

# 외측 망상핵의 전기자극을 조건자극으로 사용한 순막반응의 고전적 조건화

류재욱·김기석\*

고려대학교 심리학과

본 연구는 외측 망상핵 전기 자극을 조건자극으로, 안와부 전기 충격을 무조건 자극으로 사용하여 고전적 순막 조건화에  
서 외측 망상핵이 소뇌에 조건자극 정보를 전달하는지를 알아 보기위해 시도되었다. 또한 자극간 간격이 순막 반응의 습  
득, 소거, 재습득에 어떠한 영향을 미치는가를 알고자, 자극간 간격을 100msec, 250msec, 450msec로 나누어 습득, 소거,  
재습득 시행에서의 조건 반응률을 비교해 보았고, 조건자극으로 외측 망상핵을 전기 자극하여 습득된 조건 반응에 소뇌가  
관여하는 것을 알아보고자 훈련 동측의 중간핵을 손상시켰다. 실험 결과, 외측 망상핵의 전기 자극이 조건자극으로서 효과  
적이었다. 구체적으로 습득 시행에서 자극간 간격 250msec인 집단이 450msec인 집단보다 적은 시행수에서 준거에 이르렀  
고, 100msec인 집단은 최종 6회기의 습득 시행이 끝날 때까지 준거에 이르지 못했다. 소거 시행에서는 자극간 간격  
250msec인 집단과 450msec인 집단간에 유의한 차이를 보여주지 않았으나, 재습득 시행에서는 250msec인 집단이 높은 조건  
반응률을 보였다. 마지막으로, 자극간 간격 250msec인 집단의 토끼들은 훈련 동측의 소뇌 중간핵의 손상으로 조건 반응의  
습득이 방해되었으며, 손상 대측으로의 전이는 높은 조건 반응률을 보였다. 이러한 결과는 외측 망상핵을 조건자극로서 전  
기자극한 고전적 순막 조건화에 소뇌가 관여함을 시사하며, 외측 망상핵이 고전적 순막 조건화에 관련된 주요한 신경 기전  
임을 나타냈다.

최근까지 학습과 기억의 신경학적 기초와 신경기전  
을 연구해온 선행연구들은 토끼의 고전적 순막 반응  
(nictitating membrane response : NMR) 조건화를 실험적  
인 표본으로 많이 사용해 왔다. 이러한 토끼의 고전적  
순막 조건화를 표본으로 사용해 학습과 기억에 대한  
기본적인 성질을 연구해온 실험들은 두뇌의 국재화된  
부위에서 이루어지는 뉴런들의 상호작용에 의해 학습  
과 기억의 근간을 형성하는 연합학습, 특히 기본적인  
운동학습에 소뇌가 결정적으로 관여한다는 사실을 밝

히 주었다(김기석과 윤영화, 1987; Thompson, 1987).  
또한 이러한 선행연구들은 토끼의 고전적 순막조건화  
에 관여하는 주요한 신경기전들과 그 신경기전들이 이  
루는 하나의 가설적인 신경회로를 통해 순막 반응이  
이루어지는 과정을 추적할 수 있게 해 주었다  
(Thompson, 1987).

순막 반응의 고전적 조건화는 대뇌의 신피질을 제거  
하거나(Oakley & Russel, 1977), 시상 수준 이상의 모  
든 조직을 제거해도 일어난다(Enser, 1976). 또한 미리  
조건화 시킨후 모든 대뇌피질과 해마를 포함해 시상수  
준이상의 조직들을 제거시킨후에도 첫파지시행에서 확  
고한 조건반응을 보였으며, 이러한 제뇌가 조건반응의

\* 이 논문은 1989년도 문교부 지원 한국학술진흥재단의 자유공모  
과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

형태와 잠복기에 아무런 영향을 미치지 않았다(Mauk & Thompson, 1987). 그리고 해마를 손상 시키면 흔적 조건화나 고차조건화는 손상되나 간단한 지연 조건화는 영향을 받지 않았다(심인섭과 김기석, 1987; Hoehler & Thompson, 1980). 따라서 이러한 결과는 순막 반응의 고전적 조건화를 담당하는 주요한 신경 기전이 시상 수준 이하의 뇌간(brainstem)과 소뇌에 존재함을 나타낸다(김기석과 윤영화, 1987; Clark, Lavond, McCormick, & Thompson, 1980).

순막 반응의 고전적 조건화를 사용해 학습과 기억의 신경 가소성의 위치를 뇌간과 소뇌에서 찾고자한 연구들은 기본적으로 소리나 불빛을 조건자극(conditioned stimulus: CS)으로 제시하고, 공기 분사나 전기 충격을 무조건자극(unconditioned stimulus: US)으로 사용하여 순막 조건반응을 학습시킨후, 학습의 흔적이 형성된다고 생각되는 소뇌 피질이나 소뇌 심부핵들을 손상시킴으로서 나타나는 조건반응(conditioned response: CR)의 폐지를 통해 소뇌가 고전적 순막 반응의 습득에 필수적으로 관여함을 보여주었다. 구체적으로 말해서, 전측 중간핵을 손상시키면 손상에 동측인 눈에 미리 학습시켰던 CR이 폐지되었으며(김기석과 윤영화, 1987; Yeo, Hardiman & Glickstein, 1985a; Yeo, Hardiman & Glickstein, 1985b), 외측 소뇌 심부핵을 단측 전해질 손상이나 손상시키면 고전적 순막 조건화가 방해받았지만 손상에 대측인 눈으로의 전이학습은 정상적인 순막 조건반응을 보였고(Lincoln, Lavond, Hembree, Thompson & Thompson, 1983), 소뇌의 치상핵과 중간핵 사이에 GABA 차단제를 주입하는 것은 손상전에 이미 학습했던 순막 반응을 가역적으로 폐지시켰다(Mamounas, Madden, Barchas & Thompson, 1983). 또한 소뇌 피질, 특히 단소엽(HVI엽)을 흡입 손상시켰을 때도 미리 학습시켰던 순막 반응을 폐지시켰으며(Yeo, Hardiman & Glickstein, 1985c), 소뇌 심부핵과 단소엽 손상효과를 비교 연구한 또다른 실험(김기석과 윤영화, 1987)에서는 단소엽의 완전한 손상이 CR의 파지 및 재학습을 방해했다. 그러나 이와는 반대로 Yeo등과 유사한 실험절차를 사용해 소뇌피질, 특히 소뇌의 단소엽을 제거한 다른 연구는 단소엽을 포함한 소뇌 피질 손상이 미리 학습시킨 CR을 영구적으로 폐지시킨

