



수영 시험 모델에서 산소 농도에 따른 운동성 변화와 독성 평가

김동희¹ · 강문철² · 김재일² · 이근호² · 김광열³ · 김형건³

단국대학교 의과대학, ¹마취과학교실, ²신경과학교실, ³약리학교실

Oxygen Toxicity: Behavioral Assessment by Swim Test in Mouse Exposed to Hypoxia and Hyperoxia

Dong-Hee Kim¹, Moon-Chul Kang², Jae-Il Kim² and Geun-Ho Lee², Kwang-Youl Kim³
and Hyung-Gun Kim³

¹Department of anesthesiology, ²Department of Neurology,
³Department of Pharmacology, Dankook University School of Medicine,
Cheonan, Choongnam 330-714, Korea

Received March 26, 2003; Accepted May 27, 2003

ABSTRACT. This study was aimed to evaluate the effect of oxygen on motor activity and toxicity in male mice. The modified Porsolt forced swim test (FST) was used and the distance and time of movement by mice were analyzed in 15°C water bath for 20 minutes using the automatic Ethovision videotracking system. Analyses were carried out before and after 20 minutes of exposure to 10%-70% concentration of normobaric oxygen. The effects of inspired oxygen tension on the distance and time of movement showed the similar trends, but changes in distance were more prominent. Both the distance and time of movement increased after exposure to 30% and 40% oxygen concentration. The distance and time of movement also increased upon exposure to 50% and 60% oxygen. In contrast, increases in movement and time under exposure to 21% oxygen concentration were suppressed when exposed to over 50% oxygen concentration. With exposure to 10% oxygen, there was a significant decrease in the distance of movement and a slight suppression of movement time. During the swim test, 12.5%, 37.5%, and 87.5% of the mice drowned after exposure to 10%, 60%, and 70% oxygen concentration, respectively. These results suggest that motor activity can be enhanced by inspired oxygen up to 40% concentration. When hypoxic and hyperoxic oxygen exposure over 50%, motor activity is reduced and toxicity may be induced.

Keywords: Oxygen toxicity, Behavior, Swim test, Hypoxia, Hyperoxia.

서 론

고압 산소(HBO; hyperbaric oxygen)요법은 1기압 이상의 고압 실내에서 100% 산소를 흡입하는 치료방법(Grim 등, 1990; Gabb 등, 1987)으로 임상적으로 잠수병이나 일산화탄소 중독, 공기색전증, 연조직 감염증, 방

사선 조사에 의한 괴사 또는 "diabetic foot"와 같은 상처 치유장애에 사용된다(Leach 등, 1998; Tibbles 등, 1996). 그러나 고압의 산소에 대한 폭로는 세포의 손상에 의하여 여러 부작용이 유발될 수 있으므로 그 사용이 제한되고 있다. 인체에서 저농도 또는 고농도의 산소에 폭로시 뇌와 심장이 가장 예민한 기관으로 알려져 있으며(Somjen, 1998) 실제로, 고압 산소를 장시간 투여할 경우 중추신경계 독성 증상이 가벼운 신경증적 증세부터 심각한 경련발작까지 유발될 수 있다(Elayan 등, 2000; Martino 등, 1996). 생리적으로 중추신경계 산소 중독은 병적인 뇌파 변동과 뇌혈류 및 뇌대사물의 변화로 나타난

Correspondence to: Hyung-Gun Kim, Department of Pharmacology, Dankook University School of Medicine, Cheonan, Choongnam 330-714, Korea
E-mail: hgkimm@dku.edu

Abbreviations: HBO, hyperbaric oxygen; DM, distance of movement; TM, time of movement

다(Clark, 1993; Torbati 등, 1983). 고압 산소의 폭로는 일차적으로 지속시간과 압력에 비례한 초기 뇌혈관 수축을 유발(Bergo 등, 1992; Torbati 등, 1978)하고, 이차적으로 혈관이완이 유발되며 뇌파의 변동과 과산소-유도 경련은 이 단계에서 나타난다(Beau 등, 1972).

