

d-Amphetamine 및 Chlorpromazine이 흰쥐의 정위반응 (定位反應) 및 일반행동에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 약리학교실

<지도 오진섭 교수>

정 인 성

=Abstract=

Effects of d-Amphetamine and Chlorpromazine on the Orienting Response and General Behavioral Activity in Rats

In Sung Chung, M.D.

Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

To see if the treatments of d-amphetamine and chlorpromazine have any influence upon the orienting response and general behavioral activity, 3 groups of male Holtzman rats were prepared, namely d-amphetamine animals (1.0 mg/kg.i.p.), chlorpromazine rats (1.0 mg/kg.i.p.) and the physiological saline control animals.

The general behavioral activity was examined by visual scanning using the time-sample method in the adaptation period of orienting response.

The occurrence of orienting response and its rate of habituation were evaluated by observing cessation of ongoing activity in response to a sound stimulus (1,000 Hz, 70 db & 0.1 sec), or turning of head toward the source of stimulus in 20 trials. Attention shift from sound to light stimulus was also tested in 10 trials.

The results obtained were as follows;

1. The general behavioral activity of d-amphetamine group was significantly greater than that of control, however, the chlorpromazine animals showed the tendency to decrease in activity.

2. The d-amphetamine group showed the occurrence of orienting response to sound significantly more often than that of placebo controls. However, the chlorpromazine group exhibited significantly fewer orienting response than the placebo group did.

3. The d-amphetamine group displayed no clear out habituation to the orienting response following the repetition of trials, though the placebo and the chlorpromazine groups demonstrated apparent habituation to the response.

4. The three animal groups did not differ significantly from each other with regard to shift of attention from sound to light stimulus.

It is inferred that the d-amphetamine tends to increase general activity has a definite facilitative action of orienting response and a inhibitory influence upon the habituation of the latter response.

On the contrary, the chlorpromazine tends to decrease general activity, has a inhibitory action of orienting response and facilitatory action of habituation of the response.

서 론

신경안정제의 대표적인 약물로 간주되는 chlorpromazine 투여가 조건자극에 대한 동물의 회피반응(조건반응)을 억제하지만 전기충격에 의한 무조건반응은 억제하지 않는다는 사실(Cook et al., 1955, 1957; Ader & Clink, 1957; Herz, 1960) 또는 미로학습과 자극식별 학습에 장애를 일으킨다는 사실들이 널리 보고되었다(McGaugh & Petrinovich, 1965; McGaugh, 1969; Pautler & Clark, 1961).

한편 d-amphetamine 과 같은 중추신경 흥분제는 일반적으로 조건회피반응의 획득 성적을 증가시키며(Domino et al., 1965; Kulkarni, 1968), 그 밖에 다른 형태의 학습도 촉진시킨다는 사실이 널리 알려졌다(Ewing et al., 1962; Latz et al., 1967; Gendreau, 1972).

Woodworth & Scholberg (1954)에 의하면 학습의 단계란 일반적으로 외부환경의 자극을 수용하는 기간(registration), 수용된 자극정보를 저장기억하는 기간(retention)과 이것을 외부행동으로 재생하는 기간(retrieval)으로 나누고 있다. 그중 최초단계인 자극의 수용기간이란 것은 환경속에 산재해있는 많은 자극중에서 필요한 일부를 능동적으로 선택하는 주의집중(attention) 과정을 그 선행과정으로 포함시키는 것이 일반적인 견해이다. Pavlov (1927), Grastycyn et al., (1959) 또는 Voronin & Sokolov (1960)와 같은 조건반사 학습을 주로 실험한 연구자들의 보고에 의하면 조건반사 형성의 최초단계에서 동물에게 전혀 새로운 자극이 환경속에 나타나면 유기체는 이 자극에 대해 주의집중을 가하게되는 각종 행동상의 특징적인 변화를 관찰할 수 있다고 하였는데 그들은 이 반응들을 정위반응(orienting response: O.R.)이라 불렀다. 또 이 정위반응이 나타날때는 뇌파상에서도 활성화, 각성과 또는 속파등이 나타나는 것이 일반적이지만 이러한 뇌파상의 변화들 주로 지칭할때는 각성반응(arousal response)이라 부른다고 하였다(Rheinberg & Jasper, 1937; Grossman, 1967). Pavlov (1927)에 의하면 정위반응은 조건반사가 이루어지는 필수적인 선행과정이라 하였으며, Lindsley (1960)는 뇌파상으로 α 파차단(α -blocking) 또는 속파(fast wave)가 나타나는 것은 자극에 대한 경계(alert) 또는 주의집중(attention)을 의미하고 이때 행동상의 특징은 환경자극에 대한 선택적주의(selective attention), 주의집중(concentration) 또는 예기(anticipation)와 같은 것이라하며 이것은 학습을 유효하게,

신속하게 이루게 하는 준비태세라고 하였다.

Bradley & Key (1958)는 chlorpromazine 을 고양이에게 투여한바 뇌파상에서는 서파(slow wave)를 보이고 행동상으로는 졸음상태(drowsiness)가 관찰된다고 하였으며 d-amphetamine 은 이와 달리 뇌파상으로 비동기성뇌파(desynchronized E.E.G.)를 주로 보이며 행동상으로 강한 흥분상태가 나타남을 보고하였는데 이와 유사한 보고는 헤아릴수 없이 많다(Ingvar & Soderberg, 1957; Mirsky & Rosvold, 1967).

