

## 시각적 전(前)펄스 억제 패러다임을 이용한 정신분열증 치료약물의 효과 검사: 도파민 D<sub>4</sub> 수용기 차단제 L-745,870의 효과 부재<sup>1)</sup>

김 문 수\* · 김 경 만\*\*

전남대학교 심리학과\* 전남대학교 약학부\*\*

전형적인 정신분열증 치료약물의 문제는 운동장애를 일으키는 부작용이 심각하다는 것이다. 따라서 그러한 부작용이 없는 약물을 개발하려는 노력이 집중적으로 이루어지고 있는데, 이를 위해서는 정신분열증 치료약물의 효과를 탐지하는 도구의 유용성이 중요성을 가진다. 그런 도구 중 하나로 정신분열증의 주의집중장애에 대한 중요한 동물모델의 하나인 전펄스 억제(prepulse inhibition; PPI) 패러다임이 있는데, 지금까지는 주로 청각적 전펄스가 사용되어 왔다. 따라서 이 패러다임의 일반성을 확장하기 위하여 본 연구에서는 시각 자극을 전펄스로 사용하였다. 그 결과, 정신분열증 환자들이 나타내는 것과 같은 PPI의 결손을 도파민 효능제인 apomorphine이 유발할 수 있었고, 이러한 PPI의 결손 효과는 전형적인 정신분열증 치료약물인 haloperidol에 의해 방지될 수 있었다. 도파민 D<sub>4</sub> 수용기만을 차단하는 약물이 운동장애란 부작용을 일으키지 않으면서 정신분열증 치료효과가 있을 것이라는 주장이 많이 제기되었는데, 본 연구에서는 apomorphine으로 인한 PPI의 결손이 도파민 D<sub>4</sub> 수용기 차단제인 L-745,870에 의해서는 방지되지 않음이 발견되었다. 이는 도파민 D<sub>4</sub> 수용기만을 차단하는 약물은 정신분열증 치료효과가 없을 가능성을 지지한다.

---

1) 본 연구는 뇌의약학 연구개발사업(관리번호 HMP-98-N-2-0020)의 지원으로 행해졌다.

정신분열증은 외국의 경우, 전체 인구의 약 1%가 그 생애 중 언젠가는 겪게 되는 심각한 정신질환이다(Kendler, Gallagher, Abelson & Kessler, 1996). 이 병의 이해와 치료를 위해서는 정신분열증의 여러 증상의 신경생물학적 바탕을 연구할 수 있는 동물모델이 필요한데, 그러한 동물모델 중의 하나가 깜짝반사의 전(前)펄스 억제(prepulse inhibition; PPI) 패러다임이다.

깜짝반사(또는 경악반사, startle reflex)란 갑작스럽게 들리는 짧고 강한 고주파의 소리(이를 깜짝자극(또는 경악자극, startle stimulus)이라 한다.)에 인간이나 동물이 보이는 반사적인 신체 반응을 가리킨다(Davis, 1986). 흰쥐의 경우 깜짝반사가 아주 강하게 나타날 때에는 쥐의 몸 전체가 공중으로 필쩍 뛰듯이 점프하기도 한다. 깜짝자극이 주어지기 직전에 다른 약한 자극(그 자체로는 깜짝반사를 일으키지 않는)을 제시하면 깜짝자극에 대한 깜짝반사의 크기가 감소되는데, 이런 현상을 깜짝반사의 전펄스 억제라 한다(Hoffman & Ison, 1980). (여기서, 깜짝자극을 펄스(pulse), 깜짝자극 직전에 주어지는 다른 약한 자극을 전펄스(prepulse)라 부른다. 이 전펄스가 펄스에 대한 깜짝반사의 크기를 감소시키기 때문에 전펄스 억제라 한다.)

정신분열증 환자들은 이 PPI의 결손을 보인다(Braff, Grillon, & Geyer, 1992; Grillon, Ameli, Cahrney, Krystal, & Braff, 1992). 즉 정신분열증 환자들에게는 깜짝자극을 제시하기 직전에 다른 약한 자극을 제시하여도 그 깜짝자극에 대한 깜짝반사의 크기가 정상인에게서만큼 감소되지 않는다. 이론적으로, 정신분열증 환자들의 이러한 PPI 결손은 감각운동적 개폐(sensorimotor gating) 기능의 상실을 반영하는

것으로서, 한 곳에 주의집중하고 있는 도중에 제시되는 다른 자극에 대한 처리를 정상인처럼 차단하지 못함을 의미한다. 다른 말로 하면 이는 감각자극의 여과(sensory filtering)가 정상적으로 되지 않는 상태인데, 그로 인하여 너무 많은 감각자극이 정신분열증 환자에게 홍수같이 밀려들게 되고 따라서 인지적 분열(cognitive defragmentation)이 초래되게 된다. 이런 면에서 PPI 패러다임은 정신분열증 환자들의 주의집중장애에 대한 모델로 간주되고 있다(Braff & Geyer, 1990; Cadenhead, Geyer, & Braff, 1993; Swerdlow, Braff, Taaid, & Geyer, 1994).

