수면-정신생리 3(1) : 15-24, 1996

□특 집□

렘 수면과 기억*

양 창 국**

REM Sleep and Memory*

Chang-Kook Yang, M.D., Ph.D.**

ABSTRACT

After rapid eye movement(REM) sleep was idenified in 1953, a lively interest developed concerning a possible role of this kind of sleep in memory processes. The author reviewed studies relating REM to memory/learning. Many studies in animals and humans gave substantial evidence for relating REM sleep to memory function. The evidence supporting the position taken in this paper comes from experiments showing that : (1) learning session is followed by the significant augmentation of REM sleep : (2) REM sleep deprivation, prior to learning or immediately thereafter, impairs the formation of a permanent memory/learning : (3) there is a vulnerable period of time(eg, REM sleep "window") following succussful learning, during which REM sleep deprivation results in memory impairment : (4) theta rhythm which develops during REM sleep induces long-term potentiation in hippocampus : (5) there are some evidences providing the relationship of neurotransmitter systems to the maintenance of REM sleep and memory storage processes.

KEY WORDS : REM sleep · Memory/Learning.

Sleep Medicine and Psychophysiology 3(1) : 15-24, 1996

서 론

1953년 Aserinsky와 Kleitman이 처음으로 rapid eye movement(REM) 수면을 기술한 이래로 REM은 각성과 non-rapid eye movement(NREM) 수면에 이어 뇌의 세번째 분명한 기능적 상태를 의미하는 것으로 알려져 왔다. REM 수면은 cortical EEG activation, hippocampal theta rhythm, PGO spikes, postural muscle atonia, bursts of eye movements 등의 특징을 보여 NREM 수면과는 전혀 다른 면을 보인다. 특히 REM 수면은 행동상으로 볼 때는 수면의 일부분으로 정의되는 반면에 뇌의 활동은 정량적 정성적으로 NREM 수면 보다는 각성상태의 그것에 더 가깝기 때문에 paradoxical sleep이라고 불리기도 한다. Paradox란 외부에서 자극의 입력이 없으면서 뇌의 신피질은 활성화 상태로 있다는 뜻이다.

REM 수면의 중요성은 REM 수면이 모든 유대동물과 육상의 모든 태반 포유류에서 나타나는 이의 보편성, REM 수면을 박탈했을 때 마주치는 여러가지 문제점과

*본 논문의 요지는 1996년도 대한수면-정신생리학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

**동아대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Dong-a University, Pusan, Korea

나중의 반동현상, 그리고 진화론적인 측면에서 알 수 있다. 모든 진화론적인 기준으로 볼 때 REM 수면은 140만년 동안 진화되어 왔다고 생각되고 있으며(1) REM 수면중 뇌의 활동이 활발하고 복잡한 것으로 볼 때 REM 수면이 포유류의 생존에 중요한 어떤 기능을 하고 있다고 추측할 수 있다.

그동안 REM 수면의 기능에 대한 가설들이 많이 제안되어 왔다(1-3). REM의 기능에 대한 가설들로는 REM 수면동안에 기억과 관련되는 어떤 과정이 발생한다는 가설이 있고, 기억관련 가설이외에 activation-synthesis, reverse learning, drive discharge, binocular coordination, periodic arousal from sleep to maintain vigilance, protein synthesis, programming of stereotypic behaviors, stimulation of nerve growth, periodic reversal of slow-wave sleep in order to prevent CNS depression, thermoregulation, brain warming, response to stress, neurotransmitter depletion, reduction mechanism 등이 제안되고 있다. 그러나 이런 이론들의 어느것도 REM 수면을 총체적으로 다루지 못하였고 개개의 타당성을 확실히 인정받지 못하고 있다.

이상의 REM 관련 가설중 최근의 동물 및 인체실험 연구는 REM 수면이 학습 및 기억저장 과정에서 어떤 역할을 한다는 좀더 구체적인 기능을 제시한다(3-5). 이러한 연구들은 REM 수면이 다음 두가지 방법에서 기억에 중요한 역할을 한다고 주장한다. 첫째, REM 수면기에 불안정한 단기 기억(labile short-term memory trace)이 안정된 장기 기억(stable long-term memory)으로 전환되는 것을 촉진시킨다. 둘째, 기억과정 초기의 고정(fixation)에 이어 발생하는 기억의 장기적인 저장에서 안정되게 오래 저장될 수 있도록 촉진시킨다.

수면과 학습과정 사이의 관계를 연구하기 위해 세가지 주요 접근법이 있다. 첫번째 방법은 학습전과 후에 수면 다원검사를 실시하여 수면 단계들의 변화를 보는 것이고, 두번째 방법은 학습전 또는 후에 수면을 박탈, 주로 REM 수면을 박탈하여 기억력을 조사하는 방법이다. 세번째 접근법은 기질적인 뇌 장애로 인해 기억장애를 보이는 환자들에서 수면구조를 조사하는 방법인데 처음 두가지 접근법이 가장 흔히 쓰인다(6).

저자는 본 글에서 학습이 REM 수면에 주는 영향, 학습전과 후 REM 수면의 박탈이 기억에 주는 영향, 장기증폭(long-term potentiation)과 REM 수면, 대뇌 신경전달물질과 REM 수면 및 기억과의 관계를 중심으로 문헌고찰을 함으로써 REM 수면과 기억과의 관계를 요약하고자 한다.

1. 학습이 REM 수면에 대한 영향

학습과정에 이은 수면구조를 조사한 연구들이 많다(3, 4,7,8). 이들 연구들의 공통 결과는 REM 수면이 첫 24시간내에 증가하고 특히 훈련후 첫 3 시간내에 많다는 것이다(3).

