# 선택적 세로토닌 재흡수차단제들이 만성 경도 스트레스 후의 백서에서 수동적 회피학습에 미치는 영향*

이 기 철**† · 장 환 일***

# Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on the Retention of Passive Avoidance Learning after Chronic Mild Stress in Rats*

**Gi-Chul Lee, M.D.,**† Hwan-Il Chang, M.D.*****

## ABSTRACT

The study was designed to evaluate the significant roles of SSRI in rat of depression model. Chronic exposure to mild unpredictable stress has been found to depress the consumption of sweet 1% sucrose solutions in the Sprague-Dawley rats. We applied the variety of 11 types of stress regimens and identified depressive behaviours(developed by Willner) in 70 Sprague-Dawley rats.

Rats in experiments were stratified into 6 groups, ie ; 3 kinds of SSRI(paroxetine, fluoxetine, sertraline), clomipramine, choline and saline control. Memory function was evaluated by passive avoidance learning and retention test.

The authors determined how long memory retention would remain improved with 24 hour, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, and 4 weeks at training-testing interval in depressive states of the Sprague-Dawley rats.

The results were as follows ;

1) There were no significant differences between the 6 groups at the 24 hour training-testing interval.

2) The paroxetine treated group showed significant differences from the control group at the 1 week and 2 weeks training-testing interval.

3) The paroxetine and the fluoxetine treated groups showed singificant differences from the control group at 3 week training-testing interval.

4) The paroxetine and the choline treated groups showed significant differences from the control group at 4 week training-testing interval.

In summary, paroxetine had an effect on long term memory processing from 1st week to 4th week. Also, fluoxetine(at 3rd week) and choline(at 4th week) had effect on long term memory processing. Sertraline, clomipramine were ineffective on memory processing during 4 weeks observation.

Possible explanations why paroxetine had early effect on memory processing than the other selective serotonin reuptake inhibitors are rapid bioavailability, which is the characteristics of pharmacokinetics of paroxetine. In clinical situation, author carefully suggest that SSRI would be beneficial to improve the memory function caused by depressive neurochemical changes.

**KEY WORDS** : SSRIs · Animal model of depression · Passive avoidance learning.

*본 논문은 1995년도 인제연구장학재단 연구비 보조에 의한 것임.

**인제대학교 의과대학 상계백병원 신경정신과학교실
*Department of Neuropsychiatry, Inje University College of Medicine, Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea*
***경희대학교 의과대학 신경정신과학교실
*Department of Neuropsychiatry, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea*
†교신저자 : 이기철, 139 - 207 서울 노원구 상계7동 761 - 1
전화) (02) 950 - 1921, 전송) (02) 936 - 8069

## 서 론

기억과정에는 noradrenaline, dopamine, choline, calcium 등 다양한 신경전달물질이 관여하는 것으로 알려져 있다(Aston - Jones와 Bloom 1981 ; Dudai 1994 ; McGaugh 1989 ; Mǫl - ler 등 1991 ; Saint - Cyr 등 1988). 이중에서 choline이 기억에 주된 작용을 하는 신경전달물질로 알려져 있다(Mayeux 1990 ; Quartermain 등 1988). 삼환계 항우울제 투여는 초기에 말초성 항choline 작용으로 choline계의 기능을 차단하지만 동시에 se - rotonin이나 noradrenaline을 차단하여 저하된 choline을 다시 증진시켜서 기억에 효과적인 작용을 한다(Bartfai 등 1991 ; Ba - rtus 등 1982 ; Synder와 Yamamura 1977). 그러나 이런 결과는 동물실험에서만 입증되었을 뿐, 기억장애를 보이는 인간에게 choline계 약물투여가 기억력을 회복시키지는 못하기 때문에 ch - oline계 단독으로 기억체계를 설명할 수 없다(Gottfries 1985 ; Quartermain 등 1988).

Ogren과 Johansson(1985)은 동물실험에서 전두엽으로 주행하는 serotonin과 noradrenaline의 과도한 활성이 기억수행의 저하를 유발한다고 하였다. Bartfai 등(1991)은 우울증 환자의 뇌척수액내 저하된 5 - hydroxyindolacetic acid 농도와 기억장애가 관련이 있다고 하였다. Labrid 등(1992)은 삼환계 항우울제이면서도 serotonin의 활성을 증진시키는 약물인 tianeptine이 학습과 기억에 효과적이라고 하여 우울증의 기억장애와 serot - onin이 관련이 있다고 하였다. Robinson(1984)은 선택적 ser - otonin 재흡수 차단제가 백서 해마에서 5 - $HT_3$ 차단으로 저하되었던 acetylcholine 수준을 회복시켜 기억과정을 증진시킨다고 하였다. Serotonin과 choline을 동시에 차단하면, choline이 단독으로 차단되는 경우보다 더욱 심한 학습장애를 유발한다(Nilsson 등 1988). 구체적으로 5 - $HT_{1A}$ 수용체가 choline계와 상호작용을 하며, 이런 기전이 노령 또는 choline이 결핍된 동물에게 5 - $HT_3$ 길항제를 투여했을 때 학습이 증진되는 이유라고 하였다(Barnes 등 1990 ; Jaffard 등 1991 ; Labrid 등 1992). 요약하면 cho - line계와 단가아민계는 상호작용을 통해 기억과정에 영향을 미친다고 생각된다.

생활속의 다양한 물리적 스트레스는 심리적인 스트레스와 함께 우울증의 원인으로 지적된다(Anisman과 Zacharko 1982). 동물에게 생활 스트레스와 유사한 소음이나, 빛, 식음료의 제한, 거주환경의 악화 등의 경미한 스트레스를 지속적으로 가하면 우울증에 상응하는 증상을 유발할 수 있다(Willner 등 1987). Willner 등(1987)은 백서에게 지속적으로 경미한 스트레스(chronic mild stress : 이하 CMS)를 가하여 평소에 선호하는 자당용액의 섭취량과 흥미가 점차 감소함을 관찰하고 스트레스가 백서의 강화체계에 영향을 미친다고 하였다. 강화자에 대한 반응감소는 CMS 처리로 강화자의 보상 속성에 대한 민감도가 저하됨을 의미한다(Willner 등 1987). 이는 우울증의 핵심증상인 흥미나 쾌락의 상실(anhedonia)에 해당하는 증상으로 고려된다.

