

청반손상 후에 L-dopa를 투여한 쥐에서 나타나는 주의장애

조옥경 · 한정수 · 김기석

고려대학교 심리학과

도파민 효능제인 L-dopa를 쥐에게 투여하면 강화와 찍지어지지 않은 부적절자극을 무시하는 주의 과정에 장애가 나타난다. 이같은 장애는 청반을 과피하여 대뇌 노어에피네프린계의 이상을 초래한 경우에도 나타나므로 청반손상 후에 L-dopa를 투여하면 주의장애가 심해질 것으로 예상하였다. 왕복상자에서 회피반응을 쥐에게 학습시킨 후 검사시행에서는 훈련에 사용되었던 소리자극을 전기쇼크없이 제시하는 중간중간에 부적절자극인 빛자극을 무선적으로 제시하였다. 실험 결과, L-dopa 집단이 주의장애를 보였고 청반손상집단은 주의장애가 없었으나 청반손상과 L-dopa 투여가 같이 치치된 집단은 부적절자극을 무시하는 능력에 상당한 장애를 보였는데 이는 L-dopa 단독 투여 효과를 훨씬 넘어서는 것이었다. 이같은 결과는 주의과정에 도파민과 노어에피네프린 상호작용할 가능성을 시사하며 이는 정신분열증 환자에서 나타나는 주의장애에 대한 동물모형을 제시해 줄 수 있다고 생각된다.

대뇌의 도파민계를 인위적으로 활성화시켰을때 동물에서 나타나는 주의장애는 최근들어 인간의 정신분열증에 대한 동물모형의 한 실험예가 되고있다(Crider, Blockel & Solomon, 1986; Crider, Solomon & McMahon, 1982; Hellman, Crider & Solomon, 1983; Ohad, Lubow, Winer & Feldon, 1987; Solomon, Crider, Winkelman, Turi, Kamer & Kaplan, 1981; Solomon & Staton, 1982). 정신분열증은 사고, 정서, 행동 전반에 걸쳐 장애를 보이는 심각한 정신질환으로 우리나라에서도 정신병원을 찾는 환자들 중 반 이상이 이 질환을 앓고있다. 정신분열증이 대뇌 도파민계의 과다활동과 관련이 되어있다는 사실이 약리학적인 증거에 의해 제시되어진 후 정신분열증 치료는 급진전 되었다. 도파민이 정신분열증과 구체적으로 어떻게 관련이 되는지를 밝히기 위하여 적절한 정신분열증의 동물모형을 찾

는 일이 시급해졌는데 이 모형들은 주로 도파민이나 도파민과 유사한 작용을 하는 도파민 효능제 (agonist)를 동물에게 주입하여 나타나는 증상들에 초점을 맞추었다. 이와같은 처치를 하면 운동장애가 뚜렷이 나타나는데 (조옥경 · 여윤희 · 노순임 · 김기석, 1985), 특히 단순한 행동을 반복적으로 비교적 오랫동안 지속하는 상동증 (stereotypic behavior)이 나타나며 보행활동 (locomotion)이 현저하게 증가한다 (Fray, Sahakian, Robbins, Koob & Iversen, 1980; Kelly, Seviour & Iversen, 1975; Przegalinski & Kleinrok, 1972; Robbins, 1979; Robbins & Watson, 1981; Segal, 1975; Sharp, Zetterstrom, Ljungberg & Ungerstedt, 1987). 상동증은 어떤 유형의 정신분열증 환자에게만 나타나며, 동물에서 보이는 보행활동의 증가가 인간의 경우에 비추어 어떠한 구체적인 의미를 갖는 것인지가 분명하지 않

다. 인간의 정신분열증의 경우 여러가지 장애가 복합적으로 나타나므로 동물의 경우에 있어서도 운동장애 이외의 행동장애를 보다 자세히 살펴보는 것이 타당하다고 하겠다. 이와같은 점에 비추어 볼 때 주의 과정의 장애는 인간 환자의 경우에 있어서 정보처리모형을 기반으로 집중적으로 연구되어져 온 분야라는 점에서 동물모형에서 시사점을 던져줄 수 있다고 보여진다. 정신분열증 환자의 지각 및 사고 장애가 주의를 적절하게 통제하지 못하기 때문에 나타나는 부차적인 증상이라고 지적한 McGhie와 Chapman (1961)의 연구 이후로 정신분열증 환자의 주의 장애에 관한 연구들이 꾸준히 진행되어져 왔으며 (Adler, Pachtman, Franks, Pecevic, Waldo & Freedman, 1982; Braff & Saccuzo, 1985; Geyer와 Braff, 1987; Joseph, Frith & Waddington, 1979; Oltmanns & Neale, 1975; Oltmanns, Ohayon & Neale, 1979; Schneider, 1984), 우리나라에서도 이에 관한 몇편의 논문들이 나와있다 (권석만, 1984; 윤여홍, 1983; 최정인, 이형영, 윤진상, 1988).

