

## DIAZEPAM과 $\beta$ -CCM의 장기투여가 조건행동동결에 미치는 효과\*

정봉교, 장현갑, 감성군

영남대학교 심리학과

본 연구의 목적은 benzodiazepine 수용기에 대해 효능제로 작용하는 diazepam(DZP)과 역전 효능제로 작용하는  $\beta$ -CCM의 장기투여가 조건 공포반응의 지표인 행동동결에 미치는 효과를 검토하고자 하는 것이다. 실험 1에서 DZP의 훈련전 단기투여는 조건 행동동결을 감소시켰으나, 훈련전 장기투여는, 조건 행동동결을 감소시키지 못하였으므로, 내성효과를 나타내었다. 실험 2에서  $\beta$ -CCM의 투여는 조건 행동동결을 증가시켰고, 단기투여와 장기투여의 효과차이는 없었다. 효능제와 역전 효능제의 효과가 반대라는 결과는 흰쥐의 종특유의 방어반응인 조건행동동결이 benzodiazepine 수용기를 증개로 하여 학습되는 반응임을 입증해 주는 것이다. 아울러 효능제의 경우에는 장기투여에 의해 내성효과를 일으킴을 시사해 준다.

Benzodiazepine 계열의 약물은 1960년대 초기에 임상 장면에 도입되면서 부터 30년동안 불안에 대한 치료 약물로 가장 널리 이용되고 있다. benzodiazepine 계열의 약물들은 불안감소와 더불어 근육이완, 진정 효과 그리고 정면억제효과 등과 같은 임상적 작용을 하며, 부작용, 독작용 그리고 의존성의 출현이 비교적 낮은 안전한 약물들로 여겨져 왔다. 그러나 과거 10년 동안의 추세는 그런 입장을 변경시켰다. 인간의 경우 임상적 장면에서 benzodiazepine의 장기적 사용은 신체적 의존성(physical dependence)과 약물사용을 중단한 경우 금단증후(withdrawl syndrome)들 즉 불안 반응효과, 근육경련 그리고 구토증 등을 초래한다는 점이 발견되어 왔다(Green, 1991).

많은 임상적 연구와 실험들은 benzodiazepine 계열의 약물들이 학습과 기억 과정의 수행을 저조하게 한다는 결과를 보고함으로써, 이 약물투여에 의한 불안감소효과는 학습과 기억과정의 방해에서 기인함을 시사하였다(Fang, 1987; Ghoneim & Mewaldt, 1975; Heisterkamp & Cohen, 1975; Hinrichs, Ghoneim, & Mewaldt, 1984). 동물을 이용한 연구들에서도 benzodiazepine 계열의 약물이 학습을 방해할 수 있음을 보여 주었는데, 몇몇 실험들이 흰쥐 혹은 생쥐를 대상으로 하여 수동적 회피(passive avoidance) 혹은 조건억압(conditioned suppression) 절차를 사용하였다(Berger & Stein, 1969; Broekkamp, Le Fichon, & Lioyed, 1984; Komsiskey, Cook, Lin, & Hayton, 1981; Scobie & Garske, 1970). 이런 연구들은 일반적으로 benzodiazepine 계열의 약물들이 단기 기억과 인출과정에는 영향을 미치지 않고, 새로운 정보를 획득하는 과정을 방해함으로써 학습과 기억과

\* 이 논문은 1993년도 영남대학교 학술연구조성비에 의한 것임.

정에 장애를 초래한다고 밝혔다(Ghoneim & Mewaldt, 1990).

조건 공포(conditioned fear)는 일반적으로 위협을 예고하는 자극에 대한 유기체의 신체적 준비반응 즉 적응적 기능을 수행시키는데, 공포 조건형성의 적응적 특징은 조건형성의 지표로 사용되어온 행동동결(freezing)이라는 반응을 고려할때 나타난다. 행동동결은 흰쥐의 종 특유의 방어반응(species specific defensive reaction)들중의 하나이고(Bolles, 1970), 전형적인 혐오적 조건형성 상황(aversive conditioning situation)에서 가장 출현 가능성이 높은 반응이다(Bouton & Bolles, 1980; Fanselow & Leaster, 1987). 선행의 연구들에서는 행동동결이 전기충격과 연합된 단서에 의해 증가되는 조건반응(conditioned response)이고 따라서 공포를 분석하는 지표로 사용될 수 있음이 주장되었다(Blanchard & Blanchard, 1969; Fanselow, 1980). 선행연구들(정봉교 및 박진영, 1990; Fanselow & Helmstetter, 1988)에서 benzodiazepine 계열의 약물인 DZP의 투여가 조건행동동결에 미치는 효과를 검토해 본 결과, 이 약물이 조건공포의 획득과정을 방해함으로써 행동동결을 감소시킨다는 점을 밝혔다.