우울증 환자에서 가장 흔하게 호소되는 문제중의 하나로 학습과 기억장애가 있다(Calev 등 1986 ; Peselow 등 1991 ; Wolfe 등 1987). 우울증의 기억장애는 노력을 필요로 하는 임무의 재생기억 및 재인기억의 장애로 알려져 있다(Roy - Byrne 등 1986 ; Watts 등 1990 ; Weingartner 1984). Massman 등(1992)은 우울증 환자의 기억력장애를 신경심리학적으로 분류하여 이들중 28.6%가 피질하 치매 형태의 기억장애를 보인다고 하였다. 기저핵이나 시상 등과 같은 피질하구조물은 단가아민체계가 다수 관련된다(Meltzer와 Lowy 1987). 이런 관점에서 우울증의 학습이나 기억재생 장애도 단가아민체계의 기능장애로 추정할 수 있다(Meltzer와 Lowy 1987 ; Siever 1987).

현재까지 우울증에서 나타나는 기억장애의 기전은 두가지가 제안되고 있다. 첫째로 우울기분과 연관된 인지장애로서 우울사고가 기억과정을 방해하거나(Miller 1975), 인지적인 노력을 지속적으로 유지할 수 없거나(Weingartner 1984), 저하된 동기(Mc - Allister 1981) 등으로 인한 이차적인 현상으로 보았다. 둘째로 우울증의 기억장애가 우울증과는 별개의 내인적인, 독립된 과정에 의한 현상이라는 것이다(Golinkoff와 Sweeney 1989 ; Joh - nson과 Magaro 1987). 우울증상은 회복되었으나 기억력이 회복되지 않는 경우가 임상에서 흔하게 관찰되는 점은 우울증의 기억장애가 우울병리의 이차적인 현상이 아니라, 신경화학적 측면에서 우울증을 유발하는 단가아민계 또는 choline계의 내인적인 손상이 원인이라는 것이다(Abas 등 1990 ; Aston - Jones와 Bloom 1981 ; Bartfai 등 1991 ; Bartus 등 1982 ; Dilsaver와 Coff - man 1989 ; Mller 등 1991 ; Ogren과 Johansson 1985 ; Sa - int - Cyr 등 1988).

본 연구는 CMS 처리로 우울증을 유발시킨 백서에게 SSRI 약물들을 투여하고 수동적 회피조건화와 파지검사를 실시하여 se - rotonin 재흡수 차단제들이 우울증에서 학습과 기억의 파지에 어떤 영향을 미치는지 살펴보았다. 이로서 우울증의 기억장애가 동기나 기분변화에 의한 이차적인 특성이 아닌 우울증상을 유발하는 신경전달물질과 관련된 독립된 증상이라는 점을 제안하고자 하였다.

## 실험재료 및 연구방법

### 1. 실험재료 및 도구

#### 1) 실험동물

실험동물은 고려대학교 심리학과 생리심리학 연구실에서 사육

한 수컷 Sprague - Dawley 백서를 사용하였다. 백서는 동일한 배(胚)에서 출생한 집단을 사용하였으며, 사육실의 온도는 섭씨 20  24도로 유지하였다. 실험 시작전까지 사료와 물은 제한하지 않았으며 하루 12시간 조명을 주었다. 실험 시작전 실험동물의 체중은 250  350gm이었으며 약물처치를 위해 선택한 실험동물들은 무작위로 분류, 선정하였다.

### 2) 수동적 회피반응 장치

수동적 회피학습 및 파지실험에 사용된 회피상자모형은 Es - sman과 Essman(1971)에 의하여 개발된 Lafayette model을 근거로 제작하여 사용하였다. 그 제원은 사각으로된 목재로서(가로, 세로, 높이 : 20×20×20cm) 바닥에는 1.4cm 간격, 지름이 4 mm인 스테인레스 막대가 설치되어 있으며, 상자 전면에는 바닥으로부터 5cm 높이에 폭 2cm, 길이 5cm의 난간이 설치되어 있다. 동물실험은 바닥으로부터 85cm 높이에서 시행하였다(Fig. 1).

## 2. 연구방법

백서의 우울모델에서 수동적 회피훈련을 시킨후, 부정적인 자극을 학습시킨다. 약물을 투여하여 학습된 기억이 어느정도 유지되고 재생되는지를 수동적 회피반응 장치를 통해서 알아 보아, 기억수행 과정의 변화를 통해서 각 약물간의 차이점을 보았다.

### 1) 동물우울모델

본 실험에서는 만성적으로 예측 불가능한 경도의 스트레스(CMS)를 주어 우울을 유발하는 Willner 등(1987)이 사용한 방법에서, 한냉노출, 냄새노출 항목을 제외한 11가지 스트레스 절차의 일정을 작성하여 8주간에 걸쳐 총 8주기를 반복하였다. CMS 1주기는 Table 1과 같다.

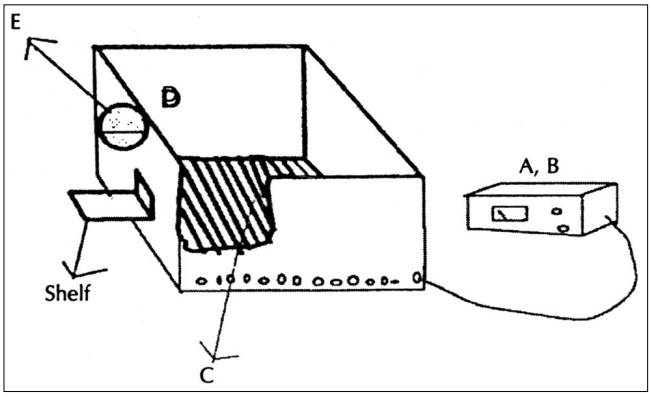


**Fig. 1.** A picture model of the apparatus for passive avoidance training and learning.
A : Timer
B : Scrambled shock generator
C : Stainless steel bar(connected with the shock generator)
D : Shuttle box
E : Electric bulb(100 watt)

### 2) 우울상태의 정의

CMS 처치를 8주간에 걸쳐 시행하면서, 1% 자당용액의 섭취량을 CMS 처리 각주의 1일째에 측정하고 CMS 처리 1주부터 4주째까지 측정한 1% 자당섭취량의 변화를 우울상태의 표식자로 결정하였다(Willner 등 1987). CMS 처리는 총 70마리에게 시행하였으며, 자당섭취량의 변화를 보이지 않았던 실험동물 8마리는 우울상태의 실험군에서 제외하였다. 대조군으로는 CMS 처리를 하지 않은 백서 53마리를 선정하여 이들의 자당섭취량과 CMS 처리된 실험동물군의 자당섭취량을 비교하여 CMS 처리군에서 통계적으로 유의한 자당섭취량의 차이를 입증하여 우울상태를 정의하였다(Fig. 2).

