Olanzapine이 백서의 Schedule-Induced Polydipsia에 미치는 영향

이기철*† · 이경규** · 장환일*** · 이정호* · 김현우** · 하준명* · 정재현* · 정홍경*

Effects of Olanzapine on the Schedule-Induced Polydipsic Rats

Gi-Chul Lee, M.D.,*† Kyung-Kyu Lee, M.D., Hwan-Il Chang, M.D.,*** Jung-Ho Lee, M.D.,* Hyun-Woo Kim, M.D.,** Jun-Myung Ha, M.D.,* Jae-Hyun Jeong, M.D.,* Hong-Kyung Jeong, M.D.***

ABSTRACT

Object : This study was designed to evaluate the effects of olanzapine on the schedule-induced polydipsia(SIP) which is one of animal model of obsessive-compulsive disorder in rats. We administered olanzapine as a serotonin and dopamine blocking agent, fluoxetine as a selective serotonin reuptake inhibitor, and haloperidol for the dopamine antagonist to rats which showed schedule-induced polydipsic behavior.

Methods : Spraque-Dawley rats weighing 200 - 250gm were individually housed and maintained and allowed free access to water. The rats were placed on a restricted diet. To induce polydipsia, rats were placed in the cage where a pellet dispenser automatically dispensed 90mg pellets on a fixed-time 60 seconds(FT - 60s) feeding schedule over 150 minute test session per day. Water was available at all times in the cage. After 4 weeks of daily exposure to the FT 60s feeding schedule, experimental rats met a predetermined criterion for polydipsic behavior(greater than 3 times of water per session on average). 5 groups of rats were administered olanzapine(3mg/kg, i.p), olanzapine(10mg/kg, i.p), fluoxetine(5mg/kg, i.p.), haloperidol(0.1mg/kg, i.p.), and vehicle(1cc/kg, i.p.) for 3 weeks. The rats were tested once a week to access schedule induced polydipsic behavior. Water bottles were weighed before and after the 150-minute test session. The chronic effects of administration of experimental drugs on schedule induced polydipsic behavior were analyzed with ANOVA and Scheffe test as a posthoc comparison.

In order to measure water consumption in non-polydipsic food-deprived rats, a separate group of rats(N=8) were individually housed and given a single bolus(14.5gm) of food per day which maintained them at their average body weight.

Results and Conclusion :

The results were as follows ;

1) After 4 weeks of scheduled feeding procedure, the experimental group showed significant differences than the bolus control in the amount of water consumption as compared with their average water intakes for 4 weeks. At the same periods, there were no differences between the experimental group and the bolus control in the body weight.

2) The fluoxetine group showed significant decrease in the amount of water intake over the 3 weeks of drug treatment as compared with their average amount of polydipsic water intakes. The olanzapine 3mg group showed significant decrease in the amount of water intake at 3rd weeks of drug treatment as compared with their average amount of polydipsic water intakes. The olanzapine 10mg group showed significant decrease in the amount of water intake at 2nd and 3rd weeks of drug treatment as compared with their average amount of polydipsic water intakes. However, the haloperidol group and the vehicle control group showed no changes of amounts of water intake for 3 weeks of treatment as compared with their average

*인제대학교 의과대학 상계백병원 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Inje University Medical College, Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea
**단국대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Dankook University Medical College, Chonan, Korea
***경희대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Kyunghee University Medical College, Seoul, Korea
†교신저자 : 이기철, 139 - 707 서울 노원구 상계7동 761 - 1
전화) (02) 950 - 1921, E - mail) Tesoprel@unitel.co.kr

amount of polydipsic water intakes.

3) The fluoxetine group showed significantly lower amounts of water intake than the haloperidol group at 2nd weeks of drug treatment. And also the fluoxetine group showed significantly lower amounts of water intake than the haloperidol group and the vehicle control at 3rd weeks of drug treatment.