Lucero(9)는 학습후 REM 수면의 증가를 증명한 첫 연구자였다. 그는 1.5~2시간 동안 미로에서 rats를 훈련시켰고 대조군에 비해 학습직후 3 시간 동안 수면을 기록하는 동안 이들에서 REM 수면이 유의하게 증가됨을 증명했다. 한편 NREM 수면의 총 수면시간에는 변화가 없었다. Hennevin등(10), Leconte등(11) 및 Leconte와 Hennevin(12)도 역시 REM 수면의 증가를 연구했다. 그들의 관심은 조건화된 회피반응의 획득수준과 연이어서 REM 수면에서 보내는 시간 사이의 관련성에 집중되었다. 이들은 학습이 진행되는 과정에서 각 학습시간은 REM 수면의 즉각적인 그리고 짧은(수면의 첫 0.5시간) 증가가 동반됨을 보여주었다. 매우 흥미로운 것중 하나는 동물들이 새로 습득한 정보의 통합이 완성되어 익숙해진 하루후 REM 수면의 증가가 중단되고 원래의 수준으로 돌아갔다. 모든 훈련중인 기간 동안 NREM 수면은 전혀 영향받지 않았다. Smith(13)도 mice에서 이 결과들을 재현하였고 REM 수면 증가현상은 학습커브가 최고 학습지점에 다다랐을 때 없어진다고 보고했다.

Fishbein등(14)의 연구는 이전까지의 연구자들과는 달리 학습후 REM 수면은 물론 NREM 수면도 증가한다고 하였다. 그들은 NREM 수면은 학습시의 활동 및 감정적인 것과 관련이 없는 정보 내용에 의하여 영향을 받고, REM 수면은 문제해결 전략에서 광범위한 변화를 요하는 새로 학습된 정보와 관련될 수 있다고 하였다. 이들의 연구에서 더 흥미로운 것은 학습의 진도가 느린 군에서 REM 수면의 증가가 많았고, 빨리 습득하는 군에서는 REM 수면의 증가가 최소였다. Fishbein과 Gutwein(7)은 이 소견들을 불완전한 학습은 REM 수

면의 증가를 자극하는 일련의 사건들을 가동시키고 이는 학습을 완성하는데 기여하는 것으로 해석했다. Rotenberg(15)도 문헌고찰을 통하여 REM 수면은 감정적인 면을 자극하는 정보의 저장 또는 준비되지 않은 학습인 생소한 정보의 저장에 중요하나 이는 REM 수면의 직접적인 영향이라기 보다는 서파 수면의 기억유지 기능을 촉진시키는 간접적인 방법으로 기억의 저장에 영향을 준다고 하였다. 또한 기억의 유지는 안구운동 시간과 델타 수면시간의 비율이 높을수록 잘되며, REM 수면시간과 델타수면 시간의 비율과는 상관관계가 없다고 하여 REM 수면시간 보다는 REM의 밀도가 중요하다고 하였다.

모든 학습후 REM 수면이 증가되는 것은 아니다. 학습내용이 쉽거나(3, 16-18) 단순하고 정서적으로 중요하지 않고 자신과 관계가 없는 학습후에는(4, 19, 20) 증가가 없다.

동물실험과는 반대로, 인체실험은 REM 수면 박탈이 학습능력 또는 이전에 배웠던 것을 기억하는 능력에 오직 작은 영향만 줌을 보여준다(3). 그러나 많은 연구들이 학습이 REM 수면의 양에 영향을 미칠 수 있음을 보여준다(21-23). 예로 Dujardin등(1990)은 정신지체 어린이는 정상 어린이 보다 REM 수면의 양이 적고, 지적으로 우수한 어린이는 REM 수면이 더 많다고 하였다. 또 Smith와 Lapp(22)은 대학생들의 REM 수면은 아마도 새로운 정보를 배우는데 더 많은 시간을 보내리라 예상되는 시험시간 동안에 증가한다고 보고하였다.

이상과 같이 연구들이 일치된 결과를 보고하는 것은 아니다. 연구마다 방법이 다양한데 이런 방법론에서의 차이가 결과의 불일치를 초래 한다고 볼 수 있다. Rotenberg(6)는 훈련의 영향과 수면 및 기억 시스템 사이의 상호관계의 특성은 교육시키는 자료의 내용에 달려있다고 하였다. 그는 문헌고찰을 통하여 기억에서 수면 단계들의 역할에 대한 새로운 접근을 두가지의 서로 상반된 행동양상(즉 탐색활동과 탐색의 포기)의 관점에서 토론하므로써 지금까지 보고된 연구 결과들의 불일치를 설명하는 가설을 제안하였다. 그는 Seligman(24)이 제안한 두가지의 학습, 즉 준비된 학습(prepared learning)과 준비가 되지않은 학습(unprepared learning)에 따른 동물의 심리적인 반응에서 기억과 REM 수면과의 관계를 조명하려고 하였다. 준비된 학습이란 본능적으로 익히 잘 알고 있는 일이고 준비되지 않은 학습은 예상이나 행동의 재순응이 요구되는 일이다. 인간에서 준비된 학습에 해당되는 것은 단순하고 정서적으로 중요하지 않고 자신과 관계가 없는 정보의 이해로서, 예를 들면 무의미한 단어들 또는 짝지은 단어들의 연상 등이다. 한편 준비되지 않은 학습에 해당하는 것은 정서적으로 의미가 있고 복잡하고 타당한 정보의 이해로서, 예를 들면 자신에게 의미있는 사람들과의 어려운 관계 또는 의식화 되지 않은 소망의 활성화에 관련되는 정보들이다. 두가지 형태의 학습에서 수면기능의 문제를 토론하는데 있어서 많은 연구자들이 준비되지 않은 학습이 준비된 학습보다 대개 더 현저한 정서적인 스트레스가 동반됨을 염두에 두지 않았음을 Rotenberg(6)는 지적하였다.