동물을 연구대상으로 하여 주의 과정의 신경실체를 찾는 연구들은 세로토닌계의 장애나(조옥경, 김기석, 1988; Solomon, Kiney & Scott, 1978; Solomon, Nichols, Kiernan & Kamer, 1980) 도파민의 과다활동이 주의장애를 일으킨다는 것을 시사하고 있다(여유희·김기석, 1987; Crider et al. 1982; Crider et al. 1986; Hellman et al. 1983; Ohad et al. 1987; Solomon et al. 1981; Solomon & Staton, 1982). 청반 (locus coeruleus)을 파괴하거나 신경독소인 6-OHDA를 배측피개속 (dorsal tegmental bundle)에 주입하여 전뇌에서 노어에피네프린 (norepinephrine)양이 급격히 감소하는 경우에도 주의장애가 나타난다 (Adler, Pang, Gerhart & Rose, 1988; Lordon, Rickert, Dawson & Pelley, 1980; Mason & Fibiger, 1978; Roberts, Price & Fibiger, 1976). 이때 주의장애란 강화와 관세없이 제시되는 부적절 자극 (irrelevant stimulus)을 무시하는 능력에 장애를 보이는 것을 말하는 것으로, 구체적인 학습상황에서 정보를 전혀 갖지 않는 자극이 제시되면 주의가 분산되어 동물이 그 자극에 대해서도 반응을 보이는 것을 말한다 (Mackintosh, 1975, 1983). 정신분열증에는 도파민 이외의 다른 신경전달물질, 특히 노어에피네프린이 관련된다는 가설들에 비추어 볼때(Kokkinidis &

Anisman, 1980; Stein & Wise, 1971) 도파민과 노어에피네프린 모두가 주의 과정에 관여한다는 사실은 매우 흥미롭다. 실제로 정신분열증의 동물모형에서 보여지는 상동증과 보행활동 증가에 도파민과 노어에피네프린이 상호작용한다는 것을 밝힌 연구들이 있다 (Antelman & Caggiola, 1977; Taghzouti, Herve, Simon, Blac, Seudler, Glowinski, LeMoal & Tassin, 1988).

본 연구에서는 흰 쥐를 실험대상으로 하여 청반을 파괴하거나 도파민 효소제인 L-dopa를 투여한 후에 나타나는 주의장애를 살펴보고 청반 파괴 후에 L-dopa를 투여하면 주의 장애가 더욱 현저하게 나타나는가를 보고자 하였다. 정상 쥐에서 노어에피네프린이 도파민의 효과를 억제한다는 연구에 비추어 볼때(Kellogg & Wennerstrom, 1974) 도파민 활동이 증가되면 도파민 과잉의 효과가 더욱 뚜렷이 증가될 것이 예상된다.

방 법

피험동물

실험을 시작할 때 몸무게가 250-350g이 되는 수컷 흰쥐 (albino rat)를 사용하였다. 모든 동물들은 실험이 진행되는 동안에 개별 쥐장에서 사육되었으며 사육실은 밤 12시간 낮 12시간의 주기를 유지하였다. 먹이와 물은 언제나 자유롭게 먹을 수 있도록하였다.

실험도구

표준 양방향 회피상자 (shuttle box)를 실험장치로 사용하였다 (Lafayette Electronics Model 85150-ss). 왕복상자는 두 칸으로 나뉘어져 있으며 문이 항상 열려있어 동물이 각 방을 자유로이 드나들 수 있었다. 두 방 모두의 바닥은 스테인레스로된 막대들이 깔려있어 0.5mA의 전기쇼크를 가할 수 있다. 각 방의 측면 벽에는 소리자극이 제시될 수 있는 부저와 불빛자극이 제시될 수 있는 전구가 부착되어있다. 왕복상자는 통풍이 되고 방음이 되는 커다란 상자안에 놓여졌다. 자극이 제시되는 시간, 전기쇼크가 가해지는 시간, 시행 회수등의 실험변수들은 상자 옆에 놓인 소형 컴퓨터에 의해 자동조절되었다. 반응회수와 회피 혹은 도피의 반응유형은 자동적으로 컴퓨터에 기록되었다.

