

흰쥐에서 생애초기의 스트레스 경험이 성숙후 신경행동에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 약리학교실

김원주 · 이서울 · 김동구¹ · 김경환

= Abstract =

Early Experience of Stress Results in Neurobehavioral Alterations in Aged Rats

Won Joo Kim, Seoul Lee, Dong Goo Kim¹ and Kyung Hwan Kim

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine
Seoul 120-752, Korea*

This study aimed to determine whether exposure to stress during developmental period causes permanent behavioral and/or neurochemical alterations. Alterations of behavior were studied in young and aged rats which have been exposed to uncontrollable and unpredictable electric shocks on postnatal day(PND) 14 or PND 14 and 21. The concentrations of monoaminergic neurotransmitters were also measured to determine whether the behavioral alterations were accompanied by neurochemical changes.

The results obtained are as follows:

- 1) The rate of increase in body weight was reduced at one day after exposure to the 1st series of shocks on PND14. However, these findings could not be observed after exposure to the 2nd series of shocks on PND 21.
- 2) Explorative activity decreased at one day after exposure to the 1st series of shocks on PND14. However this findings could not be observed after exposure to the 2nd series of shocks on PND 21.
- 3) At 100 days of age, there were little changes in the spontaneous locomotor activities measured for consecutive 23 hrs. However, there was positive correlation between the shock number showing the 1st helplessness during receiving the 1st series of shocks and the night time ambulatory activity of females, and was negative correlation between the shock number showing the 1st helplessness during receiving the 1st or 2nd series of shocks on PND 14 or 21 and the night time ambulatory activity of females.
- 4) At 360~390 days of age, night time ambulatory activity decreased in female rats which have been exposed to shocks on PND 14 and 21, but not in males.

1. To whom correspondence should be addressed.

*This paper was supported by NON DIRECTED RESEARCH FOND; Korea Reserch Foundation, 1993.

5) In the aged female rats, the concentrations of 5-HT, dopamine and their metabolites were not different among groups. However, the ratio of 5-HIAA/5-HT increased in the frontal cortices of rats exposed to shocks on PND 14 and 21.

These results demonstrate that the early experience of serious stress results in persistent alterations of behavior accompanying altered neurochemistry, and aging may unmask a subtle neuronal deficit caused by the early experience of serious stress.

Key Words: Behavioral teratology, Learned helplessness, 5-Hydroxytryptamine, Aging

서 론

일반적으로 기형학(teratology)은 신체의 기형형성(organic malformation)에 대한 연구가 주종을 이루어 왔다. 1963년 Werboff와 Gottlieb는 약물의 출생 전 노출로 인한 출생 후 행동이상을 설명하며 행동기형(behavioral teratology)이라는 용어를 도입하였다. 최근에는 약물뿐만 아니라 어떠한 물질로도 출생 전 노출로 인하여 출생 후 행동이상이 야기된다면 행동기형이란 용어를 사용하고 있다(Wilson, 1977). 또한 화학물질과 아울러 발생시기의 개체가 경험하는 특수 환경상태도 개체의 뇌기능을 비정상적으로 고정하여 출생 후 행동이상이 나타날 수 있으므로 이 경우 역시 행동기형이란 용어가 적용될 수 있다고 하겠다. 현재의 지식으로 행동기형이 나타나는 원인은 가시적인 뇌손상이 없다고 하더라도 뇌기능의 변동에 기인함이 일반적으로 받아들여지고 있다(Vorhees, 1986). 따라서 발생시의 뇌손상으로 인한 뇌기능 변동에 동반된 행동이상을 신경행동 기형(neuro-behavioral teratology)이라 할 수 있다.

개체의 발생단계에서 초래되는 신경행동기형의 원인으로 산모의 약물복용, 환경오염에 의한 독극물 접촉(Nelson 등, 1980; Hardin 등, 1984), 주산기 저산소증 노출(Bunch, 1952; Astrup 등, 1975) 등에 대하여 주로 연구되어 왔다. 발생시기의 정신적 스트레스가 성장 후 행동에 미치는 영향에 관한 연구는 거의 찾아볼 수 없으며 이는 스트레스 이후에 나타나는 행동 및 발육 이상이 얼마간의 시간이 흐른 뒤에는 소실되기 때문에 관심

을 끌지 못했다고 생각된다(Foss 및 Riley, 1991). Kim 등(1992)은 코카인에 태내 노출된 쥐를 사용한 연구에서 젊은 시기에는 학습부진이 나타나지 않으나 노화되면서 학습부진이 나타남을 관찰하여, 생애초기의 경미한 뇌손상은 젊은 시기의 활발한 뇌의 보상기능으로 말미암아 표출되지 않을 수 있고, 노화되면서 뇌의 보상기능이 저하되면 잠재되어 있던 뇌손상이 행동변이로 표출될 수 있음을 시사하였다. 최근 Reuhl(1991)은 코카인뿐만 아니라 여러 독성물질(Cavanagh 및 Chen, 1971; Hughes 및 Sparber, 1978; Moretto 등, 1991)에 대한 노출의 경우에도 지연성 신경장애 표출(delayed expression)이 나타남을 잠재독성(silent toxicity)이라는 용어로 표현하고 이것은 “실험적이나 자연적 노화에 의하여 임상적으로 증상이 나타날 때까지 잠재되어 있는 지속적인 형태학적이나 생화학적 손상”으로 정의하여 설명하였다. 따라서 발생시기의 경미한 뇌손상에 대한 연구는 노년기까지 진행하여야 그 손상의 결과를 확실히 평가할 수 있다고 하겠다.

발생시기의 화학물질 노출뿐만 아니라 발생시기의 스트레스의 노출로도 이러한 지연성 신경장애 표출이 초래될 수 있다고 한다. Meaney 등(1985)은 쥐를 이용한 실험에서 생애초기 경험된 handling 스트레스가 개체의 스트레스에 대한 반응성과 학습능력을 변동시키는데 이러한 변동은 젊은 시기보다 노년기에 더욱 뚜렷하게 표출된다고 하였다. 그러나 그가 이용한 생애초기 3주간의 handling은 개체가 경험하는 자극의 세기와 수준에 있어서 스트레스라기 보다는 일상적인 자극으로 이해됨이 동물행동학적으로 타당하다. 따라서

본 연구에서는 생애초기의 극심한 스트레스의 경험이 성장 후의 행동변이를 초래하는가를 나이에 따라서 검색하고자 한다.

한편, 스트레스란 생체의 항상성변동을 일으키는 체내 또는 체외의 사건이라고 정의할 수 있다. 그러나 항상성의 정상범위를 정의하기가 매우 힘들고, 특히 정신적인 스트레스는 정량적인 분석이 매우 힘들다. 따라서 본 연구에서는 성숙동물에서 우울증의 모델로 사용되는 학습된 무력(learned helplessness)을 생애초기 동물에게 적용하고자 하였다. Overmier와 Seligman이 1967년 최초로 발표한 이 모델은 대응 불가능한 스트레스의 경험으로 동기, 학습 및 감정장애가 이후의 행동에서 나타난다고 한다. 이 학습된 무력은 사람을 포함한 원숭이, 고양이, 쥐 및 물고기에서도 공통적으로 나타남이 보고되어(Seligman, 1975) 이 모델의 사용은 동물실험 결과를 사람에게로 적용함에 있어서도 장점이 있다고 하겠다(Weiss 및 Simson, 1988; Sagen 등, 1990; Edwards 등, 1991). 이 모델에서는 실험동물이 대응불가능한 스트레스에 반복적으로 노출되는데 노출초기에는 스트레스로부터의 회피반응이 나타난다. 그러나 스트레스가 반복됨에 따라 동물은 회피반응을 더이상 보이지 않는 무력(helplessness)을 보이기 시작하는데 이 무력을 보이는 시점이 실험동물 각 개체가 받아들이는 스트레스에 대한 정신적, 신체적 반응이 극심한 수준에 이르렀다고 할 수 있다. 그러므로 본 연구에서는 학습된 무력 모델을 사용하여 다음의 의문점에 대한 검증을 시행하였다. 첫째, 생애초기의 극심한 스트레스 경험이 성숙 후에도 행동변이를 초래하는가? 둘째, 생애초기 스트레스 경험으로 인한 행동변이의 표출이 나이와 연관성이 있는가? 셋째, 행동변이에 뇌 신경화학적 변동이 동반되는가? 넷째, 개체의 스트레스 반응정도와 행동변이와의 연관성이 있는가?

