

## 도파민 과다활동이 저지수행에 미치는 영향

조옥경 · 김기석

고려대학교 심리학과

본 연구는 중추신경계의 도파민 활동을 증가시키는 처치가 흰쥐의 저지학습에 미치는 영향을 알아보기 위한 것이다. 저지학습은 표준 왕복회피 상자에서 관찰하였는데 1단계 훈련에서는 소리를, 2단계 훈련에서는 불빛과 소리로 이루어진 복합자극을 전기쇼크를 알리는 신호로 사용하였다. 검사시행에서 이들 자극을 단독으로 제시하여 각 자극에 대한 조건화 정도를 측정하였으며 새로운 불빛 자극 하나를 더 첨가하여 이에 대한 반응의 정도도 관찰하였다. 실험 1에서는 도파민 효능제인 아포모르핀 1mg/kg를 투여한후 저지학습의 장애를 관찰하였다. 실험 2에서는 할로페리돌을 장기투여하여 도파민 수용기가 과민해진 경우에 나타나는 저지학습의 장애를 관찰하였다. 또 도파민 수용기가 과민해진 동물에게 정상 쥐에서는 행동적 효과가 없는 소량의 아포모르핀을 투여한 경우에도 저지학습의 장애가 일어나는 것을 관찰하였다. 이와같은 저지장애를 부적절한 자극을 무시하는 능력의 장애라는 측면에서 고찰하였다.

동물이 환경에 잘 적응하기 위해서는 환경으로부터 한꺼번에 쏟아져 들어오는 수많은 자극들 중에서 적절한 몇개의 자극만을 선택해서 이것에 반응할 필요가 있다. 적절한 자극들을 효과적으로 선택하는 과정에는 부적절 자극을 무시하는 과정이 반드시 수반되는데 동물은 다양한 학습상황에서 시행착오를 거치면서 점차로 이를 학습한다(Mackintosh, 1975; 1983). 지난 10여년 동안 부적절 자극을 무시하는 과정에 관여하는 대뇌기전이 행동적, 생리적 수준에서 꾸준히 연구되어 왔다(Crider, Solomon & McMahon, 1982; Ohad, Lubow, Weiner & Feldon, 1987; Rickert, Bennet, Lane & French, 1978; Rickert, Lorden, Dawson & Smyly, 1981; Solomon, Nichols, Kiernan & Kamer, 1980). 이들 연구

는 적합한 학습절차를 사용하여 동물이 부적절 자극을 무시하는 능력을 측정하였는데, 이론적으로 비교적 잘 설명되고 그 적용범위 또한 넓다는 점에서 잠재적억제(latent inhibition)와 저지(blocking)가 가장 많이 이용되었다(Crider et al., 1982; Crider, Blockel & Solomon, 1986; Hellman, Crider & Solomon, 1983; Lorden, Rickert, Dawson & Pellemounter, 1980; Lubow, Weiner & Schnur, 1981; Mason & Lin, 1980; Ohad et al., 1987; Ohades, Rivet, Taghzoutk, Kharouby, Simon & Le Moal, 1987; Rickert et al., 1981; Schnur, 1971; Solomon, 1978; Solomon, Nichols, Kiernan & Kamer, 1980; Solomon, Crider, Winkelman, Turi, Kamer & Kaplan, 1981; Solomon & Staton, 1982). 본 연구에서는 저

지를 사용하여 실험을 진행하였는데 실험과정에서 자극이 한개만 사용되는 잠재적 억제 보다는 두개의 자극이 동시에 제시되는 저지가 입력되는 여러 자극들 중 적절한 자극만을 선택하고 그외의 부적절 자극은 무시하는 동물이 보통 처하는 상황에 더 적합하다고 볼 수 있기 때문이다.

저지란 두개의 자극으로 구성된 복합자극을 조건 자극으로 사용할 경우에 각 자극에 대한 조건화의 정도는 나머지 자극에 대한 유기체의 사전경험에 의해 영향을 받는 현상을 말한다(Kamin, 1968). 저지현상은 구체적인 실험절차를 통해 발견되었고 그 절차를 적용해서 나타난 효과를 가리키므로 이를 자세히 기술해 보는 것이 필요하다고 하겠다. 우선 동물을 자극 A에 대해서 조건화시킨다. 그리고 나서 자극 A와 새로운 자극 B로 구성된 복합자극 AB로 조건화를 다시 시킨다. 조건화가 완성된 후 검사 시행에서 각 자극에 대한 조건화 정도를 살펴보면 자극 B에 대한 조건화가 이루어지지 않은 것을 관찰할 수 있다. 자극 A와 자극 B 모두가 강화와 관련되어 있음에도 불구하고 자극 B의 조건화 지체가 일어난 것은 자극 B가 강화의 변화를 알리는 어떠한 정보도 담고있지 않으므로 동물은 이 자극을 부적절 자극으로 취급하여 학습시행이 거듭될수록 이를 무시하기 때문이다(Mackintosh, 1975; 1983).

