

## 축핵 Dopamine계가 장소선호과제의 수행에 미치는 영향 \*

현성용

대구대학교 심리학과

본 연구는 축핵의 dopamine성 입력이 먹이와 같은 자연적 강화자의 강화효과를 매개하는 신경화학적 실체인가를 규명하기 위하여 실험 1에서는 축핵의 dopamine성 신경종말을 6-OHDA로 손상시켰으며, 실험 2와 실험 3에서는 dopamine성 수용기를 차단하는 약물인 haloperidol을 축핵에 주입하였다. 그리고 행동적으로 강화의 효과를 평가하기 위하여 조건화된 장소선호를 측정하였다. 실험 결과는 축핵의 dopamine성 신경종말이 파괴되거나 또는 축핵의 dopamine성 수용기가 차단되면 조건화된 장소선호에 결함이 나타나는 것으로 밝혀졌다. 그리고 이러한 실험처치들이 동물이 섭취한 먹이의 양이나 왕복상자에서의 이동회수에는 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 따라서 축핵의 dopamine성 입력이 차단된 동물에게서 나타난 조건화된 장소선호의 결함이 동기적인 요인이나 운동결함에 기인한 것이 아니라 강화자의 강화적 속성이 차단되었기 때문이라 해석할 수 있었다. 또한 실험 3의 haloperidol + haloperidol 집단에서도 조건화된 장소선호가 나타나지 않은 것으로 보아 본 연구의 결과가 상태존적 학습 때문이 아니라고 할 수 있었다. 나아가 실험 3의 식염수 + haloperidol 집단에서도 조건화된 장소선호가 나타나지 않았는데, 이는 축핵의 dopamine성 전도가 조건강화자의 강화효과를 매개하는데도 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 본 연구의 결과들을 종합하면 뇌 자기 자극이나 보상적 약물들의 강화적 효과에 관한 기존의 연구결과들과 일치하는 것으로서, 축핵으로 들어오는 피개선조로 dopamine이 강화자의 강화적 속성을 매개하는 신경화학적 실체임을 시사하였다.

학습과정에서 강화(reinforcement)가 매우 중요한 요인이라는 것은 이미 잘 알려진 사실이지만 강화의 정의와 강화의 역할에 대해서는 아직까지 의견의 일치를 보지 못하고 있다. 그 이유는 어떤 자극이 강화자이며, 그것이 어떻게 하여 강화적 효과를 일으키는가 하는 것이 행동의 결과를 통해서만 알 수 있기 때문이다. 따라서, 강화

에 대한 정의가 논리적 순환 오류에 빠진다는 비판이 있어 왔다. 이를 해결할 수 있는 한가지 방법은 강화가 뇌속에서 실제로 어떻게 처리되며, 그것이 자극-자극 또는 자극-반응 연합과 어떻게 관련되어 있는가를 규명하는 것이다.

뇌속에 강화적 효과를 매개해 주는 강화회로 또는 보상회로가 존재할 것이라는 최초의 시사는 1954년 Olds와 Milner의 뇌자기자극(brain self-stimulation)에 관한 연구에 의해 이루어졌다. 이들은 동물이 음식이라는 보상을 받기 위해

\* 이 논문은 92학년도 교육부 학술 연구조성비 (대학교수 국내교류 연구)지원에 의한 것임.

여러가지 행동을 하는 것 처럼 자신의 뇌의 일정 부위에 전기자극을 받기 위해 여러가지 행동을 한다는 사실을 발견하였다. 그 이후 많은 연구자들이 그러한 보상적 뇌자극 부위를 찾고자 하였으며, 그 결과 후결절(olfactory tubercle), 측핵(nucleus accumbens), 미상핵(caudate nucleus), 피각(putamen), 배내측시상핵(dorsomedial thalamic nucleus), 편도체(amygdala), 중뇌피개(midbrain tegmentum), 전전두피질(prefrontal cortex), 그리고 외측 시상하부를 관통하는 내측전뇌속(medial forebrain bundle: MFB) 등의 여러 영역에서 보상적 뇌자극 효과가 나타나는 것으로 밝혀졌다(Olds, 1977). 그리고 이러한 보상적 뇌자극효과가 중추 dopamine계와 관련이 있다는 사실들이 밝혀졌다(Bozarth, 1991; Fibiger & Phillips, 1986; Wise & Rompre, 1989). 예를 들어 보상적 뇌자극 부위와 dopamine성 뉴런들 간에 거의 완전한 대응관계가 있으며(Corbett & Wise, 1980; Crow, 1972), dopamine성 길항제들인  $\alpha$ -methyl para tyrosine(AMPT), reserpine, haloperidol, spiroperidol, pimozide,  $\alpha$ -flupenthixol 등을 체순환적으로 주사하면, 용량 의존적으로 자기자극이 감소하는 것으로 알려졌다(Fibiger, 1978; Gallistel & Karras, 1984; Olds, 1977; Wise, 1978; Zarevics & Setler, 1979). 또한 dopamine성 효능제들인 proryl-leucyl-glicinamide(MIF), cocaine, amphetamine 등도 자기자극을 촉진시킨다는 것으로 알려졌다(차소영, 김기석, 1986; Gallistel & Freyd, 1987; Gallistel & Karras, 1984; Wise & Rompre, 1989).

한편 cocaine 이나 amphetamine이 자기자극을 촉진시킨다는 보고와 더불어 이들 정신운동성 약물이나 morphine이나 heroin과같은 아편계 약물이 그 자체에 고유한 보상적 효과가 있는 것으로 알려졌다. 예를들어 인간이 자기주사하는 약물은 일반적으로 동물도 자기주입(self-administration)하며, 동물이 자기주입하지 않는 약물은 인간의 경우에도 마찬가지로 알려졌다(Koob & Bloom, 1988). 장소선호조건화(place preference conditioning)와 같은 패러다

임에서도 체순환적 또는 중추적으로 투여된 morphine이나, 체순환적으로 투여된 amphetamine이 일차강화자의 효과를 가지는 것으로 확인 되었다(Mucha, van der Kooy, O'Shaughnessy, & Bucenieks, 1982; Phillips & Le Piane, 1980; Reicher & Holman, 1977). 그리고 중추 dopamine성 뉴런을 손상시키거나 또는 dopamine성 길항제를 투여하면 이러한 보상적 약물들의 강화적 효과가 감소하는 것으로 밝혀졌다(Ettenberg, Pettit, Bloom, & Koob, 1982; Roberts, Corcoran, & Fibiger, 1977; Spyraiki, Fibiger, & Phillips, 1982a, 1983; Yokel & Wise, 1976; Zito, Vickers, & Roberts, 1985).

나아가 강화를 매개하는 신경화학적 실체인 중추 dopamine 가운데에서도 특히 중뇌의 복측피개야(ventral tegmental area: VTA)에서 측핵으로 투사하는 dopamine성 피개선조로(tegmentostriatal pathway)가 중요한 것으로 알려져 있다. 측핵은 크게는 미상핵, 피각과 더불어 선조복합체(striatal complex)에 해당되지만, 면역조직화학적 특성이나 신경연결의 상태로 보아 미상핵과 피각에 해당되는 배측선조체와 구분하여 복측선조체로 분류되며, 복측피개야로부터의 dopamine성 입력과 해마, 중격, 편도체 등의 변연계 입력을 받아 복측담창구, 배내측시상핵, 중뇌 운동핵 등으로 그 출력을 내보낸다(Groenewegen, Berendes, Meredith, Haber, Voorn, Wolter, & Lohman, 1991).