본 연구에서는 이러한 의문점에 대한 검증을 시행하기 위하여 생후 2주 또는 2주 및 3주에 예측 및 대응 불가능한 전기자극에의 노출을 스트레스 유발방법으로 이용하여 흰쥐의 비조건화 행동(un-

conditioned behavior)변이를 탐색행동(exploratory behavior)과 활동도(locomotor activity) 검색을 이용하여 젊은 시기와 나이드 시기로 나누어서 관찰하고 또한 아민성 뇌신경전달물질과 대사산물의 신경화학적 변동을 검색하여 행동변이에 생물화학적 변동 여부가 동반되는가를 알아보하고자 하였다.

재료 및 방법

1) 실험동물 및 실험군

실험동물은 임신 경험이 없는 Sprague-Dawley 계통의 쥐를 이용하였으며 사육실은 평균온도 $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지시켰으며 07:00부터 19:00까지 12시간 간격으로 명암이 조절되고, 물과 사료(삼양식품, 서울, 한국)는 무제한 공급하였다. 구입한 실험동물은 성별대로 격리시킨 채 1주일 동안 사육실 환경에 적응시켰다.

실험실 환경에 적응된 쥐들은 암컷 4마리와 수컷 1마리씩 같은 장안에 넣고 교미를 유도하였다. 수태시간을 추정하기 위하여 쥐들의 교미는 쥐들의 활동시간인 야간시간(19:00부터 07:00까지)에 이루어 질 수 있도록 수컷은 야간시간에 암컷과 같은 장에 넣고, 다음날 오전 빛이 공급될 때 수컷을 다시 꺼내어 낮시간 동안은 교미가 이루어지지 않도록 격리시켰다.

교미유도가 시행된 다음날 오전 8시에 암컷 쥐들은 질도말 검사를 시행하여 광학현미경 아래에서 정충이 확인되면 임신한 것으로 판단하여 임신일 0으로 정하고 교미장에서 격리시켜서 임신된 암컷 쥐들끼리 한 장에 다섯 마리가 초과되지 않도록 숫적 균형을 맞추어 사육시켰다.

임신 15일째부터 각각 한 개의 사육장에서 독립적으로 사육시켰으며 출산은 21일 경에 있었고, 태어난 쥐들은 출생 후 평균 18시간 되는 때에 체중을 측정하였다. 각 실험군간의 유전적 차이의 평준화를 유도하기 위하여 모든 실험군이 한 마리의 어미에서 태어난 새끼들로서 균등하게 분포될 수 있도록 선택, 배정하였다. 실험군의 배정은 무

처치군(NH, 무자극군: 스트레스경험 실험 진행에 참가하지 않은 군), 환경노출군(H, 생후 2, 3 주에 진행되는 스트레스경험 실험에 참가하나 전기자극에만 노출되지 않은 군), 1차 자극군(1S: 생후 2주에 전기자극에 노출), 2차 자극군(2S: 생후 2주, 3주에 전기자극에 노출)의 4군으로서 이들의 각각 배정은 출생 후 18시간의 체중을 기준으로 하여 Latin Square 법을 이용하여 군간의 생물학적 특성을 균등히 하였다. 한 마리의 어미에서 태어난 쥐들은 어미의 양육 영향을 균등화하기 위하여 암수 5:5의 성비율로 10마리씩 사육되도록 하였다. 이후 일정기간 간격으로 체중을 측정하였다. 이유는 출생 후 3주에 하였으며, 성별 분리는 출생 후 4주에 하였다. 성별 분리된 쥐들은 하나의 사육장에 다섯 마리씩 사육될 수 있도록 조치하였으며, 사육환경은 일정하게 유지시켰다.

실험동물은 전기자극 후 24시간 후에 몸무게를 측정하고 탐색활동(explorative behavior)을 관찰하였으며 생후 70~100일에 탐색활동을, 생후 100~140일(젊은 시기)에 활동도(locomotor activity)를 측정하였고, 생후 360~390일(나이든 시기)에 활동도를 다시 측정하였다. 나이든 시기의 활동도 측정 후 쥐를 희생시켜 뇌조직의 아민성 신경전달물질과 대사산물의 함량을 측정하였다.

2) 스트레스 유발

스트레스 유발을 위해서 전기충격을 이용한 학습된 무력 방법을 이용하였다. 실험군중 자극군(1S, 2S 군)들은 생후 14일 되는 날에 가로 30 cm×세로 24.5 cm×높이 26 cm이고, 바닥에는 20개의 2 mm 굵기의 철봉을 설치한 아크릴로 된 상자를 어둡게 만든 후에 전류공급장치(DuoStat, regulated DC power supply, Beckman Instruments, Inc., CA, USA)를 이용하여 직류 2.0 mA를 5초 동안 바닥에 설치되어 있는 철봉에 흐르도록 공급하여 60회 동안 무작위로(10~100초, 평균 55초) 전기자극 하였다. 2차 자극군(2S)은 생후 21일 되는 날에 동일한 방법으로 전기자극을

받게 하였다. 환경노출군은 2차 자극군과 똑같은 상자 환경속에 노출되었으나 전기자극만 받지 않은 군이고, 무처치군은 어미와 격리하지 않고 사육시켰다.

3) 탐색행동 측정 및 활동도 측정

탐색행동과 활동도는 활동도 측정상자(Activity meter: Opto-Verimex Mini, Columbus Instruments, Ohio, USA)를 이용하여 측정하였다. 활동도 측정상자는 가로, 세로 및 높이가 45×37×25 cm인 통의 옆면에서 2.65 cm 간격으로 160 Hz로 방출되는 0.32 cm 직경의 적외선을 반대편에서 검출하도록 만들어졌으며 총활동도(total activity)는 방출되는 적외선이 실험동물에 의해 차단되는 모든 횟수를, 이동활동도(ambulatory activity)는 실험동물의 움직임에 의해 새롭게 차단되는 적외선 횟수로 측정하였고, stereotypy 활동도는 총활동도에서 이동활동도를 뺀 값으로 정의하였다.

탐색행동 검색은 실험동물을 활동도 측정상자에 처음 노출시킨 후 30분간의 총활동도, 이동활동도 및 stereotypy 활동도를 매 3분 간격으로 측정하였다. 활동도 측정은 일간변동을 관찰하기 위하여 실험동물을 13:00에 측정상자안에 넣었으며, 30분간의 적응기간을 거친 후 연속된 23시간 동안(13:30~다음날 12:30)의 총활동도, 이동활동도 및 stereotypy 활동도를 15분 간격으로 측정하였다. 한 실험동물의 활동도측정이 끝나면 측정상자내의 냄새를 없애기 위해 측정상자를 알콜로 깨끗이 하고 다음번 실험에 사용하였다. 출생 후 390일 되는 쥐의 야간이동활동도(night time ambulation activity)는 12시간 동안(19:00~다음날 07:00) 동일한 활동도 측정상자를 사용하여 측정하였다.

4) 뇌조직내 아민 측정

성장하여 404일 되는 쥐들의 뇌조직내 아민 함량을 측정하였다.

(1) 뇌조직 채취: 실험동물을 단두하여 신속하

게 뇌를 적출한 후 Glowinsky 및 Iversen(1966)의 방법을 약간 변형하여 얼음으로 냉각된 유리판 위에서 뇌조직을 부위별로 분리 해부하여 전두피질(frontal cortex), 선조체(corpus striatum), 해마(hippocampus), 뇌간(brain stem), 소뇌(cerebellum), 시상(thalamus), 시상하부-편도체-중격-시신경교차전부위(hypothalamus-amygdala-septum-preoptic region)을 차례로 적출하였다.

(2) 아민측정: 뇌 조직은 아민측정을 위해 Wagner 등(1982)의 방법을 변형하여 처리한 후 High Performance Liquid Chromatography-Electrochemical Detector (HPLC-ECD)로 측정하였다. 즉, 뇌조직을 조직무게당 20 μ l 이상의 0.1 M perchloric acid(Merck, NJ, USA) (0.25% disodium EDTA(Shimadzu's Pure Chemicals, Japan) 함유)를 가하여 균질화(homogenization)한 후 15분간 얼음속에 방치한 후 12,500 g에서 5분간 원심분리하여(Eppendorf centrifuge 5414, Brinkmann Instruments, Inc., NY, USA) 얻은 상층액을 nitrocellulose membrane filter(pore size; 0.2 μ m; Gelman Sciences, Inc., MI, USA)로 여과한 후, 여과액중 10 μ l을 HPLC-ECD system(ICI Instruments, KORTECK 35D, Australia)에 주입하여, norepinephrine, dopamine, 3, 4-dihydroxyphenyl acetic acid(DOPAC), 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) 및 homovanillic acid(HVA)를 HPLC-ECD를 통해 분리 검출하였고 각 물질의 peak 면적을 얻은 후 이를 다시 외부표준화법(external standardization)에 의하여 함량으로 환산하였다.