것이 아니라 일시적으로 폐지시켰을 뿐이며, 손상후 2일내로 재학습을 보였기 때문에 소뇌피질이 순막 조건화에 필수적인 기전이 아님을 주장했다(Lavond, Steinmetz, Yokaitis, & Thompson, 1987). 이처럼 신경 가소성이 소뇌의 어디에 형성되는가에 대해서 아직까지도 의견이 불일치하고 있지만 순막조건화에 소뇌가 필수적으로 관여한다는 주장에는 거의 모든 연구들이 일치하고 있다. 아울러서 조건반응동안 뇌간전체에서 신경 단위활동을 기록한 다른 연구는 훈련에 대해 동측인 소뇌가 CR의 학습과 파지에 필수적임을 보였고, 특히 소뇌에서의 신경 단위활동이 행동적 CR의 형태와 상관됨을 보였다(McCormick, Lavond, & Thompson, 1983).

고전적 순막 조건화에 소뇌가 필수적으로 관여하는 바, 행동적인 순막 조건반응과 상관된 신경활동이 소뇌, 소뇌와 신경 섬유를 주고받는 뇌간핵-교핵, 하울리브, 부의전신경핵, 삼차신경 척수핵-에서 확인되었으며, 이러한 신경활동은 순막 조건반응을 예언하였다(Desmond & Moore, 1986; Lavond, McCormick, Clark, Holmes & Thompson, 1986; McCormick, Lavond, & Thompson, 1983). 따라서 순막 조건반응에 필수적인 신경 해부학적 실체가 국제화된 뇌간-소뇌회로에 있으며, 이러한 회로를 확인하고 구체화하는 연구들이 중요해졌다.

소뇌가 순막 조건반응의 습득과 파지에 관계된 신경 가소성의 국제화된 위치가 되려면, CS과 US에 관련된 정보가 수렴되고 통합되어야 한다. 따라서 이러한 가설을 검증하고자 다양한 후속연구들이 소뇌에 섬유를 투사하거나 소뇌로부터 섬유를 받는다고 알려진 여러 뇌간핵들에 대해 이루어졌다(Lavond, Knowlton, Steinmetz, & Thompson, 1987; Steinmetz, Logan, Rosen, Thompson, Lavond, & Thompson, 1987).

교핵은 소뇌에 대상섬유(mossy fiber)를 투사하는 주요한 뇌간핵이다. 배외측 교핵, 외측 교핵, 내측 교핵과 중소뇌각의 미세전기자극을 CS로 사용하면, CS로서 소리나 불빛을 제시했을 때와 마찬가지로 확고한 순막 조건반응을 습득하였으며(Steinmetz, Lavond, & Thompson, 1987; Steinmetz, Rosen, Chapman, Lavond, & Thompson, 1986; Steinmetz, Rosen, Woodruff-Pauk,

Lavond & Thompson, 1986), 교핵이나 중소뇌각을 손상시키면 CR의 습득과 파지가 방해되었다(Steinmetz et al, 1986). 그리고 외측 교핵과 배외측 교핵을 손상시킨후 소리나 불빛을 CS로서 사용한 조건화 실험(Steinmetz et al, 1987)은 소리에 대한 CR을 선택적으로 폐지했으며, 오른쪽 배외측 교핵의 손상은 또한 소리에 동측인 순막 조건반응의 습득과 파지를 손상시켰다(Desmond et al, 1986).

소뇌에 등상섬유(climbing fiber)를 투사하는 하올리브 또한 주요한 뇌간핵으로서 이 구조의 미세 전기자극을 US로 사용하면 안와 주변의 공기분사나 전기충격을 US로 사용한 조건화와 마찬가지로 확고한 순막 조건반응을 보였다(이강준과 김기석, 1989; Mauk, Steinmetz, & Thompson, 1986). 또한 반대로 하올리브를 손상시키면 미리 조건화시켰던 순막 조건반응이 즉각 폐지되지 않고, 마치 US없이 CS만 제시하는 소거시행을 받는 것처럼 점차적으로 감소되었다(윤영화와 김기석, 1989; Mauk et al, 1986; McCormick, Steinmetz, & Thompson, 1985). NMDA로 하올리브 핵의 세포체를 단축 손상시킨 연구에서도 그러한 단축손상이 순막 조건화를 방해했다(Mintz, Yun, Lavond, & Thompson, 1988). 또한 등상섬유 자극을 US로 사용하고 태상섬유 자극을 CS로 사용한 실험도 CS로 소리나 불빛을 사용하고 US로 공기분사나 전기 충격을 사용한 종래의 순막 조건화와 동일하고 확고한 순막 조건반응을 유발했다(Steinmetz et al, 1987). 따라서, 이러한 선행 연구들에서 얻은 결과들을 요약해 보면, CS정보는 태상섬유를 통해 그리고 US정보는 등상섬유를 통해 소뇌로 전달되며, 아마도 태상섬유와 등상섬유가 수렴하는 소뇌 피질영역 혹은 중간핵에서 신경가소성이 형성될 것이다(김기석과 윤영화, 1987; Thompson, 1987).

외측 망상핵(lateral reticular nucleus:LRN)은 소뇌 중간핵에 태상섬유를 동측 지배적으로 투사 하는 또다른 뇌간핵이다(Brodal, 1975; Dietride & Walberg, 1979). LRN의 전기자극을 CS로서 사용한 실험들은 LRN 전기자극이 효과적인 CS로서 작용함을 보여주었다(Knowlton, Beekman, Lavond, Steinmetz, & Thompson, 1986; Knowlton, Lavond, Steinmetz, & Thompson, 1985). 특히, 거의 전적으로 소뇌 피질에 태상섬유를 투사하는 배외측 교핵과 중간핵에 태상 섬유를 투사하

는 LRN(Brodal, 1975)을 각각 CS로서 자극한 고전적 순막 조건화 실험에서 배외측교핵을 CS로 사용한 집단은 소뇌 피질 흡입손상으로 순막 조건반응이 폐지되었으나, LRN을 CS로 사용한 집단은 재학습을 보여줌으로서 LRN을 CS로 전기자극해 획득한 CR에 소뇌의 중간핵이 관여할 가능성을 나타냈다(Knowlton et al, 1986).

