

Haloperidol 및 L-dopa 投與가 생쥐의 스트레스性 胃潰瘍 發生에 미치는 효과*

장현갑 · 강성군 · 배중철

영남대학교 심리학과

본 연구는 dopamine 체계가 스트레스성 위궤양 발생에 어떤 영향을 미치는가를 알아 보기 위한 것이다. 생후 21 ±1일에 어유시킨 생쥐(ICR 혈통)를 60일간 사육한 후 dopamine 수용기 차단제인 haloperidol(1mg/kg), dopamine 전구물질인 L-dopa(150mg/kg) 그리고 생리식염수를 투여 하였다. 약물처치후 1시간 동안의 저온-구금조건과 1시간 30분 동안의 휴식 시간이 경과한후 위를 추출하여 위궤양 발생 정도를 평정 하였더니 다음과 같은 결과를 얻었다. 즉, 1) L-dopa 처치집단이 식염수 처치집단보다 위궤양 발생 정도가 유의미하게 낮았으며, 2) haloperidol 처치집단은 식염수 및 L-dopa 처치집단 보다 위궤양 발생 정도가 유의미하게 높았다. 본 연구의 결과는 dopamine이나 dopamine 활성물질을 증추 또는 말초로 주사하면 스트레스성 위궤양 발생을 억제 시킬수 있다는 Hernandez 등(1984)의 발견과 dopamine 수용기를 차단하는 약물의 투여는 위궤양 발생을 촉진시킨다는 Ray 등(1988)의 연구 결과와 유사하다.

스트레스성 위궤양(stress-induced stomach ulcer)은 대표적인 정신신체 질병의 하나로서, Selye에 의해 비특정 스트레스 요인에 노출된 흰쥐의 소화기관에서 급성궤양이 발생되었다는 보고(Selye, 1936)가 있은후, 위궤양을 야기하는 신경기제를 찾으려는 연구들이 활발하게 진행 되어 왔다. 그간 이루어진 선행연구들에서 위궤양을 야기하는 신경전달물질이 catecholamine일 것이며, 특히 dopamine(DA)이 위궤양을 매개하는데 중요한 역할

을 할 것이라고 주장하는 견해도 제시되어 있다. 예컨대 Kanazawa등(1982)은 DA가 스트레스성 위궤양을 억제한다고 보고했지만, Ray등(1988)은 이러한 물질이 스트레스성 위궤양을 촉진한다고 보고 하고 있다. 따라서 DA체계와 스트레스성 위궤양 발생간의 관계성은 아직도 논쟁중인 과제라고 할 수 있다.

일반적으로 동물이 스트레스에 노출되면 뇌의 dopamine(DA) 수준이 감소되며, 전환율 또는 이용률이 변화된다고 하는데 이런 변화는 스트레스에 대한 대응반응으로 간주한다. 그러나 이러한 스트레스후의 DA 변화에 대한 연구결과들은 일관성을 보여주지 않는다. 예컨대, 스트레스후에 DA 수준이 증가된다고 보고(Lidbrink, Corrodi, Fuxe, & Olson, 1972; Saito, Morita, Miyazaki, & Takagi,

주) 이 연구를 수행하는데 협조해준 영남대학교 심리학과와 박순권, 윤병수, 임호찬선생과 생물학과와 조현국선생께 감사한다.

1976; Welch & Welch, 1970)가 있는가 하면, 스트레스에 노출된 후 DA 수준에 아무런 변화가 없다는 보고(Moore & Lariviere, 1964; Saavedra, Kvetnansky, & Kopin, 1979; Goldstein, & Nakajima, 1966; Ingenito, 1967)도 있으며, 스트레스 조건에 노출된 후 DA 수준이 오히려 감소된다는 결과 (Glavin, 1980; Corrodi, Fuxe, & Hokfelt, 1967)도 제시되어 있다. 따라서 스트레스에 의해 발생하는 대표적인 신체적 증상인 위궤양 발생이 신경전달물질 특히 DA와 어떤 관련성이 있는지를 규명해 볼 필요가 있다.