동물에게서 인위적으로 PPI의 결손을 일으킬 수 있는데, 흰쥐에게 apomorphine 같은 도파민 효능제를 투여하면 정신분열증 환자들에게서와 유사하게 PPI의 결손이 나타난다(Davis, Mansbach, Swerdlow, Campeau, Braff, & Geyer, 1990; Campeau & Davis, 1995). Haloperidol이나 clozapine 같은 정신병 치료약물(antipsychotics)은 쥐에게서 apomorphine 투여로 인한 PPI의 결손을 방지하는데, 중요한 것은 이 PPI의 회복 효과의 정도가 그 약물의 임상적인 정신병 치료효과와 높은 상관을 보인다는 점이다. 이 때문에 PPI 패러다임은 새로이 개발되는 정신분열증 치료약물들의 효과를 탐지하는 중요한 도구로 사용되고 있다(Swerdlow 등, 1994).

Haloperidol을 비롯한 전형적인 정신분열증 치료약물(typical antipsychotics)의 문제는 그 부작용, 특히 운동장애를 일으키는 효과이다. 따라서 정신분열증 치료약물의 개발에 있어서 중요한 목표는 운동장애를 일으키지 않으면서 정신분열증 치료효과가 있는 물질을 만들어내는 일이다. Clozapine과 같은 비전형적인 정신분열증 치료약물(atypical antipsychotics)이 그런

운동장애를 최소한도로 일으키는 약물로 각광 받아왔다. 따라서 후자의 약물들의 작용기제가 전자의 것과 어떻게 다른지를 밝히는 데에 연구가 집중되어 왔는데, clozapine의 특징들 중 하나는 도파민 수용기 아형들(subtypes) 중 전형적인 정신병치료약물이 주로 작용하는 D<sub>2</sub> 보다는 D<sub>4</sub>에 대하여 더 높은 친화력을 보인다는 것이다. Clozapine은 D<sub>4</sub> 수용기뿐 아니라 세로토닌 5-HT<sub>2</sub> 수용기 등 다른 종류의 수용기에도 작용을 하기 때문에 D<sub>4</sub> 수용기만을 선택적으로 차단하는 약물이 과연 정신분열증 치료효과를 가질 것인가에 많은 관심이 쏠려왔다. 그런데 최근에 개발된 선택적 D<sub>4</sub> 수용기 차단약물을 사용한 연구들은 서로 상충되는 결과를 보고하고 있다. Mansbach, Brooks, Sanner와 Zorn(1998)은 L-745,870을 비롯한 세 가지 선택적 D<sub>4</sub> 수용기 차단약물이 apomorphine에 의한 PPI의 결손을 차단함을 발견했다. 반면에 Bristow 등(1997)은 L-745,870이 apomorphine에 의한 PPI의 결손을 차단하지 못한다고 보고했다. 이 두 연구는 모두 청각적 전펄스를 사용했지만, 제일 주요한 차이점은 투여된 L-745,870의 용량이 Mansbach 등(1998)에서는 1~10mg/kg인 반면 Bristow 등(1997)에서는 0.01~1mg/kg으로 달랐다는 것이다.

본 연구는 두 가지 목적으로 수행되었다. 지금까지 PPI 패러다임을 사용하여 정신분열증 치료약물의 효과를 검사한 대부분의 연구들은 청각자극을 전펄스로 사용했는데, 이 패러다임이 정신분열증 환자의 주의집중장애 증상에 대한 모델로서 일반성을 가지려면 청각 이외의 감각양상의 자극을 사용하여도 같은 결과들이 얻어짐을 보여줄 필요가 있다. Campeau와 Davis(1995)는 시각자극을 전펄스로 사용한

실험에서 apomorphine이 PPI를 차단함을 보여 주었지만, 정신분열증 치료약물의 효과를 검토하지는 않았다. 따라서 본 연구의 첫째 목적은 시각자극을 전펄스로 사용하여 apomorphine의 용량과 그로 인한 PPI의 결손 효과 사이의 용량-반응 관계를 알아보고(실험 1), haloperidol을 사용하여 정신분열증 치료약물이 시각적 전펄스를 사용한 경우에도 apomorphine으로 인한 PPI 결손효과를 방지할 수 있는지(실험 2)를 검토하는 것이었다. 둘째 목적은 위에서 언급한 두 연구결과가 서로 상충되는 문제를 해결하는 한 방안으로 청각적 전펄스가 아닌, 시각적 전펄스를 사용한 실험에서 L-745,870의 효과를 재검토하는 것이었다(실험 3).

## 방 법

### 피험동물

Sprague-Dawley종 수컷 흰쥐(대한실험동물센터)를 피험동물로 사용하였다. 생후 8주(230-280g)인 흰쥐들을 구입하여 약 1주일 동안의 적응기간을 거친 후에 손에 길들이기를 하면서 실험을 시작하였다. 먹이는 쥐 한 마리 당 하루에 15~20g 정도(이는 쥐들의 체중이 늘어나는 속도를 느리게 하는 정도의 양이다.)를 주었고, 물은 제한없이 충분히 공급하였으며, 집단사육상자(42x26x18cm)에 3~4마리씩 사육하였다. 사육실의 조명은 오전 8시부터 14시간 동안을 밤 주기로, 나머지 10시간을 낮 주기로 하였고, 온도는 18~22°C, 습도는 50~60%로 유지하였다.