본 연구의 첫번째 목적은 benzodiazepine 계열의 약물로 benzodiazepine 효능제(agonist)중 하나인 DZP의 투여가 공포조건형성 장면에서 조건 반응의 지표인 행동동결을 감소시킨다는 선행연구의 결과(정봉교 및 박진영, 1990)를 보완하기 위해서, 단기 투여와 장기투여와 같이 투여 방법을 다양화시켜 비교하는 것이다. benzodiazepine 계열 약물의 장기투여는 진정-최면 효과에 대해서 내성(tolerance)을 유발하지만, 중추형 benzodiazepine 수용기의 밀도에는 일관성있는 변화를 일으키지 않았다(File, 1985). DZP의 5일간의 투여는 EEG와 행동적으로 내성효과와 신호를 유발하였고(Massotti, Mele, & De Luca, 1990; Diana & Massotti, 1992), 이 약물은 중추형 결합부위 보다는 말초형 결합부위에 친화력이 높고, 이것이 진정효과에 대한 신속한 내성효과와 발달에 관여함을 시사하였다(Diana & Massotti, 1992).

두번째 목적은 benzodiazepine 수용기에 대해 역

전 효능제(inverse agonist)로 작용하는  $\beta$ -CCM(methyl- $\beta$ -carboline-3-carboxylate)의 투여가 행동동결에 미치는 효과를 검토하는 것이다. benzo-diazepine 수용기의 역전 효능제의 투여는 불안반응을 증가시키며(Crawley, Ninan, Picker, Chrousos, Linnoila, Skolnick, & Paul, 1985; File, Lister, & Nutt, 1982; File & Baldwin, 1987), 학습 및 기억과제의 수행을 촉진시켰다(Venault, Chapouthier, Prado de Carvalho, Simiand, Morre, Dodd, & Rossier, 1986).

## 실 험 1

실험 1은 DZP 단기 혹은 장기투여가 조건 행동동결에 상이한 효과를 미칠 가능성을 검토한다. DZP의 장기투여는 진정효과에 대한 내성을 발달시킬 수 있고, 약물의 철회시에 금단증후를 발생시킬 수 있다. 또한 DZP가 공포반응의 학습과 수행에 미치는 효과를 재검토해 보기 위하여, 훈련시행전과 24시간후 검사시행 직전에 투여되었다.

## 방 법

### 피험동물

본 연구에 사용되는 동물은 Sprague Dawley 혈통의 흰쥐 수컷 64마리이다. 생후 120일-150일된 쥐로서 실험시작 초기에 200-280g 정도로 몸무게가 나가며, 각 피험동물들은 실험이 시작되기 일주일 전부터 매일 30초씩 손으로 만져주었다.

### 실험장치

8개의 동일한 관찰상자(26×23×23.5cm)가 사용되었다. 상자 바닥은 직경 3mm의 18개의 스테인레스 스틸 격자로 이루어졌으며, 간격은 1.75cm이었다. 이 격자는 전선으로 전기충격 발생기(shock source 521 C)/스크램블(shock scramble S 215)과 연결되어 있

으며 이곳을 통해서 전기충격이 전달된다. 또한 동물의 행동을 관찰 기록하기 위해서 비디오 카메라가 사용되었다.

### 실험절차

64마리의 쥐들은 단기투여 4집단과 장기투여 4집단을 합하여 8 집단으로 무선 배정되었다. 약물 단기투여 집단의 동물들은(saline-saline, saline-DZP, DZP-saline, DZP-DZP) 실험이 시작되기 전에 첫번째로 해당되는 약물(saline 혹은 DZP 2mg/kg)을 복강 주사받았다. 15분 후 관찰상자로 옮겨진 쥐들은 3분 후에 20초 간격의 3 회의 전기충격을 받았는데, 전기충격의 강도는 1mA 0.75초이었다. 24시간 후, 쥐들은 전날 전기충격을 받았던 관찰상자에 노출되기 전에 두번째 약물을 주사받았다. 15분후, 쥐들은 관찰상자로 옮겨지고, 10분간 행동이 비디오 카메라에 의해 기록되었다. 약물 장기투여 집단의 쥐들은(saline-saline, saline-DZP, DZP-saline, DZP-DZP) 개별 쥐장에서 실험 시작전 5일 동안 하루 2회씩(오전 10:00, 오후 7:00) 해당 약물(saline 혹은 DZP 2mg/kg)을 주입받는 점을 제외하고는 단기투여집단과 동일한 전기충격처치를 받았고, 동일한 절차에 의해 행동들이 기록되었다.

