

장기간의 Pyridoxine 부족이 흰쥐의 행동발달에 미치는 영향

이난실 · 이홍미 · 최혜미

서울대학교 가정대학 식품영양학과

Effect of Long-Term Pyridoxine Depletion on the Behavioral Pattern of the Rats

Nan-Sil Lee, Hongmie Lee, and Haymie Choi

Dept. of Food and Nutrition, Seoul National University

= ABSTRACT =

Several aspects including physical development, reflex acquisition, neuromotor development and learning behavior at Y water maze were compared at the progeny of rats fed low(1.2mg/kg diet) or adequate levels(22mg/kg diet) of pyridoxine during growth, gestation, lactation, and adult period.

Physical development and development of reflexes(righting reflex, cliff avoidance, negative geotaxis, palmar grasp, and startle reflex to sound) appeared different between control and deficient groups but not significantly. At the 2nd week, rats spent more time in supported standing during 3 minute observation period, which seemed to reflect emotional instability. At the 2nd and 3rd week, the average time pups spent in unsupported standing during 6 minute period was longer in the control than the deficient groups.

In the Y-water maze position reversal test, learning ability as judged by the number of errors was not different among three groups, but the rats in supplemented group(DC) reached the escape platform in significantly shorter time than the other two groups, which may suggest their emotional instability. In the visual discrimination test, the performance of rats from the supplemented group had the lower errors than the other groups on the early test days. But as the testing period progressed, the performance of rats in the supplemented group became inferior to those of the control and deficient groups. The performance of control group became superior to that of the deficient group.

* 본 연구는 한국과학재단 연구비로 이루어진 것임.

접수일자 : 1986년 10월 17일

서 론

Pyridoxine 결핍은 중추신경계에 수많은 병변을 가져오는 것으로 나타났는데, 여기에는 과민성, 행동질환, 경련, 지적장애 등이 있다¹⁾. 수유기 동안 pyridoxine 이 부족했던 어미쥐의 새끼들에서 뇌의 sphingomyelin 과 pyridoxine 함량이, pyridoxine을 보충받거나 열량이 제한된 동물들에서 관찰된 것보다 유의적으로 더 낮았고, 기형적인 변화들도 보고되었다²⁾³⁾.

일반적으로 사람에게서 일차적인 pyridoxine 결핍은 발생하기 드문 일인데 이는 pyridoxine이 대부분의 식품에 존재하기 때문이다. 그러나 anovulatory steroid 들이 pyridoxine의 요구량을 증가시키는 것으로 알려지고 있고³⁾, 많은 여성들은 임신되기 전에 지속적으로 약들을 사용한다. 임신된 여성들의 많은 비율이 상대적으로 pyridoxine 결핍을 가지고 있다고 많은 연구자들이 밝혔다⁴⁾.

Pyridoxine의 조효소 형태인 pyridoxal phosphate 는 아미노산의 이동과 대사, 지방산의 합성, GABA (γ -aminobutyric acid) shunt pathway 및 sphingolipid의 합성 등에 참여함으로써 중추신경계의 발달기간 동안 pyridoxine의 경미한 결핍상태라도 불가역적인 해로운 효과들이 초래될 수 있다¹⁾⁵⁾.

신체적 및 지적인 변화들이 쥐^{6)~9)}와 사람¹⁾에서 pyridoxine 결핍과 관련되었다. 동물들에서 pyridoxine 결핍의 결과는 behavioral 및 electrophysiological level 들의 양 면에서 연구되었다¹⁰⁾¹¹⁾. 만약 영양상의 결핍이

“보다 느린” 학습을 초래한다면, 이는 행동의 생화학적 기질에 관해서 이해할 수 있을 뿐만 아니라, 임상적·사회적으로 많은 뜻을 함축할 수 있다.

본 연구에서는 신체적 발달, reflex acquisition, neuromoter development 및 Y water maze에서의 학습행동을 포함한 여러가지 면들을 성장, 임신, 수유 및 성숙 후기간 동안 pyridoxine을 낮은 수준으로 또는 충분히 먹인 쥐들의 새끼에서 서로 비교하였고, 학습능력의 차이는 position reversal test와 visual discrimination test에서 관찰되었다. 그리고 어미의 pyridoxine 결핍으로써 행동양식에 변화가 일어난 것이, pyridoxine이 충분한 정상 식이로 새끼가 이유했을 때 방지되거나 역전되는지 알아보려고 하였다.