실험절차

실험 방안: 동물들을 네 집단으로 나누었다. 그중 두 집단은 청반을 손상시켰으며 나머지 두 집단은 시술을 전혀 받지 않았다. 시술을 받지 않은 두 집단 중 한 집단의 쥐에게는 회피학습을 위한 훈련 전에 L-dopa를 투여하였고 나머지 집단의 쥐에게는 생리식염수를 주사하였다. 시술을 받은 두 집단 중 한 집단은 훈련전에 생리식염수 처치를 받았으며 나머지 집단은 L-dopa 처치를 받았다.

학습 절차: 학습 절차는 3단계로 나누어진다. 첫번째 단계에서 각 동물은 20분간의 사전 적응기간을 거친다. 이때는 동물을 왕복상자 안에 넣어두고 마음대로 돌아다니게 하였다. 두번째 단계에서 본격적인 회피훈련이 실시되었다. 각 시행은 10초간 지속되는 소리 자극에 의해 시작되며 이 동안에 동물이 옆방으로 도망가는 회피반응이 일어나면 아무런 처치없이 다음 시행이 시작된다. 만일 이 기간 동안에 회피반응이 없으면 바닥의 스테인레스 막대를 통해 동물의 발바닥에 전기쇼크가 가해지는데 이는 동물이 옆방으로 도망가는 도피반응이 일어날 때까지 지속된다. 일단 회피 혹은 도피반응이 일어나면 다음 시행이 시작된다. 시행간 간격은 10초에서 50초까지 무선으로 변화하되 평균 간격이 30초가 되도록 하였다. 모든 동물에게 하루 100시행의 훈련이 실시되었고 10회 중 8회 이상의 회피반응이 일어나면 학습이 완전히 되었다고 보고 훈련을 중단하였다. 학습이 된 동물은 3단계인 검사시행에 들어간다. 총 50회의 검사시행은 경고신호인 소리만이 제시되는 시행 23시행과 소거를 방지하기 위해 소리와 쇼크가 짝지어 제시되는 시행 6시행이 실시되고 나머지 21시행은 전기쇼크와 전혀 짝지어지지 않았던 부적절 자극인 불빛을 제시하는 것으로 되어있다. 이들 자극들에 대한 동물의 반응은 컴퓨터에 자동기록되었다.

약물 투여: L-dopa가 말초에서 탈탄산화되는 것을 억제하기 위해 50mg/kg의 Ro4-4602를 복강주사하고 30분이 지난 후 150mg/kg의 L-dopa를 복강내 주사하였다. 약물이 투여되지 않는 집단의 경우에는 동일한 시간 간격으로 같은 양의 생리식염수를 주사하였다. L-dopa는 주사 후 1시간이 지나서 최대의 효과가 나타

나므로 1시간 후에 회피학습을 위한 훈련을 실시하였다.

시 술: 하루동안 먹이 박탈을 하고 난 후에 시술에 들어갔다. 메틸 아트르핀 0.5cc를 복강주사하고 1시간이 지나서 냄부탈 (nembutal)로 마취시켰다. 스테인레스로 된 전극을 사용하여 청반을 전해질 손상하였으며 전극은 끝만 남겨두고 완전히 절연시켰다. 손상부위는 전정 (bregma)을 원점으로하여 전후측으로 -10mm, 내외측으로 ± 1.2 mm, 배복측으로 -7.4mm가 되도록 하였다(Paxinos & Watson, 1986). 손상부위에 1mA의 직류를 5초간 흘렸다. 수술이 끝난 후 두피를 봉합하고 0.2cc의 테라마이신을 근육주사하였으며 2주 동안의 회복기간이 지나서 실험을 실시하였다.

결 과

조직검사결과

조직검사를 한 결과, 손상부위는 동물에 따라 다소 차이가 있기는 하지만 대부분의 경우 양측성으로 청반이 거의 완전히 파괴되었다. 그림 4는 청반이 손상된 동물들의 뇌절편 결과를 보여준 것이다. 그림에 나타난 단면은 전정으로부터 후측으로 10mm 떨어진 부위로 청반의 문측에 해당된다. 그림에서 보듯이 대부분 청반의 상당부위가 손상되었으며 주변 뇌 부위인 삼차신경핵, 상소뇌각, 상전정핵부위도 다소 손상되었다. 손상부위가 청반에서 지나치게 벗어난 6마리의 자료는 행동검사 결과의 자료에서 제외하였다.