비디오에 기록된 관찰결과는 시간-표집 절차(time-sampling procedure)에 의해 분석되었다. 동물의 행동은 아래의 4가지 범주중의 하나로 측정되었다.

- (1) 행동동결(freezing)-호흡운동외의 신체나 콧수염등을 포함한 모든 운동의 부재
- (2) 몸치장행동(grooming)-자신의 신체를 핥거나 긁거나 비비는 행동
- (3) 일어서기(rearing)-바닥에서 두 앞발을 드는 행동
- (4) 일반활동(general activity)-기타의 모든 다른 행동

### 결과

표 1은 DZP의 단기투여와 장기투여 방법, 공포

조건형성전 saline투여와 DZP투여, 그리고 검사시행전 saline투여와 DZP투여 등의 3 요인설계하에서 동물들이 나타낸 행동동결, 일어서기, 몸치장행동, 그리고 일반활동 등을 제시하고 있다. 그림 1은 행동동결의 관찰결과를 나타내 준다.

행동동결에 대한 변량분석 결과를 살펴보면, 검사시행전 약물투여 효과가 유의미하였고[ $F(1, 47)=18.16, p<.01$ ], 공포조건형성전 약물투여 변인은 투여방법 변인과의 상호작용[ $F(1, 47)=6.38, p<.05$ ]과 검사전 약물투여 변인과의 상호작용[ $F(1, 47)=4.46, p<.05$ ] 등이 유의미하였다.

투여방법 변인과 공포조건형성전 약물 투여변인간의 상호작용이 유의미하였으므로 사후검증을 해보면(Dunn의 중다비교검증), 단기투여의 경우 공포조건형성전 DZP 투여는 saline 투여에 비해 행동동결이 유의미하게 감소되었으나( $tD=2.98, df=47, p<.05$ ), 장기투여의 경우에는 차이가 없었다.

공포조건형성전 약물투여와 검사시행전 약물투여 변인과의 상호작용을 분석해 보면, 공포조건형성전 DZP를 투여받은 동물들에서 검사시행전 DZP 투여가 saline 투여에 비해 행동동결을 증가시켰으나( $tD=4.60, df=47, p<.01$ ), 공포조건형성전 saline을 투여받은 동물에서는 검사시행전의 약물 투여효과의 차이가 없었다. DZP 단기투여와 장기투여 조건의 개별평균들을 비교해보면, 단기투여 조건에서 DZP-saline 집단은 장기투여조건의 saline-saline 집단과는 차이가 없었고, 나머지 모든 집단들보다 행동동결을 유의미하게 적게 보였다( $p<.01$ ). 그리고 장기투여조건내에서 DZP-DZP 집단이 saline-saline 집단( $tD=2.85, df=47, p<.05$ )보다 높은 행동동결을 보였다.

몸치장행동에 대한 변량분석 결과를 살펴보면, 검사전 DZP 투여가 몸치장행동을 유의미하게 감소시켰다[ $F(1, 47)=15.38, p<.01$ ], 그리고 검사전 약물투여변인과 공포조건형성전 약물투여 변인과의 상호작용[ $F(1, 47)=9.23, p<.01$ ]과 투여방법 변인과 공포조건형성전 약물투여 변인 및 검사전 약물투여 변인간의 상호작용[ $F(1, 47)=4.70, p<.05$ ] 등이 유의미하였다. 일반활동성에 관한 변량분석 결과를 살펴보

표 1. 관찰된 각 행동유목의 백분율

투여방법	약물처치	행동동결	일어서기	몸치장하기	일반활동
단기투여	SAL-SAL	49.40±14.93	8.67±10.43	8.67± 8.06	32.76± 8.11
	SAL-DZP	52.92±13.59	8.75± 8.45	2.58± 2.29	35.75±10.55
	DZP-SAL	11.56±11.96	14.78± 7.56	21.33±12.49	52.33±14.00
	DZP-DZP	53.67±22.37	7.00± 7.42	3.55± 4.46	35.78±12.72
장기투여	SAL-SAL	36.00±17.67	8.38± 4.63	16.48±11.58	39.14±19.35
	SAL-DZP	54.45±19.57	4.78± 3.80	7.44± 7.01	33.33± 9.63
	DZP-SAL	40.89±26.56	9.44± 7.77	6.22± 5.62	43.45±19.41
	DZP-DZP	62.37±17.98	7.85± 6.71	4.59± 8.30	25.19± 9.16

