

변연전영역이나 전대상피질 손상이 모리스 수중미로에서, 공간 참조기억과제, 공간 작업기억과제, 그후 시각 단서과제로 전환되었을 때 나타내는 효과

윤 영 화[†]

한국신경심리연구소, 고려대학교 심리학과

모리스 수중미로를 사용하여 내측 전전두피질의 변연전영역이나 전대상피질이 주의통제나 전략변경에 관련되는가 알아보기 위하여 모든 피험동물에게 공간 참조기억 과제, 공간 작업기억 과제, 시각 단서과제 모두를 차례대로 수행시켰다. 변연전영역이나 전대상피질을 전해질손상하여 통제동물과 학습과정을 비교하였다. 첫 번째 과제와 두 번째 과제는 물 밑에 있어 보이지 않는 도피대를 미로 밖에 있는 공간단서를 사용하여 찾아야 하는 공간위치 과제로, 첫 번째 공간 참조기억 과제에서는 도피대의 위치가 변하지 않고 피험동물의 출발위치가 변한다. 두 번째 과제인 공간 작업기억 과제에서는 각 회기마다 도피대의 위치가 변한다. 세 번째 과제인 시각단서 과제에서는 수면 위에 나와 있는 도피대를 보고 찾아가는 과제이다. 변연전영역의 손상은 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억 과제에 아무런 결함을 야기시키지 않았다. 그러나 시각단서 과제에는 일시적인 결함을 야기시켰다. 전대상피질 손상동물은 공간 참조기억 과제의 8 회기 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 시각단서 과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 본 연구자는 변연전영역은 효율적인 주의통제에 중요하고 전대상피질은 도전적인 상황에서 전략적인 감독과정이 중요할 때 관련되는 것으로 제안한다.

[†] 교신저자 : 윤 영 화 / 136-701 서울 성북구 안암동 5가 1 고려대학교 심리학과 / younghwayoon@hotmail.com

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 관련되어 있다는 것을 나타내었다. 내측 전전두피질이 손상된 후 전형적으로 공간적으로 정의되는 과제에서 결함이 나타났다. 예를 들면 쥐의 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)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). Kolb등(1983)은 공간과제에서도 참조기억을 필요로 하는 과제를 사용하여 내측 전전두피질 손상쥐가 이 과제에서 결함을 나타낸다고 보고하였으며 Sutherland등(1982) 역시 작업기억의 요소가 거의 없는 공간과제를 사용하여 전전두피질 손상이 결함을 나타낸다고 보고하였다. 그래서 그들은 이러한 결과들로부터 내측 전전두피질이 손상된 쥐가 공간과제에서 전반적인 결함을 나타내는 것으로 해석하였다. 그들이 그 후에 행한 연구(Fantie & Kolb, 1990)에서는 변연전영역과 변연하영역을 포함한 복내측 전전두피질이 공간정보를 처리하는데 선택적으로 중요한 역할을 한다고 지적하였다.

Granon과 Poucet(1995)는 변연전영역이 주로 손상되었으나 전대상피질의 일부도 손상된 내측 전전두피질 손상 쥐를 모리스 수중미로에서 검사하였다. 손상동물은 물속에 잠긴 보이지 않는 도피대를 찾는데 4 곳의 서로 다른 위치에서 출발할 때에만 결함을 나타내었다. 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 찾을 때 동일한 위치에서 출발할 때보다 새로운 위치에서 출발할 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. 그들 연구에서 변연전영역 손상동물이나 배측 전대상피질 손상동

물이 역전과제에서도 결함을 나타내지 않았다. 그런데 공간위치 과제에서 시각단서 과제로 과제요구를 변경했을 때에는 손상동물에게서 결함이 나타났다. 이러한 결함은 주의통제에 결함이 있어서 또는 전략을 융통성있게 사용하지 못하여서 나타날 수 있다.

Kesner, Farnsworth와 DiMartia(1989)의 연구에서 변연전영역, 배측 전대상피질, 그리고 전두영역 2가 손상된 내측 전전두피질 손상쥐는 자신의 신체위치를 기준으로 공간위치를 찾아야 하는 과제인 바로 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 전전두피질이 자신의 위치와 관련된 공간정보를 부호화하는데 관련된다고 제안하였다. de Bruin, Swinkels와 Brabander(1997)도 그와 비슷한 견해를 나타내었다. de Bruin등(1997)은 전대상피질이 모리스 수중미로에서 반응학습을 하는데 중요한 뇌구조물이라고 제안하였다. 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 피험동물은 도피대를 찾는데 걸린 잠재기나 수영한 거리가 유의미하게 증가하였다. 전대상피질 손상동물은 통제동물보다 부적절한 공간전략을 더 오래동안 사용하였다.

