

구금하지 않은 흰쥐에서 눈꺼풀 조건화를 이용한 잠재적 억제 연구

이 태 관 · 김 민 정 · 김 현 택

고려대학교 심리학과

잠재적 억제(latent inhibition: LI)는 조건자극(conditioned stimulus: CS)의 사전노출이 이후의 CS와 무조건 자극(unconditioned stimulus: US)의 연합을 지연시키는 현상으로 연합학습에서 주의 역할을 연구하는데 유용한 도구이다. 본 실험에서는 쥐의 눈꺼풀 조건화에서 LI 현상이 일어나는지 알아보려고 하였다. 쥐의 안료근에 전극을 심고 쥐를 구속하지 않은 상태에서 눈꺼풀 조건화를 시행하였다. CS는 소리자극(2.8kHz, 80dB, 정현파, 350msec)이었고, US는 안와주변 전기충격(100Hz, 0.5~2.0mA, 사각파, 100msec)이었으며, 자극간 간격은 250msec인 지연조건화를 실시하였다. LI 집단은 1200시행의 CS 사전노출 후에 조건화 절차에 들어갔으며, 통제집단은 사전노출 없이 조건화를 실시하였다. 조건화는 10회기(800시행)동안 진행되었다. 행동반응 분석결과, 통제집단에 비해 LI 집단의 조건반응(conditioned response: CR)의 획득율의 증가가 느려지는 LI현상이 나타났다. 그러나 CR의 크기, CR 잠재기 등에서는 유의미한 차이가 나타나지 않았다. 쥐를 피험동물로 사용한 실험은 쥐가 토끼 비해 다양한 행동검사에 쓰이므로, 다른 행동검사를 이용한 LI 연구와 결과를 비교해 볼 수 있는 장점이 있다. 본 연구에서 쥐의 눈꺼풀 조건화를 이용하여 LI 연구가 가능함을 확인하였다.

Gormezano, Schneiderman, Deaux와 Fuentes response : NMR)을 고전적 조건화에 적용하여 (1962)등은 토끼의 순막 반응(nictitating membrane 고전적 순막 조건화 패러다임을 개발하였다.

토끼는 온순한 동물로 장시간의 구속에도 가만히 있으며, NMR은 자발적으로 거의 일어나지 않으며, 청각 조건자극(conditioned stimulus : CS)에 대한 알파반응이 없다. 또한, 무조건반응(unconditioned response: UR)과 조건반응(conditioned response : CR)으로 나타나는 NMR의 크기나 잠재기를 정확히 측정할 수 있는 등의 여러 장점이 있다(Fishbein, & Gormezano, 1966). Thompson (1976)이 학습과 기억의 흔적을 밝히기 위한 동물모델로 토끼의 NMR을 사용하여 신경생리학적인 연구를 시작한 이래, 여러 학자들에 의해 NMR 고전적 조건화의 신경회로가 자세히 밝혀졌다 (Kim, & Thompson, 1997). NMR의 여러 장점은 눈꺼풀 반응 혹은 눈감박임반응(eyelid response or eyeblink response: EBR)에도 동일하게 적용되며, 이들 반응의 관련 신경회로도 NMR과 동일하다는 점이다 (McCormick, Lavond, & Thompson, 1982).

토끼의 NMR이 가지는 장점에도 불구하고, 토끼를 대상으로 다른 행동검사를 하기가 어려우므로, 소뇌이외의 다른 구조물에 대한 연구가 부족한 단점이 있다. 이에 반해 실험동물로서 쥐는 다양한 행동 검사에 쓰이므로 동일한 처치를 한 후에 나타나는 여러 행동 결과들을 비교해 볼 수 있으며, 신경해부학적 연구가 풍부하여, 학습과 기억에 관련된 다양한 뇌 구조물을 연구하기에 적합하다.

쥐를 이용한 눈꺼풀 조건화는 Skelton(1988)이 쥐의 안륜근(orbicularis oculi)에 전극을 삽입, 쥐가 자유롭게 행동할 수 있는 상태에서, 전기충격을 US로 사용하고 근전도(electromyograph: EMG)를 측정하여 눈꺼풀 반응을 관찰하는 방법을 개발하면서 본격화되었다. 쥐의 EBR은 토끼 NMR의 장점과 실험동물로서 쥐의 장점

을 모두 가지며, 어린 쥐를 대상으로 EBR 조건화의 발달 연구(Stanton, Freeman, & Skelton, 1992; Freeman, Barone & Stanton, 1995; Mark, Gregory, & Christy, 1998), 해마의 기능에 대한 연구(Christiansen, & Schmajuk, 1992; Schmajuk, Lam, & Christiansen, 1994), 혼적조건화 연구(Weiss, Bouwmeester, Power, & Disterhoft, 1999)와 조건억제 패러다임을 이용하여 소뇌 중간핵과 교핵의 신경활동을 기록한 연구(Freeman, & Nicholson, 1999) 등 다양한 연구가 이루어지고 있다. 또한 쥐의 EBR 실험방법은 생쥐(mouse)에게도 동일하게 적용되어, 특정 유전자를 knock-out시킨 생쥐를 대상으로 소뇌 기능의 이상여부를 판단하는 행동검사라도 이용되고 있다 (Aiba, Kano, Chen, Stanton, Fox, Herrup, Zwingman, & Tonegawa, 1994; Chen, Kano, Abeliovich, Chen, Bao, Kim, Hashimoto, Thompson, & Tonegawa, 1995; Chen, Bao, Lockard, Kim, & Thompson, 1996).

