韓國心理學會誌
Korean Journal of Psychology
1987. Vol. 6, No. 2. 109-120

조건반사의 신경실체에 관한 연구 : 소뇌 치상 —중간핵과 단소엽의 기능

김 기 석*·윤 영 화
고려대학교 심리학과

고전적 조건화에 관여하는 결정적 신경회로를 찾기 위해서 토끼를 대상으로 순막조건화를 실시한 후, 정해진 소뇌부위를 파괴하였으며, 다음에 그 조건반응의 파지 및 재학습 여부를 검사하였다. 실험 1에서는 15마리의 토끼를 대상으로 소뇌 심부핵중 우측 치상 — 중간핵을 고주파로 손상시킨 결과, 소리 조건자극에 대한 우측 순막반응이 소실되었고 재학습도 불가능하였다. 그러나 눈꺼풀에 가하는 전기쇼크 무조건자극에 대해선 여전히 순막반응이 야기되었다. 실험 2에서는 24마리의 토끼를 대상으로 우측 소뇌피질의 여러 부위를 흡입손상시켰다. 그 중 단소엽의 손상만이 소리 조건자극에 대한 우측 순막반응의 파지 및 재학습을 불가능하게 만들었으며, 한편 무조건자극에 대한 순막반응은 종전대로 유지되었다. 이처럼 실험 1의 심부핵 손상과 실험 2의 피질 손상이 공히 무조건반응은 존속시키고 조건반응만을 불가능하게 만든 바, 이 중 피질이 심부핵보다 자극입력에서 선행하는 신경구조이므로, 순막조건화에 기초가 되는 결정적 신경변화는 소뇌피질의 단소엽에서 일어나는 것으로 보인다.

지난 30년동안 학습과 기억의 생물학적 기초에 관한 연구가 크게 발전하여서 이제는 학습과 기억을 담당하는 신경회로 및 연결을 확인하고, 기억저장의 위치를 국소화시키며 기억의 세포적 기전 및 분자적 기전을 분석하는 것이 가능하게 되었다. 최근까지 나온 실험증거에 의하면 기억흔적(engram)회로가 포유동물의 뇌에 널리 분포해 있다기 보다는 국소화되어 있고 기억흔적 또한 국소화되어 있다는 견해가 지지되고 있다(Thompson, Berger, & Madden, 1983).

최근에는 이 영역의 연구모형으로 흔히 순막반응(nictitating membrane response : NMR)의 조건화를 사용하고 있다. NMR이란 토끼의 속눈꺼풀인 순막이 자극을 받으면 닫히는 반응을 말하며, 이 조건화에선 무조건자극으로 보통 눈꺼풀에 공기분사나 전기쇼크를 가하고, 조건자극으로 소리나 빛을 제시한다. 이 조건반응의 성질 및 실험상수에 관해서는 이미 자세히 연구되었다(Gormezano, 1966, 1972; 조원호·현성용·김기석, 1986; 현성용·조원호·김기석, 1986; 이두현·한정수·심인섭·김기석, 1986). 순막조건반응의 학습은 연합학습의 신경기전을 분석하는데 특히 유용하며, 이것을 모형으로 학습과 기억에 관여하는 뇌영역을 찾으려는 여러 연구가 그동안 계속 지속되어 왔다.

이런 연구를 개관하건데, 토끼의 신피질을 제거해도 순막조건반응의 습득 및 파지에 지장이 없다는 것이 판명되었으며(Oakley & Russell, 1977), 신피질, 해마 및 기저핵을 광범위하게 파괴해도 순막조건반응은 여전히 습득될 수 있다는 사실이 알려졌다(Enser, 1976). 이런 결과로부터 우리는 고전적 순막조건화의 일차적 기억흔적회로는 시상수준 아래에 있다는 결론을 도출할 수 있

* 본 연구는 문교부에서 지급한 1986년도 자유과제 학술연구 조성비에 의해서 지원되었다.

다. 그리고 시상수준 아래에서도 감각로, 감각중계핵 또는 운동핵에 이런 기억흔적이 형성될 가능성은 희박하다는 것이 실험결과로 밝혀져 있다(Kettner & Thompson, 1982; Thompson et al., 1983).

위의 연구들은 조건화의 기억흔적을 찾는 시도에서 배제할 수 있는 뇌영역을 규명한다는 점에서 그 의의가 인정되겠거니와, 이것은 시각을 달리하면 기억흔적이 형성되는 뇌구조 자체를 국소화시키는 연구도 되며, 이런 노력이 계속되던 중 McCormick와 Thompson 등은 1981년에 소뇌가 조건화에 관여하는 결정적 뇌구조일 가능성이 짙다고 보고하였다. 즉 McCormick, Lavond, Clark, Kettner, Rising 및 Thompson(1981)은 소뇌피질과 그 아래에 있는 소뇌심부핵을 함께 손상시킨 결과, 손상전에 습득시킨 순막조건반응이 소실되었으며 재학습도 불가능했는데, 그래도 무조건자극에 대한 무조건 순막반응은 건재했다고 보고하였다. 또 같은 손상을 학습전에 가했을 경우 순막조건화는 애당초 불가능하였다(Lincoln, McCormick, & Thompson, 1982).

그 후 Clark, McCormick, Lavond, Baxtery, Gray 및 Thompson(1982)은 토끼소뇌의 심부핵인 치상—중간핵(dentate-interpositus nuclei)만을 전해질손상시킨 결과, 순막조건화의 파지 및 학습이 불가능하게 됨을 보여 주었고, Yeo, Hardiman 및 Glickstein(1985a)은 전중간핵(anterior interpositus nucleus)의 고주파손상이 빛과 소리에 대한 순막조건반응을 소실시켰으나 무조건자극에 대한 순막반응은 여전히 건재했다고 보고하였다.

한편 Welsh, Gormezano 및 Harvey(1986)는 소뇌의 치상—중간핵의 손상이 순막조건반응의 최적수행을 방해하지만 그 습득은 방해하지 않는다고 보고하면서, 소뇌가 고전적 조건반응의 최적수행에만 필수일뿐, 조건반응의 습득에는 관여하지 않는다고 주장하였다.

이상의 연구들을 요약컨데 순막조건화에 소뇌가 필수적이라는 설과 그렇지 않다는 설로 대별할 수 있고, 또 소뇌가 필수라고 하는 설도 그것이 소뇌의 피질인지 심부핵인지에 관해 몇가지로 견해가 다르다. 따라서 본 연구의 실험 1에서는 우선 순막조건화에서 소뇌가 필수인가 여부를 알아보고자 하였다. 그리고 실험 2에서는 소뇌의 여러 구조물중 어느것이 필수인가를 규명하고자 하였다.