본 연구자의 이전 연구에서 변연전영역의 손상은 방사형미로를 사용한 지연이 있는 공간 win-shift 과제 수행에 아무런 결함을 야기시키지 않았다(윤영화·김현택, 1999; 윤영화, 2000a). 그

러나 피험동물이 공간위치 과제를 과잉훈련한 후 동일한 방사형 미로에서 시각단서 과제를 학습해야 할 때에는 변연전영역 손상동물에게서 새로운 과제의 훈련초기에 결함이 나타났다. 전대상피질 손상동물은 차례로 훈련시킨 지연이 있는 공간 win-shift 과제의 첫 번째 과제(5분 지연 과제)에서는 결함을 나타내었으나 두 번째 과제(30분 지연과제)에서는 결함을 나타내지 않았다. 그런데 그 후 전대상피질 손상동물이 시각 단서 과제를 훈련받았을 때에는 결함이 다시 나타났다. 이 결함은 변연전영역 손상으로 나타난 결함보다 오래 지속되었다.

윤영화(2000b)에서는 모리스 수중미로를 사용하여 피험동물에게 시각 단서과제, 공간 참조기억 과제, 공간 작업기억과제를 차례대로 훈련시켰을 때 변연전영역 손상동물은 시각단서 과제에서 결함을 나타내었으나 그 후 훈련받은 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억 과제에서는 결함을 나타내지 않았다. 전대상피질 손상동물은 첫 과제인 시각 단서과제에서, 또 공간 참조기억 과제에서 결함이 야기되었으나 공간 작업기억 과제에서는 결함이 야기되지 않았다. 본 연구자는 변연전영역이나 전대상피질이 주의를 바꾸어야 하는 상황이나 전략을 사용해야 하는 상황에서 중요할 수 있다고 생각하기 때문에, 본 연구에서는 윤영화(2000b)에서 사용된 동일한 과제를 그 순서를 바꾸어서 사용하면서 손상 효과를 보기로 하였다.

본 연구에서는 변연전영역이나 전대상피질이 모리스 수중미로에서 공간 참조기억 과제, 공간 작업기억 과제, 그 후 시각 단서과제로 전환되었을 때 어떤 역할을 하는가 알아보고자 하였다. 그러기 위하여 내측 전전두피질의 변연전영역이나 전대상피질을 구분하여 손상시킨 후 통제동물과 학습과정을 비교하고자 하였다. 먼저 변연전

영역이나 전대상피질이 공간학습에 관련되는지를 알아보기 위하여 피험동물에게 첫 번째 과제로 공간 참조기억 과제를 훈련시킨다. 이 과제에서는 물 밑에 있어 보이지 않는 도피대를 고정된 위치에 두고 피험동물은 각 회기의 매 시행마다 다른 위치에서 출발하여 도피대를 찾는 과제이다. 그 다음에는 변연전영역이나 전대상피질이 작업기억에 관련되는가를 알아보기 위하여 두 번째 과제인 공간 작업기억 과제를 훈련을 시킨다. 이때에는 도피대의 위치를 매 회기마다 변화시키고, 한 회기내에서는 일정한 위치에 둔다. 그리고 피험동물의 출발위치는 매 시행마다 변화시킨다. 또한 변연전영역이나 전대상피질이 공간정보를 처리하는 것보다 주의통제나 전략변경에 관련되는가를 알아보기 위하여 세 번째 과제는 시각 단서과제로 하여 피험동물을 훈련시킨다. 이때에는 수면 위로 나와 있는 도피대를 보고 찾아가는 과제이다. 세 번째 과제에서는 피험동물이 공간전략에서 시각적인 식별전략으로 변경시켜야 문제를 빨리 해결할 수 있다. 변연전영역이나 전대상피질이 상황에 따라서 융통성있게 전략을 변경시키는 것과 관련된다면, 또는 효율적인 주의통제와 관련된다면 이 과제에서 결합이 나타날 것이다. 본 연구자의 연구(윤영화 · 김현택, 1999; 윤영화, 2000a, 2000b)에서 보았듯이 전대상피질이 도전적인 상황에서 행동을 재조직화해야 할 때 중요한 뇌구조물이라면 전대상피질 손상동물이 세 번째 과제에서 결합을 나타낼 것이다.

방 법

피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰 쥐를 피험동물로 사

용하였다. 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 통제기술집단, 변연전영역 손상집단과 전대상피질 손상집단으로 나누었다. 시술 시 피험동물의 몸무게는 280~300그램이었다. 시술후 1~2주동안 회복시켰다. 사육실의 온도는 $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 가 되게 하였다. 습도는 40~60%로 유지하였으며 조명은 12시간 밝고 12시간 어두운 주기로 통제하였다.

시 술

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 곤충핀을 에폭시로 절연한 후 첨단 0.5mm을 벗겨서 사용하였다. 전극을 표적부위로 내린 후 직류 1mA를 10초간 흘려서 손상을 시켰다. 손상을 양측으로 하였다. 손상 후 전극을 제거한 후 절개한 피부를 봉합하였다. 그 후 개별취장에 넣어서 사육실에서 회복시켰다. 통제기술집단의 피험동물

은 뇌에 전극만 내리지 않았을 뿐 나머지는 손상동물과 동일하게 다루었다. 시술 1~2주 후에 훈련을 시작하였다.