(3) 분석기기 및 분석조건: HPLC: High Performance Liquid Chromatography system (KORTECK 35D, ICI Instruments, Australia) Detector & electrode: LC 4B/17 Electrochemical detector with TL-5 glassy carbon working electrode(Bioanalytical Systems, Inc., IN, USA) Applied potential: +800 mV vs Ag/AgCl Controller sensitivity : 1 nA/V Integrator: 영인 D-

520B computing integrator(영인과학, 서울, 한국) Column: biophase ODS 5 μ m(250 \times 4.6 mm) (Bioanalytical systems, Inc. IN, USA) Mobile Phase: pH 3.35, 6.5% acetonitrile, 0.15 M monochloroacetic acid buffer(0.32 mM sodium octyl sulfonate, 2 mM disodium EDTA 함유) 유입 속도: 1.0 ml/min

5) 통계학적 분석

실험 성적은 mean \pm S.E.로 표시하였다. 행동학적 검색의 분석은 analysis of variance (ANOVA)를 이용하였고, 시간에 따른 분석이 요구될 때에는 repeated measures ANOVA를 사용하여 분석하였다. 이때 암컷과 수컷의 성적이 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않으면, 암컷과 수컷의 성적을 합하여 분석하였다. 각 군간의 비교는 적절한 multiple comparison test를 이용하였다. 신경화학적 검색의 분석은 비모수 검정법인 Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test를 이용하였다(Winer, 1971).

결 과

1) 생애 초기에 경험된 스트레스가 체중 증가에 미치는 영향

실험동물은 출생 후 18시간부터 일정간격으로 몸무게를 측정하였다. 출생 후 18시간의 몸무게는 각 군간에 차이가 없었다. 생후 2주 또는 2주 및 3주에 전기자극을 시행하고, 생후 4주부터 생후 12주까지 2주일 간격으로 발육에 따른 체중 증가를 관찰하였던 바 각 군간의 차이는 없었다. 그러나 전기자극을 생후 14일에 처음 경험한 후 1일 동안의 몸무게 증가는 각 군간의 유의한 차이가 있었다(Fig. 1). 즉, 무처치군(NH)은 2.80 \pm 0.93g, 환경노출군(H)은 0.9 \pm 0.31 g(p<0.05, Dunnett's test), 1차 자극군(1S)은 -0.62 \pm 0.43 g(p<0.01, Dunnett's test)으로서 무처치군에 비하여 유의하게 몸무게 증가가 억제되었다. 이때 성별차이는 관찰되지 않았다. 이와는 달리 생

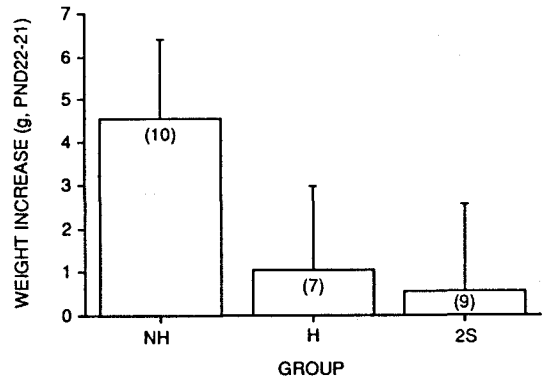
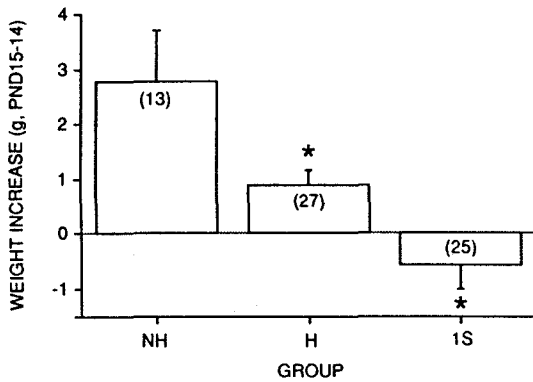


Fig. 1. Weight increase in rats received postnatal electric shocks. Weight increase was measured at 24 hrs after the experience of uncontrollable and unpredictable shocks. Numbers in parenthesis represent the numbers of animals. NH(Not Handled) group were not removed from their mothers. H(Handling only) group was exposed to the apparatus for electric shocks, but not received electric shocks. 1S group was received electric shocks on PND 14. 2S group was received electric shocks on PND 14 and 21.

* $p < 0.05$ vs. the NH group (Scheffe's F test)

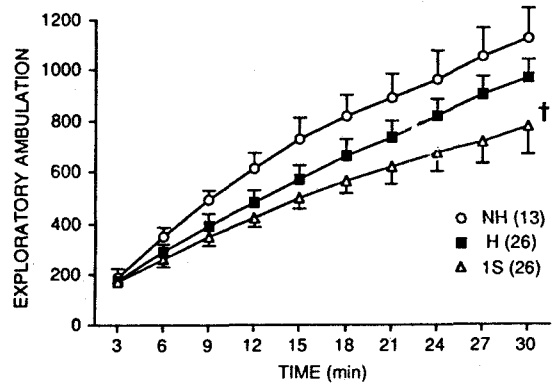
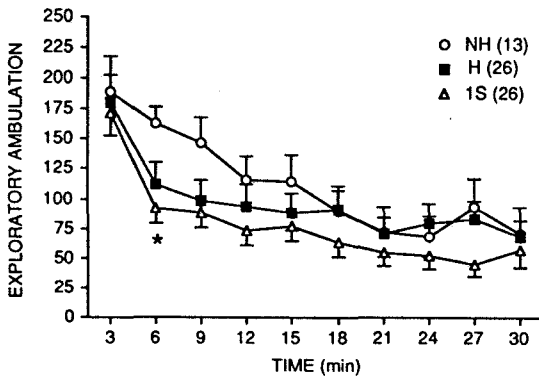


Fig. 2. Exploratory behavior in rats received postnatal electric shocks. Exploratory behavior of 1S group was measured 24 hrs after shocks. Other legends are the same as Fig. 1.

* $p < 0.05$ vs. the NH group (Scheffe's F test)

+ $p < 0.05$ vs. the NH group (repeated measure ANOVA)

후 21일 두번째 전기자극 후 1일 동안의 몸무게 증가는 무처치군(NH) 4.55 ± 1.87 g, 환경노출군(H) 1.04 ± 1.91 g, 2차 자극군(2S) 0.57 ± 1.98 g 으로 각 군간의 유의한 차이는 없었다. 이때 역시 성별차이는 관찰되지 않았다.

2) 스트레스 경험 24시간 후 탐색행동

생후 15일(전기자극 경험 24시간 후)에 30분 동안의 탐색행동을 관찰하였다. 전체활동도, 이동활동도 및 stereotypy 활동도 분석에서 성별차이가 발견되지 않아 성별 구분없이 분석을 시행하였다. 모든 군에서 첫 3분 동안의 활동빈도가 가장

높았으며, 이후 감소되어 안정되는 양상을 보였다. 무처치군의 첫 3분 동안의 이동활동 빈도는 189 ± 29 회 이었고, 시간이 지남에 따라 이동활동 빈도는 감소하여 12~15분간에는 115 ± 22 회로 감소되었다. 이후 30분까지의 매 3분간 측정된 이동활동빈도는 비슷한 수치로 유지되었다. 무처치군의 총활동빈도 역시 첫 3분 동안 474 ± 69 로서 가장 높았으며 12~15분간에는 304 ± 54 회로 감소되었고 이후 30분까지 유지되었다. Stereotypy 활동도도 비슷한 양상으로 첫 3분에 286 ± 41 회로서 가장 높았으며 이후 감소하여 12~15분간에는 189 ± 33 회 였고 30분까지 유지되었다. 각 측정시간대의 이동활동도, 총활동도 및 stereotypy 활동빈도를 각 군간에 비교해본 결과 3~6분간의 활동빈도가 무처치군에서는 각각 162 ± 14 , 410 ± 32 , 248 ± 18 임에 비해 1차 자극군은 91 ± 12 , 240 ± 30 , 148 ± 18 로서 모두 유의있게($p < 0.05$) 감소되었다(Fig. 2). 그러나 다른 시간대에는 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 시간대에 따른 각 군간의 탐색행동의 미세한 차이를 확인하기 위하여 누적빈도(cumulative count)로서 repeated measures ANOVA를 이용하여 분석한 결과 유의한 군 \times 시간의 상호연관성(interaction)($p < 0.05$)을 발견할 수 있었다(Fig. 2). 이는 후속되는 분석에 의하여 1차 자극군이 무처치군 또는 환경노출군에 비해서 탐색활동이 감소된 결과임을 알 수 있었다.