한편 약물투여에 의해 일어난 행동상의 변화를 주의 집중 반응의 경우와 연결시켜 연구한 보고는 지금까지 거의 없는 상태이며 다만 뇌파상의 변화와 함께 거시적인 입장에서 행동을 관찰한 보고가 몇몇 있을 뿐이다(Bradley, 1964).

본 교실에서는 이미 마우스를 실험동물로 택하여 수중미로학습을 연구하였던 바 chlorpromazine 은 학습을 저하시키고(朴贊雄 등, 1972) d-amphetamine 은 학습을 증가시킨다는 사실(張鉉甲 등, 1971)을 보고한바 있다. 이 실험들에서 그들은 이들 약물이 학습에 영향을 미친 이유가 구체적으로 학습의 어느 기간에 영향을 미친 것인지 분명치 못한점을 자인하였었다.

이 연구는 위에서 언급한 본교실의 이전업적에서 명확하지 못했던 점을 좀더 구체적인 각도에서, 환언하면 학습의 초기과정 즉 자극의 수용과정에 이들 약물이 어떠한 작용을 하는가 밝히려 하는 것이 이 연구의 주된 목적이다.

이를 위해 Hendrickson et al., (1969) 및 Kim (1972)이 개발한 정위반응 실험방법을 채택하고 정위반응 내용을 몇가지 기준에 따라 자세히 관찰하였다. 그밖에 본 연구에서는 이들 향정신약물들이 동물의 일반 활동성, 정서성 또는 반응습관화와 같은 요인에 작용하는 면도 아울러 관찰하려고 하였다.

실험방법 및 재료

실험동물

체중 150~170 gm (평균 161 gm) 되는 건강한 Holtzman 계의 흰쥐 숫컷 30마리를 실험동물로 사용하였는데 이들 동물은 이전 실험경력이 없는 순수한 동물로서 실험에 앞서 약 10일간 에어컨디셔닝된 실험실 환경에서 한 마리씩 개별적으로 들어가는 20×17×20 cm 크기의 철망사육상자에 넣고 충분한 음식과 물을 공급하여 이 실험환경에 적응되도록 하였다.

실험장치

정위반응을 측정하기 위한 실험장치는 Hendrickson et al., (1969) 및 Kim (1972)에 의해 고안된 정위반응 실험장치를 그대로 사용했다. 구체적인 내용은 다음과 같다.

즉 5면이 두꺼운 방음벽으로 되어 있고 한쪽면만 일방 투시거울(one way mirror)을 갖추고 있는 90×85×90 cm 크기의 방음상자를 마련하고 상자의 내부에는 천정에 7.5 watt의 최미한 전구 하나를 매달아 내면을 조명한 후 일방투시거울을 통해 방음상자 안쪽에 있는 동물의 행동이 잘 관찰될 수 있도록 하였다. 또 이 방음상자의 안쪽 왼쪽편에는 위 천정으로부터 25 cm 떨어진 곳에 확성기를 매달고 상자밖에 장치한 audiogenerator (Triomodel, AG-10)를 조작함으로써 임의의 진동수를 가진 임의의 강도로 소리가 이 확성기를 통해 방음상자속에 제시될 수 있도록 하였다. 그밖에 확성기에서 20 cm 떨어진 상자안쪽에는 25 watt의 전구하나를 고정하여 비교적 강한 광선이 짧은 시간동안 상자내면을 비추수 있게 장치했다.

전체적으로 방음상자속은 외부의 소음, 온도, 사물들에 거의 영향을 받지 않도록 고안한 셈이 된다. 실험실은 의제온도에 구애받지 않도록 했으며 또 외부와 밀폐된 방음암실에서 오전 10시부터 오후 3시사이에 실험을 실시하였다.

약물처리

수많은 향정신약물중 특히 학습에 심한 영향을 끼친다고 간주되는 d-amphetamine (1.0 mg/kg)과 chlorpromazine (1.0 mg/kg)을 피험약물로 선택하였다. 이 약물들은 동물의 체중 100 gm 당 0.5 cc씩 투여할 수 있도록 식염수에 녹이고 정위반응 실험실시 30분전에 복강내 투여하였다. 식염수 대조군의 경우는 생리적 식염수만 동일한 양으로 주사하였다.

일반활동성

주사후 30분이 경과되었을때 철망 사육상자속의 음식과 물을 제거하고 동물이 들어있는 사육상자만을 방음상자속에 넣었다. 이때부터 5분간은 별다른 자극을 가하지 않고 동물이 이 환경속에서 적응하는 동안 보여주는 일반활동성을 두 사람의 관찰자에 의해 각각 독립적으로 관찰하여 얻어진 활동성 점수를 종합하였다. 즉 동물이 이 기간동안 왕성하게 움직이며, 귀장을 물어뜯던가, 계속적인 이동행동을 한다던가, 또는

알발을 들고 일어서는 행동을 주로 할 때는 활동성(activity)으로 판정하고, 털을 핥는다던가(licking), 세수한다던가(washing), 또는 긁적거리는(scratching) 행동을 주로 할 때는 몸치장활동(grooming)으로 판정하였으며 끝으로 한곳에 가만히 앉아 있다던가 잠자는 듯한 모습을 주로 보일때는 무활동성(inactivity)으로 판정했다. 매 동물당 15초가 지날 때마다 보이는 이상의 3행동 기준중 그 하나를 미리 마련한 기록용지에 매 동물당 5분간 20번씩 관찰하였다.