저지수행에 관여하는 뇌기전을 탐구하는 연구는 특정한 뇌 구조물과 신경전달물질계를 중심으로 이루어졌는데 최근들어 중추신경계에 존재하는 주요 신경전달물질인 도파민(dopamine)이 특히 주목되고 있다. 저지수행이 도파민과 관련되어 있다는 사실은 도파민계의 지나친 활성화가 저지수행에 장애를 일으킨다는 것을 보여준 일련의 연구결과들에 의해서 드러났다. 도파민계를 활성화시키기 위해 사용된 방법은 강력한 도파민 효능제로 알려져있는 암페타민(amphetamine)을 동물에게 투여하거나(Crider et al., 1982) 도파민 수용기의 민감도를 높이는 것이었다(Crider et al., 1986). 본 연구에서도 이와 유사한 방법을 사용하여 도파민과 저지현상의 관계를 다시한번 확인해 보고자 하였다. 실험 1에서는 아포모르핀(apomorphine)이라는 도파민 효능제를 사용하여 암페타민을 사용했을 때와 동일한 효

과가 나타나는지를 알아보았다. 실험 2에서는 도파민 수용기의 민감도를 높이는 방법을 사용하여 수용기가 과민해진 경우에도 저지수행에 장애가 일어나는가를 보았다. 수용기가 민감해진 동물에게 행동적 효과가 없는 소량의 아포모르핀을 투여할 때 나타나는 저지수행의 장애도 관찰하였다.

Crider와 그의 동료들은(1982, 1986) 도파민계를 활성화하는 처치를 받은 동물들이 왕복상자에서 저지현상을 보이지 않는 것은 두번째 단계에서 첨가된 부적절 자극을 잘 무시하지 못했기 때문이라고 보고하였다. 이들의 실험에서 저지수행의 장애로 측정되었던 새로 첨가된 자극에 대한 높은 반응성은 동물이 부적절 자극을 무시하지 못했기 때문이라고 설명할 수도 있겠으나 왕복상자에서 반응성을 높일 수 있는 또 다른 요인들에 의한 것일 수도 있다. 운동장애나 자극에 대한 민감성의 증가와 같은 요인을 이들 요인으로 들 수 있겠는데 도파민 효능제들이 보행활동을 증가시킨다는 점을 감안할 때(Fray, Sahakian, Robbins, Koob & Iversen, 1980; Kelly, Sevour & Iversen, 1975; Costall, Marsden, Naylor & Pycocok, 1977) 이 요인들을 별도로 측정하는 것이 필요하다고 하겠다. 그러므로 본 연구에서는 훈련이 시작되기 직전에 보행활동을 측정하였으며, 동물이 한번도 경험하지 않았던 새로운 자극 하나를 검사시행시에 첨가하여 이 자극에 반응하는 정도를 기록함으로써 동물이 외부자극에 얼마나 민감하게 반응하는가의 척도로 삼았다.

## 실 험 1

실험 1은 도파민 효능제인 아포모르핀을 동물에게 투여하면 저지수행에 장애가 일어나는가를 알아보기 위한 것이다. 암페타민에 의한 저지수행의 장애가(Crider et al., 1982; 1986) 도파민 활성화에 의한 것이라면 또 다른 도파민 효능제인 아포모르핀의 경우에도 저지장애가 관찰될 것으로 예상하였다.

생화학적 연구와 행동적 관찰을 통해서 볼 때 아포모르핀은 중추신경계의 도파민 수용기를 직접적으로 자극하는 것으로 생각되는데(Costall et al.,

1977; Kelly et al., 1975) 소량의 아포모르핀은 자가 수용기(autoceptor)에 작용하고 투여량이 많으면 시냅스후 수용기가 직접 자극된다고 알려져있다(Mogilnicka, Boissard & Delini - Stula, 1984).

아포모르핀의 경우 투여량에 따라 그 작용기전이 달라지는 것을 고려하여 본 실험에서는 행동적 효과가 뚜렷하게 관찰되는 양인 1.0mg/kg을 투여하였다(Fray et al., 1980; Makanjuola, Dow, Campbell & Ashcroft, 1977). 이 때에 나타나는 저지수행의 변화를 관찰하였으며 보행활동과 외부자극에 대한 민감성도 별도로 측정하였다.

## 연구방법 및 절차

### 실험동물

실험을 시작할 당시 몸무게가 200 - 400 g 되는 흰 쥐를 피험동물로 사용하였다. 실험이 진행되는 동안에 동물들을 개별 쥐장에 넣고 물과 먹이를 자유롭게 먹게 했으며, 사육실은 낮 12시간, 밤 12시간의 주기를 유지하였다.