실험재료 및 방법

1) 실험 동물 및 식이

체중이 50~60g 되는 이유한 Sprague Dawley 암쥐를 5일간 정상 사육 식이로 적응시킨 후 대조군과 결핍군의 두 군으로 분류하여 여기에 두 종류의 실험 식이를 사용했는데, 그 조성은 Table 1과 같다. Pyridoxine이 충분한 식이(대조군 식이)는 22mg/kg diet 의 pyridoxine-HCl을 첨가하였고, pyridoxine 결핍 식이(결핍군 식이)는 1.2mg/kg diet의 pyridoxine-HCl을 첨가하였다. 암컷 쥐들이 180-200g 정도의 체중이 되었을 때, 같은 종의 수컷 쥐들과 mating시켰다. 이후 후 결핍군은 다시 두 군으로 분류되어, 한 군(DC)

Table 1. Composition of experimental diet (g/100g diet)

	Pyridoxine - deficient	Pyridoxine - sufficient
Vitamin-free casein	20.0	20.0
Corn starch	58.5	58.5
Corn oil	5.0	5.0
Beef tallow	5.0	5.0
Salt mixture ⁽¹⁾	4.0	4.0
Cellulose	5.0	5.0
Vitamin mixture - B ₆ ⁽²⁾	2.08	
+B ₆ ⁽³⁾	0.12	2.0
DL-Methionine	0.3	0.3

(1) ICN.

(2) Nutritional Biochemicals, ICN Life Science Group, Cleveland, Ohio, Vitamin mixture (-B₆).

(3) Vitamin mixture (+B₆) ICN.

은 대조군 식이로 바꾸었고, 다른 군(DD)과 대조군(CC)은 각각의 실험 식이를 계속 제공했다.

2) 행동 발달의 측정 (Behavioral measures)

쥐들의 신체적 발달은 수유기 동안 외이(external ear)가 퍼지는 것, 두 눈을 뜨는 것(eye opening), 그리고 생식기 털(anogenital hair)의 성장에 관해 각 식이군 내에서 시작과 완성하는 날을 기록하여 평가하였다¹³⁾.

모든 행동발달의 측정은 야행성인 쥐의 circadian rhythm을 고려하여 저녁 6시 이후에 실시하였다.

쥐들은 생후 1일부터 수유기 동안 일련의 반사행동의 발달(development of reflexes)을 측정하였다. Righting reflex(딱딱하고 편평한 면 위에 쥐의 등을 대도록 놓았을 때 2.5초 이내에 정상 자세로 뒤집어서 쉬는 자세를 취하면 positive), audicular startle test(크고 날카로운 신호음을 울려서 머리와 사지가 갑자기 뻗는 것이 보일 때 positive), cliff avoidance(양 앞발을 책상 모서리에 걸쳤을 때 뒤돌아서 기어 가던 positive), palmar grasp(종이편으로 앞발을 건드릴 때 붙잡으려고 발가락이 뻗는 것) 및 negative geotaxis(20° 경사에 거꾸로 놓았을 때 위쪽으로 되돌아서 기어가는 것) 등의 시작과 완성 시기를 알아보았다¹²⁾.

2주와 3주에 각 쥐를 3분과 6분동안 사방 30cm인 plexiglas observation box에 넣어, neuromotor coordination의 발달을 조사하기 위해 supported standing 및 spontaneous activity의 척도로서 grooming과 unsupported standing을 분류하여 각각에 보내는 횟수와 시간을 관찰, 측정하였다¹³⁾.

7주가 되었을 때, 동물들은 학습능력의 지표로서 Y water maze에서 position reversal performance test를 받았다¹⁴⁾. 이것은 Fig. 1에서 보여진다. Y maze는 회색의 출발 가지와 각각 검은색과 흰색이 칠해진 목적가지로 구성되고, 움직일 수 있는 platform을 설치하여 쥐가 물로부터 피할 수 있도록 하였다. Test는 하루 2번씩 시행하여 각각 12일씩 3단계에 걸쳐 실시하였다. 첫 단계에서 platform은 흰색 가지 끝에 설치하였고, 두번째 단계에서는 검은색 가지 끝에 설치하였으며, 세번째 단계에서는 다시 흰색 가지 끝에 설치하여 쥐가 반대 가지로 가지않고 platform이 있는 가지를 선택할 때 positive로 기록하였다. 쥐가 회색 가지를 출발하여 platform에 올라설 때까지 걸린 시간도 측정하였다. Y-maze의 물은 test