기구 및 행동검사

기구

모리스 수중미로로 사용한 수조는 스테인레스 스틸로 만들어진 원통형으로 직경이 155cm이고 높이는 60cm였다. 물을 47cm의 높이로 채운 후 물의 온도는 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 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 등근 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 씌우며 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. 수조에

서 4m 떨어진 곳에 라디오를 틀어 항상 음악소리가 나게 했다.

행동검사

전체 7일, 14회기동안 피험동물을 아래와 같은 절차에 의해서 훈련시키고 검사하였다. 한 회기는 4시행으로 되어 있었으며 하루에 실험을 두 회기 실시하였다. 두 회기 사이에는 적어도 3시간의 간격이 있도록 하였다.

공간 참조기억 과제 훈련(1-4일째, 1-8회기).

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 중 한 곳에서 머리를 수조의 벽면으로 향하도록 하면서 물 속에 놓았다. 4곳의 출발위치(동, 서, 남, 북)는 시행마다 무선적으로 변화시켰다. 각 회기내에서 출발위치의 순서를 모든 동물에게 동일하게 하였다. 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.

전이검사(4일째, 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 사분면에서 지낸 시간의 백분율을 측정하였다.

공간 작업기억 과제 훈련(5-6일째, 9-11회기).

이 훈련기간 동안에는 매 회기마다 도피대의 위치가 변하였다. 각 회기 내에서는 도피대의 위치가 일정하지만 각 시행마다 피험동물의 출발 위치는 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.

시각단서 과제 훈련(6-7일째, 12-14회기). 이 훈련회기 동안에는 보이지 않는 흰 색 도피대를 치우고 그 대신에 노란색 망이 씌워진 보이는 도피대를 수면 위 1.5cm 되는 곳에 설치하였다. 전체 시행에 걸쳐서 피험동물의 출발 위치는 일정하였다. 공간 작업기억 훈련의 마지막 회기 때의 도피대 위치의 건너편에 위치한 곳에서 피험동물을 출발시켰다. 도피대의 위치를 시행마다 변화시켰다. 그 후 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, 대부분의 사례에서 변연전영역의 후측이 많이 손상되었다. 그리고 변연전영역 뿐만 아니라 전대상피질의 복측부위가 일부 손상되었다. 1마리에게는 뇌량 일부가 손상되었다.

행동검사

세 집단의 피험동물이 공간 참조기억 과제에서 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기가 회기 별과 시행별로 그림 2A와 2B에 각각 제시되어 있다. 공간 참조기억 과제에서 통제시술집단($n=7$), 전대상피질 손상집단($n=9$), 변연전영역 손상집단($n=10$)의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기를 집단(3) \times 회기(8)로 변량분석하였다. 이때 회기는 반복측정으로 분석하였다. 결과, 회기에서만 유의미하였다($F(7,161)=75.446, p<.000$). 세 집단의 피험동물들이 일정한 위치에 있는 보이지 않는 도피대를 찾는 수행이 빠르게 형성된 것을 그림 2에서 볼 수 있다. 각

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

회기별로 세 집단을 LSD로 사후검증한 결과, 전대상피질 손상집단의 도피잠재기가 통제시술집단보다 7회기($p < .005$), 8회기($p < .05$)에서 유의하게 길었다. 이를 다시 시행별로 분석한 결과, 전대상피질 손상집단의 도피 잠재기가 통제시술집단보다 25시행($p < .05$), 29시행($p < .01$)에서 유의하게 길었다. 29시행에서는 전대상피질 손상집단의 도피 잠재기가 변연전영역 손상집단보

다 유의하게 길었다($p < .01$). 즉 전대상피질 손상집단은 7회기 첫시행과 8회기 첫시행에서 결합을 보였다. 그 이외의 다른 시행에서는 결합을 나타내지 않았다. 전이검사서 이전에 도피대가 있었던 장소를 지나간 회수를 세 집단 간에 변량분석한 결과, 유의한 차이가 없었다 [$F(2,23)=1.809$, ns]. 이전에 도피대가 있었던 사분면에서 보낸 시간의 백분율에서도 세 집단간