### 실험도구

표준 왕복상자(shuttle box)를 실험장치로 사용하였다(Lafayette Electronics Model 85150 - ss). 상자는 두 칸으로 분리되어 있으며 각 방으로 통하는 문이 있는데 실험이 진행되는 동안에는 항상 문을 열어두어 동물이 각 방을 자유롭게 드나들 수 있었다. 방바닥은 모두 스테인레스 막대가 깔려 있어서 동물의 발바닥에 전기쇼크를 가할 수 있었으며 각 방의 측면에는 소리자극을 제시할 수 있는 부저와 빛자극을 제시할 수 있는 전구가 부착되어 있고, 방의 천정에도 빛자극을 제시할 수 있는 전구가 부착되어 있다. 통풍이 잘되고 방음이 되는 커다란 나무상자 안에 왕복상자를 놓았다. 제시되는 자극의 종류, 자극들이 제시되는 시간, 전기쇼크가 가해지는 시간 및 시행 횟수와 같은 실험변수들은 나무상자 옆에 놓인 마이크로 컴퓨터에 의해 자동으로 조절되었다. 훈련이 시작되기 직전의 적응기간 동안에 동물이 각 방을 드나드는 횟수, 회피 혹은 도피의 반응유형은 컴퓨터에 자동으로 기록되었다.

### 실험절차

**실험방안:** 피험동물을 네 집단으로 나누었다. 두 집단은 아포모르핀 1.0mg/kg를 실험이 시작되기 직전에 동물의 목덜미에 피하주사하였으며, 나머지 두 집단은 생리식염수 처치를 하였다. 아포모르핀은 생리식염수에 녹였는데 산화되는 것을 방지하기 위해서 ascorbic acid 1mg/ml를 첨가하였다(Fray et al., 1980). 두 집단을 다시 나누어 그 중 한 집단은 저지집단이 1단계의 훈련을 받는 기간 동안 왕복상자에서 적응기간을 거쳤고 그 다음날 소리와 불빛이 동시에 제시되는 복합자극으로 회피훈련을 실시하였다.

**학습절차:** 동물들은 네 단계의 학습절차를 거쳤다. 1단계에서 각 동물들은 20분 동안의 사전 적응기간을 가졌다. 이 때 동물들은 왕복상자 안을 마음대로 돌아다닐 수 있었다. 후반 10분 동안에 방을 가로지르는 횟수를 기록하여 전반적인 활동수준의 지표로 삼았다. 두번째 단계에서 본격적인 회피훈련을 실시하였다. 각 시행은 10초 동안 지속되는 100dB의 부저소리에 의해 시작되었는데 이 기간 동안에 동물이 옆방으로 도망가는 회피반응이 일어나면 아무런 처치없이 다음 시행을 시작하였다. 회피반응이 없으면 소리자극이 종결되고 동물의 발바닥에 0.5mA의 전기쇼크가 가해지며 동물이 옆방으로 도망가는 도피반응이 일어날 때까지 쇼크가 지속되었다. 일단 회피 혹은 도피반응이 일어나면 다음 시행을 시작하였다. 시행간 간격은 10초에서 50초까지 무선으로 변화하되 평균 30초가 되도록 하였다. 하루에 100시행의 훈련을 실시하였으며 10회 시행중 8회 이상의 회피반응의 일어나면 회피학습이 완성되었다고 보고 훈련을 중단하였다. 총 500회의 시행을 거쳤는데도 학습이 완성되지 않은 동물은 훈련에서 제외하였다. 완전히 학습된 동물은 다음날의 훈련에 들어갔다. 3단계 훈련에서는 소리자극과 함께 천정에 위치한 6W의 불빛을 제시하였다. 소리와 빛으로 구성된 복합자극이 전기쇼크와 짝지어졌으며 나머지 절차는 1단계와 동일하였다. 3단계 훈련이 완성된 후에 검사시행을 실시하였다. 검사시행에서는 동물이 한번도 경험하지 못한 새로운 자극을 하나 더 도입하였다. 새로운 자극은 상자의 벽에

부착된 6W의 전구에서 나오는 불빛으로 뿌연 유리 덮개에 싸여있어서 복합자극을 구성하는 불빛보다 어두웠다. 예비실험에서 두개의 불빛자극이 서로 혼동되지 않는 별개의 자극임을 확인한 후에 이를 사용하였다. 총 55회의 시행으로 구성된 검사시행은 강화가 주어지지 않고 소리자극, 천정의 불빛자극, 벽에서 비추는 새로운 불빛자극을 단독으로 제시하여 각 자극에 대한 반응을 기록하였는데 이것으로 훈련에 사용된 자극들의 조건화된 정도를 알 수 있다. 각 자극들은 16회씩 제시되며 제시순서를 상쇄시켰다. 반응이 소거되는 것을 방지하기 위해 매 7 시행마다 소리 + 불빛의 복합자극을 전기쇼크와 짝지었다. 각 자극들에 대한 동물의 반응은 컴퓨터에 자동으로 기록되었다.