이러한 고압산소요법에 의한 신경생리학적인 변화나 허혈성 뇌손상과 같은 병적 손상전후의 고농도 산소투여가 조직병변에 미치는 영향(Chang 등, 2000)에 관한 연구들에 비하여 산소폭로 정도에 따른 생리적, 기능적 변화를 관찰한 연구는 매우 미흡한 실정이다. 그러나, 최근 고농도의 산소를 흡입하는 산소요법이나 휴대용 산소발생기의 개발 등에 따라 고농도 산소의 사용 범위가 확장되고 있으므로 흡입산소의 폭로 정도에 따라 인체에 미치는 생리적 효과와 독성을 평가할 수 있는 방법의 개발 필요성이 대두되고 있다. 흡입하는 공기 중 산소농도와 폭로시간에 따른 가장 예민하고 종합적인 생리학적 변화는 행동반응으로 나타날 수 있을 것이며 특히 산소소모가 증가되는 운동모델에서 더욱 뚜렷이 구분될 가능성이 있으므로 산소폭로 정도에 따른 운동성 변화를 수영-스트레스 모델을 응용하여 비교 관찰하고자 하였다.

강제수영시험(FST : forced swim test)는 1997년 Porsolt에 의하여 고안되었으며(Porsolt 등, 1977) 항우울제 효과를 가지고 있는 약물의 효과를 비교하기 위하여 광범위하게 이용되었다(Wong 등, 2000; Borsini 등, 1991; Bourin 등, 1990). 즉 사람의 우울증의 치료에 작용하는 약물을 사용할 경우 백서에서 동일한 신경화학적 효과(Connor 등, 2000)뿐 아니라 강제수영시험시 특징적인 행동적 효과(Redrobe 등, 1998; Detke 등, 1995)가 나타나므로 이러한 행동적 변화를 관찰하는 것이 항우울제의 효과를 가진 약물을 쉽게 판정하고 비교하는 방법으로 확립되었다. 이 모델에 의한 강제수영시험법은 22°C의 수조에 흰쥐를 넣어 15분간 폭로시키는 전실험(pretest)과 24시간 이후 5분간 수조에 다시 넣어 초기 격렬한 움직임 이후 떠 있는 시간을 측정하는 본 실험으로 구성되어 있다(Porsolt 등, 1978). 최근 강제수영시험시 흰쥐의 행동반응을 videotracking하여 자동적으로 분석하는 방법이 확립(Gael 등, 2001)되었으므로 본 연구에서는 이러한 수영시험과 행동분석 방법을 적용하여 수영시험 중 수조의 온도, 수영시간, 흡입산소 폭로시간 등의 조건 변화에 따른 반응도를 평가함으로써 산소독성의 평가에 적절한 모델을 고안하고, 이를 활용하여 공기 중 산소분압의 변화에 따른 중추신경계 독성 혹은 말초의 근력에 미치는 변화를 수영거리와 시간으로 관찰하여 산소의 생리적 기능 및 독성을 평가할 수 있는 기준을 확립하고자 하였다.

재료 및 방법

실험동물: 수령 1개월, 몸무게 20~25 g의 숫컷 생쥐(ICR mouse)를 중앙실험동물로부터 공급받아 일주일 이상 동물장에서 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험에 사용된 생쥐는 자유롭게 음식과 물을 섭취할 수 있었다.

기기: 수영 시험용 수조는 무광택 처리된 검은색의 아크릴(가로 : 50 cm, 세로 : 50 cm, 높이 : 60 cm)로 제작되었으며 30 cm의 높이까지 물을 채워 실험에 사용하였고 5개의 수조에서 동시에 실험을 진행하였다.

흡기 및 호기 튜브를 연결하여 투명 아크릴로 제작한 정육면체의 통(가로 : 30 cm, 세로 : 30 cm, 높이 : 30 cm)에 폭로시키려는 농도의 산소 분압을 가진 산소탱크를 흡기관에 연결하고 분당 5 l/min의 속도로 공기를 흘렸다. 아크릴 통의 바닥을 37°C의 항온수조에 담겨 온도를 유지하였으며 내부에 산소측정기(TED 200; Teledyne Electronic Device, CA, U.S.A.) probe를 넣어 폭로동안 산소의 농도가 일정하게 유지되는 것을 확인하였다.