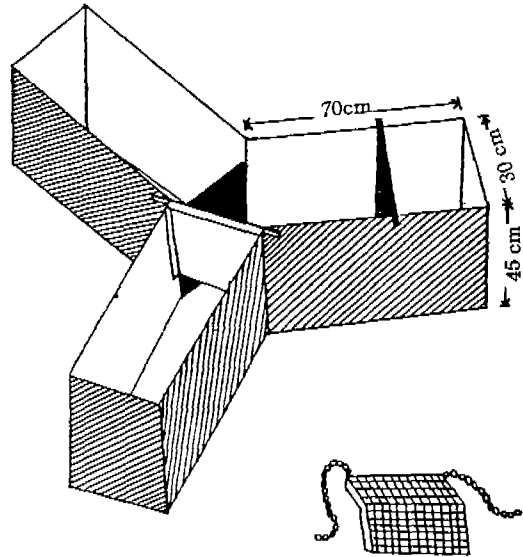


Fig. 1. Y water maze and escape platform.

때마다 새로운 물로 갈아주었다.

10주와 36주가 되었을 때, 동물들은 Y water maze에서 visual discrimination test를 받았다^{13) 15)}. 이것은 7주에 사용된 maze를 회색으로 다시 칠을 하고 검은색 문과 흰색 문이 두 가지의 입구에 설치되었다(Fig. 1). 또 움직일 수 있는 platform을 항상 흰색 문이 있는 가지에 설치하였고, 문들은 물의 표면 1cm 위로 끌어 올려질 수 있게 하였으며, 그 일차적인 사용 목적은 쥐가 maze의 잘못된 가지로 들어왔을 때 물 표면의 아래로 내려져서, 그 쥐가 즉시 되돌아서 다른 가지로 헤엄쳐 가지 못하도록 하는 것이다. 실수를 하여 사로잡힌 쥐는 몇 초 동안 물속에 있게 했고, 흰색 문과 그 platform은 무작위로 설치하였다. 훈련기간으로서 동물들은 시험기간 2일 전에 positive인 흰색 문의 가지나 negative인 검은색 가지 어느쪽으로든 지 가도록 하였다. 만약 두 시행에서 positive로 갔다면, 세번째 시행에서는 다른 가지로 들어가는 것을 막아 강제로 negative box로 가게 했고, 반대로 negative로 갔다면 positive 쪽으로 강제로 보냈다. 전체로 동물은 처음 2일에 각 10번의 훈련 시행에서 6번의 positive와 4번의 negative run을 하였다. 훈련 3일과 4일째에는 4번의 시도만 실시하였고, 잘못된 반응은 수정할 수 있게 하였다. test 날에는 2번의 시행을 실시하였다. Test를 시작하기 전에 동물들은 special box에 넣은

Table 2. Effect of long-term pyridoxine depleted diet on the physical development

Physical features	Control (CC)		Deficient (DD)	
	Onset ^a	Completion ^b	Onset	Completion
Unfolding of external ear	2.6 ± 1.0 ^c (6) ^d	2.8 ± 0.8	2.3 ± 0.5 (18)	2.9 ± 0.4
Opening of eyes	12.7 ± 0.5 (6)	13.5 ± 0.5	12.9 ± 0.4 (18)	14.1 ± 0.5
Growth of anogenital hair	12.0 ± 1.3 (6)	12.7 ± 0.8	12.5 ± 1.3 (18)	12.9 ± 1.0

a : Days when characteristics were first observed in the group.
 b : Days when all animals exhibited the characteristics.
 c : Mean ± S.D. (days).
 d : Number of dams of six pups used for observation.

Table 3. Effect of long-term pyridoxine depleted diet on the onset and completion of reflex acquisition in rat pups

Reflexes	Control (CC)		Deficient (DD)	
	Onset ^a	Completion ^b	Onset	Completion
Righting reflex	1.8 ± 1.2 ^c (6) ^d	6.7 ± 1.6	2.2 ± 1.4 (18)	6.2 ± 1.5
Negative geotaxis	2.3 ± 0.8 (6)	7.3 ± 1.0	2.7 ± 1.2 (18)	7.7 ± 1.0
Cliff avoidance	2.7 ± 2.0 (6)	8.8 ± 1.0	3.3 ± 1.6 (18)	7.9 ± 1.5
Palmar grasp	8.7 ± 1.0 (6)	12.0 ± 1.7	8.6 ± 1.1 (18)	12.6 ± 2.2
Audicular startle	11.2 ± 0.4 (6)	12.3 ± 1.0	7.3 ± 0.7 (18)	12.4 ± 0.8

a : Days when characteristics were first observed in the group
 b : Days when all animals exhibited the characteristics
 c : Mean ± S.D. (days)
 d : Number of dams of six pups used for observation

후 한 마리씩 꺼내서 test를 시킨 후 타월로 몸을 말려서 special box로 되돌려 넣었고, hair dryer로 완전히 말렸다.