## 결과 및 논의

회피학습 훈련직전에 동물의 활동량을 기록한 결과를 그림 1에 제시하였다. 변량분석 결과 아포모르핀 투여 집단이 생리식염수 투여집단 보다 더 많이 활동 하였음이 드러났다( $F(1,1)=7.44, p < .01$ ). 이 결과는 아포모르핀이 보행활동의 증가를 일으킨다는 연구결과들과(Fray et al., 1980; Costall et al., 1977; Makanjuola et al., 1977) 일치하는 것이다. 활동수준이 증가했음에도 불구하고 회피학습 준거에

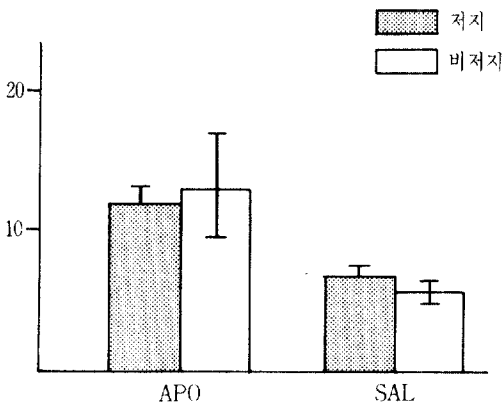


그림 1: 아포모르핀 투여에 따른 활동량

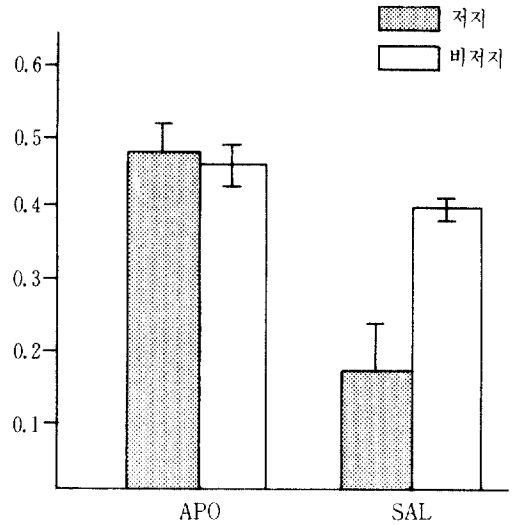


그림 2: 아포모르핀 투여에 따른 저지율

도달할 때까지 걸린 훈련 시행수는 집단간에 유의미한 차이가 없었다.

그림 2는 각 집단의 저지율 값을 그래프로 표현한 것이다. 검사시행에서 불빛자극에 회피반응을 보인 회수를 소리자극이나 불빛자극에 반응한 회수를 합한 값으로 나누어서 저지율을 계산하였다. 2단계 절차에서 첨가된 불빛자극에 반응을 많이할수록 저지율이 높아지며 이는 저지수행에 장애가 있음을 의미한다. 이원 변량분석 결과 약물처치에 대한 주효과가 통계적으로 유의미하였으며( $F(1,30)=18.84, p < .0005$ ), 저지절차 시행 유무 효과도 유의하였는데( $F(1,30)=5.52, p < .05$ ). 상호작용 효과는 생리식염수로 처치된 저지집단의 저지율이 낮아 일어난 것이었다.

동물이 전혀 경험하지 못했던 새로운 자극을 검사시행에서 제시한 결과를 그림 3에 제시하였다. Kurskal - Wallis 검증 결과 집단간의 차이가 유의미하였으며( $df=3, \chi^2=12.47, p < .01$ ), 아포모르핀 집단과 생리식염수 집단간에 차이가 있었다( $df=1, \chi^2=3.11, p < .07$ ).

실험 1의 결과는 아포르핀도 암페타민과 마찬가지로 저지장애를 일으킨다는 것을 보여주고 있다.

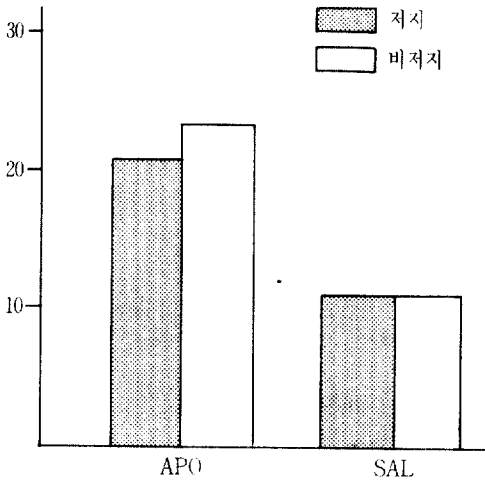


그림 3: 검사시행에서 새롭게 삽입된 자극에 대해 반응한 정도. 그래프의 높이는 각 집단의 순위평균을 나타낸다.

이것은 아포모르핀 처치집단이 식염수 처치집단에 비해 훈련의 두번째 단계에서 첨가되었던 불빛자극에 반응하는 정도가 높다는 것을 의미한다. 그러나 저지를 뿐만아니라 활동량과 검사시행 시에 별도로 첨가된 자극에 대한 반응물이 아포모르핀 집단에서 통계적으로 유의미하게 높게 나타나기 때문에 저지 장애를 이들 요인으로 설명할 수도 있겠다.