본 연구는 토끼의 고전적 순막 조건화를 기본적인 실험모형으로 사용해 LRN의 전기자극을 CS로서 사용하고, 안와부 전기충격을 US로서 사용해 LRN이 순막 조건화에 관련된 CS정보를 보내는 신경 구조물일 가능성을 확인하고, 자극간 간격(inter-stimulus interval: ISI)의 변화가 외부 CS를 사용한 순막조건화와 비교해서 조건 순막반응의 습득율과 소거, 재학습에 어떠한 영향 미치는 가를 알아보고, 이러한 조건화를 통해 형성된 고전적 순막반응의 습득에 소뇌가 관여하는 지를 소뇌 피질이 신경섬유를 보내는 소뇌 중간핵의 단축손상을 통해서 확증하고자 하였다.

## 방 법

### 피험동물

피험동물로서 체중이 2-2.6kg가량되는 뉴질랜드산 백색종 수컷 토끼를 18마리를 사용했다. 이들 동물들은 토끼장에 개별 수용되었으며, 전 실험기간동안 물과 먹이를 충분히 공급받았다.

### 실험장치

본 실험에 사용된 실험기구들은 고려대학교 생리 심리 실험실에서 제작한(김현택과 김기석, 1986) 실험기구들이 사용되었다. 구체적으로 토끼 고정 장치, 광소자 변환기, CS발생기, US전기 충격 발생기, 백색 잡음 발생기, 방음 상자 등을 사용했으며, 정전류 자극기 또한 사용했다(이강준과 김기석, 1989).

CS는 정전류 자극기를 통해 나오는 400Hz, 0.1msc 지속 기간을 가진 정전류 음극과(pulse)를 미리 토끼에 만성적으로 부착시켜 놓은 소켓을 통해 제시했으며, 자극시의 전류값은 70-250 $\mu$ A로서, 각 토끼에 따라 위치에서 조금 높은 수준에서 결정하였는데 평균 130 $\mu$ A였다.

## 시 술

피험동물에게 각각 클로르 프로마진(chlorpromazine, 4mg/kg)을 피하주사한 후 30분이 경과하면 기도유지를 위해 부교감 신경 차단제인 아트로핀(atropine)을 1mg 피하주사했다. 다시 30분이 경과되면 펜토탈 소듐(pentotal sodium 60mg/kg)을 귀의 주변정맥을 통해 주사하여 마취시켰다.

마취가 되면 토끼를 스테레오택식 기구(stereotaxic apparatus)에 올려서 고정시킨 후, 두피의 정중선을 절개하여 두개골을 노출시킨 다음에 두개골의 정중선 및 수평선을 맞추고, 전정(bregma)이 람다(lambda)보다 1.5mm 높게 맞추어 고정 시킨 후, McBride & Klemen의 뇌도감파 McCormick & Thompson의 뇌도감을 참조하여 목표부위의 두개골을 치과용 드릴로 천공했다. 구멍은 모두 2개로 이중 하나는 외측 망상핵용이고, 다른 하나는 소뇌 피질용으로서 이 구멍을 통해 자극용 양극 전극을 삽입했으며 외측 망상핵에는 기록용 단극 전극을 삽입했다.

전극은 곤충용 핀(#00)을 예폭시로 완전히 절연한 후 팁끝을 0.5mm 노출시켰는데, 자극용 양극 전극은 전극간 간격이 전후측 방향으로 1mm 떨어지게 만들었다. LRN전극의 삽입위치는 람다중심에서 전측방향으로 0.5mm, 정중선에서 양외측으로 각각 2.5mm 부위에서 람다로부터 21mm까지 전극을 내린 후, 대측 소뇌 피질에 삽입한 양극 전극에 1Hz, 0.04-0.08msec 지속시간의 100-200 $\mu$ A의 자극을 주고 LRN에서 역행성 유발전위를 기록하는 방법으로 찾아내거나, 뒷다리를 자극하여 찾아내, 가장 커다란 역행성 유발전위가 발생한 부위에 전극을 고정시키고, 소뇌의 양극 전극을 제거한 후 젤포암(gelfoam)으로 구멍을 막은 후에 치과용 시멘트로 전극을 고정시켰다.

그 후에 람다에서 전측방향으로 0.5mm, 정중선에서 오른쪽 외측으로 5mm, 그리고 람다에서 13mm깊이에 손상용 전극을 삽입한 후 역시 치과용 시멘트로 전극을 고정시켰다. 시멘트가 굳으면 두개골에 소켓 고정용 나사 3개를 박고 그중에서 전극에 가장 가까이 위치한 나사를 무관 전극으로 사용해, 전극에서 나온 선과 나사에 이어진 선을 소켓에 납땀한 후 예폭시로 절연하고, 치과용 시멘트로 소켓을 두개골에 고정시켰다. 시멘트가 완전히 굳으면 두피를 봉합한 후, 환부감염

을 막기위해 항생제인 테라마이신(0.1mg/kg)을 주사했다.

시술 후 일주일간의 충분한 회복기간이 경과하면, 양쪽 안와부 주변의 털을 깨끗이 깎고 순막의 상피층에 직경 2mm정도의 순막 고리를 만들고, 양쪽 눈아래쪽 1mm부위와 뒤쪽 1.5mm부위에 봉합용 클립을 부착시켰다.

## 실험절차

순막 고리와 클립을 봉합한 이튿날, 한 회기의 적응기간을 주었는데 조건자극과 무조건 자극을 제시하지 않은 것이외에는 다음날의 본격적인 조건화 시행과 같게 했다.

