

## 알콜과 DIAZEPAM이 흰쥐의 공포학습과 소거에 미치는 효과\*

정봉교, 윤병수, 박순권  
영남대학교 심리학과

본 연구는 알콜과 diazepam의 투여가 흰쥐의 공포학습과 소거에 미치는 영향을 알아보고자 수행되었다. 공포조건형성시 동물들은 관찰상자에서 8회의 1초간 지속되는 0.6mA 강도의 전기충격을 받았다. 동물들은 소거시에는 전기충격을 받았던 관찰상자에 전기충격이 없이 노출되었다. 실험 1은 알콜과 diazepam의 투여가 조건공포의 지표인 행동동결에 미치는 효과와 두 약물의 상호작용을 검증하였다. 공포학습 직후의 관찰과 24시간 후의 파지검사에서 ethanol 1.2g/kg 또는 diazepam 5.0mg/kg을 투여받은 집단 그리고 ethanol 1.2g/kg을 동시에 투여받은 diazepam 0.5mg/kg 집단 또는 diazepam 1.0mg/kg 집단 모두가 saline 통제집단에 비해 공포학습의 지표인 행동동결의 감소를 보여 주었다. 특히 ethanol 1.2g/kg과 동시에 투여된 diazepam 1.0mg/kg은 조건행동동결의 감소효과를 상승시켰다. 이 결과는 ethanol과 diazepam이 공포학습을 방해하여 불안감소효과를 산출하며, 두 약물의 동시투여는 용량의존적으로 그 효과를 상승시킬 수 있음을 시사한다. 실험 2는 ethanol과 diazepam의 영향하에서의 소거가 약물이 투여되지 않은 상태로 전이되는가를 검증하였다. 그 결과, 소거훈련전에 ethanol 1.2g/kg 또는 diazepam 5.0mg/kg을 투여받은 집단은 약물이 투여되지 않은 소거검사시행에서 소거의 실패 즉 행동동결의 회복을 보였다. 이 결과는 두 약물이 용량에 따른 상태의존적 소거를 산출함을 보여주는 것이다. 마지막으로 두 약물의 상호작용효과와 상태의존적 공포소거현상에 대한 실용적 측면을 논의하였다.

Benzodiazepine 계열의 약물들은 1960년대 초기에 임상장면에 도입되면서부터 30년 동안 불안에 대한 치료약물로 널리 이용되고 있다. 이 약물들은 불안감소 및 진정효과와 더불어 기억과 학습을 포함한 과제의 수행을 방해하는 것으로 밝혀졌다(Fang, 1987; Ghoneim & Cohen, 1975; Hinrich et al., 1982; Rothschild, 1992). 동물을 대상으로 한 실험적 연구들도 공포학습장면에서 투여된 benzodiazepine 계열의 약물들이 공포학습을 방해할 수 있음을 보여 주었다(Berger & Stein, 1969; Broekkamp et al., 1984; Komiskey et al., 1981; Scobie & Garske,

1970; Thiébot, 1986; Venault et al., 1986; Harris & Westbrook, 1998).

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(Bibb & Chambless, 1986; Clark & Sayette, 1993; Schneier, Martin, & Liebowitz, 1989). 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 대상으

\* 이 연구는 1997년도 학술진흥재단의 지방대육성과제 학술연구 조성비에 의하여 연구되었음

로 ethanol의 투여가 무조건적이나 고통스럽지 않은 위협적 자극인 고양이에 대한 흰쥐의 방어적 반응에 미치는 효과를 검증하였다. 그 결과, ethanol이 불안감소의 지표인 위험평가행동을 증가시킴을 관찰하였다. 그들은 다른 행동관찰의 결과를 동시에 고려하여 ethanol이 효과가 느리면서도, 비교적 비특수적인 항불안효과를 산출한다고 보고하였다. 불안/방어 종합검사를 사용한 추후의 연구에서도(Blanchard, Veniegas, Elloran & Blanchard, 1993), ethanol은 benzodiazepine 계열의 약물인 diazepam의 효과와 유사한 방식으로 항불안효과를 나타냄이 관찰되었다.

Ethanol과 benzodiazepine 계열의 항불안 약물의 효과를 비교한 여러 연구들이 있다. ethanol과 전형적인 benzodiazepine 계열의 약물인 diazepam과 chlordiazepoxide는 유사한 행동적 효과를 보인다. 즉 이러한 약물들은 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 몇 가지 이유가 있다. 첫째로 ethanol과 diazepam은 동일한 작용기제를 공유하고 있는데, 즉 억제성 전달물질인 GABA의 수용기에 있는  $Cl^-$  통로에 작용한다는 것이다(Aguayo, 1990; Allan & Harris, 1986; Korpi et al., 1992; Mehta & Ticku, 1988; Suzdak et al., 1986; Suzdak & Paul, 1987). 행동적 및 생화학적 연구들도 알콜이 정신과 신체에 미치는 효과의 일부를 중개하는 데 있어서 GABA/benzodiazepine/barbiturate 수용기 복합체가 관여함을 시사하였다. benzodiazepine과 ethanol은 항불안 효과를 보이고(Dudek, Maio,

Phillips, & Perrone, 1986; Pellow, Chopin, File, & Briley, 1985). 더구나 GABA와 유사한 작용을 하는 약물은 ethanol에 의해 유도된 마취 효과(anesthesia)를 지속시키고(Liljequist & Engel, 1982), ethanol에 의해 산출되는 운동조정실조를 증가시키고(Frye & Breese, 1982), ethanol과 benzodiazepine 계열의 약물들은 어느 정도 서로간에 교차내성(cross tolerance)을 나타내었다(Le, Khanna, Kalant, & Gross, 1986). 둘째로 두 약물은 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).

마지막으로, 약물유전학적 연구는 ethanol과 diazepam에 대한 반응변산성이 공통적인 유전적 기초를 갖고 있음을 시사한다. 두 약물 중 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 위협을 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 중개되는 조건반응(conditioned response)이고 따라서 조건화된 공포를 분석하는 지표로 사용될 수 있음을 입증하였다. 그리고 특정의 조건자극이 없는 맥락단서에 대한 조건형성은 몇 회의 전기충격만으로도 조건형성이 이루어지는 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; Harris, Frederick, & Westbrook, 1998). 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 강성균, 1993). ethanol과 diazepam이 조건행동동결에 미치는 효과를 검토한 선행연구(정봉교와 윤병수, 1997)는 ethanol의 투여가 diazepam의 투여에 상응하게 조건행동동결을 감소시킴을 보고하였다.

본 연구의 첫번째 목적은 diazepam과 ethanol이 조건공포의 지표인 행동동결에 미치는 효과를 비교하는 것이다. 특히 본 연구는 조건공포를 검증하는 동물실험 패러다임에서 ethanol과 diazepam의 행동적 상호작용을 검증한다. 선행연구들에서 다양한 과제를 이용하여 알콜과 diazepam의 상호작용이 보고되어 왔다. 인간에 있어서 알콜과 benzodiazepin 계열의 약물인 triazolam의 가법적 효과가 보고되었는데(Hill et

al., 1982). 두 약물의 동시 사용은 음주후 운동수행을 검사하는 데 사용되는 Romberg 검사에서의 신체균형과 단어연합검사의 수행을 비교적 심하게 방해하였다. 또 다른 benzodiazepine 계열의 약물인 flurazepam은 흰쥐에서 알콜과 상호작용하여 진정효과와 동시에 바른 자세잡기 반사와 회전봉과제 수행의 상실을 산출하였다(Hu et al., 1986). Dalterio 등(1988)의 연구는 흰쥐를 대상으로 Geller-Seifter 갈등검사 절차를 사용하였는데, diazepam이 알콜의 항불안작용과 진정작용을 유의하게 상승시킴을 발견하였다. 동일한 절차를 사용한 연구에서(Dalterio et al., 1989), 알콜과 diazepam의 동시투여는 두 약물 중 한 가지를 투여한 경우에 얻을 수 없는 항불안효과를 산출함을 발견하였다.