The olanzapine 3mg group and the olanzapine 10mg group showed significantly lower amounts of water intake than the haloperidol group and the vehicle control at 3rd weeks of drug treatment.

Above findings suggest that the fixed time feeding procedure for schedule-induced polydipsia as an animal model of obsessive compulsive disorder was effective to the evaluation of pharmacological challenge study. The authors assume that the serotonin hypothesis and the serotonin-dopamine interaction hypothesis are preferred to the dopamine hypothesis in the biological etiology of obsessive-compulsive disorder.

KEY WORDS : Olanzapine · Animal model of obsessive-compulsive disorder · Schedule-induced polydipsia.

서 론

강박장애의 생물학적 측면에서 선택적 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor : 이하 SSRI)가 효과적이라는 점이 지속적으로 지지되고 있다(Ananth등 1981 ; De-Veaugh-Geiss등 1989 ; Fontaine과 Chouinard 1985 ; Price 등 1987). 이런 측면에서 강박장애의 원인으로 세로토닌 신경전달의 기능부전이 제안되고 있다(Lopez-Ibor 1992). 한편, SSRI에 반응하지 않는 환자들에게 도파민 수용체 길항제인 pimozide, haloperidol 등을 병합 투여하면 65% 이상에서 강박증상의 완화를 보인다고 하였다(McDougle등 1990 ; McDougle등 1994).

백서를 이용한 강박행동에 관한 실험은 세로토닌 순응제 투여(Winslow와 Insel 1989), 측부 시상하부를 상행하는 도파민 주행경로에 도파민 순응제 투여(Lorenz 1966 ; Stein 등 1992), 그리고 세로토닌과 도파민 수용체를 동시에 차단하는 약물 투여(Ricciardi와 Hurley 1989) 등 주로 세로토닌계와 도파민계를 중점으로 연구되고 있다. 이런 연구 경향이 암시하는 바는 5-HT_2와 도파민 D_2 수용체 동시 차단이 상승작용이 있음을 암시하는 소견으로 고려되고 있다(Pitman 1989).

고정된 시간일정(fixed time schedule)으로 소량의 음식물을 제공하는 방법으로 백서를 장기간에 걸쳐 사육하면, 백서는 다량의 물을 섭취하게 된다. 이런 행동을 schedule-induced poly-dipsia(이하 SIP)라 한다(Woods 등 1993). 행동학적 측면에서 다량의 물을 섭취하는 행동을 부가적인 강박행위로 설명하고 있다(Pellon과 Blackman 1992). SIP의 기전에 대해서는 아직까지 규명되지는 않았으나, 이러한 행동이 수분부족을 해결하기 위한 생리적인 현상은 아니라고 알려져 있다(Falk 1971).

백서에서 SIP가 유발되면 기본적으로 나타나는 변화들로는 식사량 저하, 체중의 감소 또는 무변화, 그리고 과잉행동을 들 수 있다(Devenport 등 1981 ; Traber 등 1988). Pitman(1989)은 백서에서 부가적인 행동으로서 나타나는 SIP가 인간의 강박장애에서 나타나는 비순응적이고 무의미하게 반복되는 생각이나 행동과 유사하여 강박장애의 동물모형으로 적용할 수 있다고 하였다.

본 연구는 세로토닌과 도파민을 동시에 차단하는 비정형 항정신병약물(atypical antipsychotics)의 하나인 olanzapine을 SIP 백서에 투여하고 음수량에 미치는 변화를 알아보고자 하였다. 이러한 실험을 통하여 olanzapine의 강박장애 환자들에 대한 투여 가능성을 제시하고자 하였다.