CS는 외측 망상핵(LRN)전기 자극이며, US는 미리 토끼에 부착시켜 놓은 미첼 클립을 통해 제시되는 안와부 전기충격으로서, CS와 US의 제시 간격, 즉 ISI를 100msec, 250msec, 450msec로 나누어 각 조건에 실험동물들을 무선배당 한 후에 본격적인 조건화 시행에 들어갔다. 하루 한 회기는 12구획으로 이루어졌는데, 한 구획은 다시 9시행으로 나누어 졌다. 따라서 한 회기는 총 108시행으로 이루어졌다. 그리고 아홉 시행중 여덟시행은 CS-US가 짝지워져 제시되는 배쌍 시행들이었으며, 나머지 한 시행은 US없이 CS만 제시되는 검사 시행으로 그 구획내에서 무선적으로 제시되었고, 시행간 간격은 20-40초 사이에서 무선적으로 변화시켜 평균 30초가 되게했다. 그리고 9번의 연속 시행에서 8번의 CR을 보일 때를 학습준거를 삼았다.

조건화는 우선 오른쪽 LRN을 CS로 자극하고 US로 전기 충격을 배쌍제시하는 하루 한 회기씩 6일간의 습득회기 다음에 CS만 제시하는 2일간의 소거회기로 이루어졌다. 그후에 2일간의 재학습을 받은 후, 학습이 가장 잘되는 집단의 토끼들을 뽑아 동측 중간핵에 2mA의 전류를 30초 동안 흘려서 소뇌 중간핵을 손상시켰다. 손상후 1일이 경과한 후에 이들 집단은 모두 자극간 간격 250msec에서 조건화 훈련을 받았고, 다음에 반대측으로 전이학습을 시킨 후에 다시 손상에 동측인 눈에 대한 학습을 받았다.

## 조직검사

모든 조건화 훈련이 끝난 뒤, 피험 동물들은 펜토탈

소디움을 과량 주사해 깊이 마친 후, 전극의 위치를 확인하기 위해서  $100\mu\text{A}$ 의 양극전류를 10초동안 흘려서 표지손상(marking lesion)을 하였다. 그후에 심장의 대동맥을 통해서 0.9%의 생리 식염수를 주입하고, 10%의 포르말린 용액을 환류시켰다. 포르말린 환류후 뇌를 즉시 꺼내 로터리 마이크로톰을 사용해  $50\mu\text{A}$  두께의 관상절편을 내어 전극의 위치를 확인했다.

## 결 과

### 조직검사결과

각 전극의 위치는 McBride & Klemm의 뇌도감과 McCormik & Thompson의 뇌도감을 참조해서 확인했는데, 그 결과는 그림 1에 나타나 있다. 그림 1를 보면 전극이 외측 망상핵에 위치한 토끼들은 모두 조건화가 일어났으며, 전극이 하올리브에 위치한 토끼 한 마리는 학습을 전혀 못했다.

그림 2는 중간핵 손상을 받은 ISI 250msec 집단의 토끼들에 대한 조직검사 결과를 재구성한 것인데, 효과적인 손상부위는 중간핵과 내측 시상핵 영역이었으며, 중간핵 위쪽의 손상은 비효과적이었다.

### 행동검사결과

총 18마리의 토끼들을 시술후 ISI 100msec인 집단, ISI 250msec인 집단, ISI 450msec인 집단에 각각 6마리씩 배당하였는데, 이중에서 ISI 100msec인 집단과 ISI 450msec인 집단에서 각각 1마리씩 두마리가 회복기간 중에 사망했으며, ISI 250msec인 집단의 1마리가 학습을 전혀 하지 못했고, ISI 450msec인 집단의 1마리는 조건화도중에 사고로 다리가 심하게 부러진 까닭에 최종 자료 분석에서 제외시켰다. 따라서 14마리의 토끼들에서 나온 자료를 분석했다.

자료분석은 습득, 소거, 재습득 등 세단계로 나누어 개별적으로 분석했는데, 소거와 재습득은 같이 묶어서

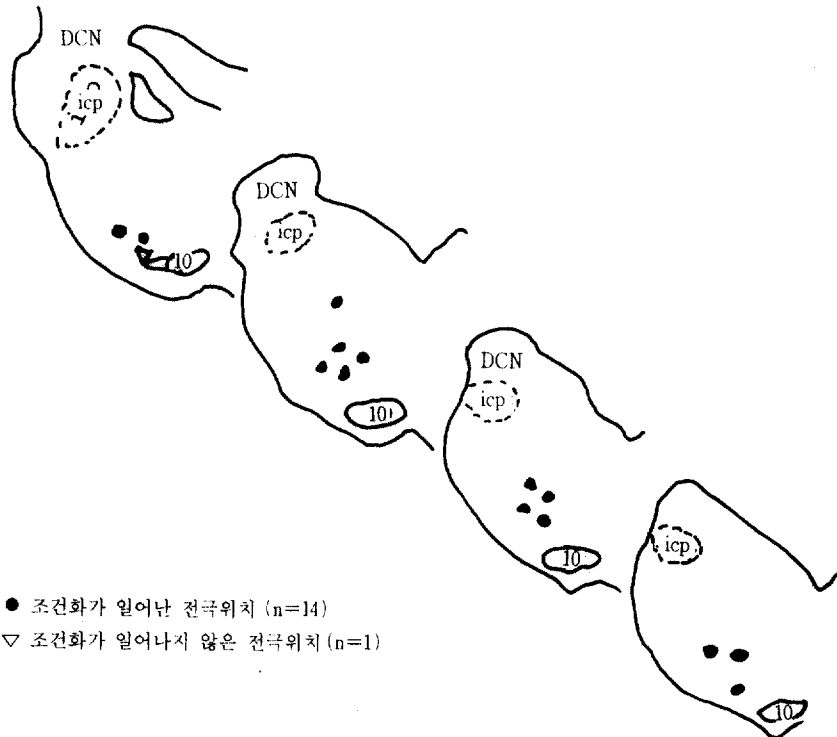


그림 1. 절편에 나타난 전극의 위치. DCN : 배측 외우핵, icp : 하소뇌각, IO : 하올리브

(A) 효과적인 손상 부위(n=3)

(B) 비효과적인 손상부위(n=2)



그림 2. ISI 250msec 집단에서 중간핵 손상부위를 표시한 소뇌의 관상절편. ANS: 고리 소엽, ANT: 전엽, DCN: 배측 와우핵, DE: 처상핵, FL: 편엽, FS: 실정핵, IN: 중간핵, IO: 하올리브, PM: 방정중엽, VN: 전정핵.