2차 자극군의 탐색활동도 이동활동도, 총활동도 및 stereotypy 활동도에서 1차 자극군과 비슷한

양상을 나타내 성별에 따른 차이가 없었고 첫 3분간 활동빈도가 가장 높았으며 이후 감소되어 15분 이후에는 안정되었다. 그러나 시간대별 분석과 누적빈도분석에서 각 군간의 차이를 발견할 수 없었다.

3) 젊은 시기의 탐색행동

스트레스 경험 후 탐색행동에 노출되지 않았던 쥐들을 계속 사육하여 생후 70~100일에 활동도 측정상자에 최초로 노출시켜 탐색행동을 관찰하였다.

30분 동안 시행한 탐색활동에서는 생후 14일과 21일에 측정된 탐색행동과 비슷한 전형적인 시간에 따른 활동빈도를 보였고, 전체활동, 이동활동 및 stereotypy 활동빈도에서 성별에 따른 차이는 없었다.

무처치군의 처음 3분간의 이동활동빈도는 306 ± 36 회로서 2주째 측정된 탐색행동의 이동활동빈도 189 ± 29 회, 3주째 측정된 탐색행동의 이동활동빈도 264 ± 26 회에 비하여 높았으나 12~15분간에는 95 ± 28 회로서 2주와 3주의 탐색행동과 비슷하였다.

각 군간의 탐색행동차이를 발견할 수 없었다.

4) 젊은 시기의 활동도

생후 70~100일 되었을 때 탐색행동을 측정된 쥐를 계속 사육하여 출생 후 100~140일에 23시간동안의 연속된 활동도를 15분 간격으로 측정하였다. 총활동도의 일간변동에서 빈도의 급격한 증

Table 1. Spontaneous ambulatory activity of 100 day-old rats received electric shocks on early postnatal period.

GROUP	MALES		FEMALES)	
	Day time	Night time	Day time	Night time
NH	2907 \pm 275(5)	8316 \pm 2258(5)	2099 \pm 291(5)	9540 \pm 2112(5)
H	2304 \pm 516(5)	6756 \pm 599(5)	2989 \pm 324(5)	7779 \pm 646(5)
1S	2983 \pm 287(10)	6792 \pm 533(10)	2627 \pm 443(11)	9527 \pm 1578(11)
2S	3220 \pm 263(9)	5570 \pm 510(9)	2821 \pm 345(9)	9286 \pm 1261(9)

Values are means S.E. of spontaneous ambulatory activities of day time(07:00~12:30, 13:30~19:00) or night time(19:00~07:00). Numbers in parenthesis represent the numbers of animals.

가가 수차례 관찰되었는데, 주간에는 주기적으로 3회 반복되고, 야간에는 5회의 급격한 활동도의 증가가 관찰되었다. 따라서 활동빈도를 주간(13:30~1900, 07:00~12:30)과 야간(19:00~07:00)으로 시간대를 분리시켜서 분석하였다.

전체 실험군의 주간 총활동빈도는 수컷이 $5,810 \pm 391$ 회, 암컷이 $6,600 \pm 187$ 회이었고, 야간의 총활동빈도는 수컷 $18,232 \pm 877$ 회, 암컷 $14,645 \pm 930$ 회로서 야간의 활동빈도가 유의하게 높았으나 각 군간의 차이는 없었다. 주간 또는 야간의 이동활동 및 stereotypy 활동빈도 역시 군간의 차이를 발견할 수 없었다(Table 1).

그러나 2주 또는 2주와 3주에 시행한 전기자극에서 무력을 보이기 시작한 전기자극 횟수와 이동활동빈도의 상관관계를 검색하였을 때, 암컷의 야간 이동활동빈도와 무력을 보인 시점이 전기자극군에서 유의한 상관관계가 있음을 발견할 수 있었다. 즉, 1차 자극군에서는 생후 14일에 전기자극에 대한 무력을 보인 시점과 생후 100일의 행동이 회귀분석으로 양성상관관계를 나타내었고(Fig. 3, $y=370x - 1570$, $r^2=0.597$, $p<0.01$), 2차 자극군에서는 생후 14일의 1차 전기자극에 대한 무

력을 보인 시점과($y=-284x+22548$, $r^2=0.666$, $p<0.01$), 생후 21일의 반복된 2차 전기자극에 대

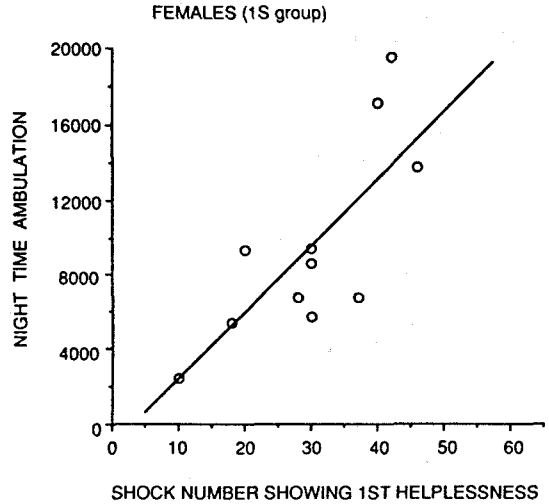


Fig. 3. A positive correlation between the shock number showing the 1st helplessness during receiving the 1st series of the electric shocks on PND 14 and the night time ambulation of mature (PND 70~100) female rats in the 1S group. Other legends are the same as Fig. 1.

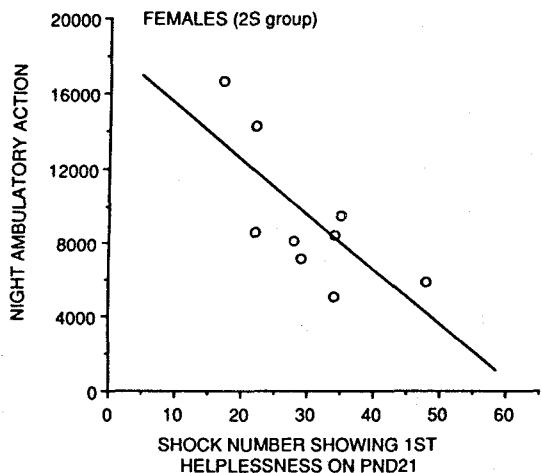
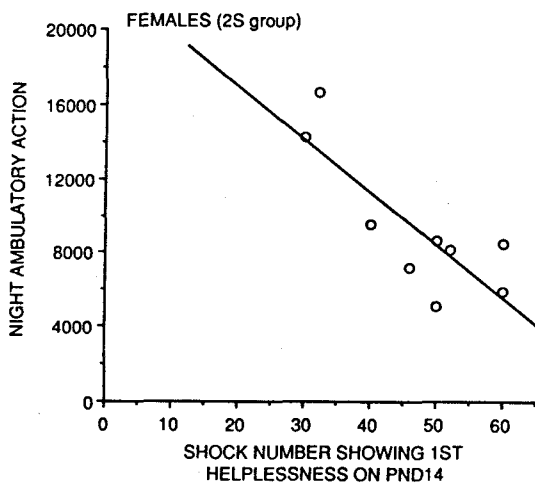


Fig. 4. A negative correlation between the shock number showing the 1st helplessness during receiving the 1st (upper pannel) or 2nd(lower pannel) series of the electric shocks on PND 14 or 21 and the night time ambulation of mature(PND 70~100) female rats in the 2S group. Other legends are the same as Fig. 1.