측핵에 dopamine성 수용기 차단제를 미세주입하면, 자기자극의 강화적 효과가 감소되지만(Mogenson, Takigawa, Robertson, & Wu, 1979; Stellar & Corbett, 1989; Stellar, Kelly, & Corbett, 1983), 선조체나 전전두피질에 dopamine성 수용기 차단제를 주입하면, 자기자극의 강화적 효과에 영향을 주지 않는 것으로 알려졌다(Mogenson, et al., 1979; Mora, Myers, & Sanguinetti, 1977). 그리고 측핵에 dopamine성 효능제를 주입하면 자기자극의 강화적 효과가 증가하는 것으로 알려졌다(Wise & Rompre, 1989). 또한 동물은 측핵에 직접 dopamine이나 amphetamine을 자기주입하며

(Hoebel, Monaco, Hernandez, Aulisi, Stanley & Lenard, 1983; Guerin, Goeders, Dworkin, & Smith, 1984), 6-OHDA로 축핵의 dopamine성 신경종말을 양측성으로 파괴시키면 cocaine 자기주입의 강화적 효과가 감소하지만(Lyness, Friedle, & Moore, 1979; Roberts, Koob, Klonoff, & Fibiger, 1980), 상행성 noradrenaline통로를 손상시키면 cocaine의 자기주입에 아무런 영향도 없는 것으로 밝혀졌다(Roberts et al., 1977). 또한 최근의 미세투석(microdialysis) 연구결과 아편제를 투여하면 축핵에서의 dopamine 방출이 증가하는 것으로 나타났다(Di Chiara & Imperato, 1987). 이러한 증거들로 보아 피개선조로 dopamine이 정신운동성 자극제나 아편제의 보상적 효과와 밀접한 관련이 있다고 생각할 수 있다.

이처럼 강화의 신경기제를 밝히기 위한 기존 연구들은 주로 뇌 자기자극이나 보상적 약물과 같은 인공적 강화자를 사용하였으며, 이러한 인공적 강화자의 효과가 물이나 먹이와 같은 자연적 강화자의 효과와 같을 것이라는 가정을 하였다. 그러나 이러한 가정이 과연 타당한가에 관해서는 논란이 있을 수 있으며, 그 경험적 증거도 매우 부족한 형편이다. 즉 인공적 강화자는 감각과정을 거치지 않고 뇌의 일정부위의 뉴런들을 직접 자극하게 되며, 또한 동물의 동기상태와는 관계없이 그 효과가 나타날 수 있다. 반면에 자연적 강화자의 강화효과는 동기상태에 의존하며 복잡한 감각과정을 거치기 때문에 강화자의 감각적 속성과 강화적 속성이 상호작용할 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 먹이가 박탈된 동물에게 먹이를 강화자로 사용하였을 때 이러한 자연적 강화자의 강화효과가 인공적 강화자의 강화효과와 동일한 기제에 의해 매개되는 것을 알아보고자 하였다.

그리고 강화효과에 관한 연구에서는 측정치가 무엇인가라는 것이 연구결과를 해석하는데 매우 중요하다. 즉 dopamine성 길항제의 투여나 dopamine성 뉴런의 손상이 일반적으로 운동기능의 장애를 초래하기 때문에, 실험결과가 운동기능의 장애인가 아니면 강화적 효과의 영향을 반영하는가를 구분할 필요가 있다(윤영화, 이배환, 김현택, 김기석, 1985; Bozarth, 1991; Fibiger &

Phillips, 1986; Wise & Rompre, 1989). 이러한 문제를 해결하기 위한 한가지 방법으로서 장소 선호 조건화 절차가 사용될 수 있는데, 이 과정은 고전적 조건화를 통해 특정한 환경자극(장소)과 강화자를 짝지워 훈련시키면 조건화 후에는 이전에 먹이와 짝지워졌던 조건자극(CS)이 이차강화자가 될 수 있다는 사실을 근거로 하고 있다. 즉 특정장소와 강화자가 연합되게 되면 일차강화자가 없는 상태에서도 동물은 이전에 강화자와 짝지워졌던 장소를 선호하게 된다는 것이다. 이러한 장소선호 조건화는 복잡한 운동반응이 요구되는 조작조건화 절차에 비해 요구되는 반응이 매우 단순하며, 조건강화 패러다임을 이용한 것이기 때문에 검사시 약물이 없는 상태에서 조건화동안의 실험적 처치가 강화효과에 미치는 영향을 연구할 수 있다는 장점이 있다. 그리고 먹이가 박탈된 동물에게서 먹이와 짝지워졌던 장소에 대한 조건화된 장소선호가 나타난다는 보고도 있었다(Spyraki, Fibiger, & Phillips, 1982b). 그래서 본 연구에서는 장소선호 조건화 절차를 사용하여 축핵의 dopamine성 전도가 자연적 강화자의 강화효과를 매개하는데 관여하는 것을 밝혀보고자 하였다.

## 실험 1

자기자극 패러다임을 사용하여 강화의 신경실체를 규명하고자 한 연구들에서는 중추 dopamine계의 손상효과가 아직도 분명하지 않지만, 보상적 약물을 사용한 연구들에서는 6-OHDA(6-hydroxydopamine)를 축핵에 미세주입하여 dopamine성 신경종말을 손상시키면 d-amphetamine(Robbins, Roberts, & Koob, 1983; Taylor & Robbins, 1986)이나 cocaine(Pettit, Ettenberg, Bloom, & Koob, 1984)의 강화적 효과가 감소되는 것으로 나타났다. 그리고 dopamine성 피개선조로를 손상시키면 아편제의 강화적 효과가 차단된다고 보고되었다(Spyraki et al., 1983). 또한 Spyraki 등(1982a)은 축핵을 6-OHDA로 손상시키면, d-amphetamine에 대한 장소선호에 통계적으로 유의한 효과는 없지만, 손상군에서 축핵의

dopamine 농도와 조건화된 장소선호 간에 높은 상관성이 있다고 보고하였다. 그리고 Kelsey, Carlezon 및 Falls(1989)는 측핵을 전해질 손상시킨 결과, 아편제에 대한 장소선호가 일어나지 않았다고 보고하였다. 그리고 먹이와 같은 자연적 강화자를 사용한 연구에서도 복측피개야 수준에서 6-OHDA로 dopamine성 뉴런을 손상시키면 예비적 행동(preparatory behavior)이 감소하며 (Koob, Riley, Smith, & Robbins, 1978; Kelly & Stinus, 1985), 조건강화자에 대한 측핵의 dopamine 대사가 증가하며(Blackburn, Phillips, Jakubovic, & Fibiger, 1989), 생체 내 측정에서도 CS가 제시된 후 측핵의 dopamine 방출이 증가하는 것으로 밝혀졌다 (Phillips, Pfaus, & Blaha, 1991). 그래서 실험 1에서는 측핵에 dopamine성 신경독인 6-OHDA를 미세주입하여 측핵의 dopamine성 신경종말을 파괴시키는 것이 먹이와 연합된 장소에 대한 조건화된 장소선호에 어떠한 영향을 미치는가를 알아 보고자 하였다.

## 방법

### 피험동물

실험동물은 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷 24 마리였으며, 실험을 시작할 때의 체중은 250 - 350g이었다. 이들을 세 집단, 즉 6-OHDA 손상 집단, 모의시술 통제집단, 조건화 통제집단에 무선향당하였다.

