

신경행동학적 연구의 동물모형*

김 동 구**

Animal Models in the Neurobehavioral Research*

Dong Goo Kim, M.D., Ph.D.**

— ABSTRACT ————— *Korean J Psychosomatic Medicine 2(1) : 46-51, 1994* —

‘Model’ is one of the well-used, but poorly understood word in the neurobehavioral research. After Darwin’s evolutionary theory, it has been generally believed that human is different from animals in terms of the complexity, not of the essential. This notion could be applied to the mind as well as body. Therefore, it became possible to establish animal models in the scientific field of mind. Experimental analysis of the animal behavior becomes an important area for establishing an animal model of human psychopathology because behavior is the ambassador of the mind. A model emphasizes a structural correspondence between sets of causally related variables in two different domains such as the animal and the human. The first selection of elements of the two domains in correspondence called the initial analogy. Once the initial analogy is formed, causally related variables in the two domains are examined and arrayed. The structural parallel is the formal analogy of a model, and similarities between corresponding variables are called material analogy. Models may serve any of three major functions ; heuristic, evidential and representative. In many cases, utilizing models may be more practical than directly assessing the domain of primary interest, since technical and/or ethical problems are more serious in the human domain. Although modeling is important to study human psychopathology, rare animal models approved to be a good model for the human psychopathology up to now. Developing the appropriate model is urgent to solve many problems raised from human psychopathology.

KEY WORDS : Neurobehavioral research · Model · Animal · Psychopathology.

*본 논문은 1993년 11월 27일 한국정신신체의학회 추계학술대회에서 발표되었음.
This paper was presented at the annual academic meeting of the Korean Psychosomatic Society on Nov. 27, 1993

**연세대학교 의과대학 약리학교실
Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

“모형”(모델, model)이란 용어는 과학영역에서 자주 쓰이는 말이나 실제로는 정확한 의미가 이해되지 못한 채 쓰이는 경우가 많다. 일반적으로 유사성(analogy)의 강조가 “모형” 개념을 이해하는데 가장 중요하나 인간의 정신병리(psychopathology)에 관여되는 신경행동학적(neurobehavioral) 연구에는 그 용용이 제대로 이루어지지 않고 있는 형편이다. 본 연재에서는 신경행동학적 연구의 동물모형에 대하여 1) 인간의 정신 병리현상에 대한 동물모형 사용 2) 모형의 속성 3) 모형의 적합성 4) 모형의 기능 5) 동물모형 수립에 이용되는 신경행동학적 연구방법으로 나누어 그 기본개념을 설명하고자 한다.

1. 인간의 정신 병리현상에 대한 동물모형 사용

인간의 정신병리 현상에 대하여 동물을 대상으로 모형에 구상한다면, 우선 동물에게 “마음”(mind)이 있다는 전제를 인정하여야만 한다. 그러나 Darwin이 1859년 진화론을 주장하기까지 Plato의 본질론(essentialism)이 온 인류를 지배하였다. 본질론이란 모든 사물은 그 본질이 있다는 것으로 동물은 동물대로, 사람은 사람대로 그 본질에 있어서 상호간에 유사성을 찾을수 없다는 주장이다.

Darwin의 진화론은 여러 방면으로 커다란 영향을 주었다. 특히 생물과학 영역에서 Darwin의 학설이 인정됨에 따라 동물과 사람은 그 본질이 같고 단지 복잡성(complexity)만 다르다는 주장이 받아들여져, 인간의 정신현상에 대한 동물모형 개발이 가능하게 되었다.

George J. Romanes는 19세기 후반(1882)에 “Animal Intelligence”라는 책을 출판하여 비교심리학(comparative psychology)의 태두가 되었다. 그는 Darwin의 기록들을 모아서 “Mental Evolution in Animals”를 1883년 출판하기도 하였다. 그는 동물과 인간의 지성에 관한 여러 의문점에 Darwin의 진화론에 근거한 이론을 기초로 설명하였고 특히 동물실험에 있어서 필수적인 조건설정을 강조하였다. 그러나 후학들의 연구는 동물지성의 한계 또는 인간과 동물의 인지능력비교 등에 관한 잘 조절된

상황에서의 실험적 연구는 미미한 상태이고 단지 상충하는 이론의 해결을 위하여 Romanes의 방법을 단시적으로 사용하여 왔을 뿐이다.