모든 개체는 학습(준비된 또는 준비되지 않은 학습 모두)에 임하여 두가지의 상반된 행동, 즉 탐색활동과 탐색의 포기를 보인다. 탐색활동이란 활동의 결과에 대하여 성공적인 확신이 없을 때 그 상황 또는 그런 상황에 대한 그 개체의 태도를 변화시키려고 고안된 활동을 의미한다. 탐색활동은 전반적인 적응력과 신체의 저항력을 증가시키는 반면에, 그 개체에게 복잡하고 새로운 정보를 받아들여야 하는 준비되지 않은 학습 상황은, 어떤 단계에서는 짧은 시간내에 심각한 장애를 극복하는게 불가능하기 때문에 탐색의 포기를 일으킬 수 있는데 이는 학습 능력을 저하시키고 기억의 저장을 억제하고 REM 수면 요구량을 증가시킨다. Rotenberg(6)는 REM 수면은 탐색활동을 회복하도록 돕는 보상적인 기전이고 이런 REM 수면 기능은 학습과정에서 수면구조의 변화를 조사할 때 고려하여야 한다고 하였다. 즉 Rotenberg(6)는 수면이 기억의 저장과정에서 탐색의 포기에 대한 보상 및 탐색활동의 회복이라는 주요기능을 수행함으로써 간접적인 역할만 한다는 것이 그의 주장이다.

준비되지 않은 학습을 요하는 어려운 일은 단순한 일보다 더 쉽게 탐색의 포기를 일으킬 수 있다. 탐색의 포기는 REM 수면의 잠복기를 감소시키고 REM 수면 백분율을 증가시킨다(25). 이는 동물이 제한 시간내에 많은 수의 실패를 감지할 때 왜 학습과정의 강화가 REM 수면의 급격한 증가를 일으켜야 하는지를 설명하여 준다. 만약 탐색의 포기가 REM 수면으로 회복되지 않으면 일에 대한 올바른 결정 및 이런 결정을 기억속으로 고정하는 것을 막을 것이다. 만약 학습과정이 덜 집중적

이고 오래 걸린다면 부정적인 경험은 일상생활의 평범한 경험으로 느껴진다. 이는 REM 수면의 좀더 완만한 증가를 일으킬 것이다.

어떤 동물들은 학습된 절망에 지나치게 매달리는 경향이 있고 이들은 탐색의 포기를 보여서 준비된 학습에서 조차 REM 수면의 요구를 증가시킬 수 있고, 반면에 모든 동물이 준비되지 않은 학습에서 탐색의 포기를 보이지는 않는데 이게 REM 수면이 이런 상황에서 왜 항상 증가되지 않는지의 이유가 된다. 아무튼 여러 연구들이 보고하는 다양한 일치되지 않는 결과들은 준비된 그리고 준비되지 않은 학습동안 보이는 탐색행동 및 탐색의 포기라는 두가지 상반된 행동유형에 대한 Rotenberg(6)의 가설을 고려함으로써 일부 설명될 수 있겠다.

2. REM 수면 박탈 및 기억

1) 학습전 REM 수면 박탈이 기억에 미치는 영향

많은 연구들이 학습전 실시한 REM 수면 박탈이 기억에 미치는 영향을 조사하였다(18, 20, 26). 이런 실험들의 일반적인 의도는 정보의 획득 및 이들 정보의 장기간의 저장/탐색에 대한 REM 수면 박탈의 영향을 조사하는데 있었다. 연구마다 동물의 훈련방법과 동물의 종류 및 혈통이 달라서 결과가 다르지만, 많은 연구들이 REM 수면 박탈이 심할수록 습득장애가 현저함을 시사한다(27-29). 획득과정 자체를 조사할 때 장기간 REM 수면을 박탈하는 것은 스트레스 또는 REM 수면 박탈에 따르는 다른 인자들로 인한 수행장애가 획득점수를 저하시킬 수 있다는 점에서 논쟁거리가 된다.

기억 전환 과정에서 REM 수면의 역할을 연구한 Fishbein(28)은 mice를 수동적 회피훈련을 하기 전에 REM 수면을 박탈했다. 그리고 그는 훈련전에 REM 수면을 박탈했을 때 이것이 기억의 획득, 훈련 1시간후 까지의 단기기억 그리고 훈련 1~7일후 사이의 장기기억에 미치는 영향을 조사했다. Fishbein(28)은 REM 수면 박탈이 기억의 획득 및 단기기억의 유지에는 영향이 없지만 장기간의 기억의 유지에는 영구적인 기억상실 효과를 유발함을 발견하였다. REM 수면을 얼마간 박탈했는지가 중요한 요인으로 나타났다. 하루동안 박탈한 경우 획득, 단기기억 및 장기기억에 영향을 주지 않았다. 또 3 일간의 박탈은 획득 및 단기기억에 영향을 주지 않았지만 장기기억에는 영향을 주었다. 즉 기억의 유지는 훈련후 1시간까지 대조군과 다르지 않은 반면에 장기간의 기억은 대조군에 비하여 심한 기억의 장애를 보였다. 이 연구의 결과는 다음을 시사한다. 첫째, REM 수면박탈의 누적이 장기기억 장애를 일으키는데 필수적이다. 둘째, 획득과 단기기억은 REM 수면 박탈에 의해 영향받지 않는다. 본 연구의 결과는 REM 수면이 장기기억에서 저장의 고정과정에 적극적으로 관여됨을 시사한다.