잠재적 억제(Latent Inhibition: LI)는 CS의 사전노출이 이후에 CS가 US와 배쌍되어 제시될 때 CR의 발달을 지연시키는 현상이다 (Lubow, & Moore, 1959). LI는 인간을 포함하는 여러 종의 포유동물을 사용한 다양한 실험 패러다임에서 뚜렷하게 나타나는 현상으로, 회피반응(avoidance), 조건억제(conditioned suppression), 미각 혐오(taste aversion), 변별학습(discrimination learning) 등 고전적 조건화나 도구적 조건화의 다양한 방법으로 연구가 진행되어 왔다(Lubow, 1989). 그러나 아직까지 LI의 신경회로가 확실히 밝혀지지 않았고, LI 현상을 설명하는 이론에서도 만족할 만한 성과를 거두지 못하고 있다. 그러므로, 다양한 종의 실험동물에서 여러 실험 패러다임을 사용하여 수행된 LI 연구들이

축적되어 LI의 관련 신경회로와 이론적 설명을 분명히 할 필요가 있다.

쥐의 눈꺼풀 조건화를 이용한 LI 연구로는 Schmajuk, Lam과 Christiansen(1994)의 연구가 있다. Schmajuk과 Christiansen(1990)은 쥐를 구금시킨 후 소리 CS와 공기분사 US를 사용하고 적외선 센서를 통해 눈꺼풀 반응을 측정하는 방법을 개발하였고, 이후 해마를 흡입손상한 후에 동일한 방법으로 EBR 조건화를 시키면서 LI 현상을 관찰하였다 (Schmajuk, et al, 1994). 그러나 Schmajuk등(1990)의 방법은 쥐를 구금한 상태에서 조건화를 시키므로 쥐에게 스트레스를 주는 단점이 있다. 따라서 본 실험에서는 구금하지 않은 흰쥐를 이용한 눈꺼풀 조건화를 이용하여, LI 현상이 흰쥐 눈꺼풀 조건화에 응용될 수 있는지 검증해 보았다. EBR 고전적 조건화를 이용한 LI 실험 패러다임은 시간에 따른 CR과 획득율의 변화를 자세히 관찰할 수 있다. 그리고, EBR의 신경회로가 대부분 밝혀져 있어 자극과 반응의 입출력 경로와 LI에 관여하는 구조물에 대한 비교적 분명한 기술이 가능하다. 본 실험은 쥐의 EBR을 통해 LI와 관련한 뇌 구조물의 역할을 알아보기 위한 선행연구로서 실시되었다.

방 법

피험동물

Sprague-Dawley 흰쥐 수컷(대한 실험동물 센터) 12마리를 실험에 사용하였다. 분양시 주령은 8주(230~250g)였고, 본 실험실의 동물 사육실에서 1주간 적응시킨 후 실험에 사용하였

다. 사육기간 동안은 사육상자당 3~4 마리씩 사육하였고, 시술 후부터는 한 마리씩 개별 사육하였다. 시술 전에 LI 집단, 통제집단으로 피험 동물을 무선 배정하였다. 사육기간 동안 밤과 낮의 주기는 12시간씩 되도록 하였고, 낮 주기는 오후 10시에 시작하도록 하였다. 실험 기간동안 물과 먹이는 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

시술

시술 24시간 전에 피험동물의 물과 먹이를 박탈시켰다. 시술전에 동물의 몸무게를 측정하여 50mg/kg의 펜토바비탈 소듐(pentobarbital sodium)을 복강주사하여 마취시켰다. 이후 동물의 마취상태를 살펴보면서 필요한 경우에 추가 마취를 하였다. 마취가 충분히 된 후에 절개할 부위의 머리털을 깨끗이 제거하고, 뇌 입체정위수술장치(stereotaxic instrument, Narishige)에 동물을 고정시켰다. 두피를 절개하고 치과용 드릴로 두개골에 3~4 개의 구멍을 뚫고 고정나사를 박았다.

눈꺼풀에 전기 충격을 주고 근육의 움직임 측정하기 위해서 테프론 피막을 입힌 스테인리스 스틸 선(A-M Systems Inc, No. 7915, 직경 0.007 inch)을 전극으로 사용하였다. 시술방법은 Skelton(1988)의 방법을 참조하였다. 안륜근이 수축할 때 발생하는 EMG를 측정하기 위해 2개의 전극을 두피의 절개 부위를 통해 왼쪽 윗 눈꺼풀의 피부 밖으로 관통시킨후 끝부분을 감아서 고정하였다. 전기충격을 주기 위한 2개의 전극은 왼쪽 눈의 위, 아래 눈꺼풀 옆 피부를 관통시켜 고정시켰다(그림 1). 근전도 측정용 전극과 전기충격을 주는 전극을 각

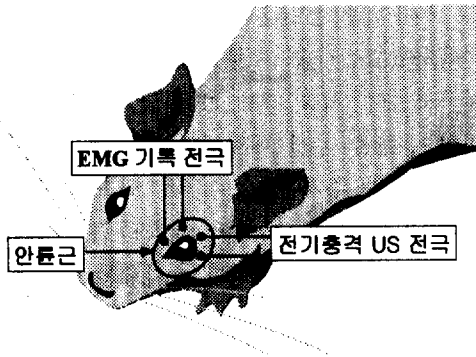


그림 1. 전극 위치

각 4핀 소켓에 연결하고, 소켓은 치과용 시멘트로 두개골에 고정한 후 절개된 두피를 봉합하였다. 수술이 끝난 후 가나마이신(Kanamycin)을 투여하고, 회복될 때까지 호흡과 체온을 주시하다가 어느 정도 회복된 후에 사육실에 되돌려두었다. 실험이 시작될 때까지 1주일의 회복기간을 두었다.