정위반응

일반활동성 측정이 끝날때쯤하여 잇다라 정위반응 실험에 들어갔다. 즉 동물이 눈을 뜨고 조용히 앉아 있을때나 또는 약간 움직이는 듯한 순간을 포착하여 1,000 Hz, 70 db 및 0.1 sec의 소리자극을 제시하고 이 소리자극에 대한 동물의 반응을 관찰하였다. 이러한 시행을 30~90초의 불규칙한 시간 간격을 두면서 20회에 걸쳐 반복하였다. 환경속에서 현존하는 자극보다 색다른 신기한 자극이라던가 강도가 다른 자극이 처음으로 제시될때 유기체의 외형적 행동은 바뀌어지는 것이 일반적이다. 예를들면 이러한 환경변화에 주의를 기울이게 되므로 지금까지 행하던 행동을 멈춘다던가, 소리가 들려오는 곳으로 귀바퀴를 세운다던가, 머리를 돌린다던가 또는 자극원천을 향하여 탐색하는 행동이 주로 일어난다.

이러한 일련의 반응을 정위반응(orienting response: O.R.)이라 부른다(Grossman, 1967).

그리하여 본 실험에서도 소리자극과 동시 또는 직후에 동물이 지금까지 진행중이던 행동을 갑자기 멈추거나 또는 자극원천쪽으로 머리를 돌릴때, 귀바퀴를 쭉갠 세울때, 또는 소리나는 곳으로 접근할때 정위반응이 일어난 것으로 간주하였다. 특히 행하던 행동을 갑자기 멈추거나 자극원천으로 머리를 돌린다음 움직이지 않는 상태가 1초이상 계속되는 경우는 강한 정위반응(strong O.R.)으로 보았고 단지 순간적으로 나타났다가 곧 먼저 행하던 행동을 다시 계속할때는 약한 정위반응(weak O.R.)으로 간주하였다.

이때도 두 사람의 관찰자가 개별적으로 판정한후 종합하여 성격으로 잡았는데 매 시행마다 자극제시에 의해 정위반응이 나타날 순간부터 끝날때까지 stop-watch에 의해 반응시간을 측정하였다.

주의변화

20회의 소리자극에 의한 정위반응 실험이 끝난후 약

5분간의 휴식을 취한후 이 실험에 들어갔다. 여기에서 는 소리자극의 진동수와 강도, 제시시간등을 임의로 바꾸어 즉 자극제시 시간을 길게 또는 짧게, 높은 소리, 낮은소리, 강한소리, 약한소리등 임의로 바꾸어 동물로 하여금 확장기쪽으로 주의를 기울이게 하였다. 일단 동물이 확장기쪽으로 주의를 기울여 앉아있을 때를 포착하여 이번엔 동물의 시야 한쪽 주변에 25 watt의 전구에 0.3초동안 짧은 불빛을 제시하여 동물의 주의가 광선쪽으로 옮겨지는지 여부를 가렸다. 이와 같은 시행을 30~60초의 불규칙한 시간 간격을 두고 10회 반복하였으며 나타난 정위반응은 앞서와 같이 강한반응 약한반응으로 나누어 기록하였다. 마지막으로 실험이 끝나 방음상자속에 든 쥐를 밖으로 옮길때 그동안 동물이 이 상자속에서 보여준 배변 및 배노량의 유무를 계측하여 정서성을 진단하는 지표로 삼았다.

측정치의 통계처리

모든 측정치는 식염수군의 그것과 비교하여 Mann-whitney U-test (Siegel, 1959)에 의해 차이 검증하였으며 유의성 수준은 5%로 잡았다.

실험 결과

일반활동

각 약물주사후 30분이 지났을때 동물을 정위반응 상자에 넣고 5분간 이 새로운 환경속에서 보인 동물의 일반활동성을 세가지 기준에 따라서 매 15초가 지날때마다 한번씩 관찰하여 얻은 성적은 <표 1>에 제시되었다. 표에서 볼 수 있는 바와 같이 d-amphetamine 투여군은 식염수 대조군에 비해 탐색활동 및 이동활동과 같은 활동성이 유의하게 많이 관찰되었고(P<.05), 반면 앉아 있다던지 잠자는것과 같은 무활동성은 유의하게 적게 되었다(P<.05).

한편 chlorpromazine 투여군은 식염수 대조군에 비해 활동성은 약 8~9%가 감소되어 있고 움직임강활동도 7~8% 가량 줄어들어 있고 무활동성이 16%나 더 많이 관찰되었으나 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다.