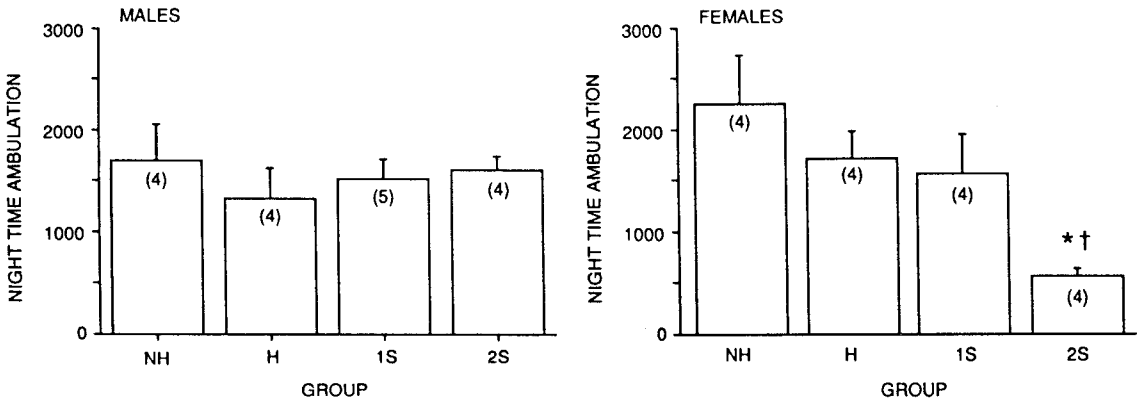


Fig. 5. Night time spontaneous locomotor activity of aged(PND 360~390) rats experienced the learned helplessness on PND 14(1S) or PND 14 and 21(2S). Other legends are the same as Fig. 1.

* $p < 0.05$ vs. the NH group(Scheffe's F test)

+ $p < 0.05$ vs. the H group(Scheffe's F test)

해서 무력을 보인 시점($y = -300x + 18257$, $r^2 = 0.538$, $p < 0.05$) 모두에 대해서 음성상관관계를 보였다(Fig. 4).

이러한 생후 2주 또는 2주와 3주의 반복된 전기자극과 생후 100일째 보인 행동과의 유의한 상관성은 타고난(유전적인) 행동양식이 생애초기의 반복된 전기자극으로 인하여 성숙후의 행동양식을 재구성할 수 있음을 시사한다.

5) 나이든 시기의 야간활동도

생후 100~140일에 활동도 측정실험을 마친 쥐를 계속 사육하여 생후 360~390일 되었을 때 야간활동빈도를 측정하였다.

이들은 100~140일 때의 활동도 측정시와 마찬가지로 야간시간에 5회의 급격한 활동도의 증가가 관찰되었다.

무처치군 수컷의 총활동빈도는 $3,646 \pm 922$ 회, 이동활동빈도 $1,546 \pm 127$ 회, stereotypy 활동도는 $2,100 \pm 795$ 회 이었고, 군간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 암컷에서는 이동활동빈도가 무처치군 $2,259 \pm 475$ 회, 환경노출군 $1,710 \pm 271$, 1차 자극군 $1,570 \pm 380$, 2차 자극군은 572 ± 68 회로서, 특히 2차 자극군의 이동활동빈도가 현저하게 감소

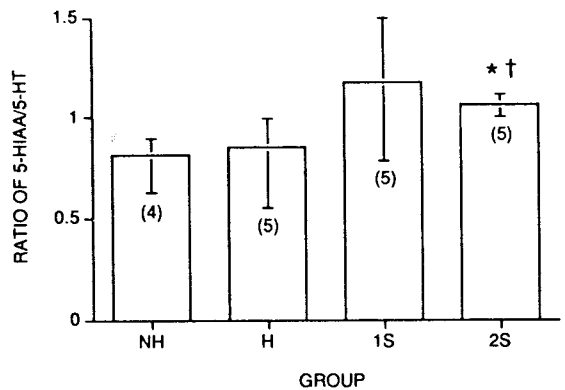


Fig. 6. The ratios of 5-HIAA/5-HT in the frontal cortices of aged(PND 360~390) rats. Vertical columns indicate the median values and vertical bars indicate the interquartile ranges. Other legends are the same as Fig. 1.

* $p < 0.05$ vs. the NH group(Mann-Whitney U test)

+ $p < 0.01$ vs. the H group(Mann-Whitney U test)

되어, 무처치군($p < 0.05$), 환경노출군($p < 0.01$)에 비하여 유의한 차이가 있었다(Fig. 5). 이러한 결과는 생애초기의 전기자극 경험이 생후 390일이 지난 후에 행동변이로서 표출될 수 있음을 나타낸다.

Table 2. Concentrations of biogenic amines and their metabolites in various brain regions of aged female rats which received electric shocks on early postnatal period.

	NH	H	1S	2S
Frontal cortex				
DA	40.7 ± 19.4	22.5 ± 3.2	30.4 ± 14.6	38.5 ± 16.0
NE	174.3 ± 54.3	162.3 ± 30.3	201.5 ± 101.8	178.2 ± 40.0
5-HT	299.2 ± 18.6	377.9 ± 8.3	340.8 ± 62.5	349.2 ± 48.1
5-HIAA	263.0 ± 46.0	296.2 ± 39.1	361.3 ± 30.6	378.6 ± 60.2
Corpus Striatum				
DA	3208.5 ± 44.95	2911.6 ± 337.3	35090 ± 318.5	3279.0 ± 253.7
DOPAC	879.7 ± 120.5	928.6 ± 95.0	925.3 ± 112.1	937.4 ± 75.6
HVA	210.6 ± 29.0	212.1 ± 22.7	223.4 ± 13.5	205.2 ± 21.6
5-HT	151.9 ± 19.4	194.5 ± 13.4	167.1 ± 21.1	202.2 ± 29.7
5-HIAA	125.5 ± 8.0	182.7 ± 12.2*	155.7 ± 10.5	170.6 ± 12.1*
Hippocampus				
NE	240.6 ± 32.9	273.2 ± 48.0	256.4 ± 30.5	294.3 ± 55.3
HVA	172.4 ± 82.7	66.7 ± 16.7	75.9 ± 12.3	46.6 ± 10.3
5-HT	283.8 ± 23.7	283.6 ± 32.2	257.5 ± 20.5	3291.1 ± 30.1
5-HIAA	295.7 ± 18.6	315.4 ± 32.2	333.2 ± 29.8	347.9 ± 20.6
Thalamus				
NE	212.4 ± 211.3	263.5 ± 73.7	283.3 ± 34.1	284.8 ± 50.8
5-HT	433.6 ± 70.9	382.0 ± 29.6	416.0 ± 24.1	488.5 ± 34.3
5-HIAA	410.5 ± 90.1	431.7 ± 13.8	513.3 ± 62.1	466.8 ± 42.3
Brain Stem				
5-HT	322.7 ± 72.0	293.9 ± 25.6	372.7 ± 56.0	398.3 ± 42.4
5-HIAA	256.9 ± 31.7	289.9 ± 65.1	318.3 ± 58.5	316.6 ± 62.2
HASP				
NE	436.9 ± 29.4	470.8 ± 24.7	421.6 ± 30.0	383.3 ± 44.8
DA	740.6 ± 118.0	684.1 ± 193.4	520.7 ± 16.7	790.5 ± 108.9
DOPAC	322.0 ± 57.8	267.4 ± 86.0	231.6 ± 35.3	376.2 ± 94.1
HVA	64.3 ± 13.8	121.1 ± 55.3	427.2 ± 30.0	140.6 ± 23.6
5-HT	521.6 ± 38.2	567.8 ± 53.6	522.4 ± 18.3	509.3 ± 68.0
5-HIAA	364.1 ± 27.1	412.2 ± 33.9	433.9 ± 33.8	357.1 ± 31.8

Values are mean ± S.E.(ng/g tissue) for 4-5 animals in each group.

NH; Not Handled group, H; Handling only group, 1S; pups of this group received a series shocks on PND 14, 2S; pups of this group received two series shocks on PND 14 and 21, HASP; hypothalamus-amygdala-septum-preoptic region, DA: dopamine, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, NE; norepinephrine, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-HIAA: 5-hydroxyindoleacetic acid.

* p<0.05 vs. the NH group(Mann-Whitney U test)

6) 뇌 조직내 아민 함량 측정

나이는 시기에 야간활동도의 차이를 보인 암컷 흰쥐를 2주간 실험실 환경에서 계속 사육한 후,

단두하여 뇌를 적출하고 각 부위별로 아민의 함량을 측정하였다(Table 2).

적출한 뇌의 전체 무게는 무처리군 1.849 ± 0.020 g, 환경노출군 1.840 ± 0.015 g, 1차 자극군

Table 3. Ratios of 5-HIAA/5-HT and DOPAC/DA in various brain regions of aged female rats received electric shocks on postnatal period.