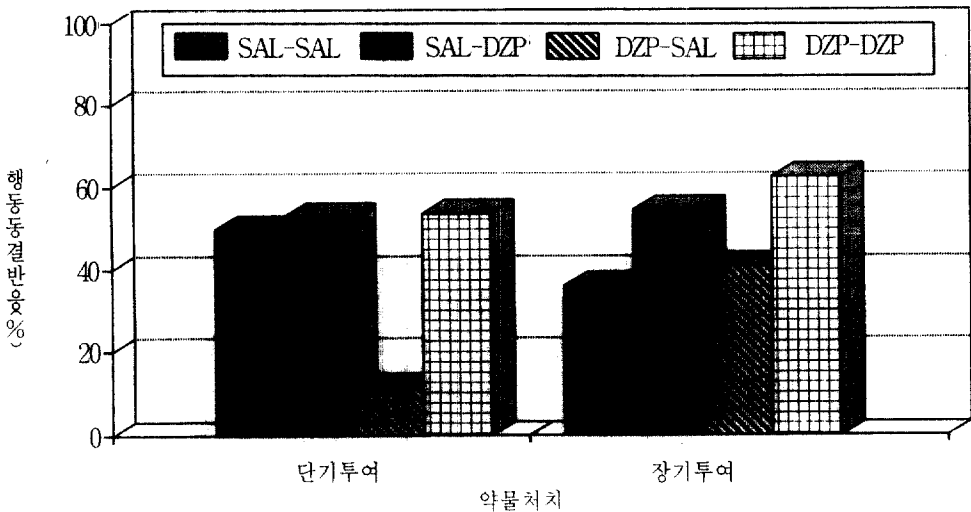


그림 1. Diazepam 단기 혹은 장기투여 동물들이 나타낸 행동동결 반응의 백분율

면, 검사전 DZP 투여가 일반활동을 감소시켰다( $F(1, 47)=6.81, p < .05$ ), 또한 공포조건형성전 약물투여 변인과 검사전 약물투여 변인과의 상호작용이 유의미하였다( $F(1, 47)= 4.92, p < .05$ ). 일어서기 행동에서는 모든 효과가 유의미하지 않았다.

려진  $\beta$ -CCM을 투여하여 조건 공포반응인 행동동결에 미치는 효과를 관찰하였다. 실험 2에서는 실험 1의 DZP 투여결과에서 효과를 나타낸 처치 즉 조건 공포조건형성전에만  $\beta$ -CCM을 단기 또는 장기 투여하여 그 효과를 비교하였다.

## 실 험 2

실험 2는 benzodiazepine 수용기에 대해 역전 효능제로 작용하여 불안반응을 증가 시키는 것으로 알

## 방 법

### 피험동물 및 실험장치

Sprague Dawley 종의 흰쥐 수컷 21 마리가 피

표 2. 관찰된 각 행동 유목의 백분율

투여 방법	행동동결	일어서기	몸치장하기	일반활동
기 초 제	44.95 ± 32.04	5.14 ± 6.35	19.61 ± 22.90	30.30 ± 20.24
$\beta$ -CCM 단기투여	82.48 ± 9.83	2.74 ± 1.66	4.76 ± 4.73	10.02 ± 9.43
$\beta$ -CCM 장기투여	74.09 ± 20.95	2.38 ± 2.02	7.52 ± 9.97	16.01 ± 12.50

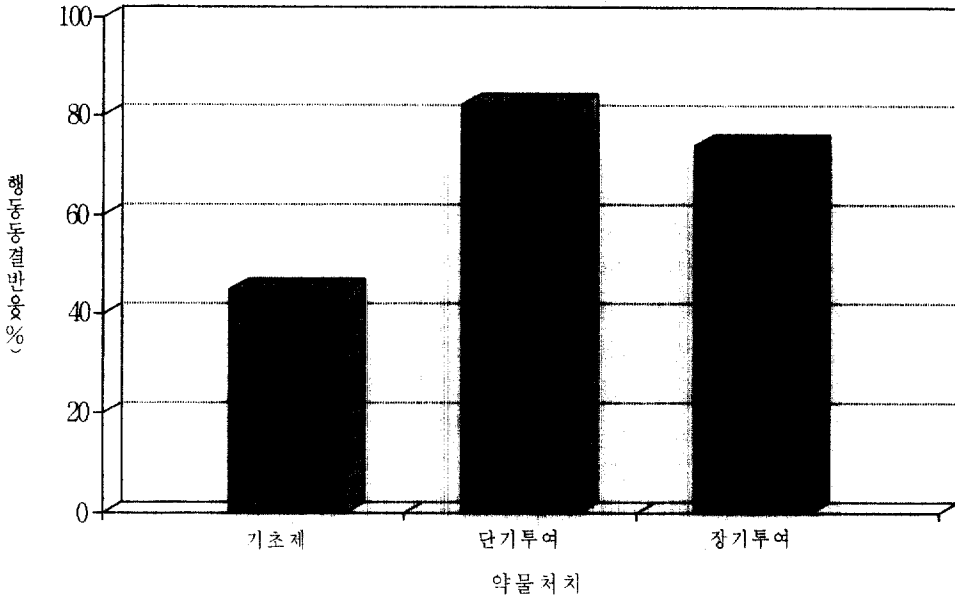


그림 2.  $\beta$ -COM 단기 혹은 장기투여 동물들이 나타낸 행동동결 반응의 백분율

험동물로 사용되었다. 실험전 처치 및 실험장치는 실험 1과 동일하였다.