실험장치

조건화 상자(25×20×25cm)는 앞면은 투명 아크릴로 나머지 3면은 검은색 아크릴이고, 상자의 바닥에는 1.5cm 간격으로 스테인리스 스틸 격자가 깔려있다. 안륜근의 활동을 기록하기 위해 동물 머리에 있는 소켓의 단자를 증폭기(DAM 80, WPI)로 연결하여 증폭하였다. EMG는 300~3,000Hz의 대역과 여과기를 거쳐 2,000배로 차동 증폭되었다. 증폭된 신호는 notch filter를 거쳐, 오실로스코프로 관찰하면서 초당 10kHz, 12bit 해상도로 샘플링하여 컴퓨터(Pentium PC)의 A/D 변환기(PCL 711s 카드, Advantech Co.)를 통해 디지털화되어 하드디스크에 저장되었다.

조건화 절차

외부 소음을 차단하기 위해 65dB의 백색잡음을 함께 제시하면서 전자기장 차폐실에서 조건화 훈련을 시켰다. CS는 2.8kHz, 80dB의 정현파(sine wave) 소리 자극으로 350msec동안 스피커로 제시되었다. Pulsemaster(A300, WPI)와 stimulus isolator(A360, WPI)로 만든 100Hz의 사각파, 0.5~2.0 mA의 직류 전류 US를 100msec 동안 안륜근에 가하였다. Skelton(1988)에 의하면 단지 눈을 깜박거릴 정도의 US 강도로는 조건화가 잘 되지 않는다고 하였다. 따라서, US의 강도는 확실한 눈깜박임을 유발하고 머리를 신속히 돌리는 정도로 주었으며, 조건화 회기마다 검사시행을 통해 강도를 조절하였다.

조건화에 들어가기 하루 전에 모든 피험동물들을 한 회기에 해당하는 약 50분 동안 조건화 상자에서 적응을 시켰다. 적응기간동안은 백색잡음만 제시하고 CS나 US는 제시하지 않았다. II 집단은 적응 후 다음날부터 사전노출 단계에 들어가고, 통제집단은 사전노출을 한 집단들과 동일한 시간동안 적응 후에 조건화 단계에 들어간다.

사전 노출단계에는 350msec의 CS만 제시하며 한 회기는 100시행으로 이루어진다. 시행간 간격은 20~40초 사이에서 무선적으로 변하며 평균 30초였다. 조건화단계에서 한 회기는 80시행이었다. 10 시행을 한 구획으로 설정하여, 한 회기는 8구획으로 구성되었다. 각 구획의 8번째 시행은 CS만 단독으로 제시하는 준거 시행이다. 시행간 간격은 사전 노출단계와 같았다. 각 시행은 350msec의 CS와 100msec의 US로 이루어지며, CS제시 250msec 이후 US

가 제시되어, CS와 US가 동시에 끝나는 지연 조건화를 사용하였다. 따라서 자극간 간격(Inter-Stimulus Interval: ISI)은 250msec가 된다. 사전노출 및 조건화는 하루에 한 회기씩 진행되었다. 사전노출은 12회기(총 1200 시행), 조건화는 10회기(총 800 시행)동안 진행하였다.

자료분석

눈꺼풀반응은 A/D 변환기를 통해 들어온 1초간의 10kHz로 샘플링된 각 시행별 근전도의 원자료를 바탕으로 분석되었다. preCS구간은 ISI와 동일한 250msec길이로, CS기간동안 나타난 근전도의 변화 여부를 판단하기 위한 기저선으로 사용되었다. CS가 제시된 직후 75msec는 놀람반사(startle response) 구간으로 두었는데, 이 구간에 나타나는 근전도의 변화는 소리에 대한 알파반응에 해당되므로, 조건반응과 구분하기 위하여 설정하였다 (Skelton, 1988). (그림 2)

10kHz로 샘플링된 원자료는 1msec당 10개의 디지털화된 값을 갖는다. 이 값들의 절대치를 취하여 양의 값으로 변환하였다. 근전도의 크기가 항상 일정하지 않으므로, 매 시행마다

250msec의 preCS구간 총 2500개의 값들의 평균치와 표준편차($M_{preCS_{시행}}$, $SD_{preCS_{시행}}$)를 구하였다. CS가 제시되고 US가 나오기 전까지의 250msec, US가 제시되지 않는 시행에서는 350msec동안의 자료는, CS 제시 후부터 5msec 간격으로 묶어서 평균치($X_{CS_{5msec구간}}$)를 구하였다. preCS구간의 평균치와 표준편차를 기준으로 CS구간의 5msec 시간단위에 대한 각각의 Z 점수($Z_{5msec간격}$)를 다음과 같은 식으로 구하였다.