DA는 중추 및 말초의 시냅스전 주머니에 저장되어 있는 신경전달물질이며, 중추신경계내의 DA성 신경투사체계는 중뇌피질변연계(mesocorticolimbic system)와 흑질선조체(nigrostriatal system)의 체계가 있으며(Carlson, 1978), 어떤 종류의 스트레스이건 이 두 체계가 모두 반응한다고 한다(Hernam, Guilloneau, Dantzer, Scatton, Semerdjian - Rouquier, & Le Moal, 1982; Thierry, Tassin, Blanc, & Glowinski, 1976). 한편 전측대상회전피질(anterior cingulate cortex)이나 내측편도체(central amygdala nucleus)와 같은 변연계 구조들도 스트레스성 궤양 발생에 관여하는 신경해부학적 실체로 간주되고 있으며, 이들 구조에서 DA가 위궤양 발생을 매개하는 신경전달물질이라는 점을 주장하고 있다(Henke, 1979, 1982, 1985; Henke & Sullivan, 1985; Sullivan & Henke, 1986).

한편, DA의 생화학적 작용기체에 영향을 미치는 약물 예컨대 DA 작용물질(agonist)인 apomorphine, d - amphetamine, methylphenidate, threo - dl - p - hydrozylmethylphenidate를 투여하면 위궤양의 발생율과 발생정도가 유의미하게 감소된다고 한다(Hernandez, Adcock, Orlando, Patrick, Nemeroff, & Prange, 1984). 또한 DA 전구물질인 L - dopa를 투여했을 경우, 스트레스가 없는 조건에서는 위궤양 발생에 별다른 효과가 관찰되지 않지만, 사회적 스트레스 조건에 노출하면 투여량에 상관없이 위궤양 보호효과가 나타난다고 한다(Groisman, Karevina, Khokholya, 1984). 그러나 Groisman 등(1984)은 L - dopa, apomorphine의 투여량을 높이면, 오히려 위

궤양이 촉진된다고 하며(Groisman, Karevina, & Khkhoya, 1984), DA 작용물질인 d - amphetamine을 투여했을 경우에도, 위궤양 발생이 촉진된다는 보고(Palkovits, Kobayashi, Kizer, Jacobwitz, & Kopin, 1975)도 있다.

이와 반대로 DA 분해물질(DA - lytic drug)인 L - deprenyl의 투여는 스트레스성 위궤양 발생을 촉진시키며 (Glavin, Dugani, & Pinsky, 1986; Hernandez, 1986; Ray, Henke, & Sullivan, 1988), DA 수용기를 차단하는 haloperidol, clozapine, metoclopramide 투여도 흰쥐에 있어서 저온 - 구금 스트레스에 의한 위궤양 발생을 촉진시킨다(Ray, Henke, & Sullivan, 1988). 그리고 haloperidol을 뇌실에 주입하여 DA 수용기를 차단하게 되면, DA 작용물질인 methylphenidate의 위세포 보호효과를 차단하며(Hernandez, Adcock, Orlando, Patrick, Nemeroff, & Prange, 1984), 저온 - 구금 스트레스 효과를 악화시킨다고 했다(Nemeroff, Hernandez, Orlando, & Prange, 1982). 그러나 haloperidol을 낮은 투여량(0.02 - 0.03mg/kg)으로 투여했을 경우에는 별다른 효과가 없다고 한 결과들(Hernandez, Stanley, Melvin, & Prange, 1985; Drago, Continella, Conforto, & Scapagnini, 1985)과 DA 길항물질(antagonist)인 domperidone을 투여했을 경우, 위궤양 발생이 감소되었다는 결과(Drago, Continella, Conforto, & Scapagnini, 1985)와 별다른 효과가 없다는 결과(Hernandez, Adcock, Orlando, Patrick, Nemeroff, & Prange, 1984)도 보고되어 있어, DA길항 또는 분해물질의 투여가 위궤양 발생에 미치는 결과들 사이에 일관성을 찾을 수 없다.