실험 1

토끼의 소뇌가 순막조건화에 필수적 인지를 알아보기 위해서 본 실험에서 선정한 구조물은 심부핵의 하나인 치상—중간핵이었다. 심부핵을 택한 이유는 이것이 여러 선행연구(McCormick et al. 1981; Lincoln et al. 1982; Clark et al. 1982; Welsh et al. 1986)에서 선정되었기에 본 실험의 결과와 직접 비교가 가능하다는 점과, 심부핵은 소뇌에 입력되는 모든 정보가 통합된 후 소뇌밖으로 나가는 최후의 공통로에 해당하기 때문이었다.[1] 그래서 본 실험에서는 15마리의 토끼에게 순막조건반응을 학습시킨 다음, 각각 치상—중간핵 또는 그 인접부위를 고주파로 손상시켜, 그 중 치상—중간핵군에서만 순막조건반응의 파지 및 재학습이 불가능해지는지를 알아봄으로써 치상—중간핵이 조건화의 신경회로에서 결정적으로 중요한 신경구조물임을 확인하고자 하였다.

방 법

피험동물

백색종 뉴질랜드산 토끼로서 시술시 체중이 2.2~2.4kg인 수컷 15마리를 피험동물로 사용하였다. 각 피험동물은 실험기간동안 개별 토끼장에 수용되어 있었으며 물과 먹이는 충분히 주었다. 실험은 낮동안 실시하였다.

---

1) 소뇌로 입력되는 모든 종류의 자극은 일단 소뇌피질에서 처리된 후, 역시 소뇌피질에 자리잡은 원심성 뉴런인 퍼킨지(Purkinje)세포를 격발시킨다. 소뇌피질의 부위에 따라 퍼킨지 세포의 축색은 전정계만은 예외로 하고 질서정연하게 심부핵으로 투사하는 바, 즉 피질의 내측부위인 충부(vermis)에서는 실정핵(fastigial nucleus)으로 투사하고, 중간부위에선 중간핵(interpositus nucleus)으로 투사하고, 외측부위에선 치상핵(dentate nucleus)으로 투사한다(Voogd, 1969). 치상—중간핵(dentate-interpositus nucleus)이란 문자 그대로 치상핵과 중간핵 사이에 놓인 핵을 지칭하며, 이는 Yeo 등(1985a)의 분류에 의하면 전중간핵(anterior interpositus nucleus)에 해당된다. 이 치상—중간핵에 투사섬유를 보내는 퍼킨지 세포의 세포체는 소뇌피질중 단소엽(simple lobule)에 분포한다.

실험기구

이두현과 김기석(1986)에 기술된 것을 개량한 것으로 간략히 기술하면 다음과 같다. 토끼를 고정하는 장치는 투명아크릴로 제작된 것으로 토끼의 크기에 따라 조절할 수 있는 죔장치가 부착되어 있다. 순막반응의 측정은 실험전에 순막에 봉합해 놓은 실고리를 광소자 변환기의 축에 연결된 강철막대와 연결시켜, 순막의 직선운동을 광소자 변환기의 회전운동으로 바꾸고 광소자 변환기의 회전은 전압변화를 일으키도록 하였다. 광소자 변환기는 직경 2.2cm, 길이 3.0cm의 원통속의 양끝에 각각 광소자(cds)와 꼬마전구를 서로 마주보도록 부착하였고, 그 중앙에 두 개의 편광필터 원판을 부착하였다. 편광필터 원판의 중심에는 피아노선으로 만든 축을 관통시켜 그 축의 회전이 두장의 편광필터 원판중 한장의 원판만을 회전시키도록 함으로써 편광필터를 통해 투과되는 꼬마전구의 불빛의 양을 변화시킬 수 있도록 하였다. 따라서, 광소자 변환기의 축의 회전은 광소자의 저항을 변화시키며, 이 광소자의 저항변화는 결국 전압변화를 일으키도록 하였다. 이러한 전압변화는 A/D변환기를 통해 APPLE Ⅱ 컴퓨터에 저장, 분석되었다. 조건자극, 무조건자극의 제시 및 반응자료표집과 반응분석은 모두 BASIC어와 ASSEMBLY어로 작성한 프로그램에 의해 수행되었다.

훈련절차

첫째날은 준비기간으로, 양쪽 눈위에 있는 털을 깨끗이 면도하고 명주실로 순막에 직경 2mm정도의 고리를 만들었다. 무조건자극으로 전기쇼크를 주기 위하여 눈아래와 옆에 봉합용 클립을 부착시켰다. 둘째날 하루 회복기간을 주고, 세째날은 적응기간으로, 조건자극과 무조건자극만 제시되지 않을 뿐 그 이외는 습득기간과 동일한 상태에서 피험동물을 한시간동안 검사기구에 넣어 두었다. 그 다음날부터 계속되는 습득기간동안 피험동물을 하루에 한 회기(session)씩 훈련시키는데 한 회기는 90시행으로 구성된다. 9시행은 한 구획(block)으로, 한 구획에는 조건자극만 제시되는 검사시행이 두번 있다. 검사시행이 아닌 강화시행에서는 조건자극과 무조건자극이 배쌍되었다. 조건자극은 1kHz 85dB소리로 350msec동안 제시되었으며 무조건자극은 눈아래와 옆에 붙은 클립을 통해서 3mA 교류전류가 50m sec 동안 제시되는 것이었다. 무조건자극은 조건자극 개시 300msec후에 제시되기 시작하여 동시에 끝났다. 조건자극 제시와 무조건자극 제시 사이에 순막이 0.5mm이상 움직이면 조건반응으로 처리하였다. 단, 검사시행에서는 조건자극제시 후 100msec 내에 반응이 나타나면 조건 반응으로 처리하였다. 시행간 간격은 평균 30초로 그 범위는 20초에서 40초 사이였다. 습득기간동안 무조건자극을 오른쪽 눈가에 가했다. 준거는 9번 연속시행중 조건반응이 8번 이상 나오는 것으로, 피험동물이 준거에 도달하면 하루 더 과잉학습시켰다.

그 후 소뇌를 손상시켰으며 이어서 일주일간의 회복기간을 주었다. 그 다음은 재학습기간으로, 습득기간과 동일한 훈련절차를 사용하였으며 5일동안에 준거에 도달하지 않으면 그 다음 날에 전이훈련(transfer training)을 시켰는데 이때에는 손상받은 소뇌쪽과 대측면인 왼쪽눈가에 무조건자극이 가해졌다.