$$Z_{5msec간격} = \frac{X_{CS_{5msec간격}} - M_{preCS_{시행}}}{SD_{preCS_{시행}}}$$

preCS 구간의 표준편차가 10 이상이거나 진폭이 매우 큰 신호가 나온 경우, 피험동물이 심하게 움직여서 근전도가 오염된 것이므로, 불안정한 근전도로 간주하여 분석에서 제외하였다. 놀람반사 구간에 나온 근전도 반응은 청각 자극인 CS에 대한 알파 반응이므로 이 시행 또한 분석에서 제외하였다. CS 제시후 75~250msec 또는 75~350msec(US가 없는 시행) 사이의 5msec 간격의 Z 점수가 3이상인 값이

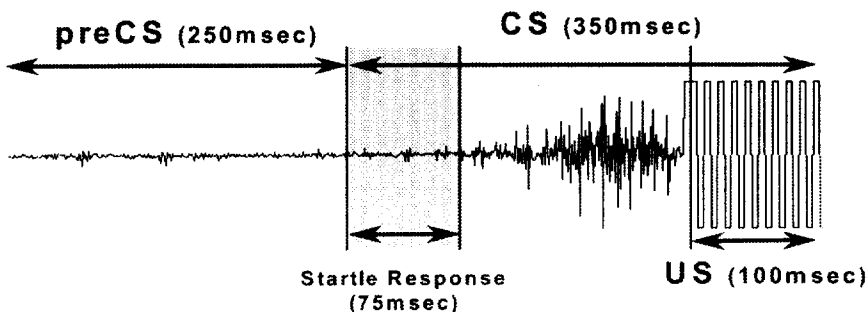


그림 2. 분석을 위한 구간(preCS, Startle resposne, CS, US 구간)

4개 이상인 경우, 즉 최소한 20msec 동안의 근전도 신호가 preCS 구간보다 큰 경우를 CR로 정의하였다.

결 과

본 실험에서는 LI가 나타났는지 검증하기 위해 사전노출 절차 없이 조건화시킨 통제집단, 사전노출 후에 조건화시킨 LI 집단으로 구분하였다. 각 집단의 조건화 회기에 따른 CR 획득율, CR의 크기를 나타내는 CR 근전도 최고치와 CR 면적, CR 개시 잠재기(onset latency), CR 시행시 근전도가 최고치에 도달하는 잠재기(peak latency)와 놀람반사를 보인 시행수 등을 분석하였다.

CR 획득율은 회기내 [F(9, 90)=43.991,

$p < 0.01$], 집단 간 [F(1, 10)=6.400, $p < 0.05$], 회기와 집단 간 상호작용 [F(9, 90)=3.214, $p < 0.01$]에서 유의미한 차이가 나타났다. 단순주효과 분석결과 4회기 [F(1,90)=9.18, $p < 0.01$], 5회기 [F(1,90)=21.81, $p < 0.01$], 7회기 [F(1,90)=36.77, $p < 0.01$], 8회기 [F(1,90)=7.65, $p < 0.01$], 9회기 [F(1,90)=6.30, $p < 0.05$]와 10회기 [F(1,90)=12.86, $p < 0.01$]에서 유의미한 차이가 나타났다. LI 집단에서는 통제 집단과 달리, CR 학습이 지체되는 LI 현상이 나타났음을 알 수 있었다. LI 집단은 통제집단이 7회기에 70%의 CR 획득율을 기록한 것에 비해, 10회기에 이르러서도 CR 획득율이 70%에 도달하지 못했다(그림 3).

CR의 EMG 최고진폭(peak amplitude)에서 집단간 차이는 나타나지 않았으나 [F(1, 10)=1.269, $p > 0.05$] 두 집단 모두 회기에 따라 유의미하

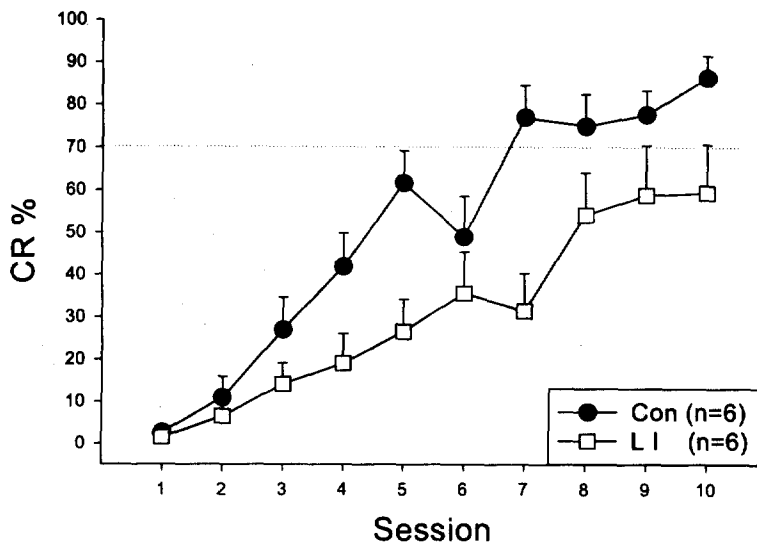


그림 3. CR 획득율 (Mean + SEM)