## 실 험 2

중추신경계에 존재하는 도파민의 과다활동과 관계가 깊은 것으로 알려져있는 정신분열증이 도파민 수용기의 변화와 관련된다는 점에서 (Cross, Crow, 1981; Snyder, 1981) 도파민 수용기가 연구자들의 관심을 끌고있다. 임상적인 관찰이 이같은 관심을 불러일으켰는데 도파민 수용기를 차단함으로써 정신분열증의 치료효과를 내는 신경이완제 (neuroleptics)를 오래동안 투여하면 증상이 오히려 악화되는 것이 종종 관찰되었으며 이는 치료약의 장기투여로 인해 도파민 수용기가 오히려 민감해진 때문인 것으로 드러났다(Burt, Creese & Snyder, 1977; Chouinard, Jones & Annable, 1978; Lee, See-

man, Tourtellotte, Farley & Hornydeiwicz, 1978). 그러므로 도파민의 다량분비 뿐만 아니라 도파민 수용기의 변화에 의해서도 뇌에서 도파민 활동이 증가될 수 있다.

인위적으로 도파민 수용기의 민감도를 높이기 위해서 많이 이용되는 방법으로는 정신분열증의 치료제로 쓰이고 강력한 도파민 길항제로 알려져있는 할로페리돌(haloperidol)을 장기간 투여하는 방법이 있다. 이 방법으로 도파민 수용기가 민감해진다는 것을 행동적으로도 관찰할 수 있는데, 동물에게 이 같은 처치를 한 후에 도파민 효능제를 투여하면 그 효과가 증폭되어 나타난다(Davis, Hollister & Fritz, 1978; Vonvoigtander, Losey & Triezenberg, 1975).

본 실험에서도 할로페리돌을 장기간 투여하여 도파민 수용기가 과민해지게 하였으며 이 때 나타나는 저지수행의 변화를 관찰하였다. 또한 할로페리돌 처치를 받은 동물에게 정상 쥐에서는 행동적 효과가 없는 소량의 아포모르핀을 투여할 때 나타나 는 변화도 관찰하였다.

## 연구방법 및 절차

### 실험동물

실험 시작시에 200 - 250 g 되는 수컷 쥐를 사용하였다. 사육실 상황은 실험 1과 동일하였다.

### 실험도구 및 학습절차

행동측정을 위한 실험장치와 학습절차는 실험 1과 동일하였다.

### 실험절차 및 방안

모든 동물들은 SAL(saline:생리식염수) 집단 또는 HAL(haloperidol) 집단에 무선으로 배정하였다. HAL 집단에서는 0.5mg/kg의 할로페리돌을 3주일 동안 계속 피하주사한 후에 쥐장으로 돌려보내 7일간을 아무런 처치없이 그대로 두고나서 실험에 들어갔다. SAL 집단의 쥐에게서는 HAL 집단에게 투여한 양과 동일한 양의 생리식염수를 투여하였다. HAL, SAL 집단 각각을 다시 두 집단으로 나누어 그 중 한 집단에게는 회피학습 직전에 0.1mg/kg의

아포모르핀을 복강주사하였다.

## 결과 및 논의

300회의 회피학습 훈련을 하였는데도 학습준거에 도달하지 못한 8마리의 자료를 제외하여 최종적으로 36마리의 행동검사결과를 얻었다. 그림 4는 훈련이 시작되기 전에 동물이 왕복상자를 가로지르는 회수를 집단별로 평균한 것을 나타낸 것이다. 변량분석 결과 집단간에 유의미한 차이가 있었다 ( $F(3,28)=3.76, p < .05$ ). 집단별 평균을 비교해 보기 위해서 실시한, Duncan 검증결과 HAL+APO 집단의 활동수준이 가장 높았으며 나머지 집단들 간에는 차이가 없었다( $df=28, MSE=7.9, p < .05$ ). 이 결과는 정상쥐에서는 나타나지 않는 소량의 아포모르핀에 의한 과활동 효과가 할로페리돌의 장기투여 후에는 나타나고 있음을 보여주는 것이었다. 학습준거에 도달할 때까지 걸린 회피훈련 시행 회수는 집단간에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다.

