

선택적 세로토닌 재흡수 차단제인 fluoxetine이 우울증을 야기시킨 쥐의 수동적 회피 학습에 미치는 영향

조선영* 이기철** 이정호** 김현택*

*고려대학교 심리학과 **인제대학교 상계백병원 신경정신과

우울증에는 흔히 학습과 기억 장애가 수반된다. 본 연구에서는 우울증의 동물 모델을 적용시킨 쥐에게 수동적 회피 조건화를 실시한 후, 항우울제로 개발된 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 fluoxetine을 투여하여 약물이 우울증과 조건화의 파지에 미치는 영향을 살펴보았다. 쥐에게 시끄러운 소리나 번쩍이는 빛, 먹이나 물 제한 등의 경미한 스트레스(chronic mild stress : CMS)를 지속적으로 가하면 우울증에 상응하는 증상이 야기된다. 실험집단의 쥐들에게 총 8주간 CMS 처치를 가하고, 우울증의 지표로서 매주 1% 자당 섭취량을 조사하였다. CMS를 처치한 지 4주가 경과된 후에 수동적 회피 학습을 시키고, 나머지 4주동안 약물을 주입하면서 파지검사를 실시하였다. 실험집단을 약물 주입전 자당 섭취량이 대등하도록 두 집단으로 나누어 각기 fluoxetine (15mg/Kg)이나 식염수를 후반 4주동안 매일 복강 주사하였다. 통제집단으로 아무런 스트레스를 가하지 않은 쥐들을 사용하였으며 나머지 절차는 동일하였다. 약물을 주입하기전 처음 4주동안 실험집단의 쥐들은 평상시 선호하던 자당 용액을 점차로 더 적게 섭취하였다. 나머지 4주동안 식염수를 주입한 실험집단은 자당 섭취량이 감소한 채로 계속 지속된 반면, fluoxetine을 주입한 실험집단은 약물주입 3주가 경과하자 자당 섭취량이 정상으로 회복되었다. 학습시행에서 실험집단은 통제집단에 비하여 습득 정도가 더 낮았으며, 3주 파지시행에서 식염수 실험집단이 식염수 통제집단에 비해 더 낮은 수행을 보였다. 즉, CMS 처치가 동물의 학습과 기억능력에 결함을 가져왔다. fluoxetine 실험집단은 3주 파지시행에서 식염수 실험집단보다 수행이 우수하였으며, fluoxetine 통제집단 또한 식염수 통제집단에 비해 4주 파지시행에서 더 우수한 수행을 보였다. 이러한 결과는 세로토닌성 약물인 fluoxetine이 항우울 효과를 지닐 뿐만 아니라 우울증에 수반되는 기억장애에 긍정적인 영향을 지님을 시사한다.

현대인들은 거의 매일 시끄러운 소음과 현란한 허다하고, 거리의 인파 속에서 또는 좁고 쾌적하
불빛에 시달리며, 식사를 제때 하지 못하는 일이 지 못한 환경에서 갑갑해한다. 이러한 일상 생활

속의 다양한 물리적 스트레스는 정신적 스트레스와 함께 우울증의 원인으로 꼽힌다(Anisman, & Zacharko, 1982). 동물에게 이와 같은 생활 스트레스를 본뜬 시끄러운 소리나 번쩍이는 빛, 먹이나 물 제한, 거주환경 악화 등의 경미한 스트레스를 지속적으로 가하여 우울증에 상응하는 증상을 유발시킬 수 있다.

Willner, Sampson, Sophokleous, Muscat (1987)은 쥐에게 지속적으로 경미한 스트레스(chronic mild stress : CMS)를 가하면 평상시 선호하는 자당 용액에 대한 소비량과 선호도가 점차로 감소함을 보고하였다. 이 연구자들은 이전에 Katz(1982)가 개발한 우울증 모델인 전기 쇼크나 찬물 구속, 꼬리 째기 등의 여러가지 스트레스가 쥐의 개방장 활동을 저하시키고 호르몬 수준 변화를 일으키며, 특히 사카린이나 자당 용액 섭취량을 변화시킴을 주목하였다. 이들은 쥐에게 가하는 스트레스를 현실적인 항목들로 대체하여 스트레스가 강화체계에 미치는 영향을 살펴 보았다.

쥐에게 CMS 처치를 가하면 자당 섭취량이 감소할 뿐만 아니라, 물이나 자당 용액, 아페타민과 같은 강화자와 연합된 장소선호조건화에서 결함을 보이며(Papp, Willner, & Muscat, 1991), 뇌 자기-자극(brain self-stimulation) 실험에서도 강화적 뇌자극의 역치가 증가하였다(Moreau, Jenck, Martin, Mortas, & Haefely, 1992). 이렇게 강화자에 대한 반응성이 감소하는 것은 CMS 처치로 인하여 강화자의 보상 속성에 대한 민감도가 저하함을 의미하며, 이는 DSM-IV 진단 기준에서 우울증의 핵심 증상인 흥미나 쾌락의 상실(anhedonia)에 해당하는 증세로 여겨진다(American Psychiatric Association, 1994). 이러한 동물 행동상의 변화는 CMS 처치가 계속됨에 따라서 심화되어 수개월간 지속되며, 삼환계 항우울제나 다른 항우울제를 실제 임상장면에서처럼 장기적으로 투여하면 점차 호전된다(Muscat, Papp, & Willner, 1992; Sampson, Muscat, & Willner, 1991). 이외에도 CMS 처치에 따라

활동수준과 체중이 현저하게 줄어들고, 공격 행동과 수컷 쥐의 성행동이 감소하는 등 우울증과 관련된 다른 증상들도 함께 나타난다(D'aquila, Brain, & Willner, 1994).