### 실험기구 및 장치

깜짝반사 측정시스템: 깜짝반사를 측정하는 장치는 Parreo, Saraz와 Subero(1985)가 개발한 장치를 한정수와 김현택(1991)이 본따서 만든 것을 수정하여 사용하였다. 이는 스피커를 이용하는 방법으로서, 스피커 위에 놓여진 피험동물의 움직임에 의해 발생된 유도전압으로 피험동물의 움직임, 즉 깜짝반사를 측정하는 것이다. 흰쥐를 스피커(지름 25cm, 100W)위에 놓을 수 있도록 스피커의 떨림판을 떼어내고 원형판(아크릴, 지름 18cm, 두께 5mm)을 설치하였다. 이 원형판은 상하 움직임이 가능하도록 8개의 스프링으로 철제 스피커 프레임의 가장자리에 연결하여 고정시켰으며, 한가운데에는 구멍을 뚫고 긴 나사못으로 가동코일이 감겨진 원통을 연결하여 스피커의 원형 철심 속에 가동코일을 위치시켰다. 따라서 원형판이 쥐의 움직임에 의해 상하로 움직이면 가동코일이 철심 속에서 움직임으로써 유도전압이 발생하게 된다. 이 원형판 위에는 흰쥐를 넣을 수 있는 아크릴로 만든 상자(외경 18×10×20cm, 두께 5mm)를 올려놓았는데, 이 상자의 전면과 윗면, 그리고 밑면을 제외한 모든 벽면에는 깜짝자극을 제시하는 스피커로부터 소리가 잘 전달될 수 있도록 여러 개의 구멍을 뚫어놓았다. 이 측정기구는 4개의 나무상자(외경 43×48×58cm, 두께 18mm) 속에 각각 한 조씩 설치하였다.

피험동물의 움직임에 의해 스피커의 가동코일에서 발생된 유도전압은 깜짝자극 제시 후 200msec 동안 1msec 간격으로 표집했고, 이를 소프트웨어적으로 20배(실험 1과 2) 또는 25배(실험 3) 증폭하였다. 이렇게 200msec 동안 표

집된 측정치 중 가장 큰 것을 깜짝반사의 측정치로 사용하였다. 깜짝자극은 백색잡음을 전단가청주파수 증폭기로 증폭한 후, 고역여파기로 2kHz 이상만 남기고 여과하여, 후단가청주파수 증폭기로 다시 증폭한 것을 고음 스피커(tweeter, 200W)로 50msec 동안 제시하였다. 깜짝자극의 크기는 3단계(92, 100, 108dB, A척도)로 변화시켰다. 이 고음 스피커는 깜짝반사 측정용 스피커로부터 약 20cm 떨어진 거리에 두었다. 각각의 나무상자 후면 벽 왼쪽 윗부분에 부착한 환풍기에서 나오는 68dB(A척도)의 소리가 배경잡음으로 사용되었다.

모든 자극통제와 반응기록은 PCL-711 Card의 Digital Input/Output Port를 이용하여 1msec 단위로 IBM 호환 PC(386)에 의해 제어되었다. 여기에 사용된 프로그램은 Turbo Pascal 6.0으로 컴파일하였다.

### 실험절차

손에 길들이기(handling)와 사전검사(pretest): 피험동물들을 실험자와 실험상황에 적응시키기 위해 실험을 시작하기 전 3일 동안 한 번에 한 마리씩 약 10분간 손에 길들이기를 하였다. 1~3일 후, 피험동물들을 깜짝반사 측정장치에 적응시키고 또 청각기관이나 운동에 장애가 있어서 깜짝반사를 정상적으로 하지 못하는 동물들을 골라 낼 목적으로 간단한 사전검사를 시행하였다. 피험동물들을 깜짝반사 측정장치에 한 마리씩 올려놓고 5분 동안 배경잡음 이외에는 아무런 자극이 없는 적응 기간을 둔 후, 30회의 깜짝자극을 제시하였다. 이 깜짝자극은 위에서 언급한 대로 3가지 크기로 각 10회씩 30초 간격으로 제시되었는데, 그

순서는 6시행을 한 구간으로 하여 각 구간 내에서 각 크기의 자극이 두 번씩 무선적으로 제시되도록 컴퓨터 프로그램에 의해 결정되었다. 사전검사 결과를 토대로 모든 피험동물들을 평균 깜짝반사 수준이 유사하도록 여러 실험집단에 할당하였다.

**깜짝반사의 전펄스 억제 검사:** 사전검사 1~2일 후, 깜짝반사의 PPI 검사가 시행되었다. 피험동물을 깜짝반사 측정장치에 넣고 5분간의 적응 기간을 둔 후에 20회의 깜짝자극(100dB)을 30초 간격으로 제시하였다. 이 20회의 깜짝자극들은 피험동물들을 깜짝자극에 습관화 시킴으로써 이후의 깜짝반사를 안정시킬 목적으로 사용되었다. 이 20회의 깜짝자극을 제시한 30초 후부터 30초 간격을 두고 깜짝자극(92, 100, 108dB)이 36회 제시되었다. 이 36회의 시행 중 절반에서는 깜짝자극이 홀로 제시(no-prepulse trials)되었고, 나머지 절반에서는 시각적 전펄스(실험상자의 천장에 붙은 백열전등(12V, 8W)을 75msec 동안 순간적으로 켜다가 끄)가 제시된 100msec 후에 깜짝자극이 제시(prepulse trials)되었다. 이 여섯 종류의 시행이 하나의 구간을 이루었으며 각 구간 내에서는 각 종류의 시행이 무선적으로 섞여서 제시되었다. PPI의 크기는 prepulse trial의 깜짝반사 크기에서 no-prepulse trial의 깜짝반사 크기를 뺀 결과로 정의하였다.