본 연구의 두 번째 목적은 ethanol과 diazepam을 대상으로 상태의존적인 공포 소거를 검토하고자 하는 것이다. 즉 공포의 소거가 약물의 맥락에 특수한가를 알아 보고자 하는 것이다. 이 연구는 공포의 소거에서 diazepam과 알콜의 효과에 초점을 두는데, diazepam은 불안을 치료하고 그리고 소거에 기초를 둔 행동치료와 결합되어 사용되고 있으며(Miller, 1986; Sartory, 1983), 알콜의 불안감소효과도 시사되기 때문이다. 약물의 영향하에서의 학습은 약물이 주입되지 않은 상태에 인출되기 어렵다는 효과는 상태의존적 파지(state-dependent retention)로 개념화된다(Overton, 1978; Spear, 1973). 약물의 투여가 학습에 미치는 효과를 검증할 때 상태의존적 파지는 널리 증명되어 왔으나, 특별히 상태의존적 소거(state-dependent extinction)를 표명한 연구들은 적다. 소거수행이 약물의 주입에 의해 발생하는 내부수용적 맥락에 의해 영향을 받는다는 의문도 가치가 있다(Overton, 1985; Spear, 1973, 1981; Spear et al., 1980). 두 개의 초기 연구들이 amobarbital(Barry, Etheredge, & Miller, 1965)과 phenobarbital(Bindra, Nyman, & Wise, 1965)의 영향하의 소거가 약물이 투여되지 않은 상태로 전이되지 않음을 보고하였다. 즉 약물을 투여받고 소거를 받은 집단이 위약을 투여

받고 소거를 받은 집단보다 약물이 투여되지 않는 최종 소거 검사에서 높은 반응을 나타내었다. 이와 유사한 결과들이 alcohol(Cunningham, 1979)과 diazepam(Gorman, Dyak, & Reid, 1979; Bouton, Kenney, & Rosengard, 1990)을 투여한 경우에도 관찰되었다. 공포의 소거는 약물 혹은 위약을 투여받고 전기충격이 없이 관찰상자에 노출되는 것이다. 공포의 소거가 상태의존적이라면 약물이 투여되지 않은 상태에서 공포학습을 하고 그리고 약물을 주입받은 상태에서 소거를 받으면, 소거검사시행에서 약물이 투여되지 않으면 공포가 다시 회복될 것으로 기대할 수 있다(Bouton & Bolles, 1979; Bouton & King, 1983).

## 실험 1

실험 1은 diazepam과 알콜이 조건행동동결에 미치는 효과와 그 약물들의 행동적 상호작용을 검증하기 위한 것이다. diazepam은 동물의 불안을 검사하는 갈등과제에서 알콜의 항불안효과와 진정 효과를 상승시키는 것으로 알려졌다(Dalterio et al., 1988, 1989). 이 실험에서 알콜과 diazepam이 조건공포학습과제에서 상호작용하는가를 알아보기 위해서, 먼저 소량의 diazepam(0.5mg/kg & 1.0mg/kg)을 투여받은 동물들에게 ethanol(1.2g/kg)을 동시에 투여한 후 공포조건형성을 실시하고 조건공포의 지표인 행동동결을 관찰한다.

## 방법

### 피험동물

피험동물로 Sprague-Dawley 중 흰쥐 수컷 52마리를 사용하였다. 이 동물들은 (주)대한실험동물센터에서 구입한 것으로 영남대학교 심리학과 사육실에서 사육되었고, 사육실의 조명은 자연일몰 주기를 따랐고, 사육실의 온도는  $22 \pm 2^\circ \text{C}$ 를 유지하였다. 실험시의 동물의 체중은 260 - 300g이었다.

### 실험장치

조건공포를 학습시키기 위한 장치는 8개의 동일

한 크기의 관찰상자(26 X 23 X 23.5 cm)가 사용된다. 상자바닥은 직경 3mm의 18개의 스테인레스 스틸 격자(grid)로 이루어졌으며, 격자간격은 1.75cm이다. 이 격자는 전선으로 전기충격발생기와 스크램블러에 연결되어 있으며 이곳을 통해 전기충격이 전달된다.

### 실험절차

모든 동물들은 실험실시 6일전에 하루에 한번 30초간 손으로 어루만짐을 받았다. 실험은 매일 18:00 - 22:00에 실시되었다. 52마리의 흰쥐들을 다섯 집단으로 무선 배정하였다. 각 집단의 쥐들은 개별 사육장에서 실험이 시작되기 전에 약물처치를 받았는데, 세 집단은 saline(1.0ml/kg)을, 나머지 2개 집단은 각각 diazepam 0.5mg/kg과 diazepam 1.0mg/kg을 복강에 투여받았다. 그 후 saline 투여 집단 중 한 집단인 saline 통제집단은 saline을 반복 투여받았고, 다른 saline 투여 집단중 한 집단은 diazepam 5.0mg/kg을 나머지 한 집단은 ethanol 1.2g/kg을 투여받았다. 그리고 처음에 diazepam을 투여받았던 두 집단들은 모두 ethanol 1.2g/kg을 투여받았다. 약물을 주사한지 20분 후 공포조건형성을 시켰는데, 관찰상자로 옮겨진 동물들은 3분 동안의 적응기간을 거친후 1초간 지속되는 0.6mA 강도의 전기충격을 8회 받았다. 전기충격들의 세시간격은 변동간격계획으로 평균간격은 3.75분(VI-3.75 min)이었다. 전기충격이 끝난 후 동물들의 행동은 10분 동안 비디오테이프에 기록되고, 개별사육 상자로 되돌려졌다.

공포조건형성이 끝난 후 24시간이 경과한 다음, 과지검사를 위해서 모든 집단의 동물들은 saline(1.0ml/kg)를 투여 받았고 공포조건형성을 받았던 동일한 관찰상자에서 노출되어 10분간 행동이 비디오테이프에 녹화되었다. 비디오테이프에 녹화된 자료는 나중에 피험동물의 약물처치조건을 모르는 두 명의 관찰자가 시간표집절차(time-sampling procedure)에 의해 분석하였다. 동물의 행동은 아래의 4가지 범주 중 한 지표의 출현빈도로 기록되었다. 개별 동물당 관찰시간은 2초간 소요되었는데, 관찰자는 2초가 경과하는 시점에서 관찰되는 행동

표 1. 과제검사에서 관찰된 약물처리 집단별 행동유목들의 백분율(M±SE)

약물처리 집단	행동동결	진정자세	탐색행동	일반행동
saline	76.97±5.87	2.30±1.24	18.30±4.38	2.42±0.86
diazepam(5.0mg/kg)	30.47±5.37	14.17±2.06	30.13±3.53	25.23±2.51
ethanol(1.2g/kg)	53.47±10.13	3.47±1.61	32.80±7.61	10.27±2.99
diazepam(0.5mg/kg) ethanol(1.2g/kg)	47.73±10.97	3.70±1.98	31.70±6.66	16.87±3.81
diazepam(1.0mg/kg) ethanol(1.2g/kg)	43.03±7.26	5.82±1.84	30.36±4.72	20.79±4.76