우울증에는 흔히 학습과 기억 장애가 수반된다. 우울증 환자들은 실제로 인지적인 노력을 요하는 과제 수행에 결함을 보인다(Golinkoff, & Sweeney, 1989). 이러한 기억 장애가 우울한 기분과 연관된 이차적인 현상으로서, 우울한 사고가 방해요인이 되거나(Miller, 1975), 지속적으로 인지적 노력을 경주하지 못하거나(Weingartner, 1984), 동기가 저하된(McAllister, 1981) 때문이라는 견해도 있지만, 우울증 환자의 인지 결함은 우울증 자체의 신경생물학적 기능 이상에서 직접 비롯된다는 견해가 지배적이다(Savard, Rey, & Post, 1980).

정서장애에 대한 초기의 생체합성 아민 가설은 카테콜아민에 초점을 맞추어 우울증은 카테콜아민, 특히 노르에피네프린(norepineprine : NE)의 부족과 연관되는 반면 조증은 카테콜아민의 과다와 연관된다고 보았다(Schildkraut, 1965). 중추신경계 NE의 주요 대사산물인 MHPG(3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol) 수준이 우울증 환자에게서 유의미하게 낮게 나타났으며, 이런 환자는 NE를 활성화시키는 삼환계 항우울제에 잘 반응한다(Maas, Fawcett, & Dekirmenjian, 1972). 인돌아민 또한 오랫동안 정서장애와 관련하여 관심을 끌었다(Coppen, 1972). 우울증 환자의 뇌척수액에서 세로토닌 대사산물인 5-HIAA (5-hydroxyindole acetic acid)의 농도가 저하하며(Asberg, Traskman, & Thoren, 1976), 특히 5-HIAA 수준 저하와 자살 경향성, 충동적인 공격성과의 상관성이 밝혀지고(Banki, Arato, & Papp, 1984), 세로토닌계에 작용하는 항우울제가 개발되면서 세로토닌에 대한 관심이 배가되었다.

선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)는 정상적으로 시냅스전 재흡수 기제를 차단함으로써 세로토닌을 더 오랫동안 작용하도록 하여 신경전

달을 증진시키는 간접적인 세로토닌 효능제이다 (Tollefson, 1995). fluoxetine은 대표적인 SSRI 약물로, 배측 봉선핵의 발화를 일시적으로 억제하고, 세로토닌성 신경말단의 자가 수용기의 기능을 저하시키며, 해마 CA3 추체세포의 세로토닌성 시냅스 전달을 증가시킨다(Blier, Chaput, & DeMontigny, 1988). 이 약물은 도파민이나 노르에피네프린, GABA, 아세틸콜린, 히스타민, 아편계, 벤조디아제핀 수용기에 직접 작용하지는 않는다(Fuller, 1985; Wong, Reid, & Bymaster, 1985).

여러 다른 수용기를 억제하고 항콜린성 효과등 많은 부작용을 보이는 삼환계 항우울제와는 달리, SSRI 약물은 비교적 선택적으로 세로토닌성 수용기에 작용하므로(Thomas, Nelson, & Johnson, 1987) 약물의 항우울 효과와 기억 기능에 미치는 영향을 세로토닌계와 관련하여 파악할 수 있다. 본 연구에서는 대표적인 SSRI 약물인 fluoxetine을 CMS 처치로 우울증을 유발시킨 쥐에게 투여하여 우울증의 치료 효과를 검증하였다. 또한 수동적 회피 조건화와 파지 검사를 실시하여, fluoxetine 투여에 의한 우울증의 경감이 학습과 기억의 파지에 미치는 영향을 살펴 보았다.

방법

피험동물

Sprague-Dawley혈통의 수컷 흰쥐를 피험동물(실험집단 18마리, 통제집단 20마리)로 사용하였다. 실험을 시작할 때의 체중은 250g에서 350g 사이였다. 실험집단 동물은 집단 사육 조건 동안을 제외하고 개별사육상자(26×20×13cm)에 1마리씩 격리 사육하면서 CMS 처치를 가하였고, 스트레스를 가하지 않는 통제집단 동물은 집단사육상자(42×26×18cm)에서 5마리씩 사육하였으며 매주 자당섭취량을 측정하는 1시간 동안에는 개별사육상자(26×20×13cm)에 1마리씩 격리시켜 두었다. 사육상자의 바닥에는 위생처리된 깔짚을 깔아주었고, 박탈시간을

제외한 나머지 기간에는 물과 먹이를 충분히 공급해주었다. 밤과 낮의 주기를 조명을 사용하여 인위적으로 조절하였다. 오전 9:00부터 12시간 동안은 밤주기로, 오후 9:00부터 12시간 동안 낮주기로 조정하였다. 사육실의 온도는 21 °C, 습도는 50±5%로 유지하였다.

