

DIAZEPAM과 ETHANOL의 투여가 흰쥐의 조건행동동결에 미치는 효과

정봉교, 윤병수

영남대학교 심리학과, 부산대학교 심리학과

본 연구는 diazepam과 ethanol 투여가 조건행동동결에 미치는 영향을 알아 보고자 수행되었다. 공포조건형성과정은 흰쥐에게 관찰상자에서 8회의 1초간 지속되는 0.6mA 강도의 전기충격이 제공되는 훈련시행과 동일한 상자에서 24시간후에 행동이 검사되는 파지시행으로 구성된다. 공포학습 직후의 관찰에서 훈련전 diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(0.6g/kg, 1.2g/kg)의 투여는 행동동결반응의 출현 빈도를 감소시켰다. 공포훈련후 24시간의 파지시행에서, 훈련시행전에 diazepam(2.0mg/kg, 5.0mg/kg) 또는 ethanol(1.2g/kg)을 투여받은 동물들은 파지시행전에 동일한 약물 또는 saline을 투여받던 시간에 행동동결의 감소를 보였다. 결론적으로 diazepam과 ethanol의 투여는 공포학습을 방해하여 항불안 효과를 산출하며, 두 약물이 GABA 신경전달에 영향을 미침으로 그 효과를 나타낼 것으로 논의하였다.

Benzodiazepine 계열의 약물들은 1960년대 초기에 임상장면에 도입되면서부터 30년 동안 불안에 대한 치료약물로 널리 이용되고 있다. 이 약물들은 불안감소와 더불어 근육이완, 진정효과 그리고 경련억제효과 등과 같은 임상적 작용을 하며, 부작용, 독작용 그리고 의존성의 출현이 비교적 낮은 약물로 여겨져 왔고, 따라서 그 효과에 대한 광범위한 실험적 연구를 촉진하였다. 여러 임상적 연구와 실험들은 이 약물들이 기억과 학습을 포함한 과제의 수행을 방해한다고 밝혔다(Fang, 1987; Ghoneim & Cohen, 1975; Hinrich et al., 1982).

동물을 대상으로 한 연구들도 benzodiazepine 계열의 약물들이 학습을 방해할 수 있음을 보여 주었는데, 몇몇 실험들이 흰쥐 혹은 생쥐를 대상으로 하여 혐오적 자극의 존재하에 반응억제를 필요로 하는 수동적 회피(passive avoidance) 혹은 조건억압(conditioned suppression) 절차들을 사용하였고(Berger & Stein, 1969; Broekkamp et al., 1984; Komiskey et al., 1981; Scobie & Garske, 1970), 그 결과들은 일반적으로 공포학습상면에서 투여된 benzodiazepine 계열의 약물들이 동물들의 공포반응을 감소시킴을 보여 주었다. 흰쥐를 대상으로 한 본 연구자의 선행연구(정봉교와 박진영, 1990; 정봉교, 장현갑 및 강성군, 1993)도 benzodiazepine 계열의 약물인 diazepam의 투여가 공포학습을 방

해한다는 증거를 보여 주었다.

알콜도 불안을 감소시키기 위해서 사용될 수 있다는 사실이 인간에 대한 임상적 보고와 동물을 대상으로 한 실험에서 제안되었다. 인간의 경우에 불안(anxiety)이 알콜남용(alcohol abuse)과 알콜중독(alcoholism)을 초래한다는 주장이 임상적 증거에 의해 제시되었다(참고, Clark & Sayette, 1993). 불안장애와 알콜중독으로 진단된 사례에서, 그 환자들은 불안장애(anxiety disorder)가 알콜중독을 선행한다는 회상적 보고를 하고 있다(Schneier, Martin, & Liebowitz, 1989; Bibb & Chambless, 1986). 이런 보고들은 알콜이 불안을 통제하기 위한 시도로 사용되고, 장기적 사용은 불안 장애의 증후를 악화시키는 악순환을 초래할 수 있음을 시사한다.

알콜의 일종인 ethanol과 불안반응간의 관계를 알아 본 선행연구들이 있다. Blanchard 등(1990)은 흰쥐를 대상으로 위험평가(risk assessment), 비방어적 행동의 억제(inhibition of nondefensive behavior) 그리고 운동정지(movement arrest) 등을 측정하기 위해 고안된 불안/방어 종합검사(Anxiety/Defense Test Battery)에서, ethanol의 투여가 무조건적이나 고통스럽지 않은 위협적 자극인 고양이에 대한 흰쥐의 방어적 반응에 미치는 효과를 검증하였다. 그 결과, ethanol(0.6 & 1.2g/kg)이 불안감소의 지표인 위험평가행동을 증가시킴을 관찰

하였다. 그들은 다른 행동관찰의 결과를 동시에 고려하여 ethanol이 효과가 느리면서도, 비교적 비특이적인 항불안효과를 산출한다고 보고하였다. 불안/방어 종합검사를 사용한 추후의 연구에서 (Blanchard, Veniegas, Elloran & Blanchard, 1993), ethanol(0.6 & 1.2 g/kg)은 diazepam(2.0 & 4.0 mg/kg)의 효과와 유사한 방식으로 “항불안 프로파일(anxiolytic profile)”에 속하는 네가지 행동을 변경시켰으므로, 이를 증거로 ethanol의 항불안효과가 주장되었다(Blanchard et al., 1990).

Ethanol과 benzodiazepine 계열의 항불안 약물의 효과를 비교한 여러 연구들이 있다. Ethanol과 전형적인 benzodiazepine 계열의 약물인 diazepam과 chlordiazepoxide는 유사한 행동적 효과를 보이는데, 즉 갈등과제에서 갈등반응을 감소시키고(Barry & Miller, 1962; Koob, Braestrup, & Thatcher-Britton, 1986), 신기한 자극에 대한 반응성을 낮추고(File, 1976; Lister, 1987), 그리고 소거를 지체시키는 효과를 산출한다(Barry, Wagner, & Miller, 1962; Shemer, Tykocinski & Feldon, 1984). Loh와 Beck(1989)는 ethanol이 미로과제에서 목표지향적 행동을 포함한 다양한 행동의 변산성을 감소시킴을 관찰하였는데, 그들은 이런 효과가 항불안약물의 일반적 효과라고 기술하였다.