### 실 험 1

시각적 전펄스를 사용했을 때에도 도파민 효능제가 PPI 결손을 초래할 수 있는지 알아보기 위하여 apomorphine(Sigma-Aldrich)을 투여하고 용량-반응 관계를 검토하였다. Apomorphine은 증

류수에 용해시켜 PPI 검사 직전에 투여(i.p.)했으며 그 용량은 0, 0.3, 0.6, 또는 0.9mg/kg이었다. 집단당 피험동물의 수는 각각 8, 9, 9, 9마리였다.

### 결 과

도파민 효능제인 apomorphine은 시각적 전펄스를 사용한 PPI 검사에서 PPI의 결손을 일으킴이 관찰되었다. Apomorphine과 PPI 결손효과의 용량-반응 관계가 그림 1에 제시되어 있다.

그림 1에서 “no prepulse” 막대는 전펄스가 제시되지 않은 시행에서의 깜짝반사의 평균을, “prepulse” 막대는 전펄스가 제시된 시행에서의 깜짝반사의 평균을 나타낸다. 전펄스가 없을 때에 비하여 전펄스가 있을 때 깜짝반사가 얼마나 감소되었는가는 prepulse 시행에서 no prepulse 시행을 뺀 나머지를 나타내는 “PPI” 막대로 그려져 있다. 따라서 PPI 막대가 아래로 향한 것이 정상적인 PPI가 일어났음을 나타낸다. Apomorphine은 그 용량이 높아질수록 PPI를 감소시키다가 가장 높은 용량인 0.9mg/kg에서는 오히려 깜짝반사의 크기를 약간 역전시켰음을 알 수 있다.

Apomorphine의 용량(0, 0.3, 0.6, 또는 0.9mg/kg)을 피험자간 변인으로, 시행 유형(prepulse vs. no-prepulse)을 피험자내 변인으로 두고 깜짝반사의 크기를 종속변인으로 하여 2요인 변량분석(ANOVA)을 한 결과, 시행 유형의 주효과가 유의미하였다( $F(1, 31) = 12.113, p < .005$ ). 이는 깜짝반사의 크기가 no-prepulse 시행에 비하여 prepulse 시행에서 낮았음을 나타내는 것으로서 이 실험 전체적으로 볼 때 PPI가 효과적으로 얻어졌음을 의미한다. Apomorphine은 깜

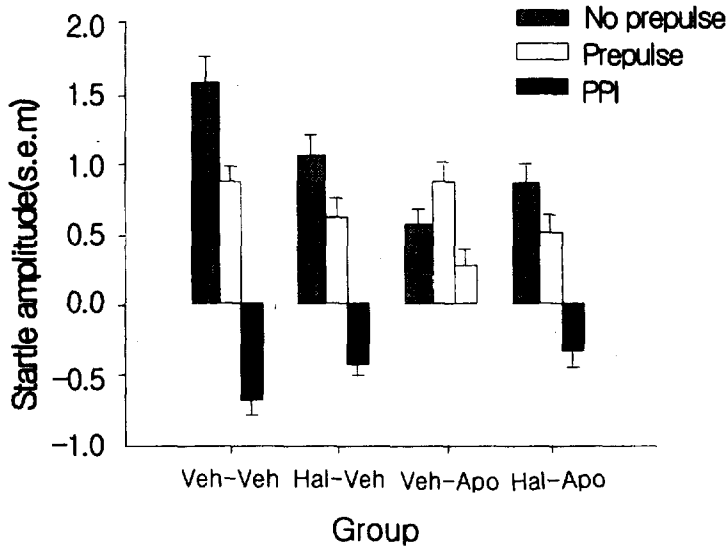


그림 1. PPI에 대한 apomorphine의 용량-반응 곡선. PPI 막대가 아래로 길게 향했을수록 PPI의 크기가 큼을 의미한다.

깜박반사의 크기를 감소시키는 경향이 있었지만 그 주효과가 통계적으로 유의미한 수준에는 도달하지 못했다( $F(3, 31) = 2.482, p < .08$ ).

본 실험의 주요 관심사인 시행의 유형과 apomorphine의 용량 사이의 상호작용 효과는 매우 유의미하였다( $F(3, 31) = 7.721, p < .005$ ). 이는 곧 PPI의 크기가 apomorphine의 용량에 따라 달라짐을 나타내는 것으로서 apomorphine이 PPI를 억제한다는 기존의 연구결과들과 일치하는 것이다. PPI의 크기를 독립집단 t-test를 통하여 각 집단별로 비교한 결과, 용매만을 투여받은 통제집단은 apomorphine을 투여받은 세 집단 모두와 각각 유의미한 차이를 보였으며(모두  $p < .04$ ), apomorphine 투여집단들 사이에는 유의미한 차이가 얻어지지 않았다.

Apomorphine의 단순 주효과는 no prepulse 시행에 대해서는 유의미( $F(3, 31) = 5.285, p <$

0.01)한 반면, prepulse 시행에 대해서는 그렇지 않았다( $F(3, 31) = 0.772, p > 0.5$ ). 이는 그림 1에서도 보듯이 apomorphine이 prepulse 시행에서의 깜박반사 크기에는 별로 영향을 미치지 않으면서 no prepulse 시행에서는 용매집단에 비하여 깜박반사를 감소시켰음을 나타낸다.