행동검사 결과

청반이 파괴된 동물들은 수술 후에 물섭취가 많아지고 배뇨량이 증가하는 증상을 보였다. 어떤 동물은 소변에서 피가 섞여나오기도 했는데 이는 비뇨기관의 장애때문인 것으로 생각된다(Osumi, Olishi, Fujiwara & Takaori, 1975; Roberts, Price & Fibiger, 1976). 이 증상으로 30%의 쥐가 회복중에 사망하였다. 회피학습 동안에 처벌로 제시되었던 발바닥에 가해지는 전기쇼크를 받고도 전혀 도피반응을 보이지 않는 동물은 학습에서 제외시켰으며 300회의 훈련시행내에 학습준거에 도달하지 못한 동물의 결과도 자료에서 제외하였

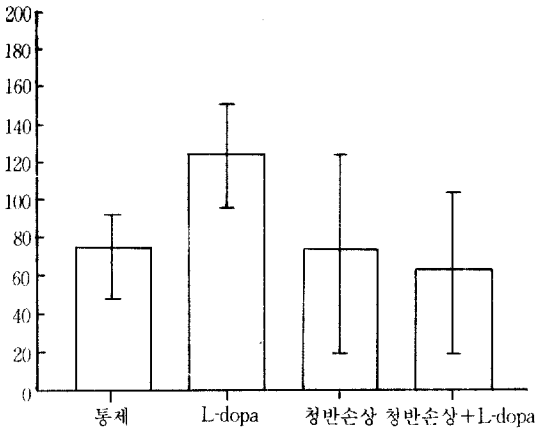


그림 1. 회피학습 준거에 도달할 때까지 걸린 시행수

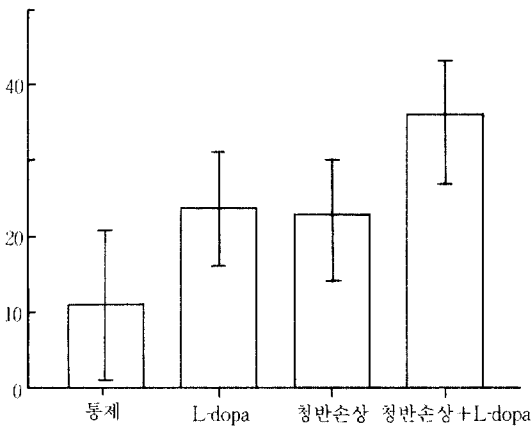


그림 2. 50회의 검사 시행시 조건 자극인 회피반응을 보인 횟수

다. 최종적으로 모두 40마리의 행동검사 결과를 얻었다. 그림 1은 하루에 100시행이 실시되는 훈련 도중에 10회중 8회 이상의 회피반응을 보이는 학습준거에 도달할 때까지 걸린 총 시행수를 나타낸 것이다. 그림에서 볼 수 있듯이 통제집단, 청반손상집단, 청반손상+L-dopa집단간에는 차이가 없었으나 이들 집단과 L-dopa집단 간에는 통계적으로 유의미한 차이가 있었다($F(3, 30)=4.11, p<.05$). 청반손상을 한 후 L-dopa를 투여한 집단의 경우 L-dopa 투여만의 효과인 회피학습의 지연이 감소된다는 사실이 두드러진다.

그림 2는 전기쇼크가 뒤따라 나타나지않고 경고자극만 제시될때 이 자극에 대한 동물의 반응을 보인것이

다. 그림을 보면 통제집단의 경우 소거가 비교적 빠르게 일어나는데 비해 나머지 집단들은 소거가 잘 일어나지 않는다는 것을 알 수 있다. 50회의 검사시행에서 소거가 완전히 일어나는 것을 방지하기 위해 가끔 경고신호와 전기쇼크를 짝지어 제시하는데, 통제집단의 경우 경고신호인 소리만 제시될때 이에 반응하는 회수가 매우 감소하는데 비해 나머지 처치집단들은 높은 회수로 반응한다. 청반손상+L-dopa집단은 L-dopa집단이나 청반손상집단 보다 더 높은 울로 반응한다. 변량 분석결과, 집단간의 차이는 통계적으로 유의미하였으며($F(3, 30)=12.35, P<.01$), Duncan 검사를 이용한 집단간 평균의 사후검증 결과 통제집단과, L-dopa 집단 혹은 청반손상집단간의 차이가 유의미하였으며, L-dopa 집단, 청반손상집단과 청반손상+L-dopa집단

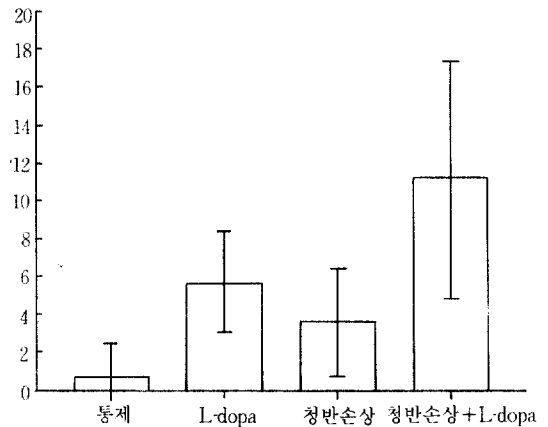


그림 3. 검사 시행시 이전에 강화와 짝지어진 적이 전혀 없는 부적절 자극인 불빛에 대해 회피반응을 한 횟수.