마음의 증거는 주관적 또는 객관적 방법에 의하여 찾을수 있다. 즉 주관적인 증거는 우리자신의 개인적인 경험과 이의 반영에 의해서(즉, 의식) 선천적으로 나타나고, 상대방 마음의 증거는 상대방의 행동(behavior)을 관찰함으로써 객관적으로 얻을수 있다. 우리의 관심은 상대방의 마음을 추론하는데 있으므로, 이를 더욱 살펴보면, 상대방의 행동관찰을 통하여 마음을 추론하는 방법에 두가지가 있다. 첫째는 유사성에 의한 추론(reasoning by analogy)이고, 둘째는 상관성에 의한 추론(reasoning by function)이다. 유사성에 의한 추론은 주관적인 추론으로서 관찰자가 상대방이 처한 환경과 유사한 환경하에서 경험되는 생각 또는 감정을 상대방에게 투사하는 것이고, 상관성에 의한 추론은 객관적인 추론으로서 개체가 처한 환경에 적응하는데 있어서 어떠한 능력이나 과정(예, 학습)의 역할이 있다는 주장이다.

마음을 과학의 영역으로 끌어들이기 위하여는 마음을 과학의 특성인 객관성(objectivity)과 경험성(empiricalness)으로 측정(measure)할 수 있어야만 하므로 객관성이 결여된 내향적(introspective) 방법인 유사성에 의한 상대방 마음에 대한 추론은 행동과학 영역에서 힘을 잃게 되었고, 상관성에 의한 추론을 이용하여 행동주의(behaviorism)가 Tolman(1936), Skinner(1938) 등에 의해 20세기 중엽부터 널리 퍼지게 되었다. 그러나 Chomsky(1957)에 의해 언어행동(verbal behavior)은 stimulus control에서 부터 자유롭다는 Generative Grammar이론이 등장하면서부터 상관성 보다는 구조(structure)를 중시하는 인지심리학(cognitive psychology)이 인간의 고도 뇌기능을 중심으로 발전하게 되었다. 따라서 현재에는 인간의 속성을 보는 관점에 따라 상관주의자(functionalist)와 구조주의자(structuralist)로 나눌수 있으며(Table 1) 이들이 실험에 임하는 자세도 이에따라 각기 틀리다고 할수 있다.

위에 기술한 동물의 마음에 관한 역사적인 사실로 보아 인간의 어떠한 정신병리적 상태를 동물을 이용하여 모형을 만들려는 노력은 functionalist에

Table 1. Different ideas in concepts of the human nature

Issue	Functionalist	Structuralist
I. Role of environment	Predominant controlling	Subsidiary to internal factor
II. Nature of internal event	Mediators	Analogues to states of a computer
III. Uniqueness of behavior	Human differ in complexity	Different laws govern human
IV. Freedom	All behavior is determined	Humans are independent centers of action
V. Creativity	Based on learned units responding to random events	Constrained by rules