## 실험 2

실험 1에서 시각적 전펄스를 사용한 경우에도 도파민 효능제인 apomorphine의 투여가 용량존적으로 PPI의 결손을 유발함을 보여주었으므로 실험 2에서는 그러한 PPI의 결손을 기존의 정신분열증 치료약물이 회복시킬 수 있는가를 검토하였다. 이를 위하여 먼저 전형적인 정신병 치료약물인 haloperidol(RBI) 0 또

는 2mg/kg을 복강투여한 지 20분 후에 apomorphine 0 또는 0.9mg/kg을 복강투여하고는 시각적 전펄스를 사용한 PPI 검사를 하였다. Haloperidol은 에탄올에 용해시켰다. Veh-Veh, Veh-Apo, Hal-Veh, 그리고 Hal-Apo 집단들(Veh는 용매를, Hal은 haloperidol 2mg/kg을, Apo는 apomorphine 0.9mg/kg을 가리키며, 각 집단 이름의 좌측은 첫번째 주사를, 우측은 두번째 주사를 의미한다.) 각각에 대하여 9, 9, 9, 10마리의 피험동물이 사용되었다.

**결과**

그림 2에서 보듯이 apomorphine 0.9mg/kg은 실험 1에서와 같이 PPI의 결손을 초래하였으며(Veh-Apo 집단), 이 효과는 haloperidol의 사전

투여에 의해 차단되었다(Hal-Apo 집단). 이 결과는 haloperidol의 투여 여부(0 또는 2mg/kg)와 apomorphine의 투여 여부(0 또는 0.9mg/kg)를 두 개의 피험자간 변인으로, 시행 유형(prepulse vs. no prepulse)을 피험자내 변인으로 두고 깜짝반사의 크기를 종속변인으로 한 3요인 변량분석 결과에 의해 지지를 받았다.

먼저, Haloperidol의 주효과는 유의미하지 않았던( $F(1, 33) = 2.344, p > .1$ ) 반면에 apomorphine의 주효과는 유의미했다( $F(1, 33) = 5.898, p < .05$ ). 이는 전체적으로 볼 때 haloperidol 2mg/kg은 깜짝반사의 크기에 큰 영향을 미치지 않았지만, apomorphine 0.9mg/kg은 깜짝반사의 크기를 감소시켰음을 나타낸다. Haloperidol과 apomorphine의 상호작용은 유의미하지 않았다( $F(1, 33) = 1.529, p > .2$ ). 시행

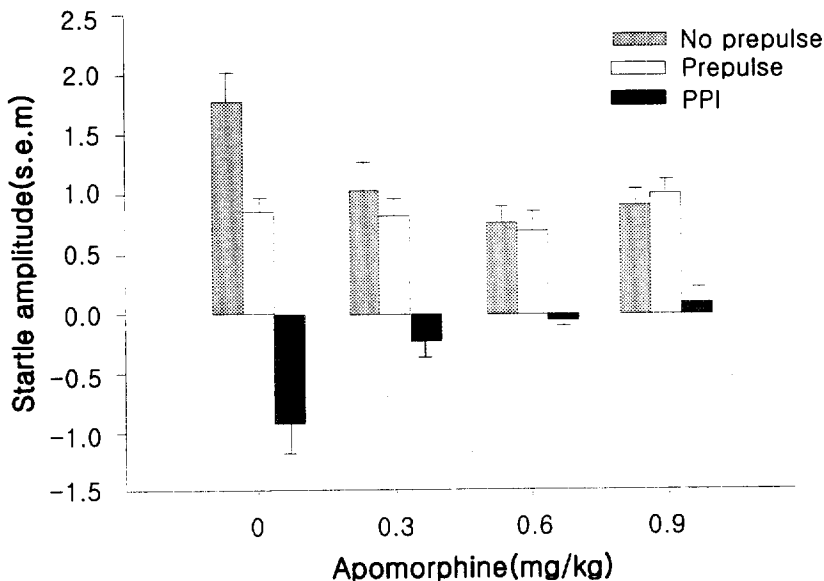


그림 2. Apomorphine으로 인한 PPI의 결손에 미치는 haloperidol의 효과. Haloperidol은 2.0mg/kg, apomorphine은 0.9mg/kg이 투여되었다.

유형은 물론 아주 유의미한 효과( $F(1, 33) = 23.015, p < .001$ )를 나타내어 전체적으로 합쳐서 볼 때 no prepulse 시행에서의 깜짝반사 크기가 prepulse 시행에서보다 더 컸음을 알 수 있다. 시행 유형은 haloperidol과는 유의미한 상호작용을 보이지 않았지만( $F(1, 33) = 2.299, p > .1$ ), apomorphine과는 유의미한 상호작용을 보였다( $F(1, 33) = 19.475, p < .001$ ). 이는 곧 haloperidol은 PPI의 크기에 영향을 미치지 않았지만 apomorphine은 PPI의 감소를 초래했음을 의미한다. 가장 중요한 것은 시행의 유형과 haloperidol, 그리고 apomorphine의 3원 상호작용 효과가 유의미했다( $F(1, 33) = 12.669, p < .005$ )는 결과인데, 이는 apomorphine으로 인한 PPI 결손효과가 haloperidol의 투여 여부에 따라 달라진다는 것을 의미한다. 즉, 그림 2에서 보듯이 apomorphine의 투여는 PPI의 결손을 일으

켰지만(Veh-Apo 집단) haloperidol의 투여는 그러한 PPI의 결손을 방지하였다(Hal-Apo 집단).