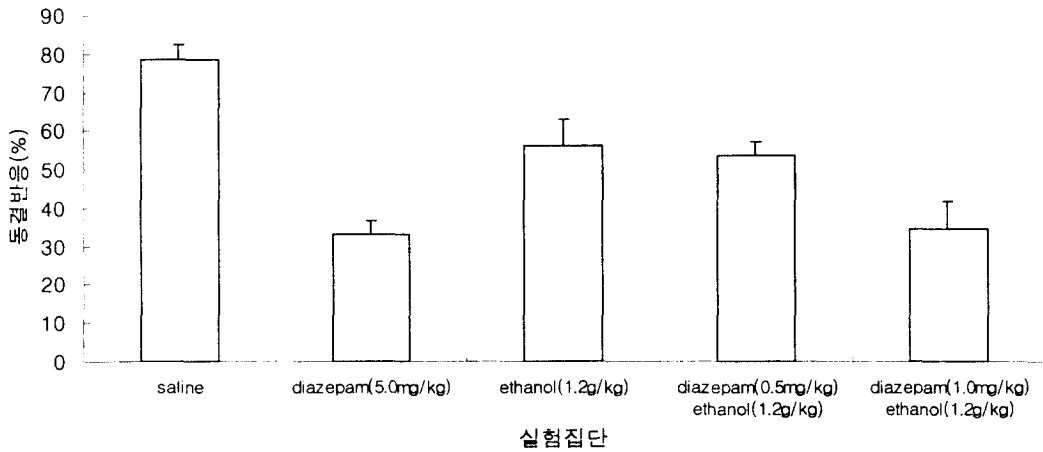


그림 1. 공포조건형성 직후 관찰된 약물처리 집단별 행동동결반응의 백분율

을 기록하며, 각 동물은 8초에 1회 관찰되어 총 관찰 회수는 75회이었다.

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

**결 과**

행동관찰 자료는 두 명의 독립적인 관찰자의 기록결과를 평균하여 분석되었는데, 공포학습 직후의 행동동결에 대한 두 관찰자간의 상관은 .92이었고, 공포학습 24시간 후의 행동동결에 대한 두 관찰자간의 상관은 .90이었다.

공포조건형성을 받은 직후 각 집단의 동물들이 10분간의 관찰기간 중 보여 준 행동동결을 포함한 다른 행동지표들에 대한 관찰결과가 표 1에 제시되어 있고, 조건공포의 지표인 행동동결에 관한 관찰자료는 그림 1에 별도로 제시되어 있다. 이 결과를 분석해 보면, 각 집단의 동물들이 나타난

행동동결은 유의미한 차이가 있었고( $F(4, 47) = 12.47, p < .01$ ). 진정자세에서도 집단간 유의미한 차이가 있었다( $F(4, 47) = 6.65, p < .01$ ). 그러나 탐색행동과 일반행동의 관찰결과는 집단간 차이가 없었다.

행동동결에 대한 집단간의 개별차이에 대한 Tukey 검증( $\alpha = .05$ )에서, 모든 약물투여 집단들이 saline 통제집단에 비해 행동동결의 감소를 보였다. 그리고 약물처치집단간의 비교에서, diazepam(5.0mg/kg) 집단은 diazepam(1.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)이 동시투여된 집단과는 행동동결수준의 차이가 없었고, 그리고 ethanol(1.2g/kg) 집단은 ethanol(1.2g/kg)과 diazepam(0.5mg/kg) 동시투여된 집단과 행동동결수준의 차이가 없었지만, 전자의 두 집단은 후자의 두 집단보다 낮은 행동동결수준을 보였다. 진정자세에 대한 사후비교에서(Tukey 검증,  $\alpha = .05$ ), 모든 약물처치집단들은 saline 통제집단에 비해 진정자세의 증가를 보였다. 약물처치집단들간의 진정자세의 차이는 유의미하지 않았다.

이 결과들은 ethanol과 diazepam의 투여가 조건행동동결을 감소시킴을 보여주는데, 또한 두 약물의 상호작용효과가 입증되었다. 즉 diazepam(5.0mg/kg)의 투여는 ethanol(1.2g/kg)의 투여보다는 행동동결을 감소시키는 효과가 높지만, diazepam(1.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)을 동시 투여한 경우에는 그 효과가 상응하였다. 그러나 ethanol(1.2g/kg)과 동시 투여된 diazepam(0.5mg/kg)은 상승작용을 나타내기에는 효과적 용량이 아니었다.

공포학습 훈련후 24시간이 경과한 파지검사시행에서 10분간의 관찰기간 중 각 집단의 동물들이 나타낸 행동동결을 포함한 다른 행동지표들에 대한 관찰결과가 표 2에 제시되어 있다. 조건공포의 지표인 행동동결에 관한 관찰자료는 그림 2에 별도로 제시되어 있다. 이 결과를 분석해 보면, 행동동결( $F(4, 47) = 4.55, p < .01$ )과 진정자세( $F(4, 47) = 7.26, p < .01$ ) 및 일반행동( $F(4, 47) = 7.62, p < .01$ )에서 집단간 차이가 유의미하였다.

행동동결에 대한 집단간 개별차이에 대한

Tukey 검증에서( $\alpha = .05$ ), 공포훈련전에 약물을 처치받았던 모든 집단들이 saline 통제집단에 비해 행동동결의 감소를 보였으나, 약물처치 집단들간의 차이는 없었다. 진정자세에 대한 비교에서(Tukey 검증,  $\alpha = .05$ ), diazepam(5.0mg/kg) 집단만이 다른 모든 집단들보다 높은 진정자세를 보였다. 일반행동의 관찰결과에 대한 사후비교에서(Tukey 검증,  $\alpha = .05$ ), saline 통제집단은 diazepam(5.0mg/kg) 집단, diazepam(0.5mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)이 동시투여된 집단 그리고 diazepam(1.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)이 동시투여된 집단들보다 일반행동을 적게 보였고, ethanol(1.2g/kg) 집단은 diazepam(5.0mg/kg) 집단보다 낮은 일반행동을 보였다. 그리고 각 집단의 동물들이 공포조건형성 직후와 24시간 후의 파지검사시에 나타난 행동동결을 비교해 보면 차이가 없었다.

파지검사시행에서 얻어진 결과는 공포학습 전에 투여된 ethanol과 diazepam이 그 약물이 투여되지 않은 파지검사시행에서 조건행동동결의 인출을 방해함을 보여 주었다. 또한 ethanol과 diazepam 투여에 의해 공포학습 직후에 관찰되는 진정자세가 파지검사시행에서 약물이 투여되지 않으면 탐색행동과 일반행동의 증가로 대체되는 특징을 보인다.

## 실험 2

이 실험의 목적은 알콜과 diazepam의 투여가 조건공포의 상태존적 소거(state-dependent extinction)에 미치는 효과를 검증하는 것이다. 동물들은 위약(placebo)인 saline이 투여된 상태에서 공포학습을 받고, ethanol과 diazepam을 투여받은 상태에서 소거훈련을 받는다. 소거훈련 후의 소거검사시행에서 약물이 아닌 saline을 투여받고 행동이 관찰된다. 알콜과 diazepam의 투여에 따른 상태존적 소거는 이 약물들을 투여받은 상태에서의 소거훈련이 약물이 투여되지 않은 상태에서 전이되지 않는 것 즉 소거의 실패를 의미한다.