제시했다. 습득 단계에서 최종 회기가 끝날 때조차도 조건 반응을 거의 보이지 못한 ISI 100msec 집단(N=5)은 습득 시행이 끝난 후에 소거와 전이 시행을 받지 않고 ISI를 250msec로 바꾸어 습득 시행을 받았다. 그리고 세 집단중에서 가장 높은 조건 반응을 보인 ISI 250msec인 집단(N=5)은 재획득 시행이 끝난 후에, 훈련 동측의 소뇌 중간핵, 즉 오른쪽 중간핵을 손상시키고 나서 손상후 습득 시행과 손상대측으로의 전이학습을 따로 받았다. 이러한 부가된 조건화 시행에서 얻은 자료들 또한 분석했다.

모든 자료들의 분석에는 조건 반응률(CR%)과 9번의 연속 시행중 8번의 연속적 CR를 보인 시행수를 자료로 이용했다.

### 습득

6일간의 획득 시행 동안에 얻어진 각 집단의 회기별 조건 반응률의 변화가 그림 3에 제시되었다. 그림 3를 보면, 회기가 진행 되어감에 따라서 ISI 100msec인 집단을 제외한 나머지 두 집단, 즉 ISI 250msec인 집단과 ISI 450msec인 집단에서 조건 반응률(CR%)이 증가했음을 알 수 있다. 특히, ISI 250msec인 집단은 최종 6회기에서 조건 반응률이 거의 100%에 이르렀으나, ISI 450msec인 집단은 약 70%의 조건 반응률을 보였다.

각 집단의 조건 반응률을 일원 반복 변량분석해 보면, 각 집단간에 유의미한 차이를 보였고( $F(2,11)=42.48, p<0.01$ ), 또한 회기간에도 유의미한 차이를 보였다( $F(5,55)=12.58, p<0.01$ ).

ISI 100msec인 집단은 최종 6회기가 끝나는 동안에도 준거에 이르지 못한 까닭에, 이 집단을 제외한 나머지 두 집단의 준거시행수를 살펴보면 ISI 250msec인 집단은 평균 304시행에서 준거에 이르렀고, ISI

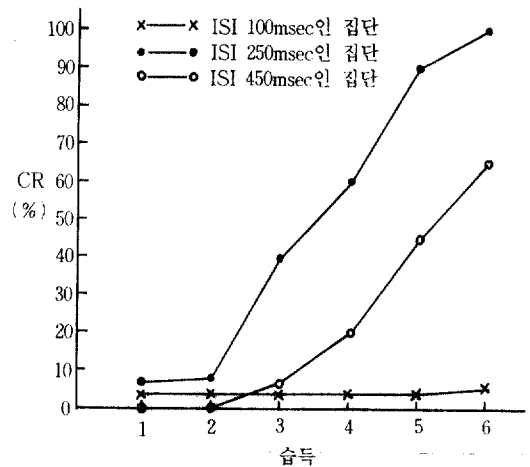


그림 3. 습득 시행에서 각 집단의 회기별 조건 반응률(CR%)

450msec인 집단은 평균 537시행에서 준거에 이르렀다. 이 두 집단의 준거에 이른 시행수를 일원 변량분석하면, 두 집단간에 유의미한 차이를 보여 주었다( $F(1,7) = 13.99, p < 0.01$ ).

### 소거 및 재습득

소거 시행과 재습득 시행의 분석에는 ISI 100msec인 집단을 제외하였다. 이 ISI 100msec인 집단은 앞에 제시된 그림 1에서 볼 수 있듯이, 6일간의 습득 기간에서 5%미만의 조건 반응률을 보인 까닭에 소거 시행과 재습득 시행을 받지 않고 ISI를 250msec로 전환시켜서 다시 습득 시행을 받게 했다. 그리고 재습득 시행중 ISI 450msec인 집단의 토끼 한마리가 죽은 까닭에 이 집단의 나머지 토끼들만으로 얻은 자료만을 재습득 분석에 사용하였다.

2일간의 소거시행과 재습득 시행에서 각 회기별 조건반응률이 그림 4에 제시되었다. 그림 4를 보면 두 집단이 소거 시행에서 조건 반응률이 감소했으며, 재습득 시행에서는 처음의 습득시행에서 보다 조건 반응률이 더 높았다.

ISI 250msec인 집단과 ISI 450msec인 집단의 소거와 재습득 시행에서의 조건 반응률에 대한 일원 반복 변량분석을 해보면, 양집단간에 소거 시행과 재습득 시행에서 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 소거 시행

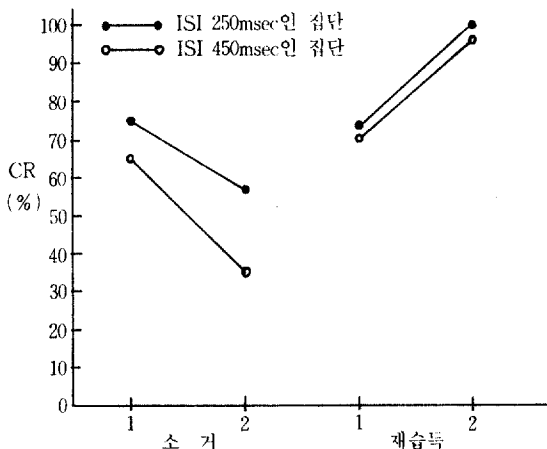


그림 4. 소거와 재습득 시행에서 ISI 250msec인 집단과 ISI 450msec인 집단의 회기별 조건 반응률 (CR%)

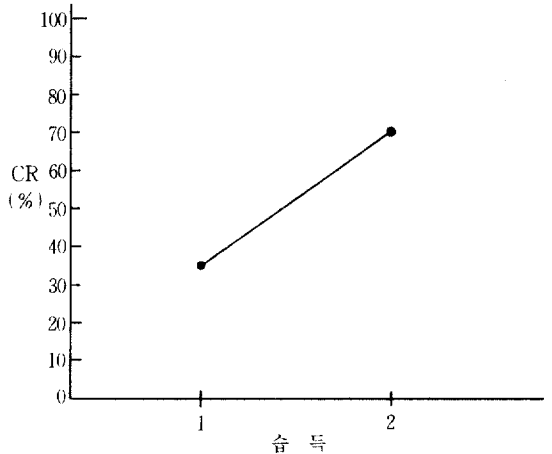


그림 5. ISI 100msec 집단의 자극간 간격(ISI)를 250msec로 바꾼 습득 시행에서 보여준 회기별 평균 조건 반응률(CR%)

과 재습득 시행에서 회기간에는 유의미한 차이를 보였다( $F(1,7) = 7.21, p < 0.05; F(1,6) = 11.41, p < 0.05$ ). 그리고 ISI 100msec인 집단의 토끼들은 ISI를 250msec로 바꾼 습득 시행을 받았을 때, 2회기에서 50% 이상의 조건 반응률을 보았다(그림 5).