Ethanol과 diazepam에 대한 개체의 반응들이 연관되어 있다는 것을 신뢰할 몇가지 이유가 있다. 첫째로 ethanol과 diazepam은 동일한 작용기제를 공유하고 있는데, 즉 억제성 전달물질인 GABA 수용기의 Cl⁻ 통로에 작용한다는 것이다(Suzdak & Paul, 1987). 근래의 연구들은 ethanol이 GABA 수용기에 작용하여 그 효과를 나타낸다는 증거를 제시하였다(Allan & Harris, 1986; Suzdak et al., 1986; Mehta & Ticku, 1988; Aguayo, 1990; Korpi et al., 1992). 이런 작용은 GABA 수용기에 작용하여 효과를 나타내는 benzodiazepine 약물과 작용기제가 같은 것이다. 과거의 행동적 및 생화학적 연구도 알콜이 정신과 신체에 미치는 효과의 일부를 증대하는데 있어서 GABA/benzodiazepine/barbiturate 수용기복합체가 관여함을 시사하였다. benzodiazepine과 ethanol은 항불안 효과를 보이고(Dudek, Maio, Phillips, & Perrone, 1986; Pellow, Chopin, File, Briley, 1985), 더구나 GABA와 유사하게 작용하는 약물은 ethanol에 의해 유도된 마취효과(anesthesia)를 지속시키고(Liljequist & Engel, 1982), ethanol에 의해 산출되는 운동조정실조

를 증가시키고(Frye & Breese, 1982), ethanol과 benzodiazepine 계열의 약물은 어느 정도 교차내성(cross tolerance)을 나타내었다(Le, Khanna, Kalant & Gross, 1986).

둘째로 두약물은 진정효과와 유사한 주관적 및 행동적 효과를 산출하는데, 이들은 기억과제와 심리운동과제의 수행을 방해하고 그리고 남용가능성을 갖고 있다는 것이다(Schuckit et al., 1991; Woods et al., 1992).

셋째로, 약물유전학적 연구는 ethanol과 diazepam에 대한 반응변산성이 공통적인 유전적 기초를 갖고 있음을 시사한다. 두 약물중 하나에 민감한 효과를 나타내는 경우 다른 약물에도 민감성을 보인다는 것이다(Phillips & Gallaher, 1992; Phillips et al., 1992). 사람을 대상으로 한 연구에서(Ciraulo et al., 1989; Cowley et al., 1992), benzodiazepine 계열의 약물은 가계에 알콜중독환자를 갖고 있어 알콜중독의 위험이 있는 피험자에서 더욱 높은 기분상승효과를 산출한다고 보고되었다. 이런 일련의 증거들은 ethanol과 diazepam의 일부 작용은 공통적인 기제를 통하여 정신과 신체에 영향을 미칠 가능성이 있음을 시사한다.

본 연구는 흰쥐를 대상으로 ethanol과 diazepam이 공포학습에 미치는 효과를 검증하고자 한다. 조건공포(conditioned fear)는 일반적으로 위험을 예고하는 자극에 대한 유기체의 신체적 반응 즉 적응적 기능을 수행하는데, 공포조건형성의 적응적 특징은 조건형성의 지표로 사용되어온 행동동결(freezing)이라는 반응을 고려할 때 나타난다. 행동동결은 흰쥐의 종특유의 방어반응(species specific defensive reaction)들 중 하나이고(Bolles, 1970), 그리고 전형적인 혐오적 조건형성 상황에서 가장 출현가능성이 높은 반응이다(Bouton & Bolles, 1980; Fanselow & Leaster, 1987). 선행연구들은 행동동결이 전기충격과 연합된 맥락단서에 의해 증대되는 조건반응(conditioned response)이고 따라서 조건화된 공포를 분석하는 지표로 사용될 수 있음을 입증하였고, 그리고 특정의 조건자극이 없는 맥락단서에 대한 조건형성은 몇 회의 전기충격만으로도 조건형성이 이루어 지는 편리한 공포조건형성절차라고 하였다(Blanchard & Blanchard, 1969; Fanselow, 1980). 조건공포반응인 행동동결이 benzodiazepine 계열의 약물투여에 의해 약화될 수 있음을 보여준 선행연구들이 있다(Hard, Engel, Larsson, & Musi, 1985; Fanselow & Helmstetter,

1988). 흰쥐를 대상으로 항불안약물을 평가하기 위한 동물실험모델로서 발바닥 전기충격에 의해 출현하는 행동동결을 지표로 하여 항불안효과가 있다고 인정되는 약물과 항불안작용을 하지 않는 것으로 인정되는 약물들의 효과를 비교한 선행연구에서(Conti, Maciver, Ferkany, & Abreu, 1990), diazepam의 투여가 조건행동동결을 감소시킴을 보여 주었다. 본 연구자의 선행연구도 benzodiazepine 계열의 약물인 diazepam이 공포학습전에 투여되면, 다음날의 파지검사시행에서 조건행동동결을 방해한다는 증거를 보여 주었다(정봉교와 박진영, 1990; 정봉교, 장현갑 및 강성군, 1993).

본 연구의 첫번째 목적은 diazepam과 ethanol이 조건공포의 지표인 행동동결에 미치는 효과를 비교하는 것이다. Diazepam이 조건행동동결을 감소시킨다는 결과를 보고한 선행연구들은 다수 발견되지만(Hard et al., 1985, Fanselow & Helmstetter, 1988; Conti et al., 1990; 정봉교와 박진영, 1990; 정봉교, 장현갑 및 강성군, 1993), ethanol이 조건행동동결에 미치는 효과를 검토한 연구는 찾아보기 힘들다. 따라서 본 연구에서는 두 약물이 공포학습의 지표인 행동동결에 미치는 효과가 유사한가를 검증한다. 두 번째 목적은 선행연구들이 공포학습 직후 또는 24시간 후의 조건행동동결의 출현을 관찰한 반면에, 본 연구에서는 공포학습 직후와 24시간의 행동관찰결과를 비교하려 한다. 특히 공포학습시의 약물조건과 24시간후의 관찰에서의 약물조건을 동일하게 또는 상이하게 함으로써 약물의 상태의존적 파지효과(state-dependent retention effect)를 검증한다(Overton, 1985).