표 2. 공포조건형성 직후 관찰된 약물처리 집단별 행동유목들의 백분율(M±SE)

약물처리 집단	행동동결	진정자세	탐색행동	일반행동
saline	78.42±4.09	4.12±4.12	16.00±3.21	1.47±1.11
diazepam(5.0mg/kg)	33.20±3.38	56.67±5.23	3.13±1.66	7.20±3.18
ethanol(1.2g/kg)	56.27±6.63	32.93±8.47	9.33±3.71	1.47±1.32
diazepam(0.5mg/kg) ethanol(1.2g/kg)	53.60±3.76	32.40±6.37	7.73±4.47	6.27±5.16
diazepam(1.0mg/kg) ethanol(1.2g/kg)	34.67±7.24	45.58±11.53	10.18±3.89	9.58±6.40

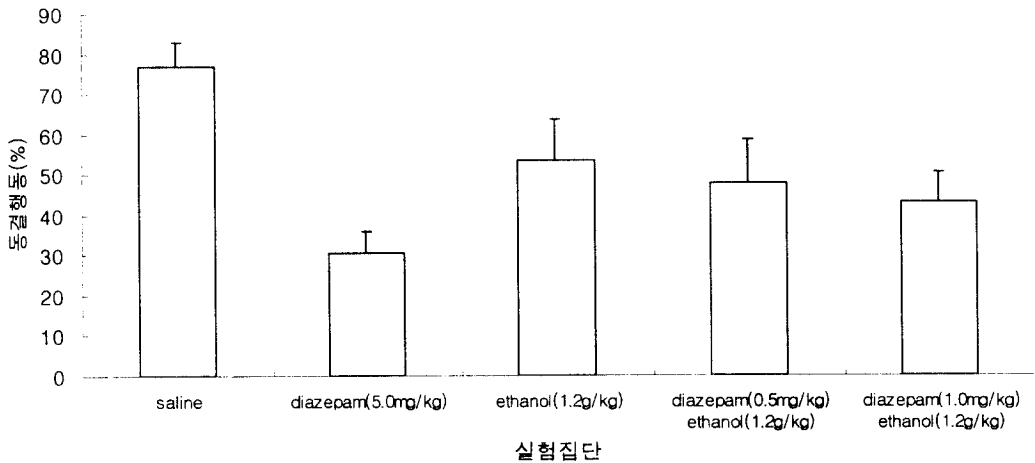


그림 2. 파지검사에서 관찰된 약물처리 집단별 행동동결반응의 백분율

## 방 법

### 피험동물

피험동물로 Sprague-Dawley 종 흰쥐 숫컷 50 마리를 사용한다. 사육조건은 실험 1과 동일하였고, 실험시 동물들의 체중은 250 - 280 g이었다.

### 실험장치

실험 1과 동일한 관찰상자와 전기충격발생장치를 사용하였다.

### 실험절차

모든 동물들은 실험실시 6일전에서부터 하루에 한번 30초간 손으로 어루만짐을 받았다. 실험은 매일 18:00 - 22:00시에 실시하였다. 이 실험은 4 일간에 걸쳐 실시되었다.

**적응** : 첫째날 모든 동물들은 공포학습과 소거 훈련이 이루어질 동일한 관찰상자에 30분간 노출된다. 이 적응기간 동안의 동물들의 행동은 관찰되지 않았다.

**공포조건형성** : 관찰상자에서 적응이 끝난 다음

날 공포조건형성시행 시작 20분전에 모든 동물들은 saline(1ml/kg)을 투여받았다. 그 후 관찰상자로 옮겨진 동물들은 3분 동안의 적응기간을 거친 후 실험 1에서와 같이 1초간 지속되는 0.6mA 강도의 전기충격을 8회 받았다. 자극간 간격은 변동간격계획으로 평균간격은 3.75 분(VI-3.75 min)이었다. 공포조건형성이 끝난 직후 10분간 동물들의 행동이 비디오테이프에 녹화되었고, 그 후 모든 동물들은 사육상자에 되돌려졌다.

**소거시행:** 공포조건형성을 실시한 다음날 모든 동물들은 무선적으로 다섯 집단으로 나누어진 후, 각 집단은 saline(1ml/kg), diazepam 2.0mg/kg 와 5.0mg/kg, 그리고 ethanol 0.6g/kg와 1.2g/kg를 복강에 투여받는다. 약물을 투여받은지 20분후 각 집단의 동물들은 공포조건형성시행에서 전기충격을 받았던 동일한 상자에 전기충격이 없이 30분간 노출된다. 소거훈련시행이 시작된 후 초기 10분간 각 집단의 동물들의 행동이 비디오테이프에 녹화되었다.

**검사시행:** 마지막날 각 집단의 동물들은 소거검사시행 20분전에 모두 saline을 투여받았고 그리고 검사시행에 들어가서, 10분간의 행동들이 비디오테이프에 녹화되었다. ethanol과 diazepam이 투여되지 않은 검사시행에서 관찰되는 행동동결수준은 소거의 실패정도를 반영한다.

**행동분석:** 실험 1과 동일한 절차에 의해 동일한 행동범주들이 분석되었다.

## 결 과

행동관찰 자료는 두 명의 독립적인 관찰자의 관찰결과를 평균하여 분석되었는데, 공포조건형성 직후, 소거훈련시행 그리고 소거검사시행의 행동동결자료에 대한 두 관찰자간의 상관은 각각 .90, .94 그리고 .90이었다. 그리고 공포조건형성 후에 약물처치집단에 따라 무선적으로 다섯 집단으로 나누어졌는데, 이 집단들의 약물이 처치되기 전인 공포조건형성 직후의 행동관찰자료를 비교해 보면, 모든 행동지표들에서 집단간 차이가 없었다.

약물이 투여된 후 관찰상자에서 소거훈련을 받

는 초기 10분간의 관찰기간 중 각 집단의 동물들이 보여 준 행동동결을 포함한 행동지표들에 대한 관찰결과가 표 3에 제시되어 있고, 공포조건형성의 지표인 행동동결에 관한 관찰자료는 그림 3에 별도로 제시되어 있다. 이 결과를 분석해 보면, 각 집단의 동물들이 나타낸 행동동결은 유의미한 차이가 있었고( $F(4, 45) = 8.40, p < .01$ ), 진정자세에서도 집단간 유의미한 차이가 있었다( $F(4, 45) = 15.54, p < .01$ ). 그러나 탐색행동과 일반행동의 관찰결과는 집단간 차이가 없었다.

행동동결에 대한 집단간의 개별차이에 대한 Duncan 검증( $\alpha = .05$ )에서, saline 통제집단은 diazepam(2.0mg/kg) 집단 그리고 ethanol-(0.6g/kg) 집단과는 행동동결의 차이를 보이지 않았지만, 이 세집단들은 diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단에 비해서는 높은 행동동결을 나타내었다. 이 결과는 파지검사전에 diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)이 투여된 경우에도 조건행동동결의 인출을 방해함을 보여준다. 진정자세에 대한 사후비교에서(Duncan 검증,  $\alpha = .05$ ), diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단은 saline 통제집단에 비해 진정자세의 증가를 보였다. 그러나 saline 통제집단은 diazepam(2.0mg/kg) 집단과 ethanol(0.6g/kg)집단과는 진정자세의 차이가 없었다. diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단간의 진정자세에서도 차이는 없었다. 일반행동의 경우에는 diazepam(5.0mg/kg) 집단이 saline 통제집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단에 비해 낮은 일반활동을 보였다.

소거훈련시에 투여된 약물이 투여되지 않은 채로 실시된 소거검사시행에서 10분간의 관찰기간 중 각 집단의 동물들이 나타낸 행동동결을 포함한 다른 행동지표들에 대한 관찰결과가 표 4에 제시되어 있다. 공포조건형성의 지표인 행동동결에 관한 관찰자료는 그림 4에 별도로 제시되어 있다.