정위반응

<표 2>에는 5분간의 적응기간이 끝난후 20번의 소리자극에 대해 동물이 나타난 정위반응을 그 정도에 따라 약한 반응, 강한 반응 및 정위반응이 없었던 시행과 두 정위반응을 합친 전체 정위반응수 등 네 종류의 성격으로 구분하여 표시하였다. 먼저 d-amphetamine

Table 1. Mean number of 3 component pattern for general behavioral activity in the adaptation period. In parentheses the occurrence of each pattern is expresses as percentage of total number of observation.

behavior	activity (exploring & moving)	grooming (scratching, licking & washing)	inactivity (lying, sniffing & sleeping)
physiological saline	5.3(26.5)	3.4(17.0)	11.3(56.5)
d-amphetamine	*11.1(55.5)	2.9(14.5)	*6.0(30.0)
chlorpromazine	3.6(18.0)	1.9 (9.5)	14.5(72.5)

* The value is significantly different from that of the physiological saline group (U-test)

군은 전체 정위반응 성격이 식염수군에 비해 유의하게 증가되었고 (P<.02), chlorpromazine 군은 유의하게 감소되었다(P<.05). 특히 d-amphetamine 군에서 강한 정위반응의 경우는 식염수군에 비해 현저한 증가를 보였으나 (P<.002), 약한 정위반응은 오히려 감소되는 경향이 있었다. 정위반응이 나타나지 않은 경우에는 0.7회 밖에 되지 않아 대조군의 경우에 비해 유의하게 적었다(P<.002).

한편 chlorpromazine 군에서는 강한 정위반응이 대조군에 비해 유의하게 줄어들지 않았지만 약한 정위반응은 유의하게 줄어들었다(P<.05). 또 아무런 정위반응도 일으키지 않은 경우는 12.6회나 되어 대조군의 7.4회에 비해 유의하게 많았다(P<.05).

다음 <그림 1>에서는 20회를 거듭하는 동안 각 5회씩을 한 구획으로 잡아 이에 대한 정위반응 출현수를 강한반응, 약한반응 및 두 반응을 합친 전체반응으로 나누어 자극제시 반복될 때 정위반응의 습관화가 어떻게 되는지를 곡선으로 나타냈다. 그리고 각 곡선마다 최초 5시행에 대한 반응수를 표준으로 하여 잇다른 각 5시행의 성적을 통계적으로 비교하여 어떠한 차이가 있나를 알아 보았다. 즉 별표(*)가 있는 경우는 초기 5시행의 성적에 비해 유의하게 감소되었거나 증가된 경우이다. 먼저 강한 정위반응의 경우 식염수군과 chlorpromazine 군에서는 시행이 반복됨에 따라 강한 정위반응이 유의하게 감소되어감을 관찰할 수 있었으나 d-amphetamine 군의 경우는 초기 5시행과 마지막 5시행간에 별다른 감소없이 계속 지속되어 나타나는 경향을 볼 수 있었다. 약한 정위반응의 경우는 식염수 대조군에서 현저하게 많았는데 특히 중간시행부분 즉 6~15회 사이는 초기 5시행에 비해 유의하게 많았다. 두 약물 투여군에서는 초기 5시행에 비해 다소 증가되

Table 2. Mean number \pm S.D. of occurrence of orienting response (O.R.) to sound stimulus (20 trials) by the saline control, the d-amphetamine and the chlorpromazine group.

group	orienting response	weak O.R.	strong O.R.	absent O.R.	total O.R.
physiological saline		5.8 \pm 1.9	6.8 \pm 3.2	7.4 \pm 3.1	12.6 \pm 4.0
d-amphetamine		3.1 \pm 3.0	*16.2 \pm 3.8	*0.7 \pm 0.2	*19.3 \pm 1.9
chlorpromazine		*2.3 \pm 2.1	5.1 \pm 4.9	*12.6 \pm 5.9	*7.4 \pm 4.0

* The value is significantly different from physiological saline group (U-test)

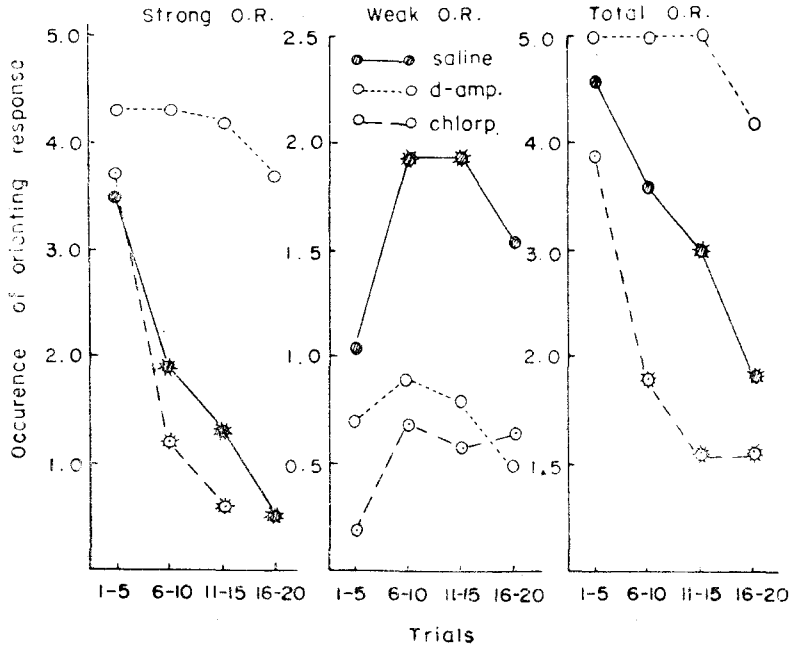


Fig. 1. Mean number of occurrence of orienting response in each successive of 5 trials block. The value with asterisk is significantly different from that of the same group in the first 5 trial score. d-amp.: d-amphetamine chlorp.: chlorpromazine

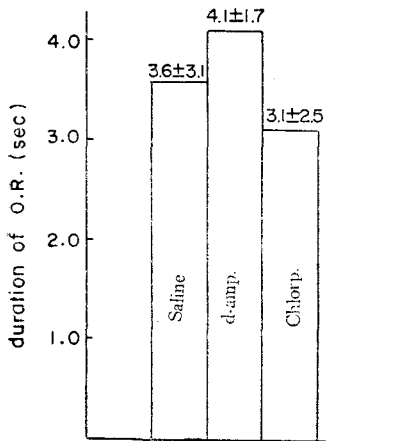


Fig. 2. Mean duration time (sec) \pm S.D. of orienting response in three groups.