	NH	H	1S	2S
Frontal cortex				
5-HIAA/5-HT	0.78±0.08	0.78±0.10	1.18±0.20	0.08±0.05*+
Corpus striatum				0.86±0.08
5-HIAA/5-HT	0.82±0.11	0.95±0.09	0.91±0.06	0.29±0.08
DOPAC/DA	0.31±0.01	0.32±0.01	0.29±0.02	0.29±0.01*
Hippocampus				
5-HIAA/5-HT	1.05±0.06	1.13±0.08	1.30±0.11	1.09±0.11
Thalamus				
5-HIAA/5-HT	0.97±0.05	1.15±0.08	1.15±0.14	0.97±0.11
Brain stem				
5-HIAA/5-HT	0.90±0.17	0.96±0.13	0.85±0.09	0.77±0.08
HASP				
5-HIAA/5-HT	0.73±0.06	0.73±0.04	0.84±0.08	0.72±0.06
DOPAC/DA	0.43±0.03	0.37±0.03	0.45±0.08	0.46±0.07

Values are mean ±S.E. for 4–5 animals in each group.

NH: Not Handled group, H: Handling only group, 1S: pups of this group received a series shocks on PND 14, 2S: pups of this group, H: Handling only group, 1S: pups of this group received a series shocks on PND 14, 2S: pups of this group received two series shocks on PND 14 and 21,

HASP; hypothalamus-amygdala-septum-preoptic region, 5-HT: 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid, DA: dopamine, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid.

* p<0.05 vs. the NH group(Mann-Whitney U test)

+ p<0.01 vs. the H group(Mann-Whitney U test)

1.816±0.026 g, 2차 자극군 1.844±0.026 g으로서 각 군간의 차이는 없었으며, 전두피질(frontal cortex), 선조체(corpus striatum), 해마(hippocampus), 뇌간(brain stem), 소뇌(cerebellum), 시상(thalamus), 시상하부-편도체-중격-시신경교차전부위(hypothalamus-amygdala-septum-preoptic region)의 부위별 뇌조직의 무게도 차이가 없었다.

각 부위별 뇌조직에서 HPLC-ECD 시스템을 이용하여 조직내 아민의 함량을 측정한 결과, 모든 부위에서 본 실험에서 측정한 아민과 그 대사산물의 함량이 군간에 차이를 보이지 않았다. 그러나 5-HT의 대사를 나타내는 지표인 5-HIAA/5-HT 비가 전두피질에서 무처리군 0.781±0.075, 환경노출군 0.783±0.102, 1차 자극군 1.182±0.200,

2차 자극군 1.077±0.041로서 2차 자극군이 무처리군(p<0.05, Mann-Whitney U test)과 환경노출군(p<0.01, Mann-Whitney U test)에 비해 유의하게 증가되어 있음을 발견할 수 있었다(Fig. 6).

고 찰

산업사회가 발달하면서 인간은 역사상 그 어느 시기보다도 새로운 물질들에 많이 노출되었고, 또한 사회가 복잡해짐에 따라 새로운 환경자극에도 노출되었다. 이들은 인간의 생활에 풍요로움과 편리함을 주었고 특히 여러 의약품의 개발에 의하여 질병의 치료에서 획기적인 발전을 가져왔다. 그러나 이러한 발전으로 인한 여러 가지 폐해들도 나

타나기 시작하였다. 그 중에 하나가 태아에 미치는 영향이다. 대표적인 예로 1950년대 말에서 60년대 초까지 새로 개발된 수면제 “thalidomide”는 뛰어난 효과에 의하여 인기를 끌면서 많은 사람들이 복용하였으나, 이 약을 복용한 임신부의 태아에서 심각한 사지(四肢)의 기형들이 나타나 커다란 사회적 문제가 야기되었다(McBride, 1977). 이 후에 여러 가지 약물들이 태아에 미치는 영향에 많은 연구가 이루어져 왔으며 나아가 환경오염 등에 의한 독극물이나 방사선, 영양실조 등의 영향도 연구되었다. 일반적으로 이러한 연구에서는 신체의 결손, 장애 등 기형형성(malformation)에 주로 관심을 가졌으나, 기능적인 면에는 상대적으로 소홀하였다. 주산기 때의 약물이나 환경이 태아의 발달 후 행동에 어떠한 영향을 미치는가에 대한 연구는 일찍부터 시작되었으나(Hamilton, 1944; Hebb, 1947), 주목을 받지 못하였고 1963년에 이르러서야 Werboff와 Gottlieb가 행동기형(behavioral teratology)라는 용어를 사용한 이후 체계화되었다. Werboff는 이 용어를 약물에만 국한시켰으나 그 후로 태아에 영향을 줄 수 있는 모든 물질을 포함시켜 일컫게 되었다(Haddad 등, 1969). 연구자들은 이러한 태생독성(embryotoxicity)이 태아의 사망이나 기형의 결과만 초래하는 것이 아니라 넓은 의미에서 여러 결과를 나타낼 수 있다는 것을 깨닫고, 이것에는 발달과정에서 나타나는 발달, 행동, 정신신경학적 역기능을 포함한다고 하였다(Butcher, 1970; Spyker 등, 1972; Hutchings 등, 1973). 즉, 약물의 태아에 대한 효과가 정도에 따라 심하게 나타나면 태아는 사망에 이르게까지 되며, 약하게 나타나면 행동기형이 나타나는 등 일직선상에 연관이 되어 있는 현상이라고 하였다(Butcher, 1976). 또한 이것은 태아 때뿐만 아니라 출생 후 발달단계에서도 완전한 개체형성을 못한 시기에는 언제나 영향을 받을 수 있고(Wilson, 1973; Nishimura 및 Shiota, 1977), 이때 받은 영향에 의하여 생기는 비정상적인 기능은 고정되어 일생 동안 지속될 수 있다고 주장하였다(Vorhees, 1986).

본 연구 결과에서도 생애초기 스트레스가 나이 든 시기의 행동변이를 초래하여 뇌발생기간 중의 특이 환경조성이 개체의 행동을 평생 동안 고정시킬 수 있음을 확인하였다. 또한 생후 70~100일 때의 탐색활동 측정에서는 생애 초기 전기자극경험이 행동에 대한 영향은 없었으나, 100~140일 때의 야간활동빈도에서는 전기자극군에서 활동도가 감소하는 경향이 관찰되었으며, 생후 390일 때에는 더욱 확실한 감소가 관찰되었다. 이것은 태아 때 받은 뇌손상이 짧은 시기, 즉 기능이 활발한 시기에는 주위의 정상조직에서의 보상기능에 의하여 행동변이가 나타나지 않으나, 노화될수록 이러한 보상기능의 저하에 의하여 내재되어 있던 뇌손상의 결과가 행동변이로 표출되는 것으로 추정된다. 이러한 뇌손상의 만기표출은 형태적인 뇌손상 및 약물노출에 의해서 나타날 수 있다고 보고되어 있다. 형태적인 뇌손상에 의하여 생기는 만기표출(delayed expression)은 1938년 Kennard가 뇌양측의 운동영역과 운동앞영역을 제거하였을 때 2달 후에 기능이 회복되고 2년 만만에 다시 사지강직과 운동저하가 나타나는 것을 처음 보고하였다. 약물노출에 의한 행동이상도 코카인(Kim, 1992), methylmercury(Cavanagh 및 Chen, 1971), organophosphorus(Moretto 등, 1991)을 대상으로 한 실험에서 만기표출이 보고되었다. 이러한 보고들을 종합하여 형태적, 생화학적 영향이 시간이 경과한 후에야 나타나는 현상을 “잠재독성(silent toxicity)”이라 정의하였다(Reuhl, 1991). 생애초기의 스트레스에 의한 행동학적, 신경화학적 장애가 스트레스 직후에는 나타나나 청년기에서는 이러한 증상이 소실되어 정상과의 차이가 없어진다는 보고(Foss 및 Riley, 1991; Dell’Anna 등, 1993)가 있지만 한 개체에서 노화될 때까지 평생 동안 관찰한 연구는 드물다. Meaney 등(1988)은 쥐에서 생애초기의 handling 스트레스가 개체의 스트레스에 대한 반응성을 평생토록 변동시키지만 청년기가 아닌 노년기에 이르러야 증상으로 나타난다고 하였다. 본 연구의 극심한 스트레스를 사용한 결과도 형태적인 뇌손상 또는 약

물노출 뿐만 아니라 특히 환경자극으로도 뇌기능 장애가 만기표출될 수 있음을 나타내었다.