### 실험절차

피험동물들은 무선적으로 3 집단으로 나누어지며, 각 집단의 동물들은 훈련 시행 5일전 부터 기초제(vehicle) 또는  $\beta$ -CCM(1mg/kg)을 1일 2회씩(오전 10:00, 오후 7:00) 10회 주사받았다. 이 때  $\beta$ -CCM은 0.1N HCL에 용해시킨 다음 PH 3.8이 되도록 농도를 맞추었다.  $\beta$ -CCM 단기 투여 집단은 9회 주사까지는 saline을 주사받았고 10회에서는  $\beta$ -CCM을 주사

받았으며,  $\beta$ -CCM 장기투여 집단은 처음부터 10회 까지  $\beta$ -CCM을 주사받았다. 10회 주사 후 15분이 경과되면 실험 1과 동일한 전기충격 처치를 받았다. 전기충격처치 24시간이 경과하면, 모든 동물들은 saline을 주사받고 15분후 행동관찰에 들어갔다. 행동 관찰과 분석절차는 실험 1과 동일하였다.

### 결 과

표 2는  $\beta$ -CCM의 단기와 장기투여 집단들이 나타낸 행동관찰 결과를 제시하고 있다. 그림 2는 관찰

된 행동동결의 결과를 별도로 제시하고 있다. 이 결과를 살펴보면  $\beta$ -CCM의 투여는 행동동결만을 유의미하게 증가시켰고(F(2, 18) = 4.47), 다른 행동에는 영향을 미치지 않았다.  $\beta$ -CCM의 장기투여와 단기투여가 행동동결에 미치는 효과를 비교하기 위해서, 개별집단들간의 차이를 비교해 본 결과(Duncan 검정),  $\beta$ -CCM 단기 투여집단과 장기투여집단 모두 통제집단에 비해 행동동결이 증가되었고, 단기투여의 경우 장기투여 집단보다 행동동결을 증가시키는 경향을 보여주나 그 효과는 유의미하지 않았다.

## 논 의

본 실험 1의 결과를 요약하면, 단기투여조건에서 공포조건형성전에 DZP가 투여되고 검사시행전 saline이 투여된 집단이 나머지 집단들보다 행동동결을 적게 보였고, 그의 집단들간의 차이는 없었다. 장기투여 조건에서 공포조건형성전과 검사시행전 모두 DZP를 투여받은 집단은, 양조건에서 saline을 투여받은 통제집단에 비해 높은 행동동결을 나타내었다. 단기투여 조건에서 공포조건형성전 DZP를 투여받고 검사시행전에 saline을 투여받은 집단(DZP-saline)은, 장기투여 조건중에서 공포조건형성시행전과 검사시행전에 saline을 투여받은 집단(saline-saline)을 제외하고, 나머지 모든 단기투여와 장기투여의 집단들에 비해 행동동결의 감소를 나타내었다. 실험 2에서 공포조건형성전  $\beta$ -CCM의 장기 또는 단기투여는 행동동결반응을 증가시켰다.

이 결과는 공포학습과제에서 DZP의 투여는 학습을 방해하지만,  $\beta$ -CCM의 투여는 학습을 촉진한다는 선행의 결과와 일치한다(Venault et al., 1986). DZP 단기투여의 경우, 공포조건형성전 DZP를 투여받고 검사시행전에 saline을 투여받은 집단(DZP-saline)이 행동동결의 두드러진 감소를 보였다는 결과는 동일하게 단기투여를 사용하여 공포조건형성전에서만 DZP를 투여하면 24시간후의 검사시행에서 행동동결이 감소되지만, 검사시행전에만 투여된 DZP는 효과

가 없다는 선행연구의 결과(정봉교 및 박진영, 1990; Fanselow & Helmstetter, 1988)와 일치하였다. 또한 다른 2 시행 조건공포과제에서 훈련시행에서 투여된 benzodiazepine 계 약물이 24시간 후의 조건공포의 파지를 방해한다는 선행의 결과와도 일치한다(Sanger & Joly, 1985, 1986).  $\beta$ -CCM의 투여의 경우 행동동결을 증가시켰다는 결과는 직접비교는 곤란하지만, 이 계열의 약물들이 동물의 불안반응검사에서 공포반응을 증가시켰다는 선행의 결과들과 일치한다(Crawley et al., 1985; File et al., 1982; File & Fellow, 1986). 결과적으로 benzodiazepine계의 약물이 조건 행동동결에 영향을 미치고, 효능제와 역전 효능제가 반대효과를 나타내었다.