는 듯한 경향은 있으나 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다. 마지막으로 전체 정위반응의 경우 d-amphetamine 군에서는 초기 5시행과 잇다른 6~10시행 또는 11~15시행에서 아무런 변화가 없다가 마지막 5시행에서 약간 감소하는 모습을 보였다. 식염수군과 chlorpromazine 군은 대체로 초기 5시행에 비해 잇다른 5시행의 성적이 유의하게 감소되었으며 시행이 반복될수록 반응수가 상대적으로 감소되는 모습을 보여 주었다.

<그림 2>에서는 강한반응 약한반응을 가리지 않고 일단 정위반응이 나타날 경우 정위반응을 지속한 반응 시간을 평균으로 나타냈다. d-amphetamine 군이 4.1초로서 가장 길었고 식염수군이 3.6초 chlorpromazine 군이 3.1초로 가장 짧았으나 이 성적들은 모두 유의미한 차이가 아니었다.

Table 3. Mean number of occurrence of orienting shift from sound to light stimulus(10 trials)

group	orienting response	weak O.R.	strong O.R.	absent O.R.	total O.R.
physiological saline		0.6	1.3	8.1	1.9
d-amphetamine		1.0	0.5	8.5	1.5
chlorpromazine		0.5	0.5	9.0	1.0

<표 3>에서는 소리자극으로부터 광선자극으로 자극을 바꾸었을때 주의를 옮기는 10시행의 성적을 나타낸 것이다.

특히 강한 정위반응의 경우 두 약물 투여군이 식염수군에 비해 다소 감소되는 듯한 경향이 있으나 통계적으로 유의미한 차이는 아니었다. 소리자극으로부터 광선자극으로 주의를 옮기게 하는 것은 모든 무리에 있어서 쉽게 이루어 지지 않는 특색이 있었다.

마지막으로 전 실험기간 (약 40분) 동안 방음상자속에서 배변 및 배뇨를 한 동물의 사체수를 살펴보면 식염수군에서 10마리중 3마리(30%), d-amphetamine 군에서 6마리(60%), chlorpromazine 군에서 단 한마리(10%)로서 d-amphetamine 투여는 배변 및 배뇨를 촉진시켰고 chlorpromazine 은 오히려 감소시키는 경향이 있었다.

고 찰

정위반응

본 연구에서 얻은 성적을 종합할때 소리자극에 의해 유발되는 정위반응수는 chlorpromazine 투여에 의해 유의하게 감소되었고 d-amphetamine 투여에 의해 유의하게 증가되었으며 소리자극을 계속 반복함으로 일어나는 정위반응의 습관화는 chlorpromazine 군의 경우는 대조군과 유사하게 습관화가 신속하게 일어나나 d-amphetamine 군에서는 습관화가 잘 일어나지 않았다. 그밖에 정위반응을 지속하는 시간은 세 무리간에 유의미한 차이가 없었으나 d-amphetamine 군에서 다소 길고 chlorpromazine 군은 다소 짧은 경향을 나타내었다. 이 성적은 곧 d-amphetamine 투여는 정위반응 유발에 촉진적인 영향을 끼치며 습관화를 방해하지만 chlorpromazine 은 이와 달리 정위반응 유발을 억제하며 습관화를 촉진시킨다는 사실을 암시하는 것이라 하겠다. 한편 소리자극으로부터 광선자극으로 자극의 내용을 바꾸었을때 일어나는 주의변화는 세 무리간에 별다른

차이가 없었다.

정위반응과 약물작용의 상관관계를 본격적으로 연구한 업적은 필자의 조사에 의하면 아직 전무한 상태인 것 같다. 따라서 이 결과를 직접 비교할만한 문헌을 발견할 수 없으므로 필자는 뇌파상으로 얻은 몇몇 각성반응에 관한 이전 문헌들과 본 연구 결과와를 상호관련지어면서 논의의 초점을 맞출까 한다.

