도피대를 찾는 공간 참조기억 과제를 훈련시켰다.

두 번째 과제로는 도피대의 위치가 매 회기마다 변하는 공간 작업기억 과제를 훈련시켰다. 세 번째 과제에서는 보이는 도피대를 찾아가는 시각 단서과제로 피험동물을 훈련시켰다. 그 연구에서 변연전영역의 손상은 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억 과제에서 아무런 결함을 야기시키지 않았다. 그러나 시각단서 과제에서 일시적인 결함을 야기시켰다. 전대상피질 손상동물은 공간 참조기억 과제의 8회기 훈련회기중 7회기 첫 시행과 8회기 첫 시행에서 결함을 나타내었다. 전대상피질 손상동물은 그 후 훈련받은 공간 작업기억 과제에서도 첫 회기 2시행과 2회기 첫 시행에서 결함을 나타내었다. 그러나 시각 단서과제에서는 결함을 나타내지 않았다.

윤영화·민선식(2000)의 연구에서 실험절차상 공간위치 과제에서 시각단서 과제로 과제를 변경시킬 때에 피험동물이 적절하게 사용해야 하는 전략변경의 효과나 주의통제의 효과가 잘 나타나지 않을 수 있다. 왜냐하면 그 연구에서 공간 작업기억 과제동안 도피대가 있었던 네 곳의 동일한 위치가 시각식별 과제에서도 사용되기 때문에 시각식별 과제에서 피험동물이 공간위치 전략을 사용하더라도 문제가 해결될 수 있다. 본 연구에서는 변연전영역이나 전대상피질의 손상이 주의통제나 전략변경에 미칠 수 있는 영향을 분명히 보기 위해서 피험동물을 시각식별 과제로 먼저 훈련시킨다. de Bruin등(1997)에 의하면 통제되는 모리스 수중미로 과제에서 공간전략을 시각적인 식별전략보다 많이 쓰기 때문에 처음부터 시각식별 과제를 훈련시켜면 피험동물들은 본래부터 우세하게 사용하는 공간전략을 상황에 맞게 시각식별 전략으로 변경해야 한다. 그렇

기 때문에 변연전피질이나 전대상피질이 주의 통제나 전략변경에 관련된다면 처음 훈련시키는 시각식별 과제에서도 손상동물에게서 결함이 나타날 것이다. 시각식별 과제를 훈련시킨 후 도피대를 물 밑에 두어 피험동물이 공간위치 전략을 쓰는 학습과정도 비교하고자 한다.

방 법

피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰 쥐를 피험동물로 사용하였다. 250~280그램이 되는 흰 쥐를 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 핸들링하였다. 피험동물을 무선적으로 통제시술집단, 변연전영역 손상집단과 전대상피질 손상집단으로 나누었다. 시술 시 피험동물의 몸무게는 280~300그램이었다. 시술 후 1~2주동안 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 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 정제인 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 곤충핀을 에폭시로 절연한 후 침단 0.5mm를 벗겨서 사용하였다. 전극을 표적부위로 내린 후 직류 1mA를 10초간 흘려서 손상시켰다. 손상을 양측으로 하였다. 손상 후 전극을 제거한 후 절개한 피부를 봉합하였다. 그 후 개별취장에 넣어서 사육실에서 회복시켰다. 통제시술집단의 피험동물은 뇌에 전극만 내리지 않았을 뿐 나머지는 손상동물과 동일하게 다루었다. 시술 1~2주 후에 훈련을 시작하였다.

기구

모리스 수중미로(Morris water maze)로 사용한 수조는 스테인레스 스틸로 만들어진 원통형으로 직경이 155cm이고 높이는 60cm였다. 물은 47cm의 높이로 채운 후 물의 온도는 22±2℃가 되도록 온도 조절기로 조정하였다. 그리고

미로에 있는 물에 탈지분유 1kg을 타서 물을 불투명하게 만들었다. 미로 전체는 수조의 중앙을 통과하는 두 개의 가상적인 대각선에 의해서 같은 크기로 된 4개의 사분면으로 분할되었다. 4개의 사분면은 각각 A, B, C, D로 A와 D, B와 C가 서로 마주보고 있다. 옮길 수 있는 둥근 도피대(직경: 12cm)를 4개의 사분면 중 어느 한 사분면의 중앙에 두었다. 실험에서는 두 가지 유형의 도피대를 사용하였다: 하나는 볼 수 없는 도피대로, 이때에는 도피대가 하얀 칠이 되어 있었으며 항상 수면 아래 1.5cm 되는 위치에 있었다. 볼 수 있는 도피대는 노란색 망사로 싸으며 항상 수면위로 1.5cm 되는 위치에 두었다. 두 도피대 모두 표면이 꺼칠꺼칠하여 피험동물이 잡고 그 위로 오르기 편하도록 하였다. 피험동물을 수조에 두는 출발위치를 수조의 바깥쪽에 표해 두었다. 각각의 출발위치는 두 개의 가상적인 대각선이 수조의 바깥쪽과 만나는 점으로, 미로의 동, 서, 남, 북에 해당하는 위치이다. 훈련시 수중미로의 위쪽 천정에 VTR 카메라를 설치하여 피험동물의 수행을 녹화하였다. 그리고 미로의 바깥쪽에 실험대, 책꽂이, 실험자 및 의자가 항상 일정한 장소에 있어서 미로의 공간단서가 일정하게 유지되도록 하였다. 수조에서 4m 떨어진 곳에 라디오를 틀어 항상 음악소리가 나게 했다.