자당 섭취량 측정

실험집단과 통제집단의 쥐들을 먼저 48시간 동안 1% 자당용액에 노출시켜 단맛에 대해 적응시켰다. 사흘 후부터 총 8주 동안 실험 처치를 하면서 매주 자당 섭취량을 측정하였다. 매주 첫째날, 20시간동안 물과 먹이를 박탈한 후 1시간 동안 섭취하는 자당 용액의 무게를 측정하였다. 섭취 전후의 물병 무게를 재어 그 차이로 섭취량을 산출하였다. 약물을 주입하기 이전 처음 4주 동안 CMS 처치 유무에 따르는 자당 섭취량의 변화를 살펴본 후 나머지 4주동안 약물을 매일 주입하면서 자당 섭취량을 측정하여 약물의 영향을 알아보았다.

CMS 절차

실험집단의 쥐들에게 가한 CMS 절차는 Willner 등(1987)의 절차를 수정하여 사용하였다. 쥐들에게 여러 가지 경미한 스트레스를 연속적으로 가하였는데, 다음의 스트레스를 한주일 동안 적절히 배분하여 시간표에 따라 가하였다. 그 절차를 8주 동안 되풀이하였다.

1. 물·먹이 박탈 20시간: 자당섭취량 측정직 전
2. 물·먹이 박탈 20시간후 먹이제한급식 2시간 : 45g 먹이를 가루내어 뿌려줌
3. 물 박탈 16시간 후 빈물병 노출 1시간
4. 온종일 조명 : 2차례
5. 사육상자 45° 기울임 : 2차례(7시간, 17시간)
6. 오염시킨 사육 환경 15시간 : 물 100ml를 부어 깔짚을 적심
7. 간헐적인 85dB 백색잡음 : 2차례(3시간,

5시간)

8. 번쩍이는 stroboscope 조명 (300회/분) : 3차례(9시간, 7시간, 17시간)
9. 3배수 집단 사육 17시간 : 개별사육상자에 3마리씩 사육

통제집단의 쥐들은 매주 자당 섭취량 측정 이전 20시간 동안 물·먹이 박탈만을 시키고 나머지 기간 동안은 집단사육상자에서 정상적으로 사육되었으며 물과 먹이가 충분히 공급되었다.

수동적 회피 훈련

실험집단과 통제집단의 쥐들에게 실험 처치 4주 마지막 날에 수동적 회피 조건화(passive avoidance conditioning)를 실시하였다. 수동적 회피 조건화는 유해하거나 부적 강화가 동반되는 행동을 철회하거나 하지 않는 것을 학습하는 것으로, 처벌 훈련의 일종이다(Deese, & Hulse, 1967). 조건화동안 쥐들은 전기쇼크를 경험하였던 어두운 방으로 들어가지 않고 불빛 아래에 머무르는 것을 학습한다.

수동적 회피 반응 측정 장치는 스키너 상자를 개조하여 사용하였다. 전기쇼크를 가할 수 있는 격자 바닥이 깔린 어두운 상자(25×25×30cm) 전면에 좁은 난간(17×5cm)을 설치하고, 개폐가 가능한 작은 출입구(7×5cm)로 상자와 연결하였다. 난간위에 100W의 백색전구를 달아 난간 중앙을 집중적으로 조명하였다. 상자를 탁자 가장자리에 놓아 난간이 공중에 떠있도록 한다.

훈련 절차는 Ader, Weigen, Moleman (1972)의 방법을 따랐다. 상자 속에서 1분간 적응 시킨 후에 세 시행을 거쳐 회피반응을 학습시킨다. 훈련 시행에서는 꼬리를 출입구 쪽으로 하여 쥐를 난간 위에 올려놓는 순간 난간 위의 전구를 켜고 출입문을 연다. 쥐가 밝은 빛을 피해 몸을 180도 회전하여 어두운 상자 안으로 완전히 들어갈 때까지의 잠재기를 측정한다. 쥐가 상자 속으로 들어가면 30초 동안 머무르게 한 후 동일한 시행을 두 번 더 반복한다(잠재기 기저선 L1, L2, L3 측정). 세 번째 시행에서 쥐가 어

두운 상자 속으로 들어가자마자 2.5mA 강도의 전기 쇼크를 발바닥에 10초간 가한다. 전기 쇼크가 종결된 후 30초 동안 상자 안에 그대로 두었다가 바로 검사 시행으로 들어간다. 검사 시행에서도 훈련 시행과 마찬가지로 쥐를 난간 위에 올려놓는 순간 전구를 켜고 출입문을 연다. 상자 안으로 들어가는 잠재기를 첫 번째 파지 검사의 반응 잠재기로 한다. 쥐가 전기쇼크를 경험한 후 약 40초가 경과하였으므로 40초 파지 검사이다(반응 잠재기 R40초). 사전 연구를 통해 최대 반응 잠재기를 90초로 정하여 이를 학습 준거로 삼았다. 쥐가 90초 동안 상자 속으로 들어가지 않으면 파지 검사를 마치고 난간에서 내려놓았다.

수동적 회피 파지 검사

수동적 회피 훈련을 시킨 날부터 나머지 4주 동안 약물을 주입하면서 파지 검사를 실시하였다. 훈련 직후 약물을 투여하고 훈련 1일 후에 파지 검사를 하였다. 쥐를 꼬리를 문쪽으로 난간 위에 올려놓은 후 30초 동안 적응 시간을 준 후, 전구를 켜는 동시에 출입구를 열었다. 상자 안으로 들어가는 잠재기가 1일 파지 검사 잠재기이다(R1일). 최대 잠재기는 90초로 한정하였다. 쥐가 상자 안으로 들어가면 즉시 끄집어 낸다. 동일한 방법으로 훈련 1주일, 2주일, 3주일, 4주일 후에 파지 검사를 실시하여 기억의 파지 정도를 측정하였다(R1주, R2주, R3주, R4주).