방 법

피험동물

피험동물로 Sprague-Dawley 중 흰쥐 숫컷 70마리를 사용하였다. 이 동물들은 영남대학교 심리학과 사육실에서 사육되었고, 사육실의 조명은 자연일몰주기를 따랐고, 사육실의 온도는 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 실험시의 동물의 체중은 260 - 300g이었다.

실험장치

4개의 동일한 크기의 관찰상자(26 X 23 X 23.5 cm)가 사용되었다. 상자바닥은 직경 3mm의 18개의 스테인레스 스틸 격자(grid)로 이루어졌으며,

격자간격은 1.75cm이다. 이 격자는 전선으로 전기충격발생기와 스크램블러에 연결되어져 있으며 이곳을 통해 전기충격이 전달된다.

실험절차

모든 동물들은 실험실시 6일 전에 하루에 한번 30초간 손으로 어루만져 주었다. 실험은 매일 동일한 시간대(18:00 - 22:00)에 이루어졌다. 70마리의 흰쥐를 5개 집단으로 무선 배정했다. 각 집단의 동물들은 saline(1ml/kg) 9마리이고, diazepam 2.0mg/kg와 5.0mg/kg 집단들이 각각 16마리와 15마리이었다. 그리고 ethanol 0.6g/kg과 1.2g/kg 집단들이 16마리와 14마리로 이들은 실험이 시작되기전 해당되는 약물을 복강에 투여받았다. 약물을 주사받은지 20분 후 공포훈련시행에서 관찰상자로 옮겨진 동물들은 3분동안의 적응기간을 거친후 1초간 지속되는 0.6mA 강도의 전기충격을 8회 받았다. 전기충격들의 제시간격은 변동간격계획으로 평균간격은 3.75 분(VI-3.75 min)이었다. 전기충격이 끝난 후 동물들의 행동은 10분동안 비디오 테이프에 기록되고, 개별사육 상자로 되돌려졌다.

공포훈련후 24시간이 경과한 다음, 훈련전에 saline이 투여된 통제집단 동물들은 파지검사전에 saline을 투여받았다. 훈련전에 diazepam (2.0mg/kg, 5.0mg/kg) 또는 ethanol(0.6g/kg, 1.2g/kg)을 투여받았던 각 집단의 동물들은 무선적으로 두 집단으로 나누어졌는데, 그중 한 집단의 동물들은 saline을 그리고 나머지 한 집단의 동물들은 공포훈련시에 투여 받았던 것과 동일한 약물을 동일 용량 주사 받았다. 그 결과 파지검사의 동물들은 훈련시행과 파지검사 전의 약물처치에 따라 9개 집단으로 나누어 지는데, saline - saline 통제집단, diazepam(2.0mg/kg) - saline 집단, diazepam(2.0mg/kg) - diazepam(2.0mg/kg) 집단, diazepam(5.0mg/kg) - saline 집단, diazepam(5.0mg/kg) - diazepam(5.0mg/kg) 집단, ethanol(0.6g/kg) - saline 집단, ethanol(0.6g/kg) - ethanol(0.6g/kg) 집단, ethanol(1.2g/kg) - saline 집단, 그리고 ethanol(1.2g/kg) - ethanol(1.2g/kg) 집단들이다. 약물이 투여된지 20분후 모든 동물들은 전날 행동이 관찰되었던 동일한 관찰상자에서 10분간 행동이 관찰되었다. 비디오테이프에 녹화된 자료는 나중에 피험동물의 처치조건을 모르는 두명의 관찰자에 의해 시간표집절차(time-sampling procedure)에 의해 분석되었다. 동물의 행동은 아래의

표 1. 공포학습 직후 관찰된 행동유목들의 백분율(M±SE)

| 약물처치 | 행동동결 | 진정자세 | 탐색운동 | 일반행동 |
|-------------------|------------|------------|-----------|-----------|
| saline | 67.48±6.00 | 21.48±6.15 | 4.44±1.99 | 6.59±2.59 |
| diazepam 2.0mg/kg | 53.33±2.99 | 40.04±4.36 | 3.92±1.42 | 2.71±1.19 |
| diazepam 5.0mg/kg | 28.04±4.17 | 62.27±6.43 | 2.62±1.15 | 7.20±2.78 |
| ethanol 0.6g/kg | 49.42±3.01 | 40.12±2.37 | 5.08±2.66 | 5.37±1.97 |
| ethanol 1.2g/kg | 33.24±3.63 | 53.05±4.11 | 4.90±1.52 | 8.81±3.44 |