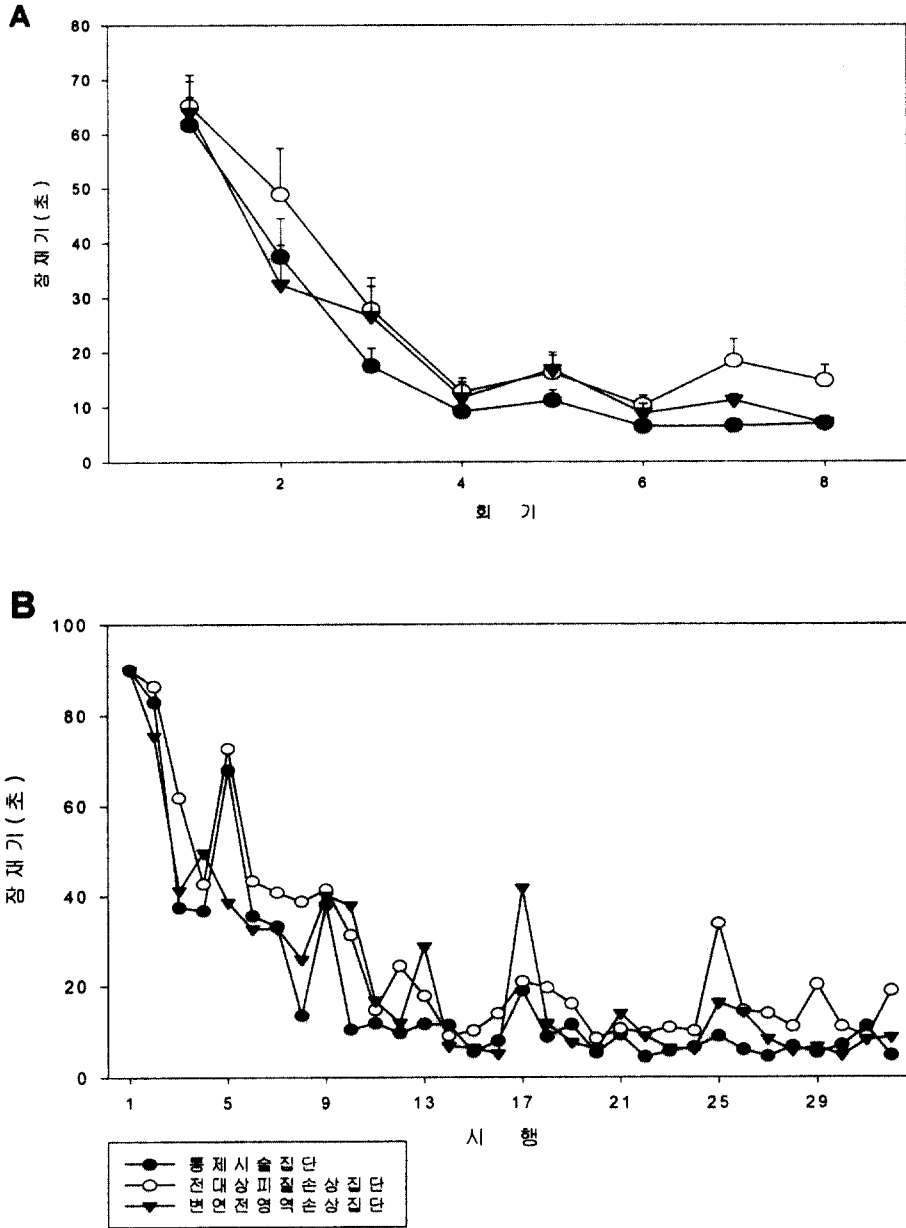


그림 2. 공간 참조기억 과제에서 세 집단이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기의 집단평균이 회기별(A)과 시행별(B)로 제시되어 있다(A에서 오차막대는 표준오차이다).

윤영화 / 변연전영역이나 전대상피질 손상이 모리스 수중미로에서, 공간 참조기억과제, 공간 작업기억과제, 그후 시각 단서과제로 전환되었을 때 나타내는 효과

그림 3. 전이검사. 도피대를 제거하였을 때 각 집단의 피험 동물이 이전의 도피대가 있었던 장소를 지나간 회수(A)와, 도피대가 있었던 사분면에서 보낸 시간의 백분율(B)(오차막대는 표준오차이다).