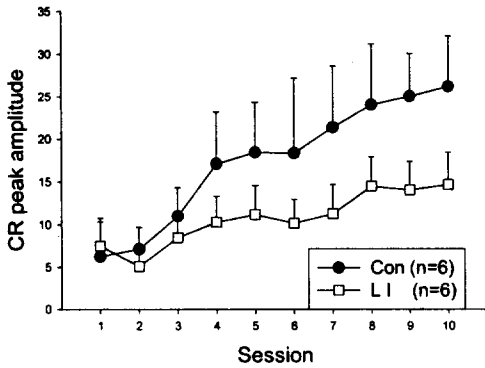


그림 4a. CR의 EMG 최고진폭 (Mean + SEM)

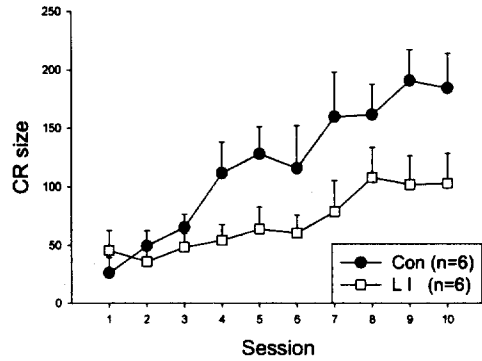


그림 4b. CR 면적 (Mean + SEM)

게 증가하였다 [F(9, 90)=11.481, $p < 0.01$] (그림 4a). CR의 면적 또한 집단 간 차이는 나타나지 않았으나 [F(1, 10)=3.455, $p > 0.05$], 회기에 따라 유의미하게 증가하였다 [F(9, 90)=16.201, $p < 0.01$] (그림 4b).

CS 제시후 75msec부터 US가 제시되기 전인 250msec까지의 시간을 25msec 씩 7개의 구간으로 나눈후, 10회기동안의 CR의 개시잠재기 (onset latency)를 구간별로 분석한 결과, CR의 약 45%가 CS 제시후 150~200msec 사이에서

시작되었다. CR 개시잠재기는 집단 간에 차이가 나타나지 않았다 [F(1, 10)=0.000, $p > 0.05$] (그림 5a). CR의 EMG가 최고진폭을 나타낼 때의 시간을 의미하는 최고진폭 잠재기(peak latency)도 CR 개시잠재기와 동일하게 분석한 결과, CR의 약 55%가 CS 제시후 200~250msec 사이에서 EMG가 최고진폭에 도달했으며, 이 또한 집단간에는 차이가 나타나지 않았다 [F(1, 10)=0.207, $p > 0.05$] (그림 5b). 위의 결과 들은 LI 집단과 통제집단이 CR 획득율에서는

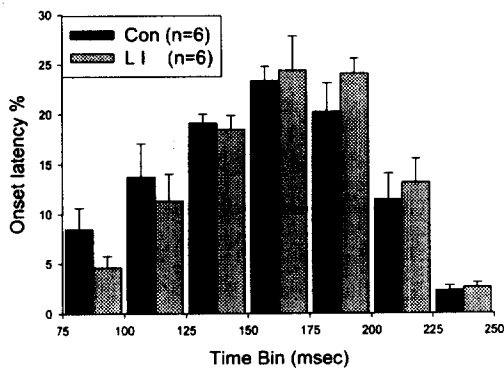


그림 5a. CR 개시잠재기 (Mean + SEM)

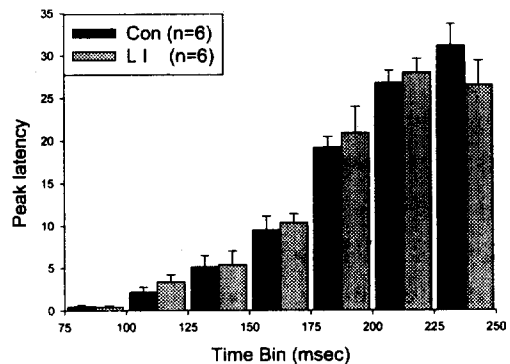


그림 5b. CR 최고진폭 잠재기 (Mean + SEM)

차이가 나타나지만, CR은 질적으로 차이가 없음을 의미한다.

CS가 제시된 직후부터 75msec 사이에 근전도가 나타나는 놀람반사 시행은 회기당 평균 약 1개로 집단 간에 차이가 나타나지 않았다 [$F(1, 10)=1.616, p>0.05$]. 따라서 쥐의 EBR 조건화에서 놀람반사, 즉 알파반응은 크게 문제가 되지 않는 것으로 판단되었다.

논 의

실험결과 흰쥐 EBR에서 CS를 사전 노출한 집단은 학습이 지연되는 LI 현상이 나타났다. 토끼의 NMR에 비해 흰쥐의 EBR 조건화의 경우 전기충격 US로 인해 EMG 측정에 US 자극 노이즈가 섞여서 UR 자료를 얻기 어렵고, 쥐가 심하게 움직일 때는 눈꺼풀 이외의 다른 근육의 EMG가 섞여서 행동자료 분석이 어렵다는 단점이 있었다. 그러나 전술한 바와 같이 토끼실험과 비교해 쥐를 사용한 실험의 여러 장점과 더불어 본 실험결과는 쥐의 EBR이 유용한 실험 패러다임이 될 수 있음을 보여주었다.