이 결과를 분석해 보면, 행동동결( $F(4, 45) = 3.04, p < .05$ )과 탐색행동( $F(4, 45) = 5.80, p < .01$ )에서 집단간 차이가 유의미하였다. 행동동결에 대한 집단간 개별차이에 대한 Duncan 검증에



표 3. 소거훈련 초기 10분간 관찰된 약물처치 집단별 행동유목들의 백분율(M±SE)

약물처치 집단	행동동결	진정자세	탐색행동	일반행동
saline	75.33±7.74	3.20±2.13	16.13±7.49	5.33±1.66
diazepam 2.0mg/kg	62.93±10.41	17.07±10.61	14.13±5.18	4.40±2.22
diazepam 5.0mg/kg	21.07±9.28	72.53±9.57	5.87±3.00	0.53±0.41
ethanol 0.6g/kg	66.53±7.86	7.60±3.86	21.47±5.33	3.87±1.06
ethanol 1.2g/kg	28.80±5.96	45.07±7.16	19.33±3.88	6.67±1.27

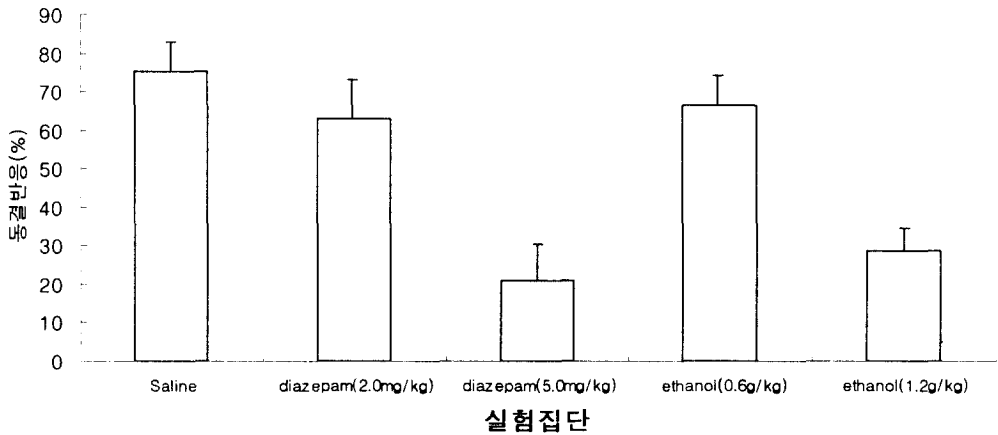


그림 3. 소거훈련초기 10분간 관찰된 약물처치 집단별 행동동결반응의 백분율

서( $\alpha = .05$ ), diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단은 saline 통제집단, diazepam(2.0mg/kg) 집단 그리고 ethanol(0.6g/kg) 집단에 비해 높은 행동동결을 나타내었는데, 전자의 두 집단간 차이와 후자의 세집단간 차이는 없었다. 탐색행동의 사후비교에서(Duncan 검증,  $\alpha = .05$ ), ethanol(1.2g/kg) 집단과 diazepam(5.0mg/kg) 집단은 saline 통제집단, diazepam(2.0mg/kg) 집단 그리고 ethanol(0.6g/kg) 집단에 비해서 낮은 탐색행동을 보였다.

소거검사시행에서 관찰된 결과에 의하면, diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단은 소거훈련시에 투여된 이 약물들이 소거검사시에 투여되지 않으면 소거의 실패 즉 상태의존적 소거를 보여주었다. 이런 결과가 diazepam(2.0mg/kg) 집단과 ethanol(0.6g/kg) 집단에서는 관찰되지 않았는데, 이것은 diazepam과 ethanol

에 의해 발생하는 상태의존적 소거가 약물의 용량에 따라 차이가 남을 보여준다.

끝으로 소거훈련 초기 10분간의 행동동결반응과 소거검사시행에서 관찰된 행동동결반응을 각 집단별로 비교해 보면(그림 3, 그림 4), 약물집단들간의 차이는 유의미하지 않았으나, 관찰시기 즉 소거훈련과 소거검사간의 행동동결 차이는 유의미하였고( $F(1, 45) = 6.06, p < .05$ ), 그리고 약물집단과 관찰시각간의 상호작용이 유의미하였다( $F(4, 45) = 13.83, p < .01$ ). 개별집단간 비교를 살펴보면(Duncan 검증,  $\alpha = .05$ ), saline 집단, diazepam(2.0mg/kg) 집단 그리고 ethanol(0.6g/kg)에서는 소거훈련시보다는 소거검사시행에서 행동동결반응이 감소한 반면에, diazepam(5.0mg/kg) 집단과 ethanol(1.2g/kg) 집단은 소거훈련시보다는 소거검사시에 행동동결반응이 증가하였는데, 즉 행동동결반응의 회복을 보였다.

표 4. 소거검사시행에서 관찰된 약물처치 집단별 행동유무들의 백분율(M±SE)

약물처치 집단	행동동결	진정자세	탐색행동	일반행동
saline	28.93±3.36	1.47±1.32	52.13±4.50	14.80±3.07
diazepam 2.0mg/kg	31.73±6.90	1.87±1.59	52.53±5.36	13.87±3.80
5.0mg/kg	51.60±6.57	14.27±7.20	29.33±7.11	4.93±1.45
ethanol 0.6g/kg	36.27±7.06	0.67±0.45	51.60±6.30	11.20±2.48
1.2g/kg	53.60±7.96	14.27±9.52	24.40±5.29	7.73±2.11

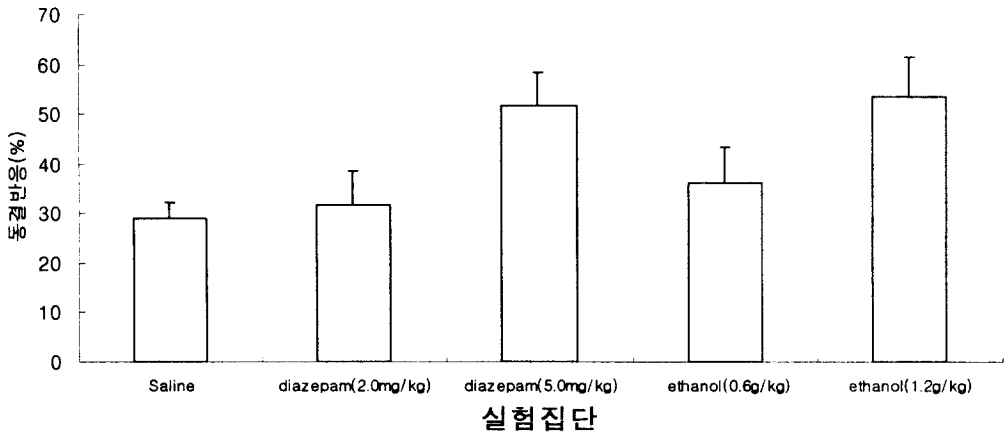


그림 4. 소거검사시행에서 관찰된 약물처치 집단별 행동동결반응의 백분율

## 논 의

본 연구의 결과를 요약하면, 실험 1의 공포조건 형성 직후의 관찰에서 ethanol 1.2g/kg이 투여된 집단, diazepam 5.0mg/kg이 투여된 집단, 그리고 ethanol 1.2g/kg와 diazepam 0.5mg/kg 또는 diazepam 1.0mg/kg이 동시투여된 집단들의 동물은 saline 통제집단의 동물보다 공포학습의 지표인 행동동결의 감소를 보여 주었다. 그리고 조건 행동동결의 감소에서, ethanol 1.2g/kg과 동시 투여된 diazepam 0.5mg/kg은 상승효과를 나타내지 못한 반면에 ethanol 1.2g/kg과 동시 투여된 diazepam 1.0mg/kg은 상승효과를 보였다. 약물이 투여되지 않는 공포학습 24시간 후의 관찰에서 공포훈련전에 약물을 투여받았던 동물들은 saline 통제군에 비해 행동동결의 감소를 보였다. 각 집단의 동물에서 공포학습 직후와 24시간 후의

파지검사시에 관찰된 행동동결은 차이가 없었다. 실험 2에서 소거훈련전에 ethanol 1.2g/kg 또는 diazepam 5.0mg/kg이 투여된 동물들은 약물이 투여되지 않는 소거검사시행에서 소거의 실패 즉 행동동결반응의 회복을 보였는데, 이것은 상태의 존적 소거를 반영한다.