본 연구에서 생애초기 스트레스 경험에 의한 행동변이가 암컷에서 뚜렷하였다. 다른 보고들에서는 암컷보다 수컷에서 더욱 민감한 행동변이를 나타내 보인다고 하나(Smith 등, 1989; Raum 등, 1990; Kim, 1992), 그들은 인지행동을 관찰하였기에 본 실험에서 검색한 활동도와는 다른 결과를 보일 수 있다고 생각된다. 즉, 인지력에 관여하는 해마에서의 교감신경계의 보상성장은 암컷에서 더 강하지만, 활동과 관련 있는 뇌 부위의 장애는 암컷이 수컷보다 더 뚜렷하게 나타날 가능성이 있다(Loy 및 Milner, 1980).

본 연구에서 사용한 “학습된 무력(learned helplessness)”모델은 성숙한 개체에서 우울증의 동물 모델로 인정받고 있다. 동물은 대응 불가능한 스트레스를 경험하게 되는데 이후에 학습, 동기 및 감정장애가 나타난다고 한다(Overmier 및 Seligman, 1967). 이 모델은 개, 원숭이, 쥐 및 사람에게도 공통적인 반응을 나타내어, 대응불가능한 스트레스에 반복적으로 노출되면 초기에는 회피하려는 행동을 취하나 스트레스가 반복됨에 따라 회피반응이 없어지는 무력의 단계로 들어가게 되고 대응 가능한 환경에서도 회피반응을 보이지 않고 무력이 지속된다. 현재 이 모델은 사람에게 있어서 임상적인 우울증에 가장 가까운 실험모델로 인정되고, 또한 동물실험 결과의 인간에 대한 적용이 수월하여 본 연구에서는 이 모델을 이용하였다. 스트레스를 가한 후 흰쥐의 체중이 1차 자극군에서 자극 후 체중증가가 억제되었는데, 이것은 스트레스 후의 식욕부진과 미각의 반감으로 생길 수 있다(Dess 등, 1990). 그러나 2차 자극군에서는 자극 후의 체중감소가 나타나지 않아, 쥐가 스트레스를 경험한 후에, 반복된 동일한 스트레스를 경험하게 되면 이에 대한 적응력이 생겨 스트레스에 대한 민감한 반응이 소실되었다고 생각된다.

한편, 정동장애의 원인으로 여러 가설이 제안되었으나 아직 확실한 원인은 밝혀지지 않았다. 이 중에서 고전적인 norepinephrine, dopamine, sero-

tonin(5-HT) 등의 monoamine 가설에 의하면(Crane, 1957; Loomer 등, 1957; Segal 등, 1974; Sulser, 1978; Risch 등, 1981) 항우울제가 일반적으로 norepinephrine, 5-HT, dopamine의 재섭취(uptake)를 억압하여 신경구(synaptic cleft)에서 아민성 신경전달물질의 농도를 증가시켜 신경활성을 증가시키는 작용이 있기 때문에 항우울작용을 나타낸다고 보고한다. 따라서 norepinephrine, 5-HT 또는 dopamine의 신경조직내 함량이나 신경전달이상이 우울증 등의 정동장애에 기여할 가능성이 있다. 본 연구에서 생애초기에 우울증의 모델인 학습된 무력을 경험한 쥐가 나이든 시기에 5-HT대사 변동이 동반된 행동변동을 보였다. 5-HT는 정상 생리상태에서 norepinephrine이나 dopamine에 비해 훨씬 약한 활성도를 유지하고 있으며(Sanders-Bush, 1990), 단일 신경전달물질에 의해 나타나는 효과가 다방면에 걸쳐 다양하게 나타나므로(Engelman 등, 1967; Gozlan 등, 1983, Aghajanian 등, 1987; Conn 및 Sanders-Bush, 1987; Schmidt 및 Peroutka, 1989; Van de Kar, 1991) 뇌기능의 균형을 유지하는 기능을 5-HT가 지니고 있을 확률이 높다고 생각된다. 다른 연구에서도 5-HT가 함유된 송과체조직을 뇌에 이식하면 쥐에서 학습된 무력의 예방효과가 나타난다고 하였다(Sagen 등, 1990). 또한 본 실험에서 관찰된 행동변이와 동반된 신경화학적 변동은 전두피질에서만 관찰되어 뇌 부위별로 차이가 있음을 알 수 있었다. 그러나 현재로서는 본 실험에서 관찰된 전두피질의 5-HT 대사 증가와 감소된 활동도와 어떠한 관련이 있는지 확실치 않아 이에 대한 연구가 필요하다고 하겠다.

본 연구에서 2주 또는 2주와 3주의 전기자극에 의한 무력이 나타나는 시점과 생후 100일의 젊은 시기에서의 야간활동도와 관계 살펴보았을 때 유의한 상관성이 발견되었으나, 1차 자극군과 2차 자극군간에 서로 상반된 상관관계를 나타내었다. 본 실험만으로 이러한 현상이 나타나는 기전은 알 수 없으나 타고난 유전적인 성향이 생후의 환경자극으로 재구성될 수 있음을 시사하는 결과라 하겠다.

다.

결론적으로 본 연구는 생애초기 스트레스 경험이 생애전반에 걸친 지속적인 행동변이를 초래할 수 있고, 이러한 행동변이는 개체가 젊었을 때보다도 노화됨으로써 뚜렷하게 나타남을 알 수 있었다. 또한 이러한 행동변이에는 뇌의 신경화학적 변동이 동반되며 특히 전두피질의 5-HT대사가 관련된다고 생각된다. 더 나아가 생애초기의 학습된 무력 경험이 성숙 후에 우울증으로 표출될 가능성이 있다고 하겠다.

결 론

원쥐에서 생애초기의 스트레스 경험이 지속되는 행동변이와 신경화학적 변동을 초래하는가를 보기 위하여, 출생초기에 예측 및 대응할 수 없는 전기자극을 가한 후 나이에 따라서 탐색행동과 활동도를 검색하고 뇌조직 아민함량을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 생후 2주 때 1차 전기자극으로 자극 후 1일 동안의 체중 증가가 유의하게 억제되었고, 이는 1주만에 회복되었다. 그러나 생후 2주와 3주 때 실시한 2회 전기자극 후 1일 동안의 체중증가는 전기자극으로 억제되지 않았다.

2) 생후 2주 때 1차 전기자극으로 전기자극 24시간 후의 탐색활동이 감소되었으나, 생후 2주와 3주 때 실시한 2차 전기자극으로는 자극 24시간 후의 탐색활동은 변동이 없었다. 생후 70일에 시행한 탐색활동 검색에서도 생애초기 전기자극 경험유무가 영향이 없었다.

3) 생애초기 전기자극 경험은 생후 100-140일에 측정된 야간과 주간활동도에 영향을 미치지 않았다. 그러나 암컷 쥐에서 생애초기 전기자극 경험시 무력을 보인 횟수와 야간이동빈도 사이에 유의한 상관관계가 있었다.

4) 생후 360~390일의 야간활동도에서 수컷은 각 군간의 차이가 없었으나 생애초기에 전기자극을 경험한 암컷에서 활동도가 감소되었다.

5) 행동검색이 끝난 나이든 쥐를 단두하여 적출

한 뇌에서 부위별 뇌의 무게 및 5-HT, dopamine과 그 대사산물의 함량은 군간에 차이가 없었으나, 전두피질에서 5-HIAA/5-HT 비가 생애초기에 2차례 전기자극을 경험한 군에서 무처치군, 환경노출군에 비해 증가되었다.