시술

시술전날 피험동물에게 먹이를 박탈하였다. 시술을 시작하기 한 시간전에 클로르프로마진(chlorpromazine, 4mg/kg)을 근육주사한 후 곧 이어 황산 애트로핀 1ml (0.5mg/ml)을 복강주사하였다. 한 시간 후에 소디움 치오펜탈(sodium thiopental)(25mg/kg)을 토끼귀에 있는 정맥을 통해 주사하여 마취시켰다. 마취가 완전히 된 후 머리의 털을 깨끗이 깎아준 후 스테레오택식 기구(stereotaxic apparatus)위에 동물을 고정시켰다. 두피를 절개한 후 오른쪽 치상—중간핵을 손상시키기 위하여 손상시킬 부위위에 있는 두개골에 치과용 드릴(drill)로 구멍을 내었다. 치상—중간핵을 손상키기기 위해 전정(bregma)을 람다(lambda)보다 1.5mm 높게 하였다. 손상용 전극은 직경이 200μm로 끝 0.5mm 이외는 전부 절연되어 있었다. 전극을 삽입한 후 30초동안 고주파전류 15~30mA를 흘려 손상시켰다.

조직검사

실험이 끝난 후 소디움 치오펜탈로 깊이 마취시킨 후에 상대동맥을 통하여 0.9% 생리식염수와 10%포르말린 용액으로 환류하였다. 뇌조직이 고정된 후 꺼내어

10%포르말린 용액에 며칠간 담가 두었다. 그 후 파라핀에 매몰시킨 다음에 15μm로 관상절편을 내었다. 이를 크레실자(cresyl violet)로 염색하여 현미경으로 손상된 부위를 확인하였다.

결 과

조직검사와 행동검사의 결과를 다음과 같이 요약할 수 있다. (1) 치상—중간핵이 손상된 동물들(N=6)은 시술전에 학습한 조건반응을 전혀 기억·파지하지 못했으며, 또 시술전에 준거에 도달하는데 필요한 시행보다 적어도 한 회기를 더 재학습시켰는데도 전혀 학습하지 못하였다. 그러나 무조건반응은 전혀 영향받지 않았다. (2) 치상—중간핵에 인접한 기타 부위 즉 치상핵 자체가 손상되거나 실정핵쪽의 중간핵이 손상된 동물들(N=9)은 시술후 조건반응에 대하여 81%라는 높은 파지율을 보였다. 그림 1에는 시술전 마지막 회기와 시술 후에 실시한 회기에서 나타난 조건반응의 백분율이 제시

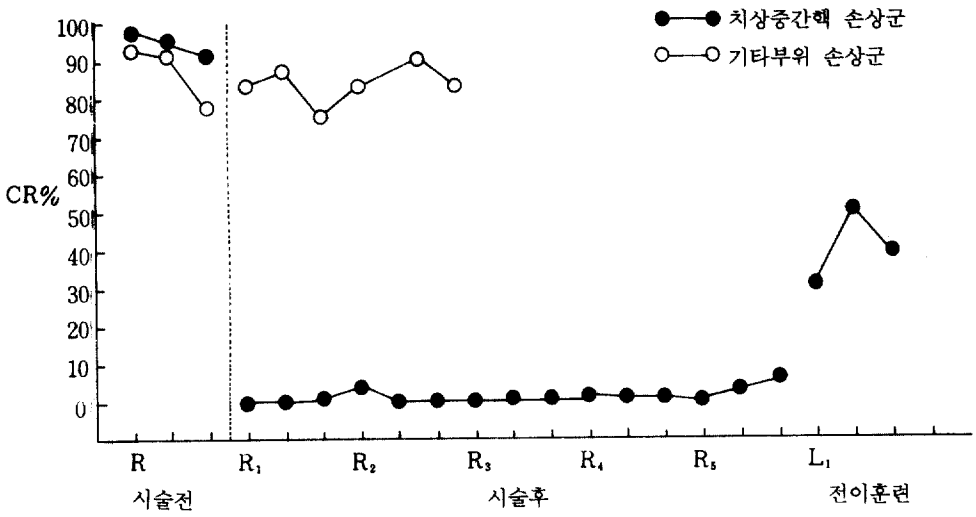

그림 1. 각 집단의 조건반응율 치상—중간핵이 손상된 동물군(N=6)과 그 핵에 인접한 기타 부위가 손상된 동물군(N=9)이 나타낸 조건반응의 백분율이다. 세로 점선 왼쪽은 시술전 마지막 회기에서 나타난 조건반응율이며 점선 오른쪽은 시술후에 실시한 회기에서 나타난 조건반응율이다. 한 회기는 세부분으로 나누어 표시되었다.

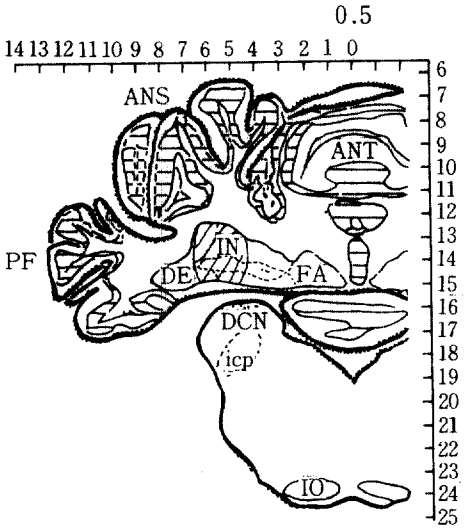

그림 2. 손상부위를 표시한 토끼소뇌의 관상절편 람다(lamda)에서 0.5mm 전의 절편이다. 빗금으로 표시된 부위가 조건반응의 파지와 재학습을 불가능하게 만든 치상—중간핵 이다. FA; 실정핵, IN; 중간핵, DE; 치상핵, ANT; 전엽, ANS; 고리소엽, PF; 방편엽, IO; 하올리브핵, DCN; 배측와우핵, icp; 하소뇌각.

되어 있다. 한 회기는 세부분으로 나누어 표시되어 있다. 그림 2에는 순막조건반응이 소실된 피험동물들의 소뇌심부핵 손상위치가 나타나 있다. (3) 시술후 순막조건반응이 사라진 피험동물에게 손상된 쪽과 대측인 왼쪽눈에 전이훈련을 시켰을 때 조건반응 백분율은 평균 50%였다. 이는 시술전 훈련 첫 회기에서 나타난 조건반응율이 1%인데 비해 유의미한 증가이다 ($F(1,15)=20.12$, $p<.01$).