LI가 부적절한 자극에 주의를 기울이지 않는 것을 학습하는 현상임을 주목하면(Lubow, 1989), LI의 실패는 부적절한 자극을 무시하지 못하는 정신분열증의 증상과 연관되어 LI가 정신 분열증의 동물 모델 개발에 사용될 수 있음을 시사한다(Lubow, Weiner, Schlossberg, & Baruch, 1987; Baruch, Hemsley, & Gray, 1988a; Baruch, Hemsley, & Gray, 1988b; Gray, Feldon, Rawlins, & Hemsley, 1991). LI가 정신분열증의 증상을 유발하는 약물인 암페타민(amphetamine)

에 의해 사라지고, 이러한 효과는 항정신병약 처치로 회복된다는 결과는 LI가 정신분열증의 동물 모델 및 치료약물의 개발에 유용함을 지지한다(Solomon, Crider, Winkelman, Turi, Kamer, & Kaplan, 1981; Weiner, Shadach, Barkai, & Feldon, 1997). 한편 정신분열증 환자를 대상으로 EBR 조건화를 이용하여 소뇌기능이상을 밝히는 연구도 있다(Sears, Andreasen, & O'Leary, 2000).

LI에 관여하는 신경구조물에 대한 연구를 살펴보면, 여러 구조물 중 해마체(hippocampal formation)와 측핵(nucleus accumbens)이 주목을 받아 왔다. 해마는 CS의 연합력의 계산이나 선택적 주의의 기능을 담당하는 구조물로 주목받으며(Moore, & Solomon, 1980; Moore, & Stickney, 1980; Buhusi, & Schmajuk, 1996), LI와 관련하여 많은 연구가 이루어졌다. 초기의 실험결과들은 배측 해마의 전해질 또는 해마 전체의 흡입손상이 LI를 방해한다고 하였다(Ackil, & Mellgren, 1969; Solomon, & Moore, 1975; McFarland, Kostas, & Drew, 1978; Kaye, & Pearce, 1987; 곽소영, 김현택, 김기석, 1993). 그러나 Honey와 Good(1993)은 해마의 선택적 약물 손상에도 LI가 나타난다고 하면서, 이전 실험에서 LI가 붕괴된 것은 해마체(hippocampal formation) 내부의 뉴런의 손상에서 기인한 것이 아니라 해마체를 지나는 다른 뉴런 축색의 손상에서 기인한다고 주장하였다. Reilly, Harley, Revusky (1993)와 Purves, Bonardi, Hall (1995) 등의 후속 연구도 이들의 주장을 뒷받침하였다.

LI가 도파민(dopamin) 방출자인 암페타민에 의해 붕괴되고 도파민 차단제인 할로페리돌(haloperidol)에 의해 촉진되며(Solomon et al, 1981), 도파민이나 할로페리돌의 처치는 사전

노출 단계가 아닌 조건화 단계에서 투여했을 때만 LI에 영향을 주었다(Weiner, Feldon, & Katz, 1987; Weiner, Lubow, & Feldon, 1988). Young, Joseph 와 Gray(1993)는 CS와 쇼크가 배쌍될 때는 측핵에서 도파민 방출이 증가하지만, CS 사전노출후에 조건화를 시켰을 때는 도파민 방출이 증가하지 않는다는 결과를 바탕으로, 측핵의 도파민 수준의 변화가 LI를 반영한다고 보고하였다. Weiner 등(1997)은 측핵과 해마에 대한 연구를 바탕으로, LI는 복측지각(ventral subiculum)에서 측핵으로 가는 입력에 결정적으로 의존한다는 LI의 스위칭(switching) 모델을 제안하였다. 해마에서 나오는 입력이 복측지각을 통해 측핵의 주변 영역(shell area)의 출력을 조절하여 중심영역(core area)의 스위칭 기제를 통제하며, 주변 영역이 손상된 경우 중심영역을 조절하는 기능이 손상되어 측핵의 도파민 방출이 증가되고 따라서 LI가 붕괴된다는 것이다. 신경추적 연구에 의하면, 해마와 측핵의 연결로는 복측지각과 후내피질(entorhinal cortex)이 입증되었다(Lopes da Silva, Arnolds, & Neijt, 1984). 그러나, 복측지각의 역할을 알아보기 위해, 복측지각에서 측핵으로 가는 통로인 뇌궁(fimbria fornix)을 손상한 실험결과는 뇌궁손상이 LI에는 영향이 미치지 않았다고 보고하면서 복측지각보다는 후내피질과 측핵의 연결로를 LI에 핵심통로라고 제안하였다(Weiner, Feldon, Tarrasch, Hairston & Joel, 1998; Pouzet, Veenman, Yee, Feldon, & Weiner, 1999). 후내피질, 해마, 지각을 선택적으로 약물 손상한 Coutureau, Galani, Gosselin, Majchzak과 Scala(1999)의 연구는 후내피질 손상만이 LI 현상을 방해한다는 결과를 바탕으로 LI에는 후내피질이 중요하다고 하였다. 후내피

질이 LI에 관여하는지를 보다 명확히 하기 위해 쥐의 EBR를 이용하여 후내피질을 선택적으로 손상하거나, 신경활동을 기록하는 등의 후속연구가 요망된다.