**Table 1.** The schedule for chronic unpredictable mild stress(CMS)*

| Date | Time | Procedures |
|---|---|---|
| 5 days before | AM 11 : 00 | exposure to 1% sucrose solution (48 hour) |
| 1 day before | PM 06 : 00 | water deprivation(20 hour) |
| 1st day | PM 02 : 00 | amounts of sucrose intake(checking)** |
| | PM 06 : 00 | exposure to 85 dB white noise(3 hour) |
| 2nd day | AM 11 : 00 | 17 hour periods in soiled cage |
| | PM 08 : 00 | low intensity stroboscopic illumination (300 flashes/min)-9 hour |
| 3rd day | AM 10 : 00 | water deprivation(16 hour) |
| | AM 11 : 00 | exposure to an empty bottle(1 hour) |
| | PM 06 : 00 | 45 degree tilt cage(7 hour) |
| 4th day | AM 11 : 00 | grouped housing(17 hour) |
| | PM 02 : 00 | water deprivation(20 hour) |
| | PM 04 : 00 | restricted access to food(2 hour) |
| | PM 04 : 00 | low intensity stroboscopic illumination (300 flashes/min)-7 hour |
| 5th day | AM 10 : 00 | exposure to 85dB white noise(5 hour) |
| | PM 05 : 00 | 45 degree tilt cage(17 hour) |
| 6th day | PM 10 : 00 | low intensity stroboscopic illumination (300 flashes/min)-17 hour |
| 7th day | PM 06 : 00 | water deprivation → enter to 2nd cycle |

*1st week cycle
**Weekly : checked the amounts of 1% sucrose consumption

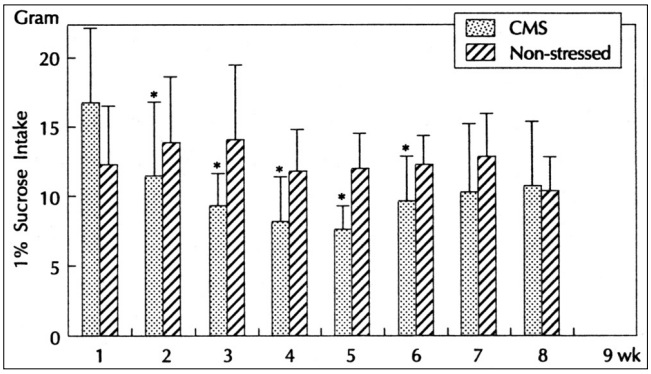


**Fig. 2.** Comparison of the amounts of 1% sucrose intake between chronic mild stress-treated group(CMS) and non-stressed group independent samples t-test(*p<.05).

### 3) 훈련준거를 보이는 실험동물을 제외하기 위한 수동적 회피훈련

CMS 처리 4주째 6일차에 수동적 회피훈련(passive avoidance training : 이하 PAT)을 실시하였다. 실험동물은 검사를 실시하기 30분전 실험실방으로 옮겨서 안정시킨 후 Essman과 Essman(1971)의 방법에 따라 백서를 회피상자속에서 출입문을 닫은 채로 1분간 방치한 후, 백서를 꺼내 미로의 끝부분 난간에 올려 놓는 순간(쥐의 꼬리를 회피상자쪽으로 향하게 놓음) 100 watt 백열등을 켬과 동시에 회피상자의 출입구를 개방시킨 순간부터 실험동물이 180도 회전하여 상자로 도피하는 잠복시간(latency)을 측정하였다(1차 PAT). 동일한 방법으로 30초 간격으로 PAT를 두차례 더 실시하였다. Essman과 Essman(1971)은 유사한 실험에서 90초의 훈련준거에 도달하는 실험동물은 약물의 효과를 판정할 수 없음으로 실험에서 제외하였는데 본 실험의 1차부터 3차에 걸친 PAT에서 7마리가 90초에 달하는 훈련준거를 보여 실험에서 제외하였다. 이로서 처음 선정된 70마리의 실험동물중 우울모델 처리과정에서 자당섭취량의 저하를 보이지 않았던 실험동물 8마리와, PAT에서 90초에 달하는 훈련준거를 보인 7마리를 제외한 나머지 55마리를 최종 약물투여군으로 선정하였다.

### 4) 부정적인 자극의 학습(retention of learning)

3차 PAT를 실시하여 회피상자로 들어간 실험동물을 30초간 머물도록 한후 다시 꺼내어 수동적 회피훈련과 동일하게 실험동물의 다리와 꼬리가 회피상자로 완전히 들어 가는 즉시 5V, 0.25 mA의 직류전기 족부자극(footshock)을 10초간 처리하고, 이후 30초 기다린 후 다시 5V, 0.25mA의 직류전기 족부자극을 10초간 처리하여 두차례에 걸쳐 족부자극의 학습을 시행하였다. 족부자극을 실시한 후, 40초간 회피상자에서 머물게 한 후 실험동물들의 학습 여부를 확인하고자, 실험동물을 다시 꺼내어 training-testing interval(이하 ; TTI) 40초에서 수동적 회피 파지검사를 실시하였다.