선행연구와는 달리 본 연구에서 포함시킨 장기투여 조건에서 장기투여에 의해 DZP의 효과성이 변경되었지만,  $\beta$ -CCM은 영향이 없었다. 공포조건형성전에 DZP를 투여받고 검사시행전에 saline을 투여받은 집단은, 단기투여의 경우와는 달리, 행동동결의 감소를 보이지 않았으므로, DZP 단기투여와 장기투여의 효과의 차이성이 시사된다. 그러나 단기와 장기투여 처치의 주효과가 의의가 없었는데, 이것은 투여방법 변인과 공포조건형성전 약물투여 변인간의 상호작용이 의의가 있는데 기인하였다. 즉 단기투여의 경우 공포조건형성전 DZP 투여는 saline 투여에 비해 행동동결을 유의미하게 감소시켰으나, 장기투여의 경우에는 차이가 없었다. 투여방법 변인과 훈련전 약물투여 변인간의 상호작용에 대한 가능한 설명의 한 가지는 약물의 내성효과(tolerance effect)이다. 즉 약물을 장기투여받으면, 동일한 용량의 약물에 대한 효과성이 감소한다. 본 연구의 장기투여 조건에서 훈련시행전에 DZP를 투여받고 검사시행전에 saline을 투여받은 동물들이, 단기투여 조건과는 달리, 행동동결의 감소를 보이지 않는다는 결과가 이를 반영해 주었다. 그러나 그 동물들이 과잉 행동동결 반응을 나타내지 않았다는 점은 약물 철회에 의한 금단효과(drug withdrawal effect)는 나타내지 않은 것으로 해석되었다.

공포조건형성전 DZP 투여 변인의 주효과가 나타

나지 않은 것도 이 변인이 검사전 투여약물과 상호작용을 하였기 때문이다. 즉 공포조건형성전 DZP를 투여받은 경우, 검사시행전에 DZP가 투여되면 오히려 행동동결을 높인다는 결과에서 기인하는데, 선행연구에서도 동일한 효과가 관찰되었다(정봉교 및 박진영, 1990). 이 결과는 DZP 투여에 의한 진정효과(sedative effect)가 행동동결로 분석되었을 가능성을 시사한다. 그러나 훈련시행전에 saline을 투여받으면, 검사시행전에 약물의 투여는 행동동결에 영향을 미치지 않는다는 결과는 그 가능성을 감소시켜 주었다. 반면에 공포조건형성전과 검사시행전에 모두 DZP가 투여되면 조건공포의 파지가 정상적이라는 증거는, 공포조건형성전에만 DZP를 투여한 처치가 행동동결을 감소시키는 효과에 대해, 상태 의존성(state dependency)에 의한 설명 즉 DZP 투여상태의 학습은 검사시에 DZP 투여상태이면 인출이 양호하다는 설명(Jensen & Poulsen, 1982)이 가능하다. 그러나 훈련시행전에 saline이 투여되고 검사시행전에 DZP가 투여된 경우 행동동결에 영향을 미치지 않았다는 결과가 상태 의존적 설명가능성을 감소시켜 주었다.

본 연구에서 공포학습에 증개하는 benzodiazepine 수용기 체계의 역할을 밝혀 보기 위해서 효능제인 DZP와 역전 효능제인  $\beta$ -CCM를 투여하여 두 약물의 효과가 반대라는 관찰을 통해 간접적으로 그 연관성을 입증하였다. 그러나 benzodiazepine 수용기에 대한 길항제(antagonist)를 동시에 투여하여, 효능제와 역전 효능제가 행동동결에 미치는 효과들이 각기 차단되면, 좀더 직접적인 증거가 제공될 것이다. 공포장면에서 행동동결을 검토한 선행연구들은 조건공포자극에 의한 내인성 아편체계의 활성화가 행동동결반응을 증가시킨다고 하였고(Fanselow, 1984; Leaster & Fanselow, 1986; Helmstetter & Fanselow, 1987), 혐오적 상황에서 아편성 길항제인 naloxone 투여가 DZP투여의 행동적 효과를 차단한다는 증거(Soubrie, Jobert, & Thiebot, 1980; Duka, Cumin, Haefely, & Herz, 1981)를 바탕으로 보면, 공포조건형성장면에서 두 체계의 상호작용 가능성이 충분하다. DZP의 장기 투여시에 검사시행전 DZP의 투여가

행동동결을 감소시키지 못하고, 오히려 증가시키는 경향은, 이 약물의 장기투여가 내인성 아편체계를 활성화시켰을 가능성을 검토해 보아야 할 것이다(Wuster, Duka, & Herz, 1980).