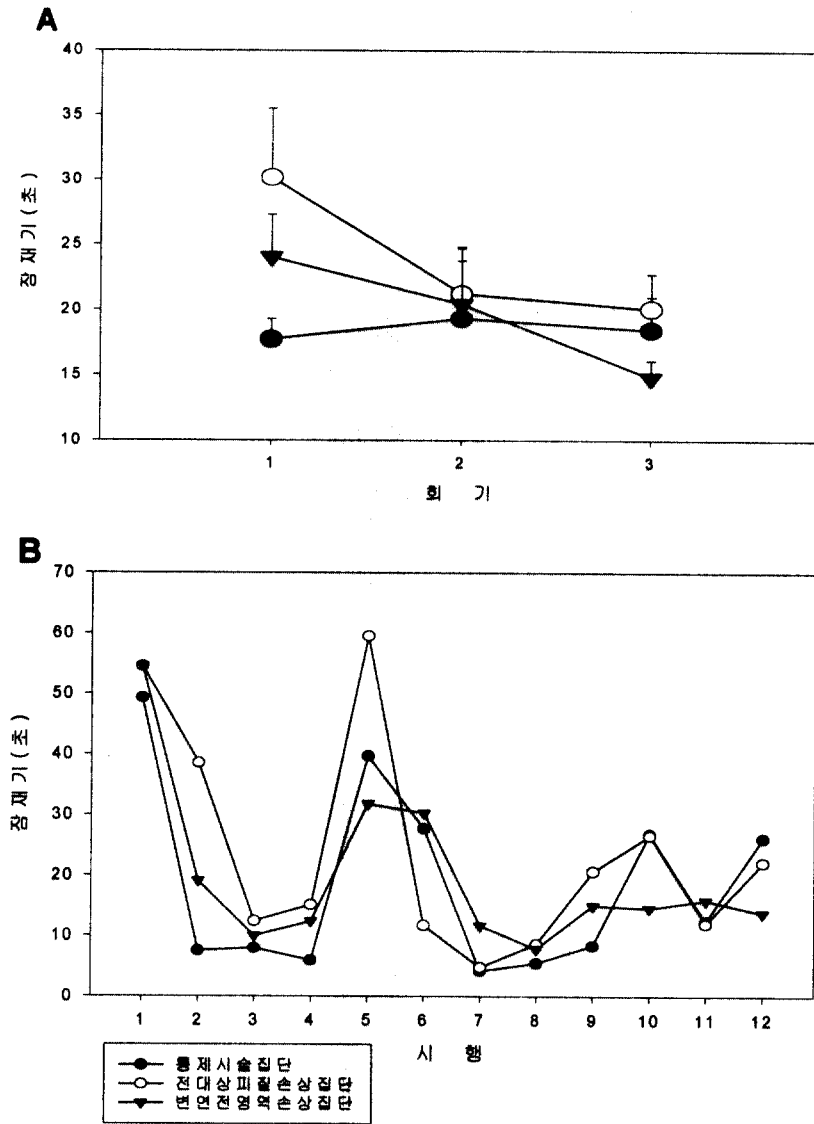


그림 4. 공간 작업기억 과제에서 세 집단이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기의 집단평균이 회기별(A)과 시행별(B)로 제시되어 있다(A에서 오차막대는 표준 오차이다).

태영화 / 변연전영역이나 전대상피질 손상이 모리스 수중미로에서, 공간 참조기억과제, 공간 작업기억과제, 그후 시각 단서과제로 전환되었을 때 나타내는 효과