수조에서 생쥐의 움직임은 자동으로 움직임과 행동을 측정할 수 있는 video tracking 기능을 가지고 있는 Ethovision system(Noldus Information Technology, Wegeningen, Netherlands)을 사용하였으며 이는 SONY digital monochrome CCD IRIS camera와 컴퓨터 및 software(Ethovision version 3.0) 등으로 구성되었다(Gael 등, 2001).

실험동물 처치: 실험동물은 폭로되는 산소 농도에 따라 7개 군으로 나누었고 각 군당 8 마리씩을 실험에 이용하였다. 실험동물은 15°C의 수조에서 수영하도록 하여 20분 경과 즉시 꺼내어 수건으로 닦아주고 주어진 산소농도에 20분간 폭로시켰으며 산소 폭로 후 즉시 다시 수조에 넣어 20분간 행동반응을 관찰하였다. 실험에 이용된 폭로 산소농도는 10%, 21%, 30%, 40%, 50%, 60%, 및 70% 이었다.

행동분석 방법: 실험에 사용된 생쥐들은 실험 전 연속된 3일간 동일한 조건의 수조에서 1회씩 훈련하였으며 계속하여 몸을 격렬하게 흔들거나(struggling), 계속하여 수조를 오르려고만 하는 경우 실험에서 제외하였다. 실험 단계마다 실험 후 수조내의 변을 제거하였으며 매일 새로운 물로 교환하였고 모든 실험과 분석은 동일한 한 사람에 의하여 수행되었다. 두 단계(산소 폭로 직전 실험과 직후 실험) 모두에서 20분간 움직인 전체 거리와 시간을 측정하였다. 그러나 꼬리의 움직임이나 호흡 운동에 의한 경우와 같이 신체의 일부분이 움직이거나 부력에 의하여 움직이는 경우는 제외하고 수의적으로 움직인 시간만을 측정하였다.

Table 1. Effect of variable concentration of oxygen exposure for 20 min on moved distance (cm), moved time (sec), and number of drowned mice during 20 min swim-stress at 15°C water bath. Values are expressed as means±S.E.M. *p<0.05, **p<0.01 for before vs. after oxygen exposure with paired t-test.

Oxygen concentration	Oxygen exposure	Moved distance (cm)	Moved time (sec)	Number of drowned
10%	before	3743.6±444.5	708.9±76.1	0/8
	after	989.6±195.8**	426.8±49.9**	1/8
21%	before	4393.5±316.0	726.6±49.7	0/8
	after	2296.8±208.3**	477.9±27.3**	0/8
30%	before	4719.7±400.0	760.6±43.8	0/8
	after	3196.8±192.4**	659.8±21.6*	0/8
40%	before	4392.0±388.1	705.1±46.8	0/8
	after	3384.0±327.2**	718.1±50.8	0/8
50%	before	4676.6±349.0	747.7±50.7	0/8
	after	2994.4±175.8**	641.0±43.4**	0/8
60%	before	4493.9±407.8	702.1±36.7	0/8
	after	2724.4±249.1**	581.2±46.4**	3/8
70%	before	3892.4±286.4	610.2±41.5	0/8
	after	1908.8±152.3**	370.4±27.0**	7/8

15°C의 물을 채운 수조에서 20분 동안 수영시킨 후 즉시 각각의 생쥐를 20분 동안 10%, 21%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%까지의 산소에 분압별로 노출시킨 후 수조에서 반복하여 20분 동안 동일한 조건에서 수영시켰으며 생쥐의 이동한 거리(cm, DM : distance of movement)와 움직인 시간(sec, TM : time of movement)을 관찰하여 산소 폭로 이전과 이후 수조에서의 DM과 TM을 비교하였다. 실험 이전 3일간 미리 수조에서 매일 1회씩 훈련하여 적응된 생쥐들도 수조에서 고개를 물 위로 들고 수조 밖으로 나가려고 혹은 체온을 유지하기 위하여 계속 움직였다. Videotrac으로 수조에서 움직이는 생쥐의 움직임을 계속 관찰하며 총 이동 거리와 움직임이 없으며 있는 시간과 움직인 시간을 각각 나누어 측정하였다.