행동검사

전체 15회기를 8일동안 피험동물을 아래와 같은 절차에 의해서 훈련시키고 검사하였다. 한 회기는 4시행으로 되어 있었으며 실험은 하루에 2회기 실시하였다. 2회기 사이에는 적

어도 3시간의 간격이 있도록 하였다.

1. 시각단서 과제 훈련(1-2일째, 1-4회기)

이 훈련회기 동안에는 노란색 망이 씌워진 도피대를 수면 위 1.5cm 되는 곳에 설치하여 피험동물이 볼 수 있도록 하였다. 매 시행마다 도피대의 위치를 무선적으로 변화시켰다. 각 회기에서 도피대 위치의 순서를 모든 피험동물에게 동일하게 하였다. 전체 시행에 걸쳐서 피험동물의 출발위치는 일정하였다. 각 집단에 속한 피험동물의 반은 미로의 동쪽에서 출발시켰으며 나머지 반의 피험동물은 미로의 서쪽에서 출발시켰다. 매 시행의 처음에 피험동물을 출발위치에서 머리를 수조의 벽면으로 향하도록 하면서 물 속에 놓았다. 피험동물이 도피대를 찾아서 올라갈 때까지 수영을 하게 되는데, 출발해서 부터 도피대를 찾을 때까지 걸린 시간을 측정하였다. 최대 시행시간인 90초까지 도피대를 찾지 못하면 실험자가 피험동물을 손바닥 위에 올려서 도피대 위로 올려 놓았다. 두 경우 모두 피험동물을 도피대 위에 30초 동안 있도록 하였다. 각 시행사이에 피험동물을 하얀 플라스틱 통에 30초간 넣어 두었다. 이 기간동안 수조에 배설물이 있으면 이를 걷어 내었다. 각 회기의 마지막 시행이 끝나면 피험동물을 마른 수건으로 닦은 후 개별 쥐장에 넣었다.

2. 공간 참조기억 과제 훈련(3-6일째, 5-12회기)

보이지 않는 도피대를 각 집단에 속한 피험동물의 반에게는 B 사분면에 두었으며, 나머지 반의 피험동물에게는 건너편에 있는 사분면인 C에 두었다. 매 시행의 처음에 피험동물을 4군데 출발위치(동, 서, 남, 북) 중 한 곳에

서 머리를 수조의 벽면으로 향하도록 하면서 물 속에 놓았다. 4곳의 출발위치는 회기마다 무선적으로 변화시켰다. 각 회기내에서 출발 위치의 순서를 모든 동물에게 동일하게 하였다. 그 후 절차는 시각 단서과제와 동일하다.

3. 전이검사(6일째, 1시행)
공간 참조기억 과제 훈련의 마지막 회기를

마친 후 적어도 1시간 30분이 지난 후 전이검사를 실시하였다. 이때에는 도피대를 수조에서 제거하였다. 그리고 각 동물을 바로 이전 훈련회기동안 도피대가 있었던 사분면의 건너편 사분면에서 출발시키고 나서 동물의 위치를 60초동안 녹화하였다. 실험이 끝난 후 피험동물이 이전 회기에서 도피대가 있었던 위치를 통과한 회수와 도피대가 있었던 사분면