실험재료 및 연구방법

1. 실험 동물

실험 동물은 동일한 胚에서 출생한 수컷 Spraque-Dawley 백서를 사용하였다. 동물 실험실의 사육실에서 7일간의 적응기간을 갖도록 하였다. 사육실의 온도는 섭씨 20 24도로 유지하였다. 백서들은 하나의 사육상자(42×26×18cm)에 1마리씩 사육하였으며 매일 아침 8시부터 12시간씩 조명을 주었다. 적응기간 중 먹이와 식수는 제한하지 않았다. 실험 시작 전 백서의 체중은 200 250gm이었다. 1주간의 적응기간이 지난 실험 동물들은 사전 실험을 통하여 체중의 10% 이내의 범위에서 유지되게끔 먹이를 제한하여 공급하였다. 실험은 오후 4시부터 9시 사이에 수행하였다.

2. 동물모형

다음증의 정의는 기존의 연구에서 먹이를 제한하지 않은 평소 음수량보다 3배 이상 증가된 음수량을 보일 때를 다음증이 유발된 것으로 하였다(Creese와 Iversen 1974).

1) 각각의 사육상자에는 1정당 90mg 무게인 사료(pellet)를 자동급이장치(automatic dispenser)에서 60초당 1정씩 공급되

게끔 고정된 시간 간격(fixed time 60seconds : 이하 FT - 60s)으로 하루 150분만 먹이를 공급하였다.

2) 실험 기간중 물은 먹이가 공급되는 시간인 일 150분만 제공하였다.

3) 4주간에 걸쳐서 실험절차 1), 2)의 과정을 되풀이 하였다. 4주간에 걸친 FT - 60s 다음 증 유발 과정중 매주 1회 측정한 실험 동물들의 음수량과 체중변화를 측정하여, 실험 시작 전에 측정한 기저치 음수량 및 체중과 비교하여 다음증 유발여부를 확인하였다(표 1, 2).

4) 한편, FT - 60s로 실험 동물에게 하루 150분간 제공된 먹이의 전체량(14.5gm)을 한번에 덩어리(bolus)로 통제집단에게 제공하고 FT - 60s로 고정된 일정으로 사료를 제공받은 실험 동물들의 음수량과 비교하였다. 이를 통해 FT - 60s의 고정된 시간 간격으로 유발된 다음증과 먹이의 양과 상관성을 알아 보았다.

3. 실험절차

1) 다음증이 유발된 실험 동물을 olanzapine 3mg/kg(N=8), Olanzapine 10mg/kg(N=8), fluoxetine 5mg/kg(N=8), haloperidol 0.1mg/kg(N=8), 그리고 vehicle 대조군 1cc/kg(N=8)으로 나누고 3주간에 걸쳐서 실험 약물을 매일 복강내 주사하였다.

2) 실험 약물 투여 기간중 매주 1회 음수량과 체중을 측정하였으며, 음수량과 체중을 측정하는 날에는 측정 1시간 전에 약물 투여를 하였다.

4. 통계처리

모든 자료는 SPSS - PC for window 7.5로 처리하였다. 실험 동물군과 통제 집단간 음수량과 체중 비교는 t - 검증을 이용하였다. 실험 동물군과 통제집단에서 시간 경과에 따른 음수량과 체중의 변화는 일원변량분석을 시행하였으며, 사후검증은 Scheffe 검증을 적용하였다.

실험 동물군에서 약물 투여군 사이의 음수량 비교는 일원변량분석를 적용하였다. 통계적인 유의성은 p<.01에서 의미를 부여하였다.

결 과

1. 고정된 시간 일정(FT-60s)으로 다음증이 유발된 실험 동물군과 통제 집단간 비교(표 1, 그림 1)

FT - 60s 간격으로 먹이를 제공한 실험 동물군은 기저치 음수량에 비해 1주(p<.0001), 2주(p<.0001), 3주(p<.0001), 그리고 4주(p<.0001) 전체 기간에 걸쳐서 유의한 증가를 보였다. 통제 집단은 기저치 음수량에 비해 2주(p<.0001)에서 일시적으로 증가하는 소견 이외에는 4주간에 걸친 실험 기간중 차이를 보이지 않았다. 한편, 실험 동물과 통제 집단간의 음수량의 차이를 비교해 본 바, 실험 3주(p<.0001)와 4주(p<.0001)에서 실험 동물이 통제 집단보다 음수량의 유의한 증가를 보였다. 같은 실험기간중 실험 동물과 통제 집단 사이에 체중변화는 유의한 차이가 없었다.