### 실험 3

실험 3은  $D_4$  도파민 수용기를 차단하는 것이 정신분열증 치료효과를 가질 것인지를 알아보기 위하여 선택적  $D_4$  수용기 차단제인 L-745,870을 사용하였다. L-745,870(Tocris)의 용량은 예비연구에서 1mg/kg이 아무런 효과가 없는 것으로 나타났으므로 그보다 높으면서 Mansbach 등(1998)이 유의미한 효과를 얻은 것으로 보고한 용량인 3 또는 10mg/kg(i.p.)으로 결정하였다. Apomorphine(0.9mg/kg, i.p.)은 L-745,870을 투여한 지 30분 후에 투여하였다. 따라서 이 실험에서는 총 6개의 집단(L0-Veh, L3-Veh,

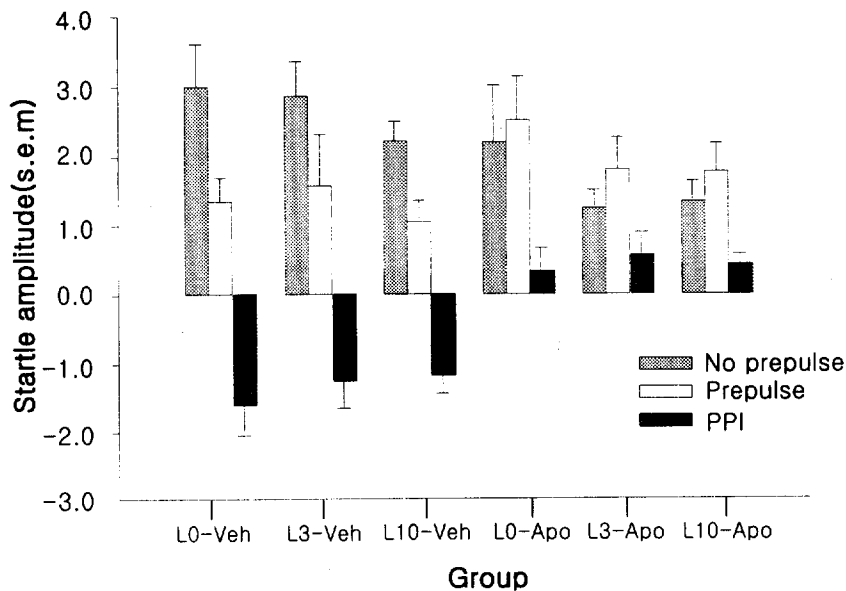


그림 3. Apomorphine으로 인한 PPI의 결손에 미치는 L-745,870의 효과.



L10-Veh, L0-Apo, L3-Apo, L10-Apo; L0, L3과 L10은 각각 L-745,870 0, 3, 10mg/kg을, Veh는 용매를, Apo는 apomorphine 0.9mg/kg을 의미하며, 집단당 피험동물의 수는 각각 8, 10, 6, 6, 5, 8마리였다.)이 사용되었다. L-745,870은 증류수에다 0.05N HCl을 한두 방울 떨어뜨려 용해시킨 후 NaOH로 적정하여 pH 5~6으로 맞추었다.

## 결 과

그림 3에서 보는 바와 같이 L-745,870은 어떤 용량에서도 apomorphine으로 인한 PPI의 결손을 방지하지 못했다. 첫째 주사, 즉 L-745,870(0, 3, 10mg/kg)과 둘째 주사, 즉 apomorphine(0, 0.9mg/kg)을 피험자간 변인으로, 시행 유형(no prepulse, prepulse)을 피험자내 변인으로, 깜짝반사의 크기를 종속변인으로 하여 행한 3원 변량분석의 결과, 두 약물의 주효과나 그 상호작용은 어느 것도 유의미하지 않았다(모두  $p > 0.4$ ). 반면에 시행 유형은 유의미한 효과( $F(1, 37) = 9.153, p < 0.005$ )를 보여서 no prepulse 시행에서의 깜짝반사가 prepulse 시행에서의 깜짝반사보다 전체적으로 볼 때 더 컸음을 알 수 있다. 시행 유형은 또한 apomorphine과 유의미하게 상호작용( $F(1, 37) = 36.182, p < 0.001$ )을 했는데 이는 곧 apomorphine이 PPI를 차단했음을 나타낸다. 시행 유형과 L-745,870의 상호작용이나 세 변인 모두의 3원 상호작용은 유의미하지 않았다( $p > 0.6$ ). 3원 상호작용이 유의미하지 않았다는 결과는 apomorphine이 PPI를 차단하는 효과가 L-745,870의 수준에 따라 달라지지 않았음을 의미하는 것이라 하겠다. 이런 결론을 지지하는 것은 no prepulse

와 prepulse 시행 사이의 깜짝반사 크기의 차이, 즉 PPI가 L0-Veh, L3-Veh, L10-Veh 집단에서는 유의미했지만(paired t-test,  $p < 0.02$ ), L0-Apo, L3-Apo 집단에서는 그렇지 못했으며(paired t-test,  $p > 0.1$ ) L10-Apo 집단에서는 오히려 역전된 방향으로 유의미했다(paired t-test,  $p < 0.05$ )는 사실이다.

## 논 의

본 연구의 결과를 요약하면, 시각적 전펄스를 사용한 경우에도 도파민 효능제인 apomorphine은 PPI를 차단하였으며 이러한 PPI의 결손은 전형적인 정신분열증 치료약물인 haloperidol에 의해 방지되었다. 반면에 도파민  $D_4$  수용기를 선택적으로 차단하는 약물인 L-745,870은 apomorphine으로 인한 PPI의 결손을 방지하지 못했다.