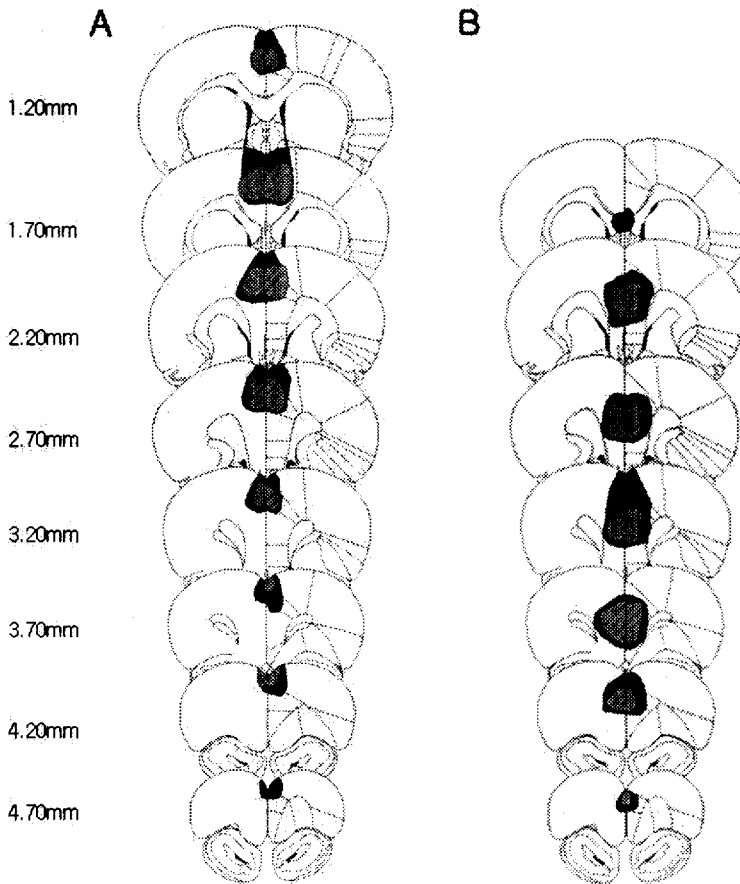


그림 1. 전대상피질 손상집단(A)과 변연전영역 손상집단(B)의 손상부위를 도식적으로 나타내고 있다. 각 절편에서 손상이 최소로 된 것은 사선으로, 최대로 손상된 것은 검게 표시하였다. 관상절편은 Paxinos와 Watson(1986)의 뇌도감에 있는 것을 기초로 하였다. 좌표는 bregma에 기초한 것이다.

에서 지낸 시간의 백분율을 측정하였다.

4. 공간 작업기억 과제 훈련(7-8일째, 13-15회기)
이 훈련기간 동안에는 매 회기마다 도피대의 위치가 변하였다. 각 회기 내에서는 도피대의 위치가 일정하지만 각 시행마다 피험동물의 출발위치는 변하였다. 이 훈련의 첫 회기는 de Bruin 등(1994)의 역전훈련에 해당된다. 공간 작업기억 과제의 첫 회기에서는 도피대를 공간 참조기억 과제의 마지막 훈련회기의 도피대 위치의 건너편에 두었다. 그 이후의 절차는 공간 참조기억 과제와 동일하다.

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 μ m 두께로 절편내어 손상부위를 확인하였다.

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, 대

부분의 사례에서 변연전영역의 후측이 많이 손상되었다. 그리고 변연전영역 뿐 아니라 전대상피질의 복측부위가 일부 손상되었다. 1마리에게는 뇌량 일부가 손상되었다.

행동검사

시각단서 과제에서 세 집단의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기가 회기별과 시행별로 그림 2A와 2B에 제시되어 있다. 이 과제에서 통제기술집단(n=6), 전대상피질 손상집단(n=6), 변연전영역 손상집단(n=7)의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기를 집단(3)×회기(4)로 변량분석하였다. 회기는 반복측정으로 하였다. 결과, 회기에서 유의미한 차이가 발견되었다($F(3,48)=66.504$, $p<.05$). 집단간에서도 유의미한 차이가 발견되었다($F(2,16)=4.612$, $p<.05$). 집단×회기의 상호작용에서는 유의미한 효과가 나타나지 않았다($F(6,48)=2.165$, $p>.05$). 각 회기별로 세 집단을 LSD로 사후검증한 결과, 1회기에서 변연전영역 손상집단이나($p<.05$) 전대상피질 손상집단의 도피 잠재기가($p<.05$) 통제기술집단보다 유의미하게 길었다. 3회기때에는 전대상피질 손상집단의 도피 잠재기가 통제기술집단에 비해 유의미하게 길었다($p<.05$).

세 집단의 피험동물이 공간 참조기억 과제에서 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기가 회기별과 시행별로 그림 3A와 3B에 제시되어 있다. 공간 참조기억 과제에서 세 집단의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기를 집단(3)×회기(8)로 변량분석하였다. 이때 회기는 반복측정으로 분석하였다. 결과, 회기에서 유의미한 효과가 나타났다($F(7,112)=20.444$,