약 물

실험집단의 쥐와 통제집단의 쥐를 실험 전반 4주 동안의 자당 섭취량이 대등하도록 각각 동수의 두 집단으로 나누어, fluoxetine 이나 식염수를 나머지 후반 4주 동안 매일 오후 6시에 복강 주사하였다. fluoxetine 약물은 fluoxetine HCL(Lilly)을 증류수에 용해하여 사용하였다. 처음에는 15mg/kg의 용량으로 복강 주사하였으며, 한 주일이 경과할 때마다 25%씩 증량하여 투여하였다. 식염수 실험집단과 식염수 통제집단에게는 대동한 양의 생리식염수를 매일 복강주사

하였다.

자료분석

모든 자료를 삼원 반복측정 변량분석을 하였다. 집단간 변인은 집단(실험집단/통제집단)과 약물(flouxetine/식염수)이고, 집단내 변인은 회기이다. 자당 섭취량 자료는 약물을 주입하기 전인 전반 4주 동안의 자료와 약물을 주입한 후반 4주 동안의 자료를 나누어 분석하였으며, 조건화 자료 역시 약물 주입 이전 훈련자료와 약물 주입 이후 파지자료를 별개로 분석하였다. 집단과 약물, 회기별의 주효과 분석과 직교대비분석을 추가로 행하였다.

결 과

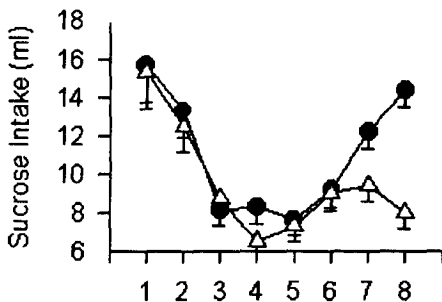
자당 섭취량 결과

그림 1에 실험집단 두 집단(그림 1-A)과 통제 집단 두 집단(그림 1-B)의 8주간 자당섭취량을 분리하여 도시하였다. 약물을 주입하기 이전인 전반 4주 동안 자당섭취량은 CMS를 가한 실험 집단에서는 유의미하게 감소하였으나, 스트레스를 가하지 않은 통제집단에서는 변화가 없었다

(회기 $F(3,102) = 14.32$, $p < .0001$; 집단 \times 회기 $F(3,102) = 7.08$, $p < .001$). 실험집단의 동물들은 CMS 처치 3주 이후부터 처음에 측정된 기준선에 비해 유의미하게 적은 자당용액을 섭취하여 우울증의 증상을 나타내었다($F(1,64) = 13.42$, $p < .001$). 각 회기별 사후분석에서도 3주($F(1,34) = 13.39$, $p < .001$)와 4주($F(1,34) = 10.18$, $p < .01$)에서 실험집단과 통제집단간에 유의미한 차이가 있었다.

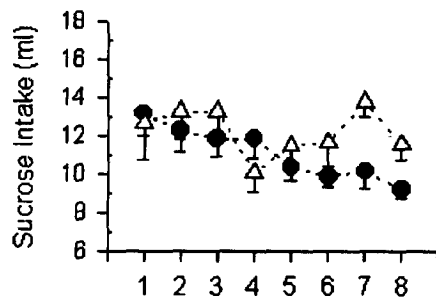
약물을 투여한 후반 4주간의 자당 섭취량 결과는 회기($F(1,34) = 4.48$, $p < .01$), 집단 \times 약물 상호작용($F(1,34) = 8.17$, $p < .01$), 집단 \times 회기 상호작용($F(1,102) = 3.70$, $p < .05$), 집단 \times 회기 \times 약물 상호작용($F(1,102) = 3.77$, $p < .05$)이 유의미하였다. 사후분석 결과 회기간의 차이는 fluoxetine을 투여한 실험집단에서 비롯된 것이었다($F(3,32) = 2.88$, $p < .05$). 다른 집단에서는 회기간의 차이가 없었다.

즉, 통제집단은 fluoxetine이나 식염수 집단 모두 회기간에 자당섭취량 변화가 없었으며, 실험집단은 fluoxetine 실험집단의 경우에는 자당 섭취량이 다시 증가한 반면 식염수 실험집단의 경우에는 자당 섭취량이 계속 저하된 채로 유지



Session (week)

(A) 실험 집단



Session (week)

(B) 통제 집단

그림 1. 실험집단 두 집단과 통제집단 두 집단의 8주간 자당섭취량

(● : fluoxetine 집단 △ : 식염수 집단)

되었다. 회기별 사후분석에서도 5주에는 집단간의 차이($F(1,34)=10.18, p<.01$)가, 7주와 8주에는 집단 \times 약물 상호작용(7주 $F(1,34)=10.47, p<.01$; 8주 $F(1,34)=10.48, p<.01$)이 유의미하여 이를 지지해준다.