참고문헌

- 곽소영, 김현택, 김기석 (1993). 교핵 기록에서 나타나는 잠재적 억제에서의 해마 손상의 역할. *한국 심리학회지: 생물 및 생리 심리*, 5, 48-58.
- Ackil, J., & Mellgren, R. L. (1969). Effects of CS preexposures on avoidance learning in rats with hippocampal lesions. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 69 (4), 739-47.
- Aiba, A., Kano, M., Chen, C., Stanton, M. E., Fox, G. D., Herrup, K., Zwingman, T. A., & Tonegawa, S. (1994). Deficient cerebellar long-term depression and impaired motor learning in mGluR1 mutant mice. *Cell* 79(2), 377-388.
- Baruch, I., Hemsley, D., & Gray, J. A. (1988a). Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 176, 598-606.
- Baruch, I., Hemsley, D., & Gray, J. A. (1988b). Latent inhibition and "psychotic proneness" in normal subjects. *Personality and Individual Difference*, 9, 777-783.
- Buhusi, C. V., & Schmajuk, N. A. (1996). Attention, configuration, and hippocampal

- function. *Hippocampus*, 6(6), 621-642.
- Chen, C., Kano, M., Abeliovich, A., Chen, L., Bao, S., Kim, J. J., Hashimoto, K., Thompson, R. F., & Tonegawa, S. (1995). Impaired motor coordination correlates with persistent multiple climbing fiber innervation in PKC gamma mutant mice. *Cell* 83(7), 1233-1242.
- Chen, L., Bao, S., Lockard, J. M., Kim, J. K., & Thompson, R. F. (1996). Impaired classical eyeblink conditioning in cerebellar-lesioned and Purkinje cell degeneration (pcd) mutant mice. *Journal of Neuroscience*, 16(8), 2829-2838.
- Christiansen B. A. & Schmajuk N. A. (1992). Hippocampectomy disrupts the topography of the rat eyeblink response during acquisition and extinction of classical conditioning. *Brain Research*, 595(2), 206-214.
- Coutureau, E., Galani, R., Gosselin, O., Majchrzak, M., & Di Scala, G. (1999). Entorhinal but not hippocampal or subicular lesions disrupt latent inhibition in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 72(3), 143-157.
- Fishbein, H. D., & Gormezano, I. (1966). Effects of differential instructions, differential payoffs, and the presence or absence of feedback on the percentage, latency, and amplitude of the conditioned eyelid response. *Journal of Experimental Psychology*, 71(4), 535-538.
- Freeman J. H. Jr, Barone S. Jr., & Stanton M. E. (1995). Disruption of cerebellar maturation by an antimetabolic agent impairs the ontogeny of eyeblink conditioning in rats. *Journal of Neuroscience*, 15(11), 7301-7314.
- Freeman, J. H. Jr., & Nicholson, D. A. (1999). Neuronal activity in the cerebellar interpositus and lateral pontine nuclei during inhibitory classical conditioning of the eyeblink response. *Brain Research*, 833(2), 225-233.
- Fishbein, H. D., & Gormezano, I. (1966). Effects of differential instructions, differential payoffs, and the presence or absence of feedback on the percentage, latency, and amplitude of the conditioned eyelid response. *Journal of Experimental Psychology*, 71(4), 535-538.
- Gormezano, I., Schneiderman, N., Deaux, E. G., & Fuentes, I. (1962). Nictitating membrane: Classical conditioning and excitation in the albino rabbit. *Science*, 138, 33-34.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R., & Smith, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral Brain Science*, 14, 1-84.
- Honey, R. C., & Good, M. (1993). Selective hippocampal lesions abolish the contextual specificity of latent inhibition and conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 107, 23-33.
- Kaye, H., & Pearce, J. M. (1987). Hippocampal lesions attenuate latent inhibition and the decline of the orienting response in rats. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 39(2), 107-25.
- Kim J. J., & Thompson R. F. (1997). Cerebellar circuits and synaptic mechanisms involved in classical eyeblink conditioning. *Trends in Neuroscience*, 20(4), 177-181.
- Lopes da Silva F. H., Arnolds D. E., & Neijt H. C. (1984). A functional link between the