간의 차이가 유의미하였다($MSE=71.6, p<.05$). 그림 3은 검사시행에서 무선적으로 제시되는 부적절자극인 불빛에 대한 회피반응의 회수를 나타낸 것이다. L-dopa 집단, 청반손상집단보다 청반손상+L-dopa집단이 부적절 자극에 훨씬 높은 빈도로 반응한다. 이같은 차이는 통계적으로 유의미하였으며($F(3, 30)=10.3, p<.01$), 각 집단 평균의 사후검증을 통해 볼 때 통제집단과 L-dopa집단의 차이가 유의미하였고, 통제집단과 청반손상집단간에는 차이가 없었으며, 청반손상집단과 L-dopa집단간의 차이도 없었으나, L-dopa 집단이나 청

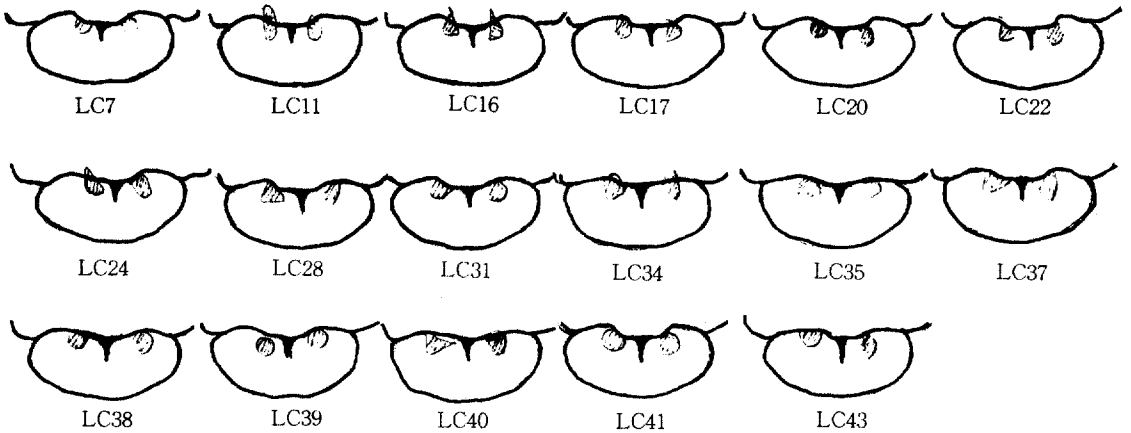


그림 4. 청반손상집단에 속하는 쥐들의 손상부위 청반이 위치한 뇌 부위를 수평단면으로 자른 그림. 빗금 친 부위가 손상부위이며 각 그림의 아래에 적힌 번호는 각 동물의 번호에 해당한다.

반손상집단과 청반손상+L-dopa집단간의 차이가 통계적으로 유의미하였다(MSE=15.6, $p < .05$).

논 의

동물에게 L-dopa를 투여하면 강화와 무관한 부적절 자극을 무시하지 못하고 이에 반응하는 주의장애가 나타난다. 이 결과는 도파민 효능제를 사용하여 주의장애를 관찰한 다른 연구들의 결과와 일치한다(여용희·김기석, 1987; Crider et al, 1982; Hellman et al, 1983; Ohad et al, 1987; Solomon et al, 1981). 청반이 손상된 동물은 정상동물에 비해 주의장애를 보이는 경향이 있기는 하지만 그 차이는 의미있는 것이 아니었다. 이 결과는 청반을 손상하거나 청반에서 출발하여 전뇌로 투사하는 노어에피네프린의 주요통로인 배측피개속을 손상하면 주의장애가 일어난다는 연구들(Lorden et al, 1980; Mason & Fibiger, 1987; Roberts et al, 1976)과는 상반되지만, 이들과는 다르게 노어에피네프린계가 주의에 영향을 주지 않는다는 몇개의 연구 결과(Everitt, Robbins, Guskin & Fray, 1983; Tsaltas, Preston, Rawlins, Winocur & Gray, 1984)와 일치한다. 청반이 손상된 쥐에게 L-dopa를 주입하면 부적절 자극에 반응하는 회수가 급격히 증가한다. 이같은 증가는 L-dopa단독의 효과와 비교할때 뚜렷하게 차이가 나는 것이다. 이는 대뇌 도파민계와 노어에피네프린계가 상호작용하여 주