### 손상후 습득과 전이훈련

ISI 100msec인 집단, ISI 250msec인 집단, 그리고 ISI 450msec인 집단 중에서 ISI 250msec인 집단이 가장 높은 조건 반응률을 보인 까닭에, 이 집단의 토끼들을 재습득 시행이 끝난 뒤에 훈련 동측의 손상 중간핵, 즉 오른쪽 중간핵을 손상시켰다. 훈련 동측 중간핵을 손상시킨 다음날 이 집단의 토끼들은 손상 동측으로 3일간의 습득 훈련과 2일간 손상 대측으로의 전이 훈련을 받았다.

손상 동측의 습득 시행과 손상 대측의 전이 시행에서 얻은 평균 조건 반응률의 회기별 변화가 그림 6에 제시되었는데, 동측 중간핵을 손상시킨 후의 첫회기에서 조건반응률이 20%미만으로 급격히 떨어졌다. 손상 전의 마지막 재습득 회기에서 보인 조건 반응률과 손상 후의 첫회기에서 보인 조건 반응률간에는 유의미한 차이가 있었다( $t(14) = 23.6, p < 0.01$ ). 그리고 손상 후 3일간 계속된 습득 훈련이 동측 중간핵을 손상시킨 이

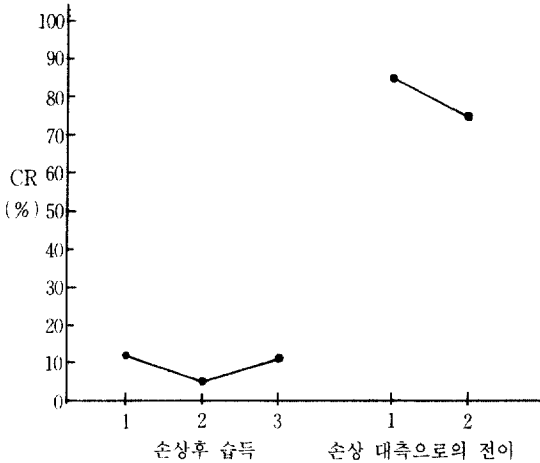


그림 6. 오른쪽 중간핵 손상후, 손상 동측으로의 습득 시행과 손상 대측으로의 전이시행에서 ISI 250msec 인 집단의 회기별 평균 조건 반응률(CR%)

들 토끼들의 조건 반응률에 유의미한 영향을 미치지 않았다( $F(2,3)=0.59$ ). 그리고 손상 대측으로의 전이 시행에서는 높은 조건 반응률을 보여주었는데, 손상 동측의 습득에서의 조건 반응률과 유의미한 차이가 있었다( $t(8)=11.3, p<0.01$ ).

## 논 의

본 연구는 외측 망상핵을 CS로 전기 자극하는 것이 효과적인 CS로 작용함을 보여주며, ISI의 변화가 순막 조건 반응의 습득에 유의한 영향을 미치고, 훈련 동측의 소뇌가 이러한 조건화에 관여함을 보여 주었다. 구체적으로 말해서, ISI 250msec 집단이 ISI 100msec 집단과 ISI 450msec 집단보다 준거에 도달하는데 더 적은 시행수를 필요로 했으며, ISI 450msec 집단은 ISI 250msec 집단보다 약 2회기 정도 늦게 준거에 도달했다. 그러나 ISI 100msec 집단은 최종 6회기의 습득시행이 끝날때까지 준거에 이르지 못했다. 이러한 결과는 CS로 소리나 불빛과 같은 외부자극을 사용해 조건화시킬 때, ISI가 250msec일때 조건화가 최적으로 이루어 진다는 이전의 연구결과(조원호, 현성용과 김기석, 1986; 이두현, 한정수, 심인섭과 김기석, 1986; Schneiderman & Gormezano, 1964)와 마찬가지로 CS로

서 외측 망상핵을 전기 자극해 나타나는 순막 조건 반응도 또한 ISI의 강력한 영향을 받음을 보여준다. 그리고 비록 본연구에서 ISI 250msec인 집단이 준거에 도달한 시행수가 CS로서 외측 망상핵을, US로서 공기 분사를 사용한 다른 실험들(Knowlton et al, 1985; Lavond et al, 1987)보다 더 많았으나 ISI 100msec인 집단이 ISI를 250msec로 바꾸어 조건화 시켰을 때 또한 조건 반응률을 보임으로서 ISI를 250msec일때 최적 조건화를 보여 주었다.

본 연구에서 훈련 동측의 소뇌손상, 즉 오른쪽 중간핵의 손상이 손상후 첫습득 회기에서 UR에는 영향을 미치지 않고 조건 반응률에 급락시켰으며, 더욱이 손상후에 계속된 3일간의 습득 훈련이 조건 반응률에 영향을 미치지 않았는데, 이러한 결과는 외측 망상핵을 CS로 자극한 다른 연구(Lavond et al, 1987)와 일치했다.