### 실험장치

장소선호 조건화를 위해 두 대의 왕복상자(shuttle box: 20 x 62 x 28 cm)를 사용하였다. 왕복상자의 가운데에 가로막이 문(guillotine door)를 설치하여 두개의 방으로 나누고, 한쪽 방은 내부 벽면을 모두 흰색으로, 다른 방은 검은 색이었다. 바닥에는 스테인레스 격자를 깔고, 그것을 무게 센서와 연결하여 동물의 움직임을 탐지할 수 있도록 하였다. 그리고 인터페이스를 거쳐 왕복상자와 컴퓨터(IBM AT 호환기종)를 연결하여, 컴퓨터를 통해서 시행시간을 통제하였고, 동물이 각 방에 있었던 시간과 양쪽 방을 이동한 회

수를 측정하였다. 또한 외부 소음의 차단과 조명의 통제를 위해 방음상자를 사용하였다.

### 시술절차

시술하기 하루 전에 실험동물의 물과 먹이를 박탈하였다. 시술은 먼저 atropine sulphate 0.5ml(0.5mg/ml)를 복강 주사하고, 30분 후 desmethylimipramine(DMI;Sigma) 25mg/kg을 복강주사 하였다. DMI는 noradrenaline성 뉴런을 보호하기 위하여 흔히 사용되는 약물이다 (조옥경, 1990; Taghzouti, Simon, Louilot, Herman, & Le Moal, 1985). 그리고 나서 다시 30분 후 sodium thiopental(50mg/kg)을 복강 주사하여 동물을 마취시켰다. 마취된 동물은 스테레오텍식 장치에 고정시키고, 치과용 드릴로 두개골에 구멍을 뚫고 30 gauge의 스테인레스 스틸로 된 약물주입관을 측핵(전정기준 전측 +1.6mm, 외측 ±1.6mm, 복측 -6.0mm)에 삽입하였다. 실험동물을 세 집단으로 나누어, 한 집단에는 6-OHDA(8 $\mu$ g/2 $\mu$ l)를 양측성으로 주입하였다. 6-OHDA의 산화를 방지하기 위하여 ascorbic acid(0.2mg/ml)를 넣은 0.9% 생리식염수를 용매로 사용하였다. 나머지 모의시술 통제 집단과 조건화 통제집단에는 동량의 용매만 양측성으로 주입하였다. 약물주입 속도는 0.2 l/min였으며, 약물주입이 끝난 후, 약물의 확산을 위해 5분 간의 시간을 두었다.

### 장소선호 조건화 절차

시술 후 1주일 간의 회복기간이 지난 다음 조건화를 시작하였다. 조건화는 탐색 및 사전검사 기간 3일, 조건화 기간 8일, 그리고 사후검사 1일로 전체 12일 동안 진행되었다. 처음 이틀 동안은 탐색기간으로 가로막이 문이 열려져 있는 왕복상자에서 하루에 30분씩 탐색을 하도록 하였다. 사흘째 되는 날 사전검사를 하였는데, 문이 열려져 있는 왕복상자에 동물을 넣고 15분 동안 동물이 각 방에 있었던 전체시간과 양쪽 방을 이동한 회수를 측정하였다. 이렇게 하여 동물이 각 방에 머물러 있었던 시간으로써 흰방과 검은방에 대한 동물의 선호도를 결정하였다. 그리고 사전검사가 끝난 동물을 24시간 먹이 박탈하였다. 나흘째 부터 8일



cryostat 1720)를 사용하여 두께 50  $\mu$ m의 절편을 내어 슬라이드 글라스에 받은 다음 thionine염색을 하여 주입관의 위치를 확인하였다.

## 결 과

### 조직검사 결과

조직검사를 통하여 6-OHDA 주입관의 위치를 확인해 본 결과 세마리가 목표지점보다 0.4mm 후측으로 들어갔으나 측핵영역을 벗어나지는 않았으며, 전체적으로 측핵의 중심부 배측에 위치하였다. 조직검사 결과 확인된 주입관의 도식적 위치를 그림 1에 제시하였다.

### 행동검사 결과

조건화를 시작하기 전날 실시한 사전검사에서 6-OHDA 손상집단과 모의시술 통제집단의 동물들 가운데 각각 1마리씩 전혀 왕복 반응을 보이지 않아 이들을 자료분석에서 제외시켰다. 따라서 자료분석에는 총 22마리가 사용되었다. 장소선호도는 총 900초간의 검사기간 동안 동물이 왕복상자의 각 방에 머물렀던 전체시간을 측정하여 각 방에 대한 선호도의 지표로 하였다. 그리고 사전검사와 사후검사 간의 선호도 변화로써 조건화된 장소선호를 결정하였다. 각 집단별 장소선호도의 평균 및 표준오차, 조건화 동안 동물이 섭취한 먹이량 그리고 왕복상자에서의 이동회수가 표 1에

제시되었다.

조건화 전, 후의 장소선호도를 변량분석한 결과 검사 간의 주효과( $F(1,19) = 46.71, p < .001$ )와 집단 $\times$ 검사의 상호작용 효과( $F(2,19) = 7.87, p < .01$ )가 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 그리고 상호작용효과를 분석하기 위하여 각 집단별로 사전, 사후검사간의 차이를 단순효과 분석한 결과 모의시술 통제집단에서만 유의한 차이가 나타났고 ( $F(1,6) = 133.35, p < .001$ ), 6-OHDA 집단과 조건화 통제집단은 차이가 없었다. 그리고 사후검사에서의 집단간 차이를 보기 위해 사전검사 성적을 공변인으로 하여 공변량분석을 실시한 결과 집단간에 유의한 차이가 나타났고 ( $F(2,18) = 4.93, p < .05$ ). 이러한 결과는 측핵의 dopamine성 신경종말이 파괴되면 먹이를 강화자로 사용한 장소선호 조건화에 결함이 나타남을 보여주는 것이다. 한편 조건화 동안 동물이 섭취한 먹이 섭취량과 왕복상자를 이동한 회수를 변량분석한 결과 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 6-OHDA손상으로 인한 조건화된 장소선호의 결함이 단순히 동기상태의 변화 또는 운동기능의 장애 때문이 아님을 보여준 결과로 해석된다.

## 실 험 2

조건화를 시키기 전에 dopamine성 수용기 차단제를 투여하면 먹이와 짝지워졌던 CS가 조건강화자의 속성을 획득하지 못하는 것으로 알려졌다 (Beninger & Phillips, 1980). 그리고 Spyraki 등(1982b)은 haloperidol이 장소선호 조건화에 미치는 효과에 관한 연구에서 조건화 동안 음식보상을 주기 45분 전에 haloperidol을 복강 주사한 결과 조건화된 장소선호가 나타나지 않았다고 보고하였다. 그러나 이러한 체순환적인 약물투여로는 그 작용부위를 확인할 수 없기 때문에 dopamine성 길항제를 중추에 직접 주입하여 그 효과를 보아야만 한다. 그래서 실험 2에서는 측핵에 haloperidol을 미세주입한 것이 장소선호 조건화에 미치는 효과를 알아보고자 하였다.