3) 통계처리

위의 분석 결과들은 t-test로 유의수준을 검증하였다.¹⁰⁾

실험결과 및 고찰

Table 2에서는 3가지 면으로 관찰된 신체적 발달의 결과들을 나타내고 있다. 신체적 특징의 발달은 Alton-Mckey와 Walker⁹⁾의 결과들과 비슷하다. 동물들의 신체적 성숙도는 임신과 수유기 동안의 pyridoxine 제한

에 의해 눈을 뜨는 것과 생식기 털의 성장에서 pyridoxine 결핍 동물들이 발달에 지연을 보였으나 유의적으로 영향을 받지 않았다. 그들은 pyridoxine 결핍이 명백해지기 전인 분만 때부터 결핍을 시켜서 효과가 없었다고 보았으나, 임신 동안 pyridoxine의 심한 제한¹⁶⁾도 이들 신체적인 발달면에 유의적으로 영향을 미치지 못했다.

동물들의 reflex testing 결과들은 Table 3에 나타나고 있다. Righting reflex, cliff avoidance 및 negative geotaxis는 수유기의 첫 주에서 일찍 나타났고, palmar grasp은 두번째 주의 초반에 그리고 소리에 반응한 startle reflex는 두번째 주의 중반에 나타났다. Lamptey와 Walker¹²⁾는 임신과 수유 동안 필수 지방산을 결핍

-장기간의 Pyridoxine 부족이 흰쥐의 행동발달에 미치는 영향-

Table 4. Effect of long-term pyridoxine depleted diet on the development of neuromotor coordination (standing) and spontaneous activity (grooming)^a

		Age, 2 weeks		Age, 3 weeks	
		Control (CC)	Deficient (DD)	Control (CC)	Deficient (DD)
Standing	No	4.3±1.0 (18) ^b	3.7±1.2 (25)	15.4± 6.1 (19)	13.1±5.9 (41)
	Supported T	6.38±3.67	3.80±2.80*	39.65±18.57	33.07±13.19
Standing	No	0.9±0.5 (18)	0.4±0.2 (25)**	10.7±5.6 (19)	7.2±5.1 (41)
	Unsupported T	0.49±0.21	0.17±0.08**	13.55±4.84	9.40±5.92
Grooming	No	2.6±1.7 (18)	2.4±1.3 (25)	5.9±2.0 (19)	6.0±2.5
	T	12.34±9.36	13.77±8.84	35.12±10.31	38.80±10.01

a : Six-minute observation period

b : Number of animals used for calculation

No : Mean frequency of reactions ± S.D.

T : Mean time of reactions ± S.D. (seconds)

*: p<0.05, significantly different from control group

** : p<0.01, significantly different from control group

시킨 결과 새끼쥐들에서 반사행동들의 지연을 관찰했다. 본 실험의 결과들을 정상적인 유형으로 발달을 보였으며 위의 결과들과 일치하였다. Alton-Mackey와 Walker⁹⁾는 수유 동안의 pyridoxine 부족이 palmar grasp 과 audicular startle to sound의 발달을 지연시켰으며 이것은 임신 동안 결핍시켰던 그들의 결과¹⁶⁾ 보다는 적은 정도였다고 하였다. 본 실험에서는 반사행동들의 시작과 완성이 대조군(1.8일)과 결핍군(2.2일) 간에 유의적이지는 않았으나 약간의 차이를 보였다. 모든 면의 지연은 pyridoxine 부족 자체보다는 일반적인 성장의 지연으로 인해 간접적으로 관계한다고 보는 것이 타당하다. 이 결과로써 본 실험보다 더 심한 pyridoxine 부족 상태에서 반사행동의 발달이 영향을 받는다는 것으로 생각할 수 있다. 반사행동의 발달은 열량을 제한받은 동물들에서도 관찰되었다¹⁷⁾. 한편 다른 연구자들^{7,8,9,16)}은 pyridoxine이 결핍된 쥐가 supported와 unsupported standing에 보다 적은 시간을 보냄으로써 이것을 neuromotor development의 지연 때문이라고 보고했다. Lamptey와 Walker¹³⁾는 linolenate를 제공받은 쥐가 대조군에 비해 standing에 보내는 시간이 더 많아서 호기심이 더 큰 때문이라고 설명했다.