또한 본 연구의 결과들을 교핵의 전기자극을 CS로 사용한 이전의 연구들(Steinmetz et al, 1987; Steinmetz et al, 1986)과 비교해보면, 본 실험을 포함한 이들 연구들은, 비록 CS로써 자극한 신경기전이 서로 다를 지라도, CS에 대해 확고한 CR를 보여 주었으며, 이러한 학습이 소뇌의 치상-중간핵 영역에 의존할 수 있음을 보여 주었다. 그러나, 외측 망상핵에서 기시한 태상섬유는 하소뇌각을 통해서 주로 소뇌 중간핵에 투사하는 반면에, 교핵에서 기시한 태상섬유는 중소뇌각을 통해 주로 소뇌피질에 투사한다(Brodal, 1975; Dietride et al, 1979; Lavond et al, 1987). 따라서 중소뇌각의 전기자극은 효과적인 CS로 작용했으며(Steinmetz et al, 1986), 이와는 반대로 중소뇌각의 손상은 소리, 빛, 촉각등의 CS에 대한 CR를 폐지시켰다(Solomon, Lewis, LoTurco, Steinmetz, & Thompson, 1986). 이러한 결과들은 외측 망상핵의 전기자극을 CS로 사용한 순막반응의 고전적 조건화에 소뇌 중간핵이 관여할 수 있음을 나타내며, 외측 망상핵을 CS로 자극할 경우에는 신경 가소성이 소뇌의 중간핵에 형성될 가능성을 보여주며, 이는 소뇌피질 손상이 외측 망상핵을 CS로 자극해 습득한 CR에 영향을 미치지 않았다는 연구들(Knowlton et al, 1985; Knowlton et al, 1986)이 이러한 가능성을 지지해 주고 있다.

외측 망상핵은 척수, 대뇌 피질, 직핵 등으로부터



구심성 섬유를 받으며 외측 망상핵으로 부터의 원심성 섬유는 소뇌 동측 중간핵에 대상 섬유를 투사한다 (Brodal, 1979; Dietrich et al, 1979). 그리고 비록 간접적이고 불완전하지만, 외측 망상핵에서 소뇌로 투사하는 대상 섬유들이 CS로서 소리를 전달하지 않는다는 연구(Lavond et al, 1987)와 중소뇌각의 손상이 소리, 불빛 CS에 대한 조건 반응을 폐지시켰음을 보여준 연구(Solomon et al, 1986)에 비추어 볼때, 외측망상핵은 고전적 순막 조건화와 연관된 고유감각 정보(Proprioceptive information)를 전달할 가능성이 있다 (Lavond et al, 1987).

본 연구는 외측 망상핵이 고전적 순막 조건화에서 CS정보를 전달하는 신경 기전들에 포함되며, 외측 망상핵의 전기자극으로 얻어지는 조건 반응이 ISI의 영향을 받음을 밝혀 준다.

## 참고문헌

김기석과 윤영화 (1987). 조건반사의 신경 실체에 관한 연구 : 소뇌 치상-중간핵과 단소엽의 기능. *한국 심리학회지*, 6(2), 109-120.

김현택과 김기석 (1986). 토끼 순막 반응의 고전적 조건화에서의 초기 시행의 역할. *한국심리학회지*, 6(1), 87-97.

심인섭과 김기석 (1987). 토끼 순막반응의 고차 조건화에서의 해마의 기능. *한국 심리학회지*, 6(2), 121-129.

이강준과 김기석 (1989). 하울리브 전기자극을 무조건 자극으로 사용한 순막조건화. *한국심리학회지*, 인쇄중.

이두현과 김기석 (1986). 순막 조건 반응에서 배경 변화가 잠재적 억제에 미치는 영향. *행동 과학 연구*, vol 8, 33-43.

이두현, 한정수, 심인섭과 김기석(1986). 역행적 자극 제시에 따른 순막 조건반응의 고전적 조건화 *행동 과학연구*, vol 8, 19-25.

윤영화와 김기석 (1989). 하울리브 손상에 의한 순막반응의 소거효과, *한국 심리학회지(생물·생리)*, 1, 인쇄중.

조원호, 현성용과 김기석 (1986). 자극간 간격에 따른

순막 반응의 고전적 조건화, *행동 과학 연구*, vol 8, 11-17.

Brodal, P. (1975). Demonstration of somatotopically organized projection onto the paramedian lobule and the anterior lobe from the lateral reticular nucleus: An experimental study with the horseradish peroxidase method. *Brain Research*, 95, 221-239.

Clark, G. A., McCormick, D.A., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1984). Effect of lesions of cerebellar nuclei on conditioned behavioral and hippocampal neuronal responses. *Brain Research*, 291, 125-136.

Desmond, J.E. & Moore, J.W. (1986). Dorsolateral pontine tegmentum and the classically conditioned nictitating membrane response: analysis of CR-related single-unite activity. *Experimental brain research*, 65, 59-74.

Dietrichs, E. & Walberg, F. (1979). The cerebellar from the lateral reticular nucleus as studied with retrograde transport of horseradish peroxidase. *Anatomy and Embryology*, 155, 273-290.

Enser, L.D. (1976). A study of classical nictitating membrane conditioning in neocorticate, hemidecorticate, and thalamic rabbits. Unpublished doctoral dissertation. University of Iowa.

Hoehler, F.K. & Thompson, R.F.(1980). Effect of the interstimulus(cs-us) interval on the hippocampal unit activity in the classical conditioning of the rabbit nictitating membrane response. *Physiological Psychology*, 7, 345-351.

Knowlton, B.J., Beekman, G., Lavond, D. G., Steinmetz, J.E., & Thompson, R.F.(1986). Effects of aspiration of cerebellar cortex on the retention of eyelid conditioning using stimulation of different mossy fiber sources as conditioned stimuli. *Social Neuroscience Abstracts*, 12, 754.

Knowlton, B.J., Lavond, D.G., Steinmetz, J.E., & Thompson, R.F. (1985). Eyeblink conditioning using LRN stimulation as CS is abolished by lesions of the cerebellar nuclei. *Social Neuroscience Abstracts*