논 의

소뇌의 치상—중간핵을 파괴하니 사전에 학습시켰던 순막조건반응이 기억·파지되지 못했으며, 또 재훈련시켰는데도 학습되지 못했다. 그러나 무조건반응은 손상과 관계없이 그대로 존속되었다. 이와는 대조적으로 치상—중간핵의 인접부위의 손상, 즉 치상핵의 손상이나 실정핵쪽의 중간핵의 손상은 순막조건반응의 파지에 전혀 영향을 미치지 못했다. 이것은 치상—중간핵이 순막조건반응의 신경회로에서 중요한 신경구조물임을 시사해 준다. 이 결과는 치상—중간핵을 전해질 손상시킨 이전 연구결과와 일치한다(Clark et al., 1982; McCormick & Thompson, 1984). 토끼소뇌의 치상핵과 중간핵 사이에는 뚜렷한 경계가 없으며 이 부위는 중간핵의 전측부위와 상응하기 때문에, 본 실험결과는 전중간핵의 손상으로 순막조건반응의 파지와 재학습이 불가능하게 됨을 보고한 Yeo등(1985a)의 연구결과와도 일치한다.

본 실험에서 치상—중간핵이 손상된 동물들은 사전에 습득했던 조건반응의 기억이 상실되었고, 5일동안의 재훈련도 효과가 없었으나, 그 다음에 왼쪽눈으로 전이훈련을 시켰더니 그 초기시행에서도 이미 조건반응이 나타났었다. 이는 손상되지 않은 왼쪽뇌에서 오른쪽 눈의 훈련기간 동안 이미 약하나마 기억흔적이 형성되었을 가능성을 나타내고 있다.

소뇌심부핵, 즉 실정핵, 중간핵 및 치상핵에 투사되는 구심성 섬유는 대부분 소뇌피질에서 온다. 이외에도 소뇌심부핵은 하올리브핵(nucleus of inferior olive)에서 시작해 소뇌피질로 가는 섬유의 측부지로 부터도 입력을 받으며, 또 현재 논쟁중이긴 하나 교핵(pontine nuclei)으로 부터도 입력을 받는다고 한다(Dietrich, Bjaalie & Brodal Robinson, Cohen, May, Sestokas, & Glickstein, 1984). 이러한 사실과 실험 1의 결과를 종합해 보면 실험 1의 결과에 대해서 다음과 같은 몇 가지 해석이 가능하다. 첫째는 이미 시사한 것처럼 순막조건화 동안 기억흔적이 형성되는 구조물이 치상—중간핵이기 때문에 치상—중간핵의 손상은 순막조건반응의 파지 및 재학습을 불가능하게 했다는 것이다. 둘째는 순막조건화 동안 기억흔적이 형성되는 원초적 구조는 소뇌피질인데, 이 소뇌피질에서 형성된 기억회로가 행동으로 출력되려면 제일먼저 소뇌심부핵을 거쳐야 하기 때문에, 실험 1에서처럼 심부핵을 파괴해도 조건반응이 불가능해진다는 해석이다. 세째 가능성은 조건화시 기억흔적이 소뇌피질과 심부핵에서 병행해 일어날 수 있다는 것이다. 이상과 같은 몇 가지 가능성때문에 실험 1의 결과만으로는 순막조건화 동안 기억흔적이 형성되는 뇌구조물을 확정지을 수 없다. 그래서 순막조건반응의 기억흔적이 치상—중간핵, 소뇌피질, 또는 두 구조물 모두 중 어디에서 형성되는가를 규명하기 위하여 실험 2를 계획하였다.

실험 2

치상—중간핵의 손상이 조건반응의 파지와 재학습을 불가능하게 만들었다는 실험 1의 결과만으로는 그 핵이 기억흔적 형성의 신경실체임을 단정할 수 없고, 몇 가지 다른 해석도 가능하다함은 전술한 바와 같다. 특히 중간핵의 선행구조인 소뇌피질이 그것일 가능성이 짙기 때문에 실험 2에서는 심부핵에 직접 투사섬유를 보내는 소뇌피질을 손상시켜 그 효과를 보고자 했다. 구체적으로는 조건회를 소실시킨 심부핵은 치상—중간핵임이 실험 1에서 밝혀졌고, 이 핵에 축색을 투사하는 퍼킨지 세포는 소뇌피질의 단소엽에 분포하고 있기 때문에, 본 실험에서는 단소엽을 흡입법에 의하여 손상하고 그 효과를 관찰하였다.

일반적으로 말해서 소뇌로 입력되는 자극정보중 체감각자극은 연수의 하올리브핵으로부터 등상섬유(climbing fiber)를 통해서 소뇌피질로 들어와 여기서 원심성 뉴런인 퍼킨지 세포와 연접하며, 한편 시각자극과

청각자극은 연수의 교핵으로부터 태상섬유(mossy fiber)를 통해서 소뇌피질로 들어와 여기서 중간뉴런인 과립세포(granule cell)를 거쳐 역시 퍼킨지 세포와 연접한다. 이같은 뉴런들의 배열을 순막조건화 과정과 연관시켜 보면, 소리 조건자극의 전도는 태상섬유, 과립세포, 퍼킨지 세포의 순이고, 전기쇼크의 체감각 무조건자극의 전도는 등상섬유, 퍼킨지 세포의 순으로, 결국 두 구심성 감각뉴런이 함께 하나의 원심성 '운동'뉴런에 연접하고 있다. 이 배열은 소뇌피질 특유의 독특한 배열이며, 이는 조건반사의 신경모델로 Hebb가 일찌기 가정한 뉴런 배열인 Hebb synapse[2]와 동일하다(Hebb, 1949). Hebb의 제안은 당시 어디까지나 하나의 가설로서만 받아들여졌으나, 그 후 Marr(1969), Albus(1971), Eccles(1977) 등은 이와 같은 시냅스가 소뇌피질에서의 여러 뉴런의 배열과 매우 흡사함에 착안하여, 운동학습의 기억흔적이 형성되는 곳은 소뇌피질일 것이라는 가설을 제각기 제창하였다. 그중 Eccles은 이론의 제시에 그치지 않고 그의 동료들과 실험(Eccles, Sabah, Schmid, & Tobarikoba, 1972; Ito, Shiida, Yagi, & Yamamoto, 1974)도 실시했는데, 이들은 모두 신경생리학자였기 때문에 생득적 반사기전의 가소성을 검증한다는 차원을 벗어나지 못했다. 그런 중 전술한 McCormick와 Thompson 등(1981)이 고전조건화의 기억흔적이 형성되는 자리로써 소뇌심부핵의 중요성을 실험으로 시범한 것이다.