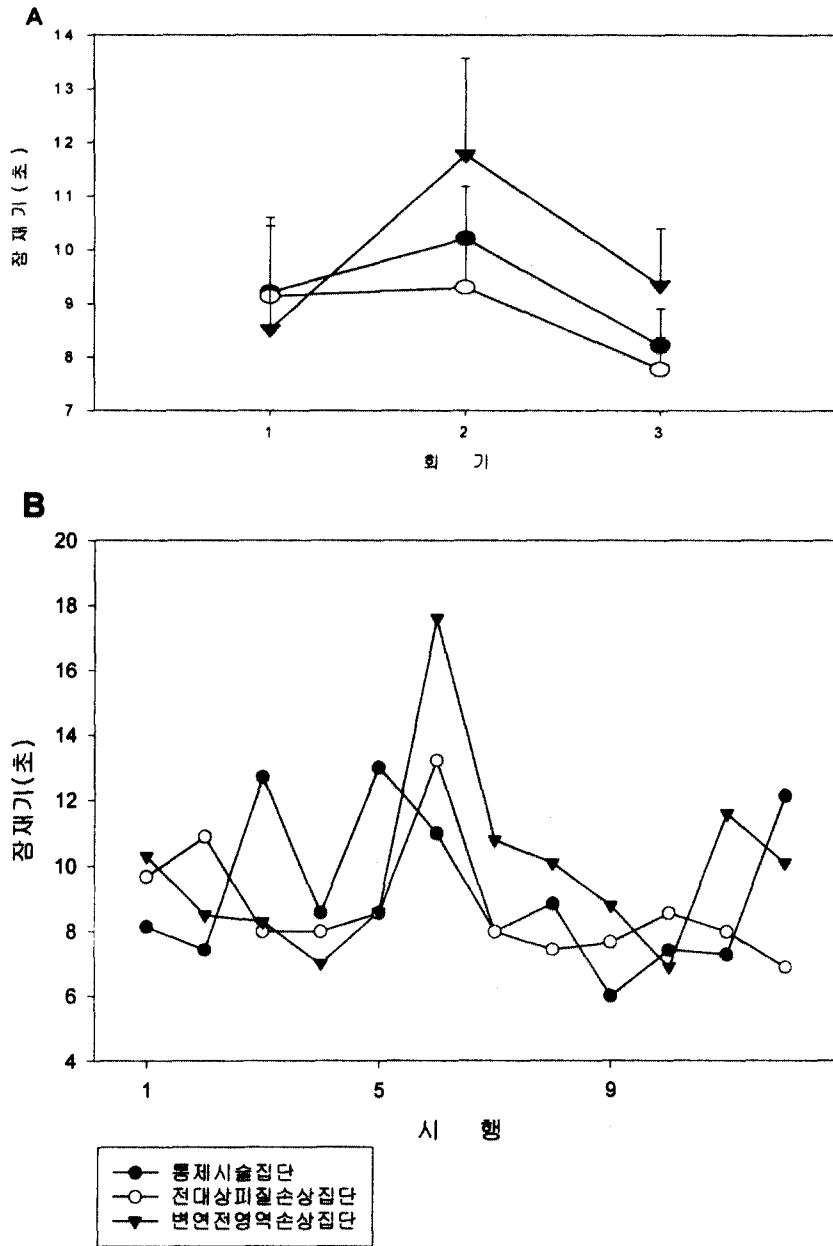


그림 5. 시각단서 과제에서 세 집단이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기의 집단평균이 회기별(A)과 시행별(B)로 제시되어 있다(A에서 오차막대는 표준오차이다).

유의미한 차이가 없었다($F(2,23)=.305, ns$). 전 이점사의 결과가 그림 3A와 3B에 제시되어 있다.

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)×회기(3)로 변량분석하였다. 이때 회기는 반복측정으로 하였다. 결과, 회기에서 유의미한 차이가 나타났다($F(2,46)=2.224, p<.01$). 각 회기별로 세 집단을 LSD로 사후검증한 결과, 전대상피질 손상 집단의 도피 잠재기가 통제시술집단보다 1회기에서 유의미하게 길었다($p<.05$). 시행별로 다시 분석한 결과, 전대상피질 손상집단의 도피 잠재기가 통제시술집단보다 2시행($p<.05$), 9시행($p<.05$)에서 유의미하게 길었다. 전대상피질 손상집단은 첫 회기 2시행과 3회기 첫시행에서 결함을 나타내었다.

시각단서 과제에서 세 집단의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기가 회기별과 시행별로 그림 5A와 5B에 제시되어 있다. 이 과제에서 세 집단의 피험동물이 도피대에 도달할 때까지 걸린 잠재기를 집단(3)×회기(3)로 변량분석하였다. 회기는 반복측정으로 하였다. 결과, 회기에서 유의미한 차이가 발견되었다($F(2,46)=3.249, p<.05$). 각 회기별로 세 집단을 LSD로 사후검증한 결과, 집단간 유의미한 차이가 발견되지 않았다. 각 시행별로 세 집단의 도피 잠재기를 검증한 결과, 변연전영역 손상집단의 도피 잠재기가 통제시술집단보다 11시행에서 유의미하게 길었다($p<.05$). 그의 시행에서는 집단간 유의미한 차이가 발견되지 않았다.

논 의

결과에서 기술되어 있듯이 변연전영역이 손상된 피험동물은 보이지 않는 도피대를 찾는 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억과제 어디에서도 결함을 나타내지 않았다. 그런데 전대상피질 손상동물은 공간 참조기억 과제에서 8회기 훈련회기중 7회기 첫 시행과 8회기 첫 시행에서 결함을 나타내었다. 전대상피질 손상동물은 그 후에 학습한 공간 작업기억 과제에서도 일시적인 결함을 나타내었다. 첫 회기 2시행과 2회기 첫 시행에서 결함을 나타내었다. 본 연구에서 첫 번째 과제와 두 번째 과제인 공간위치 과제에서 세 번째 과제인 시각단서 과제로 바뀌었을 때 변연전영역 손상동물에서는 11시행에서 일시적인 결함이 나타났다. 그러나 전대상피질 손상동물에게서는 결함이 나타나지 않았다. 이러한 결과는 동일한 세 가지 과제를 다른 순서로 시행했을 때 나타난 윤영화(2000b)의 결과와는 약간 다르다.

본 연구에서 변연전영역 손상동물이 공간 참조기억 과제나 공간 작업기억 과제에서 아무런 결함을 나타내지 않은 결과는 de Bruin등(1994)과 일치한다. 또한 본 연구자의 이전 연구결과와 일치한다(윤영화·김현택, 1999; 윤영화, 2000a, 2000b). 본 연구결과로 변연전영역은 공간학습이나 공간 기억 또는 공간 작업기억에 중요하지 않다고 볼 수 있다. 이는 전전두피질이 공간학습에 중요한 역할을 한다는 가설과는 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 나타내었다(Kolb et al., 1983; Sutherland, Whishaw, & Kolb, 1988). 그러나 이 효과는 훈련을 더 많이 시킨 후 사라졌다(Sutherland et al., 1988).