### 5) 약물처치

CMS 처리 4주째 6일차에 파지학습을 실시한 후부터, 매일 오후 5시에 clomipramine(N=8), fluoxetine(N=9), paroxetine(N=10), sertraline(N=9), choline(N=10), 그리고 식염수 투여군(N=9)으로 나누어 4주간에 걸쳐 매일 복강내 주사하였다. 한편, 실험동물의 체중을 매주 측정하여 체중변화에 따라 약물의 사용량을 조절하여 주사하였다. SSRI 약물들은 백서 뇌의 serotonin 수용체의 차단 강도에 따라 sertraline(4.29mg/kg), fluoxetine(15mg/kg), clomipramine(6.92mg/kg), paroxetine(0.92mg/kg)을 투여하여 동등한 차단강도로 용량을 조절하여 주사하였다(Flood와 Cherkin 1987 ; Jenike 1992). Choline은 백서의 기억력 호전에 유효하다고 입증된 150mg/kg를 주사하였고(반건호와 장환일 1993 ; Flood와 Cherkin 1987 ; Flood 등 1988), 식염수는 특별히 처리하지 않고 사용하였다. Choline과 식염수를 제외한 실험약물들은 약물의 투여용량을 증가하여 약물투여량을 매주 25%씩 증량하여 약물투여 4주째에는 초회 사용량의 175%에 달하는 용량을 복강내에 주사하였다.

### 6) 수동적 회피 파지검사

CMS 처리 4주째 6일차에 2차례에 걸친 족부자극을 실험동물에 처리하여 학습시키고, TTI 40초에서 실험동물을 회피상자에서 꺼내어 난간위에 올려 놓는 순간 백열등과 회피상자의 문을 개방한 순간부터 실험동물이 180도 회전하여 다리와 꼬리가 완전히 들어가는데 소요되는 잠복시간을 측정하여 3차례에 걸친 PAT 훈련성적과 비교하여 학습 여부를 측정하였다. 각 약물간의 단기기억 재생 능력의 차이를 알아 보고자, TTI 24시간에서 TTI 40초와 동일한 방법으로 잠복시간을 측정하였다. 각 약물간의 장기기억 재생 능력의 차이를 알아 보고자, TTI 40초와 동일한 방법으로 TTI 1주, TTI 2주, TTI 3주, TTI 4주에서 각각의 잠복시간을 측정하였다.

### 7) 통계처리

모든 자료는 SPSS-Pc(+) for window version 5.0으로 처리하여, 약물간의 학습/재생능력의 비교는 oneway ANOVA, 우울증 동물모형의 자당섭취량 변화에 대한 비교는 independent samples t-test를 적용하였으며, 사후 검증은 Duncan procedure를 이용하였다. 자당섭취량과 체중감소간의 상관관계는 Pearson's correlation을 이용하였으며, 전체 실험의 통계적인 유의성은 신뢰구간 $p<.05$에서 의미를 부여하였다.

## 결 과

### 1. 우울상태

실험동물(N=70)들은 4주간의 CMS 처리과정을 거치고 나서 1% 자당섭취량(-9.04±4.74gm)의 저하를 보였으며, 스트레스 처리를하지 않은 대조군(N=53)은 (-0.81±4.98gm)의 섭취량 저하를 보여, CMS 처리된 실험동물들이 대조군에 비하여 유의한 섭취량의 저하를 보였다($t=-9.34$, $p<0.001$)(Fig. 2). CMS 처리후 수동적 회피학습을 시행한 백서(N=55)들만의 1% 자당섭취량(-10.47±4.29gm)은 더욱 저하되었음을 확인하였다(Table 2). 이는 본 연구의 우울모델이 유용함을 지지한다.

### 2. TTI 40초

실험동물(N=55)에서 족부자극 학습후 40초가 경과한 시점에서 각 약물간의 잠복기(9.20±5.40)와 3차례에 걸친 PAT 훈련의 잠복기(56.93±36.13)을 비교한 바, PAT 훈련후 잠복기

가 의미있게 연장되어 유의한 차이를 보였다(t=10.47, p<.0001). 이로서 실험동물들이 족부자극에 대하여 의미있게 학습이 되었음을 확인하였다(Table 3).

### 3. TTI 24시간

족부자극 학습후 24시간이 경과한 시점에서 약물 투여군간의 잠복기를 측정한 바, 각 약물간에 유의한 차이는 없었다(p>0.05) (Table 4).

### 4. TTI : 1, 2, 3, 4주

족부자극 학습후 각각 1주, 2주, 3주 그리고 4주가 경과한 시점에서 각 약물의 잠복기는 다음과 같다.

(1) TTI 1주에서 paroxetine(72.90±23.54)이 식염수(28.78±28.45) 보다 유의하게 연장된 잠복기를 보였다(Table 4).

(2) TTI 2주에서도 paroxetine(60.90±34.58)이 식염수(23.89±27.84)보다 유의하게 연장된 잠복기를 보였다(Table 4).

**Table 2.** Comparison of the amount of sucrose consumption between drug treated experimental group and non-stressed group

| Weeks | Sucrose intake amounts(gm) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Drug treated experimental group(N=55) | Non-stressed group (N=53) | p+ | t | |
| 1st | - 6.07±7.34 | 1.75±5.81 | 0.75* | - 6.13 | 0.0001** |
| 2nd | - 2.67±6.89 | 0.08±6.52 | 0.73* | - 2.13 | 0.036* |
| 3rd | - 1.72±3.23 | - 2.64±5.42 | 0.010 | 1.07 | 0.287 |
| 4th | - 0.82±4.10 | 0.00±4.27 | 0.81* | - 1.02 | 0.31 |
| 5th | 1.93±3.84 | 0.15±3.39 | 0.16* | 2.46 | 0.016** |
| 6th | 2.35±4.58 | 0.87±3.30 | 0.145* | 1.92 | 0.058 |
| 7th | 0.25±4.70 | - 2.15±3.25 | 0.123* | 3.08 | 0.003** |
| 1 - 4th | - 10.47±4.29 | - 0.81±4.98 | 0.869* | - 9.34 | 0.001** |
| 1 - 8th | - 6.76±5.39 | - 1.94±4.14 | 0.117* | - 5.20 | 0.001** |

+ : Levene's test for equality of variance(p>0.05)
Independent samples t-test(*p<.05, **p<.01)

**Table 3.** Comparison of the latency between passive avoidance training and learning at the training testing-interval 40 seconds

| | PAT(N=55) | PAL(N=55) | t |
|---|---|---|---|
| latency(Sec.) | 9.20±5.40 | 56.93±36.13 | 10.47* |

paired t-test, *p<.01
PAT : passive avoidance training PAL : passive avoidance learning

(3) TTI 3주에서 paroxetine(53.40±33.28), fluoxetine(45.89±34.27)이 식염수(10.89±4.23)보다 연장된 잠복기를 보였다(Table 4). 한편 choline(72.30±27.21)이 clomipramine(33.13±29.51), sertraline(31.67±36.20), 식염수(10.89±4.23)보다 유의미하게 잠복기의 연장 소견을 보였으나 실험전후를 비교할 때 이는 실험오차로 생각된다(Table 4).