수동적 회피 조건화 훈련 결과

수동적 회피조건화 훈련 당일에 측정한 훈련 세 시행의 반응 잠재기 기저선 L1, L2, L3와 검사시행의 R40초 자료를 분석하여 그림 2에 제시하였다. 그림에서 볼 수 있듯이 전기 쇼크를 받기 이전에는 평상시 밝은 불빛을 꺼리는 쥐들은 곧 어두운 방안으로 들어갔다. 그러나 쇼크를 받은 후에는 방으로 들어가지 않고 불빛 아래 좁은 난간에서 웅크리고 있는 잠재기가 유의미하게 늘어났다(회기 $F(3,102)=95.66, p<.0001$). 즉 실험집단과 통제집단의 쥐들은 수동적 회피반응을 학습하였다. 그런데 학습의 정도는 두집단

간에 차이가 있었다. 학습 지표인 R40초에서 CMS 처치를 받은 실험집단은 통제집단에 비하여 반응 잠재기가 짧아 회피반응을 습득한 정도가 더 낮음을 나타내었다(집단 $F(1,34)=17.74, p<.001$).

잠재기 기저선 L1에서 두 집단간에 유의미한 차이가 있었는데($F(1,34)=7.66, p<.001$), 이는 낮선 학습 상황에 대한 쥐들의 적응수준이나 불안 수준에 기인한 것으로 여겨진다. 실제로 실험장면에서 통제동물의 쥐들은 주변에 대한 탐색 행동을 많이 보이고 비교적 기민한 몸놀림을 하는 반면, CMS를 받은 쥐들은 보다 움추러들어 있다가 전구가 켜지자 즉시 어두운 곳으로 달아났다. 그러나 시행이 거듭되면서 동물들이 훈련 상황에 익숙해짐에 따라 보다 안정적인 반응을 보여주어, 잠재기 기저선 L2와 L3에서는 두 집단 간에 차이가 나지 않았다. 따라서 수동적 회피 조건화 훈련 과정에서 학습이전의 안정적인 기준 잠재기에는 차이가 없다고 볼 수 있다.

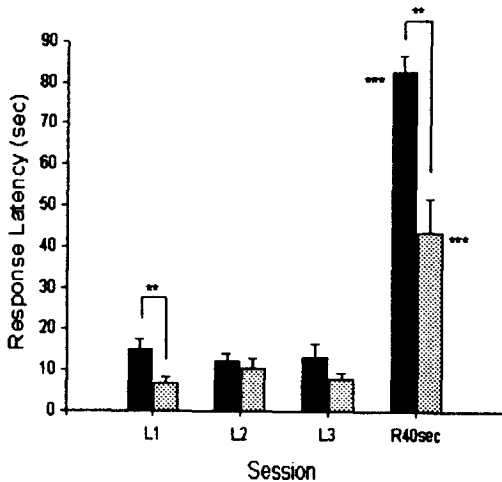


그림 2 수동적 회피 조건화 훈련 결과.

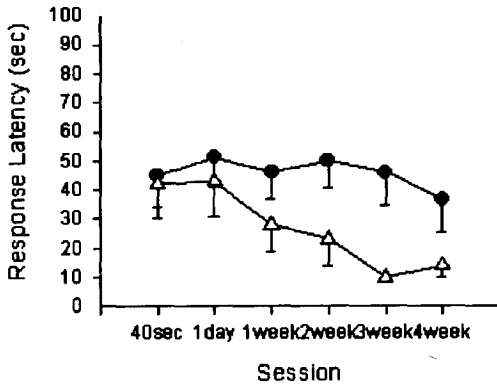
약물을 주입하기 이전이므로 실험집단과 통제집단으로만 구분하였다. 막대 옆의 별표는 각 집단에서 L1, L2, L3의 평균과 R40초간의 차이가 유의미함을 의미한다. (검은막대 ■: 통제집단, 연한막대 □: 실험집단)

수동적 회피 조건화 파지 결과

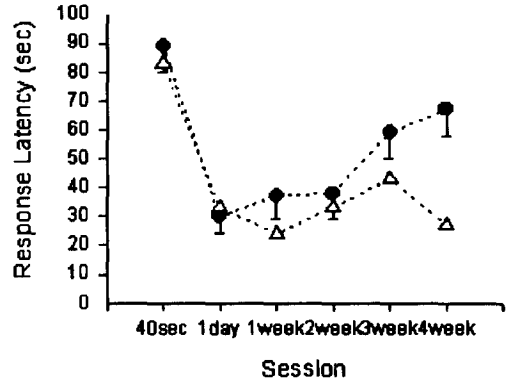
약물을 주입하면서 실시한 파지 검사인 R1일, R1주, R2주, R3주, R4주 자료를 파지 결과로 분석하였다. 그 결과 약물 효과($F(1,34)=7.93, p<.01$)와 집단 \times 회기 상호작용($F(4,136)=5.72, p<.001$), 약물 \times 회기 상호작용($F(4,136)=2.55, p<.05$) 효과가 유의미하였다. 그림 3에는 R40초의 결과도 비교를 위해 함께 도시하였다.

전체적인 집단효과는 유의미하지 않았지만 집단 \times 회기 상호작용이 유의미하여 사후분석을 실시한 결과 R3주($F(1,34)=7.65, p<.01$)와 R4주($F(1,34)=7.10, p<.05$)에서 집단간에 차이가 있었다. 특히 3주 파지 검사에서 식염수 실험 집단과 식염수 통제집단간에 유의미한 파지 잠재기 차이가 발생하여($F(1,34)=6.39, p<.05$). CMS를 받은 실험집단이 조건화 훈련시와 마찬가지로 조건화의 파지에서도 통제집단에 비하여 수행이 저조함을 확인할 수 있었다.