REM 수면 박탈 지속시간에 따른 상이한 결과(28, 30)에 대한 해석으로 Rotenberg(6)는 학습전 L-dopa나 암페타민를 투여하면 기억에 대한 REM 수면 박탈의 영향은 감소된다는 Stern과 Morgane(31)의 연구결과와 학습에 대한 동물들의 심리적 반응이 기억에 미치는 영향에 대한 연구고찰(6)을 이용하여 다음과 같이 결론지었다. 즉 장기간 지속되는 REM 수면의 박탈은 준비되지 않은 학습으로 생긴 스트레스로 인해 탐색의 포기가 와서 뇌의 어떤 부위에서 노아드레날린 고갈을 초래하고 이는 기억에 장애를 준다. 만약 REM 수면의 박탈이 짧다면 탐색행동은 좌절되나 뇌의 노아드레날린은 아직 고갈되지 않았기 때문에 일부 학습 형태를 촉진시킬 수조차 있다고 하였다. Rotenberg(6)의 견해는 학습전 실시한 REM 수면의 박탈은 기억 과정을 방해할 수 있는 심리적인 고통을 일으킨다는 것이다.

2) 학습후 REM 수면 박탈이 기억에 미치는 영향

학습전 REM 수면의 박탈과 반대로, 학습후의 박탈은 한정된 시간동안 실시될 수 있고 좀더 선택적이고 좀더 제한적이고 동물에게 덜 스트레스를 준다(6). 앞에서 학습후 REM 수면이 증가된다는 연구들을 고찰했는데 훈련후 나타나는 모든 REM 수면기가 학습/기억에 모두 관여하는 것은 아니다. "REM 수면 window"라 불리는 특정한 시기의 REM 수면이 학습/기억에 중요하다고 제안된다(3). 기존적으로 "REM 수면 window"는 학습후 REM 수면이 정상수준 이상으로 증가하는 시기로 정의된다.

많은 연구들에서의 기대는 REM 수면의 증가가 학습시킨 후 수 시간내에 현저하리라는 것이었다. 이는 REM 수면이 어떤 방법으로든 단기 기억에서 장기기억으로 전환하는데 관여된다는 생각과 일치한다. 이런 이론적 배경 때문에 수면 기록 시간들이 대부분 2~3시간만 이루어졌다(3). 그러나 최소 24시간까지 기록한 연구들은 주

요 REM 수면 증가가 학습후 1~3시간 이후에 나타남을 보여준다. 동물을 학습시킨 후 수면을 기록한 연구들에서 REM 수면의 증가는 24시간에 일정하게 나타나지는 않았다. REM 수면의 증가는 훈련이 끝난후 잠들자마자 나타날 수도 있고 9~10시간후까지 오래 지연된 후 발생할 수도 있다. 이런 REM 수면의 증가가 지속되는 시간은 30분 정도 짧을 수도 있고(12), 18시간까지 길 수도 있다(14). REM 수면 "window"는 학습후 첫 24시간에 한정되어 왔으나(3) 이후의 연구는 수일간 지속될 수도 있다 하였고(17), 대개는 최종 학습기간 종료후 48~72시간 사이에 존재한다(32)

이전에 동일한 학습을 하였을 때 REM 수면이 상승되었던 시간대, 즉 REM 수면 "window"에 REM 수면을 박탈시키면 학습장애를 유도하는데 효과적이며(5, 12, 33, 24), 학습과정후 나타나는 첫번째 REM 수면기가 기억에 가장 중요하고 이의 박탈은 학습에 가장 많은 장애를 준다(6). 따라서 학습후 발생하는 정상 수준 이상의 REM 수면기는 학습과정과 무관하다. 즉 이 특정 시간대의 REM 수면을 박탈시키면 획득을 지연시키나 다른 시간대에 같은 크기의 REM 수면을 박탈해도 정보의 획득에는 영향이 없다. 많은 연구들이 학습후 REM 수면을 박탈시켰을 때 학습장애를 초래하는 취약한 시기는 학습후 첫 수시간 동안이라고 추측되었다. 따라서 여러 연구에서 학습후 REM 수면 박탈이 기억에 무관하더라는 보고들은 비교적 짧은 시간동안 REM 수면 "window" 시간밖의 기억과 무관한 시기의 REM 수면을 박탈했음을 단순히 의미할 수도 있다.

학습장애를 초래하는데 필요한 REM 수면 박탈기간은 학습후 상승하는 REM 수면의 길이만큼 길지 않아도 된다. Rats에서 shuttle avoidance task에서 REM 수면의 상승이 훈련 10~22시간 후 나타났더라도, 훈련후 9~12 또는 17~22시간후까지 4시간 동안 REM 수면을 박탈시키면 업무획득이 지연된다. 따라서 REM 수면 "window"는 정상적인 학습이 이루어지도록 학습후 수면중에 REM 수면이 증가하는 시간으로 정의된다(3).

학습후 REM 수면 "window"가 나타날 때까지의 시간 및 지속기간은 검사 동물의 종류 및 혈통, 학습의 성격, 그리고 실시한 학습의 양에 달려있다(3). 학습이 복잡할수록 "window"는 더 일찍 타나나며 특히 동물이 학습과정 동안 포기한다면 더욱 빨리 나타난다(6).

REM 수면 "window"에 반영되는 배후의 신경생물학적 기전은 현재로선 모른다. 일부 중요한 사실들을 한번 더 요약하면 다음과 같다.

1) 집중적인 학습후에는 REM 수면 "window"가 빨리 나타난다.

2) 첫번째 REM 수면 "window"가 학습과정에서 가장 중요한 것으로 보인다.

3) 이런 REM 수면의 상승은 학습기간 종료후 수일까지 계속한다.

최근 학습한 자료는 REM 수면 "window" 시기에 잠정적인 기억의 형태에서 영구적인 기억 형태로 전환된다고 추측할 수 있다. 동시에 학습할 자료가 많을수록 REM 수면 "window" 기전의 시작은 더 빠르다. 아마도 단기간 또는 잠정적인 기억에 대한 종류의 한계가 새로운 기억 양식에 대한 과정을 촉진한다고 생각한다. 비록 가장 중요한 과정은 첫 REM 수면 "window"에서 일어나지만 학습기간 종료후 꽤 오랫동안 기억과 관련되는 주기적인 REM 수면 증가과정이 계속 될것이다.