Unsupported standing에서 grooming을 분류하고 6분 동안 행동을 관찰한 결과는 Table 4에 나타나고 있다. Unsupported standing은 2주와 3주에서 모두

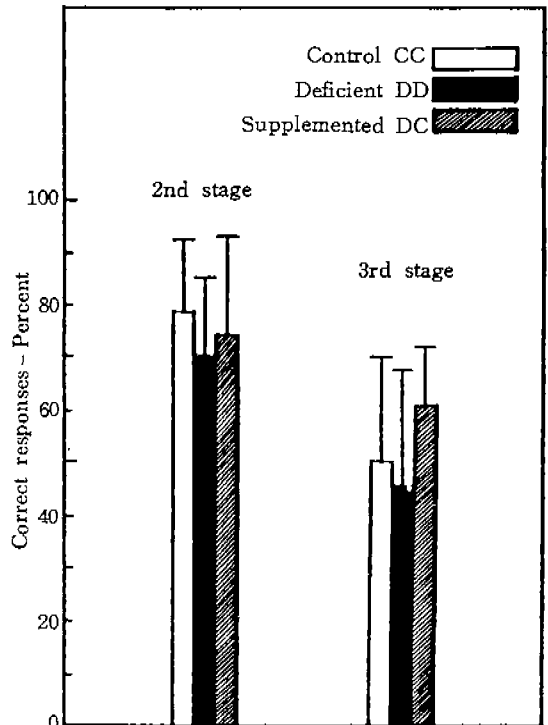


Fig. 2. Effect of long-term pyridoxine depleted diet on the position reversal performance of the adult progeny at 7th week in the Y water maze. Values represent the mean daily responses for each group in 12 trials for 6 days expressed as the percent of the correct responses. The S.D. is indicated by the short bar on each histogram.

pyridoxine 이 결핍된 쥐에서 활동성이 낮은 것을 보였고 grooming 은 차이가 없었다. supported standing 은 활동의 횟수보다 두군 간에 유의적인 차이가 없었으나 활동시간에서 2 주의 대조군이 더 활발한 움직임을 보였다. 3 분동안 관찰한 경우, 결핍군이 Supported standing에 보내는 시간이 더 많았는데 이는 정서 불안정에서 오는 결과인듯하다. 그러나 unsupported standing 에 보내는 시간은 두군간에 유의적 차이가 없었다. 이로써 쥐가 활동하는 시간에 관찰 시간을 6 분으로 연장한 결과 두군 간에 unsupported standing 과 supported standing 각각의 뚜렷한 차이를 볼 수 있었던 것으로 생각된다.

Water maze position reversal test 결과는 Fig. 2와 3에서 나타나고 있다. 쥐들은 세번째 단계에서 platform 이 있는 흰색 가지로 가는 비율이 두번째 단계에서보다 적었다. 두번째와 세번째 단계 모두에서 각군의 점수는 유의차가 없어서, 장기간의 pyridoxine 부족이 Y water maze position reversal test에서의 학습능력에는 유

의적인 차를 초래하지 않았다. Pyridoxine 결핍 식이를 먹인 쥐에서 행동발달이 손상되었다는 보고들이 있다^{20, 21)}. 다른 보고들과 본 실험의 결과와의 차이는, pyridoxine 결핍의 정도와 학습의 지표로써 이용된 방법의 차이 때문인 것으로 생각된다. 본 실험에서 측정된 learning test의 종류는 directed learning에 속한다. 이 학습은 문제 해결을 위해 보상을 요구하는 반면, non-directed learning 은 잠재적인 학습 (latent learning), 과다한 학습 (redundant learning) 및 잠재적인 금지 (latent inhibition)를 포함한 하나의 학습 상황에서 발생한다. Nondirected learning 을 조사하기 위해서 동물은 단순히 하나의 자극을 받아서 거기에서 학습하는 것이다²²⁾. 단백질과 열량을 동시에 결핍시켰을 때 latent learning 과 redundant learning 이 감소했으나 directed learning 은 영향받지 않았다고 보고되었다²³⁾. 이유 후 pyridoxine 을 보충받은 동물들 (DC) 은 대조군에 비해 더 빨리 platform 에 도달했으나 점수는 같았다. 이것은 대조군의 emotional reactivity가 싫은 자극적인