약물효과와 약물 \times 회기 상호작용이 유의미하여



(A) 실험 집단



(B) 통제 집단

그림 3. 실험집단 두 집단과 통제집단 두 집단의 파지검사 결과
(●: fluoxetine 집단 △: 식염수 집단)

사후분석 결과 R3주($F(1,34)=8.73, p<.01$)와 R4주($F(1,34)=13.25, p<.001$)에서 약물 효과가 유의하였다. 이는 자당 섭취량 결과와 유사한 것으로서 약물이 조건화의 파지에 미치는 영향 또한 실제 임상상면에서처럼 2주-3주 동안 약물을 처치받은 후에야 나타났다. 실험집단과 통제집단 모두 fluoxetine을 투여한 동물들이 더 우수한 파지 성적을 나타내었다. 특히 3주 파지 검사에서 fluoxetine 실험집단이 식염수 실험집단에 비해 수행이 우수하였으며($F(1,16)=9.25, p<.01$), 4주 파지 검사에서 fluoxetine 통제집단이 식염수 통제집단보다 더 나은 수행을 보였다($F(1,18)=10.62, p<.01$).

논 의

본 연구의 결과를 요약하면 (1) 약물을 주입하 기전 처음 4주동안 실험집단의 쥐들은 평상시 선호하던 자당 용액을 점차로 더 적게 섭취하였다. (2) 나머지 4주동안 식염수를 주입한 실험집단은 자당 섭취량이 감소한 채로 계속 지속된 반면, fluoxetine을 주입한 실험집단은 약물주입 3주가 경과하자 자당 섭취량이 정상으로 회복되었다.

(3) 수동적 회피조건화 학습시행에서 실험집단은 통제집단에 비하여 습득 정도가 더 낮았으며, 3주 파지시행에서 식염수 실험집단이 식염수 통제집단에 비해 더 낮은 수행을 보였다. (4) fluoxetine 실험집단은 3주 파지시행에서 식염수 실험집단보다 수행이 우수하였으며, fluoxetine 통제집단 또한 식염수 통제집단에 비해 4주 파지시행에서 더 우수한 수행을 보였다.

이전 연구들(Willner 등, 1987; Muscat 등, 1992)과 마찬가지로 본 연구에서도 여러 가지 경미한 스트레스를 쥐에게 지속적으로 가하자 자당 용액 섭취량이 점진적으로 감소하였다. CMS 처치에 의해 물 섭취량은 영향을 받지 않으며(Muscat, & Willner, 1992) 먹이 섭취량은 오히려 늘어남(Papp 등, 1991; Muscat 등, 1992)을 고려해 볼 때 일반적인 섭식행동이 저하된 때문은 아니다. 이러한 효과는 강화자에 대한 민감성 저하에 기인한 것으로 여겨지는데, 자연적 강화자나 약물 강화자를 사용한 장소선호 조건화에서의 결함(Papp 등, 1991, 1992)이나 복측 피개야에 대한 뇌 자기-자극 실험에서의 역치 증가(Moreau 등, 1992)는 이를 지지해준다. 따라서 일상적인 생활 스트레스를 본뜬 CMS 처

치는 우울증에 상응하는 증상인 쾌락이나 흥미의 상실(anhedonia)을 야기하였다고 볼 수 있다 (Willner, 1990).

CMS 처치에 따라 감소한 자당 섭취량은 후반 4주 동안 fluoxetine을 투여함에 따라 점차 회복되었다. fluoxetine을 투여한 통제집단에서는 자당 섭취량이 변하지 않아, 자당 섭취량의 증가가 약물 자체의 효과는 아님을 알 수 있다. 따라서 실험집단의 자당 섭취량 회복은 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 fluoxetine의 항우울 효과를 검증해 주는 것으로, 이는 CMS 모델이 우울증의 동물 모델로서 기능함을 다시 한번 지지해 준다.

CMS 처치를 받은 쥐들은 수동적 회피조건화의 학습과 파지 검사에서 결함을 보였다. 이는 CMS 처치에 의해 유발된 우울증의 인지적 결함으로 여겨진다. Savard, Rey, Post(1980)는 우울증을 유발하는 생체합성 아민계의 내인적 손상이 우울증에 수반되는 인지적 결함의 원인이라고 제안하였다. 특히 노인 환자의 경우 우울증에 따르는 인지 장애가 심각한데, 이는 연령 증가에 따른 인지 기능 저하에 더하여 생체합성 아민이 부족한 결과로 생각된다(McHugh, & Folstein, 1979). 따라서 우울증에 내재된 신경전달물질의 결함이 이러한 정상적인 노화 과정과 중복되어 노인 우울증 환자에게 보다 심각한 인지적 장애를 야기하는 것이다(Savard 등, 1980). 또한 기억 과정에 가장 중요하게 연관된 아세틸콜린계도 그 수준이나 민감성이 우울증의 병인으로 꼽히고 있다(Dube, Kumer, & Ettegui, 1985).

이와같이 우울증의 기억 장애가 우울증과 연관된 단가아민계나 콜린계의 기능 저하와 관련되어 있음에 따라, 우울증의 정서적 증상 뿐만 아니라 인지적 증상을 함께 치료할 항우울제가 요구된다. 삼환계 항우울제는 히스타민성 수용기나 α 1-아드레날린성 수용기 등 여러 수용기를 억제하여 많은 부작용을 나타내는데, 특히 무스카린성 수용기를 차단함으로써 항콜린성 효과를 지니 인지 기능에 악영향을 미친다. 실제로 삼환계 항우

울제 처치에 따라 인지 기능 약화가 초래되기도 한다(Deptula, & Pomara, 1990). 이에 비해 SSRI 약물은 비교적 선택적으로 세로토닌성 수용기에 작용한다(Thomas 등, 1987).