본 연구의 세 번째 과제인 시각 단서과제에서 변연전영역 손상동물이 훈련기간동안 일시적으로 결함을 나타낸 결과는 de Bruin등(1994)이나 윤영화(2000b)의 결과와 일치한다. de Bruin등(1994)에서 변연전영역이 손상된 동물이나 전대상피질이 손상된 동물, 또는 두 부위가 모두 손상된 피험동물들은 보이지 않는 도피대를 찾기 위해서 공간전략을 사용하다가 그 후 보이는 도피대를 찾는데 시각전략을 사용해야 할 때 결함을 나타내었다. 시각식별 과제에서 나타난 결함은 주의통제를 통제동물만큼 잘 하지 못한 결과로 해석할 수 있다. 이러한 결과는 또한 Bussey등(1997)의 연구결과와 일치한다. Bussey등(1997)에서 변연전영역의 손상은 한쌍의 자극으로 된 식별 과제에서 자극을 식별하기 어려울 때에만 역전학습에 결함을 일으켰다. 이러한 결함은 변연전영역이 학습동안 효율적인 주의통제에 중요한 역할을 하기 때문에 일어난 결과로 해석할 수 있다. Dias, Robbins과 Roberts(1996b)의 연구에서는 원숭이를 피험동물로 하여 원숭이의 외측 전전두피질 손상이 지각차원간 주의태세를 변경시키는 데에 결함을 야기시켰다고 보고하였다. Rushworth, Nixon, Eacott와 Passingham(1997)의 실험에서는 전전두피질이 손상된 원숭이가 동시 표본대응(matching to sample)과제에서 심하게 결함을 나타내었다. 그러나 재학습한 후에는 지연이 있더라도 결함이 감소하였다. 이러한 결과들은 변연전영역이 효율적인 자극선택이나 주의통제에 중요한 역할을 한다는 것을 시사하는 것이다. 아마 변연전영역이 이전에 적절했던 자극에서 이전에 부적절했던 자극으로 주의를 변경시키는 유형의

용통성에 중요한 뇌부위일 수 있다.

전대상피질 손상동물은 공간 참조기억 과제에서 8회기 훈련회기중 7회기 첫 시행과 8회기 첫 시행에서 결함을 나타내었다. 공간 참조기억 과제는 8회기에 걸쳐서 동일한 도피대의 위치를 기억해야 한다. 전대상피질 손상이 특히 공간 참조기억 과제의 7회기와 8회기의 첫 시행에서 결함을 야기시킨 점을 보면 전대상피질이 공간위치의 학습이나 장기기억에 중요하게 관련된다고 생각할 수 있다. 이러한 결과는 Kolb등(1983)이나 Sutherland등(1982)과 일치한다. 또한 Compton등(1997)의 연구결과와 일치한다. 그러나 Kesner등(1989)이나 de Bruin등(1994)의 결과와는 일치하지 않는다. 그러나 전대상피질의 손상으로 결함이 야기되는 학습이 공간학습에 한정된 것을 아닐 것이다. 윤영화(2000a)의 세 번째 과제인 시각 단서과제, 윤영화(2000b)의 첫 번째 과제였던 시각 단서과제에서 전대상피질 손상동물에게서 결함이 나타났다. Bussey등(1997)의 연구에서도 전대상피질 손상동물이 공간학습이 중요하지 않은 8쌍 동시식별과제에서 결함을 나타내었다. 본 연구에서 전대상피질 손상동물은 두 번째 과제인 공간 작업기억 과제에서도 일시적인 결함을 나타내었다. 첫 회기 2시행과 2회기 첫 시행에서 결함을 나타내었다. 참조기억 과제에서 작업기억 과제로 바뀌면 피험동물이 새로운 규칙을 학습해야 하기 때문에 이러한 결과는 전대상피질 손상동물이 동일한 자극상황에서 새로운 규칙을 학습하는데 결함이 있다는 것을 나타낸다고 해석할 수 있다. Winocur와 Eskes(1998)에 의하면 전대상피질 손상주는 과제가 쉬울 때에는 조건연합학습에 결함을 나타내지 않았으나 과제가 어려울 때에는 조건연합학습에 결함을 나타내었다. 그래서 그들은 전대상피질은 과제가 어려워 전략을 사용할 필요가 있을 때에 중요한 뇌구조물이라고

제안하였다.