(4) TTI 4주에서 paroxetine(68.00±28.38)과 choline(63.90±28.18)이 sertraline(31.11±34.30), 식염수(14.89±12.88)보다 유의미하게 연장된 잠복기를 보였다(Table 4). 한편, paroxetine(68.00±28.38)이 fluoxetine(36.56±34.51)보다 연장된 잠복기를 보였다(Table 4).

## 고 찰

본 연구에서 사용한 백서의 우울모형은 Willner 등(1987)의 만성적으로 예측 불가능한 스트레스를 가하는 방법을 변화시켜서 사용하였다. Willner 등(1987)은 우울상태를 유발하기 위해 13가지의 스트레스를 처리하였으나, 본 연구에서는 두가지 과정을 제외하고 11가지 과정을 시행하였다. 시행치 않은 절차는 섭씨 10도 수준의 서늘한 실내온도를 30분간 두차례에 걸쳐서 처리하는 방법과 방향 공기청정제를 12시간에 걸쳐서 처리하는 것이었다.

이와 같이 11가지의 스트레스를 처리하여, Willner 등(1987)의 연구결과와 비교할 때, Willner 등(1987)은 CMS 처리군이 대조군과 비교하여 자당섭취량이 통계적으로 유의한 저하를 보여야 우울상태로 간주할 수 있다고 하였다. 또한 이런 차이를 보이려면 최소 2주간의 스트레스 처리가 필요하다고 하였으며, 일단 자당섭취량의 저하를 보이면 CMS 처리가 끝난 후 5주까지 유의한 차이가 지속된다고 하였다. 본 연구에서는 CMS 처치 1 4주 및 1 8주에서 스트레스 처리를 하지 않은 대조군보다 자당섭취량의 유의한 저하를 보였다. 이는 본 연구에서 사용한 11가지의 스트레스 처리 방법이 백서의 우울상태를 유발함에 있어 기존의 결과와 동일한 결과로 판단된다(Matthews 등 1995 ; Papp 등 1994 ; Willner 등 1987).

본 연구는 실험동물에서 우울상태의 동질성을 꾀하고자, CMS

**Table 4.** Comparison of the means and standard deviations of the latency among each drug treated groups at the training-testing interval 24 hour, 1, 2, 3, and 4weeks

| TTI | Clomipramine | Fluoxetine | Paroxetine | Sertraline | Choline | Saline |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 24hr | 58.88±31.07 | 51.22±32.33 | 72.60±25.68 | 55.22±31.40 | 55.40±30.00 | 43.44±36.67 |
| 1wk | 54.38±38.90 | 51.22±32.33 | 72.90±23.54[a)] | 57.89±30.25 | 57.30±28.46 | 28.78±28.46[b)] |
| 2wk | 52.88±38.71 | 49.89±29.94 | 60.90±34.58[a)] | 55.56±36.03 | 45.20±33.36 | 23.89±27.84[b)] |
| 3wk | 33.13±29.51[e] | 45.89±34.27[c]* | 53.40±33.28[b]* | 31.67±36.20[e] | 72.30±27.21[a]* | 10.89±4.23[d] |
| 4wk | 38.75±33.53 | 36.56±34.51[e] | 68.00±28.38[a]* | 31.11±34.30[c] | 63.90±28.18[b]* | 14.89±12.88[d] |

*p<.05 oneway ANOVA
1, 2 week) a>b 3 week) a>d ; b, c>d ; a>e 4 week) a>c, d, e ; b>c, d

처리를 우울유발 도구로 사용하였다. 약물투여기간도 가능하면 장기적인 효과를 보기 위하여 기존의 동물연구에서 설정한 최대치인 4주(Muscat 등 1992a ; Muscat 등 1992b)로 하였다. 인간과 설치류의 기억능력에 차이가 있고, 장/단기기억에 관한 구분도 논란의 여지가 있지만 기존의 연구에 준하여 장기기억을 1일 이상으로 구분하여 실험하였다(Flood 등 1988).

본 연구의 TTI 24시간에서 각 약물간의 잠복기는 차이가 없었다. Flood와 Cherkin(1987)은 정상백서에게 fluoxetine(70 ug/SC)을 투여하고 능동적 회피반응의 파지시험에서 대조군보다 잠복기가 연장되었다고 하였으며, Introini 등(1984)은 fluoxetine(5mg/kg/IP) 투여후 잠복기가 연장되었음을 보고하여 본 연구결과와 상반되었다. 또한, Flood와 Cherkin(1981)은 정상백서의 TTI 24시간에서 arecoline(14ug/SC)을 투여하여 잠복기가 연장되었다고 하였으나, 본 연구에서는 choline과 SSRI 각 약물 모두 잠복기가 연장되지는 않았다. 이는 4주간에 걸쳐서 CMS를 가한 실험동물들이 우울증에 해당하는 신경화학적인 변화상태에 이르렀음을 간접적으로 시사한다고 추정된다. 그러나, 정상집단을 대상으로 한 기존의 연구들과 우울집단을 대상으로 한 본 연구를 단순 비교하는 것은 무리가 있다고 하겠다.

TTI 1주에서 각 실험군의 잠복기는 paroxetine만이 식염수와 비교하여 의미있게 연장되었으며, 이후 지속적으로 효과를 보인 점은 paroxetine이 다른 실험약물보다 조기에 효과를 나타냈다고 판단된다.