- stracs*, 11, 835.
- Lavond, D.G., Knowlton, B.J., Steinmetz, J.E., & Thompson, R.F. (1987). Classical conditioning of the rabbit eyelid response with a mossy-fiber stimulation CS:II, Lateral reticular nucleus stimulation. *Behavioral Neuroscience*, vol 101(5), 676-682.
- Lavond, D.G., McCormick, D.A., Clark, G.A., Holmes, D.T., & Thompson, R.F. (1981). Effects of ipsilateral rostral pontine reticular lesions on retention of classically conditioning membrane and eyelid response. *Physiological Psychology*, vol 9(4), 335-339.
- Lavond, D.G., Steinmetz, J.E., Yokaitis, M.H., & Thompson, R.F. (1987). Reacquisition of classical conditioning after removal of cerebellar cortex. *Experimental Brain Research*, 67, 569-593.
- Lincoln, J.S., Lavond, D.G., Hembree, T.L., Thompson, J.K., & Thompson, R.F. (1983). Effect of Kaminic acid lesions of the cerebellar nuclei on nictitating membrane / eyelid conditioning and an HRP demonstration of cerebellar afferents. *Social Neuroscience Abstracts*, 9, 636.
- Mamounas, L.A., Madden, N.J., Barchas, J.D., & Thompson, R.F. (1983). Microinfusion of GABA antagonists into the cerebellar deep nuclei selectively abolish the classically conditioning eyelid response in the rabbit. *Social Neuroscience Abstracts*, 9, 830.
- Mauk, M.D., Steinmetz, J.E., & Thompson, R.F. (1986). Classical conditioning using stimulation of the inferior olive as the unconditioned stimulus. *Proceeding of the National Academy of Sciences(USA)*, 83, 5349-5353.
- Mauk, M.D. & Thompson, R.F. (1987). Retention of classically conditioned eyelid response following acute decerebration. *Brain Research*, 403, 89-95.
- McBride, R.D., & Klemm, W.R. (1968). Stereotaxic atlas of rabbit brain based on the rapid method of photography frozen, unstained sections. *Communications in Behavioral Biology*.
- McCormick, D.A., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1983). Neuronal responses of the rabbit brainstem during performance of the classically conditioned nictitating membrane(NM) / eyelid response. *Brain Research*, 271, 73-88.
- McCormick, D.A., Steinmetz, J.E., & Thompson, R.F. (1985). Lesions of the inferior olive complex cause extinction of the classically conditioned eyeblink response. *Brain Research*, 359, 120-130.
- McCormick, D.A., & Thompson, R.F. (1983). Stereotaxic atlas of the rabbit cerebellum. *Brain Research Bulletin*, unpublished.
- Mintz, M., Yun, Y., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1988). Unilateral Inferior olive NMDA lesion leads to unilateral deficit in acquisition of NMR classical conditioning. *Society for Neuroscience Abstract*, 14, 783.
- Oakley, D.A., & Russel, I.S. (1977). Subcortical storage of Pavlovian conditioning in the rabbit. *Physiology and Behavior*, 18, 931-937.
- Schneiderman, N., & Gormezano, I. (1964). Conditioning of the rabbit as a function of CS-US interval. *Journal of comparative and Physiological psychology*, 57, 188-195.
- Solomon, P.R., Lewis, J.L., LoTurco, J., Steinmetz, J.E., & Thompson, R.F. (1986). The role of the middle cerebellar peduncle in the acquisition and retention of rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 23, 75-78.
- Steinmetz, J.E., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1987). Effects of varying the interstimulus interval on classical eyelid conditioning with pontive nucleus stimulation as a conditioned stimulus. *Neuroscience Abstracts*, 13, 181.
- Steinmetz, J.E., Logan, C.G., Rosen, D.J., Thompson, J.K., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1987). Initial localization of the acoustic conditioned stimulus projection system to the cerebellum essential for classical eyelid conditioning. *Proceeding of the National Academy of Science*, vol 84, 3531-3535.

- Steinmetz, J.E., Rosen, D.J., Chapman, P.F., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1986). Classical conditioning of the rabbit eyelid response with a mossy-fiber stimulation CS:I. Pontine nuclei and middle cerebellar peduncle stimulation *Behavioral Neuroscience*, *100*, 871-880.
- Steinmetz, J.E., Rosen, D.J., Woodruff-Pak, D.S., Lavond, D.G., & Thompson, R.F. (1986). Rapid transfer of training occurs when direct mossy fiber stimulation for classical eyelid conditioning. *Neuroscience Research*, *3*, 606-616.
- Thompson, R.F., & Donegan, N.H. (1984). Approaches to the study of neurobiological substrates of behavioral plasticity. In *Short Course 1 Syllabus: Plasticity in neurobiology: Cell to behavior*. C.W. Cotman and R.F. Thompson, Co-Organizers. PP. 64-75. Society for Neuroscience Meeting, Short Course 1, Anaheim, ca, October 9, Washington, DC: Society for Neuroscience.
- Thompson, R.F. (1987). Identification of an essential memory trace circuit in the mammalian brain. *Neuroplasticity, Learning, and Memory*. 151-172. Alan R. Liss, Inc.
- Yeo, C.H., Hardiman, M.J., & Glickstein, M. (1985a). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit: I. Lesions of the cerebellar nuclei. *Experimental 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 cerebellar cortex. *Experimental Brain Research*, *60*, 99-113.
- Yeo, C.H., Hardjman, M.J., & Glickstein, M. (1985c). Classical conditioning of the nictitating membrane response of the rabbit: III. Connections of cerebellar lobule HVI. *Experimental Brain Research*, *60*, 114-126.

원고 초 본 접수 : 1989. 8. 4

원고 수정본 접수 : 1989. 9. 27

## **Classical Conditioning of Nictitating Membrane Response Using Lateral Reticular Nucleus Stimulation as Conditioned Stimulus**

**Jae-Wook Ryou and Ki-Suk Kim**

Korea University

Stimulating monopolar electrodes were chronically implanted in the lateral reticular nucleus(LRN) of three groups of male rabbits, and lesioning monopolar electrodes were also chronically implanted in the interpositus region of the cerebellum. After one week recovery period, conditioning was carried out by pairing a LRN stimulation as CS with a 100msec peri-orbital electrical shock as US. The three groups were given either 200, 350, or 550msec trains of electrical stimulation CS that coterminated with the 100msec peri-orbital electrical shock US, thus producing a 100, 250 or 450msec interstimulus interval(ISI).

Varying the ISI in the present study produced differences in the percentage of CRs in the three groups of rabbits. Relatively robust rapid conditioning was observed with ISI of 250msec, moderate degree of conditioning with ISI of 450msec and little conditioning with ISI of 100msec. However, the last group of rabbits demonstrated robust rapid conditioned response after they were switched to the 250msec ISI. Finally, lesion of the interpositus region abolished the conditioned response but left unconditioned response intact.

The data indicated that the characteristic ISI function which was observed for classically conditioned responses, was established with LRN electrical stimulation as a CS, and that these classically conditioned responses depended on the cerebellum.