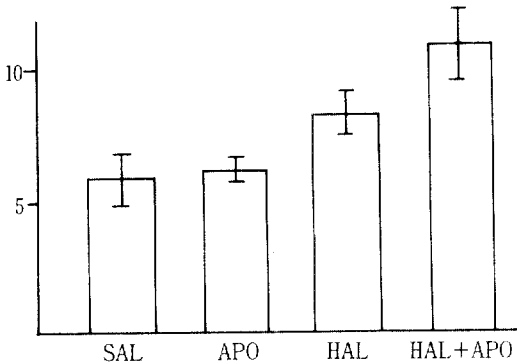


그림 4: 할로페리돌 처치에 의한 활동량

각 집단의 저지율을 그림 5에 제시하였다. 저지율은 저지수행의 정도를 나타내는 지수로서 저지율이 높을수록 저지장애의 정도가 심각하다는 것을 의미한다. 변량분석 결과 집단간의 차이가 매우 뚜렷하

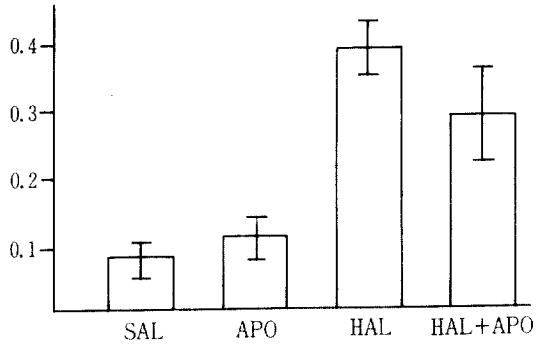


그림 5: Haloperidol을 장기투여한 후의 저지율

였으며 ( $F(3,28)=11.11, p < .001$ ), Duncan 사후 검증결과 HAL+SAL 집단과 APO, SAL 집단, HAL 집단과 APO, SAL 집단간에 차이가 있었으며 나머지 집단간에는 차이가 없었다( $df=28, MSE=.01, p < .05$ ). 할로페리돌의 장기투여로 도파민계가 어느 정도 활성화된 상태에서 소량의 아포모르핀으로 자극하면 주의장애가 더욱 심해질 것으로 예상했으나 예상과는 다르게 HAL 집단과 유사한 저지율을 보였다.

검사시행에서 처음으로 제시한 자극에 대한 반응을 기록한 결과를 그림 6에 그래프로 표현하였다.

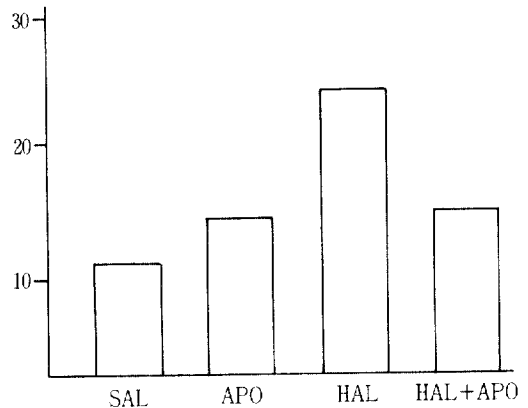


그림 6: Haloperidol의 장기투여가 새로운 자극에 반응하는 정도에 미치는 영향. 그래프의 높이는 순위평균을 나타낸다.

Kruskal - Wallis 검증 결과 집단간에 유의미한 차이가 있었으며( $df=3, \chi^2=10.29, p < .02$ ), HAL 집단과 APO 집단 간에 차이가 있었고( $df=1, \chi^2=5.18, p < .05$ ) HAL 집단과 SAL 집단간에 차이가 있었으며( $df=1, \chi^2=8.36, p < .005$ ) 나머지 집단간에는 차이가 없었다. HAL+APO 집단의 경우 새로운 자극에 대한 반응은 오히려 떨어져서 거의 정상적인 수준을 유지하였다.

## 종합논의

도파민 수용기를 직접 자극하는 약물인 아포모르핀을 투여한 결과 저지수행의 장애가 뚜렷하게 나타났다. 이같은 결과는 아포모르핀과 비슷한 효과를 내는 또 다른 도파민 효능제인 암페타민에서 얻어진 결과(Crider et al., 1982; Ohad et al., 1987)와 유사한 것이었다. 암페타민과 아포모르핀은 상동증과 보행활동의 증가를 일으키는 약물로 알려져 있지만 반응을 일으키는 양상에 있어서 다소 차이가 있는 것으로 알려져 있다. (Fray et al., 1980; Makanjuola, et al., 1977). 그러나 실험 1의 결과는 아포모르핀도 암페타민과 유사하게 저지수행의 장애를 일으킨다는 것을 보여주었다. 동물이 한번도 경험해 보지 못한 새로운 자극에 대해서 아포모르핀 투여집단이 반응을 많이하는데 이것은 사소한 외부자극에 대해서도 쉽게 반응하는 것을 보여주는 것으로 아포모르핀 투여 동물이 정상동물 보다 행동적 수준에서 더 민감해져 있다고 할 수 있다.