통계분석 방법: 데이터는 평균±표준오차(mean±SEM)로 나타내었다. 각각의 산소분압에서 산소폭로 이전과 이후 수영-스트레스에서 수영거리(DM)과 수영시간(TM)의 차이는 paired *t*-test를 이용하여 평가하였다. 각 군에서 산소폭로 이전 수영-스트레스에서의 DM과 TM과 산소폭로 이후의 DM과 TM의 비율을 ANOVA(analysis of variance)로 평가하였으며, 만약 유의성이 있다면 Dunnett's test를 시행하여 21% 산소폭로 대조군과 각 군 평균값 간의 유의성을 검정하였다.

실험 결과

수영 실험 조건에 따른 행동 반응의 변화

예비실험에서 수조의 온도와 산소폭로 시간 및 수영 시간의 변화에 따른 행동반응을 관찰한 결과 수영-스트레스 시 행동반응에 가장 중요한 변수는 수온으로 4°C에서 수영시킬 경우 산소 폭로 전 수영 20분에서 모두 사망하였

고 20°C에서 수영-스트레스시에는 수조 내에서 움직임이 적어 폭로군들간의 차이를 보기가 어려웠다(data not shown). 수조온도, 산소폭로시간, 강제수영시간 등 각각의 조건에 변화를 주어 시험한 결과 15°C의 수조에서 수영 20분 경과 후 주어진 산소농도에 20분간 폭로시키고 즉시 다시 수조에 넣어 20분간 관찰할 경우 산소 농도에 따른 행동반응의 변화가 가장 현저하였고 산소분압에 따른 사망효과정도의 차이가 뚜렷하였다(Table 1).

산소 분압에 따라 움직인 거리

산소 폭로 이전의 수영-스트레스에서 움직인 거리와 10~70% 산소분압 폭로후 수영-스트레스에서 움직인 거리를 비교하여 보면 모든 군에서 유의하게 이동거리가 감소되었다(Table 1). 산소 분압 21%에 폭로되었을 경우 움직인 거리는 폭로 전 수영-스트레스 20분간 4,393.5±316.0 cm에서 폭로 후 2,296.8±208.3 cm으로 폭로 이전에 비하여 52±2.7% 수준이었다. 산소 분압 10%에 폭로되었을 경우 움직인 거리는 폭로 이전에 비하여 폭로 이후 25.8±2.7% 수준으로 현저히 감소되었다. 산소 분압 30%와 40%에 폭로되었을 경우 폭로 이전에 비하여 68.7±2.2%, 76.7±1.4% 정도 이동하여 산소분압이 증가됨에 따라 움직인 거리도 농도에 비례하여 증가되었다. 산소 분압 50%, 및 60%에 폭로되었을 경우 폭로 이전에 비하여 64.7±1.8%, 60.9±2.0%, 수준으로 비록 21% 산소분압에 폭로시보다 증가되기는 하였으나 40% 산소 폭로시보다 감소하기 시작하여 오히려 산소농도가 증가될수록 움직인 거리는 비례하여 감소되었으며 70% 산소에 폭로시에는 49.1±1.8%로 21% 산소 폭로시보다 오히려 이동거리가 감소되었다(Table 1, Fig. 1). 그러나, 70% 산소 폭로시에는 대부분의 생쥐가 실험 도중에

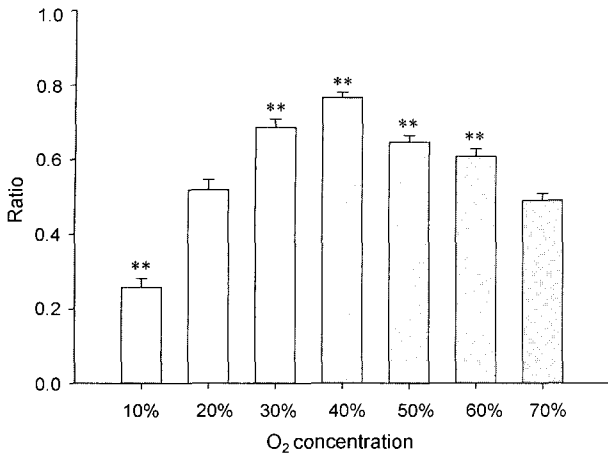


Fig. 1. The ratio (after/before oxygen exposure) of moved distance during 20 min swim-stress at 15°C water bath before and after exposure to variable concentration of oxygen for 20 min. Values are expressed as means±S.E.M. **p<0.01 for ratio at exposed concentration vs. ratio at 21% oxygen exposure with Dunnett's test.