본 연구에서 공간위치 과제에서 시각단서 과제로 바뀌었을 때 전대상피질 손상동물에게서는 결함이 나타나지 않았다. 이는 de Bruin 등(1994)의 결과와 일치하지 않는다. 또한 윤영화(2000a)에서 피험동물이 공간위치 과제를 과잉훈련한 후 동일한 방사형미로에서 시각식별 과제를 학습해야 할 때 전대상피질 손상동물이 결함을 나타낸 결과와 일치하지 않는다. de Bruin 등(1994)에 의하면 전대상피질 손상동물은 보이지 않는 도피대를 찾기 위해서 공간전략을 사용하다가 그 후 보이는 도피대를 찾는데 시각전략을 사용해야 할 때 결함이 야기되었다. 이러한 불일치는 두 연구에서 사용한 실험절차의 차이에 의해서 야기될 수 있다. 본 연구에서는 피험동물들이 시각단서 과제를 훈련받기 전에 공간 작업기억 과제를 훈련받았기 때문에 모든 피험동물이 가능한 네 곳의 도피대의 위치를 여러 시행동안 학습했다. 본 연구의 시각단서 과제의 첫 회기에서 피험동물들은 시각식별 전략이 아니라 공간위치 전략으로도 동일하게 수행을 잘 할 수 있었다. 이러한 결과는 본 연구자가 실험하기 전에 예상하지 못했던 점이다. 시각단서 과제의 첫 회기에서 피험동물은 도피대가 있을 수 있는 위치인 미로중앙에서 반경의 1/2되는 위치를 원을 그리면서 도피대를 찾았다. 그런데 de Bruin 등(1994)에서는 피험동물들이 여러 회기동안 공간 참조기억 과제만 훈련받은 후 시각단서 과제로 훈련받았기 때문에 시각단서 과제의 첫 회기 이전에 한 곳의 도피대의 위치만을 학습하였다. 그러기 때문에 de Bruin 등(1994)의 결과와 본 연구 결과가 일치하지 않을 수 있다. 이러한 추론을 지지하는 결과로, de Bruin 등(1994)에서도 손상동물들이 첫 회기에서만 수행에 결함이 나타내었으며 이 이후의 회기에서는 결함이 나타나지 않았다. 전대상피질이

과제수행시 전략을 변경시켜야 하는 것과 같이 과제의 요구가 변할 때 중요한 역할을 할지라도 본 연구에서는 실험절차상 이를 밝힐 수 없었다.

여러 연구에서 전대상피질의 기능을 반응용통성과 관련된 것으로 보고 있다(Seamans, Floresco, & Phillips, 1995; de Bruin et al., 1994). Seaman 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. Paus, Petrides, Evans와 Meyer(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. 그리고 이 구조물은 학습의 초기단계에 주요하다고 제안하였다.

본 연구자의 생각에는 전대상피질은 과제를 학습하는데 기억부담이 많을 때 이를 최적으로 수행하기 위하여 전략적인 감독과정이 필요할 때 중요한 역할을 한다고 생각된다. 그러나 전대상피질이 손상되더라도 과제가 습득될 수 있으며, 습득시 전대상피질이 중요한 과제라도 일단 학습되고 나면 전대상피질은 덜 관련되는 것으로 생각된다. 이와 비슷한 견해로, Paus 등(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. 본 연구의 결과로 변연전영역은 효율적인

주의통제에 중요하며 전대상피질은 새로운 규칙을 학습하거나 도전적인 상황에서 전략적인 감독과정이 필요할 때 중요하게 작용하는 것으로 제안한다.

참고문헌

- 윤영화·김현택 (1999). 내측 전전두피질의 변연전영역과 전대상피질이 방사형미로를 사용한 공간 지연과제에서 하는 역할. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 11(1), 45-58.
- 윤영화 (2000a). 변연전영역 손상이나 전대상피질 손상이 주의통제나 전략변경이 필요한 방사형미로 과제에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 12(1), 1-16.
- 윤영화 (2000b). 변연전영역이나 전대상피질 손상이 모리스 수중미로에서 시각식별과제에서 공간위치과제로 전환되었을 때 나타내는 효과. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 12(1), 17-32.
- 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.
- Compton, D. M., Griffith, H. R., McDaniel, W. F., Foster, R. A., & Davis, B. K. (1997). The flexible use of multiple cue relationships in spatial navigation: A comparison of water maze performance following hippocampal, medial septal, prefrontal cortex, or posterior parietal cortex lesions. *Neurobiology of Learning and Memory*, 68, 117-132.
- 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.
- Fantie, B. D. & Kolb, B. (1990). An examination of prefrontal lesion size and the effects of cortical grafts on performance of the Morris water task by rats. *Psychobiology*, 18, 74-80.
- 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.
- 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 role of prelimbic area and anterior cingulate cortex of the medial prefrontal cortex in spatial localization task and visually-cued task in Morris water maze

Younghwa Yoon

Korea Neuropsychological Research Institute, 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 spatial localization task and visually-cued task with Morris water maze. In the spatial localization tasks, with the invisible platform, rats with either prelimbic area or anterior cingulate cortex lesions were subjected to spatial reference memory task, transfer test and then spatial working memory task. Animals with prelimbic area lesion learned and remembered the spatial task equally as well as their controls. However Animals with anterior cingulate cortex lesion were initially slower in localizing the invisible platform than controls in the spatial reference and the spatial working memory tasks but the impairments were transient. In the visually-cued task with visible platform, animals with prelimbic area lesion showed a transient impairment but animals with cingulate cortex lesion no impairment. Their results were interpreted as showing 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.