할로페리돌을 장기간 투여하여 도파민 수용기가 과민해진 경우에도 저지수행에 장애가 일어난다는 것을 실험 2의 결과를 통해 알 수 있다. 이 결과는 Crider 등(1986)의 결과와 일치하는 것으로 도파민계가 저지수행에 관련되어 있다는 것을 다시한번 확인해 주는 것이다. 행동적 효과가 없는 0.1mg/kg의 아포모르핀을 할로페리돌 장기투여 후에 투여하면 활동량이 뚜렷하게 증가하며 저지효과가 약화된다. 이는 할로페리돌의 장기투여가 도파민 수용기의 민감도를 높인다는 것을 간접적으로 시사하는 결과이다. 그러나 새로운 자극에 대한 반응성은 오히려 낮아져서 정상수준을 유지하였다. 외부자극에 대한

민감성이 낮아졌는데도 불구하고 여전히 저지수행에 장애가 나타난다는 것은 왕복상자에서의 저지현상이 외부자극에 대한 민감성에 기인하는 것이 아니라는 것을 시사한다. 그러나 HAL+APO 집단과 HAL 집단의 저지율을 비교해 보면 통계적으로 유의미한 것은 아니지만 HAL+APO 집단이 HAL 집단에 비해 저지율이 다소 감소하는 것으로 보아 HAL+APO 집단에서 새로운 자극에 대한 반응성의 감소가 저지율에 다소 반영되었다고 볼 수 있다.

아포모르핀을 투여하면 동물의 활동수준이 증가하고 새로운 자극에 대한 반응성도 증가할 뿐만 아니라 저지현상이 약화되는 결과를 초래하기도 한다. 그러므로 저지장애가 이 요인들 때문에 일어났을 가능성이 있다. 그러나 활동수준의 증가가 저지장애를 일으킬 수 있다고 보기는 어려운데 아포모르핀의 투여는 회피학습 훈련에 거의 영향을 미치지 않기 때문이다. 또 자료에는 제시되어 있지 않았지만 각 동물의 활동수준과 저지율간에는 직접적인 상관성이 없었다는 것이 실험중에 관찰되었다. 실험 2의 결과도 이를 뒷받침해 주고 있는데 활동수준이 유의미하게 높은 HAL+APO 집단의 저지율은 HAL 집단 보다 다소 낮았다. 외부자극에 대한 민감성의 요인은 저지율에 직접 반영되는 것처럼 보이는데 대체적으로 볼 때 새 자극에 대한 반응 정도가 변하는 방향과 유사한 방향으로 저지율이 변하기 때문이다.

서론에서도 이미 언급했듯이 저지현상은 부적절 자극을 무시하는 능력을 측정하는 실험절차로 종종 사용되고 있다. 부적절 자극을 무시하는 능력은 주의 현상을 반영하는 것으로 해석되어(Mackintosh, 1975; Lubow, Weiner & Schnur, 1981) 동물의 주의 장애를 측정할 수 있는 지표로 사용되고 있으며(Mason, 1980; Solomon, Crider, Winkelman, Turi, Kamer & Kaplan, 1981; Solomon & Staton, 1982), 주의장애를 수반하는 정신분열증(Chapman & McGhie, 1962)의 동물모델로 연구되기도 한다(Crider et al., 1982; Ohad et al., 1987; Solomon et al., 1981). 특히 정신분열증과 도파민이 직접적으로 관련되어 있다는 사실은(Haracz, 1982; Meltzer & Stahl, 1976; Snyder, 1976) 도파민과 주의현상의 관

계에 대한 관심을 높이고 있다. 이러한 점에서 볼 때 저지현상에 관련된 기전 및 도파민과의 관련성은 그 유용성의 측면에서 더욱 폭넓게 연구되어야 한다고 본다.

### 참고문헌

Burt, D. R., Creese, J., & Snyder, S. H.(1977). Anti- psychotic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain. *Science*, 196, 326 - 327.

Chapman, J., & McGhie, A.(1962). A comparative study of disordered attention in schizophrenia. *Journal of Mental Science*, 108, 487 - 500.

Chouinard, G., Jones, B., & Annable, L.(1978). Neuroleptic induced supersensitivity psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 11, 1409 - 1410.

Costall, D., Marsden, C. D., Naylor, R. J., & Pycock, C. J.(1977). Stereotyped behavior patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6 - hydroxydopamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic nuclei. *Brain Research*, 123, 89 - 111.

Crider, A., Solomon, P. R., & McMahon, M. A. (1982). Disruption of selective attention in the rat following chronic d - amphetamine administration: relationship to schizophrenic attention disorder. *Biological Psychiatry*, 17, 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, 315 - 319.

Cross, A. J., Crow, T. J., & Owen, F.(1981) 3H - Flupethixol binding in post - mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D2 receptors. *Psychopharmacology*, 74, 122 - 124.

Davis, K. L., Hollister, L. E., & Fritz, W. C.(1978). Induction of dopaminergic mesolimbic receptor supersensitivity by haloperidol. *Life Science*, 23, 1543 - 1548.

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 agonists: contrasting effects of d - amphetamine and apomorphine. *Psychopharmacology*, 69, 253 - 259.

Haracz, J. L.(1982). The dopamine hypothesis: an overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 8, 438 - 469.

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, 1017 - 1021.

Kamin, L. J.(1968). "Attention - like" processes in classical conditioning. In M. R. Jones(ed.), *Miami Symposium on the Prediction of Behavior*. Miami: University of Miami Press.