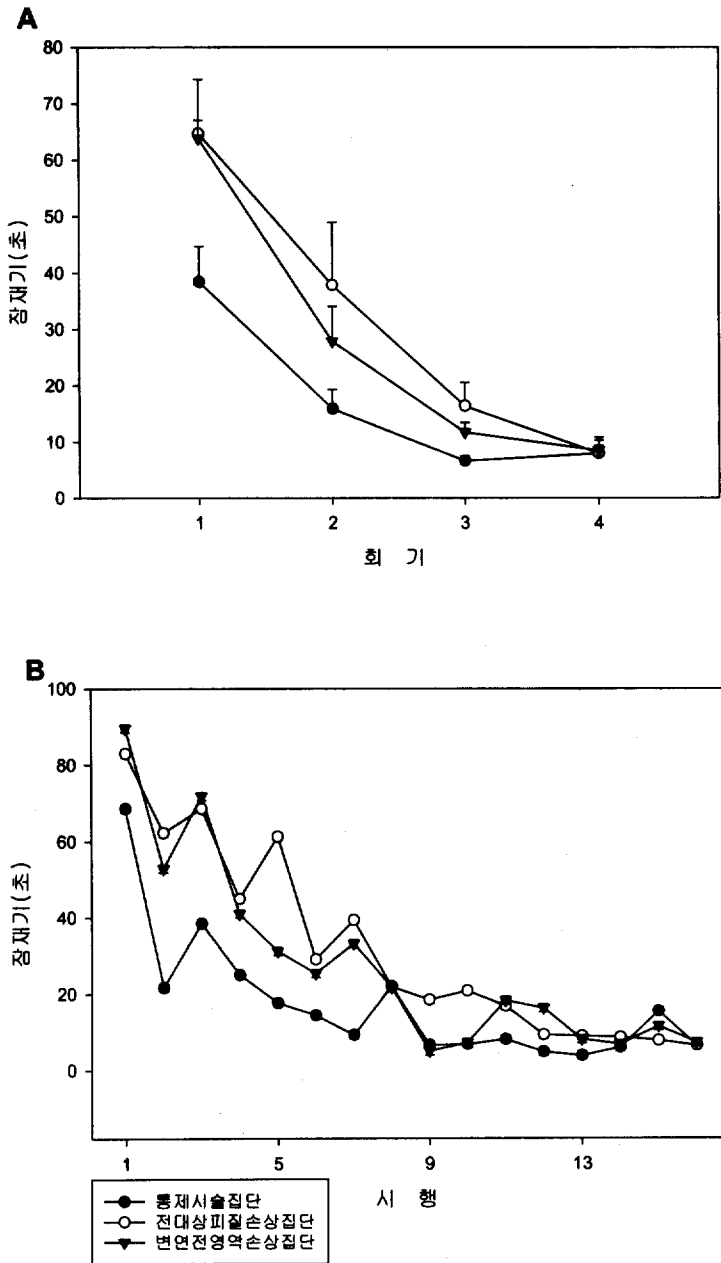


그림 2. 시각단서 과제에서 세 집단이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기의 집단평균이 회기별 (A), 시행별(B)로 제시되어 있다(A에서 오차막대는 표준오차이다).