신기한 자극(novel stimulation)이 유기체에 임습함으로써 일어나는 행동상의 변화 즉 정위반응은 뇌파상의 각성파출현(각성반응)과 밀접한 관련을 가진다고 한다. Adey et al.,(1960)은 신기한 자극이 처음으로 유기체에 제시되면 뇌파상으로 신피질의 모든 영역, 중뇌망상체(reticular formation) 등에서 비동기성뇌파(desynchronized E.E.G.)가 현저하게 나타나는데 만약 동일한 자극이 계속해서 반복제시되면 이 특수자극을 받아드리는 국소영역에서만 반응이 계속되고 다른 곳에서는 반응이 살아진다고 하였다. 특히 Gastaut (1958)는 신기한 자극에 의한 최초의 광범위한 α 파차단(α -blocking)현상은 주로 중뇌망상체에서 증대되는 것이라 하며 그후 국소영역에서만 나타나는 것은 망상체의 시상부분(thalamic portion of reticular formation)에 의해 증대되는 것이라 하였다. 이 견해를 종합하면 신기한 자극의 제시로 일어난 행동상의 정위반응 또는 뇌파상의 각성파는 주로 중뇌망상체의 기능에 의존한 것이라고 생각할 수 있다. 환언하면 본 실험의 정위반응 측정은 곧 뇌파상의 황성파를 측정한 결과와 일치시킬 수 있다는 생각이 든다. d-amphetamine 또는 chlorpromazine 투여 동물의 뇌파 모습과 거시적인 행동변화와의 연결시켜 관찰한 Bradley & Key(1958)의 연구를 보면 d-amphetamine 은 신피질의 각성과 출현을 촉진시키고 중뇌망상체의 기능도 흥분시킨다고 보고하였다. 또한 중뇌망상체를 전기적으로 자극함으로 신피질에서 유발되는 각성파의 자극역치는 d-amphetamine 투여로 낮아지며 행동상의 정위반응에 대한 자극역치도 아울러 낮아짐을 관찰하였다. 또 이들은 chlorpromazine 투여는 d-amphetamine 을 투여한 경우와 정반대로 이들의 자극역치를 상승시키나 barbital의 투여에 비해 훨씬 미약한 작용을 한다고 보고하였다.

이 실험결과는 본 연구의 결과와 여러가지 의미에서 유사한 점이 많다. 즉 d-amphetamine 은 정위반응의 유발에 유효하며 chlorpromazine 은 이를 억제하는데 유효하다고 볼 수 있다. 그러면 좀더 구체적인 각도에서 이들 약물이 각성반응에 어떠한 작용을 하는가 언급해 보기로 한다. King (1964)은 주변 환경속에 여러

종류의 강도가 다른 소리 자극이 제시되는 동안 원위에게 미로 학습을 시키고 미로 학습 수행력을 지표로 하여 chlorpromazine 투여 효과를 검토하였다. 결과에 의하면 chlorpromazine 은 소리 자극의 강도가 어떠한 전반적으로 학습율을 저해하나 자극의 강도가 클수록 저해율은 감소된다고 보고하면서 chlorpromazine 이 중뇌망상체에 작용하는 것은 sodium amytal 과 같이 강력하지 못하지만 중뇌망상체를 억제하는 것은 틀림없는 사실이라고 생각했다. Eliasson & Kornetsky (1972) 및 Kornetsky & Eliasson (1969)은 정신분열증 환자가 보여주는 주의집중 반응장애는 중뇌망상체의 과잉 흥분 때문일 것이라고 예견하고 chlorpromazine 투여에 의한 정신분열증 환자의 임상치료는 바로 이러한 과잉 흥분 작용을 억압시키는데 주된 이유가 있을 것이라는 가설 하에 동물 실험을 하였다. 즉 중뇌망상체에 대한 자극 강도가 너무 지나치게 강하면 시각적 주의집중이 요구되는 학습사태에 장애가 일어나고 중뇌망상체에 대한 자극 강도가 적절할 때는 오히려 학습이 증가된다고 하며, 과잉 자극에 의한 학습장애는 chlorpromazine 투여로 정상화시킬 수 있다고 했다. 그밖에 적당한 강도의 중뇌망상체 자극에 의한 유효반응은 chlorpromazine 투여로 다시 감소현상이 나타난다고 했다. 이상의 결과로 미루어 보건데 chlorpromazine 투여에 의한 작용반응 또는 정위반응의 억압은 주로 중뇌망상체의 기능을 억압한데서 그 이유를 찾을 수 있을 것 같다. 실제로 Herz (1960)에 의하면 chlorpromazine 이 중추신경계통에 작용하는 작용 영역은 뇌피질, 시상하부, 변연계통과 중뇌망상체 등 광범위하나 특히 주된 작용을 하는 곳은 중뇌망상체와 시상—피질투사핵구조(thalamic projection system)라고 논평하고 있다.

다음은 d-amphetamine 의 중추 작용결과 정위반응과의 관계에 관해 언급해 보기로 한다. Bradley (1965)는 d-amphetamine 과 같은 중추신경 흥분제는 뇌파상으로 비동기성 뇌파를 유발시키며 행동상으로 흥분상태를 일으키는데 이는 주로 이 약물이 중뇌망상체에 직접 작용하여 중뇌망상체를 흥분시킨 결과라고 해석하였다. d-amphetamine 투여는 인간 또는 동물의 여러 가지 형태의 학습에 유효하다고 하는데(Cole, 1967; Fog, 1970; Kumar, 1969), 이는 주로 이 약물이 유기체의 각성수준을 증가시키고 자극의 식별력을 예민하게 한 결과 또는 전반적인 반응 수행력을 증가시킨데 원인이 있을 것이라고 해석하였다(Jonason et al., 1970; Gendreau et al., 1972).