2. 실험 동물군의 약물 투여에 따른 음수량의 변화(표 3)

1) 3주간에 걸친 약물 투여에서 olanzapine 3mg 투여군은 약물투여 3주(p<.0001)에서 기저치 음수량(38.33±11.25ml)과

Table 1. Comparisons of the mean water intake(ml) between the experimental group and the bolus control group for 4 weeks

Time	Experiment (N=40)	Control (N=8)	t
Baseline	10.08±2.60	10.00± 4.70	- 1.97
1st week	19.86±5.52	18.13± 2.59	- 0.32
2nd week	26.13±8.71	21.88±11.00	1.21
3rd week	33.00±2.28	18.33± 5.16	- 13.12*
4th week	43.17±3.37	17.50± 5.24	- 17.84*
F	244.49*	3.53	

*p<.01 by t-test
*p<.001 by repeated ANOVA

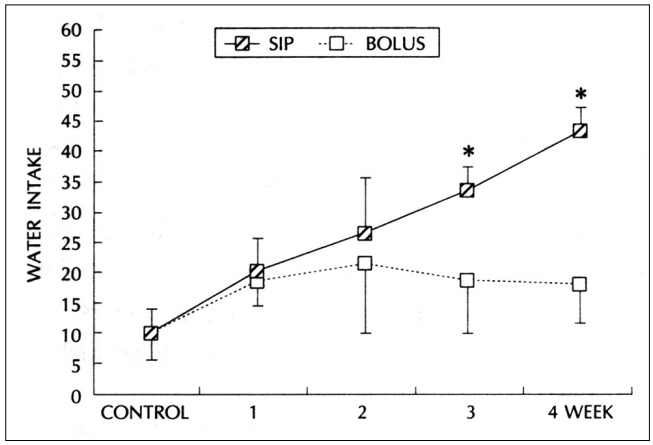

Fig. 1. Comparisons of the water intake(mean SD) between the experimental group and the bolus control group for 4 weeks.
*p<.001 by t-test
SIP : schedule-induced polydipsia

Table 2. Comparisons of the mean body weight(gm) between the experimental group and the bolus control group for 4 weeks

Time	Experiment (N=40)	Control (N=8)	t
Baseline	215.50±11.45	205.00±22.68	- 1.97
1st week	232.25±18.59	235.00±36.65	- 0.32
2nd week	224.50±11.89	230.00±34.23	0.82
3rd week	217.25±18.23	218.75±42.91	- 0.16
4th week	226.00±16.49	219.38±14.75	1.05
F	1.61	1.06	

Table 3. Effects of drugs on water intake(ml) of polydipsic rats for 3 weeks of treatment among experimental groups

Time	Olanzapine 3mg (N=8)	Olanzapine 10mg (N=8)	Fluoxetine (N=8)	Haloperidol (N=8)	Vehicle (N=8)	F
Baseline	38.33±11.25[c]	43.83±10.69[c]	41.67± 9.83[c]	45.00±12.25	45.00±12.25	0.50
1st week	27.50± 8.02[d]	36.25± 8.76[d]	28.13± 8.43[d]	40.63±18.21	37.14±18.68	1.52
2nd week	28.75± 8.76[e]	31.25± 4.43[e]	22.50±10.35[e]	41.25±17.06	37.50±12.54	3.33*[b]
3rd week	22.50± 3.78[e]	23.13± 7.99[f]	18.75± 3.54[f]	35.00±11.65	34.38± 6.78	8.13*[b]
F	4.97*[a]	8.81*[a]	11.23*[a]	0.60	0.94	

a : *p < .01 by repeated MANOVA, general linear model procedure
- fluoxetine c >d, e, f
- olanzapine 3mg c >f
- olanzapine 10mg c >e, f

b : *p < .01 by repeated ANOVA
significant between fluoxetine and haloperidol at 2nd week
significant between (fluoxetine, olanzapine 3mg, olanzapine 10mg) and (haloperidol, vehicle) at 3rd week