의장애를 증가시킬 가능성을 시사한다. 인간의 정신분열증에 해당하는 증상을 동물에게 일으키는 약물로 많이 사용하고 있는 암페타민(amphetamine)을 흰쥐에게 투여하면 주의장애가 나타나는데 이 약물은 도파민계와 노어에피네프린계 모두에 작용하는 물질로 알려져 있으며(Groves & Reber, 1976) 주의장애에 둘 다가 관여할 가능성이 있다(Kokkinidis & Anisman, 1980).

결과를 해석하는데 있어서 주의요인 이외에 왕복상자에서 회피반응에 영향을 줄 수 있는 요인으로 동물의 전반적인 활동수준과 각성의 정도를 생각해 볼 수 있겠다. 동물의 활동수준이 비교적 높으면 회피학습이 잘되는 경향이 있다는 것을 실험을 진행하는 동안에 자주 관찰하였으나 모든 회피반응을 동물의 일반적인 활동수준으로 설명할 수 없다. 본 연구에서는 자료로 제시되고 있지 않지만 사전연구의 경험에서 훈련전 적응기간 동안에 측정된 활동양과 회피반응이 서로 관련되지 않음을 관찰하였다. 이같은 사실을 본 연구의 결과에서도 간접적으로 알 수 있는데, L-dopa투여집단이 회피학습을 하는데 더 많은 시행이 필요했는데도 불구하고 전기쇼크없이 경고신호만 제시되는 경우에도 여전히 그 신호에 반응을 하였으며, 부적절 자극에 대한 반응도 통제동물에 비해 뚜렷이 많았다.

L-dopa를 투여하는 것이 동물을 각성시켜서 부적절 자극이 제시될 때 이를 무시하지 못하기 때문이 아니라 모든 외부자극에 대해 과민하게 반응하기 때문에

이 자극에 반응하는 것으로 본 연구의 결과를 해석할 수 있다. 대뇌 도파민계는 주의에 관련되고 노에에피네프린계는 각성에 관련된다는 시사는(Kokkinidis & Anisman, 1980) 청반손상+L-dopa집단이 부적절자극을 무시하는 능력이 다른 집단들에 비해 현저하게 저하된다는 것은 청반손상으로 인한 각성수준의 증가 효과와 L-dopa투여로 인한 주의장애 효과가 가산된 것이라고 해석할 수 있게 한다. 또한 뇌에서 도파민 활동의 증가가 각성기전에 영향을 미친다는 점을 고려하면(Antelman & Caggiula, 1977) 각성요인의 통제가 본 연구의 미흡한 점으로 지적될 수 있겠다. 그러나 주의를 넓은 의미로 사용하여 외부에서 들어오는 정보를 적극적으로 처리하는 의식적인 노력이라고 간주한다면(Johnston & Dark, 1986), 주의과정에는 이미 각성이 전제되어있는 것이며 주의와 각성을 따로 분리하는 것 자체가 무의미할 수 있다.

주의장애는 급성정신분열증 환자에서 현저하게 드러나는 증상으로 오래전부터 주목되었다. McGhie와 Chapman(1961)이 정신분열증환자들은 주어진 자극을 선택해서 조직하고 이를 통제하는 능력이 결여되어 있다는 것을 강조한 이후로 주의장애는 정신분열증의 인지적장애의 한 부분으로 지금까지도 여전히 정신병리학이나 임상심리학 분야에서 활발히 연구되고 있는 주제이다. 이러한 점에서 볼 때 정신분열증의 동물모형에서 주의장애를 최근에 와서야 집중적으로 다루게 되었다는 사실은 오히려 뒤늦은 감이 있다. 장차 부적절 자극을 무시하는 능력을 주의로 보고 이것을 측정하는 실험절차들을 사용하여 주의과정에 관여하는 신경해부적 실체 및 생화학적 기전을 밝힘으로서 인간의 정신분열증을 보다 잘 이해할 수 있는 계기가 마련될 수 있으리라고 본다.

참고문헌

권석만(1984). 만성 비망상 정신분열증 환자가 보이는 전 주의 정보처리에서의 결손, 석사학위청구논문, 서울대학교.
 여유희·김기석(1987). L-dopa가 쥐의 선택적 주의에 미치는 영향. *한국심리학회지*, 6(1), 79-86.
 윤여홍(1983). 시각적 주의 폭으로 본 정신분열증의 주

의장애. 석사학위청구논문, 서울대학교.