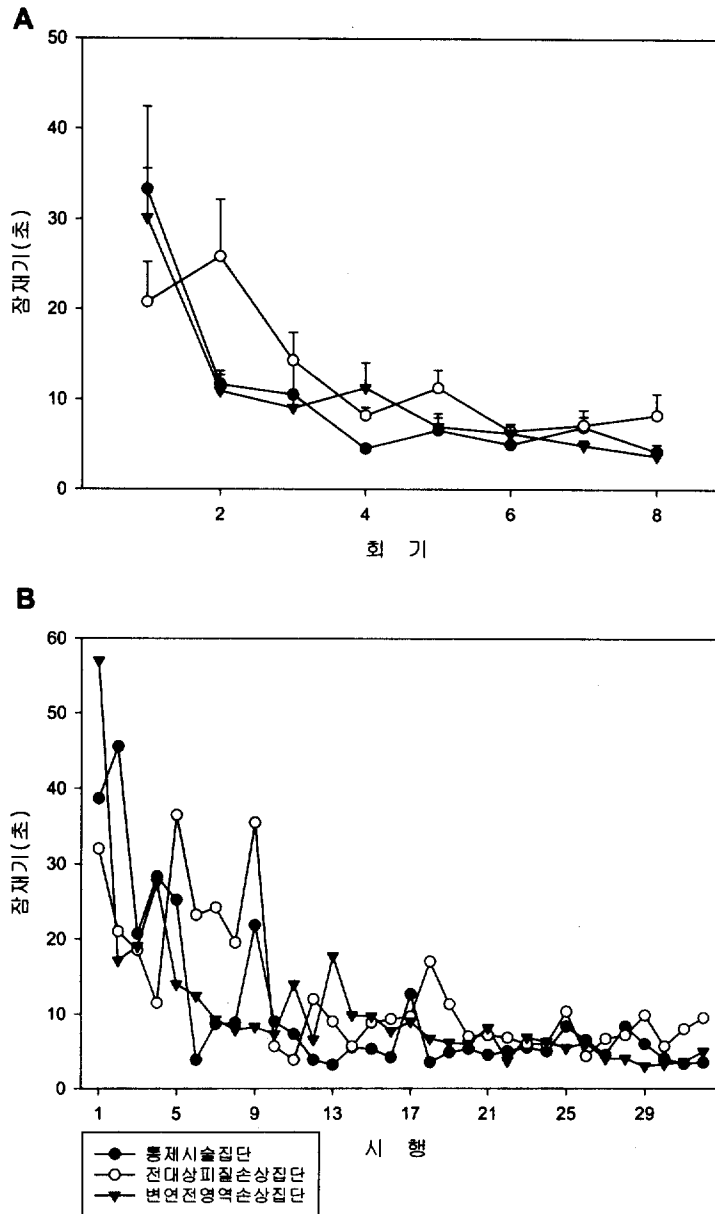


그림 3. 공간 참조기억 과제에서 세 집단이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기의 집단평균이 회기별(A)과 시행별(B)로 제시되어 있다(A에서 오차막대는 표준오차이다).

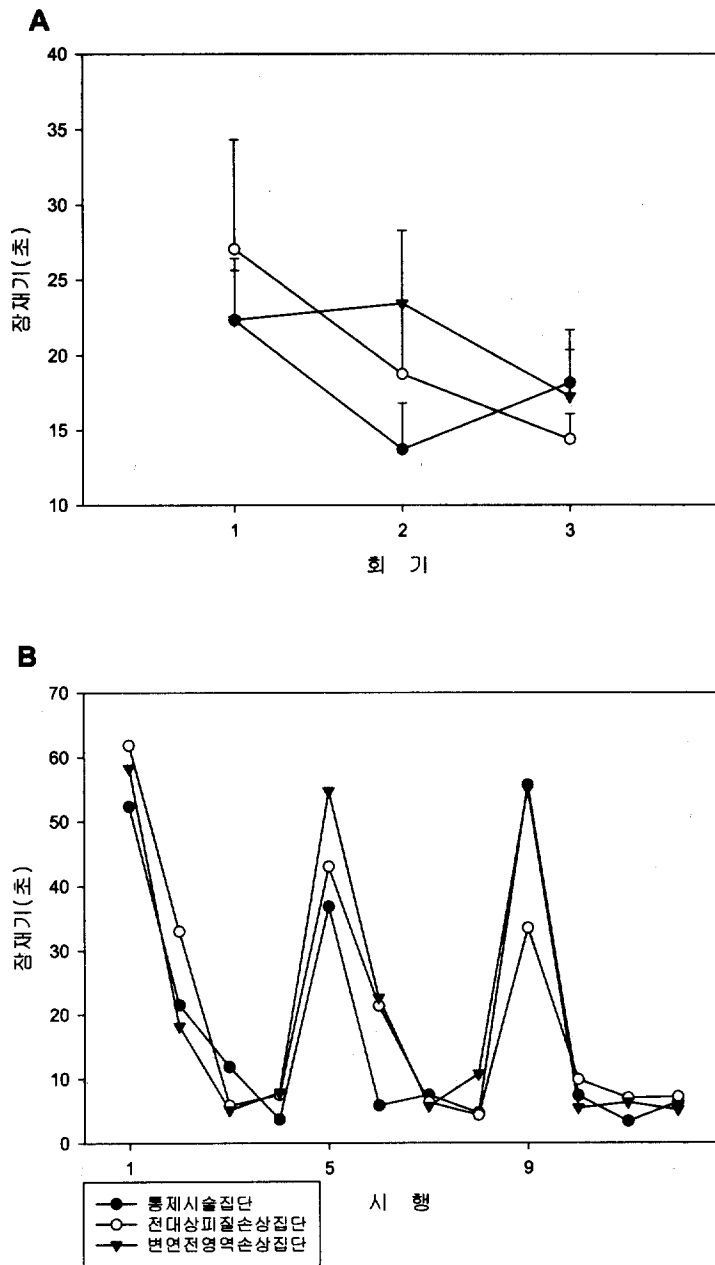


그림 4. 공간 작업기억 과제에서 세 집단이 도파대에 도달할 때까지 걸린 잠재기의 집단평균이 회기별(A)과 시행별(B)로 제시되어 있다(A에서 오차막대는 표준오차이다).

$p < .000$). 집단간에는 유의미한 효과가 나타나지 않았다($F(2,16) < 1$). 집단 \times 회기의 상호작용이 유의미하게 나타났다($F(14,112) = 2.182, p < .05$). 각 회기별로 세 집단을 LSD로 사후검증한 결과, 2회기때 전대상피질 손상집단의 도피 잠재기가 통제 시술집단이나($p < .05$) 변연전영역 손상집단보다($p < .05$) 유의미하게 길었다. 전이 검사에서 이전에 도피대가 있었던 장소를 지나간 회수를 세 집단간에 변량분석한 결과, 유의미한 차이가 없었다($F(2,16) < 1$). 이전에 도피대가 있었던 사분면에서 보낸 시간의 백분율에서도 세 집단간 유의미한 차이가 없었다($F(2,16) < 1$).