3. REM 수면과 장기증폭(long-term potentiation, LTP)

토끼의 해마의 dentate gyrus에서 처음 발견된 LTP란 고빈도 전기자극 또는 강직경련성 자극을 주었을 때 수시간 또는 수일간 지속되는 시냅스 반응을 말하며(35), 일단 LTP갈 발생하면 시냅스후 신경은 다음 자극에 대해서 지속적인 방응의 증가를 보인다. 해마는 장기기억과 가장 많이 관련되는 부위이며 LTP라 불리는 장기 시냅스 촉진이 일어나는 곳이다. 포유동물 신경계에서 synaptic plasticity의 연구에 가장 많이 이용되는 것은 해마의 CA1 영역의 시냅스에서 일어나는 LTP이며, 이의 유도를 위해서는 시냅스후 신경의 NMDA 수용체 활성화가 필요하다(36).

Larson등(37) 그리고 Rose와 Dunwiddie(38)는 해마의 CA1 pyramidal field에 가한 최초의 단일과동은 LTP를 일으키지만 이는 처음과 두번째 자극이 해마의 theta 리듬의 주기성과 근사한 200ms로 분리되었을 때만이라고 보고했다. Theta 리듬은 REM 수면중에 해마의 dentate gyrus의 granule cells와 CA1 pyramidal field에서 동시에 발생한다. 해마에서 이루어지는 기억처리 과정에서 theta 리듬의 역할은 인위적으로 the-

ta 리듬을 없앴을 때 기억장애가 초래된다는 보고로 뒷받침 된다(39, 40).

기억에서 해마의 theta 리듬의 역할에 대한 최근의 이해는 기억에서 LTP의 역할을 고려할 때 인정된다. LTP를 유도하는데 있어서 theta 리듬의 영향은 해마의 dentate gyrus에서 확인되고(41), 일련의 자극들이 theta 리듬 주기에 맞춰서 theta 리듬의 정점에서 가한 자극은 해마의 dentate gyrus와 CA1 영역에서 선택적으로 LTP를 유도한다(42).

간단히 말해서 theta 리듬은 NMDA 수용체가 활성화 되도록, 그래서 기억저장의 기초가 되는 synaptic plasticity를 일으키는 세포내 사건들의 연속적인 cascade가 발생하도록 해마의 세포들이 주기적으로 탈분극화 되는 수단으로 보인다(43). 이러한 결과들에 기초하여 볼 때, 현재의 가설은 다음과 같다(1). 포유류에서의 기억과정의 필수적인 측면은 지금 습득한 개개의 경험들을 향후 필요시 나타낼 행동상의 전략으로 통합되는데 있다. 하류 포유류에서 각 종의 생존에 가장 중요한, 종에 따른 독특한 행동들은 theta 리듬에 의해 동반된다. 이런 행동들에서 theta 리듬은 들어오는 정보를 조금씩 분배하는 역할을 하고 해마에서 NMDA 수용체들의 활성을 통하여 기억에 저장토록 한다. 더 나아가 이런 종에 따르는 각성시의 행동동안 얻어진 경험은 REM 수면 동안 다시 접하게 되고 동물의 행동상의 전략으로 재통합된다.

4. 대뇌 신경전달물질, REM 수면 및 기억

Fishbein과 Gutwein(7)은 REM 수면 박탈로 인한 기억장애는 REM 수면의 발생과 서로 관련되는 신경화학적인 일련의 사건들의 수정에 의한다고 하였다. 여기에는 단백질 합성 그리고 또는 콜린계-카테콜라민계의 신경전달물질의 활성이 포함된다. 즉 REM 수면의 증가현상은 정보과정을 포함하는 각성시의 경험에 대한 반응이지만 역시 변형된 신경전달물질의 활동을 의미한다.

1) 단백질합성

장기기억은 새로운 단백질의 합성과 새로운 시냅스 연접부의 생성을 필요로 한다(44). REM 수면중에 생기는 생화학적인 사건들(events)이 기억의 저장과정을 촉진한다는 개념을 지지하는 연구들이 있다. 예를 들면 Drucker-Colin과 Spanis(45, 46) 및 Drucker-Colin등(47)은 cats의 중뇌의 망상체에서 추출한 관류액(perfusates) 내의 단백질을 24시간 관찰한 결과 REM 수면 발생시기와 일치하게 주기적으로 단백질치의 상승을 보였다고 보고하였다. Lambrey-Sakai(48)도 rats에서 REM 수면을 박탈하면 아미노산에서 뇌 단백으로의 합성에 장애가 있다고 보고하였다. 이는 단백질합성 저해제인 anisomycin의 REM 수면을 억제한다는 소견과 일치하며(49), 이상의 결과들은 REM 수면과 단백질 합성의 관련성을 시사한다.

콜린 및 카테콜라민 신경전달물질계의 생산과 파괴를 조절하는 효소들은 단백질 합성의 산물이기 때문에 단백질 합성에서의 변화는 이어서 신경전달물질의 기능을 조절하는 것으로 예측될 수 있다.

2) 콜린계

기억기능에서 콜린계의 중요성을 시사하는 연구들은 많다(50, 51). 복잡한 환경에서 사육한 rats는 고립된 환경에서 사육한 것들에 비해서 신피질에 증가된 acetycholinesterase(AchE) 활성을 보인다. 이런 실험들의 가설은 많은 환경적인 경험은 acetylcholine(Ach) 유리를 증가시킬 것이고 이는 이어서 AchE의 생산을 증가시키리라는데 있었다. 더구나 desynchronized EEG activity(특히 REM 수면)는 신피질에서 Ach의 증가된 수치와 상관관계가 있다는 소견(52), 그리고 REM 수면 박탈이 뇌의 Ach 수치의 감소와 관련된다는 관찰(5)은 콜린계의 활성이 REM 수면에 그리고 더 나아가 기억저장 과정에 관련 있음을 시사하는 역할을 한다. Smith등(5)은 REM 수면 "window"에서 Ach이 학습/기억 과정에 중요한 역할을 한다고 하였다.