표 1. 처치집단별 장소선호도의 평균(초), 먹이섭취량(gm) 및 왕복 회수(회)

	사전검사	사후검사	먹이섭취량	왕복회수
6-OHDA손상집단	302.4	407.0	8.2	22.3
(n=7)	(31.5)	(54.0)	(0.3)	(9.3)
모의시술집단	207.9	584.9	9.3	22.8
(n=7)	(21.3)	(39.8)	(0.3)	(7.5)
조건화통제집단	270.3	407.6	7.9	23.5
(n=8)	(42.3)	(52.7)	(0.6)	(11.3)

( ) : 표준오차



과 통제동물의 경우 4일간의 조건화로도 충분한 것으로 나타났기 때문이다. 조건화 훈련에서 피험동물은 네 집단으로 나누어졌는데, 두 집단은 조건화 제 1일과 3일에 먹이가 있는 방에 동물을 넣기 직전에 시술시 심어놓은 안내관을 통하여 측핵에 haloperidol(5mg/ml, 페리돌 주사액, 환인제약)을 0.5  $\mu$ l 또는 1.0  $\mu$ l 씩 양측성으로 주입하였다. 그리고 제 2일과 4일에는 먹이가 없는 방에 동물을 넣기 직전에 식염수를 주입하였다. 식염수 주입집단은 haloperidol 대신 매일 훈련 직전에 식염수를 주입하였다. 조건화 통제집단은 매일 식염수를 주입하되, 어느 방에도 먹이를 주지 않았다. 약물 주입은 33gauge 주입관을 10  $\mu$ l Hamilton 주사기에 폴리에틸렌 튜브로 연결하여 한쪽에 75초간에 걸쳐 주입하였으며, 주입 후 약물의 확산을 위해 30초간 더 두었다.

#### 조직검사

조직검사 절차는 실험 1과 동일하였다.

### 결 과

#### 조직검사 결과

조직검사를 통해 확인한 약물주입관의 위치는 haloperidol(0.5 l) 집단의 한마리에서 보다 전측에, haloperidol(0.5 l) 집단의 세마리와 haloperidol(1.0 l) 집단의 네마리에서 후측에 위치하였으나, 전체적으로 측핵의 중심 배측이었다. 조직검사 결과 확인된 주입관의 도식적 위치를 그림 2에 제시하였다.

#### 행동검사 결과

각 집단별 장소선호도의 평균 및 표준오차, 조건화 동안 동물이 섭취한 먹이량 그리고 왕복상자에서의 이동회수가 표 2에 제시되었다. 실험 2의 자료를 변량분석한 결과 조건화 전, 후의 장소선호도에서는 검사간( $F(1, 28) = 25.38, p < .001$ ) 및 집단 $\times$ 검사 간의 상호작용( $F(3, 28) = 6.71, p < .001$ )이 통계적으로 유의하였으며, 상호

표 2. 처치집단별 장소선호도의 평균(조), 먹이섭취량(gm) 및 왕복 회수(회)

	사전검사	사후검사	먹이섭취량	왕복회수
조건화통제집단 (n=8)	251.9 (44.0)	265.8 (74.8)	7.9 (0.8)	8.7 (2.0)
식염수 주입집단 (n=8)	247.9 (23.1)	579.4 (44.8)	8.7 (0.3)	16.5 (2.0)
haloperidol (0.5 l) 집단(n=8)	238.6 (55.7)	406.5 (101.5)	7.4 (0.4)	11.0 (2.0)
haloperidol (1.0 l) 집단(n=8)	343.8 (25.9)	390.1 (53.1)	9.2 (0.3)	23.7 (3.6)

( ) : 표준오차

작용효과를 추가 분석하기 위하여 각 집단별 단순 효과 분석을 실시한 결과 식염수 주입집단에서만 사전-사후검사 간의 선호도 변화가 통계적으로 유의한 것으로 나타났다( $F(1, 7) = 56.49, p < .001$ ). 그리고 사후검사에서의 집단간 차이를 보기 위해 사전검사 성적을 공변인으로 하여 공변량 분석을 하였으며, 그 결과 집단간에 유의한 차이가 나타났다( $F(3, 27) = 6.70, p < .01$ ). 이러한 결과는 조건화동안 측핵의 dopamine성 수용기가 일시적으로 차단되어도 조건화된 장소선호에 결함이 나타남을 보여주는 것이다. 그리고 동물이 섭취한 먹이량에서도 실험 1에서와 마찬가지로 집단간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 이는 haloperidol 집단의 조건화 결함이 약물주입으로 인한 동기상태의 변화에 기인하는 것이 아님을 시사하는 것이다. 그러나 왕복회수에서는 집단간에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났으며( $F(3, 28) = 9.85, p < .001$ ), Dunncan 사후검증 결과 haloperidol 1.0 l 집단과 나머지 세 집단 모두와 통계적으로 유의한 차이가 나타났다( $< .05$ ). 하지만 이러한 차이만으로는 장소선호 조건화의 결함을 설명할 수는 없다. 왜냐하면 실험 2의 검사 기간에는 어떠한 약물도 투여하지 않았기 때문에 이 기간 동안의 왕복회수의 차이가 약물치료로 인한 것이라 할 수 없다. 더우기 왕복회수에 대한 분석결과 검사간의 주효과와 집단 $\times$ 검사의 상호



작용이 없었던 것으로 미루어 보아 사전검사에서 이미 다른 집단들에 비해서 한 집단의 왕복회수가 매우 많았기 때문이라 할 수 있다.

### 실험 3

실험 2의 결과는 측핵의 dopamine성 입력이 먹이의 강화적 효과를 매개해 주는 것이라 시사되었다. 그러나 그 결과가 조건화 동안의 약물주입상태와 검사기간 동안의 약물상태가 다른데 따른 상태의존적 학습의 결과라 해석할 수도 있다 (Overton, 1978). 즉 동물들은 조건화 동안 먹이가 제공된 방에서는 haloperidol이 주입된 상태였고, 약물이 없는 것과 동일한 식염수가 주입된 상태에서는 먹이가 제공되지 않은 방에 있었다. 그래서 아무런 약물처치도 받지 않았던 사후

검사에서 조건화 동안 식염수와 연합된 방을 선택하였을 가능성이 있다. 따라서 실험 3에서는 이러한 가능성을 검증하기 위해서 조건화 동안뿐만 아니라 검사기간 동안에도 약물을 주입하여 장소선호 조건화에 미치는 영향을 검증해 보고자 하였다.

### 방법

#### 피험동물

실험동물은 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷 32마리였으며, 실험을 시작할 때의 체중은 250 - 350g이었다. 이들을 조건화 동안과 사후검사 전 약물의 주입에 따라 식염수+식염수, 식염수+haloperidol, haloperidol+식염수, haloperidol+haloperidol의 네 집단에 무선적으로