지금까지 대부분의 다른 연구들에서 사용되어 온 청각적 전펄스가 아니라 시각적 전펄스를 사용했을 때에도 도파민 효능제가 PPI의 결손을 일으킬 수 있으며 이러한 PPI의 결손은 전형적인 정신분열증 치료약물을 투여함으로써 방지될 수 있다는 결과는 PPI 패러다임이 정신분열증의 주의집중장애에 대한 모델로서 일반성을 갖고 있음을 보여준 Campeau와 Davis(1995)의 연구결과를 확장하고 보강해 주는 것이다.

실험 1의 결과에서 지적해야 할 점은 apomorphine이 PPI의 결손을 초래하기는 했지만 그것은 prepulse 시행에서 깜짝반사가 감소하지 않았으므로써가 아니라, 그림 1에서 알 수 있듯이 no prepulse 시행에서의 깜짝반사가 감

소함(apomorphine의 no prepulse 시행에 대한 유의미한 단순 주효과)으로써 일어났다는 사실이다. 즉 본 연구에서는 apomorphine이 깜짝반사의 기저수준을 감소시킴으로써 PPI의 결손을 초래한 것으로 나타나는데, 이는 Mansbach, Geyer 및 Braff(1988)가 보고한 바와는 일치하지 않는 결과이다. 이 연구자들은 apomorphine이 깜짝반사의 기저수준에는 아무런 영향을 미치지 않는 낮은 용량(0.25mg/kg)에서도 PPI를 차단할 수 있다고 보고했다. 본 연구와 이러한 기존의 연구들과의 차이가 왜 생겼는지는 확실하지 않지만, 본 연구에서 청각적 전펄스가 아니라 시각적 전펄스를 사용한 점이 이러한 차이를 만들어낸 원인일 가능성도 있을 것이다. 이런 측면에서 시각적 전펄스의 강도나 제시시간 및 기간 등을 변화시켜 가면서 PPI에 대한 apomorphine의 효과를 검토해 볼 필요가 있을 것이다.

그러나 더 최근에 본 연구의 결과와 유사하게 Swerdlow 등(1994)은 apomorphine(0.5mg/kg)이 통계적으로 유의미한 수준은 아니지만 깜짝반사를 전반적으로 감소시키는 경향이 있음을 보고하였다. 이와 관련하여 한 가지 지적할 점은 PPI 패러다임을 사용한 대부분의 연구들은 PPI의 크기를 no prepulse 시행에 대한 prepulse 시행에서의 깜짝반사의 크기의 비율(%)로 보고를 하기 때문에 본 연구에서와 같이 apomorphine 자체가 no prepulse 시행에서의 깜짝반사의 크기를 감소시키는 경향이 있는지를 연구자가 굳이 언급하지 않는 한 알 수가 없다는 것이다. 방금 언급한 Swerdlow 등(1994)의 결과를 감안할 때, 필자들의 견해로는 기존의 연구들에서 apomorphine이 no prepulse 시행에 대하여 본 연구와 유사한 효과를 낸 경

우가 상당히 있을 가능성이 있다.

Apomorphine이 no prepulse 시행에서의 깜짝반사를 감소시킨다는 결과가 무엇을 의미하는지, 그리고 어떤 신경생리적 기제가 그 배후에 있는지는 명백하지 않으나 이것이 정신분열증 치료약물의 효과를 검증하는 PPI 패러다임의 유용성에 심각한 문제를 제기하는 것으로는 보이지 않는다. 왜냐하면 이 패러다임은 순수히 행동학적인 차원에서 어떤 약물의 정신분열증 치료효과를 검사하는 도구로 사용되어 왔기 때문이다. 따라서 도파민 길항제가 apomorphine으로 인한 PPI의 결손을 방지할 수도 있고 세로토닌 길항제가 그럴 수도 있는 것이다. Apomorphine이 가질 수 있는 위와 같은 효과에 대하여는 따로 독립된 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 얻어진 haloperidol의 효과는 Mansbach 등(1988)이 청각적 전펄스를 사용하여 얻었던 효과와 기본적으로 동일하다. 이렇게 정신분열증 치료약물이 감각 차단 기능의 이상을 역전시킨다는 결과는 이 PPI 모델이 정신분열증의 감각운동적 개폐기능의 결손에 대한 타당한 모형임을 지지해주는 것이다.

Mansbach 등(1998)은 L-745,870이 apomorphine으로 인한 PPI의 결손을 방지함을 보고했지만 Bristow 등(1997)은 이와 상충되는 결과를 보고하였다. Bristow 등(1997)은 L-745,870에 대한 receptor binding 연구결과들을 토대로 1mg/kg 용량이 뇌의 D<sub>4</sub> 수용기를 90% 이상 차단할 것이며 따라서 그보다 더 높은 용량에서는 다른 종류의 수용기들에도 영향을 미칠 것이라고 주장했다. 예를 들어 L-745,870은 세로토닌 5-HT<sub>2</sub> 수용기에도 결합하며 특히 sigma 수용기에 결합하는 ED<sub>50</sub> 용량이 3mg/kg임이 보고되

었다(Patel, et al., 1997). 따라서 Mansbach 등(1998)의 연구결과가 도파민 D<sub>4</sub> 수용기 이외의 수용기를 차단함으로써 얻어진 것일 가능성이 있다고 하겠다. 하지만 Mansbach 등(1998)이 사용한 것과 동일한 용량의 L-745,870을 사용한 본 연구에서는 이 약물이 PPI의 결손을 방지하는 데 아무런 효과가 없다는 결과가 얻어졌다. 본 연구에서는 시각적 전펄스를 사용했다는 점이 Mansbach 등(1998)과 다르기는 하지만, 이 결과는 Bristow 등(1997)의 연구결과와 일치하는 것으로 도파민 D<sub>4</sub> 수용기만을 차단하는 약물은 정신분열증 치료효과가 없을 가능성을 지지한다. 사실상 L-745,870은 임상 테스트에서 정신분열증 치료효과가 없는 것으로 보고된 바 있다(Kramer, Last, Getson, & Reines, 1997). 따라서 Mansbach 등(1998)에서 사용된 다른 D<sub>4</sub> 수용기 차단제들의 효과도 재검토할 필요가 있을 것이다.