또 복잡한 환경에서 사육했던 동물들은 총 수면시간이 그리고 특히 REM 수면이 유의하게 증가한다는 소견들은(53) 콜린계의 활성, 기억과정 그리고 REM 수면을 연결하는 관점과 매우 일치한다.

3) 카테콜라민계

학습한 행동들의 획득과 저장은 카테콜라민계의 활성에 달려있다는 연구들이 있다(54, 55). Kety(55)에 의하면 정동상태에서 유리된 카테콜라민은 단백합성을 자극함으로써 학습의 통합을 촉진시킨다고 한다. Kety(55)의 이론은 생존의 필수적인 경험들의 통합을 이루게 하는 기전들을 이해하는 하나의 수단이 된다. 왜냐하면

이런 경험들이 일치되게 정동적인 각성 및 카테콜라민 활성에서의 변화가 동반되기 때문이다.

Jones등(56)은 locus ceruleus(LC)에 손상을 주면 신피질 및 해마의 내인성 NE의 85% 감소를 초래한다고 보고했다. 또 이들은 LC에 병소가 발생한 3일후, electrocortical activation은 REM 수면기가 지속되면서 부터 정상수준으로 돌아온다고 보고하였다. 그러나 그 병소들은 REM 수면의 tonic 및 phasic components에 즉각적이고 영구적인 변화를 일으키고 REM과 PGO spikes도 control의 50% 수준으로 횟수가 감소한다. 이와같이 REM 수면기는 LC의 병소로 인해 변하지 않는 것으로 보이지만, REM 수면기의 배후가 되는 신경화학적, 신경생리적인 요소들에는 현저한 변화들이 있다. 이런 관찰들은 Aornetzer와 Gold(57)의 실험, 즉 LC의 병소들은 통합된 기억이 손상받기 쉽게 남아있는 기간을 연장시키는 것으로 볼 때 LC의 카테콜라민계와 REM 수면은 기억의 저장과정과 강하게 연결됨을 시사한다.

LC의 노아드레날린 세포들은 REM 수면중 활동이 없다는 소견은(58) REM 수면의 중요한 기능이 이러한 비활동성을 유지하는 것이고 따라서 뇌의 노아드레날린 수용체를 상향조절(upregulation) 시키거나 하향조절(down regulation)을 막는데 있다는 가정을 하게 한다. 오래전부터 REM 수면은 뇌의 카테콜라민의 수치를 회복하고 카테콜라민을 함유하는 신경계의 원상을 유지하는 적절한 시기라고 가정 되어왔다(30, 31). Hartmann과 Stern(30) 그리고 Stern과 Morgane(31)은 카테콜라민의 시냅스에서의 고갈을 일으키는 상황들이 REM 수면 시간을 증가시키는 되먹이 기전이 있고, REM 수면의 이러한 증가는 카테콜라민의 신경세포에서의 저장을 고갈전 수준으로 다시 보충한다고 제안했다. 그러므로 시냅스에서 카테콜라민의 이동을 향진시키는 약물을 사용한다면 REM 수면의 박탈로 생긴 기억장애를 역전시키거나 감소시킬 수 있겠다. 그래서 이들은 이들의 가설을 지지할 여러가지 실험들을 실시했고 뇌의 카테콜라민치를 향진시키는 약물들은 REM 수면 박탈로 인한 기억의 저장장애를 역전시키고(31), 카테콜라민 전구물질인 L-dopa의 투여는 REM 수면의 박탈 또는 도파민과 노에피네프린 합성을 차단하는 효소 저해제인 AMPI에 의한 기억장애를 역전 시킴을(30) 보고하였다. 이들의 연구는 REM 수면의 박탈로 인한 기억장애가 AMPI로 유도된 기억장애와 유사하고 L-dopa 투여시 역전되는 것은 REM 수면 박탈과정이 카테콜라민 신경계의 기능에 장애를 줘서 카테콜라민 기능의 어떤 부분에 장애를 준다는 관점을 지지한다.

여기에서 고찰한 연구들은 REM 수면, 단백질의 합성, 그리고 콜린계 및 카테콜라민계 사이에 관련이 있음을 시사한다. 아마도 REM 수면의 박탈은 중추신경계의 신경전달물질의 활성중 기억 저장과장의 조절에 특히 중요한 기능에 장애를 준다고 생각된다. 또는 반대로, REM 수면은 아마도 변형된 신경전달물질의 활성을 통해서 정보과정을 포함하는 각성시의 경험에 따라 증가된다고 생각한다.

요 약

REM 수면이 학습 및 기억 과정에 관련이 있다는 증거는 많으나 아직도 향후 밝혀져야 할 부분이 많다.

학습후에는 REM 수면이 유의하게 증가한다는 주장과 증가하지 않는다는 연구결과가 있어 의견의 일치를 보이지 않고 있다. 그러나 연구 결과들을 종합하면 내용이 쉽고 단순한 학습후에는 REM 수면의 증가가 없으나 내용이 복잡하고 생소하며 정서적으로 중요한 학습후에는 유의한 REM 수면의 증가를 보인다는 점에서는 일치하고 있다.이 결과는 Rotenberg(6)의 학습에 대한 두가지의 서로 상반된 행동양식, 즉 탐색활동과 탐색의 포기라는 관점에서의 해석과 일치한다. 아무튼 REM 수면은 장기 기억의 고정과 유지에 중요하며, 불완전한 학습은 REM 수면의 증가를 자극하는 일련의 사건들은 가동시키고 이는 학습을 완성하는데 기여하는 것으로 보인다.