본 연구에서 4주간에 걸친 CMS 처리후, 실험약물을 투여하면서 저하된 자당섭취량이 증가하기 시작한 시점과 paroxetine이 기억과정에서 잠복기의 유의미한 연장을 보인 시점이 약물투여 1주후로 동일하였으나, 약물투여후 3주까지 스트레스 처리를 하지 않은 대조군과 비교하여 자당섭취량이 지속적으로 저하된 상태였던 점은 우울의 회복과 기억과정은 동일하지는 않다고 간주된다(Table 3).

Paroxetine이 다른 SSRI보다 조기에 효과를 보인 이유는 흡수과정의 특이성 때문이라고 생각된다. Fluoxetine과 sertraline은 서서히 흡수(Altamura와 Montogomery 1990 ; Kaye 등 1989)되지만, paroxetine은 포화성 일차 통과 추출(saturable first pass extraction)이 빠르게 이루어지는 생체이용율(Kaye 등 1989) 때문에 단기간내에 최고 혈중농도치에 도달하였기 때문이라고 추정된다.

TTI 3주에서는 choline의 잠복기가 가장 의미있게 연장된 소견을 보였으나 이는 실험오차와 통계오차 때문으로 판단된다. TTI 3주에서 fluoxetine이 paroxetine보다 2주 늦게 효과를 나타내기 시작한 이유는 fluoxetine이 약물역학적으로 paroxetine 보다는 느리지만, fluoxetine의 대사산물인 desmethyl 기 유도체인 norfluoxetine 등의 활성이 높고 반감기도 9일 정도로 상당히 긴 때문이라 추정된다(Aguglia 등 1993 ; Bergstrom 등 1988). 한편, sertraline은 TTI 1주에서 4주까지 saline과 구분되지 않는 잠복기를 보였다. 이는 sertraline의 대사산물인 desmethylsertraline이 생체외 실험에서는 sertraline의 1/10에 해당하는 강도를 보이지만, 낮은 지용성으로 대사산물의 활성도가 낮았던 점이 원인이라고 추정된다(Heym과 Koe 1988).

Choline은 TTI 4주에서 유의미하게 연장된 잠복기를 보였다. Rusted와 Warburton(1988)은 인간에게 choline 길항제인 scopolamine을 투여하여 단기 저장된 정보가 손상되었다고 하였다. Kopelman과 Corn(1988)은 백서에게 scopolamine을 투여하여 시공간적 단기기억 수행능력이 저하됨을 보고하여 choline이 단기기억에 주된 작용을 한다고 하였다. Flood 등(1988)은 정상백서의 TTI 24시간에서 재생과정에 효과적이었음을 보고하여, 장기기억에 효과적이었던 본 연구결과와는 반대되는 소견을 보였다. 그러나, Introini 등(1984)이 muscarine성 효현제인 oxotremoline(0.05mg/kg/IP)을 투여한 백서에서 수동적 회피 학습의 기억재생에 효과적이었다는 보고와 Sarter(1990)가 acetylcholine 길항제인 scopolamine이 TTI 24시간 재생에는 영향이 없었으나, 16일이상 연속되는 파지시험에서 극적인 장해가 나타난다는 결과는 본 연구의 결과와 일치한다. 이런 상반된 연구결과는 choline이 장기기억의 재생보다는 단기기억의 저장과정에 좀 더 우세한 역할을 하는 특징으로 설명된다(Dilsaver와 Coffman 1989 ; Tulving 1991). Jaffard 등(1991)과 Bartus 등(1982)은 실험 3주전에 학습된 기억이 choline계와는 독립적으로 재생된다고 하였으며, Kopelman과 Corn(1988)은 scopolamine의 투여가 일단 학습된 장기기억에 손상을 주지 않음을 보고하여, 장기기억의 재생에 있어 choline계 단독보다는 choline계와 다른 신경전달체계 사이에 상호작용이 있음을 시사하였다.

이와같이 신경생물학적인 측면에서 단가아민이나 choline이 기억과정에 중요한 역할을 한다는 본 연구결과와 단가아민계 혹은 choline성 기전(Bartus 등 1982 ; Bergstrom 등 1988 ; Dilsaver와 Coffman 1989)이 우울증의 원인으로 제안되는 점을 고려한다면, 우울증이나 우울증에서 나타나는 기억장애는 단가아민계와 choline계의 상호작용 때문임을 추정해 본다. 증거로서 Deutsch(1983)는 백서의 해마에 cholinesterase inhibitor를 주사하면 미로변별력 검사에서 잊어버린 기억의 재생을 증진시킨다고 보고하였다. 또한 전반적인 구조적인 손상이 있는 건망 또는 치매 증후군에서도 장기기억의 재생은 온전하게 유지되는 경우(Butters와 Cermak 1980)가 많다. 결국, 장기기억에는 하나 이상의 저장/재생 체계의 존재를 암시하여 choline계 혹은 serotonin 단독으로는 설명이 불가능하다.

Clomipramine은 전체 실험과정을 통하여 식염수와 구분되지 않는 잠복기를 보였다. 이는 clomipramine의 항우울효과와 기억재생능력 사이에는 상관관계가 없음을 간접적으로 시사한다. Hopkins와 Johnston(1988)은 noradrenaline이 해마의 CA3 또

는 DG 부위에서 장기기억의 증진을 보인다고 하였지만, 본 연구에서 투여된 clomipramine의 대사산물중 desmethylclomipramine이 강력한 noradrenaline 재흡수 차단작용을 고려할 때, 우울증의 기억과정에서 noradrenaline이 주된 작용을 하지는 않는다고 생각된다.

요약하면, 우울증은 단가아민계로 설명되지만 우울증에서 나타나는 기억장애는 choline계가 우세한 역할을 하며 단가아민계가 이차적으로 choline계를 자극하여 임상적으로 우울기분이 기억장애보다 먼저 회복되고 기억력의 회복은 늦게 나타나는 것으로 추정된다. 그러나, 이는 Robinson(1984)이 제안한 것 이외에, 아직까지 신경생화학적으로 규명되지는 않은 상황이다.