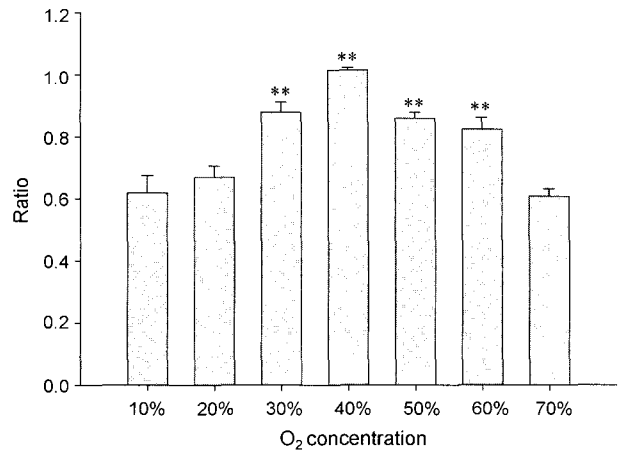


Fig. 2. The ratio (after/before oxygen exposure) of moved time during 20 min swim-stress at 15°C water bath before and after exposure to variable concentration of oxygen for 20 min. Values are expressed as means±S.E.M. **p<0.01 for ratio at exposed concentration vs. ratio at 21% oxygen exposure with Dunnett's test.

사망하였으므로 산소 폭로 후 수영-스트레스의 측정시간이 짧아진 탓에 이동거리가 감소된 것으로 나타나나 단위시간 당 움직인 거리로 환산하면 50%, 60%, 및 70% 산소 폭로에 의하여 운동성은 비슷하게 항진될 수 있으나 고농도의 산소에 의한 독성작용으로 인하여 운동성 평가성적이 낮아진 것을 확인할 수 있었다. 이상의 결과는 저농도의 산소(10%)에서는 운동성이 현저히 억제되고 고농도의 산소는 40%, 혹은 40~50% 사이의 농도를 정점으로 산소-농도 의존적으로 운동성이 증가하나 그 이상의 농도에서는 농도-의존적으로 산소독성이 발현됨을 시사하고 있다.

산소 분압에 따라 움직인 시간

산소 폭로 이전의 수영-스트레스에서 움직인 시간에 비하여 10~70% 산소분압 폭로후 수영-스트레스에서 움직인 거리를 비교하여 보면 40% 산소 폭로군을 제외한 모든 군에서 유의하게 이동시간이 감소되었다(Table 1). 산소 분압 21%에 폭로되었을 경우 움직인 시간은 폭로 전 수영-스트레스 20분간 726.6±49.7초에서 폭로 후 477.9±27.3 초로 폭로 이전에 비하여 66.9±3.6% 수준이었다. 산소 분압 10%에 폭로되었을 경우 움직인 시간은 폭로 이전에 비하여 폭로 이후 61.9±5.6% 수준으로 21% 산소 폭로와 큰 차이가 없었다. 산소 분압 30%와 40%에 폭로되었을 경우 폭로 이전에 비하여 움직인 시간의 비율이 87.9±3.3%, 101.6±0.8%로 폭로된 산소 분압에 비례하여 움직인 시간은 증가되었다. 산소 분압 50%, 및 60%에 폭로되었을 경우 폭로 이전에 비하여 85.9±1.9%, 82.4±3.7%, 수준으로 비록 21% 산소분압에 폭

로시보다 증가된 상태를 유지하였으나 40% 산소 폭로시보다 현저히 감소하기 시작하여 산소농도가 증가될수록 움직인 시간은 비례하여 감소되었으며 70% 산소에 폭로 시에는 60.8±2.4%까지 산소 폭로에 의한 이동시간의 감소비율이 더욱 현저하였다(Table 1, Fig. 2). 그러나, 이동 거리에 대한 결과와 마찬가지로 70% 산소 폭로시에는 대부분의 생쥐가 실험 도중에 사망하였으므로 산소 폭로 후 수영-스트레스의 측정시간이 짧아진 탓에 움직인 시간이 감소된 것으로 나타났다. 움직인 시간의 결과에서는 10%의 산소에 폭로된 후 수영-스트레스에서 폭로이전에 비하여 움직인 시간은 변화가 없어 이동거리의 감소와 차이가 나타났으나, 고분압의 산소 폭로 후에는 이동거리와 마찬가지로 움직인 시간을 지표로 관찰하였을 때 40%, 혹은 40~50% 사이의 농도를 정점으로 산소-농도 의존적으로 운동성이 증가하나 그 이상의 농도에서는 농도-의존적으로 산소독성 효과가 발현됨을 시사하고 있다.