본 실험의 결과중 d-amphetamine 을 투여한 원위는

일반활동이 유의하게 증가되었다는 사실과 정위반응 증가가 현저하다는 사실을 아울러 염두에 두면 위의 모든 지견들과 본 실험의 결과가 잘 일치하는 것이라 하겠다. 한편 d-amphetamine 투여는 동물의 상동적행동(stereotyped behavior) 즉 알발로 서기, 냄새맡기, 걸기, 탐색하기등과 같은 행동이 계속되는 경향이 있다고 한다(Fog, 1970). 또 Masur & Märtz (1972)에 의하면 d-amphetamine 투여동물은 open-field 와 같은 탐색장면에 있어서도 습관화가 잘 일어나지 않고 계속 배변 및 배뇨를 한다고 하였다. 그밖에도 이 약물의 투여는 skinner box 와 같은 조작적 조건반응 실험에 있어서도 반응율이 시간이 경과하면서 감소되는 것이 아니라 계속 높은 반응율을 지속하게 한다고 하였다(Stein, 1964). 이러한 결과들을 염두에 두고 본다면 본 실험의 결과에서 정위반응의 출현은 시행이 거듭됨에 따라 줄어들지 않고 그대로 유지한다던가 배변 및 배뇨량이 많다는 것은 이 약물이 습관화를 방해하는 효과가 있는 것으로 간주된다.

이상의 결과를 종합하면 chlorpromazine 투여에 의한 정위반응 출현의 감소는 곧 이 약물이 중뇌망상체에 작용하여 유기체의 각성수준을 낮춘 결과일 것이며, d-amphetamine 투여에 의해 정위반응 출현을 촉진시키며 습관화가 잘 이루어 지지 못하게 한 것은 곧 이 약물이 중뇌망상체의 활성기능을 촉진시킨 결과일 것으로 간주된다고 하겠다.

결 론

신경안정제인 chlorpromazine 및 중추신경 흥분제인 d-amphetamine 이 원위의 일반행동 및 주의집중행동에 어떠한 영향을 미치는가 알아보기 위해 이 실험을 실시하였다. 일반행동은 약물주사후 30분이 지난후 방음장치상자속에 동물을 넣고 일방투시 거울을 통해 그 속에서 행하는 동물의 일반행동을 시간표집방법에 의해 5분간 활동성, 무활동성, 몸치장 활동으로 나누어 관찰하였다.

주의집중 행동은 신기한 자극(소리 자극)에 주의를 기울이는 각종 반응(정위반응)을 20번의 시행수에 대한 정위반응의 출현수, 시행을 거듭함에 따른 반응의 습관화, 자극을 바꾸었을때 나타나는 주위 변화의 정도등으로 대별하여 관찰하였다. 그 결과는 다음과 같다.

(1) d-amphetamine 군은 대조군에 비해 일반활동성이 유의하게 증가되었지만 chlorpromazine 군은 오히려

감소되는 경향이 있다.

(2) d-amphetamine 군은 소리자극에 대한 정위반응의 수가 대조군에 비해 유의하게 더 많았으나 chlorpromazine 군은 유의하게 적었다. 정위반응의 습관화는 d-amphetamine 군에서는 잘 일어나지 않았으나 chlorpromazine 군에서는 쉽게 일어났다.

(3) 소리자극에서 광선자극으로 주의를 옮기게 한 경우는 세 무리사이에 뚜렷한 차이를 보여주지 않았다.

이상의 결과로 보아 d-amphetamine 군은 일반활동과 정위반응을 촉진시키고 정위반응의 습관화를 방해하는 경향이 있다고 추정되나 chlorpromazine 군은 d-amphetamine 과는 정반대의 작용을 하는 것으로 간주되어 진다.

(본 논문을 시종 교열해 주신 서울의대 약리학교실 오진섭 교수와 박찬웅 교수께 감사드리며 실험수행에 협조해 주신 서울문리대 심리학과 장현갑 선생께 감사드립니다).

REFERENCES

- 1) 朴贊雄, 張鉉甲 및 趙恒英: *Chlorpromazine, Meprobramate 및 Chlordiazepoxide* 가 마우스의 미로 학습에 미치는 영향. *中央醫學*, 22(4):435-440, 1972.
- 2) 張鉉甲, 洪錫英 및 文翊柱: 중추신경 흥분제가 마우스의 미로 학습에 미치는 영향. *中央醫學*, 21(4):372-382, 1971.
- 3) Ader, R. & Clink, D.W.: *Effects of chlorpromazine on the acquisition and extinction of an avoidance response in the rat. J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 121:144-148, 1957.
- 4) Adey, W.R., Dunlop, C.W. & Hendrix, C.E.: *Hippocampal slow waves. Arch. Neurol. (Chicago)*, 3:74-90, 1960.
- 5) Bradley, P.B. & Key, B.J.: *The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 10:97-110, 1958.
- 6) Bradley, P.B.: *E.E.G. correlates of drug effects. In, Steinber, H. (Ed): Animal behavior and drug action. Boston: Little Brown & Co., 1964.*
- 7) Cole, S.O.: *Experimental effects of amphetamine. A review: Psychol. Bull.*, 68:81-90, 1967.
- 8) Cook, L., Weidley, E.F., Morris, R.W. & Mattis, P.A.: *Neuropharmacological and behavioral effects of chlorpromazine (thorazine hydrochloride). J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 113:11-12, 1955.
- 9) Cook, L. & Weidley, E.F.: *Behavioral effects of some psychopharmacological agents. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 66:740-752, 1957.
- 10) Domino, E.F., Caldwell, D.F. & Heinke, R.: *Effect of psychoactive agents on acquisition of conditioned pole jump in rat. Psychopharmacologia*, 8:285-289, 1965.
- 11) Eliasson, M. & Kornetsky, C.: *Interaction effects of chlorpromazine and reticular stimulation on visual attention behavior in rats. Psychonomic Sci.*, 26:261-262, 1972.
- 12) Ewing, P.L., Moor, B.M. & Moore, W.T.: *The effect of amphetamine and related compounds on maze performance of white rats. J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 105:343-348, 1962.
- 13) Fog, R.: *Behavioral effects in rats of morphine and amphetamine and of a combination of the two drugs. Psychopharmacologia*, 16:305-312, 1970.
- 14) Gastaut, H.: *Some aspects of the neurophysiological basis of conditioned reflexes and behavior. In Neurological basis of behavior, Wolstenholme & O'Connor(Eds), Boston: Little Brown & Co., 1958.*
- 15) Gendreau, P., Sherlock, Parsons, T., McLean, R., Scott, G.D. & Suboski, M.D.: *Effects of methamphetamine on well practiced discrimination conditioning of the eyelid response. Psychopharmacologia*. 25:112-116, 1972.
- 16) Grastycyn, E., Lissak, K., Madarasz, I. & Donhoff, H.: *Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes. E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 11:409-430, 1959.
- 17) Grossman, S.P.: *A textbook of physiological psychology. New York: Wiley, 1967.*
- 18) Hendrickson, C.W., Kimble, R.J. & Kimble, D. P.: *Hippocampal lesions and the orienting response. J. Comp. Physiol. Psychol.*, 67:220-227, 1969.