이어서 소뇌심부핵과 소뇌피질을 함께 손상시킨 연구(Lincoln et al. 1982)나 소뇌심부핵만 손상시킨 연구(Clark et al. 1982; Yeo et al. 1985a) 등에 의해서 소뇌심부핵중 치상—중간핵의 중요성은 재삼 입증되었다. 그러나 소뇌피질만을 손상시킨 연구들에서는 아직까지 대립되는 결과와 해석이 상존하며 미해결의 문제로 남아 있다. 즉 McCormick(1984)은 소뇌피질중 어떠한 소엽을 손상시키더라도 순막조건화는 여전히 존속된다는 실험결과를 발표한 반면, Yeo등(1985b)은 소뇌피질중 단소엽의 흡입손상만은 순막조건반응의 파지 및 재학습을 완전히 불가능하게 만들었다고 보고하였다. 그 후 Lavond등(1986)은 Yeo등과 동일한 실험을 동일한 절차를 사용하면서 반복하여 보았는데 Yeo의 결과와는 달리 단소엽을 제거해도 조건반응이 일시적으로 상실될 뿐 결국에 가서는 모두 재학습을 할 수 있었다고 보고하였다.

본 연구자들은 Lavond등의 연구에서는 단소엽의 손상이 완전하지 못했기 때문에 피험동물이 재학습 했을 가능성이 없지않은 것으로 보았다. 그 이유는 단소엽은 접근이 매우 어려운 곳에 자리잡고 있기 때문이다. 그 단소엽은 소뇌피질의 전엽(anterior lobe)에 속하는 소엽으로서, 대뇌피질과 소뇌피질 사이를 경계짓는 소뇌천막(tentorium cerebelli)의 깊은 "계곡"에 자리잡고 있기 때문에, 이에 접근하려면 소뇌천막을 깊은 곳까지 절개해야 하며 그리고 나서 단소엽을 식별하여야 하고, 더우기 이를 가는 유리 피펫으로 완전히 흡입손상시키는 시술은 섬세한 조작과 많은 경험을 요하는 작업이어서, 자칫 부분손상이나 다른 소엽의 손상으로 그칠 공산이 크기 때문이다. 더우기 Lavond가 Yeo의 실험을 반복하였다고는 하지만, 그는 Yeo처럼 시술시 뇌의 수축제인 마니톨(manitol)을 사용하지 않았었는데, 본 연구자들의 예비실험 경험에 의하면 마니톨의 투여 없이는 시술할 때 상시상정맥동(superior sagittal sinus)의 뒷부분이나 횡행정맥동(transverse sinus)이 밀집되어 있는 시술부위 근처에서 심한 출혈이 빈번하고 시계가 흐려져 목표부위에 대한 정확한 접근이 매우 어려웠다. 따라서 본 연구자들은 시술시 마니톨을 투여함과 동시에 사전에 충분한 시술경험을 쌓고 실험 2에 착수함으로써 소뇌피질 단소엽이 순막조건화의 기억흔적 형성의 자리인지 확인코자 하였고, 아울러 단소엽 이외의 소뇌피질은 그런 자리가 아님에도 불구하고 규명코자 하였다.

방 법

피험동물

새로 구입한 백색종 뉴질랜드산 토끼로서, 시술시 몸

2) Hebb는 고전적 조건화의 신경기전을 설명하기 위해서, 조건자극과 무조건자극을 각각 전도하는 두 감각뉴런의 두 축색이 운동반응을 전도하는 하나의 운동뉴런에 연접하고 있다고 가정하였다. 여기에 조건자극과 무조건자극이 쌍으로 입력되면 조건자극을 전도하는 감각뉴런의 축색과 운동뉴런 간의 시냅스가 공고히 되어, 1 후엔 조건자극만 제시해도 반응이 일어난다고 제안했다.

무게가 2.2~2.6kg인 수컷 24마리를 사용하였다.

실험기구

실험 1과 동일하다.

훈련절차

실험 1에서와 마찬가지로 준비기간, 회복기간, 적응기간, 습득기간으로 습득기간시 사용된 조건자극, 무조건자극 등은 실험 1과 동일하다. 실험 1과 차이가 나는 점은 실험 2에서는 한 회기가 12구획으로 구성되어 있으며 한 구획은 9시행으로 그 중 한 시행만 검사시행이었다. 피험동물이 준거에 도달하면 하루 더, 즉 한 회기 더 과잉훈련시킨 후 시술하였다. 8일간의 회복기간이 지난 후 4일간 재학습이 계속되는데 이때에는 습득기간에서와 마찬가지로 오른쪽 눈가에 무조건자극이 가해졌다. 그 다음날은 전이실험기간으로 소뇌의 손상받은 쪽과 대측면인 왼쪽 눈가에 무조건자극이 가해졌다.

시술

시술전에 피험동물을 마취시키기까지는 실험 1에서와 동일하다. 실험 2에서는 마취 후 마니톨(mannitol) (20% W/V) 30~40ml을 정맥주사하여 뇌를 수축시켰다. 머리의 털을 깎은 피험동물을 스테레오택식 기구에 고정시킨 후 두피를 절개하고 오른쪽 두정피질과 후두피질위에 있는 두개골을 치과용 드릴로 짤라 내었다. 경막을 짤라 접은 후 소뇌천막쪽에서 유리 피펫(glass pipette)을 소뇌피질에 넣어 흡입손상시켰다. 그 후 떼어 낸 두개골 부위를 젤폼(Gelfoam)으로 메운 후 봉합한 다음, 페니실린 0.5ml(50mg/ml)을 근육주사하였다.

조직검사

실험 1과 동일하다.

결 과

조직검사와 행동검사의 결과를 요약하면 다음과 같다. (1) 단소엽이 완전히 손상된 피험동물들(N=9)은 시술전에 과잉학습까지 한 조건반응을 전혀 기억·파지하지 못했으며, 또 시술전 훈련기간보다 한 회기 더 긴 기간동안 재학습을 시켰는데도 학습하지 못했다. (2) 단소엽이 불완전하게 손상된 피험동물들(N=6)은 다른 소뇌피질부위가 손상된 동물보다 파지율이 낮았지만 재