학습전, 후의 REM 수면의 박탈에 대한 연구도 REM 수면이 학습/기억 과정과 밀접히 관련됨을 시사한다. 학습전 REM 수면의 박탈에 대한 연구는 REM 수면이 장기기억에서 저장의 고정과정에 적극적으로 관여됨을 시사한다. 학습후 REM 수면의 박탈에 대한 연구는 REM 수면 "window"라는 개념을 이끌어 냈고 "window"에 해당하는 시간에 REM 수면을 박탈하면 학습장애를 초래하는데, 특히 학습후 첫번째 나타나는 REM 수면 "window"가 학습과정에서 가장 중요함을 시사한다.

REM 수면의 발생과 관련된 뇌의 전기신경생화학적

인 일련의 사건들이 기억과 관련된다는 증거들이 많다. REM 수면중 발생하는 해마의 리듬과 기억의 신경생물학적 기전에 관한 모델중 대표적인 모델인 장기증폭(long-term potentiation)의 관련성이 제안되고 있으며, REM 수면의 박탈은 중추신경계에서 단백질 합성의 장애 및 acetylcholine과 catecholamine 등의 신경전달물질의 활성에 장애를 주고 이는 기억장애의 결과로 나타난다는 연구들이 있다.

아직도 REM 수면의 기억관련 기능은 의문점이 많다. 향후 분자생물학의 응용 및 뇌의 대사활동이 수면주기에 따라 아주 다름을 보여주는 brain metabolic mapping technique의 이용은 단백질의 합성의 수준에서 REM 수면과 기억/학습과정의 관련성에 대한 이해를 높여줄 것이다.

중심 단어 : 렘수면 · 기억/학습.

REFERENCES

1) **Winson J.** The biology and function of rapid eye movement sleep. Curr Opin Neurobiol 1993 ; 3 : 243-248.
2) **Crick F, Mitchison G.** The function of dream sleep. Nature 1983 ; 304 : 111-114.
3) **Smith C.** Sleep states and learning : A review of the animal literature. Neurosci Biobehav Rev 1985 ; 9 : 157-168.
4) **Pearlman CA.** REM sleep and information processing : Evidence from animal studies Neurosci Biobehav Rev 1979 ; 3 : 57-68.
5) **Smith C, Tenn C, Annett R.** Some biochemical and behavioural aspects of the paradoxical sleep window. Can J Psychol 1991 ; 45 : 115-124.
6) **Rotenberg VS.(A)** Sleep and memory I : The influence of different sleep stages on memory. Neurosci Biobehav Rev 1992 ; 16 : 497-502.
7) **Fishbein W, Gutwein BM.** Paradoxical sleep and memory storage proscesses. Behav Biol 1977 ; 425-464.
8) **McGrath MJ, Cohen IB.** REM sleep facilitation of adaptive making behavior : A review of the literature. Psychol Bull 1978 ; 85 : 24-57
9) **Lucero M.** Lengthening of REM sleep duration consecutive to learning in the rat. Brain Res 1970 ; 20 : 319-322
10) **Hennevin E, Leconte P, Bloch V.** Effect de niveau d'acquisition sur 1'augmentation de la duree de sommeil paradoxal consecutive a un conditionnement d'evitement chez le rat(1971). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19(4) : 425-464.
11) **Leconte P, Hennevin E, Bloch V.** Analyse de effects d'un apprentissage et de son niveau d'acquisition sur le aommeil paradoxal consecutif (1973). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, Paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19(4) : 425-464.
12) **Leconte P, Hennevin E.** Caracteristiques temporelles de 1'augmentation de sommeil paradoxal consecutif a l'appentissage che le rat(1973). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, Paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19 : 425-464.
13) **Smith C, Kitahama K, Valatx JL, Jouvet M.** Incresed paradoxical sleep in mice during acquisition of a shock avoidance task. Brain Res 1974 ; 77 : 221-230.
14) **Fishbein W, Kastaniotis C, Chattman I.** Paradoxical sleep : Prlonged augmentation follow learning. Brain Res 1974 ; 79 : 61-75.
15) **Rotenberg VS.(B)** Sleep and Memory II : Investigations oh humans. Neurosci Biobehav Bev 1992 ; 16 : 503-505.
16) **Kitahama K.** Augmentation de sommeil paradoxal apres apprentissage chez le rat(1973). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19(4) : 425-464.
17) **Smith C, Lapp L.** Prolonged increases in both PS and number of REMs following a shuttle avoidance task. Physiol Behav 1986 ; 36 : 1053-1057.
18) **Smith C, Young J.** Reversal of paradoxical sleep deprivation by amygdaloid stimulation during learning. Physiol Behav 1980 ; 24 : 1035-1039.
19) **Dodge A, Beatty W.** Sleep deprivation does not affect spatial memory in rats. Bull Psychol Soc

1980 ; 16 : 408-409.

20) **Pearlman CA, Becker M.** Brief posttrial REM sleep deprivation impairs discrimination learning in rats. Physiol Psychol 1973 ; 1 : 373-376.

21) **Dujardin K, Guerrien A, Laconte P.** Sleep, brain activation and cognition. Physiol Behav 1990 ; 47 : 1271-1278.

22) **Smith C, Lapp L.** Increased number of REMs following an intensive learning experience in college students. Sleep Res 1987 ; 16 : 211.

23) **Smith C, Lepp L.** Increased number of REMs following an intensive learning experience in college students. Sleep Res 1991 ; 14 : 325-330.

24) **Seligman MEP.** On the generality of the laws of learning. Psychol Rev 1970 ; 77 : 406-418.

25) **Rotenberg VS, Arshavsky VV.** REM sleep, stress and search activity(1979). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, Paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19(4) : 425-464.