실험 1의 결과는 diazepam의 투여가 조건행동 동결을 감소시킨다는 선행의 연구결과와 일치한다 (Hard et al., 1985; Fanselow & Helmstetter, 1988; Conti et al., 1990; 정봉교와 박진영, 1990; 정봉교, 장현갑 및 강성균, 1993). 그리고 ethanol의 투여가 diazepam의 투여와 상응하게 조건행동동결을 감소시킨다는 관찰은 본 연구자 선행연구(정봉교와 윤병수, 1997)와 동일하였다. 또한 다른 동물실험용 불안검사모델에서 ethanol의 항불안효과를 주장한 선행연구들을 지지해 준다 (Barry & Miller, 1962; Koob et al. 1986;

Blanchard et al., 1990; Blanchard et al., 1993).

이 실험에서 조건행동동결을 방해하는 효과는 diazepam(1.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)을 동시에 투여했을 경우가 ethanol(1.2g/kg)이 단독으로 투여된 경우보다는 높고 그리고 diazepam(5.0mg/kg) 투여 효과와 상응함을 보여주었는데, 이것은 ethanol과 diazepam의 행동적 상호작용을 입증하여 주고, 그리고 신체적 상호작용을 시사해 준다. 두 약물이 조건행동동결의 감소시키는 효과가 상응하고 또한 상호작용한다는 관찰결과는 두 약물의 항불안 효과가 유사하고(Dudek et al., 1986; Pellow et al., 1985). 그리고 diazepam과 ethanol이 공통적인 중추작용기제 즉 GABA 수용기를 중개로 항불안효과를 나타낸다는 주장을 간접적으로 지지해 준다(Liljequist & Engel, 1982; Suzdak & Paul, 1987). 그러나 본 연구에서는 diazepam과 alcohol이 동시투여되면 불안검사과제인 갈등과제에서 단일 약물로는 효과가 없는 용량도 갈등반응을 감소시키는 데 상승효과를 나타낸다는 증거(Dalterio et al., 1988, 1989)를 직접 검증하지는 못하였다. 즉 ethanol이 1.2g/kg 용량만으로도 충분히 조건행동동결을 감소시켰기 때문에, 그 용량이 diazepam과 동시투여하기에는 너무 높지 않았는가 생각된다. 탐색적 연구에서 ethanol(1.2g/kg)과 diazepam(2.0mg/kg)를 투여한 경우에 동물들은 진정자세만을 나타내어서 실험조건에서 제외되었다. 따라서 더 낮은 용량의 ethanol을 diazepam과 동시투여하여 그 효과를 검증하는 것이 공포학습에서 두 약물의 상호작용 효과에 대한 일반화 가능성을 높일 것으로 생각된다.

공포학습 직후의 관찰에서 diazepam과 ethanol의 투여에 의한 진정효과(sedative effect)가 조건공포의 수행을 방해할 가능성이 있다. 즉 이 약물들의 투여에 의한 진정효과가 행동동결의 출현을 방해하였고, 특별히 조건공포의 획득을 방해하지 않았을 가능성을 생각해 볼 수 있다. 이 연구에서는 약물에 의한 진정효과를 관찰행동유목으로 포함하여 diazepam과 ethanol을 투여받은 동물들의 행동동결과 진정효과를 능동적

으로 분리하려고 시도하였다. 공포학습 직전에 투여된 고용량의 약물 즉 diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg) 투여가 두드러지게 진정자세를 증가시켰다. 따라서 diazepam과 ethanol의 투여에 의한 진정효과가 공포훈련 직후의 관찰에서 조건행동동결을 방해하였다는 해석이 가능하나, 공포학습 24시간 후에 실시된 파지검사전에 모든 동물들이 saline만을 투여받아 diazepam(5.0mg/kg) 투여받았던 집단을 제외한 집단들은 진정자세의 증가를 나타내지 않았음에도 불구하고, 공포학습전에 약물처치를 받았던 집단의 동물들은 saline 통제군에 비해 행동동결의 감소를 보였다. 이 결과는 공포학습전에 ethanol과 diazepam 혹은 두 약물이 동시에 투여된 경우 공포학습 또는 기억을 방해하여 파지검사시에 인출을 방해하였음을 나타낸다. 즉 이 약물들이 공포학습과 기억기제에 직접 개입할 가능성을 시사해 준다. 그러나 공포학습에 대한 진정효과의 오염을 방지하기 위해서는 약물에 대한 반복노출을 통하여 진정 효과에 대한 내성을 부분적으로나마 발달시킨 후 그 약물이 조건공포를 방해하는지의 여부를 검토할 필요성이 있다.

이 연구에서는 공포학습시와 파지검사시에 ethanol과 diazepam의 투여를 동일 또는 상이하게 조작하여 상태의존적 파지를 직접 검증하지는 않았다. 그러나 공포학습 직후에 약물투여상태에서의 행동동결의 감소가 saline이 투여된 파지검사시에도 유지되었다는 점이 ethanol과 diazepam의 투여에 의해 조건공포를 상태의존적으로 파지할 가능성이 낮음을 시사한다. 실제로 공포학습시와 파지검사시의 약물조건을 동일 또는 상이하게 하는 조작을 포함하여 상태의존적 파지를 직접 검증한 본 연구자의 선행연구는 diazepam과 ethanol의 공포학습 방해효과가 직접적이지 상태의존적 파지에 기인할 가능성이 낮다고 보고하였다(정봉교와 윤병수, 1997). 또한 diazepam의 투여가 조건행동동결에 미치는 효과를 검증한 선행연구에서, 공포학습전에 투여한 diazepam만이 파지검사에서 조건행동동결을 감소시켰다는 관찰결과도 그 해석을 뒷받침해 준다(정

봉교와 박진영, 1990).

실험 2의 목적은 상태의존적 소거효과를 검증하는 것이었다. 우선 모든 동물들은 saline만을 투여받고 공포조건형성을 받는데, 그후 ethanol 또는 diazepam을 투여받고 전기충격이 없이 관찰상자에 노출되는 소거훈련을 받은 다음, 그 약물들이 투여되지 않은 채로 소거검사를 받는다. 동물들이 saline이 투여된 상태에서 공포조건형성을 받고, 그리고 diazepam 또는 ethanol을 주사받은 후에 소거훈련을 받았다고 하더라도, 나중에 saline이 투여된 상태로 받는 소거검사시행의 관찰에서 조건공포를 회복되면, 그것은 상태의존적인 소거로 해석될 수 있다(Bouton & Bolles, 1979; Bouton & King, 1983).