이상에서 본 것처럼 위궤양 발생과 DA와의 관계성을 보고한 연구들은 많이 제시되었지만, 아직 어떤 뚜렷한 결론은 도출할 수 없다. 또한 선행연구들의 결과들은 거의 모든 연구에서 흰쥐를 실험동물로 사용한 경우이었을 뿐 종을 달리하여 연구된 결과는 발견하기 힘들다. 본 연구의 주된 목적은 스트레스성 위궤양 발생과 DA와의 관계를 알아보기 위해서 DA 차단제인 haloperidol(DA antagonist, 1mg/kg)과 DA 전구물질인 L - dopa(150mg/kg)를 투여하여 DA와 스트레스성 위궤양 발생과의 관계를 알

아보려는 것이다.

방 법

피험동물 및 사육조건

피험동물은 영남대학교 심리학과 동물사육장에서 사육한 ICR 혈통의 수컷 생쥐이며, 생후 21 ± 1 일째 이유하여, 성숙기인 60일경(생후 80일경)에 실험에 사용했다. 사육조건은 $25 \times 25 \times 15$ cm 크기의 반투명한 플라스틱 상자에 4마리씩 사육했다. 바닥에는 약 2cm 두께로 대패밥을 깔고, 사육기간 동안 물과 음식은 충분히 공급했다. 그리고 사육기간 동안 사육장내의 실온은 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 를 유지시켰으며, 낮과 밤의 주기는 자연 일몰주기를 따랐다.

실험장치

본 실험에 사용된 구금장치는 Ray 등(1988)이 사용한 환쥐용 배면위 - 구금장치(supine - restraint device)를 생쥐용으로 알맞게 맞추어 제작한 것이었다. 이 장치는 동물의 가슴 부위를 고정시킬 수 있는 장치가 부착된 10×20 cm 크기의 아크릴 판으로 만들어져 있으며, 이 판 위에 피험동물을 배면위 상태로 묶고 사지를 접착 테이프로 고정시킨다. 그리고 저온 스트레스를 가하는 장치는 $6 \times 6 \times 3$ m 크기의 저온실이었으며, 이 방은 냉각장치에 의해 $4 - 7^\circ\text{C}$ 의 온도가 항온으로 유지되며, 환기를 위해 환풍장치가 가동되었다.

실험절차

피험동물은 실험실시 48시간 전에 실험 준비실로 옮겨 물과 음식을 충분히 공급했으며, 실험 24시간 전에 정상체중(28 ± 2 g)의 피험동물을 가려내고, 약물 투여량을 결정하기 위해 체중을 측정후 먹이를 박탈시키고, 물만 공급했다. 구금 1시간 전 haloperidol(1mg/kg), L - dopa(150mg/kg), 또는 식염수를 각각 무선적으로 배정된 10마리씩의 동물에게 주사하였다. 약물 주사후 1시간이 경과한 후 구금장치에 개별적으로 구금시킨 동물들을 $4 - 7^\circ\text{C}$ 의 저온실에 1시간 동안 노출시켰다. 이어 동물들을 저온실에서 끄집어 내어 사육상자에 되돌려 놓은

후 1시간 30분 동안 휴식시간을 갖게 하였다. 그후 chloral hydrate(400mg/kg, 복강주사)로 깊이 마취시킨 후, 1-2분 이내에 위를 추출하고 식도(esophagus)와 유문(pylorus)을 결찰하였다. 다음에 0.4ml의 10% neutral buffered formalin을 본문(cardiac) 부분을 통해 위속에 투입하고, 이를 10% neutral buffered formalin이 들어있는 용기에 넣어 고정하였다. 48시간 정도 고정된 후 본문 부분은 도려내고 기저부(fundus)와 유문부(pyloric)를 탈수시켜 paraffin block으로 만들었다.