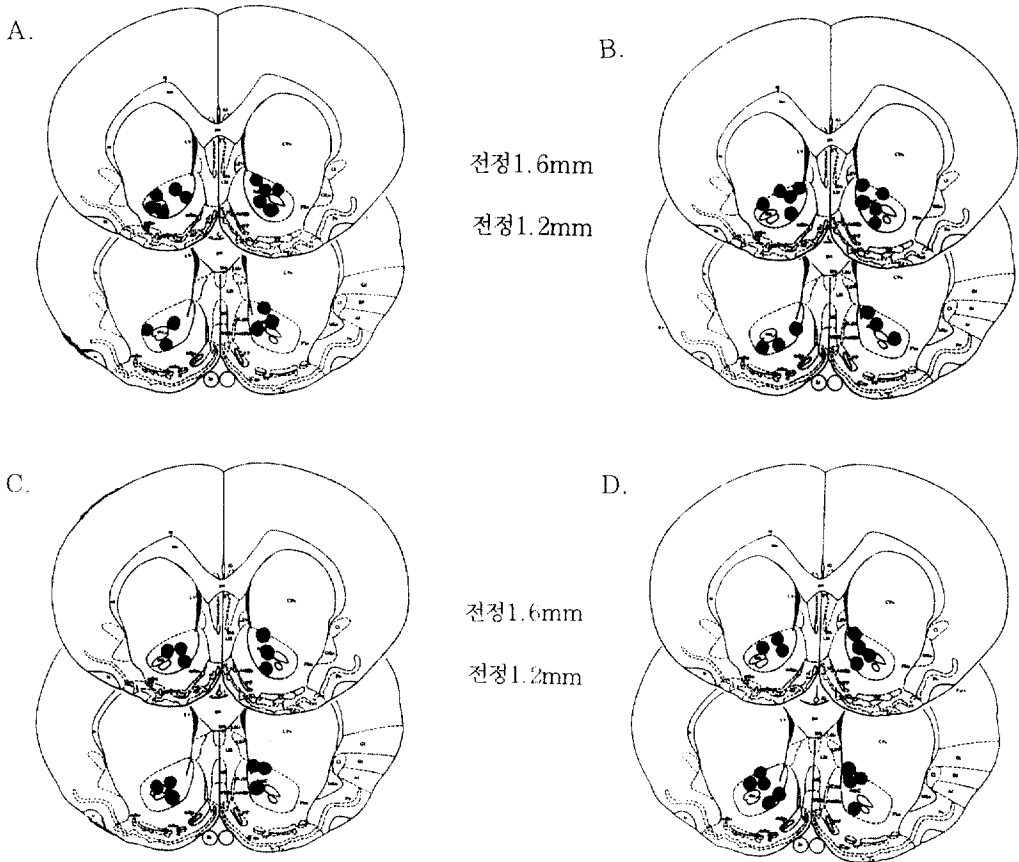


그림 3. 집단별 약물 주입관의 위치. A: haloperidol, B: haloperidol+식염수 C: haloperidol, D: 식염수+식염수 주입집단 (검은 점이 약물 주입관의 끝이 들어간 부위)

였다.

### 실험장치

실험장치는 실험 1과 동일하였다.

### 시술절차

시술절차는 실험 2와 동일하였다.

### 실험 절차

약물처치를 제외한 모든 실험절차는 실험 2와 동일하였다. 각 집단별 약물처치는 haloperidol (0.5 l) 또는 식염수(0.5 l)를 75초에 걸쳐 주입하고 15초간의 확산시간을 주었다.

### 조직검사

실험 1과 동일하였다.

## 결 과

### 조직검사 결과

조직검사를 통해서 약물주입관의 위치를 확인한 결과, haloperidol+haloperidol 집단의 3마리와 haloperidol+식염수 집단의 3마리 그리고 식염수+haloperidol 집단의 3마리에서 주입관이 약간 후측으로 들어갔으나, 전체적으로 볼 때 약물주입관이 측핵을 벗어나지는 않았다. 조직검사 결과 확인된 주입관 끝의 도식적 위치를 그림 3에 제시하였다.

### 행동검사 결과

각 집단별 장소선호도의 평균 및 표준오차, 조건화 동안 동물이 섭취한 먹이량 그리고 왕복상자에서의 이동회수가 표 3에 제시되었다.

실험 3의 자료를 변량분석한 결과 사전 사후검사동안의 선호도에서는 검사간( $F(1,26) = 18.28, p < .001$ ) 및 집단×검사 간의 상호작용( $F(3,26) = 5.33, p < .01$ )이 통계적으로 유의하였으며, 상호작용효과를 추가분석하기 위하여 각 집단별로 단순효과 분석을 한 결과 식염수+식염수 집단에서만 사전-사후 검사간의 선호도 변화가 통계적

표 3. 처치집단별 장소선호도의 평균(초), 먹이섭취량(gm) 및 왕복 회수(회)

	사전검사	사후검사	먹이섭취량	왕복회수
haloperidol + haloperidol(n=8)	226.3 (49.9)	243.8 (99.4)	7.7 (0.6)	10.8 (2.3)
haloperidol + 식염수(n=8)	267.4 (46.1)	429.6 (101.1)	7.5 (0.5)	13.6 (3.1)
식염수 + haloperidol(n=6)	250.0 (61.1)	291.7 (55.2)	8.4 (0.5)	17.7 (4.8)
식염수 + 식염수 (n=8)	242.5 (21.1)	588.6 (44.1)	8.5 (0.3)	15.4 (2.1)

( ) : 표준오차

으로 유의한 것으로 나타났다( $F(1,7) = 73.13, p < .001$ ). 그리고 사후검사에서의 집단간 차이를 보기 위해 사전검사 성적을 공변인으로 하여 공변량분석을 한 결과 집단간에 유의한 차이가 나타났다( $F(3,25) = 5.11, p < .01$ ). 이러한 결과는 조건화동안뿐만 아니라 검사시행에서도 측핵의 dopamine성 수용기가 차단되면 조건화된 장소선호에 결함이 나타남을 보여주는 것이다. 한편 조건화 동안 동물이 섭취한 먹이섭취량과 왕복상자를 이동한 회수를 변량분석한 결과 집단간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이는 haloperidol 주입으로 인한 장소선호 조건화의 결함이 단순히 동기상태의 변화나 또는 운동기능의 장애 때문이 아님을 보여주는 것이다.

## 논 의

본 연구는 측핵의 dopamine성 신경종말을 파괴시키거나 또는 dopamine성 수용기를 차단하였을 때, 먹이와 같은 자연적 강화자의 강화적 효과가 어떠한 영향을 받는 가 알아보고자 하였다. 실험결과 측핵의 dopamine성 신경종말이 파괴되거나 조건화 동안 측핵의 dopamine성 수용기가 차단되면 조건화된 장소선호에 결함이 나타났다. 이러한 결과는 실험 1과 실험 2 그리고 실험 3의 haloperidol + 식염수 집단에서 일관성 있게 나타났으며, haloperidol 0.5 l의 소량으로도 조건화

된 장소선호가 충분히 영향을 받는 것으로 나타났다. 이러한 결과들은 중추 dopamine이 자연적 강화자의 강화효과를 매개하는데 중요하다는 Beninger와 Phillips(1980), Spyraiki 등(1982b)의 결과와 일치하는 것이며, 나아가 본 연구의 결과는 측핵에 직접 실험처치를 하여 얻은 것이기 때문에 이들의 결과를 보다 확장시킨 것으로 볼 수 있다.

그리고 cocaine이나 amphetamine과 같은 정신운동성 자극제나 morphine이나 heroin과 같은 아편제의 강화효과가 피개선조로에 의해 매개된다는 증거들(Kelsey et al., 1989; Pettit et al., 1984; Robbins et al., 1983; Spyraiki et al., 1982a, 1983)과도 일맥상통하는 것이다. 또한 측핵에 dopamine성 수용기 차단제를 주입하면 자기자극의 강화적 효과가 약화된다는 증거들(Mogenson et al., 1979; Stellar & Corbett, 1989; Stellar et al., 1983)과도 상응하는 것이다. 이러한 결과들을 종합해 볼 때, 뇌 자기자극이나 보상적 약물 등과 같은 인공적 강화자나 먹이나 물과 같은 자연적 강화자가 피개선조로라는 공통회로에 의해 그 강화적 효과가 매개된다고 할 수 있다.