비교하여 유의한 저하를 보였다. Olanzapine 10mg 투여군은 약물투여 2주($p<.0001$), 3주($p<.0001$)에서 기저치 음수량(43.83±10.69ml)과 비교하여 유의한 저하를 보였다. Fluoxetine 투여군은 약물투여 시작 1주($p<.0001$), 2주($p<.0001$), 3주($p<.0001$)에서 기저치 음수량(41.67±9.83ml)과 비교하여 유의한 저하를 보였다. 한편, haloperidol 투여군과, vehicle은 3주간에 걸친 약물 투여에서 각각의 다음증 상태의 기저치 음수량과 비교하여 차이를 보이지 않았다.

2) 약물 투여군간의 시간 경과에 따른 음수량의 비교에서, 약물 투여 1주에서 각군간에 유의한 차이는 없었다. 약물 투여 2주에서 fluoxetine 투여군(22.50±10.35ml)이 haloperidol 투여군(41.25±17.06ml)과 비교하여 유의한 차이를 보였다. 약물 투여 3주에서 fluoxetine 투여군(18.75±3.54ml), olanzapine 3mg 투여군(22.50±3.78ml), 그리고 olanzapine 10mg 투여군(23.13±7.99ml)이 haloperidol 투여군(35.00±11.65ml), vehicle(34.38±6.78ml)과 비교하여 유의한 음수량의 저하를 보였다.

고 찰

최근까지 강박장애에 적합한 동물모형은 아직까지 확실치는 않은 실정이다. 또한 DSM-III-R(American Psychiatric Association 1987)의 진단기준에서 강박장애를 불안장애의 범주에 포함시켜 불안모형에서 접근하는 면이 지나치게 강조되었다(Olivier 1992). 또한, 강박사고와 강박행동으로 구별되는 의미 없이 반복적으로 되풀이 되는 강박장애의 특성에 효과를 보이는 약물들이 세로토닌성 약물인 점에서 최근의 강박장애 동물모형은 세로토닌의 작용을 주로 연구되어 왔다(Olivier 1992 ; Woods 등 1993).

백서에게 평소 자신들이 섭취하던 사료양의 80 90%를 고정된 시간 간격으로 1분에 조그만 사료(pellet)를 1정씩 150분간만 공급하는 방법으로 4주간 사육하면 음식물을 제한하지 않은 백서의 하루 음수량보다 3배 이상 증가하는 다음증 상태를 보인다(Woods등 1996). SIP는 인간의 강박장애와 네가지 측면에서 유사하다. 첫째, 다음증 행동이 정상행동의 과다한 표현이라는 점(Woods 등 1993), 둘째 이러한 물의 섭취가 명백하게 의미가 없다는 점(Altemus등 1996 ; Woods등 1993), 셋째 인간의 강박장애와 유사하게 SSRI 투여로 다음증이 감소한다는 점(Fontaine과 Chouinard 1985 ; Woods등 1993), 마지막으로 인간의 강박장애에 효과가 없었던 항우울제들은 다음증 동물모형에서도 효과가 없었다는 점 등이다(Goodman등 1990 ; Goodman등 1992 ; McDougle등 1990).