본 실험의 우울모형 백서에서 SSRI와 choline이 장기기억의 회복에 효과적이었다는 소견을 뒷받침 해줄 만한 기존의 연구가 부족하였다. 그 이유는 최근의 연구경향이 정보의 부호화에 관심을 두었으며, 주로 단기기억의 기억측정이 정확하다는 이유라고 하겠다(Spear 등 1990 ; Tulving 1991).

이상의 연구의 결과를 통해서 우울상태의 동물모형에서 수동적 회피훈련의 학습/재생에는 choline계 약물과 SSRI의 일부가 효과적인 것으로 보아, serotonin과 choline계의 상호활성이 우울상태 백서의 장기기억 재생에 영향을 미친다고 생각된다.

## 결 론

저자들은 우울증에서 보이는 기억력장애와 serotonin의 관련성을 알아보고자 하였다. 70마리의 백서에게 만성적으로 예측할 수 없는 경미한 스트레스를 4주간 처리하여 스트레스를 처리하지 않은 대조군보다 1% 자당섭취량의 유의한 저하($t = -9.34$, $p < 0.001$)를 보인 우울증 동물모델을 형성시켰다. 실험약물로서 선택적 serotonin 재흡수 차단제인 fluoxetine, paroxetine, sertraline과 clomipramine을, 대조군으로 choline 및 식염수를 우울백서에게 투여하였다. 수동적 회피학습/파지검사를 통해 약물투여 24시간, 1주, 2주, 3주, 4주가 경과한 시점에서 수동적 회피반응의 잠복기를 측정하였다. 그 결과를 보면,

1) Training-testing interval 24시간에서 각 약물간의 잠복기는 유의한 차이가 없었다.

2) Training-testing interval 1주, 2주에서 paroxetine이 식염수보다 유의하게 연장된 잠복기를 보였다.

3) Training-testing interval 3주에서 paroxetine과 fluoxetine이 식염수보다 유의미하게 연장된 잠복기를 보였다.

4) Training-testing interval 4주에서 paroxetine과 choline이 식염수보다 유의미하게 연장된 잠복기를 보였다.

이상의 연구 결과를 요약하면, 우울증 상태의 백서에서 단기기억에는 choline 및 선택적 serotonin 재흡수 차단 약물들이 효과가 없었으며, 장기기억에 해당 하는 1주부터 4주에 걸쳐서 paroxetine이 지속적으로 효과적이었으며, fluoxetine이 3주에서, choline은 4주에서 효과적이었다. 이로서 백서의 우울상태에서 투여된 serotonin 재흡수 차단약물들중 paroxetine은 choline과 차이가 없이 수동적 회피반응에서 유의미한 잠복기의 연장을 보였는데 이는 paroxetone이 생체유용성에 있어 빠른 활성을 보이기 때문이라고 추정된다.

**중심 단어** : 선택적 세로토닌 재흡수 차단제 · 동물우울모형 · 수동적 회피학습.

## 참고문헌

반건호 · 장환일(1993) : 전기경련충격과 콜린계 약물이 백서의 전진성 기억장애에 미치는 영향. 신경정신의학 *32 : 534-544*

**Abas MA, Sahakian BJ, Levy R(1990) :** *Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. Psychol Med 20 : 507-520*

**Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB, et al(1993) :** *Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. Int Clin Psychopharma 8 : 197-202*

**Altamura AC, Montgomery SA(1990) :** *Fluoxetine dose, pharmacokinetics and clinical efficacy. Rev Contemp Pharmacother 1 : 75-81*

**Anisman H, Zacharko RM(1982) :** *The predisposing influence of stress. Behav Brain Sci 5 : 89-137*

**Aston-Jones G and Bloom FE(1981) :** *Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. J Neurosci 1 : 887-900*

**Barnes JM, Costall B, Coughlan J, et al(1990) :** *The effect of odansetron, a 5-HT receptor antagonist, on cognition in rodents and primates. Pharmacol Biochem Behav 35 : 955-962*

**Bartfai A, Asberg M, Martensson B, et al(1991) :** *Memory effects of clomipramine treatment : relationship to CSF monoamine metabolites and drug concentrations in plasma. Biol Psychiatry 30 : 1075-1092*

**Bartus RT, Dean RL, Beer B, et al(1982) :** *The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science 217 : 408-417*

**Bergstrom RF, Lemberger L, Faraid NA, et al(1988) :** *Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine. a review. Br J Psychiat 153 (suppl 3) : 47-50*

**Butters N, Cermak LS(1980) :** *Alcoholic Korsakoff's syndrome. New York. Academic press, pp403-452*

**Calev A, Korin Y, Shapira B, et al(1986) :** *Verbal and non-verbal recall by depressed and euthymic affective patients. Psychol Med 16 : 789-794*

**Deutsch JA(1983) :** *The cholinergic synapse and the site of memory, in the physiological basis of memory. Ed by Deutsch JA, New York, Academic Press, pp59-76*

**Dilsaver SC, Coffman JA(1989) :** *Cholinergic hypothesis of depression ; a reappraisal. J Clin psychopharmacol 9 : 173-179*

**Dudai Y(1994) :** *Molecular devices in neuronal learning mechanines. In : Memory System of the Brain-advanced series in neuroscience-,*

*Ed by Delacour J Vol 4, Laboratoire de Psychophysiologie, Universite Paris 7, pp327-328*

**Essman WB, Essman SG(1971)：** *Cholinergic mechanisms and avoidance behaviour acquisition. Effects of nicotine in mice. Psychol Reports, 29：987-993*

**Flood JA, Cherkin A(1981)：** *Cholinergic receptor interactions and their effects on long-term memory processing. Brain Res 215：177-185*

**Flood JA, Cherkin A(1987)：** *Fluoxetine enhances memory processing in mice. Psychopharma 93：36-43*

**Flood JF, Smith GE, Cherkin A(1988)：** *Memory enhancement in mice：role of drug dose and training-testing interval. Pharma Biochem Behav 29：635-639*

**Golinkoff M, Sweeney JA(1989)：** *Cognitive impairments in depression. J Affect Disord 17：105-112*

**Gottfries CG(1985)：** *Alzheimer's disease and senile dementia：Biochemical characteristics and aspects of treatments. Psychopharma (Berlin) 86：245-252*