26) **Wolfowitz BE, Holdstock TL.** Paradoxical sleep deprivation and memory in rats. Commun Biol 1971 ; 6 : 281-284.

27) **Danguir J, Nicholaidis.** Impairments of learned aversion acquisition following paradoxical sleep deprivation in the rat. Physiol Behav 1976 ; 17 : 489-492.

28) **Fishbein W.** Interference with conversion of memory from short-term to long-term storage by partial sleep deprivation. Commun Behav Biol 1970 ; 5 : 1711-175.

29) **Sagales T, Domino EF.** Effects of stress and REM sleep deprivation on the patterns of avoidance learning and brain acetylacholine in the mouse. Psychopharmacologia(Berlin) 1973 ; 29 : 307-315.

30) **Hartmann E, Stern WC.** Desynchronized sleep deprivation : Learning deficit and its reversal by increased catecholamines. Physiol Behav 1972 ; 8 : 585-587.

31) **Stern WC, Morgane PJ.** Theoretical view of REM sleep function : Maintenance of catecholamine systems in the central nervous system. Behav Biol 1974 ; 11 : 1-32.

32) **Smith C, Kelly G.** Paradoxical sleep deprivation applied two days after end of training retards learning. Physiol Behav 1988 ; 43 : 213-216.

33) **Leconte P, Hennevein E, Bloch V.** Duration of paradoxical sleep necessary for the acquisition of conditioned avoidance in the rat. Physiol Behav 1974 ; 13 : 675-681.

34) **Smith C, Butler S.** Paradoxical sleep at selective times following training is necessary for learning. Physiol Behav 1982 ; 469 : 473.

35) **Bliss TVP, Lomo T.** Long-lasting potentiation of synaptaic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. J Physiol(Lond) 1973 ; 232 : 331-356.

36) **Baraban JM.** The biology of memory. In : Review of Psychiatry, vol 12, ed by Oldham JM, Riba MB and Tasman A, Washington DC, American Psychiatric Press, 1993 ; 669-687.

37) **Larson J, Wong D, Lynch D.** Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. Brain Res 1986 ; 308 : 347-350.

38) **Ross GM, Dunwiddie TV.** Induction of hippocampal long-term potentiation using physiologically patterned stimulation. Neurosci Lett 1986 ; 69 : 244-248.

39) **Winson J.** Loss of theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. Science 1978 ; 201 : 100-163.

40) **Givens BS, Olton DS.** Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area : effect on working memory. Behav Neurosic 1990 ; 104 : 849-855.

41) **Greenstein YJ, Pavlides C, Winson J.** Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. Brain Res 1988 ; 438 : 331-334.

42) **Pavlides C, Greenstein YJ, Grudman M, Winson J.** Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta rhythm. Brain Res 1988 ; 439 : 383-387.

43) **Bliss TVP, Collingridge GL.** A synaptic model of memory : Long-term potentiation in the hippocampus. Nature 1993 ; 361 : 31-39.

44) **Kandel ER.** Cellular mechanisms of learning and the biological of individuality. In : Principles of

Neural Science, 3rd ed, ed by Kandel ER, Schwartz JH and Jessell TM, Connecticut, Appleton & Lange, 1991 ; 1009-1031.

45) **Druker-Colin RR, Spanis CW.** Neurohumoral correlates of sleep : Inerease of proteins during rapid eye movement sleep. Experientia 1975 ; 31 : 551-552.

46) **Druker Colin RR, Spanis CW.** Is there a sleep transmitter? Prog Neurobiol 1976 ; 6 : 1-22.

47) **Druker-Colin RR, Spanis CW, Cotman CW, McGaugh JL.** Changes in protein levels in perfusates of freely moving cats : Relation to behavioral state. Science 1975 ; 1871 : 963-965.

48) **Lambrey-Sakai F.** "Incorporation d'un melange d'acides amines trities dans les proteins cerebrales du Rat en rapport avec de privtation de sommeil" (1972). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, Paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19(4) : 425-464.

49) **Gutwein BM, Shiromani PM, Fishbein W.** Paradoxical sleep memory : Long term disruptive effects of anisomycin. Pharmacol Biochem Behav 1980 ; 12 : 377-384.

50) **Corkin S.** Acetylcholine, aging and Alzheimer's diseaes. Implications for treatment. Trends Neurosci 1981 ; 4 : 287-290.

51) **Coyle HP, Price DL, Delong M.** Alzheimer's disease : A disorder of cortical cholinergic innervation. Science 1983 ; 219 : 1184-1190.

52) **Baghdoyan HA, Rodrigo-Angulo ML, Assens F, McCarley RW, Hobso JA.** A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinoceptive induction of desynchronized sleep signs. Brain Res 1987 ; 414 : 254-261.

53) **Tagney J.** Sleep patterns related to rearing rats in enriched and impoverished environments. Brain Res 1973 ; 53 : 353-361.

54) **Kety SS.** The possible role of the adrenergic systems of the cortex in learning(1972). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, Paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19 : 425-464.

55) **Crow TJ.** Catecholamine containing neurons and electrical self-stimulation : Theoretical implication and some psychiatric implications. Psychol Med 1973 ; 3 : 66-73.

56) **Jones BE, Harper S, Halaris AE.** The effects of bilateral locus lesions on the sleep/waking cycle in the cat(1975). Cited from Fishbein W and Gutwein BM, Paradoxical sleep and memory storage processes. Behav Biol 1977 ; 19 : 425-464.

57) **Zometzer SF, Gold MS.** The locus coeruleus : Its possible role in memory consolidation. Physiol Behav 1976 ; 16 : 331-336.

58) **Aston-Jones G, Bloom FE.** Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuation in the sleep-waking cycle. J Neurosci 1981 ; 1 : 876-886.