기존의 연구에서 백서에게 고정된 시간 간격으로 먹이를 제한하여 공급하면 평소체중의 80% 정도가 유지되면서 다음증을 유발하지만 더 이상의 체중저하나 먹이 섭취량의 저하는 보이지 않는다고 하였다(Woods등 1993 ; Woods등 1996). 본 연구에서는 고정된 시간 간격(FT-60s)으로 일일 150분간 먹이를 제공하여 다음증을 유발하는 과정에서 실험 동물군은 기저치 음수량에 비해 실험 시작 2주(26.13±8.71ml)가 경과한 시점부터 유의한 차이를 보이기 시작하여 3주에서 기저치의 3배(33.002.28ml), 그리고 4주에서 기저치 음수량의 4배(43.17±3.37ml) 정도 음수량의 증가를 보였다. Woods 등(1993)은 FT-60s로 일일 150분간 먹이를 제공받아 다음증이 유발된 백서들이 평소 음수량(17±1.3ml)보다 약 3.5배에 달하는 음수량(63.2±1.5ml)의 증가를 보고하였다. 이는 본 연구에서 증가한 음수량의 최대치인 43.17±3.37ml보다 절대량이 높은 소견이었다. 이러한 차이는 아마도 실험 환경의 영향 때문이라 추정된다. 그러나 본 연구와 기존의 연구결과에서 평소의 음수량에 비해 3배 이상 유의한 증가를 보인 소견은 일치하는 것으로 판단된다(Altemus등 1996 ; Woods 등1993 ; Woods 등 1996). 실험 동물의 체중은 4주간에 걸쳐서 FT-60s로 일일 150분간 먹이를 제공한 절차가 끝난 후 측정한 체중(226.00±16.49g)과 기저치 체중(215.50±11.45g) 사이에 변화가 없어 SIP의 음수량과 체중은 관계가 없는 유발된 행동으로 판단된다.

3주간에 걸친 실험 약물 투여 과정중 음수량의 변화를 살펴본 결과, fluoxetine 투여군(5mg/kg)은 기저치(41.67±9.83ml)와 비교하여 약물 투여 1주(28.13±9.43ml)에서부터 음수량의 유의한 저하를 보여 2주(22.50±10.35ml), 3주(18.75±3.54ml)까지 지속적으로 음수량이 감소된 상태를 보였다. 기존의 연구에서 인간의 강박장애에 효과적인 SSRI계 약물들이 SIP를 의미있게 호전시킨다는 보고는 다양하다(Altemus 등 1996 ; Maj와 Moryl 1992 ; Woods 등 1993).

Haloperidol 투여군(0.1mg/kg)은 3주간의 약물투여 기간 중 다음증 상태의 음수량이 변화 없이 지속되는 소견을 보였다. 기존의 연구에서 Wood 등(1993)은 haloperidol을 백서에게 투여하여 다음증에 아무런 영향이 없었음을 보고하여 본 연구결과와 일치하는 소견을 보고하였다. Altemus 등(1996)은 haloperidol을 급성으로 투여하여 다음증을 완화시켰다고 보고했지만, 이는 haloperidol의 직접적인 효과보다는 진정효과 때문이라고 하였다.

Olanzapine 3mg/Kg 투여군은 다음증 상태의 기저치 음수량(38.33±11.25ml)과 비교하여 약물 투여 3주(22.50±3.78ml)부터 음수량의 유의한 저하를 보였으나, olanzapine 10mg/kg 투여군은 다음증 상태의 기저치 음수량(43.83±10.69ml)과 비교하여 약물 투여 2주(31.25±4.43ml)와 3주(23.13±7.99ml)에서 음수량의 유의한 저하를 보였다. 즉 신경절후 5-HT_2 수용체와 신경절후 D_2수용체를 동시 차단하는 olanzapine 10mg 투여군이 다음증 상태를 조속히 완하시키는 소견을 보였다. 이러한 결과는 도파민과 세로토닌을 동시에 차단하는 것이 강박행동의 완화에 좀더 효과적일 수도 있다느 점을 추정케 한다.