실험 1에서 DZP 투여에 의해 관찰된 기타 행동지표들을 살펴보면, 행동동결반응은 몸치장행동과 서로 부적 상관( $r=-.48, p<.01$ )을 갖고 또한 일반활동성과도 부적 상관( $r=-.74, p<.01$ )을 가졌다. 이들 지표들에 대한 통계적 분석 결과도 서로 유사한데, 이런 결과는 몸치장행동이나 일반활동성이 조건공포의 감소 지표로 사용될 수 있음을 시사한다.

결론적으로 DZP는 조건공포의 파지보다는 획득을 방해하여 불안반응을 감소시킨다고 볼 수 있다. 이 결과는  $\beta$ -CCM의 투여시에는 행동동결이 증가한다는 관찰과 더불어 benzodiazepine 수용기 체계가 흰쥐의 중 특유의 방어반응인 행동동결을 증개한다는 점을 제안해 준다. DZP의 경우에는 장기투여에 의해서는 조건공포의 획득을 차단하지 못한 점으로 보아, 내성효과가 시사된다.

## 참 고 문 헌

- 정 봉 교, 박 진 영(1990). DIAZEPAM 투여가 조건공포의 획득 및 수행에 미치는 영향. *한국심리학회지 : 생물 및 생리*, 2, 12 - 20.
- Berger, B.D. & Stein, L. (1969). Asymmetrical dissociation of learning between scopolamine and Wy 4036, a new benzodiazepine tranquilizer. *Psychopharmacology*, 14, 351-358.
- Blanchard, R. C. & Blanchard, D. C. (1969). Crouching as an index of fear. *Journal of Physiological Psychology*, 54, 428 - 432.
- Bolles, R. C. (1970). Species - specific defense reaction and avoidance learning.

- Psychological review*, 77, 32 - 48.
- Bouton, M. E. & Bolles, R. C. (1980). Conditioned fear assessed by freezing and the suppression of three different baselines. *Animal Learning and Behavior*, 8, 429 - 434.
- Broekkamp, C. L., Le Pichon, M. & Lioyed, K. G. (1984). The comparative effects of benzodiazepines, progabide and PK 9084 on acquisition of passive avoidance in mice. *Psychopharmacology*, 83, 122 - 125.
- Crawley, J. N., Ninan, P. T., Picker, D., Chrousos, G. P., Linnoila, M., Skolnick, P., & Paul, S. M. (1985) Neuropharmacological antagonism of the betacaboline-induced "anxiety" response in rhesus monkeys. *Journal of Neurosciences*, 5, 477 - 485.
- Diana, D. & Massotti, M. (1992). Repeated administration of diazepam reduces [<sup>3</sup>H]Ro 5-4864 binding in cerebral cortex of rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 42, 297 - 300.
- Duka, T., Cumin, R., Haefely, W., & Herz, A. (1981) Naloxone blocks the effect of diazepam and meprobamate on conflict behavior in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 115 - 117.
- Fang, J. (1987). Diazepam and Memory : Evidence for spared memory function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 38, 347 - 352.
- Fanselow, M.S.(1980). Conditional and unconditional component of post shock freezing. *Pavlovian Journal of Biological Sciences*, 15, 177 - 182.
- Fanselow, M,S (1984). Shock-induced analgesia on the formalin test : Effects of shock severity, naloxone, hypophysectomy and associative variables. *Neuroscience*, 98, 79 - 95.
- Fanselow, M. S. & Helmstetter, F.J. (1988). Conditioned anaigesia, defensive freezing and benzodiazepine. *Behavioral Neuroscience*, 102, 233 - 243.
- Fanselow, M. S. & Leaster, L. S. (1987). A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior : Predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. In: *Evolution and Learning*, editd by R.C.Bolles and M.D.Beecher. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1987.
- File, S. E. (1985). Tolerance to the behavioral actions of benzodiazepine. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 9, 113 - 121.
- File, S. E. & Baldwin, H. A. (1987). Effects of betacabolines in animal model of anxiety. *Brain Research Bulletin*, 19, 293 - 299.
- File, S. E., & Fellow, S. (1986) Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze : A novel test for anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 525 - 529.
- File, S. E., Lister, R. G., & Nutt, D. J. (1982). The anxiogenic action of benzodiazepine antagonists. *Neuropharmacology*, 21, 246 - 259.
- Ghoneim, M.M & Mewaldt, S. M. (1975). Effect of diazepam and scopolamine on storage, retrieval and organizational processes in memory. *Psychopharmacologia*,