Kelly, P. H., Seviour, P. W., & Iversen, S. K.(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.

Lee, T., Seeman, P., Tourtellotte, W. W., Farley, I. J., & Jornykeiwicz, O.(1978) Binding of 3H - neuroleptics and 3H - apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, 274, 897 - 900.

Lorden, J. F., Rickert, E. J., Dawson, R., & Pellymounter, M. A., (1980). Forebrain norepinephrine and the selective processing of information. *Brain Research*, 190, 569 - 573.

Lubow, R. E., Weiner, I., & Schnur, P.(1981) Conditioned attention theory. In G. H. Bower(ed.), *The Psychology of Learning and Motivation* - (vol 15). New York: Academic Press.

Mackintosh, N. J.(1975). A theory of attention: variations in the associability of stimuli with reinforcement. *Psychological Review*, 82, 276 - 298.



- Mackintosh, N. J.(1983). Conditioning and associative learning. New York: Oxford University Press.
- Makanjuola, R. O. A., Hill, G., Dow, R. C., Campbell, G., & Ashcroft, G. W.(1977) The effects of psychotropic drugs on exploratory and stereotyped behavior of rats studied on a hole-board. *Psychopharmacology*, 55, 67 - 74.
- Mason, S. T., & Lin, D.(1980). Noradrenaline and selective attention in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94, 819 - 832.
- Meltzer, J. Y., & Stahl, S. M.(1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, w. 19 - 76.
- Mogilnicka, E., Boissard, C. G., & Delini - Stula, A.(1984). Effects of apomorphine, TL - 99 and 3 - PPP on yawning in rats. *Neuropharmacology*, 23, 19 - 22.
- Ohades, R. D., Rovet, J. M., Taghzouti, K., Kharouby, M., Simon, H., & Le Moal, M. (1987). Catecholamines and conditioned blocking: effects of ventral tegmental, septal and frontal 6 - hydroxydopamine lesions in rats. *Brain Research*, 406, 136 - 146.
- Ohad, R. D., Lubow, R. E., Weiner, I., & Felon, J.(1987). The effects of amphetamine on blocking. *Psychobiology*, 15(2), 137 - 143.
- Rickert, T. J., Bennett, T. L., Lane, P. L., & French, J.(1978). Hippocampectomy and the attenuation of blocking. *Behavioral Biology*, 22, 147 - 160.
- Rickert, E. J., Lorden, J. F., Dawson, R., & Smyly, E.(1981). Limbic lesion and the blocking effect. *Physiology and Behavior*, 26, 601 - 160.
- Schnur, P.(1971). Selective attention: effect of element preexposure on compound conditioning in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 76, 123 - 130.
- Snyder, S. H.(1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia. *Science*, 184, 1243 - 1253.
- Snyder, S. H.(1981). Dopamine receptors, neuroleptics and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 138(4), 460 - 464.
- 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, 519 - 537.
- Solomon, P. R., Nichols, G. L., Kiernan, J. M., & Kamer, R. S.(1980). Differential effects of lesions in medial and dorsal raphe of the rat: latent inhibition and septohippocampal levels. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94, 145 - 154.
- Solomon, P. L., & 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 an irrelevant stimulus. *Biological Psychiatry*, 17, 743 - 756.
- Vonvoigtlander, P. F., Losey, E. G., & Triezenberg, H. J. (1975). Increased sensitivity to dopaminergic agents after chronic neuroleptic treatment. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 193(1), 88 - 94.

## **Dopamine and Conditioned Blocking: Effects Apomorphine and Haloperidol Induced Supersensitivity**

Ok-Kyoung Cho and Ki-Suk Kim

Korea University

This study is to examine whether dopamine is involved in the conditioned blocking. In the blocking paradigm, prior training to a conditioned stimulus(CS - A) blocks the ability to attend to a second conditioned stimulus(CS - B) when the two form a compound stimulus(CS - AB) in a subsequent training. Blocking is an associative process by which animal learn to ignore CS - B because it contains no new information regarding the reinforcing event. The blocking effect was assessed in a standard shuttle box. The onset of the tone signalled the footshock in stage 1. In stage 2, the compound stimulus of the tone and the light signalled the shock. The testing stage consisted of 16 nonreinforced presentations each of CS - A, CS - B and a novel dim light stimulus. The blocking ratio was obtained by dividing the number of conditioned avoidance responses (CAR) emitted to the light by the total number of CARs emitted to both light and tone. Experiment 1 showed that 1mg/kg apomorphine attenuated the blocking effect. In experiment 2, blocking was also disrupted with 0.1mg/kg apomorphine coupled with dopamine receptor supersensitivity produced by prolonged pretreatment with haloperidol. These results suggest that dopamine hyperactivity in the brain disrupted blocking which is interpreted as a selective attention deficit. This attentional deficit bears some resemblance to attentional disorder seen among schizophrenic patients.