세 집단의 피험동물이 공간 작업기억 과제에서 도피대에 도달하는데 걸린 잠재기가 회기별과 시행별로 그림 4A와 4B에 제시되어 있다. 공간 작업기억 과제에서 세 집단의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기를 집단(3) \times 회기(3)로 변량분석하였다. 이때 회기는 반복측정으로 하였다. 결과, 회기($F(2,32) = 2.843, ns$)에서나 집단에서($F(2,16) = .291, ns$), 그리고 집단 \times 회기간 상호작용($F(4,32) = .943, ns$)에서 유의미한 차이가 나타나지 않았다

논 의

세 집단의 피험동물이 시각단서 과제, 공간 참조기억 과제, 그리고 공간 작업기억 과제를 차례로 훈련받은 결과는 윤영화·민선식(2000)의 결과와 약간 다르다. 두 연구에서 뒤에 훈련받은 과제의 수행은 앞에서 받은 훈련의 영향으로 손상이 과제 수행에 미치는 효과가 있다할지라도 잘 나타나지 않는 듯 하다.

본 연구 결과에서 보았듯이 첫 번째 과제인 시각단서 과제에서 변연전영역 손상집단은 1회기때 결함을 나타내었다. 전대상피질 손상 집단에게서는 1회기와 3회기때 결함이 나타났다. 그러나 4회기에서는 세 집단 모두 빠른 수행을 나타내었다. 두 번째 과제인 공간 참조기억 과제에서는 변연전영역 손상집단은 결함을 나타내지 않았으나 전대상피질 손상집단은 2회기에 결함을 나타내었다. 세 번째 과제인 공간 작업기억 과제에서는 세 집단 모두 아무런 결함을 나타내지 않았다.

본 연구에서 변연전영역의 손상이 시각식별 과제에서는 일시적인 결함을 나타내었으나 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억 과제에서 결함을 나타내지 않은 결과는 윤영화·민선식(1999)의 결과나 de Bruin 등(1994)의 결과와 일치한다. 본 연구결과로 변연전영역은 공간학습에는 중요하지 않다고 볼 수 있다. 이는 전두피질이 공간학습에 중요한 역할을 한다는 가설과 모순된다. 이전 연구에서 쥐의 전대상피질과 변연전영역을 포함하여 손상시킨 결과, 전전두피질이 공간행동에 관련된다는 가설을 지지하였다(Kolb et al., 1983). 쥐의 전전두피질중 변연전영역과 전대상피질뿐 아니라 다른 영역도 포함된 광범위한 손상후에 손상동물이 모리스 수중미로에서 물 밑에 있어 보이지 않는 도피대의 위치를 찾는데 중간 정도의 결함을 나타냈다(Kolb et al., 1983; Sutherland, Whishaw, & Kolb, 1988). 그러나 이 효과는 훈련을 더 많이 시킨 후 사라졌다(Sutherland et al., 1988).

본 연구결과와 마찬가지로 de Bruin 등(1994)에서 변연전영역이 손상된 동물은 공간전략을 사용해야 하는 과제에서 시각식별 전략을 사

용해야 할 때 결함이 나타났다. 변연전영역 손상집단이 나타낸 결함은 변연전영역이 주의 통제나 전략변경에 중요하다는 다른 연구와 일치한다. Bussy, Muir, Everitt와 Robbins(1997)의 연구에서 변연전영역의 손상은 한 쌍의 자극으로 된 식별과제에서 자극을 식별하기 어려울 때에만 역전학습에 결함을 일으켰다. 이러한 결과는 변연전영역이 학습동안 주의통제에서 중요한 역할을 하기 때문에 일어난 결과로 해석할 수 있다. 이와 일치하는 결과를 Rushworth, Nixon, Eacott와 Passingham(1997)이 보고하였다. 그들의 실험에서 전전두피질이 손상된 원숭이가 동시 표본대응(matching to sample)과제에서 심하게 결함을 나타내었으나 재학습한 후에는 지연이 있더라도 결함이 감소하였다.