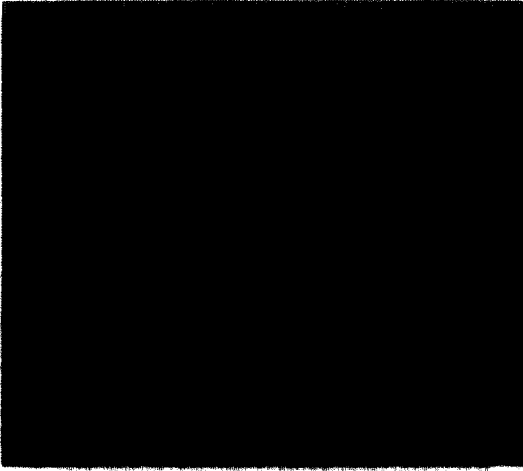
각 block을 마이크로톰(microtome)을 이용하여 $10 \mu\text{m}$ 두께로 연속 절단하여, 이중 각 절편 10개당 1개씩($100 \mu\text{m}$ 당 $10 \mu\text{m}$)을 표본으로 취하여 hematoxylin - eosin 염색을 하였다. 각 동물당 모두 100개의 조직절편을 얻어 그 중 10개만을 실험성적을 얻는 자료로 이용하였다. 각 조직 표본은 100배율의 현미경을 이용해서 처치조건을 알 수 없게 한 3명의 평정자가 위궤양 정도를 4점 척도로 평정하였다.

위궤양 조직 평정

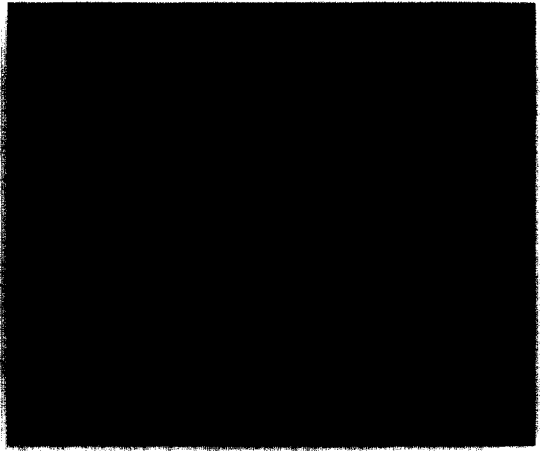
위궤양의 평정은 Junqueira와 Carneiro(1985)의 조직학적 기준에 근거하였다. 즉, 아무런 궤양상의 변화도 관찰되지 않는 정상적인 경우는 0점, 출혈성 경색과 상피세포의 침식을 보인 경우는 1점, parietal 세포까지 침식된 경우는 2점, chief 세포까지 침식이 일어난 경우는 3점으로 하여 평정했다. 그림 1에는 각 평정점수에 해당하는 전형적인 조직 표본을 예시했는데, (a)는 정상 상태(0점)이며, (b)는 출혈성 경색과 상피세포의 침식이 일어난 상태(1점)를 보여주고 있다. 그리고 (c)는 parietal 세포까지 침식이 일어난 상태(2점)이며, (d)는 chief 세포까지 침식이 나타난 상태(3점)를 보여주고 있다.

결 과

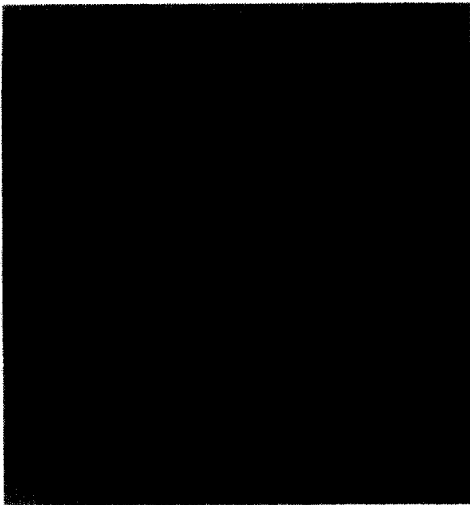
본 연구의 결과를 살펴보면, 먼저 위궤양의 정도(평정척도)에 따른 각 집단의 동물비율을 나타낸 결과가 그림 2에 제시되어 있다. 그림에서 볼 수 있는 것처럼 saline 처치군은 위궤양의 정도가 1, 2, 3점 수준에 걸쳐 모두 나타났으며, DA 전구물질인 L -



(a)



(b)



(c)



(d)