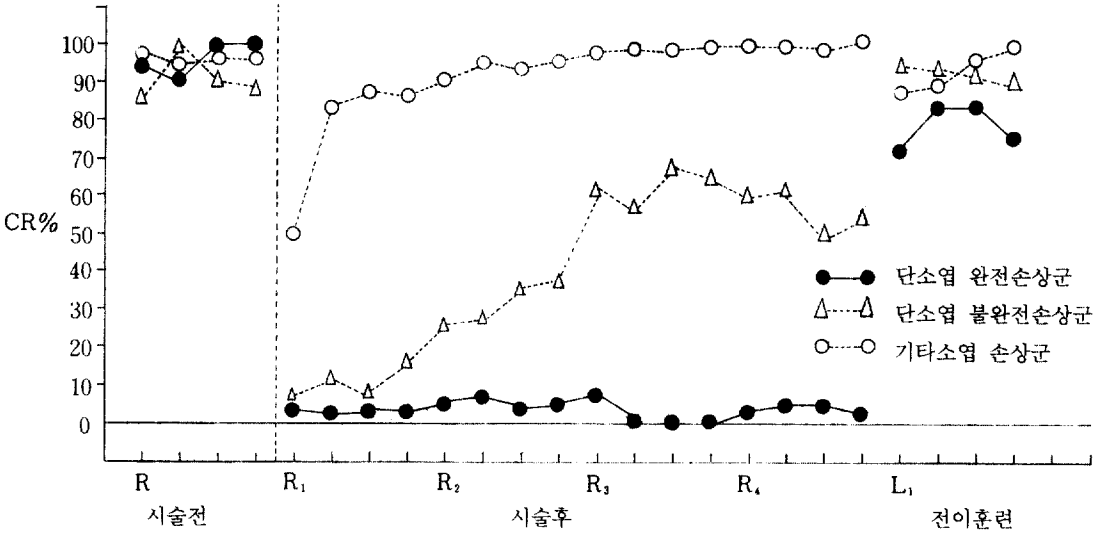

그림 3. 각 집단별 조건반응률 단소엽 완전손상군(N=9), 단소엽 불완전손상군(N=6), 기타소엽 손상군(N=9)의 조건반응의 백분율이 회기에 따라 표시되었다. 세로점선 왼쪽은 시술전 마지막 회기의 조건반응율이며, 점선오른쪽은 시술후 회기의 조건반응율이다. 한 회기는 4부분으로 나누어 표시되어 있다.

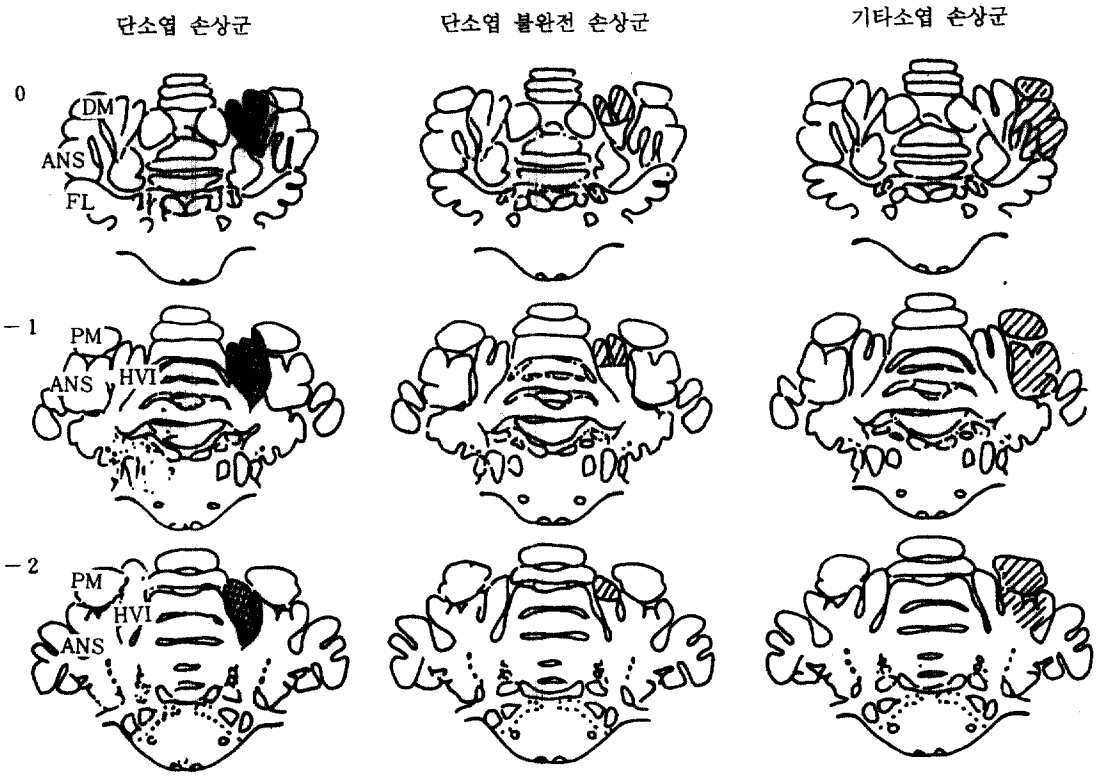

그림 4. 손상부위를 표시한 토끼소뇌의 관상절편

단소엽 완전손상군(N=9), 단소엽 불완전손상군(N=6), 기타소엽 손상군(N=9)의 손상위치와 크기가 표시되어 있다. 빗금친 부분은 크게 손상되었을 때를, 체크무늬는 적게 손상되었을때 크기를 각각 표시한다. ANS ; 고리소엽, FL ; 편엽, HVI ; 단소엽, PM; 방정중엽

학습하였다. (3) 단소엽 이외의 다른 소엽, 즉 고리소엽(ansiform lobe)이나 방정중엽(paramedian lobe)이 손상된 동물들(N=9)은 손상크기가 단소엽 손상 크기보다 훨씬 더 크더라도 시술후 첫 회기의 초기 시행부터 높은 파지율을 보여 조건반응의 백분율이 평균 88%였다. 시술전 마지막 회기와 시술후 훈련회기에서 나타난 조건반응의 백분율이 그림 3에 제시되어 있다. 여기에서 한 회기는 네부분으로 표시되어있다. 시술후 준거에 도달하는데 걸린 시행수에서 세 집단간에 유의미한 차이가 있었다($F(2,20)=10.23$, $p<.01$). 그림 4에는 단소엽의 완전손상집단, 단소엽의 불완전손상집단 및 기타소엽의 손상집단의 손상위치와 크기가 나타나 있다. (3) 시술후 4일간의 재학습훈련후 그 다음날에 손상된 쪽의 대측면인 왼쪽눈에 전이훈련을 시킨 결과, 세 집단 피험동물 모두 전이훈련 회기의 초반부부터 높은 조건반응율을 나타내었는데 이때 세 집단간에는 유의미한 차이가 없었다($F(2,23)=.23$, $p>.05$).

논 의

실험 2의 결과, 소뇌피질중 단소엽이 완전히 손상되면 순막조건반응의 파지 및 재학습이 불가능해졌으나 고리소엽이나 방정중엽같은 다른 소뇌피질소엽은 더 크게 손상되더라도 순막조건반응의 파지나 재학습에 아무런 지장이 없었다. 또한 단소엽이 불완전하게 손상되었을 경우에는 시술후 재학습기간의 초기회기에서는 불완

전한 파지를 보였지만 재학습할 수 있었다. 단소엽의 완전제거가 순막조건반응의 파지및 재학습을 불가능하게 만든 본 실험결과는 Yeo 등(1985b)의 결과와 일치한다. Lavond 등(1986)의 실험결과에서 단소엽손상이 시술후 재학습을 완전히 소실시키지 못한 결과는 본 실험의 단소엽 불완전손상집단의 결과와 비슷한 것으로 보인다.