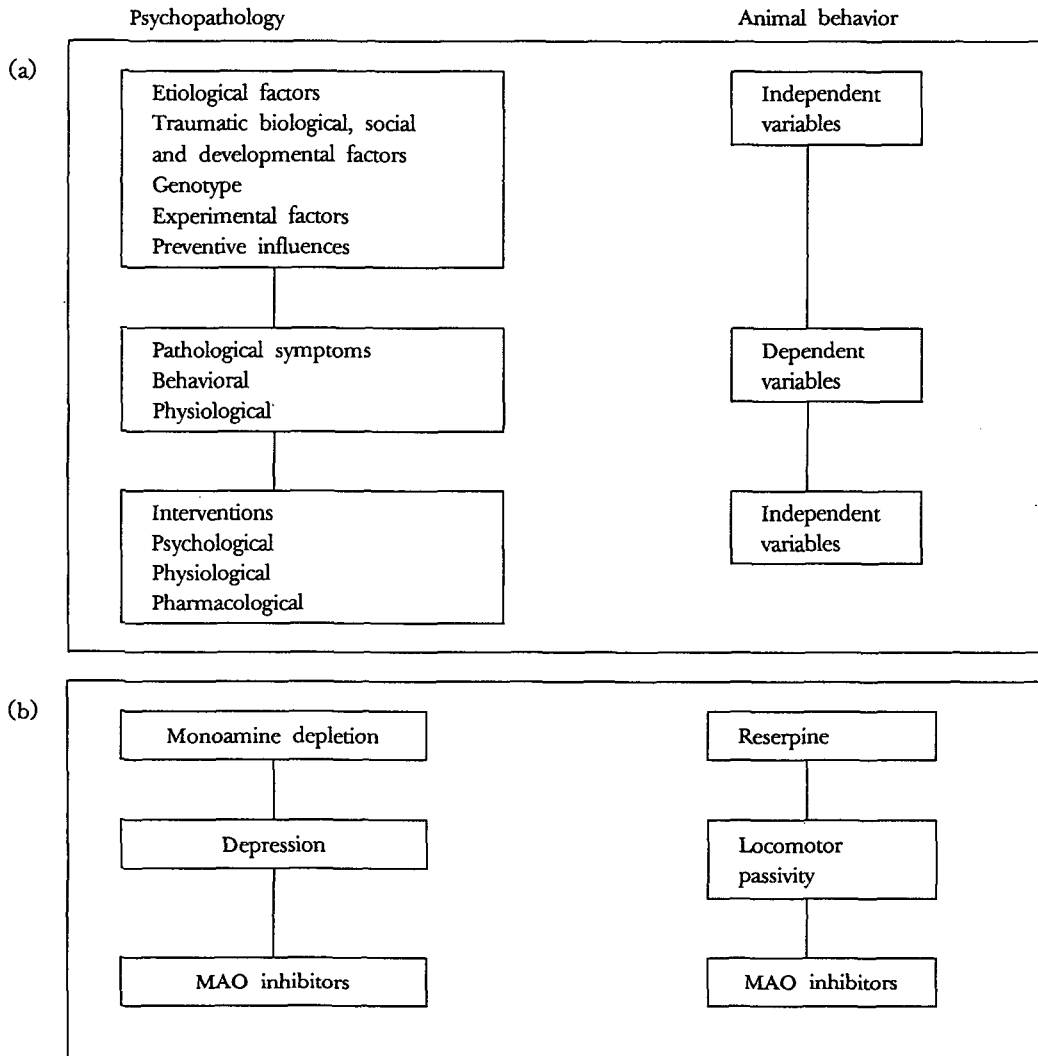


Fig. 1. General schema of an animal model of psychopathology (a) and an instantiation of this schema(b).

의해서 시도되고 있다. 이들은 과학의 기본정신인 경험성과 객관성을 최대한도로 살리기 위해 세세한 부분까지 모두 조절(control)된 실험장치 및 방법을 이용하고 있다.

2. 모형의 속성

모형은 서로 다른 두영역의 인과관계로 연결된 변수들 간의 구조적 일치가 필요하다. 이러한 구조적 일치를 형태적 유사성(formal analogy)이라 하며 상응하는 변수들 간의 유사성을 유형적 유사성(material analogy)이라 한다. 이러한 속성을 지니고 있는 모형의 수립은 한 쪽 영역 자체만으로는 연구하기 힘든 새로운 과학적 개념을 도출하는데 유용하다. 따라서 모형 개발의 목적은 한쪽 영역의 이해가 다른 쪽 영역의 이해에 지침이 되도록 하는데 있다. 새로운 모형을 수립하려면 우선 두 영역에서 상응하는 요소를 선택하여야 하는데 이러한 선택을 초기 유사성(initial analogy)이라 한다. 예를 들어 우울증의 reserpine(중추의 monoamine을 결핍시킴)모형(Sanghavi 및 Gershon, 1977)에서 reserpine을 쥐에 투여했을 때 관찰되는 수동성(passivity)은 사람의 우울증(depression)과 상응한다(Fig. 1). 모형의 수립과정에서 일단 이러한 초기유사성이 확립되면 동물영역에서 인과관계인 변수를 찾아서 인간영역에서 인과관계와 상응되는 요소를 찾는다. 따라서 이 모형에서는 monoamine oxidase 억압제가 reserpine의 작용을 길항하므로, 비슷한 약리학적 치료가 사람의 우울증에 효과가 있으리라 추측할 수 있다.