조건화 동안 동물이 섭취한 먹이의 양을 분석한 결과, 모든 실험에서 먹이섭취량이 처치집단간에 유의한 차이가 없었다. 이같은 결과는 복측피개야에 6-OHDA를 주입하여 dopamine성 뉴런을 파괴시켜도 먹이먹기나 물마시기 등과 같은 완료적 행동에는 영향이 없다는 기존 연구결과들(Kelly & Stinus, 1985; Koob et al., 1978)과 일치하는 것이었다. 따라서 본 연구에서 측핵의 dopamine성 입력이 차단되었을 때 나타난 조건화된 장소선호의 결함이 실험처치로 인한 동기상태의 변화때문이라는 점을 시사하는 것이다.

측핵의 dopamine성 신경종말을 파괴하거나 또는 dopamine성 수용기를 차단하면 보행활동의 감소와 같은 운동기능의 장애가 유발된다는 증거들(Mogenson & Yim, 1991)을 근거로 하여, 본 연구의 결과가 운동기능의 장애때문이라고 주장할 수도 있다. 그러나 본 연구에서 사용한 과제가 운동기능에 거의 영향을 받지 않는 것이며, 실험 2에서는 아무런 약물처치도 받지 않은 상태에

서 검사를 받았으며, 본 연구의 모든 실험에서 검사기간 동안 왕복상자의 양쪽 방을 이동한 회수가 실험처치의 영향을 받지 않은 것으로 나타났다. 따라서 본 연구의 결과를 해석하는데 운동장애 요인은 제거될 수 있었다.

또한 본 연구에서 나타난 조건화된 장소선호의 장애에 대한 대안적 해석도 가능하다. 즉 본 연구의 실험 2에서 조건화 동안 haloperidol을 주입 받은 동물은 사후검사시에는 아무런 약물처치도 받지 않았는데, 그러한 검사기간 동안의 상태가 조건화 동안 식염수가 주입된 상태와 같은 것이며, 또한 조건화 동안 식염수는 먹이와 짝지워지지 않았기 때문에, 사후검사에서의 약물 상태와 동일한 상태에 있었던 장소를 선택하였을 것이라는 소위 상태의존적 학습의 결과라고 해석할 수도 있다. 그러나 실험3에서 조건화 동안에 haloperidol을 주입받고 검사기간에도 haloperidol을 주입받았던 집단에서도 역시 조건화된 장소선호의 징후는 전혀 없었다. 이러한 결과는 측핵의 dopamine성 신경종말의 손상이나 또는 dopamine성 수용기의 차단으로 인한 장소선호 조건화의 결함이 약물주입 상태의 변화로 인한 상태의존적 학습의 결과가 아님을 확인해 주는 것으로서, Spyraiki 등(1982b)의 연구와 일치하는 것이었다. 그리고 조건화 기간동안 식염수만 주입받고 사후검사 직전에 haloperidol을 주입받은 집단에서도 장소선호의 변화는 나타나지 않았다. 이러한 결과는 측핵의 dopamine 입력이 조건강화자에 의한 행동통제에 영향을 준다는 기존의 결과들과 일치하는 것이었다(Beninger, Hanson, & Phillips, 1980; Blackburn et al., 1987, 1989a, b; Phillips et al., 1991; Taylor & Robbins, 1984).

그러나 아직까지도 다른 대안적 해석이 가능하다. 즉 조건화 훈련을 하는 동안에 측핵의 dopamine성 입력이 차단되어 있기 때문에, 본 연구의 결과가 강화자의 강화적 속성을 차단하였기 보다는 환경자극과 먹이간의 자극간 연합이 차단되었다고 해석할 수 있다. 그러나 dopamine 길항제들이 자극-자극의 연합학습에는 영향을 주지 않는다는 증거들이 있었으며(Beninger et al., 1980; Beninger & Phillips, 1980), 본 연

구과제도 고전적 조건화 패러다임에서 조건화훈련을 시켰기 때문에 자극-자극 연합 학습과제라 볼 수 있다. 또한 본 연구의 실험 3에서 조건화 동안 식염수만 주입받고 정상적인 훈련을 받은 후 검사기간에 haloperidol을 주입받았던 집단에서도 조건화된 장소선호에 결함이 나타났다. 이는 조건화 후 dopamine 효능제인 pipradol이나 amphetamine을 투여하면 조건강화자의 효과가 더욱 상승되며(Beninger et al., 1980; Taylor & Robbins, 1984), 축핵의 dopamine성 신경종말을 파괴시키면 amphetamine에 의한 이러한 상승효과가 차단되지만 미상핵을 손상시키면 아무런 영향도 없다는(Taylor & Robbins, 1986) 기존의 연구결과들과 더불어 조건화 후 축핵의 dopamine성 수용기 차단이 조건강화자의 효과를 차단시켰음을 의미하는 것이라 해석할 수 있다.

고전적 조건화에 관한 Konorsky의 제안에 따르면, US는 감각적 속성(sensory attributes) 뿐만아니라 정서적 속성(affective attributes)등 여러가지 속성들을 지니고 있으며, CS는 이러한 US의 여러가지 속성들과 각기 연합될 수 있다는 것이다(Mackintosh, 1983). 그래서 CS가 US의 어떤 속성과 연합되는가에 따라 CR은 달라질 수 있다는 것이다. 즉 CS와 US의 정서적 속성이 연합된 결과로 준비적 조건반응이 나타나며, CS와 US의 감각적 속성이 연합된 결과로 완료적 조건반응이 나타난다고 보았다. 이러한 이론과 축핵 dopamine이 준비적 행동과 관련이 있다는 연구 결과들(Blackburn et al., 1987, 1989a, b; Phillips et al., 1991), 그리고 축핵 dopamine성 전도의 차단이 조건강화에 영향을 준다는 본 연구의 결과들을 묶어서 볼 때 축핵으로 들어오는 피개선조로 dopamine이 조건강화자의 정서적 속성을 처리하는데 매우 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 즉 CS와 먹이가 짝지워 지는 동안 축핵 dopamine계가 차단되어 있으면 자극-자극간의 연합은 이루어지더라도 강화자의 정서적 속성은 처리되지 못한다. 따라서 먹이와 연합된 CS가 조건강화자의 속성을 가지지 못한다. 또한 정상적인 상태에서 조건화훈련을 받아 CS가 조건강화자가 되었다 하더라도 축핵 dopamine계가 차단되면 조건강화자가 지니고 있는 정서적 속성에 대해 적

절한 처리가 이루어지지 못하기 때문에 조건강화자에 대한 반응에 결함이 나타난다고 해석할 수 있다.

요약해 보건데, 중뇌의 복측피개야에서 주로 축핵으로 투사하는 dopamine성 회로는 뇌 자기자극이나 보상적 약물과같은 인공적인 강화자뿐만 아니라 먹이와 같은 자연적인 강화자의 강화적효과를 매개하는데 있어서도 매우 중요한 역할을 하는 신경회로인 것 같다. 하지만 이 회로가 먹이의 섭취와 같은 생체항상성을 유지케하는 조절적 기제는 아닌것 같으며, 또한 본 연구에서의 결과와 운동결함 때문도 아닌 것 같다.