- (a) 0점 : 정상
- (b) 1점 : 출혈성 경색 및 상피세포 침식(→ 부분)
- (c) 2점 : epithelial 세포침식(→ 부분)
- (d) 3점 : chief 세포 침식(→ 부분)

그림 1. 각 평점점수에 대한 조직표본

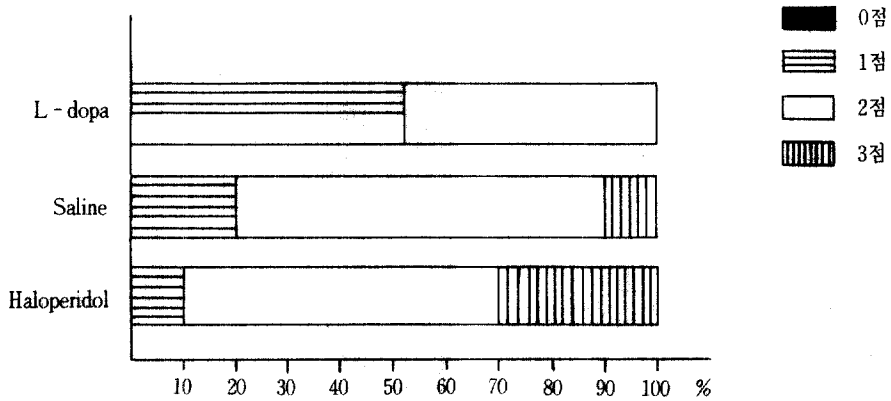


그림 2. 위궤양 정도에 따른 집단별 동물 비율(%)

dopa 투여군은 위궤양의 정도가 1, 2점 수준에 머물고 있는데 반해, DA 차단제인 haloperidol 투여군은 위궤양의 정도가 심한 2점과 3점에 집중 분포하고 있다.

위의 방식에 의해 평정된 3실험집단의 위궤양 발생 정도(평정차 평균)가 표 1과 그림 3에 제시되어 있다.

변량분석 결과에서, 약물처리집단간에 위궤양 발생 정도에 있어서 유의미한 차이($F(2,27)=13.78, p < .01$)를 보여 주어, DA에 작용하는 두 약물 투여가 위궤양 발생에 영향을 미친다는 사실을 알 수 있다. 또한 약물투여 집단간의 위궤양 발생정도를 상호 비교하기 위해 Duncan의 신중다범위 검증방법을 적용하여 사후검정한 결과가 표 2에 제시되어 있다. 결과에 의하면, L - dopa 투여집단이 식염수 투여 집단에 비해 5% 수준에서 유의미하게 낮은 성적을 나타내었으며, haloperidol 투여집단은 식염수 투

여집단 및 L - dopa 투여집단에 비해 1%수준에서 유의미하게 높은 성적을 보여 주었다. 이 결과는 DA 전구물질인 L - dopa를 투여하면 스트레스에 의해 나타나는 위궤양 발생을 억제시키나, DA 차단제인 haloperidol을 투여하면 위궤양 발생을 촉진시킨다는 점을 시사한다.

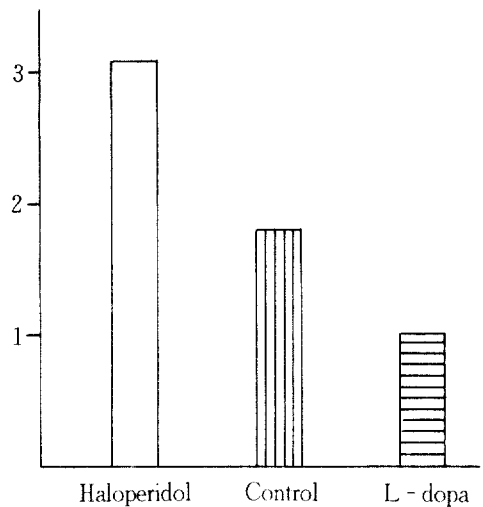


그림 3. 약물처리집단간의 위궤양 발생 정도

표 1. 각 처치집단의 동물이 보여준 위궤양 성적

집 단	성 적
Haloperidol	3.18 ± 1.30
Saline	1.88 ± .58
L - dopa	.98 ± .79

표 2. 약물처리 집단간 위궤양 발생 점수 평균의 사후검증(Mse = .886, P = 3, n = 10)