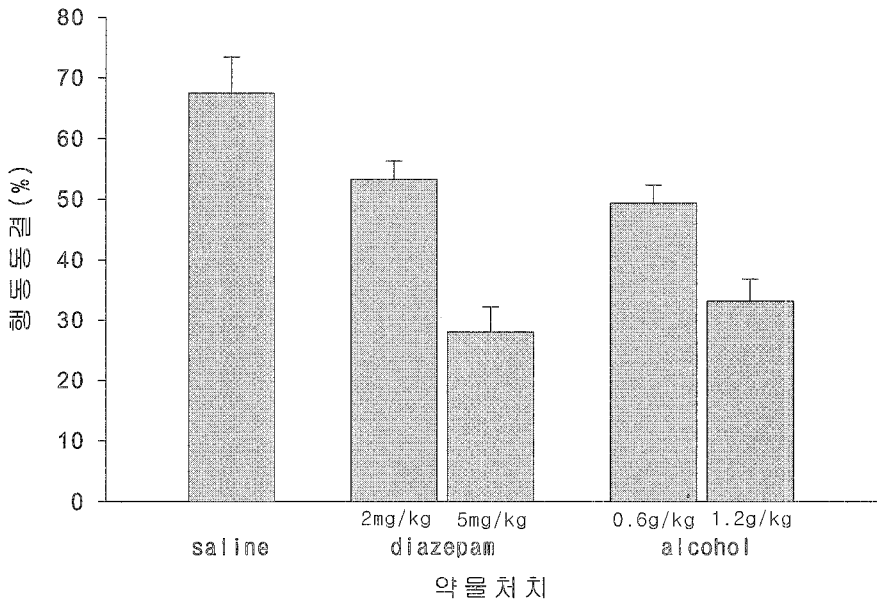


그림 1. 공포학습 직후 각 집단 동물들의 행동동결 반응

4가지 범주중 한 지표의 출현빈도로 기록되었다. 개별동물당 관찰시간이 2초이고, 8초에 1회 관찰되며 총관찰 횟수는 75회이었다.

- (1) 행동동결(freezing): 호흡운동 외에 신체나 콧수염을 포함한 모든 운동이 없는 경우
- (2) 진정자세(sedated posture): 머리를 포함한 모든 신체를 바닥에 대고 휴식을 취하는 행동
- (3) 탐색운동(exploratory movement): 몸통이나 앞발만을 사용하는 탐색행동, 머리의 수직운동, 그리고 냄새맡기 등의 행동들
- (4) 일반행동(general activity): 몸치장 행동 (grooming)과 일어서기(rearing)를 포함한 기타행동들

결 과

공포학습 직후 각 집단의 동물들이 10분간의 관찰기간 중 보여 준 행동동결을 포함한 다른 행동지표들에 대한 관찰결과가 표 1에 제시되어 있고, 공포조건형성의 지표인 행동동결에 관한 관찰 자료는 그림 1에 별도로 제시되어 있다. 행동관찰 자료는 두 명의 독립적인 관찰자의 관찰결과를 평균하여 분석되었는데, 공포학습 직후의 행동동결에 대한 두 관찰자간의 상관은 .90이었고, 공포학습 24시간 후의 행동동결에 대한 두 관찰자간의 상관은 .94이었다.

표 2. 파지검사서에서 관찰된 행동유목들의 백분율(M±SE)

| 약물처치 | 행동동결 | 진정자세 | 탐색운동 | 일반행동 |
|--------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| saline - saline | 66.81 ± 5.06 | 5.78 ± 2.64 | 7.78 ± 1.61 | 19.3 ± 63.40 |
| diazepam 2.0mg/kg | | | | |
| diazepam - diazepam | 29.78 ± 6.00 | 56.96 ± 8.75 | 8.44 ± 2.43 | 4.81 ± 2.13 |
| diazepam - saline | 31.90 ± 8.27 | 37.81 ± 5.48 | 10.76 ± 3.46 | 19.52 ± 7.82 |
| diazepam 5.0mg/kg | | | | |
| diazepam - diazepam | 34.08 ± 8.61 | 59.75 ± 10.18 | 3.83 ± 1.42 | 2.33 ± 1.28 |
| diazepam - saline | 24.29 ± 5.95 | 32.00 ± 7.56 | 29.71 ± 4.28 | 14.00 ± 5.11 |
| ethanol 0.6g/kg | | | | |
| ethanol - ethanol | 31.78 ± 5.15 | 58.07 ± 5.60 | 7.41 ± 1.63 | 2.74 ± 1.54 |
| ethanol - saline | 37.81 ± 11.08 | 36.57 ± 10.02 | 16.86 ± 7.63 | 8.76 ± 5.05 |
| ethanol 1.2g/kg | | | | |
| ethanol - ethanol | 28.76 ± 7.88 | 58.57 ± 5.84 | 5.33 ± 3.95 | 7.33 ± 4.88 |
| ethanol - saline | 21.33 ± 4.46 | 50.29 ± 13.48 | 15.14 ± 6.57 | 13.24 ± 8.05 |

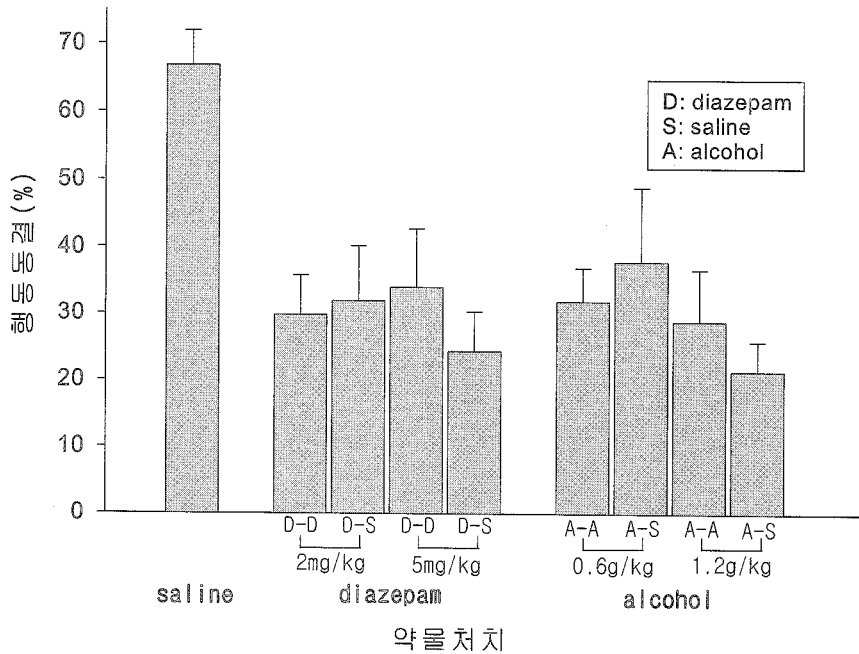


그림 2. 파지검사서 각 집단 동물들의 행동동결 반응

이 결과를 분석해 보면, 각집단의 동물들이 나타낸 행동동결은 유의미한 차이가 있었고(F(4, 65) = 15.31, p < .01), 진정자세에서도 집단간 유의미한 차이가 있었다(F(4, 65) = 8.87, p < .01). 그러

나 탐색행동과 일반행동의 관찰결과는 집단간 차이가 없었다.