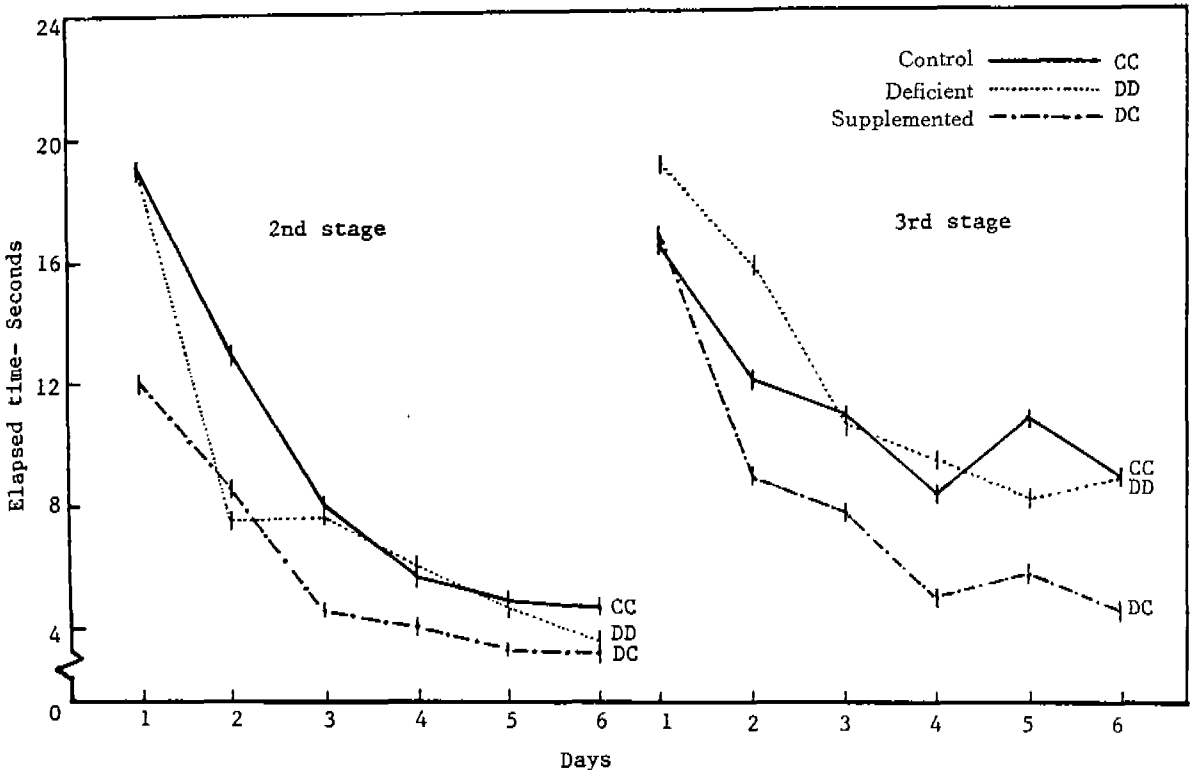


Fig. 3. Effect of long-term pyridoxine depleted diet on the elapsed time to reach the escape platform.

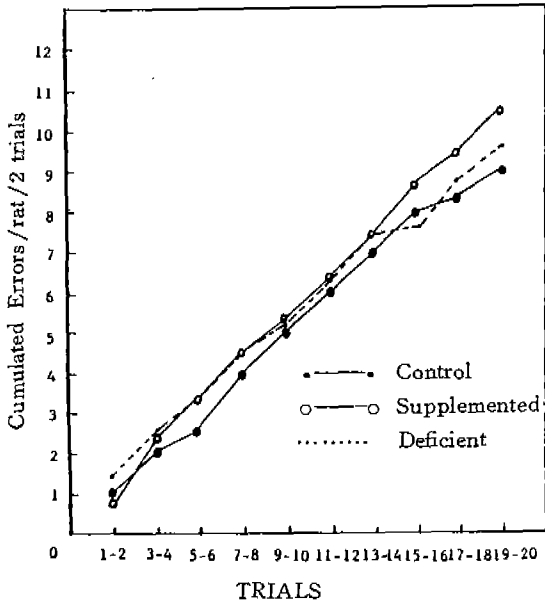


Fig. 4. Cumulative errors for male rats in the visual discrimination test at the age of 10 weeks.