- limbic cortex and ventral striatum: physiology of the subiculum accumbens pathway. *Experimental Brain Research*, 55(2), 205-214.
- Lubow, R. E. (1989). *Latent Inhibition and Conditioned Attention Theory*. Cambridge University Press, Cambridge, U.K.
- Lubow, R. E., & Moore, A. U. (1959). Latent Inhibition: The effect of non-reinforced preexposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 52, 415-419.
- Lubow, R. E., Weiner, I., Schlossberg, A., & Baruch, I. (1987). Latent inhibition and schizophrenia. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 25, 464-467.
- Mark E. S., Gregory D. F., & Christy S. C. (1998). Ontogeny of the conditioned eyeblink response in rats: acquisition or expression?. *Neuropharmacology*, 37(4-5), 623-632
- McCormick, D. A., Lavond, D. G., & Thompson, R. F. (1982). Concomitant classical conditioning of the rabbit nictitating membrane and eyelid responses: correlations and implications., 28(5) *Physiology and Behavior* ,769-775
- McFarland, D. J., Kostas, J., & Drew, W. G. (1978). Dorsal hippocampal lesions: Effects of preconditioning CS exposure on flavor aversion. *Behavioral Biology*, 22, 398-404.
- Moore, J. W., & Solomon, P. R. (Guest Eds.). (1980). The role of the hippocampus in learning and memory. A memorial workshop to A. H. Black[Special issue]. *Physiological Psychology*, 8(2), 145-293.
- Moore, J. W., & Stickney, K. J. (1980). Formation of attentional-associative networks in real time: Role of the hippocampus and implications for conditioning. *Physiological Psychology*, 8, 207-217.
- Pouzet, B., Veenman, C. L., Yee, B. K., Feldon, J., & Weiner, I. (1999). The effects of radiofrequency lesion or transection of the fimbria fornix on latent inhibition in the rat, *Neuroscience*, 91(4), 1355-1368.
- Purves, D., Bonardi, C., & Hall, G. (1995). Enhancement of latent inhibition in rats with electrolytic lesions of the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 109, 366-370.
- Reilly, S., Harley, C., & Revusky, S. (1993). Ibotenate lesions of the hippocampus enhance latent inhibition in conditioned taste aversion and increase resistance to extinction in conditioned taste preference. *Behavioral Neuroscience*, 107(6), 996-1004.
- Schmajuk N. A., & Christiansen B. A. (1990). Eyeblink conditioning in rats. *Physiology and Behavior*, 48(5), 755-758.
- Schmajuk N. A., Lam Y. W. & Christiansen B. A. (1994). Latent inhibition of the rat eyeblink response: effect of hippocampal aspiration lesions. *Physiology and Behavior*, 55(3), 597-601
- Schmajuk, N. A., Lam, Y. W., & Christiansen, B. A. (1994). Latent inhibition of the rat eyeblink response: effect of hippocampal aspiration lesions. *Physiology and Behavior*, 55(3), 597-601.

- Sears, L. L., Andreasen, N. C., & O'Leary, D. S. (2000). Cerebellar functional abnormalities in schizophrenia are suggested by classical eyeblink conditioning. *Society of Biological Psychiatry*, 48, 204-209.
- Skelton, R. W. (1988). Bilateral cerebellar lesions disrupt conditioned eyelid responses in unrestrained rats. *Behavioral Neuroscience*, 102(4), 586-590.
- Solomon, P. R., Crider, A., Winkelman, J. W., Turi, A., Kamer, R. M., & Kaplan, L. J. (1981). Disrupted latent inhibition in the rat with chronic amphetamine or haloperidol-induced supersensitivity: relationship to schizophrenic attention disorder. *Biological Psychiatry*, 16(6), 519-537.
- Solomon, P., & Moore, J. W. (1975). Latent inhibition and stimulus generalization of the classically conditioned nictitating membrane response in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) following dorsal hippocampal ablation. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 1192-1203.
- Stanton M. E., Freeman J. H. Jr., & Skelton R. W. (1992). Eyeblink conditioning in the developing rat. *Behavioural Neuroscience*, 106(4), 657-665.
- Thompson, R. F. (1976). The search for the engram. *American Psychologist*, 3, 209-227.
- Weiner, I., Feldon, J., Tarrasch, R., Hairston, I., & Joel, D. (1998). Fimbria-fornix cut affects spontaneous activity, two-way avoidance and delayed non matching to sample, but not latent inhibition. *Behavioral Brain Research*, 96, 59-70.
- Weiner, I., Feldon, J., & Katz, Y. (1987). Facilitation of latent inhibition by haloperidol. *Psychopharmacology*, 91, 248-253.
- Weiner, I., Lubow, R. E., & Feldon, J. (1988). Disruption of latent inhibition by acute administration of low doses of amphetamine. *Pharmacology and Biochemistry of Behavior*, 30, 871-878.
- Weiner, I., Shadach, E., Barkai, R., & Feldon, J. (1997). Haloperidol- and clozapine-induced enhancement of latent inhibition with extended conditioning: implications for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Neuropsychopharmacology*, 16(1), 42-50.
- Young, A. M., Joseph, M. H., & Gray, J. A. (1993). Latent inhibition of conditioned dopamine release in rat nucleus accumbens. *Neuroscience*, 54(1), 5-9.

Study of latent inhibition in eyeblink conditioning of the unrestrained albino rat

Taekwan Lee, Minjung Kim, and Hyuntaek Kim

Dept. of Psychology, Korea University

Latent Inhibition(LI) is a phenomenon in which the preexposure to a conditioned stimulus(CS) retards the subsequent association between the CS and unconditioned stimulus(US). In the present study, LI phenomenon was investigated with the eyeblink response conditioning of the rat. To record the electromyograph of the obicularis oculi muscle and to deliver US, 4 electrodes were implanted in eyelid muscle. The rats were classically conditioned in a Pavlovian delay paradigm with a 350msec tone CS (2.8kHz, 80dB, sine wave) and a 100msec periorbital electrical US shock (100Hz, 0.5~2.0mA, square wave). After 1200 CS preexposures, LI group were conditioned. The control group were conditioned without the preexposure to CS. The conditioning continued daily for a total 10 sessions (800 trials). LI was observed in LI group compared to the control group. The CR size, CR latency and other results were not significantly different between the both group. The study of LI with rat eyeblink conditioning has advantage since it can be compared with the LI results of the other behavioral tests. The present result verified that the eyeblink conditioning of rat can be applied to LI study.