행동동결에 대한 집단간의 개별차이에 대한 Tukey 검증($\alpha = .05$)에서, diazepam(2.0mg/kg) 집단을 제외한 모든 다른 집단들이 saline 통제집단에 비해 행동동결의 감소를 보였다. 그리고 diazepam(5.0mg/kg) 집단은 diazepam(2.0mg/kg) 집단과 ethanol(0.6g/kg) 집단에 비해 낮은 수준의 행동동결을 보였고, ethanol(1.2g/kg) 집단도 diazepam(2.0mg/kg) 집단과 ethanol(0.6g/kg) 집단보다 낮은 행동동결을 보였다. 그러나 diazepam(2.0mg/kg) 집단과 ethanol(0.6g/kg) 집단간의 행동동결 수준은 차이가 없었고, 그리고 diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단간의 행동동결 수준도 차이가 없었다.

관찰된 진정자세에 대한 집단간 사후비교에서, diazepam(5.0mg/kg)은 ethanol(1.2g/kg) 집단을 제외한 나머지 집단보다 진정자세의 증가를 보였고, ethanol(1.2g/kg) 집단은 saline 통제집단에 비해서만 높은 진정자세를 보였다. 그러나 saline 통제집단, diazepam(2.0mg/kg) 집단, 그리고 ethanol(0.6g/kg) 집단간에는 진정자세에서 유의미한 차이가 없었다.

공포학습 훈련후 24시간이 경과한 후 10분간의 관찰기간 중 각 집단의 동물들이 나타낸 행동동결을 포함한 다른 행동지표들에 대한 관찰결과가 표 2에 제시되어 있다. 공포조건형성의 지표인 행동동결에 관한 관찰자료는 그림 2에 별도로 제시되어 있다. 이 결과를 분석해 보면, 모든 행동지표들 즉 행동동결($F(8, 61) = 3.89, p < .001$), 진정자세($F(8, 61) = 5.37, p < .01$), 탐색행동($F(8, 61) = 3.98, p < .01$), 그리고 일반행동($F(8, 61) = 2.24, p < .05$)에서 집단간 차이가 유의미하였다.

행동동결에 대한 집단간 개별차이에 대한 Tukey 검증에서($\alpha = .05$), 첫째날 ethanol(0.6g/kg)를 받고 다음날 saline을 투여받은 집단(ethanol(0.6g/kg) - saline)의 동물을 제외한, 나머지 모든 집단의 동물들이 saline 통제집단의 동물에 비해 행동동결의 감소를 보였다. 진정자세에 대한 사후비교에서, 공포훈련전과 파지검사전 모두 diazepam과 ethanol을 투여받은 경험이 있는 집단의 동물들간에는 진정자세의 차이가 없었다. 그러나 파지검사전에 diazepam(2.0mg/kg), diazepam(5.0mg/kg), ethanol(0.6g/kg), 그리고 ethanol(1.2g/kg)을 투여받은 집단의 동물들이 saline을 투여받은 집단의 동물들에 비해 진정자세를 많이 보여 주었다. 그리고 ethanol

(1.2g/kg) - saline 집단의 동물들을 제외하고 공포훈련전에는 diazepam 또는 ethanol을 투여받았지만 파지검사시에 saline을 투여받은 모든 동물들은 saline 통제집단의 동물들과 진정자세에서 차이를 보이지 않았다. 탐색행동의 경우에는 diazepam(5.0mg/kg) - saline 집단의 동물들은 첫째날 ethanol을 투여받고 다음날 saline을 투여받은 집단(ethanol(0.6g/kg, 1.2g/kg) - saline)의 동물들을 제외한 나머지 집단의 동물들보다 높은 탐색행동을 보였다. 그러나 diazepam(5.0mg/kg) - saline 집단을 제외한 나머지 집단들간에는 탐색행동의 차이가 없었다. 일반행동의 관찰결과는 사후비교에서 집단간 차이가 나타나지 않았다.

논 의

본 연구의 결과를 요약하면, 공포학습 직후의 관찰에서 diazepam(5.0mg/kg), ethanol(0.6g/kg), 또는 ethanol(1.2g/kg)을 투여받은 집단의 동물들이 saline을 투여받은 통제집단의 동물들보다 공포학습의 지표인 행동동결의 감소를 보여 주었다. Diazepam(2.0mg/kg) 투여집단의 동물들도 행동동결의 감소를 보였으나, 통계적으로 차이가 없었다. 공포학습 24시간 후의 관찰결과에서 공포학습시에 ethanol(0.6g/kg)을 투여받고 24시간 후의 파지검사전에 saline을 투여받은 집단의 동물들을 제외한, 모든 집단의 동물들이 saline 통제집단의 동물에 비해 행동동결의 감소를 보였다.

이 결과는 diazepam의 투여가 조건행동동결을 감소시킨다는 선행의 연구결과와 일치한다(Hard et al., 1985; Fanselow & Helmstetter, 1988; Conti et al., 1990). 그리고 ethanol의 투여도 diazepam의 투여에 상응하게 조건행동동결을 감소시켰는데, ethanol이 조건행동동결에 미치는 효과를 다른 선행연구를 찾을 수 없었기 때문에 직접 비교가 곤란하지만 공포학습시 또는 24시간 후의 파지검사시에 투여된 ethanol이 행동동결을 감소시켰다는 결과는 갈등과제 등의 다른 불안검사모델에서 ethanol의 항불안 효과를 검증한 선행연구들과 유사한 결과를 보여 주었다(Barry & Miller, 1962; Koob et al., 1986; Blanchard et al., 1990; Blanchard et al., 1993). 공포학습시에 투여된 diazepam(2.0mg/kg)은 공포학습 직후의 관찰에서 행동동결을 유의미하게 감소시키지는 않았지만, 그러나 공포훈련전에 같은 용량의 diazepam을 투여한 경우 24시

간 파지검사에서 행동동결이 감소하였다는 선행연구의 결과와 일치한다(정봉교와 박진영, 1990; 정봉교, 장현갑 및 강성군, 1993).