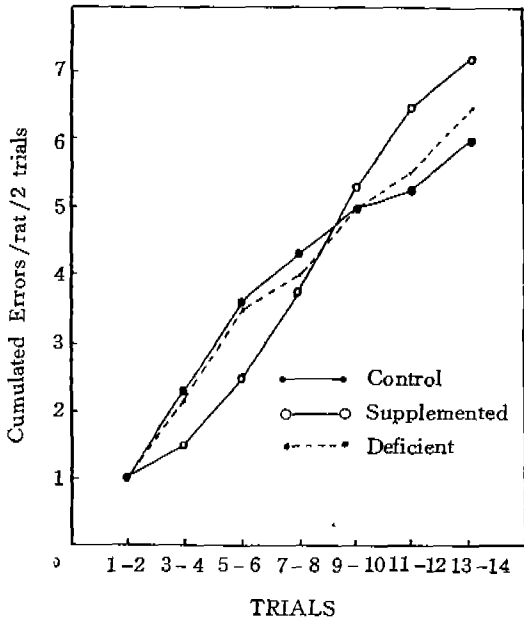


Fig. 5. Cumulative errors for male rats in the visual discrimination test at the age of 36 weeks.

물에 대해 증가하는 것 같다.

10 주와 36 주의 나이에서 실시한 visual discriminating testing의 결과를 각각 Fig. 4와 Fig. 5에서 나타내고 있다. 이 cumulative error curve에서 보면, 모든 나이에서 보충군을 결핍군과 대조군보다 더 많은 실수를 했다. 보충군 동물들의 performance가 다른 군들보다 처음에는 좋았으나 실험 기간이 진행되면서 대조군과 결핍군의 것보다 더 나빠졌다. 즉 장기간의 pyridoxine 부족이라는 영양결핍 상태에서 결핍군은 보충군보다 더 빠르게 그리고 대조군보다는 더 느리게 스트레스 상황을 피했다. 한편 전 실험기간 10 일 중 마지막 3 일 동안에는 대조군과 결핍군 간에 차이가 있었다. Levisky 등²⁰⁾에 의하면 어려서 영양결핍된 쥐들에서 "emotional reactivity"가 성숙 후에도 계속 관찰되었고 이것을 스트레스 상황에 대한 어떤 행동반응의 과장으로 규정하였다. 최근에는 어려서 영양결핍된 쥐들에서 사회적 행동의 혼란이 보고되었다²¹⁾. Open field에서 쥐들을 관찰하거나, 배설물 수를 관찰함으로써 emotionality를 조사할 수 있다. 본 실험에서는 emotionality를 결정하지 않았으며, pyridoxine이 결핍된 쥐에서와 특히 보충된 쥐에서 emotional reactivity를 측정하는 연구가 더 요구된다. 단백질을 결핍시킨 6개월된 쥐¹⁵⁾와 필수 지방산을 결핍시킨 비슷한 시기의 쥐¹³⁾에서는 결핍군이 현저한 학습능력의 저하를 보였다.

결 론

장기간 pyridoxine을 1.2mg/kg diet 정도로 부족시켰을 때, 흰쥐의 신체적 발달과 반사행동들 (righting reflex, cliff avoidance, negative geotaxis, palmar grasp 및 소리에 반응한 startle reflex)의 발달은 대조군과 결핍군 사이에 차이가 있었으나 유의적이지는 않았다. 2 주와 3 주의 쥐들이 6 분 동안 supported standing에 보내는 시간은 2 주의 대조군이 결핍군보다 유의적으로 더 많았고, unsupported standing은 2 주와 3 주에서 모두 pyridoxine이 결핍된 쥐에서 활동성이 낮은 것을 보였으며, grooming에서는 모든 나이의 군들에서 차이가 없었다. Position reversal test에서 학습능력은 세군이 다르지 않았으나 이유 후부터 pyridoxine을 보충받은 군들의 쥐들은 error의 수는 같으면서도 다른 쥐들에 비해 유의적으로 빨리 움직였는데 이는 이들의 정서적 불안정때문으로 생각된다. Visual discrimination test에서 보충군의 학습능력은 실험의 초기에는 우수했으나 실험이 진행되면서 대조군과 결핍군

보다 뒤 떨어졌다. 대조군의 학습능력은 유의적이지는 않으나 결핍군보다 우수한 것으로 나타나 보다 심한 pyridoxine 결핍 상태에서 더 큰 영향을 받을 것으로 보인다.