	L - dopa	Control	Haloperidol
L - dopa(M = 0.98)	—	1.30*	2.20**
control(M = 1.88)	—	—	.90**
Haloperidol(M = 3.18)	—	—	—

* $p < .05$ ** $p < .01$

논 의

본 연구에서는 스트레스성 위궤양 발생과 DA와의 관계를 알아보려는 목적으로 DA 차단제인 haloperidol과 DA 전구물질인 L - dopa를 투여하여 위궤양 발생정도를 비교했다. 실험 결과에 의하면 DA 전구물질인 L - dopa 투여집단이 식염수 투여집단 보다 유의미하게 낮은 수준의 위궤양 발생을 보여주었으며, DA 수용기 차단제인 haloperidol 투여집단은 식염수 및 L - dopa 투여집단에 비해 유의미하게 높은 위궤양 발생을 보여주었다.

본 연구 결과에서 haloperidol이 위궤양 발생을 유의미하게 촉진시켰다는 결과는 흰쥐에서 저온 - 구금 스트레스에 의해 유발시킨 위궤양이 haloperidol, clozapine, 및 metoclopramide와 같은 DA 수용기 길항물질에 의해 촉진되었다고 한 Ray 등(1988)의 연구결과와 일치한다. 또한 이 결과는 뇌실에 haloperidol을 주입했을 경우 저온 - 구금 스트레스 효과를 더욱 심화시켰다고 한 Nemeroff등(1982)의 결과와도 일치한다. 이것은 haloperidol이 말초 DA 수용기 차단제인 domperidone과는 달리 중추신경계에 쉽게 접근하여 중추 DA 수용기를 차단하는 역할을 한다는 Hernandez와 Prange(1986)의 견해나 haloperidol이 주요 중추 DA 체계인 중뇌피질변연계 (mesocorticolimbic system)와 흑질선조체 (nigrostriatal system)에 영향을 미친다고 한 Ray 등(1988)의 견해에 비추어 본 실험의 결과를 해석할 수 있다. 즉, 본 실험의 haloperidol 투여에 의한 위궤양 촉진효과는 중추 DA 수용기 특히, 중뇌피질변연계와 흑질선조체의 DA 수용기를 차단한 효과

일 수 있다는 점이다.

본 연구실에서 행한 선행연구에 의하면 격리성장한 생쥐에서 높은 공격성과 과민성(장, 1984), 그리고 스트레스에 의한 위궤양의 발생 억제(장, 정과임, 1988)됨을 관찰했다. 이러한 결과는 격리성장인 편도 - 해마와 같은 변연계 구조의 기능 이상을 야기하며, 특히 이 부위의 catecholamine 체계의 장애에 기인될 가능성을 시사한 바 있다. 최근 본 연구실에서는 격리성장 생쥐의 과잉 공격성이 DA 차단제인 haloperidol 투여에 의해 유의미하게 억압됨을 관찰한 바 있고, 격리성장 생쥐의 스트레스성 위궤양이 haloperidol 투여에 의해 유의미하게 촉진되는 결과를 발견한 바 있다(장현갑, 1991년 미발표).

한편, DA 전구물질인 L - dopa 투여가 위궤양 발생을 유의미하게 낮춘 본 실험의 결과는 L - dopa를 투여하고 사회적 스트레스에 노출할 때 위벽보호효과가 나타난다고 한 Groisman 등(1984)의 결과와 간접적으로 일치한다.

본 연구의 결과로 DA 체계와 스트레스성 위궤양 발생과의 관계를 규명하는데는 아직 부족한 점이 많다. DA체계는 중추내에서 광범위하게 분포되어 있고, 또 말초에도 분포되어 작용하는 것으로 알려져 있어 연구자에 따라서 스트레스 대응기체로서 DA체계의 기능을 중추로 간주하기도 하고(Ray, Henke, & Sullivan, 1988), 말초로 보기도 한다(Hernandez, Mason, Walker, & Moskaluk, 1986). 또한 스트레스성 위궤양과 DA와의 관계를 보다 구체적으로 알아보기 위해서는 유기체의 성장경험과, 스트레스의 종류(예컨대, 활동 스트레스, 구금, 전기충격, 저온 - 구금 스트레스 등), 유기체의 나이 등과 위궤양 발생 중추기체의 규명 등이 보다 자세

하게 밝혀져야 될 것이다.