본 연구 결과에서 ethanol(0.6g/kg) - saline 투여 집단을 제외하고는 24시간후의 파지검사에서 공포학습전과 동일하게 diazepam 또는 ethanol을 투여받은 집단의 동물들이 공포학습시에 diazepam과 ethanol을 투여받고 파지검사전에 saline을 투여받은 동물들과 동일하게 행동동결의 감소를 보였다. 이 연구에서 훈련전에 saline을 투여받고 파지검사전에 diazepam 또는 ethanol을 투여받은 집단이 포함되지 않았기 때문에, diazepam과 ethanol의 투여가 공포학습을 방해하는지 아니면 파지검사시에 인출을 방해하는지를 구분하기가 어렵다. 그러나 공포훈련전에 diazepam 또는 ethanol을 투여받고 파지검사전에 saline을 투여받은 집단들에서 행동동결이 감소하였다는 관찰은 공포학습을 방해한다는 해석을 가능하게 한다. Diazepam의 투여가 조건행동동결에 미치는 효과를 검증한 선행연구에서(정봉교와 박진영 1990), 공포학습전에 투여한 diazepam만이 조건행동동결을 감소시켰다는 선행의 증거는 그 해석을 뒷받침해 준다.

본 연구의 결과에서 diazepam이 공포학습을 방해한다는 해석에 위배되는 결과는 공포학습전에 투여된 diazepam 2.0mg/kg은 공포학습 직후의 관찰에서는 행동동결을 유의미하게 감소시키지 않지만 24시간 후의 파지검사에서 조건행동동결을 감소시켰다는 것이다. 이런 결과는 diazepam (2.0mg/kg)의 투여가 공포학습을 방해하기 보다는 기억저장 혹은 인출 과정에 영향을 미친다는 해석이 가능하다. 그러나 공포학습 직후에만 투여된 diazepam(2.0mg/kg)과 24시간 후의 파지검사시행전에만 투여된 diazepam(2.0mg/kg)이 조건행동동결을 감소시키지 않았다는 선행의 연구결과(정봉교와 박진영, 1990)에 비추어 보면, diazepam 2.0mg/kg의 투여가 기억과정에만 영향을 미친다는 해석이 전적으로 지지받을 수는 없다. 따라서 diazepam 2.0mg/kg의 투여가 공포학습 직후의 관찰에서 비록 통계적으로 유의미하지는 않지만 행동동결을 어느 정도 감소시킨다는 점으로 보면, 그 용량의 diazepam이 공포학습을 방해하는 효과가 공포학습 직후의 관찰에서는 혐오적인 전기충격후에 출현하는 행동동결에 의해 방해받을 가능성을 고려해 볼 수가 있다.

본 연구의 결과에서 diazepam과 ethanol이 행동

동결에 미치는 효과가 상응하다는 것은 두 약물의 항불안 효과가 유사하고(Dudek et al., 1986; Pellow et al., 1985), 그리고 공통적인 중추작용기제 즉 GABA 수용기에 작용할 가능성을 시사해 준다(Liljequist & Engel, 1982; Suzdak & Paul, 1987). Diazepam과 alcohol이 동시 투여되면 불안검사과제인 갈등과제에서 단일 약물은 효과가 없는 용량이지만 두 약물이 동시에 투여되면 갈등반응을 감소시키는 상승효과를 나타낸다는 증거도 이런 사실을 지지해 준다(Dalterio et al., 1988, 1989).

Diazepam과 ethanol은 그 행동적 효과상 진정효과(sedative effect)가 그 특징으로 들 수 있다. 따라서 이 약물들의 투여에 의한 진정효과가 행동동결을 감소시켰고 특별히 조건공포의 획득을 방해하지 않았을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 이 연구에서는 선행연구가 행동동결과 진정자세를 구분하지 않은데 반하여, 약물에 의한 진정효과를 관찰행동유목으로 포함하여 파지검사에 diazepam과 ethanol을 투여받은 동물들의 행동동결과 진정효과를 능동적으로 분리하려고 시도하였다.

공포학습 직전에 투여된 고용량의 약물 즉 diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg) 투여가 두드러지게 진정자세를 증가 시켰지만, 저용량의 투여에서는 진정효과를 증가시키지 않았다. 따라서 diazepam과 ethanol의 투여에 의한 진정효과가 공포훈련 직후의 관찰에서 행동동결을 방해하였다고 하는 단순한 해석이 전적으로 지지되지는 못한다. 더구나 공포훈련전에는 diazepam 또는 ethanol을 투여받았지만, 파지검사전에 saline을 투여받은 집단의 동물들이 saline 통제집단의 동물에 비해 행동동결의 감소를 보였지만, 진정자세의 증가를 보이지 않았다는 사실도 이 약물들이 진정효과만을 나타내는 것이 아니라 공포학습기제에 직접 개입할 가능성을 시사해 준다. 선행연구에서 diazepam이 혐오적인 무조건 자극에 대한 반응성을 감소시키는 것이 아니라, 맥락단서의 처리를 방해하여 맥락단서와 무조건 자극의 연합을 방해하였을 가능성이 논의되었다(정봉교와 박진영, 1990).