Olanzapine과 haloperidol 두 약물 모두 D_2 수용체를 차단함에도 불구하고 olanzapine 만이 다음증의 감소에 효과적이었던 이유는 olanzapine의 D_2 수용체에 대한 친화도가 haloperidol보다 높다는 점과 5-HT_{2C} 수용체를 통한 특이적인 길항작용 때문이라고 추정된다(Bymaster등 1996b ; Cauteren등 1996). Olanzapine의 약물학적 특성은 다른 비정형 항정신병 약물들과 유사하게 신경절후 5-HT_2 수용체와 D_2 수용체를 동시에 차단하는 특성을 가지고 있다(Hemrick-Luecke 등 1994 ; Nuberg 등 1993). 인간에서 5-HT_{2C} 수용체는 불안, 공황증상, 그리고 특히 강박증상과 관련이 있다고 알려져 있다(Curzon과 Kennett 1990). Olanzapine이 SIP 동물모형에서 효과를 보이는 기전도 5-HT_{2C} 수용체의 차단이 추정되고 있다(Molineaux등 1989). Olanzapine은 도파민 D_1, D_2, D_4 수용체와 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} 수용체, α_1-adrenaline 수용체, 히스타민 H_1 수용체, 그리고 무스카린 수용체 등 다양한 수용체에 높은 친화도로 차단작용을 나타낸다(Bymaster 등 1996a). Olanzapine 1 3mg/kg을 백서의 복강 내에 주사하면 주로 5-$HT_{2A,C}$ 수용체를 차단하지만 (Hemrick-Luecke 등 1994), 10mg/kg를 백서의 복강 내 주사하면 D_2 수용체의 59 62%를 차단하면서 동시에 74 92%의 5-HT_2 수용체를 차단한다(Nuberg 등 1993).

결론적으로, 백서의 SIP 동물모형을 이용한 본 연구에서 세로토닌 수용체 차단 강도가 높은 약물이 음수량의 감소가 효과적이었다는 점에서 이 모형이 강박장애 동물모형으로서 타당함을 확인하였다. 그리고 haloperidol과 vehicle은 SIP에 효과가 없었고 세로토닌 차단강도에 따라 fluoxetine, olanzapine 10mg, olanzapine 3mg 순서로 SIP에 효과적이었던 점은, 강박장애의 생물학적 원인 중에서 세로토닌 가설(Robertson과 Rakeley 1996) 또는 세로토닌-도파민 상호 작용 가설(Stahl 1997)이 타당하다고 추정된다.

중심 단어 : Olanzapine · Schedule-Induced Poldydipsia.

참고문헌

Altemus M, Glowa JR, Galliven E, Leong YM, Murphy DL(1996) : *Effects of serotonergic agents on food-restriction-induced hyperactivity. Pharmacol Biochem Behav 53 : 123-131*

American Psychiatric Association(1987) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3th Edition, Revised, Washington DC, American Psychiatric Press*

Ananth J, Pecknold JC, Steen VD, Engelsmann F(1981) : *Double blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry 5 : 257-262*

Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, Seeman P, Wong DT(1996a) : *Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharma 14 : 87-96*

Bymaster FP, Susan K, Hemrick-Luecke SK, Kenneth W, Perry R, Fuller W(1996b) : *Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha-1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. Psychopharma 124 : 87-94*

Cauteren HV, Megens AA, Lampo A, Meuldermans W(1996) : *Risperidone ; an overview of animal pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics. In : Serotonin in Antipsychotic Treatment. eds by Kane JM, Mller HJ, Awouters F, New York, Marcel Dekker, pp253-276*

Creese I, Iversen SD(1974) : *The role of forebrain dopamine systems in amphetamine induced stereotyped behavior in the rat. Psychopharmacologica 39 : 345-357*

Curzon G, Kennett GA(1990) : *m-CPP ; A tool for studying behavioral responses associated with 5-HT1C receptors. Trends Pharmacol Sci 47 : 181-202*

DeVeaugh-Geiss J, Landau P, Katz R(1989) : *Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine. Psychiatr Ann 19 : 97-101*

Devenport LD, Devenport JA, Holloway FA(1981) : *Reward-induced stereotypy : modulation by the hippocampus. Science 212 :*

1288-1289

Falk JL（1971）： *The nature and determinants of adjunctive behavior. Physiol Behav 6：577-588*

Fontaine R, Chouinard G（1985）： *Fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry 9：605-608*