이상의 결과로 보아 생애초기 스트레스 경험이 생애전반에 걸친 지속적인 행동변이를 초래할 수 있고, 행동변이는 개체가 젊었을 때보다도 노화됨으로서 뚜렷하게 나타남을 알 수 있었다. 따라서 젊은 시기의 활발한 뇌의 보상작용으로 표출되지 않던 경미한 뇌손상이 노화됨에 따라 뇌의 보상작용이 저하되면서 행동변이로서 표출될 수 있음이 예상된다. 또한 이러한 행동변이에는 뇌의 신경화학적 변동이 동반됨을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- Aghajanian GK, Sprouse JS and Rasmussen K: *Physiology of the midbrain serotonin system. Psychopharmacology: The third generation of Progress, In Meltzer HY ed., Raven Press, NY, 1987, pp 141-150*
- Astrup P, Trolle D, Olsen HM and Kjeldsen K: *Moderate hypoxia exposure and fetal development. Arch Environ Health 30: 15-16, 1975*
- Bunch ME: *The effects of pre-and post natal anoxia upon learning and memory at maturity. Science 116: 517-518, 1952*
- Butcher RE: *Learning impairment associated with maternal phenylketonuria in rats. Nature 226: 555-556, 1970*
- Butcher RE: *Behavioral testing as a method for assessing risk. Environ Health Perspect 18: 75-78, 1976*
- Cavanagh JB and Chen FCK: *Amino acid incorporation in protein during the "silent phase" before organo-mercury and p-bromophenylacetyl urea neuropathy in rats. Acta neuropathol 19: 216-224, 1971*
- Conn PJ and Sanders-Bush E: *Central serotonin receptors: effector systems, physiological roles and regulation. Psychopharmacology 92: 267-273, 1987*

- Crane GE: *Iproniazid(Marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorder and debilitating diseases. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc 8: 142-152, 1957*
- Dell'Anna ME, Luthman J, Lindqvist E and Olson L: *Development of monoamine systems after neonatal anoxia in rats. Brain Res Bull 32: 159-170, 1993*
- Dess NK and Champman CD: *Individual differences in taste, body weight and depression in the "helplessness" rat model and in humans. Brain Res Bull 24: 669-676, 1990*
- Edwards E, Harkins K, Wright G and Henn FA: *5-HT_{1b} receptors in an animal model of depression. Neuropharmacology 30: 101-105, 1991*
- Engelman K, Lovenberg W and Sjoerdsma A: *Inhibition of serotonin synthesis by p-chlorophenylalanine in carcinoid syndrome. N Engl J Med 277: 1103-1108, 1967*
- Foss JA and Riley EP: *Failure of acute cocaine administration to differentially affect acoustic startle and activity in rats prenatally exposed to cocaine. Neurotoxicol Teratol 13: 547-551, 1991*
- Glowinski J and Iversen LL: *Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. J Neurochem 13: 655-668, 1966*
- Gozlan H, Mestikawy SEI, Pichat L, Glowinski J and Hamon M: *Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand ³H-PAT. Nature 305: 140-142, 1983*
- Haddad RK, Rabe A, Laqueur GL, Spatz M and Valsamis MP: *Intellectual deficit associated with transplacentally induced microcephaly in the rat. Science 163: 88-90, 1969*
- Hamilton HC and Harned BK: *The effect of the administration of sodium bromide to pregnant rats on the learning ability of the offspring. J Psychol 18: 183-195, 1944*
- Hardin BD, Goad PT and Burg JR: *Developmental toxicity of four glycol ethers applied cutaneously to rats. Environ Health Perspect 57: 69-74, 1984*
- Hebb DO: *The effects of early experience on problem solving at maturity. Am Psychol 2: 306-307, 1947*
- Hughes JA and Sparber SB: *d-amphetamine unmasks postnatal consequences of exposure to methylmercury in utero: methods for studying behavioral teratogenesis. Pharmacol Biochem Behav 8: 365-375, 1978*
- Hutchings DE, Gibbon J and Kaufman MA: *Maternal vitamin A excess during the early fetal period: Effects on learning and development in the offspring. Dev Psychol 6: 445-457, 1973*
- Kennard MA: *Reorganization of motor function in the cerebral cortex of monkeys deprived of motor and premotor areas in infancy. J Neurophysiol 1: 477-496, 1938*
- Kim DG: *Cocaine and development: A neurobehavioral assessment. (Thesis) University of Minnesota, Minneapolis, MN, U.S.A., 1992*
- Loomer HP, Saunders JC and Kline NS: *A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc 8: 129-141, 1957*
- Loy R and Milner TA: *Sexual dimorphism in extent of axonal sprouting in rat hippocampus. Science 208: 1282-1284, 1980*
- McBride WG: *Thalidomide embryopathy. Teratology 16: 79-82, 1977*
- Meaney MJ, Aitken DH, Bhatnagar S and Sapolsky RM: *Postnatal handling attenuates contraction of human umbilical artery by 5-hydroxytryptamine. Br J Pharmacol 84: 199-202, 1985*
- Meaney MJ, Aitken DH, Van Berkel C, Bhatnagar S and Sapolsky RM: *Effects of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. Science 239: 766-768, 1988*
- Moretto A, Capocicasa E, Peraica M and Lotti M: *Age sensitivity to organophosphate-induced delayed polyneuropathy. Biochem Pharmacol 15: 1497-1504, 1991*
- Nelson BK, Taylor BJ, Setzer JV and Hornung RW:

- Behavior teratology of perchloroethylene in rats. J Environ Pathol Toxicol* 3: 233-250, 1980
- Nishimura H and Shiota K: *Summary of comparative embryology and teratology. In J.G. Wilson & F.C. Fraser(Eds), Handbook of teratology: Comparative, maternal and epidermiologic aspects, Vol.3. NY, Plenum Press, 1977 , pp103-126*
- Overmier JB and Seligman MEP: *Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning. J Comp Physiol Psychol* 63: 23-33, 1967
- Raum WJ, McGivern RF, Peterson MH, Shryne JH and Gorski RA: *Prenatal inhibition of hypothalamic sex steroid uptake by cocaine: Effects on neurobehavioral sexual differentiation in male rats. Dev Brain Res* 53: 230-236, 1990
- Reuhl KR: *Delayed expression of neuropathy; The problem of silent damage. Neurotoxicol* 12: 341-346, 1991
- Risch SC, Janowsky DS and Huey LY: *Plasma levels of tricyclic antidepressants and clinical efficacy. In SJ Enna, JB Malick and E Richelson eds., Antidepressants: Neurochemical, Behavioral and Clinical Perspectives. Raven, New York, 1981, pp 183-207*
- Sagen J, Sortwell CE and Pappas GD: *monoaminergic neural transplants prevent learned helplessness in a rat depression model. Biol Psychiatry* 28: 1037-1048, 1990
- Sanders-Bush E: *Adaptive regulation of control serotonin receptors linked to phosphoinositide hydrolysis. Neuropsychopharmacology* 3: 411-416, 1990
- Schmidt AW and Peroutka SJ: *5-hydroxytryptamine receptor "families". FASEB J* 3: 2242-2249, 1989
- Segal DS, Kuczenski R and Mandell AJ: *Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder. Biol Psychiatry* 9: 147-159, 1974
- Seligman MEP: *Helplessness on depression, development, and death. W.H. Freeman and Co., San Francisco. U.S.A., 1975, pp21-43*
- Smith RF, Mattran KM, Kurkjian MF and Kurtz SL: *Alterations in offspring behavior induced by chronic prenatal cocaine dosing. Neurotoxicol Teratol* 11: 35-38, 1989
- Spyker JM, Sparber SB and Goldberg AM: *Sutle consequences of methylmercury exposure: Behavioral deviations in offspring of treated mothers. Science* 209: 353-361, 1972
- Sulser F: *New perspective on mode of action of antidepressant drugs. Trends. Pharmacol Sci* 1: 92-94, 1978
- Van de Kar LD: *Neuroendocrine pharmacology of serotonergic(5-HT) neurons. Annu Rev Pharmacol Toxicol* 31: 289-320, 1991
- Vorhees CV: *Principles of behavior teratology. In Riley EP and Vorhees CV, eds., Handbook of Behavioral Teratology. Plenum Press. NY, 1986 pp36-39*
- Wagner J, Vitali P, Palfreyman MG, Zraika M and Huot S: *Simultaneous determination of 3,4-dihydroxyphenylalanine, 5-hydroxytryptophan, norepinephrine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in rat cerebrospinal fluid and brain by high performance liquid chromatography with electro-chemical detection. J Neurochem* 38: 1211-1254, 1982
- Weiss JM and Simson PE: *Neurochemical and electrophysiological events underlying stress-induced depression in animal model. Adv Exp Med Biol* 245: 425-440, 1988
- Werboff J and Gottlieb JS: *Behavior teratology. Obstet Gynecol Surv* 18: 420-423, 1963
- Wilson JG: *Current status of teratology: General principles and mechanisms derived from animal studies. In Wilson JG and Fraser FC. Hand book of teratology vol. 1. Plenum Press, NY, 1977 pp32-57*
- Winer BJ: *Statistical principles in experimental design. McGraw-Hill, NY, 1971, pp199-204*