본 연구에서는 공포훈련시에 diazepam과 ethanol을 투여받은 동물들은 24시간 후에 전날과 동일한 약물을 투여받는 집단들과 saline을 투여받는 집단들로 나누어서 파지검사를 실시하였다. 비록 각 약물투여 집단을 무선적으로 배정하여 두 집단으로 나누었지만, 집단의 배정에 의한 사전 차이가

공포훈련 24시간 후의 행동관찰에 반영되었을 가능성을 배제할 수 없다. 파지검사서 saline 통제 집단을 제외한 다른 집단들간에 차이가 없었다는 점이 그 가능성을 배제하지만 오히려 집단의 사전 차이가 약물효과를 차폐하였을 또 다른 가능성도 생각해 볼 수 있다. 따라서 이런 문제를 알아보기 위해서 공포학습전에 diazepam(2.0mg/kg, 5.0mg/kg) 또는 ethanol(0.6g/kg, 1.2g/kg)을 투여받고 24시간 후 파지검사전에 saline 또는 동일 약물 투집단으로 배정된 두집단간의 행동지표들에 대해 t 검증을 실시하였다. 그 결과 어떤 행동지표에서도 통계적으로 의미있는 차이가 나타나지 않았다. 이것은 파지검사실시전에 각 약물집단내에서 분리된 두집단이 동등함을 보장한다.

파지검사시의 행동동결이 공포훈련전의 약물투여 조건과 파지검사시의 약물투여 조건이 상이하면 행동동결이 감소할 것이라는 상태의존적 파지에 의한 공포학습의 방해 가능성을 알아보기 위해서, 24시간 후의 관찰집단들에 대해 공포훈련 직후의 관찰된 행동동결과 파지검사시에 관찰된 행동동결에 대해 상관 t 검증을 실시하였다. 그 결과 diazepam(2.0mg/kg) - diazepam(2.0mg/kg) 집단, ethanol(0.6g/kg) - ethanol(0.6g/kg) 집단, 그리고 ethanol(1.2g/kg) - saline 집단에서 공포훈련 직후에 비해 파지검사시의 행동동결이 유의미하게 감소하였다. 이 결과는 ethanol(1.2g/kg) - saline 집단은 예외적이고 전반적으로 파지검사시의 행동동결이 상태의존적 파지에 의한 가능성이 없음을 보여 준다.

결론적으로 diazepam과 ethanol의 투여가 조건공포의 학습과 파지를 감소시키는데, 이런 발견은 단순히 두 약물의 진정효과에만 의존하는 것이 아니라, 두 약물이 공포학습 기체에 직접 개입할 가능성을 시사해 준다. 또한 diazepam과 ethanol이 조건행동동결을 감소시키는 효과가 유사하다는 점은 두 약물의 항불안 효과가 상응하고, 그 행동적 효과가 공통적인 중추기체 즉 GABA/benzodiazepine 수용기복합체에 의해 중개될 가능성을 시사해 준다.

참고문헌

정봉교, 박진영 (1990). Diazepam 투여가 조건공포의

획득 및 수행에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 2, 12-20.

정봉교, 장현갑, 강성군 (1993). Diazepam과 β -CCM의 장기투여가 조건행동동결에 미치는 효과. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 5, 85-94.

Allan, A. M. & Harris, R. A. (1986). Gamma-aminobutyric acid and alcohol actions: neurochemical studies of long sleep and short sleep mice. *Life Science*, 39, 2005-2015.

Barry, H., III. & Miller, N. E. (1962). Effects of drugs on approach-avoidance conflict tested repeatedly by means of a "telescope alley". *Journal Comparative and Physiological Psychology*, 2, 201-210.

Barry, H., III., Wagner, A. R., & Miller, N. E. (1962). Effects of alcohol and amobarbital on performance inhibited by experimental extinction. *Journal Comparative and Physiological Psychology*, 55, 464-468.

Berger, B. D. & Stein, L. (1969). Asymmetrical dissociation of learning between scopolamine and Wy 4036, a new benzodiazepine tranquilizer. *Psychopharmacology*, 14, 351-358.

Bibb, J. L. & Chambless, D. L. (1986). Alcohol use and abuse among diagnosed agoraphobics. *Behavioral Research and Therapy*, 24, 49-58.

Bindra, D., Nyman, K., & Wise, J. (1965). Barbiturate-induced dissociation of acquisition and extinction: role of movement-initiating processes. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60, 223-228.

Blanchard, R. J. & Blanchard, D. C. (1969). Crouching as an index of fear. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54, 428-432.

Blanchard, R. J., Blanchard, D. C., & Weiss, S. M. (1990). Ethanol effects in an anxiety/defense test battery. *Alcohol*, 7, 375-381.

Blanchard, D. C., Veniegas, R., Elloran, I. & Blanchard, R. J. (1993). Alcohol and anxiety: effects on offensive and defensive aggression. *Journal of Studies on Alcohol*, 11, 9-19.

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.

Bouton, M. E., Kenney, F. A., & Rosengard, C. (1990). State-dependent fear extinction with two benzo-