- 44, 257 - 262.
- Ghoneim, M.M & Mewaldt, S. M. (1990). Benzodiazepine and human memory: a review. *Anesthesiology*, 72, 926 - 938.
- Green, S. (1991). Benzodiazepines, putative anxiolytics and animal models of anxiety. *Life Science*, 14, 101 - 104.
- Heisterkamp, D. V. & Cohen, D.J.(1975). The effect of intravenous premedication with lorazepam (Ativan), pentobarbitone or diazepam on recall. *British Journal of Anaesth*, 47, 79 - 81.
- Helmstetter, F. J. & Fanselow, M. S. (1987). Strain difference in reversal of conditional analgesia by opioid antagonists. *Behavior Neuroscience*, 101, 735 - 737.
- Hinrichs, J. V., Ghoneim, M. M., & Mewaldt, S. P. (1984) Diazepam and memory: retrograde facilitation produced by interference reduction. *Psychopharmacology*, 84, 158 - 162.
- Jensen, H. H., & Poulsen, J. C. (1982). Amnesic effects of diazepam : "Drug dependence" explained by state-dependent learning. *Scandinavian Journal of Psychology*, 23, 107 - 111.
- Komisky, H. L., Cook, T.M., Lin, C.F. & Hayton, W. L. (1981). Impairment of learning or memory in the mature and old rat by diazepam. *Psychopharmacology*, 73, 304 - 305.
- Leaster, L. S. & Fanselow, M. S. (1985) Exposure to a cat produces opioid analgesia in rats. *Behavioral Neuroscience*, 99, 756 - 759.
- Massotti, M., Mele, L., & De Luca, C. (1990). Involvement of the "peripheral" benzoreceptor type( $\omega_3$ ) in the tolerance to the electroencephalographic effects of benzo- diazepines in rats : Comparison of diazepam and clonazepam. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 323, 933 - 936.
- Sanger, D. J. & Joly, D. (1985). Anxiolytic drugs and the acquisition of conditioned fear in mice. *Psychopharmacology*, 85, 284 - 288.
- Sanger, D. J. & Joly, D. (1986). Zimelene does not antagonise the effects of alcohol or diazepam on the acquisition of conditioned fear in mice. *Neuropsychobiology*, 1986, 15, 29 - 33.
- Scobie, S. & Garske, G. (1970). Chlordiazepoxide and conditioned suppression. *Psychopharmacology*, 16, 272 - 280.
- Soubrie, P., Jobert, A. & Thiebot, M. H. (1980) Differential effects of naloxone against the diazepam-induced release of behavior in rats in three aversive situations. *Psychopharmacology*, 69, 101 - 105.
- Venault, P., Chapouthier, G., Prado de Carvalho, L., Simiand, J., Morre, M., Dodd, R. H., & Rossier, J. (1986). Benzodiazepine impairs and  $\beta$ -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature*, 321, 864 - 866.
- Wuster, M., Duka, T., & Herz, A. (1980) Diazepam effects on striata met-enkephalin levels following long-term pharmacological manipulations. *Neuropharmacology*, 19, 280 - 286.

## EFFECTS OF CHRONIC ADMINISTRATION OF DIAZEPAM AND $\beta$ -CCM ON CONDITIONED FREEZING

Bong-Kyo Chung, Hyoun-Gab Chang and Sung-Gun Kang

Yeoungnam University

This study investigated the effects of chronic injection of benzodiazepine agonist, diazepam(2mg/kg) and inverse agonist,  $\beta$ -CCM(1mg/kg) on the conditioned freezing in Sparague-Dawley male rats, using 2-trial conditioned fear test. Each animal in chronic treatment groups was injected twice a day for 5 days. Each animal in acute treatment groups was injected only once before training. On the first training day, each rat was placed in the observation chamber, and 3 min later it recieved three shock (0.75s,1mA) at a 20-s intershock interval. During the second testing day, the animal's behavior was observed according to a time-sampling procedure in the same preshocked chamber. Results showed that the conditioned freezing was significantly reduced in animals treated with single injection of diazepam, administered before the 1st training trial, but not in those treated with repeated injections of diazepam(exp 1). In constrast, both single and repeated injections of  $\beta$ -CCM caused an increasing in the conditioned freezing response(exp 2). The finding that the acute treatment of diazepam given before training attenuate the conditioned freezing was consistent with our previous study. It was also founded that the repeated administrations of diazepam induced tolerance effect and the effects of agonist and inverse agonist ligands of benzodiazepine receptor on conditioned freezing were contrary to each other. It is suggested that benzodiazepine receptors are involved in the control of the rat's species-specific defensive response.