조옥경·여유희·노순임·김기석(1985). L-dopa를 투여한 쥐에게서 나타나는 정신분열증적 증상. *행동과학연구*, 7, 33-37.
 조옥경·김기석(1988). 내측 봉선핵의 손상이 무관자극을 무시하는 능력에 미치는 효과. *한국심리학회지*, 7(1), 17-24.
 최정인·이형영·윤진상(1988). 양성 및 음성 정신분열증 환자의 시각적주의폭에 관한 연구. *신경정신의학*, 27(5), 882-892.
 Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., Pecevich, M., Wald, M.C. & Freedman, R.(1982). Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 17(6), 639-654.
 Antelman, S.M. & Caggiula, A.R.(1977). Norepinephrine-dopamine interaction and behavior. *Science*, 195, 646-653.
 Braff, D.L. & Saccuzzo, D.P.(1985). The time course of information processing deficit in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 142(2), 170-174.
 Crider, A., Solomon, P.R. & MaMahon, M.A.(1982). Disruption of selective attention in the rat following chronic d-amphetamine administration: relationship to schizophrenic attention disorder. *Biological Psychiatry*, 17(3), 351-361.
 Crider, A., Blockel, L. & Solomon, P.R.(1986). A selective attention deficit in the rat following induced dopamine receptor supersensitivity. *Behavioral Neuroscience*, 100(3), 315-319.
 Everitt, B.J., Robbins, T.W., Gaskin, M. & Fray, P.(1983). The effects of lesions to ascending noradrenergic neurons on discrimination learning and performance in the rat. *Neuroscience*, 10, 397-410.
 Fray, P.J., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Koob, G.F. & Iversen, S.D.(1980). An observational method for quantifying the behavioral effects of dopamine agonist: contrasting effects of d-amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology*, 69, 253-259.
 Geyer, M.A. & Braff, D.L.(1987). Startle habituation

- and sensori-motor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophrenia Bulletin*, 13(4), 643-668.
- Groves, P.M. & Rebec, G.V.(1976). Biochemistry and behavior: some central actions of amphetamine and antipsychotic drugs. *Annual Review of Psychology*, 27, 91-127.
- Hellman, P.A., Crider, A. & Solomon, P.R.(1983). Interaction of tail-pressure stress and d-amphetamine in disruption of the rat's ability to ignore an irrelevant stimulus. *Behavioral Neuroscience*, 97(6), 1017-1021.
- Jeseph, M.H., Frith, C.D. & Waddington, J.L.(1979). Dopaminergic mechanisms and cognitive deficit in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 63, 273-280.
- Johnston, W.A. & Dark, V.J.(1986). Selective attention. *Annual Review of Psychology*, 37, 43-75.
- Kellogg, C. & Wennerstrom, G.(1974). An ontogenic study on the effect of catecholamine receptor stimulating agents on the turnover of noradrenaline and dopamine in the brain. *Brain Research*, 79, 451-464.
- Kelly, P.H., Seviour, P.W. & Iversen, S.D.(1975). Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum. *Brain Research*, 94, 507-522.
- Kokkinidis, L. & Anisman, H.(1980). Amphetamine models of paranoid schizophrenia: an overview and elaboration of animal experimentation. *Psychological Bulletin*, 88(3), 551-579.
- Lorden, J.F., Rickery, E.J., Dawson, R. & Pellemounter, M.A.(1980). Forebrain norepinephrine and selective processing of information. *Brain Research*, 196, 569-573.
- Mackintosh, N.J.(1975). A theory of attention. *Psychological Review*, 82(4), 276-298.
- Mackintosh, N.J.(1983). *Conditioning and associative learning*. New York: Oxford University Press.
- Mason, S.T. & Fibiger, H.C.(1978). Evidence for a role of brain noradrenalin in attention and stimulus sampling. *Brain Research*, 159, 421-426.
- McGhie, A. & Chapman, J.(1961). Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *British Journal of Medical Psychology*, 34, 103-116.
- Ohad, D., Lubow, R.E., Weiner, I. & Feldon, J.(1987). The effects of amphetamine on blocking. *Psychobiology*, 15(2), 137-143.
- Oltmanns, T.F. & Neale, J.M.(1975). Schizophrenic performance when distractors are present: attentional deficit or differential task difficulty? *Journal of Abnormal Psychology*, 84(3), 205-209.
- Oltmanns, T.F., Ohayon, J. & Neale, J.M.(1978). The effect of anti-psychotic medication and diagnostic criteria on distractibility in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 14, 81-91.
- Osumi, Y., Oishi, R., Fujiwara, H. & Takaori, S.(1975). Hyperdipsia induced by bilateral destruction of the locus coeruleus in rats. *Brain Research*, 86, 419-427.
- Paxinos, G. & Watson, C.(1986). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. New York: Academic Press.
- Przegalinski & Kleinrok(1972). An analysis of DOPA-induced locomotor stimulation in mice with inhibited extracerebral decarboxylase. *Psychopharmacologia*, 23, 279-288.
- Robbins, T.W.(1979). Stereotypy of a learned response after apomorphine. *Proceedings of the British Psychology Society*, 275-276.
- Robbins, Y.W. & Watson, B.A. Effects of d-amphetamine on response repetition and "win-stay" behavior in rat. In C.M. Bradshaw et al.(Eds.), *Quantification of steady-state operant behavior*. Elsevier / North-Holland Biomedical Press, 1981.
- Roberts, D.C.S., Price, M.T.C. & Fibiger, H.C.(1976). The dorsal tegmental noradrenergic projection: an analysis of its role in maze learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 90(4), 363-372.
- Segal, D.S.(1975). Behavioral characterization of d- and l-amphetamine: neurochemical implication. *Science*, 31, 475-477.