- 19) Herz, A.: *Drugs and the conditioned avoidance response. Int. Rev. Neurobiol.*, 2:229-277, 1960.
- 20) Ingvar, D.H. & Soderberg, U.: *Effects of chlorpromazine on cerebral circulation and electroencephalogram in cats. Arch. Neurol. Psychiat.*, 78:254-258, 1957.
- 21) Jonason, K.R., Lauber, S.M., Robbins, M.J. & Mayer, D.R.: *Effects of amphetamine upon learning pattern and black-white discriminations following neocortical lesions in rats. J. Comp. Physiol. Psychol.*, 73:47-55, 1970.
- 22) Kim, C.: *Hippocampal influence upon sleep pattern and orienting reflex. 20th international congress of psychology, Tokyo, 1972.*
- 23) King, A.R.: *Some effects of drugs on rats in varying conditions of sensory stimulation. Psychopharmacologia*, 6:338-346, 1964.
- 24) Kornetsky, C. & Eliasson, M.: *Reticular stimulation and chlorpromazine: An animal model for schizophrenic overarousal. Science*, 165:1273-1274, 1969.
- 25) Kulkarni, A.S.: *Facilitation of instrumental avoidance learning by amphetamine: An analysis. Psychopharmacologia*, 13:418-425, 1968.
- 26) Kumar, R.: *Exploration and latent learning: Differential effects of dexamphetamine on components of exploratory behavior in rats. Psychopharmacologia*, 16:54-72, 1969.
- 27) Latz, A., Bain, G., Goldman, M. & Kornetsky, C.: *Maze learning after the administration of antidepressant drugs. J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 156:76-84, 1967.
- 28) Lindsley, D.B.: *Attention, consciousness, sleep and wakefulness. In J. Field et al., (Eds). Handbook of physiology, Vol. 3, Washington, D.C., American Physiological Society, 1960.*
- 29) Masur, J. & Märtz, R.M.: *Postexposure administration of d-amphetamine impairs the habituation of rats to an open field. Psychonomic Sci.*, 26:167-168, 1972.
- 30) McGaugh, J.L. & Petrinovich, L.F.: *Effects of drugs on learning and memory. Int. Rev. Neurobiol.*, 8:139-196, 1965.
- 31) McGaugh, J.L.: *Facilitation of memory storage processes. New York: Plenum Press., 1969.*
- 32) Mirsky, A.F. & Rosvold, H.E.: *The use of psychoactive drugs as a neuropsychological tool in studies of attention in man. In Uhr & Miller (eds): Drugs and Behavior, New York: Wiley, 1967.*
- 33) Pautler, E.L. & Clark, G.: *The effects of chlorpromazine on the discrimination between intermittent photic stimulation and a steady light in normal and brain-damaged cats. J. Comp. Physiol. Psychol.*, 54:493-497, 1961.
- 34) Pavlov, I.: *Conditioned reflexes. An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. New York: Oxford Univ. Press, 1927.*
- 35) Rheinberger, M. & Jasper, H.H.: *The electrical activity of the cerebral cortex in the unanesthetized cats. Amer. J. Physiol.*, 119:186-196, 1937.
- 36) Siegel, S.: *Non parametric statistics for behavioral science, New York: McGraw-Hill, 1956.*
- 37) Stein, L.: *Amphetamine and neural reward mechanisms. In animal behavior and drug action. Steinberg (Ed). Boston: Little Brown Co., 1964.*
- 38) Voronin, L.G. & Sokolov, E.N.: *Cortical mechanisms of the orienting reflex and its relation to the conditioned reflex. E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 13:335-346, 1960.
- 39) Woodworth, R.S. & Schlosberg, H.: *Experimental psychology, New York: Holt, 1954.*