## 사 의

본 연구를 위한 실험설비의 설치에 막대한 도움을 주신 고려대학교 김병훈 대학원생과 김현택 교수, 그리고 실험을 수행해 준 전남대학교 홍옥란, 정지운, 임형문에게 심심한 감사를 표한다.

## 참고문헌

- 한정수, 김현택 (1991). 경약반응 측정법. **한국 심리학회지: 생물 및 생리**, 3, 162-168.
- Braff, D. L. & Geyer, M. A. (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Archives of General Psychiatry*, 47, 181-188).
- Braff, D. L., Grillon, C., & Geyer, M. A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49, 206-215.
- Bristow, L. J., Collinson, N., Cook, G. P., Curtis, N., Freedman, S. B., Kulagowski, J. J., Leeson, P. D., Patel, S. P., Ragan, C. I., Ridgill, M., Saywell, K. L., & Tricklebank, M. D. (1997). L-745,870, a subtype selective dopamine D<sub>4</sub> receptor antagonist, does not exhibit a neuroleptic-like profile in rodent behavioral tests. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 1256-1263.
- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100, 814-824.
- Cadenhead, K. S., Geyer, M. A., and Braff, D. L. (1993) Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1862-1867.
- Campeau, S., and Davis, M. (1995). Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex using visual and auditory prepulses: disruption by apomorphine. *Psychopharmacology*, 117, 267-274.
- Davis, M., Mansbach, R. S., Swerdlow, N. R., Campeau, S., Braff, D. L., and Geyer, M. A. (1990) Apomorphine disrupts the inhibition of acoustic startle induced by weak prepulses in rats. *Psychopharmacology*, 102, 1-4.

- Grillon, C., Ameli, R., Cahney, D. S., Krystal, J. and Braff, D. (1992) Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 32, 939-943.
- Hoffman, H. S., & Ison, J. R. (1980). Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychological Review*, 2, 175-189.
- Kendler, K. S., Gallagher, T. J., Abelson, J. M., & Kessler, R. C. (1996). Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a U.S. community sample. *Archives of General Psychiatry*, 53, 1022-1031.
- Kramer, M., Last, B., Getson, A., & Reines, S. (1997). The effects of a selective D<sub>4</sub> receptor antagonist (L-745,870) in acutely psychotic inpatients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 54, 567-572.
- Mansbach, R. S.; Brooks, W. W., Sanner, M. A., & Zorn, S. H. (1998). Selective dopamine D<sub>4</sub> receptor antagonists reverse apomorphine-induced blockade of prepulse inhibition. *Psychopharmacology*, 135, 194-200.
- Mansbach, R., Geyer, M. A., & Braff, D. L. (1988). Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology*, 94, 507-514.
- Parreo, A., Saraz, M. L., & Subero, C. (1985). A new stabilimeter for small laboratory animals. *Physiology and Behavior*, 34, 475-478.
- Patel, S., Freedman, S., Chapman, K. L., Emms, F., Fletcher, A. E., Knowles, M., Marwood, r., McAllister, G., Myers, J., Patel, S., Curtis, N., Kulagowski, J. J., Leeson, P. D., Ridgill, M., Graham, M., Matheson, S., Rathbone, D., Watt, A. P., Bristow, L, J., Rupniak, N. M. J., Baskin, E., Lynch, J. J., & Ragan, C. I. (1997). Biological profile of L-745,870, a selective antagonist with high affinity for the dopamine D<sub>4</sub> receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 636-647.
- Swerdlow, N. R., Braff, D. L., Taaid, N., & Geyer, M. A. (1994). Assessing the validity of an animal model of deficient sensorimotor gating in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 51, 139-154.

## Test of antipsychotic drugs using visual prepulse inhibition paradigm: The lack of effects of a dopamine D<sub>4</sub> receptor blocker L-745,870

Munsoo Kim\* · Kyungman Kim\*\*

Dept. of Psychology, Chonnam National University\*  
College of Pharmacy, Chonnam National University\*\*

The problem with typical antipsychotics have been that they induce motor side effects. Therefore, efforts have been focused on developing drugs without such side effects. The prepulse inhibition (PPI) of startle reflex is one of the paradigms used for screening antipsychotics, since PPI is reduced in schizophrenia patients and this PPI deficits can be induced in rats by injecting dopamine agonists. Until now, most studies with this paradigm have used only auditory prepulse stimuli. To ensure the generality of this paradigm, this study used a visual prepulse stimulus and showed that a dopamine agonist, apomorphine, dose-dependently blocks the PPI in rats (Experiment 1). This PPI deficits induced by apomorphine was blocked by typical antipsychotic, haloperidol (Experiment 2). Finally, the hypothesis that dopamine D<sub>4</sub> receptor is preferentially involved in mediating the antipsychotic effects of drugs was examined by using a selective D<sub>4</sub> receptor blocker, L-745,870. The results showed that L-745,870 did not block the effects of apomorphine (Experiment 3).