이러한 결과는 순막조건형성 동안에 결정적인 신경변화가 일어나는 신경구조물이 치상—중각핵이 아니라 단소엽일 가능성을 지지하고 있다. 왜냐하면 순막조건화동안에 기억흔적이 심부핵에서 일어난다면 단소엽 손상후 파지 및 재학습이 가능해야 하기 때문이다. 또한 본 실험결과는 조건화동안 기억흔적이 소뇌피질과 소뇌심부핵에서 병행해서 일어날 수 있는 가능성도 배제한다. 정보를 병행해서 처리한다면 단소엽손상후 파지가 어느정도 저하되더라도 심부핵이 남아 있기 때문에 재학습은 이루어져야 하기 때문이다.

단소엽을 단측 손상하면, 치상—중간핵을 손상했을 때와 같이 손상된 쪽의 눈에는 조건반응이 일어나지 않지만 대측면에 전이훈련을 시키면 조건반응이 빨리 나타난다. 이는 아마도 훈련시 무조건자극을 한쪽눈에 제시하면 대측면에서도 약하나마 기억흔적이 형성되며, 대측눈에 무조건자극을 가하는 전이훈련으로 그 흔적이 더욱 강하게 되었다고 생각할 수 있다. 즉, 소리 조건자극은 양측뇌로 입력되고, 무조건자극은 동측뇌로 강하게 입력되나 대측 뇌에도 약하나마 입력되기 때문이다. Miles와 Wiesendanger(1975)는 고양이에게 촉자극을 가하면서, 자극된 쪽 단소엽에서 등상섬유의 반응을 기록하였고 자극이 강할 경우 대측면 단소엽에서도 등상섬유의 반응을 기록하였다. 이와 관련된 연구에서 하올리브핵에서 소뇌로 가는 투사섬유는 완전히 대측적이지만 하올리브핵의 입력섬유인 삼차신경—하올리브투사섬유는 대부분 대측으로 투사하나 약간은 동측투사가 있다는 사실이 보고되었다(Berkley & Hand 1978).

전체논의

소뇌심부핵중 치상—중간핵의 손상은 시술전에 학습한 순막조건반응의 파지 및 재학습을 불가능하게 하였으며, 이 구조물의 선행구조물인 단소엽의 손상 역시 파지 및 재학습을 불가능하게 하였다. 소뇌피질이 단순한 형태의 연합학습에서 결정적으로 중요한 구조물이라는 결과는 이전에 여러 연구자들이 제안한 소뇌의 운동학습이론과 일치한다(Albus, 1971 ; Eccles, 1977 ; Marr, 1969). 이 이론에 의하면, 소뇌피질에 들어오는 입력은 태상섬유와 등상섬유를 통해서 들어오는데 이 두 입력은 연합학습에 필요한 조건자극과 무조건자극을 각각 대표한다는 것이다. 태상섬유계를 통해서 소뇌피질에 도달한 정보는 다음에 과립세포와 그 축색인 평행섬유(parallel fiber)를 통해서 퍼킨지세포를 활성화시킨다. 이때 평행섬유와 퍼킨지세포의 수상돌기 간의 시냅스는 하올리브에서 들어오는 등상섬유의 통제하에서 변경될 수 있다고 제안되고 있다.

고양이의 하올리브핵은 삼차신경 척수로핵으로 부터 정보를 받으며(Berkley & Hand, 1987), 동측 얼굴에 가해지는 촉자극에 대해 반응한다(Gellman 등, 1983). 또한 얼굴에 촉자극을 가하거나 삼차신경을 직접 자극하면 단소엽에서 등상섬유의 반응이 기록된다고 보고되었다(Miles & Wiesemdanger 1975). 이 결과들이 고양이와 토끼에서 동일하다면, 순막조건화때 무조건자극으로 사용되는 안와주변 전기쇼크나 공기분사 등의 무조건자극은 하올리브핵에서 등상섬유를 거쳐 소뇌피질 단소엽에 입력되며, 한편 조건자극 정보는 교핵의 시각영역이나, 청각영역으로 부터 태상섬유를 타고 단소엽에 입력되는 것으로 제안되고 있다(Yeo et al. 1985a).

본 연구의 결과는 소뇌피질이 조건화의 장소라고 제안한 이론들을 지지하고 있다. 그리고 실험으로서는 Yeo 등의 결과(1985b)와 일치하며, Lavond(1986) 등과는 그렇지 못하다. 본 연구의 제한점으로 지적할 것은 본 연구에선 단소엽의 손상에 따른 신경섬유의 역행성 변성(retrograde fiber degeneration)의 범위를 조직학적으로 확인하지 않았다는 점이다. 그래서 단소엽의 손상이 무조건자극의 입력원천인 하올리브핵을 역행적으로 변성시켜, 이것이 재학습을 불가능하게 했을 가능성을 배제할 수가 없다. 장차의 연구에서는 소뇌피질에 입력을 주는 하올리브핵이나 교핵의 역할에 대해서 자세한 탐구가 요청된다.

참고문헌

이두현과 김기석(1986). 순막조건반응에서 배경변화가 잠재적 억제에 미치는 효과. **행동과학연구**, 8, 33-43.

이두현, 한정수, 심인섭과 김기석(1986). 역행성 자극제시에 따른 순막반응의 고전적 조건화. **행동과학연구**, 8, 19-25.

조원호, 현성용과 김기석(1986). 자극간 간격에 따른 순막반응의 고전적 조건화. **행동과학연구**, 8, 1-9.

현성용, 조원호와 김기석(1986). 자극제시순서에 따른 순막반응의 고전적 조건화. **행동과학연구**, 8, 11-17.

Albus, J.S.(1971). A theory of cerebellar function. *Mathematical Bioscience, 10,* 25-61.

Berkley, K.I. & Hand, P.J(1978). Projections to the inferior Olive of the Cat. Ⅱ. Comparisons of input from the gracile cuneate, and spinal trigiminal nuclei, *Journal of Comparative Neurology, 180,* 253-264.

Clark, G.A., McCormick, D.A., Lavond, D.G., Baxtery, K., Gray, W., & Thompson, R.F.(1982). Effects of electrolytic lesions of the cerebellar nuclei on conditioned behavioral and hippocampal neuronal responses. *Society for Neuroscience Abstract, 8,* 22

Dietrich, E., Bjaalie, J., Brodal, P.(1983). Do pontocerebellar fibers send collaterals to the cerebellar nuclei? *Brain Research, 259,* 127-131.