산소 분압에 따른 독성작용

일부 생쥐는 수영-스트레스 시험 20분 부하후 저분압 및 고분압의 산소 폭로 후 시행한 수영-스트레스 실험도중 사망하였다. 10% 산소분압 폭로후 수영-스트레스 실험을 수행한 결과 1마리가 19분경과시에 사망하였고, 60% 산소분압에 폭로시 20분, 18분 30초 및 17분 40초에 각각 1마리씩 3마리가 사망하였다. 또한 70% 산소분압에 폭로후 수영-스트레스 시험시 11분 30초에서 19분 사이에 8마리 중 7마리가 사망하여 산소의 독성작용을 치사률로 비교할 수 있었다.

고 찰

인체가 휴식 상태에서 저농도 또는 고농도의 산소에 폭로될 경우 가장 예민한 기관으로 뇌와 심장의 생리적 기능 변화나 부작용이 나타나나(Somjen, 1998) 저농도 또는 고농도의 산소 폭로와 동반하여 수영-스트레스와 같은 심한 운동이 부하될 경우 나타나는 생리적 변화와 부작용에 대한 보고는 거의 없다. 인체의 정상 심박출량은 5 l/min 정도로 휴식시 골격근의 혈류는 전체의 17% 정도이나, 심한 운동시 심박출량이 25 l/min까지 증가되며 이 경우 뇌혈류 변화는 적고 관상동맥의 혈류는 10배 정도 증가되지만 골격근에 대한 혈류변동이 가장 뚜렷하여 총 심박출량의 80%이상까지 항진된다(Anderson, 1968). 또한 골격근 동·정맥 혈액에서 비교한 산소추출률이 휴식시 25%에서 운동시 80%까지 증진되므로 이를 단순히 계산하여 보아도 골격근의 산소소모량은 100배 이상 증가된다(Sjodin 등, 1990). 이렇듯 고농도의 산소 폭로와 동반된 운동-스트레스 부하에 의하여 산소소모가 급격히 증가되면 활성산소기(ROS : reactive oxygen species)도 과량 유리되어 근육 피로와 손상이 항진될 수 있다고 한다(Barclay와 Hansel, 1991). 실제로 고압산소요법을 받은 환자의 혈액에서도 자유산소 라디칼 유리의 증가가 관찰되었다(Narkowicz 등, 1993). 이렇듯 고압산소는 혈액 중 superoxide, singlet oxygen, hydrogen peroxide, 및 지질과산화물과 같은 활성산소기를 증가시킴으로 척추동물의 전신적 생리활성에 독성을 나타낼 수 있으며 특히 중추신경계에 독성이 유발된다고 알려져 있다(Jamieson 등, 1986). 그러나 흰쥐를 고농도의 산소에 폭로시 뇌혈관은 수축이 유도되어 뇌혈류(cerebral blood flow)가 감소되며 결과적으로 뇌압(intracranial pressure)를 낮추게 되므로(Kawamura 등, 1993) 급성 뇌졸중(acute ischemic stroke)의 치료에 효과적(Brinkhous 등, 2000; Nighoghossian 등, 1997)이라는 상반된 보고도 있다. 본 연구에서 저농도 및 고농도의 산소 분압에 의하여 나타나는 행동학적 작용을 산소 폭로 전후 수조내에서 움직인 거리와 시간을 측정하여 비교한 결과 대기중의 산소 분압인 21% 보다 높은 농도의 산소에 단기적으로 폭로시 운동성이 증가되는 것을 관찰하였다. 그러나, 낮은 농도의 산소나 50% 이상의 산소에 폭로 시에는 오히려 운동기능의 장애를 가져오며 심지어 급성독성을 유발하여 치사를 유도할 수 있음을 확인하였다. 산소에 의하여 유발된 급성독성은 다른 논문들에서 언급한 바와 같이 중추신경계나 호흡기계의 장애에 의하여 유발될 수도 있고 근골격의 운동성 이상에 의하여도 나타날 수도 있으므로 그 정확한 기전은 더 확인하여야만 한다. 이러한 수영-스트레스

모델에서 산소 농도에 따른, 또는 운동이 산소의 작용에 미치는 생리효과로서 운동성은 움직인 거리의 변화가 보다 예민한 지표로 사용될 수 있고, 독성작용은 익사에 의하여 평가될 수 있다.