잘 알려진 모형수립의 다른 예로서 우울증의 학습된 무력(learned helplessness) 모형을 들 수 있다. Overmier와 Seligman(1967)에 의해 밝혀진 이 현상은 한 환경에서 조절 불가능한 전기충격을 경험한 실험동물인 개가 새로운 환경에 노출되었을 때 탈출 또는 충격의 회피를 학습하는 능력을 상실하는 것을 말하며, 이 현상은 이들에 의해 학습된 무력이라고 명명되었다.

그들은 실험동물에서 심한 수동성을 관찰하고 사람에게 있어서 우울증의 모형이 될 수 있다고 생각하였다. 따라서 조절불가능한 전기충격과 유사성이 있는 조절가능한 소음을 이용하여 사람을 대상으로 실험한 바(Miller 및 Seligman, 1975) 조

절불가능한 소음에 노출된 정도에 따라서 우울점수(Multiple Affective Check list, Zuckerman 및 Lubin, 1965)가 증가함을 발견하였다. 동일한 논리로서 만약 우울증과 학습된 무력이 유사하다면 우울증 환자와 학습된 무력 경험자에서 동일한 행동장애가 나타나야 한다. 따라서 Klein 및 Seligman(1976)은 숨겨진 스위치로 혐오스러운 소음을 제거토록 한 인간 Shuttle box를 만들어 실험한 바, 우울증환자와 학습된 무력 경험자에서 동일한 행동장애를 관찰할 수 있었다.

위에서 기술한 바와 같이 모형의 속성은 두 영역의 초기유사성에서 시작되어 형태적 유사성과 유형적 유사성에 있다고 하겠다.

3. 모형의 적합성

적합한 모형이란 두 영역 간의 유사성이 상당히 많아서 일반화(generalize)시킬 수 있는 경우를 말하나 신경행동학적 분야에서는 이러한 경우가 흔하지 않다. 위에서 기술한 우울증의 학습된 무력 모형에서 알려진 유사성을 밝히면 Table 2와 같다(Overmier 및 Patterson, 1988).

일반적으로 정신병리에 대한 동물모형에 있어서 초기 유사성의 기초는 병인(etiology)에 있어야 함이 강조되어 왔다. 물론 많은 의학적 경우에서 초기 유사성이 병인에 있는 모형을 통하여 치료에 관한 통찰을 얻을 수 있으나, 정신 병리에 관한 모형에

Table 2. Analogy in the learned helplessness model of human depression

I. Etiological factors	
	Monoamine depletion
	Uncontrollability
II. Symptoms	
	Ulcers
	Passivity
	Negative associative set
	Decreased appetite
	Decreased response to stimulation
	Decreased aggression
	Increased sensitivity to painful stimuli
III. Therapy	
	Electroconvulsive shock
	MAO inhibitors
	Tricyclics
	Forced responding
	Spontaneous dissipation

서는 항상 그렇지만은 않다. 즉, 치료가 병인과는 관계없이 증상 호전을 목적으로 할 수 있고, 행동 과학의 영역에서 Thorndike(1911)의 “Law of Effect”에 의한 operant conditioning은 동물뿐만 아니라 사람에게 있어서도 여러 행동장애의 치료에 이용되고 있다.

결론적으로 초기유사성의 선택과 유사성 확장 방법은 일정한 틀이 있다기 보다는 연구자의 목적에 따라서 결정되는 것이 바람직스럽다. 즉 정신병리학자는 증상의 유사성에 관심이 있고 이를 병인과의 연관지으려 할 것이고, 임상적은 증상의 유사성에서 시사된 치료에 관심이 있으며, 비교심리학자는 병인에 기초한 초기유사성에서부터 시작하여 다양한 반응(증상)에 계통발생적 관심이 있을 것이다.

4. 모형의 기능

모형은 다음의 기능을 지니고 있다.

1) 발견적 기능(heuristic function) : 겉으로는 서로 다른 영역이나 공통된 구조를 갖고 있음을 인식시켜 연구의 방향을 인도한다.

2) 증거적 기능(evidential function) : 학설의 적합성을 검증하는데 이용될 수 있다.

3) 대리적 기능(representative function) : 직접 연구하기 힘든 영역을 대리하는데 이용이 될수 있다. 그러나 실제로 대리 기능을 갖고있는 정신병리에 대한 동물 모델은 그 수가 매우 적은 형편이다.