실험 2의 결과에서 우선 각 집단의 동물들이 saline을 투여받고 공포조건형성을 경험한 직후의 행동관찰자료를 비교하였는데, 모든 행동지표들에서 집단간 차이가 없었다. 이 결과들은 각 약물처치집단들의 사전의 공포학습정도가 약물의 효과를 오염시키거나 또는 소거훈련에 영향을 미칠 가능성을 배제해 준다. 실험 2에서 얻어진 결과를 보면, 소거훈련시에 diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)의 투여는 saline이 투여된 소거검사시행에서 조건공포의 회복시키는 상태의존적 소거를 산출하였으나, diazepam(2.0mg/kg)과 ethanol(0.6g/kg)의 투여는 saline이 투여된 소거검사시행에서 조건공포를 회복시키지 못함으로써 상태의존적 소거를 산출하지 않았다. 따라서 소거훈련 직전에 투여된 ethanol(1.2g/kg)과 diazepam(5.0mg/kg)은 사전에 약물이 투여되지 않은 상태에서 획득되었던 조건공포를 감소시키려는 소거훈련의 효과를 방해할 수 있음을 시사한다. 이 결과는 diazepam을 5.0mg/kg 투여한 경우에만 상태의존적 소거를 관찰하였고 그 이하의 용량에서는 효과가 없었다는 선행연구와 일치한다(Bouton et al., 1990). 또한 alcohol(Cunningham, 1979)과 diazepam(Gorman et al., 1979; Bouton et al., 1990)을 사용하여 상태의존적 소거를 보고한 선행연구와 일치한다. 따라서 실험 2는 상태의존적 소거실험 패러다임을

바탕으로 하여(Bouton & Bolles, 1979; Bouton & King, 1983; Bouton, et al., 1990), ethanol과 diazepam의 상태의존적 소거효과를 입증하였다.

이런 상태의존적 소거효과가 높은 용량의 경우에만 나타난 이유를 알아보기 위해서 소거훈련 초기의 관찰결과와 소거검사시의 관찰결과를 비교해보면, ethanol과 diazepam이 용량에 의존하는 방식으로 소거훈련시행에서 조건공포의 인출에 영향을 미쳤을 가능성이 제기된다. 즉 소거훈련시행 중에 조건공포의 인출여부를 주목해 볼 필요가 있는데, diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)의 투여의 경우에는 소거훈련시행 중 맥락단서에 대한 조건공포의 인출을 방해하였으므로 맥락단서에 대한 공포의 소거가 일어나지 않았고, 반면에 diazepam(2.0mg/kg)과 ethanol(0.6g/kg)의 경우에는 소거훈련시행에서 맥락단서에 대한 조건공포의 인출을 방해하지 못하였으므로 맥락단서에 대한 공포가 소거되었을 것이라고 추측해 볼 수가 있다. diazepam은 용량에 따라 조건공포의 인출에 상이한 효과를 미칠 가능성이 본 연구자의 선행연구에서 시사되었는데(정봉교와 박진영, 1990; 정봉교, 장현갑 및 강성군, 1993), 이 연구들에서 공포조건형성전에 투여한 diazepam(2.0mg/kg)은 24시간 후의 파지검사서에서 조건행동동결을 감소시켰지만, 파지검사 직전에만 투여한 diazepam(2.0mg/kg)은 조건행동동결을 감소시키지 못하였다. 또한 공포학습전에 투여된 diazepam(5.0mg/kg)과 ethanol(1.2g/kg)은 공포학습 직후와 24시간 후의 파지검사시의 관찰에서 모두 조건행동동결을 감소시켰지만, 공포학습전에 투여된 diazepam(2.0mg/kg)과 ethanol(0.6g/kg)은 공포학습 직후 관찰에서는 조건행동동결을 감소시키지 못하고 24시간 후의 파지검사시에 조건행동동결을 감소시킨다는 결과가 보고되었다(정봉교와 윤병수, 1997). 이런 결과는 diazepam(2.0mg/kg)과 ethanol(0.6g/kg)은 공포학습을 방해하여 파지검사서에서 조건공포의 인출을 방해할 수는 있지만, 이미 획득된 조건공포의 인출을 방해할 만큼 효과적 용량이 아니라는 것이다.

그러나 본 연구에서 얻어진 상태의존적 소거효과에 대해 ethanol과 diazepam이 단순히 소거의 학습 혹은 응고화를 방해하였을 대안적 가능성들을 배제할 수가 없다. ethanol 혹은 benzodiazepine 계열의 약물이 소거학습을 지체시킨다는 선행연구들(Barry et al., 1962; Gorman et al., 1979; Shemer et al., 1984)도 이런 가능성을 시사해 준다. 그러나 Cunningham (1979)은 ethanol이 투여되지 않는 상태의 소거검사에서 회복되었던 반응이 ethanol을 다시 투여하면 소거된다는 것을 보여 주었는데, 이 경우는 소거가 학습되었고 그리고 약물상태에 의해 단서가 제공되었다는 것을 보여준다. 일반적으로 선행연구들에서도 그 약물들의 영향하에서 소거가 학습되었다는 것을 입증해 주는 자료들을 제공하지 않았다(Goldman, 1977; Gorman et al., 1979). 또한 본 연구와 같이 소거가 단일 회기 동안에 발생하였다는 사실은 약물이 추후의 기억응고화를 방해하였을 가능성도 시사해 준다. 따라서 소거훈련 회기를 1회 이상 증가시켜 소거훈련 과정을 관찰해 보고 그리고 소거훈련과 소거검사의 약물상태를 동일 또는 상이하게 하여 검토해 볼 필요성이 있다.

또한 소거훈련 초기의 관찰 결과에서 ethanol (1.2g/kg) 혹은 diazepam(5.0mg/kg)의 투여는 진정효과를 증가시켰는데, 이 진정효과가 소거학습을 방해하는 비특수적인 효과일 수가 있다. 이 약물들의 투여가 직접 공포학습을 방해하거나 혹은 그 파지를 방해한다고 주장되었지만(정봉교와 윤병수, 1997), 이 약물들은 고용량에서는 진정효과를 발생시키고, 이것이 맥락단서에 대한 주의를 방해하여 행동동결을 감소시키거나 혹은 단순히 진정행동이 행동동결과 결합하여 행동동결을 감소시켰을 수가 있다. 그러나 소거훈련 초기의 관찰 결과만으로 어떤 결론을 내리기가 어렵다. 또한 선행연구들에서도 진정효과에 대한 관찰자료가 제시되지 않아(Bouton et al., 1990), 직접 비교가 곤란하다. 따라서 약물의 투여수준을 다양화하거나, 약물에 대한 친숙성들을 고려하여 이 문제를 검토해 볼 필요성이 있다.

비록 본 연구에서는 diazepam과 ethanol에 의한 공포학습의 상태의존적 파지(Overton, 1978; Spear, 1973)에 대해 어떤 결론을 내리기 어렵지만, 조작적 정의하에서 상태의존적 소거효과는 입증하였다. 이것은 공포학습과 관련하여 상태의존적 파지보다는 상태의존적 소거의 증명이 용이한 실험절차상의 차이에 의한 것으로 생각해 볼 수가 있다. 즉 공포학습전에 투여된 diazepam과 ethanol이 조건공포의 획득을 방해하였으므로 파지검사시에 saline 혹은 그 약물들이 투여되어도 조건공포가 인출되지 않았을 것이다. 그러나 본 연구와 같은 상태의존적 소거의 실험에서는 공포학습전에 saline이 투여됨으로써 조건공포의 획득이 방해받지 않았기 때문에, 비록 diazepam과 ethanol이 투여된 후의 소거훈련을 거쳐도, 약물이 투여되지 않은 상태에서는 소거훈련을 받지 않았으므로 소거검사시행에서 공포가 회복되어 인출될 수 있었을 것이다.