참고문헌

장현갑(1984). 격리성장과 행동장애 - 생쥐를 대상으로 한 생리심리학적 연구. 영남대학교 출판부.

장현갑, 정봉교, 임호찬(1988). 격리성장 경험이 스트레스성 위궤양에 미치는 영향. , 4(1), 183 - 196.

Carlson, A.(1978). Antipsychotic drugs, neurotransmitters and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 135, 164 - 173.

Corrodi, H., Fuxe, K., & Hokfelt, T.(1967). A possible role played by central monoamine neurones in thermo - regulation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 71, 224 - 232.

Drago, F., Continella, G., Conforto, G., and Scapagnini, V.(1985). Prolactin inhibits the development of stress - induced ulcers in the rat. *Life Sciences*, 36, 191 - 197.

Glavin, G. B.(1980). Restraint ulcer: history, current research and future implications. *Brain Research Bulletin*, 5, 51 - 58.

Glavin, G. V., Dugani, A. M., and Pinsky, C.(1986). L - Deprenyl attenuates stress ulcer formation in rats. *Neuroscience Letter*, 70, 379 - 381.

Goldstein, M., & Nakajima, K.(1966). The effect of disulfiram on the biosynthesis of catecholamines during exposure of rats to cold. *Life Sciences*, 5, 175 - 179.

Groisman, S. D., Karevina, T. G., and Khokholya, V. P.(1984). Role of dopamine receptors in the mechanism of stress injuries of the stomach. *Bulletin of Experimental Biology Medicine*, 97, 67 - 70.

Henke, P. G.(1979). The hypothalamus - amygdala axis and experimental gastric ulcers. *Neuroscience Biobehavior Review*, 3, 75 - 82.

Henke, P. G.(1982). The telencephalic limbic system

and experimental gastric pathology: A review. *Neuroscience Biobehavior Review*, 6, 381 - 390.

Henke, P. G.(1985). The amygdala and forced immobilization of rats. *Behavioral Brain Research*, 16, 19 - 24.

Henke, P. C., and Sullivan, R. M.(1985). Kindling in the amygdala and susceptibility to stress ulcers. *Brain Research Bulletin*, 14, 5 - 8.

Herman, J. P., Guillonnew, D., Dantzer, R., Scatton, B., Semerdjian - Rouquier, L., and Le Moal, M.(1982). Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas. *Life Sciences*, 30, 2207 - 2214.

Hernandez, D. E.(1986). Neuroendocrine mechanisms of stress ulceration: Focus on thyrotrophin releasing hormone. *Life Science*, 39, 279 - 296.

Hernandez, D. E., Adcock, J. W., Orlando, R. C., Patrick, K. S., Nemeroff, C. B., & Prange, A. J.(1984). Prevention of stress - induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Science*, 35, 2453 - 2458.

Hernandez, D. E., Mason, G. A., Walker, C. H., and Moskaluk, V. L.(1986). *Clinical Research*, 34(1), 182.

Hernandez, D. E., Prange, A. J., JR.(1986). *Prevention of stress induced gastric ulcers by dopamine agonists*. In: *New Pharmacology of Ulcer Disease. Experimental and New Therapeutic Approaches*. S. Szabo and G. Moszik(eds).

Hernandez, D. E., Stanley, D. A., Melvin, J. A., and Prange, A. J. Jr.(1985). Role of brain neurotransmitters on neurotensin - induced gastric cytoprotection. *Pharmacological Biochemistry Behavior*, 22, 509 - 513.

Ingenito, A. J.(1967). The effect of acute and prolonged cold exposure on the brain amine depleting action of reserpine.. *Archives Internationales Pharmacodynamie et de Therapie*, 166, 324 - 332.