운동생리에서 개인차가 크기는 하지만 호기성 역치(aerobic thresholds)는 골격근에서 운동에 의하여 젖산(lactate)이 생성되는 속도가 말초에서 분해되는 속도보다 빨라 젖산의 축적이 나타나게 되는 경우로 약 55%의 산소분압에서 나타나고, 혐기성 역치(anaerobic threshold)는 혈중 젖산의 수치가 급격히 상승되는 농도로 약 65%의 산소분압에서 나타난다(Spurway, 1992). 그러므로 산소분압만으로 평가할 경우 55% 정도의 산소분압에서 최대 운동성을 나타낼 것으로 추측되나, 본 시험모델과 같이 강제적인 심한 운동이 지속된 경우 40% 또는 40~50% 사이의 산소분압 폭로시 최대 운동성을 나타내고 60% 이상의 산소분압 폭로에 의하여 높은 치사율을 보였다. 이는 심한 운동이 동반된 경우 활성산소기에 의한 조직손상이 더욱 항진되어 산소독성에 대한 감수성이 예민하여진 결과인 것으로 판단되나 이러한 차이의 기전을 각 장기관에서 밝히는 연구가 산소의 생리병리학적 작용의 이해에 매우 중요할 것으로 사료된다.

또한 본 실험에 고안된 수영-스트레스 모델이 산소 분압의 변화와 운동-스트레스의 부하에 의한 운동지속성 및 독성에 미치는 영향을 평가할 수 있는 표준화된 방법으로 적용될 수 있으므로 향후 산소의 급성 또는 만성적 생리기전 및 독성을 이해하고 방어작용을 가진 물질을 탐색하는데 유용하게 활용될 수 있다.

참고문헌

- Anderson, K.L. (1968): The cardiovascular system in exercise. In : Exercise physiology, eds. Falls H.B., Academic Press, New York.
- Barclay, J.K. and Hansel, M. (1991): Free radicals may contribute to oxidative skeletal muscle fatigue. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **69**, 279-284.
- Bean, J.W., Ligell, J. and Burgess, D.W. (1972): Cerebral O₂, CO₂, regional cerebral vascular control, and hyperbaric oxygenation, *J. Appl. Physiol.*, **32**, 650-657.
- Bergo, G.W. and Tyssebotn, I. (1992): The effect of 5 bar oxygen on systemic hemodynamic variables and local cerebral blood flow in conscious rats, *Undersea Biomed. Res.*, **19**, 339-354.
- Borsini, F., Volterra, G., Lecci, A., Evangelista, S., Mancinelli, A., Cutrufo, C., Parlani, M., Mennini, T., Barone, D. and Meli, A. (1991): Potential antidepressant activity and enhancement of serotonin uptake of a new dibenzothiadiazepine derivative. *Arzneimittel forschung*, **41**, 573-580.
- Bourin, M. (1990): Is it possible to predict the activity of a new antidepressant in animals with simple psychophar-