이 연구에서 ethanol과 diazepam의 투여에 의한 상호작용과 상태의존적 소거는 실험실 밖에서 몇 가지 중요한 점을 시사해 주는데, 첫째로 알콜과 diazepam의 동시 투여는 두 약물의 상승효과의 위험성을 초래한다. diazepam은 다량의 복용에도 치사의 위험성이 적은 것으로 알려졌지만, 자살의 시도에서 알콜과 동시적으로 사용된다는 사실도 이런 점을 반영한다. 음주운전의 위험성에 대해서는 익히 알고 있지만 특히 diazepam과 같은 진정효과를 갖는 약물을 동시에 복용하면 그 위험성이 배가된다고 볼 수 있다. 둘째로, 상태의존적 공포의 소거는 임상적 치료 후에 불안의 재발을 설명해 줄 수 있는 기제를 제공한다. diazepam을 투여받고 혐오적 자극에 대해 노출되는 치료를 받은 환자는 약물을 중단하면 공포가 재발할 가능성이 있다(Miller, 1986; Overton, 1978; Sartory, 1983). 특히 약물을 소거치료와 동시에 사용하면 치료효과의 일반화가 어려울 수 있다. 마지막으로, 상태의존적인 공포의 소거는 약물의존성에 기여할 수 있다. 약물복용행동이 불안을 감소시키기 위해서 동기화시킬 수 있다. 그러나 약물을 복용하지 않은 상태에서 불안을 유발하

는 장면에서 자연스럽게 노출되는 동안에 불안의 소거가 발생할 수 있지만, 상태의존적 소거는 개인에게 약물상태외에서 발생하는 소거의 유익한 효과를 얻지 못하도록 한다. 약물복용은 그 약물이 없을 때는 불안을 유지시키고 그리고 그 약물을 계속 사용하려는 동기적 기반을 지속시킬 것이다. 일상생활에서 불안을 감소시키기 위해서 알콜을 섭취하면, 알콜의 섭취를 중단하였을 경우에 불안이 재생할 가능성이 높다. 이것은 알콜이 불안을 통제하기 위한 시도로 사용되고, 장기적 섭취는 알콜남용과 불안 장애의 증후를 악화시키는 악순환을 초래할 수 있음을 시사한다.

### 참고문헌

- 정봉교, 박진영 (1990). Diazepam 투여가 조건공포의 획득 및 수행에 미치는 영향. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 2, 12-20.
- 정봉교, 윤병수 (1997). Diazepam과 ethanol의 투여가 흰쥐의 조건행동동결에 미치는 효과. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 9, 45-55.
- 정봉교, 장현갑, 강성군 (1993). Diazepam과  $\beta$ -CCM의 장기투여가 조건행동동결에 미치는 효과. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 5, 85-94.
- Aguayo, L. G. (1990). Ethanol potentiates the GABA<sub>A</sub>-activated Cl<sup>-</sup> current in mouse hippocampal and cortical neurons. *European Journal of Pharmacology*, 187, 127-130.
- 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, Etheredge, E. E., & Miller, N. E. (1965). Counterconditioning and extinction of fear fail to transfer from amobarbital to nondrug state. *Psychopharmacologia*, 8, 150-156.
- 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 benzodiazepine tranquilizers. *Behavioral Neuroscience*, 104, 44-55.
- Bouton, M. E. & King, D. A. (1986). Effect of context on performance to conditioned stimuli with mixed histories of reinforcement and nonreinforcement. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12, 1-12.
- Broekkamp, C. L., Le Pichon, M. & Lioted, 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.
- Cunningham, C. L. (1979). Alcohol as a cue for extinction: State dependency produced by conditioned inhibition. *Animal Learning & Behavior*, 7, 45-42.
- 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.
- 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.
- Goldman, M. S. (1977). Effect of chlordiazepoxide administered early in extinction on subsequent extinction of a conditioned emotional response in rats. Implications for human clinical use. *Psychological Reports*, 40, 783 - 786.
- Gorman, J. E., Dyak, J. D., & Reid, L. D. (1979). Methods of deconditioning persisting avoidance: diazepam as an adjunct to response prevention. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 14, 46-48.
- 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.
- Harris, J. A. & Westbrook, R. F. (1998). Benzodiazepine-induced amnesia in rats: Reinstatement of conditioned performance by noxious stimulation on test. *Behavioral Neuroscience*, 112, 183-192.
- Hill, S. Y., Goodwin, D. W., Reichman, J. B., Mendelson, W. B., & Hopper, S. A. (1982). A comparison of two benzodiazepine hypnotics with alcohol. *Journal of Clinical Psychiatry*, 43, 408-410.
- Hinrichs, J. V., Ghoneim, M. M., & Mewaldt, S. P. (1984). Diazepam and memory: retrograde facilitation produced by interference reduction. *Psychopharmacology*, 84, 158-162.
- Hu, W. Y., Reiffenstein, R. J., & Wong, L. (1986). Interaction between flurazepam and ethanol. *Alcohol Drug Research*, 7, 107-117.
- 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.
- Miller, E. (1986). Benzodiazepines and the behaviour therapist: Managing withdrawal and the problems of concurrent treatment with these drug. *Behavioural Psychotherapy*, 14, 1-12.
- Overton, D. A. (1978). Major theories of state dependent learning. In B. T. Ho, D. W. Richards, & D. L. Chute(Eds.), *Drug discrimination and state dependent learning*(pp. 283-318). New York: Academic Press.
- 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., Burkhart-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.
- Rothschild, A. J. (1992). Disinhibition, amnestic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: A review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53, 69-79.
- Sartory, G. (1983). Benzodiazepines and behavioural treatment of phobic anxiety. *Behavioural Psychotherapy*, 11, 204-217.
- 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.
- Spear, N. E. (1973). Retrieval of memory in animals. *Psychological Review*, 80, 163-194.
- Spear, N. E., Smith, G. J., Bryan, R., Gordon, W., Timmon, R., & Chiszar, D. (1980). Contextual influences on the interaction between conflicting memories in the rat. *Animal learning and Behavior*, 8, 273-281.
- 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<sup>-</sup>ion flux in vitro: possible relations to the anxiolytic and intoxicating actions of alcohol. *Psychological Bulletin*, 23, 445-451.
- Thiébot, M. H. (1985). Some evidence for amnesic-like effects of benzodiazepines in animals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 9, 95-100.
- Venalt, P., Chapouthier, G., Prado de Carvalho, L., Simiand, J. (1986). Benzodiazepine impairs and  $\beta$ -carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature*, 321, 864-866.
- Woods, J. H., Katz, J. L., & Winger, G (1992). Benzodiazepine: use, abuse and consequences. *Pharmacological Review*, 44, 151-347.



## Effects of Alcohol and Diazepam on Fear Acquisition and Extinction in Rats

Bong-Kyo Chung, Byung-Soo Yoon, and Soon-Kwon Park  
Yeungnam University

This study investigated the effects of alcohol and diazepam on conditioned fear and extinction in Sprague-Dawley male rats. Fear was conditioned by pairing an experimental chamber with footshock and was assessed by observing freezing. During extinction session, rats were exposed to the chamber without shocks. In Experiment 1, the effects of ethanol and diazepam on fear acquisition and retention were examined. The interaction between ethanol and diazepam on conditioned freezing was also tested. Diazepam 5.0mg/kg and ethanol 1.2g/kg decreased freezing response immediately following the shocks and in retention test. Diazepam 1.0mg/kg interacted synergistically ethanol 1.2g/kg to reduce conditioned freezing. These results demonstrate a significant dose-dependent anxiolytic effect due to the combined treatment of ethanol and diazepam. Experiment 2 investigated whether fear extinction conducted under the influence of ethanol and diazepam transfer to the undrugged state. The groups that received extinction with either ethanol 1.2g/kg or diazepam 5.0mg/kg showed significantly more freezing than the saline control during undrugged test but those with either ethanol 0.6g/kg or diazepam 2.0mg/kg did not. These result suggest that ethanol and diazepam produce state-dependent fear extinction in dose-related manner as indicated by renewed fear during undrugged test. The practical implications for both the behavioral interaction effect between ethanol and diazepam and the state-dependent extinction with ethanol and diazepam are noted.