본 연구에서 우울증을 야기시킨 쥐에게 fluoxetine을 투여하자 우울증상과 함께 수동적 회피조건화 파지 검사에서의 기억 결함 또한 회복되었다. 더욱이 fluoxetine은 통제동물에서도 기억의 파지에 긍정적인 영향을 미쳤다. 이러한 결과가 세로토닌성 활동 증진에 직접 기인한 것인지(Flood, & Cherkin, 1987; Harvey, 1996) 또는 콜린계와 상호작용한 이차적인 결과인지는(Robinson, 1983) 명확하지 않다.

최근 노인성 치매(Arranz, Eriksson, Mellerup, & Plenge, 1993)나 알츠하이머 질병(Arai, Kosaka, & Iizuka, 1984)에서 콜린계의 활동 저하와 더불어 세로토닌계 활동이 급격히 감소함이 밝혀졌다. 세로토닌계의 장애가 이들 질병에 따르는 인지적 기능 저하와 어떻게 관련되는지는 규명된 바 없지만, 임상적으로 콜린 활동을 증진시키는 약물만으로는 인지 결함이 치유되지 않음(Mohs, & Davis, 1987)을 보아 콜린계 이외에도 세로토닌계와 같은 다른 신경전달물질이 알츠하이머 질병등의 인지 결함에 관여함을 알 수 있다. Robinson(1983)은 세로토닌이 대뇌피질과 해마에서 아세틸콜린 수준을 조절함으로써 인지기능에 영향을 미친다고 보았다. 이러한 세로토닌계와 콜린계의 상호작용은 실험동물을 이용한 기억 연구에서도 지지되었는데, 세로토닌계와 콜린계의 활동을 함께 저하시키면 상승작용이 일어나 인지적 결함이 더욱 악화되었다(Santucci, Moody, & Demetriades, 1995; Riekkinen, Sirvio, & Riekkinen, 1993).

결론적으로 본 연구에서는 CMS 처치가 우울증의 동물 모델로서 타당함을 검증하였고, 세로토닌성 약물인 fluoxetine이 항우울 효과를 지닐 뿐만 아니라 우울증에 수반되는 인지적 장애에 긍정적인 영향을 미침을 확인하였다.

감사의 말씀

많은 스트레스를 감내하며 본 스트레스 실험에 참여한 고려대학교 생리심리연구실의 김병훈, 김운복, 민선식 학형께 감사드립니다.

참고문헌

- Ader, R., Weigen, J., & Moleman, P.(1972). Retention of passive avoidance response as a function of the intensity and duration of electric shock. *Psychonomic Science*, 26, 125-128.
- American Psychiatric Association.(1987). DSM-IV diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders, 4th edition Washington DC: American Psychiatric Association.
- Anisman, H., & Zacharko, R. M.(1982). Depression: The predisposing influence of stress. *Behavior of Brain Science* 5:89-137.
- Anthony, C., Santucci, E. M., & Jennifer D.(1995). *Neurobiology of learning and memory* 63, 286-290.
- Arai, H., Kosaka, K., & Iizuka, R.(1984). Changes of biogenic amines and their metabolites in postmortem brains from patients with Alzheimer-type dementia. *Journal of Neurochemistry*, 44, 388-393.
- Arranz, B., Eriksson, A., Mellerup, E., Plenge, P., & Marcusson, J.(1993). Effect of aging in human cortical pre-and postsynaptic serotonin binding sites. *Brain Research*, 620, 163-166.
- Asberg, M., Traskman, L., & Thoren, P.(1976a). 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 33, 1193-1197.
- Banki, C. M., Arato, M., & Papp, Z.(1984). Biochemical markers in suicidal patients: investigations with cerebrospinal fluid amine metabolites and neuroendocrine tests. *Affective Disorder*, 6, 341-350.
- Blier, P., Chaput, Y., & DeMontigny, C.(1988). Long-term 5-HT reuptake blockade but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. *Naunyn Schmiedeberge Arch Pharmacology*, 337, 246-254.
- Coppen, A., Prange, A. J., & Whybrow, P. C.(1972). Abnormalities of indoleamines in affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 26, 474-478.
- D'aquila, P., Brain, P., & Willner, P.(1994). Effect of chronic mild stress on performance in behavioural tests relevant to anxiety and depression. *Physiology & Behavior* 56, 861-867.
- Deptula, D., & Pomara, N.(1990). Effects of antidepressants on human performance: a review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 10, 105-111.
- Dube, S., Kumar, N., & Ettetdgui, E.(1985). Cholinergic REM induction response: separation of anxiety and depression. *Biology Psychiatry*, 20, 408-418.
- Flood, J. F., & Cherkin, A.(1987). Fluoxetine Enhances memory processing in mice *Psychopharmacology*, 93, 36-43.
- Fuller, R. W.(1985). Drugs altering serotonin synthesis and metabolism, in *Neuropharmacology of Serotonin*. Edited by