REFERENCES

- 1) Coursin, D.B.: *Vitamin B₆ and brain function in animals and man. In: Vitamin B₆ in metabolism of the nervous system. Ann. N.Y. Acad. Sci 166:7-15, 1969.*
- 2) Williamson, B. and Coniglio, J.G.: *The effects of pyridoxine deficiency and of caloric restriction on lipids in the developing rat brain. J. Neurochem. 18:267, 1971.*
- 3) Rose, D.P.: *The influence of estrogen on tryptophan metabolism in man. Clin. Sci 31:265, 1966.*
- 4) Schuster, K., Bailey, L.B. and Mahan, C.S.: *Vitamin B₆ status of low-income adolescent and adult pregnant woman and the condition of their infants at birth. Am. J. Clin. Nutr. 34:1731-1735, 1981.*
- 5) Dobbing, J. and Widdowson, E.M.: *The effect of undernutrition and subsequent rehabilitation on myelination of rat brain as measured by its composition. Brain. 88:357, 1965.*
- 6) Sloane, H.N. and Chow, B.F.: *Vitamin B₆ deficiency and initial acquisition of behavior. J. Nutr. 83:379-384, 1964.*
- 7) Driskell, J.A. and Foshee, D.P.: *Behavioral patterns and basic nucleic acid and pyridoxal phosphate contents of male rat from vitamin B₆ repleted dams. J. Nutr. 104:810-818, 1974.*
- 8) Stewart, C.N., Coursin, D.B. and Bhagavan, H. N.: *Avoidance behavior in vitamin B₆ deficient rats. J. Nutr. 105:1363-1370, 1975.*
- 9) Alton-Mackey, M.G. and Walker, B.L.: *The physical and neuromotor development of progeny of female rats fed graded levels of pyridoxine during lactation. Am. J. Clin. Nutr. 31:76-81, 1978.*
- 10) Stephens, M.G. and Havlicek, V. and Dakshin-amurti, K.: *Pyridoxine deficiency and development of the central nervous system in the rat. J. Neurochem. 18:2407-2416, 1971.*
- 11) Stewart, C.N., Coursin, D.B. and Bhagavan, H. N.: *Cortical-evoked responses in pyridoxine-deficient rats. J. Nutr. 103:462-467, 1973.*
- 12) Lamptey, M.S. and Walker, B.L.: *Physical and neurological development of the progeny of female rats fed on essential fatty acids-deficient diet during pregnancy and/or lactation. J. Nutr. 108:351-357, 1978.*
- 13) Lamptey, M.S. and Walker, B.L.: *A possible essential role for dietary linolenic acid in the development of the young rat. J. Nutr. 106:86-93, 1976.*
- 14) Chao, L.L.: *Statistics. In: Methods and analyses 2nd ed. McGraw-Hill, pp268-274, 1974.*
- 15) Barnes, R.H., Cunnold, S.R., Zimmermann, R. R., Simonsons, H., Mcleod, R.B. and Krook, L.: *Influence of nutritional deprivations in early life on the learning behavior of rats as measured by performance in water maze. J. Nutr. 89:399-410, 1966.*
- 16) Alton-Mackey, M.G. and Walker, B.L.: *Graded levels of pyridoxine in the rat diet during gestation and the physical and neuromotor development of offspring. Am. J. Clin. Nutr. 26:420-428, 1973.*
- 17) Thomas, M.R. and Kirksey, A.: *Postnatal patterns of brain lipids in progeny of vitamin B₆ deficient rat before and after pyridoxine supplementation. J. Nutr. 106:1404-1414, 1976.*
- 18) Gant, W.H., Chow, B.F. and Simonson, M.: *Effect of pyridoxine and pantothenic acid deficiency on conditional reflexes. Am. J. Clin. Nutr. 7:411-415, 1959.*
- 19) Sloane, H.N. and Chow, B.F.: *Vitamin B₆ deficiency and initial acquisition of behavior. J. Nutr. 83:379-384, 1964.*
- 20) Levitsky, D.A., Goldberger, L. and Massaro, T. F.: *Nondirected learning, In: Human Nutrition, Vol. I, Myron Winick ed. Plenum Press, New York, p282, 1979.*
- 21) Levitsky, D.A.: *Malnutrition and animal mo-*

- dels of cognitive development. Progressings Kittay Scientific Foundation. Serban, G. ed. Plenum Press, New York, 1975.*
- 22) Watson, T.S., Smart, J.L. and Dobbing, J. : *Social interactions among adult male rats after early undernutrition. Br. J. Nutr. 32:413-419, 1974.*
- 23) Levitsky, D.A. and Barnes, R.H. : *Nutritional and environmental interactions in the behavior development of the rat. Long-term effects. Science 176:68-71, 1972.*
-