그러나 본 연구에서는 축핵의 dopamine성 신경종말과 수용기에 대해서만 다루었기 때문에 편도체나 해마와 같은 축핵의 주요 변연계성 입력들이 이들 dopamine성 신호와 어떻게 상호작용하는 지는 알 수 없었다. 따라서 앞으로 축핵의 주요 구심성 입력들 또는 그 원심성 출력들과 피개선조 dopamine계와의 상호작용 및 그 행동적 효과에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한 dopamine성 수용기는 세부적으로 D1 수용기와 D2 수용기로 구분되는데, D1 수용기는 시냅스후막에 존재하는 시냅스후 수용기이고, D2 수용기는 시냅스전 축색종말과 시냅스후막에 모두 존재한다. D1 수용기를 자극하면 이차전달자인 cyclic AMP가증가하며, D2 수용기를 자극하면 cyclic AMP가 감소한다. 최근 Beninger(1991)는 이들 두 수용기가 모두 강화자의 행동에 대한 효과에 영향을 주지만, 특히 D1 수용기가 dopamine에 의해 매개되는 유인학습(incentive learning)에 관여할 것이라고 제안하였다. 즉 특정 환경자극에 의해 일련의 대뇌피질뉴런이 활성화되면 이 뉴런들은 상당부분 축핵을 포함한 선조체로 투사하며, 따라서 피질선조로의 신경종말이 활성화 된다. 그러면 이들 피질선조로와 시냅스하는 곳에서는 적절한 신호가 있으면 시냅스의 효율성을 비교적 영구적으로 변화시키기 위해 일시적인 준비상태(state of readiness)에 돌입하게 되는데, 그 신호란것이 바로 피질선조로와 동일한 영역에 투사하는 dopamine성 뉴런의 활성화이며, 이러한 dopamine성 신호는 D1 수용기를 통해 시냅스 강도에 영향을 줄 것이라는 것이다. 하

지만 본 연구에서 사용한 dopamine성 수용기 차단제인 haloperidol은 이들 두 수용기에 모두 작용하기 때문에, 본 연구에서의 결과가 이들 두 수용기가운데 어디에 작용하여 나타난 것인지 알 수 없었으며, 따라서 이러한 시냅스 변화와 관련한 해석은 어렵다. 그래서 앞으로 D1 수용기와 D2 수용기에 각각 선택적으로 작용하는 약물을 사용하여 이들이 강화자의 처리에 어떻게 관여하는지 나아가 학습 또는 기억에 어떻게 작용하는지 살펴볼 필요가 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

- 윤영화, 이배환, 김현택, 김기석(1985). 뇌 자기 자극에서 전류의 주파수가 행동에 미치는 효과. *행동과학연구*, 고려대학교 행동과학 연구소, 7, 17-24.
- 조옥경(1990). 흰 쥐의 뇌 카테콜라민계가 선택적 주의에 미치는 영향. 미발간 고려대학교 대학원 박사학위 논문.
- 차소영, 김기석(1986). 신선조체에서 뇌 자기 자극에 미치는 MIF의 효과. *행동과학연구*, 고려대학교 행동과학 연구소, 8, 45-52.
- Beninger, R. J.(1991). Receptor subtype-specific dopamine agonists and antagonists and conditioned behavior. In P. Willner, & J. Scheel-Kruger (eds.), *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action* (pp. 273-299). Chichester, U. K.: John Wiley & Sons.
- Beninger, R. J., Hanson, D.R., & Phillips, A. G.(1980). The effects of pipradrol on the acquisition of responding with conditioned reinforcement: A role for sensory preconditioning. *Psychopharmacology*, 69, 235-242.
- Beninger, R. J., & Phillips, A. G. (1980). The effect of pimozide on the establishment of conditioned reinforcement. *psychopharmacology*, 68, 147-153.
- Blackburn, J. R., Phillips, A.G., & Fibiger, H. C.(1987). Dopamine and preparatory behavior: I. Effects of pimozide. *Behavioral Neuroscience*, 101, 352-360.
- Blackburn, J. R., Phillips, A.G., & Fibiger, H. C.(1989a). Dopamine and preparatory behavior: III. Effects of metoclopramide and thioridazine. *Behavioral Neuroscience*, 103, 903-906.
- Blackburn, J. R., Phillips, A. G., Jakubovic, A., & Fibiger, H. C. (1989b). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behavioral Neuroscience*, 103, 15-23.
- Bozarth, M. A.(1991). The mesolimbic dopamine system as a model reward system. In P. Willner, & J. Scheel-Kruger (eds.), *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action* (pp. 301-330). Chichester, U. K.: John Wiley & Sons.
- Corbett, D. & Wise, R. A.(1980). Intracranial self-stimulation in relation to the ascending dopamine systems of the midbrain: A movable electrode mapping study. *Brain Research*, 185, 1-15.
- Crow, T. J.(1972). A map of the rat mesencephalon for electrical self-stimulation. *Brain Research*, 36, 265-273.
- Di Chiara, G., & Imperato, A.(1987). Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens by

- freely moving rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 473, 367-381.
- Ettenberg, A., Pettit, H. O., Bloom, F. E., & Koob, G. F. (1982). Heroin and cocaine intravenous self-administration in rats: Mediation by separate neural system. *psychopharmacology*, 78, 204-209.
- Fibiger, H. C. (1978). Drugs and reinforcement: A critical review of the catecholamine theory. *Annual Review of Toxicology Psychology*, 18, 37-56.
- Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1986). Reward, motivation and cognition: Psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. In F. E. Bloom, & S. R. Geiger (eds) *Handbook of physiology: The nervous system (Vol. 4), Intrinsic Regulatory Systems of the Brain* (pp. 647-675). Bethesda: American Physiological Society.
- Gallistel, C. R., & Karras, D. (1984). Pimozide and amphetamine have opposing effects on the reward summation function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 20, 73-77.
- Gallistel, C. R., & Freyd, G. (1987). Quantitative determination of the effect of catecholaminergic agonists and antagonists on the rewarding efficacy of brain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 26, 731-742.
- Groenewegen, H. J., Berendse, H. W., Meredith, G. E., Haber, S. N., Voorn, P., Wolters, J. G., & Lohman, A. H. M. (1991). Functional anatomy of the ventral limbic system-innervated striatum. In P. Willner, & J. Scheel-Kruger (eds.). *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action* (pp. 19-59). Chichester, U. K.: John Wiley & Sons.
- Guerin, G. F., Goeders, N. E., Dworkin, S. J., & Smith, J. E. (1984). Intracranial self-administration of dopamine into the nucleus accumbens. *Society for Neuroscience Abstracts*, 10, 1972.
- Hoebel, B. G., Monaco, A. P., Hernandez, L., Aulisi, E. F., Stanley, B. G., and Lenard, L. (1983). Self-injection of amphetamine directly into the brain. *psychopharmacology*, 81, 158-163.
- Kelley, A. E., & Stinus, L. (1985). Disappearance of hoarding behavior after 6-hydroxydopamine lesions of the mesolimbic dopamine neurons and its reinstatement with L-dopa. *Behavioral Neuroscience*, 99, 531-545.
- Kelsey, J. E., Carlezon, Jr., W. A., & Falls, W. A. (1989). Lesions of the nucleus accumbens in rats reduce opiate reward but do not alter context-specific opiate tolerance. *Behavioral Neuroscience*, 103, 1327-1334.
- Koob, G. F., & Bloom, F. Z. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Koob, G. F., Riley, S. J., Smith, S. C., & Robbins, T. W. (1978). Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 917-927.
- Lyness, W. H., Friedle, N. M., & Moore, K. E. (1979). Destruction of dopaminergic nerve terminals in