Goodman WK, McDougle CJ, Price LH（1992）： *Pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorders. J Clin Psychiatr 53（suppl 4）：29-37*

Goodman WK, Price LH. Delgado DL, Palumbo J, Krystal JH, Nagy LM, Rasmussen SA, Heninger GR, Charney DS（1990）： *Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorders. Arch Gen Psychiatry 47：577-585*

Hemrick-Luecke SK, Snoddy HD, Fuller RW（1994）： *Evaluation of nefazodone as a serotonin uptake inhibitor and a serotonin antagonist in vivo. Life Sci 55：479-483*

Lopez-Ibor JJ Jr（1992）： *Serotonin and psychiatric disorders. Int Clin Psychopharmacol 7（suppl）：5-11*

Lorenz K（1966）： *On aggression, New York, NY, Bantam. Cited from Stein DJ, Shoulberg N, Helton K, Hollander E. The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry（1992）33：274-281*

Maj J, Moryl E（1992）： *Effects of sertraline and citalopram given repeatedly on the responsiveness of 5-HT receptor subpopulations. J Neural Transm 88：143-156*

McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH（1994）： *Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder：A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. Arch Gen Psychiatry 51：302-308*

McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal JH, Charney DS, Heminger GR（1990）： *Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 147：652-654*

Molineaux S, Jessel T, Axel R（1989）： *5-HT1C receptor is a prominent serotonin receptor subtype in the central nervous system. Proc Natl Sci USA 86：6793-6797*

Nuberg S, Farde L, Sanger G, Tye NC（1993）： *The pharmacology of olanzapine and other new antipsychotic agents. Curr Opin Invest Drugs 2：281-293*

Olivier B（1992）： *Animal models in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharma 7：27-29*

Pellon R, Blackman DE（1992）： *Effects of drugs on the temporal distribution of schedule-induced polydipsia in rats. Pharmacol Biochem Behav 43；689-695*

Pitman RK（1989）： *Animal models of compulsive behavior. Biol Psychiatry 26：189-198*

Price LH, Goodman WK, Charney DS, Rasmussen SA, Heninger GR（1987）： *Treatment of severe obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine. Am J Psychiatry 144：1059-1061*

Ricciardi JN, Hurley J（1989）： *Development of animal models of obsessive-compulsive disorder. In：Psychological Approaches to Obsessive-Compulsive Disorder, eds by Zohar J, Rasmussen S, Insel TR, New York, NY, Springer, pp189-199*

Robertson MM, Rakeley J（1996）： *Gilles De La Tourette Syndrome and obsessive-compulsive disorder. In：Neuropsychiatry, 1st ed, eds by Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM, Baltimore, Williams & Wilkins, pp827-870*

Stahl S（1997）： *Pharmacology of antidepressants. ed by Stahl S, London, Martin Dunitz, pp49*

Stein DJ, Shoulberg N, Helton K, Hollander E（1992）： *The neuroethological approach to obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry 33：274-281*

Traber J, Spencer DG, Glaser T（1988）： *Actions of psychoactive drugs on ACTH- and novelty-induced behavior in rat. Ann NY Acad Sci 525：270-280*

Winslow JT , Insel TR（1989）： *Neuroethological models of obsessive-compulsive disorder. In：Zohar J, Rasmussen S, Insel TR（eds）：Psychological Approaches to Obsessive-Compulsive Disorder. NewYork, NY, Springer, pp231-238*

Woods AT, Smith CP, Corbett R, Szewczak MR, Roehr JE, Bores GM, Klein JT, Kongsamut S（1996）： *Besipirdine（HP 749）reduces schedule-induced polydipsia in rats. Brain Research Bull 41：125-130*

Woods AT, Smith CP, Szewczak M, Dunn RW, Cornfeldt M, Corbett R（1993）： *Selective serotonin reuptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats：A potential model for obsessive-compulsive disorders. Psychopharma 112：195-198*