- macological tests?. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **4**, 49-64.
- Brinkhous, A.D., Toole, J.F. and David, W. Busija D.W.(2000): Oxygen decreases infarct size and behavioral deficit after transient focal cerebral ischemia in rats, **853**, 68-73.
- Chang, C.F., Niu, K.C., Hoffer, B.J., Wang, Y. and Borlongan, C.V. (2000): Hyperbaric oxygen therapy for treatment of postischemic stroke in adult rats, *Experim. Neurol.*, **166**, 298-306.
- Clark, J.M. (1993): Oxygen toxicity. In: *The physiology and medicine of diving*, eds. Bennet, P.B. and Elliot, D.H., pp. 121-169, London, Saunders.
- Connor, T.J., Kelliher, P., Shen, Y., Harkin, A., Kelly, J.P. and Leonard, B.E. (2000): Effect of subchronic antidepressant treatments on behavioral, neurochemical, and endocrine changes in the forced-swim test. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **65**, 591-597.
- Detke, M.J., Rickels, M. and Lucki, I. (1995): Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology (Berlin)*, **121**, 66-72.
- Elayan, I.M., Axley, M.J., Prasad, P.V., Ahlers, P.S. and Aufer, C.R. (2000): Effect of hyperbaric oxygen treatment on nitric oxide and oxygen free radicals in rat brain, *J. Neurophysiol.*, **83**, 2022-2029.
- Gabb, G. and Robin, E.D. (1987): Hyperbaric oxygen. A therapy in search of disease, *Chest*, **92**, 1074-1082.
- Gael, H.P., Christopher, L., Christian, A.H. and Feldon J. (2001): An automated analysis of rat behavior in the forced swim test. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **70**, 65-76.
- Grim, P.S., Gottlieb, L.J., Boddie, A. and Batson, E. (1990): Hyperbaric oxygen therapy, *J. Am. Med. Assoc.*, **263**, 226-2220.
- Jamieson, D., Chance, B., Cadenas, E. and Boveris, A. (1986): The relation of free radical production to hyperoxia. *Ann. Rev. Physiol.*, **48**, 703-719.
- Kawamura, S., Yasui, N., Shirasawa, M. and Fukasawa, H. (1990): Therapeutic effects of hyperbaric oxygenation on acute focal cerebral ischemia in rats. *Surg. Neurol.*, **34**, 101-106.
- Leach, R.M., Rees, P.J. and Wilmhurst, P. (1998): Hyperbaric oxygen therapy. *Brit. Med. J.*, **317**, 1140-1143.
- Martino, G., De Luchetti, M. and De Rosa, R.C. (1996): Toxic effects of oxygen. In: *Handbook on hyperbaric medicine*, eds. Oriani, G., Marroni, A. and Wattel, F., pp. 59-74, Berlin, Springer-Verlag.
- Narkowicz, C.H., Vial, J.H. and McCartney, P. (1993): Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radic. Res. Com.*, **19**, 71-80.
- Nighoghossian, N. and Trouillas, P. (1997): Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *J. Neurol. Sci.*, **150**, 27-31.
- Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N. and Jalfre, M. (1978): Behavioural despair in rats : a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.*, **47**, 379-391.
- Porsolt, R.D., Le Pichon, M. and Jalfre, M. (1977): Depression : a new animal model sensitive to antidepressant treatments, *Nature*, **266**, 730-732.
- Redrobe, J.P. and Bourin, M. (1998): Dose-dependent influence of buspirone on the activities of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test. *Psychopharmacology (Berlin)*, **138**, 198-206.
- Sjodin, B., Hellsten-Westling, Y. and Apple, F.S. (1990): Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sport. Med.*, **10**, 236-254.
- Somjen, G.G. (1998): Hypoxia and oxygen toxicity in brain and heart, *Pathophysiology*, **5**, 262-266.
- Spurway, N.C. (1992): Aerobic exercise, anaerobic exercise and the lactate threshold. *Brit. Med. Bull.*, **48**, 569-591.
- Tibbles, P.M. and Edelsberg, J.S. (1996): Hyperbaric oxygen therapy. *New Engl. J. Med.*, **334**, 1641-1648.
- Torbati D., Greenberg, J. and Lambertsen, C.J. (1983): Correlation of brain glucose utilization and cortical electrical activity during development of brain oxygen toxicity. *Brain Res.*, **262**, 267-273.
- Torbati, D., Parolla, D. and Lavy, S. (1978): Blood flow in rat brain during exposure to high oxygen pressure, *Aviat. Space. Environ. Med.*, **49**, 963-967.
- Wong, E.H., Sonders, M.S., Amara, S.G., Tinholt, P.M., Piercey, M.F, Hoffmann, W.P., Hyslop, D.K., Franklin, S., Porsolt, R.D., Bonsignori, A., Arfagna, N. and McArthur, R.A. (2000): Reboxetine: a pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry*, **47**, 818-829.