변연전영역 손상집단이 시각단서 과제에서 일시적인 결함을 나타낸 것은 변연전영역이 전략변경과 관련된 뇌구조물이기 때문에 일어난 결함으로도 해석할 수 있다. de Bruin등(1994)에서 변연전영역 손상집단이나 전대상피질 손상집단이 공간전략을 사용해야 하는 과제에서 시각식별을 전략으로 사용해야 하는 과제로 전환해야 할 때 결함을 나타내었다. 변연전영역이 주의과정 자체보다는 주의의 변경이나 전략변경에 관련될 수 있다. 본 연구에서는 시각식별 전략을 쓰는 과제가 첫 번째 과제이지만 원래부터 피험동물이 잘 쓰는 공간전략 대신에 다른 전략을 쓰야 하는 상황에서 전략변경이 중요한 요인이라고 생각할 수 있다. 즉 변연전영역이 전략변경이나 주의통제에 중요하기 때문에 일어난 결함일 수 있다. Dias, Robbins와 Roberts(1996a, 1996b, 1997)에서도 원숭이의 외측 전전두피질이 손상된 후 시각차원간 주의태세를 변경시키는 데 결

함이 나타났다. 그래서 그들은 외측 전전두피질이 시각차원간 주의태세를 변경시키는데 중요한 뇌구조물로 제안하였다. 이러한 결함은 그러한 반응변경이 필요한 첫번째 경우에만 제한해서 일어났다. 아마 변연전영역은 주의태세의 변경을 포함하여 주의통제에 중요한 것이다. 그리고 전략변경은 주의통제와 관련될 것이다. 보통 전략을 변경시켜야 할 때 이전에 적절했던 자극에서 이전에 부적절했던 자극으로 주의를 변경시키는 능력이 중요하기 때문이다.

본 연구에서 전대상피질 손상동물이 시각단서 과제에서 결함을 나타내었다. 공간과제의 경우, 공간 참조기억 과제에서는 결함이 나타났으나 공간 작업기억 과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 공간 작업기억 과제에서는 도피대의 위치가 매 회기마다 바뀌기 때문에 도피대의 위치가 바뀌지 않는 공간 참조기억 과제보다 더 어렵다고 볼 수 있다. 그런데 본 연구에서 전대상피질 손상동물이 공간 작업기억 과제에서 결함을 나타내지 않은 결과는 과제 순서의 효과때문인 것으로 생각된다. 본 연구에서 피험동물들은 시각단서 과제에서 이미 네 곳에 있는 도피대의 공간적인 위치를 학습했을 가능성이 많다고 생각된다. 공간 작업기억 과제에서 사용한 도피대의 위치가 시각단서 과제동안 있었던 도피대의 위치와 동일하기 때문에 과제순서로 말미암아 세 번째 과제인 공간 작업기억 과제는 둔감한 과제로 되었다고 생각된다. 이러한 해석을 지지하는 결과가 윤영화·민선식(1999)의 결과에서 볼 수 있다. 피험동물이 공간 참조기억 과제를 훈련받은 후 공간 작업기억 과제를 훈련받았을 때에는 전대상피질 손상동물에게서 두 공

간위치 과제에서 결함이 야기되었다.

전대상피질 손상동물은 시각식별 과제에서 1회기와 3회기에서 결함을 나타내었다. 전대상피질 손상집단이 나타낸 결함은 변연전영역 손상집단이 나타낸 결함보다 오래 지속되었다. 전대상피질 손상동물이 시각식별 과제에서 결함을 나타내지만 4회기에서는 통제동물과 같은 정도로 학습을 잘 하였다. 그러다가 공간 참조기억 과제로 과제가 바뀌었을 때 또 다시 결함이 나타났다. 이러한 결과는 전대상피질이 첫 번째 과제인 시각단서 과제에서와 같은 새로운 상황에서 새로운 규칙을 학습해야 하는데 중요하다는 것을 시사한다. 또한 두 번째 과제에서는, 첫 번째 과제와 동일한 상황일지라도 다른 규칙으로 행동을 재조직화해야 하는데 이러한 상황에서 전대상피질이 중요한 뇌구조물임을 시사한다. 이와 일치하는 결과를 Paus, Petrides, Evans와 Meyer(1993)가 보고하고 있다. 그들에 의하면 숙련된 피험자가 과잉훈련받은 과제를 일단의 새로운 자극으로 수행할 필요가 있을 때에는 전대상피질에서 대사활동이 다시 증가하였다. 더우기 과제의 요구조건이 변할 때 활동이 증가하였다. 본 연구의 결과나 이러한 결과로 전대상피질은 새로운 상황에서 기억부담이 많은 과제를 해결해야 할 때나 또는 이전과 같은 상황이라도 새로운 규칙으로 다르게 반응해야 할 때 특히 중요하다고 본다.