- Green AR. New York, Oxford University Press, pp 1-20.
- Golinkoff, M., Sweeney, J.A.(1989). Cognitive impairments in depression. *Journal of Affective Disorder*, 17, 105-112.
- Harvey, J. A.(1996). Serotonergic regulation of associative learning. *Behavioural Brain Research*, 73, 47-50.
- Katz, R.(1982). Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacological Biochemistry Behavior*, 16, 965-968.
- Maas, J. W., Fawcett, J. A., & Dekirmenjian, H.(1972). Catecholamine metabolism, depressive illness and drug response. *Arch Gen Psychiatry*, 26, 252-262.
- McAllister, T. W.(1981). Cognitive functions in the affective disorders. *Comparative Psychiatry*, 22, 572-586.
- McHugh, P. R., & Folstein, M. F.(1979). Psychopharmacology of dementia: implications for neuropathology. in *Congenital and acquired cognitive disorders*, New York, Raven 17-30.
- Miller, W. R.(1975). Psychological deficit in depression. *Psychology Bulletin*, 82, 238-260.
- Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1987). The experimental pharmacology of Alzheimer's disease and related disorders. In H. Y. Meltzer (Ed.), *Psychopharmacology: The third generation of progress*, 921-928. New York: Raven Press.
- Moreau, J. L. & Jenck, F.(1992). Martin, J. R.; Mortas, P.; Haefely, W. E. Antidepressant treatment prevents chronic unpredictable mild stress-induced anhedonia as assessed by ventral tegmental self-stimulation behaviors in rats. *Europe Neuropsychopharmacology*, 2, 43-49.
- Muscat, R. & Papp, M. & Willner, P.(1992). Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology(Berlin)*, 109, 433-438.
- Papp, M., Lappas, S., Muscat, R., & Willner, P.(1992). Attenuation of place preference conditioning but not place aversion conditioning by chronic mild stress. *Journal of psychopharmacology*, 6, 352-386.
- Papp, M., Willner, P., & Muscat, R.(1991). An animal model of anhedonia. Attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology(Berlin)*, 104, 255-259.
- Riekkinen, P., Sirviö, J., & Riekkinen, P.(1993). Pharmacological consequences of nicotinic plus serotonergic manipulations. *Brain Research*, 622, 139-146.
- Robinson, S. E.(1993). Effect of specific serotonergic lesions on cholinergic neurons in the hippocampus, cortex and striatum. *Life Sciences*, 32, 345-353.
- Sampson, D., Muscat, R., & Willner, P.(1991). Reversal of antidepressant action by dopamine antagonists in an animal model of depression. *Psychopharmacology*, 104, 491-495.
- Santucci, A. C., Moody, E., & Demetriades, J.(1995). Effects of scopolamine on spatial working memory in rats pretreated with the serotonergic depletor p-chloroamphetamine. *Neuro-*

- biology of learning and memory*, 63, 286-290.
- Savard, R. J., Rey, A. C., & Post, R. M.(1980). Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders: relationship to age and phase of illness. *Journal of Nervous Mental Disease*, 168, 297-304.
- Schildkraut, J. J.(1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *America Journal of Psychiatry*, 122, 509-522.
- Thomas, D. R., Nelson, D. R., & Johnson, A. M.(1987). Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxytryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology (Berl)*, 93, 193-200.
- Tollefson, G. D.(1995). Chapter 8. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Inc. 161-182.
- Weingartner, H.(1984). Psychobiological determinants of memory failures, in *Neuropsychology of Memory*. Edited by Butters N, Squires L. New York, Guilford.
- Willner, P., Sampson, D., Sophokleous, S., & Muscat, R.(1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93, 358-364.
- Wilner, P.(1990). Animal Model of depression: An overview. *Psychopharmacological Therapy*, 45, 425-455.
- Wong, D. T., Reid, L. R., & Bymaster, F. P.(1985). Chronic effects of fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake, on neurotransmitter receptors. *Journal of Neural Transm*, 64, 251-269.

Effects of fluoxetine on the retention of passive avoidance conditioning in an animal model of depression

Sunyoung Cho^{*} Gichul Lee^{**} Jungho Lee^{**} Hyuntaek Kim^{*}

^{*} Department of Psychology, Korea University.

^{**} Department of Psychiatry, Sanggye Paik Hospital, Inje University Medical College.

Depression is often related with memory impairment. The present study used the passive avoidance conditioning to evaluate the effects of fluoxetine on the retention of memory in an animal model of depression. Chronic exposure to a variety of mild unpredictable stress such as loud noise, flash light, or restriction of food and water, causes several behavioral symptoms correspondent to those of depression. Rats in experimental groups were exposed chronic mild stress(CMS) during 8 weeks, and monitored the consumption of 1% sucrose solution every week as a index of depression. After 4 weeks of CMS exposure they received the training trials of passive avoidance conditioning, and during next 4 weeks they received the retention tests weekly with drug treatment. On the basis of sucrose intake of 4th week they were divided two matched subgroups, and during latter 4 weeks each group daily treated with fluoxetine(15mg/kg) or saline. CMS exposure reduced the sucrose consumption gradually in the first 4 weeks. This effect was reversed after 3 weeks of fluoxetine treatment. In the training trials, experimental groups showed lower acquisition scores than control (no stress) groups and in the 3week-retention trial, saline-experimental group performed more poorly than saline-control group. This is, CMS exposure impaired the learning and memory processing of animals. Fluoxetine-experimental group showed better retention of memory than saline-experimental group in the 3week-retention trial, and fluoxetine-control group also performed better than saline-control group in the 4week-retention trial. These results suggest that fluoxetine, the representative selective serotonin reuptake inhibitor, has positive effects on memory improvement as well as antidepressant effects.