**Heym J, Koe BK(1988)：** *Pharmacology of sertraline：A review. J Clin Psychiatry 49 (suppl) 40-45*

**Hopkins WP, Johnston D(1988)：** *Noradrenergic enhancement of long-term potentiation at mossy-fiber synapses in the hippocampus. J Neurophysiol 59：667-687*

**Introini IB, Baratti CM, Huygens P(1984)：** *Selective brain noradrenaline depletion induced by the neurotoxin N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine (DSP 4) does not prevent the memory facilitation induced by a muscular agonist in mice. Psychopharma 82 ：107-112*

**Jaffard R, Mocaer E, Poignant JC, et al(1991)：** *Effects of tianeptine on spontaneous alteration, simple and concurrent spatial discrimination learning and on alcohol-induced alteration deficits in mice. Behav Pharma 2：37-46*

**Jenike MA(1992)：** *Pharmacological treatment of obsessive compulsive disorders. In：Obsessional Disorder. Psychiatr Clin North Am (Dec), Ed by Jenike MA, Saunders, 15：4：906*

**Johnson MH, Magaro PA(1987)：** *Effects of mood and severity on memory processes in depression and mania. Psychol Bull 101：28-40*

**Kaye CM, Haddock RE, Langley PF, et al(1989)：** *A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. Acta Psychiatr Scand 80 (suppl 350) 60-75*

**Kopelman MD, Corn TH(1988)：** *Cholinergic blockade as a model for cholinergic depletion. Brain 111：1079-1110*

**Labrid C, Mocaer E, Kamoun A(1992)：** *Neurochemical and pharmacological properties of tianeptine, a novel antidepressant. Br J Psychiat 160 (suppl 15) 56-60*

**Massman PJ, Delis DC, Butters N, et al(1992)：** *The subcortical dysfunction model of memory deficits in depression：Neuropsychological validation in a subgroup of patients. J Clin Exp Neuropsychol 14：687-706*

**Matthews K, Forbes N, Reid IC(1995)：** *Sucrose consumption as anhedonic measure following chronic unpredictable mild stress. Physiol Behav 57 (2)：241-248*

**Mayeux R(1990)：** *Therapeutic strategies in Alzheimer's disease. Neurol 40：175-180*

**McAllister TW(1981)：** *Cognitive functions in the affective disorders. Compr Psychiatry 22：572-586*

**McGaugh JL(1989)：** *Involvement of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. Ann Rev Neurosci 12：255-287*

**Meltzer HY, Lowy MT(1987)：** *The serotonin hypothesis of depression. In：Psychopharmacology. 3rd progress, Ed by Meltzer HY, New York, Raven press, pp513-526*

**Miller WR(1975)：** *Psychological deficit in depression. Psychol bull 82：238-260*

**MQller WE, Stoll L, Schubert T, et al(1991)：** *Central cholinergic functioning and aging. Acta Psychiatr Scand 83：34-39*

**Muscat R, Papp M, Willner P(1992a)：** *Reversal of stress induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. Psychopharma 109：433-438*

**Muscat R, Papp M, Willner P(1992b)：** *Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. Biol Psychiatry 31：937-946*

**Nilsson OG, Strecker RE, Daszuta A, et al(1988)：** *Combined cholinergic and serotonergic denervation of the forebrain produces severe deficits deficits in a spatial learning task in the rat. Barin Res 453：235-246*

**Ogren SO, Johansson C(1985)：** *Separation of the associative and non-associative effects of brain serotonin released by p-chloramphetamine：Dissociable serotonergic involvement in avoidance learning, pain and motor function. Psychopharma 88：12-26*

**Papp M, Klimek V, Willner P(1994)：** *Effects of imipramine on serotonergic and beta-adrenergic receptor binding in a realistic animal model of depression. Psychopharma 114：309-314*

**Peselow ED, Corwin J, Fieve RF, et al(1991)：** *Disappearance of memory deficits in outpatient depressives responding to imipramine. J Affect Disord 21：173-183*

**Quartermain D, Judge ME, Leo P(1988)：** *Attenuation of forgetting by pharmacological stimulation of aminergic neurotransmitter systems. Phar Biochem Behav 30：77-81*

**Robinson SE(1984)：** *Serotonergic control of central cholinergic neurons. In：Dynamics of Neurotransmitter Function. Ed by Hanin I, New York, Raven Press, pp59*

**Roy-Byrne PP, Weingartnet H, Bierer LM, et al(1986)：** *Effortful and automatic cognitive processes in depression. Arch Gen Psychiatry 43：265-267*

**Rusted JM, Warburton DM(1988)：** *Effects of scopolamine on working memory of healthy young adults. Psychopharma 96：145-152*

**Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE(1988)：** *Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. Brain 111：941-959*

**Sarter M(1990)：** *Retrival of well-learned propositional rules：Insensitive to changes in activity of individual neurotransmitter systems. Psychobiol 18：451-459*

**Siever L(1987)：** *The role of noradrenaline mechanisms in the etiology of the affective disorders, in Psychopharmacology, 3rd Edition, Ed by Meltzer HY, New York. Raven press. pp493-504*

**Spear NE, Miller JS, Jagielo JA(1990)：** *Animal memory and learning. Annual Rev Psychol 41：169-211*

**Synder SH, Yamamura HI(1977)：** *Antidepressants and the muscarinic acetylcholine receptors. Arch Gen Psychiatry. 34：236-239*

**Tulving E(1991)：** *Interview with Endel Tulving. J Cognit Neurosci 3：1-12*

**Watts FN, Dalgleish T, Bourke P, et al（1990）：** *Recognition memory in depression. J Abnorm Psychol 96：273-275*

**Weingartner H（1984）：** *Psychobiological determinants of memory failures. In：Neuropsychology of Memory. Ed by Butters N, Squires L, New York, Guilford. pp112*

**Willner P, Towell A, Sampson D, et al（1987）：** *Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressants. Psychopharma 93：358-364*

**Wolfe J, Granholm E, Butters N, et al（1987）：** *Verbal memory deficits associated with major affective disorders：A comparison of unipolar and bipolar patients. J Affect Disord 13：83-91*