5. 동물모형 수립에 이용되는 신경행동학적 방법

어떠한 초기유사성을 근거로하여 모형수립을 진행하느냐에 관계없이, 정신병리의 생물학적 연관성(즉 정신-신체 연관성, Mind-Body Relationship)을 기초로 하여 신경과학 연구의 모든 방법이 이용될 수 있다. 신경과학의 영역은 크게 1) Molecular Research 2) Cellular Research 3) Supracellular(Behavioral) Research로 구분할수 있으며, 정신병리의 모형수립에는 “마음”을 대변하는 “행동”이 중심변수가 되므로 현재까지 알려진 모든 실험적 행동분석(Experimental Analysis of Behavior)방법이 이용될 수 있다. 특히 환경자극이 행동의 주체기관인 뇌에 변화를 일으킬 수 있고, 또한 개체의 행동이 자체의 뇌에 변화를 일으킬 수 있으므로 종합적인 표현으로

나타나는 개체의 행동에 대한 정확한 분석이 중요하다. 또한 발생시기의 환경 변동은 개체의 뇌에 영구적인 변화를 일으킬 수 있으므로 발생시기 조작으로 인한 정신병리모형의 개발이 중요하다고 하겠다.

실제로 정신-신체 연관성을 직접적으로 연구하는 방법은 의식있는 동물에서 뇌세포의 전기적 활성을 전기생리적 방법으로 측정하거나 뇌의 신경전달물질 함량의 변동을 micro dialysis를 통하여 측정하여 행동과 연관시켜 고찰하는 약리학적 방법이 이용되고 있다. 최근 개체에 스트레스를 보다 적게 주면서 뇌기능을 의식있는 상태에서 검색할수 있는 PET(Positron Emission Tomography) 방법이 개발되어 의식있는 사람에서 정신과 신체의 연관성을 연구할수 있게 되어 사람의 정신병리에 대한 동물모형 개발에 커다란 뒷받침이 되고 있다.

결 론

본 저자는 신경행동학적 연구의 동물모형에 관하여 고찰해 보았다. 우리시대에 커다란 문제를 야기하고 있는 정신질환을 해결함에 있어서 기술적인 관점과 아울러 윤리적인 관점에서도 정신병리에 대한 적절한 동물모형의 개발은 시급하고도 중요한 문제다.

중심 단어 : 신경행동학적 연구 · 동물모형 · 정신병리.

REFERENCES

- Chomsky N(1957) : Syntactic structures. The Hague : Mouton
- Darwin C(1859) : On the origin of species by means of natural selection. London, Murray
- Klein DC, Seligman MEP(1976) : Reversal of performance deficits in learned helplessness and depression. J Abnorm Psychol 85 : 11-26
- Miller WR, Seligman MEP(1975) : Learned helplessness and depression in man. J Abnorm Psychol 84 : 228-238
- Overmier JB, Patterson J(1988) : Animal models of human psychopathology. In Animal Models of Psychiatric Disorders Vol I. Karger, Basel, pp1-35

- Overmier JB, Seligman MEP(1967)** : Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *J Comp Physiol Psychol* 63 : 23-33
- Romanes GJ(1883)** : Animal intelligence. New York : Appleton. Reprinted in D N Robinson ed, Significant contributions to the history of psychology 1750-1920. Series A : Orientation. volume VII : GJ Romanes. Washington DC, University Publications of America, 1977(Originally published in 1882)
- Romanes GJ(1898)** : Mental evolution in animals. New York : Appleton. Originally published in 1883
- Sanghvi IS, Gershon S(1977)** : Animal test models for prediction of clinical antidepressant activity in Hanin, Usdin eds. Animal models in psychiatry and neurology, Pergamon Press, New York
- Skinner BF(1938)** : The behavior of organisms : An experimental analysis. New York, Appleton-Century-Crofts
- Thorndike EL(1911)** : Animal Intelligence : Experimental studies. New York, Macmillan, Tolman
- EC(1966)** : Operational behaviorism and current trends in psychology. In : Tolman EC(ed), Behavior and Psychological Man : Essays in Motivation and Learning. Berkeley, University of California Press, pp89-103. Paper Originally presented at Proceedings of the Twenty-fifth Anniversary celebration of the Inauguration of Graduate Studies at the University of Southern California, 1936
- Zuckerman M, Lubin B(1965)** : Manual for the multiple affective adjective check list. San Diego, Education and Industrial Testing Service