- nucleus accumbens: Effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 11, 553-556.
- Mackintosh, N. J. (1983). *Conditioning and Associative Learning*. Oxford: Oxford University Press.
- Mogenson, G. J., Takigawa, M., Roverson, A., & Wu, M. (1979). Self-stimulation of the nucleus accumbens and ventral tegmental area of Tsai attenuated by microinjections of spiroperidol into the nucleus accumbens. *Brain Research*, 171, 247-259.
- Mogenson, G. J., & Yim, C. Y. (1991). Neuromodulatory functions of the mesolimbic dopamine system: Electrophysiological and behavioral studies. In P. Willner, & J. Scheel-Kruger (eds.), *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action* (pp. 105-130). Chichester, U. K.: John Wiley & Sons.
- Mora, F., Myers, R. D., & Sanguinetti, A. M. (1977). Self-stimulation of the MFB or VTA after microinjection of haloperidol into the prefrontal cortex of the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 6, 239-241.
- Mucha, R. F., van der Kooy, D., O'Shaughnessy, M., & Bucenieks, P. (1982). Drug reinforcement studied by use of place conditioning in rat. *Brain Research*, 243, 91-105.
- Olds, J. (1977). *Drives and reinforcements: Behavioral studies of hypothalamic functions*. New York: Raven Press.
- Olds, J. & Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 47, 419-427.
- Overton, D. A. (1978). Major theories of state dependent learning. In D. Ho, D. Chute, & D. Richards (eds.), *Drug discrimination and state dependent learning* (pp. 283-318). New York: Academic Press.
- Pettit, H. O., Ettenberg, A., Bloom, F. E., & Koob, G. F. (1984). Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *psychopharmacology*, 84, 167-173.
- Phillips, A. G., & Le Piane, F. G. (1980). Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 12, 965-968.
- Phillips, A. G., Pfaus, J. G., & Blaha, C. D. (1991). Dopamine and motivated behavior: Insights provided by in vivo analysis. In P. Willner, & J. Scheel-Kruger (eds.), *The mesolimbic dopamine system: From motivation to action* (pp. 199-224). Chichester, U. K.: John Wiley & Sons.
- Reicher, M. A., & Holman, E. W. (1977). Location preference and flavor aversion reinforced by amphetamine in rats. *Animal Learning and Behavior*, 5, 343-346.
- Robbins, T. W., Roberts, D. C. S., & Koob, G. F. (1983). Effects of d-amphetamine and apomorphine upon operant behavior and schedule-induced licking in rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions of the nucleus accumbens. *The Journal of*

- Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 224, 662-673.
- Roberts, D. C. S., Corcoran, M. E., & Fibiger, H. C. (1977). On the role of ascending catecholaminergic system in intravenous self administration of cocaine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 6, 615-620.
- Roberts, D. C. S., Koob, G. F., Klonoff, P., & Fibiger, H. C. (1980). Extinction and recovery of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 12, 781-787.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1982a). Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. *Brain Research*, 253, 185-193.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1982b). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *psychopharmacology*, 77, 379-382.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1983). Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *psychopharmacology*, 79, 278-283.
- Stellar, J. R., & Corbett, D. (1989). Regional neuroleptic microinjections indicate a role for nucleus accumbens in lateral hypothalamic self-stimulation reward. *Brain Research*, 477, 126-143.
- Stellar, J. R., Kelley, A. E., & Corbett, D. (1983). Effects of peripheral and central dopamine blockade on lateral hypothalamic self-stimulation: Evidence for both reward and motor deficits. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 18, 433-442.
- Taghzouti, K., Simon, H., Louilot, A., Herman, J. P., & Le Moal, L. (1985). Behavioral study after local injection of 6-hydroxydopamine into nucleus accumbens in the rat. *Brain Research*, 344, 9-20.
- Taylor, J. R., & Robbins, T.W. (1984). Enhanced behavioral control by conditioned reinforcers following microinjections of d-amphetamine into the nucleus accumbens. *psychopharmacology*, 84, 405-412.
- Taylor, J. R., & Robbins, T.W. (1986). 6-Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens, but not of the caudate nucleus, attenuate, enhanced responding with reward-related stimuli produced by intra-accumbens d-amphetamine. *Psychopharmacology*, 90, 390-397.
- Wise, R. A. (1978). Catecholamine theories of reward: A critical review. *Brain Research*, 152, 215-247.
- Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Yokel, R. A., & Wise, R. A. (1976). Attenuation of intravenous amphetamine reinforcement by central dopamine blockade in rats. *psychopharmacology*, 48, 311-318.
- Zarevics, P., & Setler, P. E. (1979). Simultaneous rate-independent and rate-dependent assessment of intracranial self-stimulation: Evidence for the direct involvement of dopamine in brain reinforcement mechanisms. *Brain Research*, 169, 499-512.



Zito, K. A., Vickers, G., & Roberts,  
D. C. S. (1985). Disruption of cocaine  
and heroin self-administration  
following kainic acid lesions of the  
nucleus accumbens. *Pharmacology,  
Biochemistry and Behavior*, 23, 1029-1036.

韓國心理學會誌 : 生物 및 生理

*Korean Journal of Biological and Physiological Psychology*  
1992, Vol. 4, 22-38

## **Effects of the Nucleus Accumbens Dopamine on the Place Preference Conditioning**

Seong-Yong Hyun

Taegu University

The purpose of this study was to examine the role of dopaminergic input to the nucleus accumbens in the reinforcing effects of natural rewards using the place preference paradigm. In experiment 1, 22 male albino rats were randomly assigned to three groups. One group had received 6-hydroxydopamine(6-OHDA) lesions of the nucleus accumbens. The other two groups were used as sham operated or no food control group. 6-OHDA lesion group did not show the conditioned place preference and it was similar to no food control group. However, there was no difference among the three groups in the amount of food intake and number of crossing. Experiment 2 was conducted to see whether dopaminergic receptors in the nucleus accumbens were involved in the food reinforcing process. Haloperidol(0.5 $\mu$ l, 1.0 $\mu$ l) was injected just before being placed in the non-preferred compartment with food, and saline was injected just before being placed in the preferred compartment with no food. Only saline was injected to two control groups. One group was received food in the non-preferred compartment and the other group was received no food in either compartment. Results revealed that haloperidol groups and no food control group did not show the conditioned place preference. And there was also no difference among the four groups in the amount of food intake and number of crossing. Experiment 3 was conducted to test state dependent explanation of the result of experiment 2, and also to examine whether tegmento striatal dopamine influences to the response with conditioned reinforcer even when primary reinforcer is not presented. Thirty rats were randomly assigned to two groups. Either saline or haloperidol(0.5 $\mu$ l) was injected with into the nucleus accumbens during the conditioning phase. Before the test phase, each group was sub-divided into two. Either saline or haloperidol(0.5 $\mu$ l) was injected again to sub-groups just before being tested. Results revealed that only those rats that were injected with saline during conditioning and test phase significantly changed their preference to the compartment associated with food. None of the other three groups(saline+saline, haloperidol+haloperidol, haloperidol+saline treated) changed their preference. These results indicated that the deficit in haloperidol treated rats was not due to the state dependent learning, and that haloperidol blocked the response to the conditioned reinforcer. Taken together it may be concluded that tegmento striatal dopamine takes part in the reinforcement process of natural reward.