- Sharp, T., Zetterstrom, T., Ljungberg, T. & Ungerstedt, U.(1987). A direct comparison of amphetamine-induced behaviors and regional brain dopamine release in the rat using intracerebral dialysis. *Brain Research*, *401*, 322-330.
- Solomon, P.R., Crider, A., Winkelman, j.W., Turi, A., Kamer, R.M. & Kaplan, L.J.(1981). Disrupted latent inhibition in the rat with chronic amphetamine or haloperidol-induced supersensitivity: relationship to schizophrenic attention disorder. *Biological Psychiatry*, *16*(6), 519-537.
- Solomon, P.R., Kiney, C.A. & Scott, D.R.(1978). Disruption of latent inhibition following systemic administration of parachlorophenylalanine(PCPA). *Physiology and Behavior*, *20*, 265-271.
- Solomon, P.R., Nichols, G.L., Kiernan, J.M., Kamer, R.S. & Kaplan, L.J.(1980). Differential effects of lesions in medial and dorsal raphe of the rat: latent inhibition and septohipocampal serotonin levels. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *94*(1), 145-154.
- Solomon, P.R. & Staton, D.M.(1982). Differential effects of microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens or the caudate putamen on the rat's ability to ignore irrelevant stimulus. *Biological Psychiatry*, *17*(6), 743-756.
- Stein, L. & Wise, C.D.(1971). Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science*, *171*, 1032-1036.
- Taghzouti, K., Simon, H., Herve, D., Blanc, G., Studler, J.M., Glowinski, M.J., Lemoal, M. & Tassin, J.P.(1988). Behavioral deficits induced by an electrolytic lesion of the rat ventral mesencephalic tegmentum are corrected by a superimposed lesion of the dorsal noradrenergic system. *Brain Research*, *440*, 172-176.
- Tsaltas, E., Preston, G.C., Rawlins, j.N.P., Winocur, G. & Gray, J.A.(1984). Dorsal bundle lesions do not affect latent inhibition of conditioned suppression. *Psychopharmacology*, *84*, 549-555.

원고 초본 접수 : 1989. 10. 20
최종 수정본 접수 : 1989. 11. 12

Attention Deficits Induced by L-dopa Injection after Locus Coeruleus Lesions in the Rat.

Ok-Kyoung Cho, Jung-Soo Han and Ki-Suk Kim

Korea University

The attentional process by which animals learn to ignore an irrelevant stimulus was examined after the treatment with L-dopa or bilateral electrolytic lesions of locus coeruleus(LC). Rats received daily 100 trials of two-way avoidance training in which each trial was initiated by a 10-sec tone stimulus and terminated either by a shuttle response during the tone(avoidance) or by a response during the electric shock(escape). The training sessions continued until the animals met a criterion of eight avoidance responses during any ten consecutive trials. The same rats then received a 50 trials test session. A light, which was irrelevant because it had never been paired with shock, was randomly presented during the test period. The administration of L-dopa produced marked impairment in tuning out the irrelevant stimulus, but LC lesion group did not show any attentional deficits. When L-dopa injection was superimposed to LC lesions, the deficit was increased. It may be interpreted that the result is due to an interaction between the noradrenergic and dopaminergic system. This interaction in ignoring an irrelevant stimulus may provide an animal model of selective attention deficit observed among some schizophrenic patients.