전대상피질 손상동물이 공간 참조기억 과제에서 결함을 나타낸 결과는 윤영화·민선식(1999)의 결과와 일치한다. 이러한 결과로 전대상피질이 공간학습이나 공간기억에 중요한 뇌구조물이라고 생각할 수 있다. 그러나 전대상피질이 공간학습이나 공간기억에만 결정적

으로 중요한 뇌부위는 아니라고 생각한다. 본 연구의 첫 번째 과제는 공간전략으로는 과제를 해결할 수 없는데도 전대상피질 손상동물에게서 결함이 일어났기 때문이다. 또한 Bussey등(1997)의 연구에서 전대상피질 손상동물이 공간학습이 중요하지 않은 8쌍 동시식별 과제에서 결함을 나타내었다. 그러나 기억부담이 적은 한쌍의 동시식별과제나 그것의 역전과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 본 연구의 결과나 Bussey등(1997)의 결과로, 전대상피질은 과제수행에 공간기억 요소가 중요하든 다른 기억요소가 중요하든지 새로운 규칙을 학습해야 하는데 중요하게 작용하는 것으로 생각된다.

여러 연구에서 전대상피질의 기능을 반응용 통성과 관련된 것으로 보고 있다(Seamans, Floresco, & Phillips, 1995; de Bruin et al., 1994). Seaman등(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. Paus등(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 촉진시키므로써 또 부적절한 반응을 억제하므로써 고차적인 운동통제에 참여한다고 제안하였다. Bussey등(1997)은 전대상피질의 손상이 기억부담이 많은 동시식별과제의 습득에 결함을 야기시켰기 때문에 전대상피질이 자극-보상연합에서 중요하다는 견해를 나타내었다. 그리

고 이 구조물은 학습의 초기단계에 주요하다고 제안하였다.

본 연구자들의 생각에는 전대상피질은 새로운 규칙을 학습할 때 이를 최적으로 수행하기 위하여 전략적인 감독이 필요할 때 중요한 역할을 한다고 생각된다. 그러나 전대상피질이 손상되더라도 과제를 습득할 수 있으며, 습득 시 전대상피질이 중요한 과제라도 일단 학습하고 나면 전대상피질은 덜 관련되는 것으로 생각된다. 그렇기 때문에 전대상피질은 새로운 상황에서 과제수행에 어려움이 있을 때 또는 이전과 동일한 상황이라도 새로운 규칙으로 다르게 반응해야 할 때 중요한 역할을 한다고 본다. 이와 비슷한 견해로, Paus등(1993)은 양자방출도를 사용하여 인간 전대상피질의 역할을 연구하여 전대상피질이 활성화되는 것은, 적절한 운동 프로그램의 선택과 관련된 특정한 인지적 요구가 있을 때, 또는 새롭고 예측할 수 없는 상황에서 행동을 수정할 필요가 있는 상황과 같이 어려움이 있을 때 활성화된다고 제안하고 있다.

참고문헌

- 윤영화 (2000). 변연전영역 손상이나 전대상피질 손상이 주의통제나 전략변경이 필요한 방사형미로 과제에 미치는 영향. *한국심리학회지(생물 및 생리)*, 12(1), 1-16.
- 윤영화 · 김현택 (1999). 내측 전전두피질의 변연전영역과 전대상피질이 방사형미로를 사용한 공간 지연과제에서 하는 역할. *한국심리학회지(생물 및 생리)*, 11(1), 45-58.
- 윤영화 · 민선식(2000). 변연전영역이나 전대상피질이 모리스 수중미로를 사용한 공간위치학습에서 중요한가 또는 시각식별학습에서 중요한가? 제출중.
- Becker, J. T., Walker, J. A., & Olton, D. S.(1980). Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Research*, 200, 307-320.
- Bussey, T. J., Muir, J. L., Everitt, B. J. & Robbins, T. W. (1997). 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.
- Granon, S. & Poucet, B. (1995). Medial prefrontal lesions in the rat and spatial navigation : Evidence for impaired planning. *Behavioral Neuroscience*, 109(3), 474-484.
- 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.
- Kesner, R. P., Farnsworth, G., & DiMattia, B. V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 103(5), 956-961.
- 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.
- 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.
- 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.

The effects of prelimbic area or anterior cingulate cortex of the medial prefrontal cortex on the transition from visual discrimination task to spatial localization task in Morris water maze

Younghwa Yoon

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

This study is concerned with the question whether the prelimbic area and anterior cingulate cortex of the rat is important substrates in the attentional control or strategy shift and in the spatial localization learning with Morris water maze. In the 1st task, rats with either prelimbic area or anterior cingulate cortex lesions were subjected to the visually-cued task with the visible platform. And then they were subjected to spatial reference memory task, transfer test and then spatial working task. In the visually-cued task, animals with prelimbic lesions showed a transient impairment and animals with anterior cingulate cortex lesions showed impairment that lasted than the prelimbic lesion animals'. In the spatial localization task with the invisible platform, animals with prelimbic area lesions learned and remembered the platform equally well as their controls. However animals with anterior cingulate cortex showed impairment in the spatial reference task but no impairment in the spatial working task. The results were interpreted that prelimbic area may be involved in the attentional control and anterior cingulate cortex in the learning of rules and response reorganization in a new and challenging situation.