Eccles, J.C., Sabah, N.H., Schmidt, R.F., and Taborikoba, H.(1972). Integration by Purkinje cells of mossy and climbing fiber inputs from cutaneous mechanoreceptors, *Experimental Brain Research, 15:* 498-520.

Eccles, J.C.(1977). An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex. *Brain Research, 127,* 327-352.

Enser, L.D.(1976). A study of classical nictitating membrane conditioning in neodecorticate, hemicorticate and thalamic rabbits, Ph.D. thesis, University of Iowa.

Gellman, R, Houk, J.C. & Gibson, A.R.(1983). Somatosensory properties of inferior olive of the cat. *Journal of Comparative Neurology, 215,* 228-243.

Gormezano, I. (1966). Classical conditioning. In J.B.Sidowski(Ed.), *Experimental methods and instruction in Psychology.*

Gormezano, I.(1972). The stimulus trace hypothesis and investigation of defense and reward conditioning in the rabbit. In A.Black & W.F.Prosky(Eds.), *Classical conditioning Ⅱ.* 151-181. New York:Appleton-Century-Crofts.

Hebb,D.O.(1949). *The organization fo behavior.* New York : Wiley.

Ito, M., Shiida, T., Yagi, N. and Yamamoto, M.(1974). Visual influence on rabbit horizontal vestibulo-ocular reflex presumably effected via the cerebellar flocculus, *Brain Research, 65:* 170-174.

Jansen, J. & Brodal, A.(1940). Experimental studies on the intrinsic fibers of the cerebellum. Ⅱ. The Corticonuclear projection. *Journal of Comparative Neurology, 73.* 267-321.

Kettner, R.E. & Thompson, R.F.(1982). Auditory signal detection and decision process in the neuvous system. *Journal of Comparative and Physiological psychology, 98(2),* 328-331.

Lavond, D.G., Steimetz, J.E., Yokaitis, M., Lee, J., & Thomposn, R.F.(1986). Retention of classical conditioning after removal of cerebellar cortex. *Society for Neuoroscience Abstract, 202,* 10

Lincoln, J.S., McCormick, D.A., & Thompson, R.F.(1982). Ipsilateral cerebellar lesions prevent learning of the classically conditioned nictitating membrane/eyelid response, *Brain Research, 242.* 190-193.

Marr, D.(1969). A theory of cerebellar cortex. *Journal of physiology(London). 202,* 437-470.

McCormick, D.A., Lavond, D.G., Clark, G.A., Kettner,

R.E., Rising, C.E., & Thompson, R.F.(1981). The engram found? Role of the cerebellum in the classical conditioning of nictitiating membrane and eyelid response, *Bulletin of the Psychonomic Society, 18(3)*, 103-105.

McCormick, D.A., & Thompson, R.F.(1984). Cerebellum:Essential Involvement in the classically conditioned eyelid response. *Science, 223*, 296-299.

Miles, T.S. & Wiesendanger, M.(1975). Climbing fiber inputs to cerebellar Purkinje cells from trigeminal cutaneous afferents and the SI face area of the cerebral cortex in the cat. *Journal of physiology*(London), *245*. 425-445.

Oakley, D.A., & Russell, I.S.(1977). Subcortical storage of Pavlovian conditioning in the rabbit. *Physiology & Behavior, 18*, 931-937.

Robinson, F.R., Cohen J.L., Sestokas A.K., Glickstein M.(1984). Cerebellar targets of visual pontine cells in the cat. *Journal of comparative neurology*, 223: 471-432.

Thompson, R.F., Berger, T.W., & Madden J. Ⅳ.(1983). Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS. *Annual Review of Neuroscience, 6*, 447-491.

Voogd, J.(1969). The importance of fiber connections in the comparative anatomy of the mamalian cerebellum. In:Llinds, R.(Ed.) *Neurobiology of cerebellar evolution and development.* American Medical Association, Chicago.

Welsh, J.P., Gormezano, I., & Harvey, T.A.(1986). Cerebellar lesions prevent execution but not acquisition of the conditioned nictitating membrane response, *Society for Neuroscience Abstract, 270*. 12.

Yeo, C.H., Hardiman, M.J., & Glickstein, M.(1985a). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit:Ⅰ. Lesions of the cerellar nuclei. *Expreimental Brain Research, 60*, 87-98.

Yeo, C.H., Hardiman, M.J., & Glickstein, M.(1985b). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit. Ⅱ. Lesions of the crebellar cortex. *Experimental Brain Research, 60*, 99-113.

원고 초본 접수 : 1987. 9. 20
최종 수정본 접수 : 1987. 12. 2

韓國心理學會誌
Korean Journal of Psychology
1987. Vol. 6, No. 2. 109-120

Neural Substrates of the Classically Conditioned Nictitating Membrane Response : Functions of the Cerebellar Cortex and Deep Nuclei

Ki-Suk Kim and Young-Hwa Yun
Korea University

It has been recently demonstrated that unilateral electrolytic lesions of the dentate-interpositus nucleus completley prevent and abolish ipsilateral learning of the classically conditioned nictitating membrane response(NMR) without affecting the unconditioned response in the rabbit. But the lesion effects of the cerebellar cortex were not consistant. So the present experiment 1 was conducted to replicate the lesion effect of the dentate-interpositus nucleus in abolishing NMR conditioing with radio frequency lesion. Experiment 2 was performed to answer the question of whether the cerebellar cortical input to the nucleus is necessary for NMR conditioning. All animals were trained using standrad procedures for NMR conditioning. The conditioning involves a tone(1kHz, 85dB SPL, 350ms) as the conditioned stimulus with a coterminating periorbital electric shock(2mA, 50ms) delivered at the right eye as the unconditioned stimulus. In experiment 1, 15 animals were trained one session a day until each of them reached the criteria of 8 consecutive CRs, after which one overtraining session was added. In experiment 2, 24 subjects were given the same training as in experiment 1. Following the overtraining, animals were lesioned on the right side. In experiment 1, RF lesions were made at or near the dentate-interpositus nucleus. In experiment 2, subjects were lesioned at simple lobule or other lobule by aspiration. After recovery, animals received 4 or 5 days of training on the right side to test for retention and recovery of conditioned responding. Then animals received an additional session in which training was switched to the left side. Results of experiment 1 showed that unilateral RF lesions of the dentate-interpositus nucleus abolished conditioning on the side of the lesion, leaving unconditioned responses to US intact. In experiment 2, unilateral lesions of the cerebellar cortex, simple lobule abolished conditioning on the side of the lesion but larger lesions of other cerebellar lobule did not impair NMR conditioning. These results indicate that critical neueral alteration during NMR conditioning occurs in the simple lobule rater than the dentate-interpositus nucleus.