- Junqueira, L. C., and Carneiro, J.(1983). Basic histology. Large Medical Publications, 321 - 327.
- Kanazawa, H., Watnabe, Y., Kudo, T., Wakabayashi, A., Kondo, K., Nishizaki, K., and Kidokoro, T.(1982). Studies on the role of catecholamine and the sympathetic nervous system in restraint and water immersion stress ulcers. In: *Advances in Experimental Ulcer*, edited by S. Umehara and H. Ito. Tokyo: University of Tokyo Press, 604 - 617.
- Lidbrink, P., Corrodi, H., Fuxe, K., & Olson, L.(1972). Barbituates and meprobamate: Decreases in catecholamine turnover of central dopamine and noradrenaline neuronal systems and the influence of immobilization stress. *Brain Research*, 45, 507 - 524.
- Moore, K. E., & Lariviere, E. W.(1964). Effects of stress and d - amphetamine on rat brain catecholamines. *Biological Pharmacology*, 13, 1098 - 1100.
- Nemeroff, C. B., Hernandez, D. E., Orlando, R. C., and Prange, JR., A. J.(1982). *American Journal of Physiology*, 25, 342 - 346.
- Palkovits, M., Kobayashi, R. M., Kiger, J. S., Jacobowitz, D. M., and Kopin, I. J.(1975). Effects of stress on catecholamines and tyrosine hydroxylase activity of individual hypothalamic nuclei. *Neuroendocrinology*, 18, 144 - 153.
- Ray, A., Henke, P. G., and Sullivan, R. M.(1988). Central dopamine systems and gastric stress pathology in rats. *Physiology Behavior*, 42, 359 - 364.
- Saavedra, F. M., Kvetnansky, R., & Kopin, I. J.(1979). Adrenaline, noradrenaline and dopamine levels in specific brain stem areas of acutely immobilized rats. *Brain Research*, 160, 271 - 280.
- Saito, H., Morita, A., Miyazaki, I., & Takagi, K.(1976). Comparison of the effects of various stresses on biogenic amines in the central nervous system and animal symptoms. In E. Usdin, R. Kvetnansky, & I. J. Kopin(Eds.), *Catecholamines and stress*. Oxford; Pergamon.
- Selye, H.(1936). The alarm reaction. *Can Med Assoc J*, 34, 706.
- Selye, H.(1936). Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *British Journal of Experimental Pathology*, 17, 234.
- Sullivan, R. M., and Henke, P. G.(1986). The anterior midline cortex and adaptation to stress ulcers in rats. *Brain Research Bulletin*, 17,493 - 496.
- Thierry, A. M., Tassin, J. P., Blanc, G., and Glowinski, J.(1976). Selective activation of mesocortical DA systems by stress. *Nature*, 263, 242 - 243.
- Welch, B. L., & Welch, A. S.(1970). Control of brain catecholamines and serotonin during acute stress and after d - amphetamine by natural inhibition of monoamine oxidase: An hypothesis. In E. Costa & S. Garattini(Eds.), *Amphetamines and related compounds*. New York: Raven Press.

Effects of Haloperidol and L - dopa on the Stress - induced Ulceration in Mice

Hyoun - Kab Chang, Sung - Gun Kang and Joong - Cheol Bae

Yeungnam University

The purpose of present study investigated the effect of haloperidol and L - dopa on the gastric ulceration in mice. 30 Male mice were separated from their own litters on the weaning (21 ± 1 days) and then reared in group for 60 days. The mice were randomly allocated into three groups : 1) Saline group. Haloperidol(1mg/kg) group, L - dopa(150mg/kg) group. They were immobilized individually in supine - restraint devices at 4°C. and after 1hr of cold restraint and 1½hr postrestraint rest period. The mice were sacrificed with an overdose Chloral Hydrate(400mg/kg, ip). The stomachs were then dissected out, cut along the greater curvature, washed in cold water and examined microscopically($\times 100$) for gastric lesions. Histological samples were assessed by three assessors in four scales. The results obtained were as follow; 1)L - dopa treated group revealed significantly lower stress - induced ulceration score than saline treatment group.