- diazepine tranquilizers. *Behavioral Neuroscience*, 104, 44-55.
- Broekkamp, C. L., Le Pichon, M. & Lloyed, K. G. (1984). The comparative effects of benzodiazepines, progabide and PK 9084 on acquisition of passive avoidance in mice. *Psychopharmacology*, 83, 122-125.
- Ciraulo, D. A., Barnhill, J. G., Greenblatt, D. J., Shader, R. I. (1989). Parental alcoholism as a risk factor in benzodiazepine abuse: a pilot study. *American Journal of Psychiatry*, 146, 1333-1335.
- Clark, D. B. & Sayette, M. A. (1993). Anxiety and the development of alcoholism. *The American Journal of Addictions*, 2, 59-76.
- Conti, L. H., Maciver, C. R., Ferkany, J. W., & Abreu, M. E. (1990). Footshock-induced freezing behavior in rats as a model for assessing anxiolytics. *Psychopharmacology*, 102, 492-497.
- Cowley, D. S., Roy-Byrne, P. P. & Gordon, C. et al. (1992). Response to diazepam in sons of alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16, 1057-1063.
- Curry, S. H. & Smith, C. M. (1979). Diazepam-ethanol interactions in humans: addiction or potentiation? *Communication of Psychopharmacology*, 3, 110-113.
- Dalterio, S. L., Wayer, M. J., Geller, I., & Hartmann, R. J. (1988). Ethanol and diazepam interactions on conflict behavior in rats. *Alcohol*, 5, 471-476.
- Dalterio, S. L., Wayer, M. J., Geller, I., & Hartmann, R. J. (1989). Ethanol and chronic diazepam interactions on conflict behavior in rats. *Alcohol*, 6, 409-414.
- Dudek, B. C., Maio, A., Phillips, T. J., & Perrone, M. (1986). Naturalistic behavioral assessment of anxiolytic properties of benzodiazepines and ethanol in mice. *Neuroscience letter*, 63, 265-270.
- 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. & Helmstetter, E. J. (1988). Conditioned analgesia, defensive freezing and benzodiazepines. *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 R. C. Bolles & M. D. Beecher(Ed.) *Evolution and Learning*, Hillsdale, New Jersey: Erlbaum.
- File, S. E. (1976). A comparison of the effects of ethanol and chlordiazepoxide on exploration and its habituation. *Physiological Psychology*, 4, 529-532.
- Freed, E. (1978). Alcohol and mood: an updated review. *International Journal of Addictions*, 13, 173-200.
- Frye, G. D. & Breese, G. R. (1982). GABAergic modulation of ethanol-induced motor impairment. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, 223, 750-756.
- Ghoneim, M. M. & Cohen, D. J. (1975). The effect of intravenous premedication with lorazepam (Ativan), pentobarbitone or diazepam on recall. *British Journal of Anaesthesia*, 47, 79-81.
- Hard, E., Engel, J., Larsson, K., & Musi, B. (1985). Effect of diazepam, apomorphine and haloperidol on the audiogenic immobility reaction and on open field behavior. *Psychopharmacology*, 85, 106-110.
- Hinrichs, J. V., Ghoneim, M. M., & Mewaldt, S. P. (1984). Diazepam and memory: retrograde facilitation produced by interference reduction. *Psychopharmacology*, 84, 158-162.
- 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.
- Koob, G. F., Braestrup, C., & Thatcher-Britton, K. (1986). The effects of FG-7142 and Ro 15-1788 on the release of punished responding produced by chlordiazepoxide and ethanol in the rat. *Psychopharmacology*, 90, 176-178.
- Le, A. D. Khanna, J. M., Kalant, H. & Gross, F. (1986). Tolerance to and cross-tolerance among ethanol, pentobarbital, and chlordiazepoxide. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 93-98.
- Liljequist, S. & Engel, J. A. (1982). Effects of GABAergic agonists and antagonists on various ethanol-induced behavioral changes. *Psychopharmacology*, 78, 71-75.
- Lister, R. G. (1987). The effects of repeated doses of ethanol on exploration and its habituation. *Psychopharmacology*, 92, 78-83.
- Loh, E. A. & Beck, C. H. M. (1989). Rats treated chronically with the benzodiazepine, diazepam or with ethanol exhibit reduced variability of behavior.

- Alcohol*, 6, 311-316.
- Overton, D. A. (1985). Contextual stimulus effects of drugs and internal states. In P. D. Balsam & A. Tomie(Eds.), *Context and learning*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985) Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Method*, 14, 149-167.
- Phillips T. J., Burkhardt-Kasch, S., Gwiadon, C. C., & Crabbe, J. C. (1992). Acute sensitivity of fast and slow mice to the effects of abused drugs on locomotor activity. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy*, 261, 525-533.
- Phillips, T. J. & Gallagher, E. J. (1992). Locomotor response to benzodiazepines, barbiturates and ethanol in diazepam sensitive and resistant mice. *Psychopharmacology*, 107, 125-131.
- Schneier, F. R., Martin, L. Y., & Liebowitz, M. R. et al. (1989). Alcohol abuse in social phobia. *Journal of Anxiety Disorders*, 3, 15-23.
- Schuckit, M. A., Greenblatt, D. Gold, M., & Irwin, M. (1991). Reactions to ethanol and diazepam in healthy young man. *Journal of Study in Alcohol*, 52, 180-187.
- Scobie, S. & Garske, G. (1970). Chlordiazepoxide and conditioned suppression. *Psychopharmacology*, 16, 272-280.
- Shemer, A., Tykocinski, O., & Feldon, J. (1984). Long term effects of chlordiazepoxide administration. *Psychopharmacology*, 83, 277-280.
- Suzdak, P. D., Glowa, J. R., Crawley, J. N., Schwartz, R. D., Skolnick, P., & Paul, S. M. (1986). A selective imidazobenzodiazepine antagonist of ethanol in the rat. *Science*, 234, 1243-1247.
- Suzdak, P. D. & Paul, S. M. (1987). Ethanol stimulate GABA receptor-mediated Cl⁻ ion flux in vitro: possible relations to the anxiolytic and intoxicating actions of alcohol. *Psychological Bulletin*, 23, 445-451.
- Woods, J. H., Katz, J. L., & Winger, G (1992). Benzodiazepine: use, abuse and consequences. *Pharmacological Review*, 44, 151-347.

Effects of Diazepam and Ethanol on Conditioned Freezing in Rats

Bong-Kyo Chung and Byung-Soo Yoon
Yeungnam University and Pusan National University

This study investigated the effects of diazepam and ethanol on the conditioned freezing in Sparague-Dawley male rats, using 2-trial conditioned fear test. On the training day, each rat was placed in the observation chamber and 3 min later received shock eight times(1s, 0.6mA) at a VI-3.75 min. schedule. Behavior was observed two times for 10 min immediately after the eight shocks and in the retention test of the next day, according to a time-sampling procedure. During the first observation period, diazepam 5.0mg/kg, ethanol 0.6g/kg or ethanol 1.2g/kg decreased freezing response immediately following the shocks. Animals injected with diazepam 2.0mg/kg, diazepam 5.0mg/kg or ethanol 1.2g/kg on the training day showed a significant decrease in freezing response in retention test under the same drug or saline. This finding that both diazepam and ethanol attenuated the conditioned freezing response suggested that the anxiolytic effect of both diazepam and ethanol is mediated by a common underlying process.