

# 도피불가능한 전기속이후 나타나는 통각억제 체계의 선택적인 활성화와 콜린성 체계의 역할

조 소 현 • 조 원 호

고려대학교 심리학과      국민대학교 교육학과

본 연구에서는 도피불가능한 전기속 이후 발생하는 통각억제 체계중 어떤 요소가 선택적으로 활성화 되는지, 또한 naloxone(Nal)의 사전처치에도 불구하고 통각에 대한 민감성의 감소가 약물의 투여로 인한 신경화학물질의 변화 때문인지를 밝히고자 하였다. 따라서 혐오성의 정도가 심한 도피불가능한 속을 가한후 hot-plate를 사용 통각에 대한 민감성을 측정한 결과, 훈련기에서 Nal집단 과 Saline(Sal) 집단 모두 퍼센트 통각감소율이 높게 나타났다. 검사기에서는, Sal-Sal 집단과 Nal-Sal집단은 훈련기에서의 통각감소가 유지되는 반면에 Sal-Nal집단 과 Nal-Scopolamine(Scop)집단은 각각의 생리식염수 통제집단에 비해 유의미하게 감소하였다. 이러한 사실은 도피불가능한 전기속 이후 통각억압 체계의 아편계 와 비아편계가 선택적으로 활성화됨을 의미하고, naloxone의 사전투여 이후에 활성화되는 비아편계는 scopolamine을 투여했을때 통각감소가 역전된다는 점에 비추어 볼 때 naloxone으로 역전되지 않은 통각감소(naloxone-nonreversible hypoalgesia)는 ACh의 무스카린(muscarine) 수용기를 매개로 하여 작용했다고 할 수 있다. 이 결과는 콜린성 체계가 비아편계의 활성화에 중요한 역할을 하는 신경화학물질임을 시사해준다.

뇌간이나 중뇌 영역을 전기자극하면 통각감소가 발생한다는 연구보고(Giesler & Libeskind, 1976;Mayer & Libeskind,1974;Reynolds, 1969)이후,내인성 통각 통제 체계(endogenous pain control system:EPCS)에 대한 관심이 고조되었다. 특히 중요한 문제는 EPCS를 활성화시키는 조건이 무엇인가 하는 문제인데 Basbaum 과 그의 동료들(Basbaum,1984;Basbaum & Fields,1978, 1984;Fields & Basbaum,1978)은 유해자극 그 자체에의 노출이 EPCS체계를 활성화시키는 조건이라고 가정하였다. 유해자

극이 신체에 가해지면 유해감각이 말초에서 척수나 척수상부의 영역으로 전달되는데 이때 이들 영역으로부터의 음성되감이 기전이 작용하여 유해 자극 신호의 강도를 조절한다는 것이다. 이러한 작용은 엔돌핀(endorphine)이나 엔케팔린(enkephaline)과 같은 아편계 물질을 통해서 유해자극 수용기의 격발을 억제하게 된다.이는 동물의 발바닥이나 꼬리에 고통스런 쇼크를 가하거나 포식자에게 노출시킨다든지(Kavalie,1988; Lester & Fanselow,1985;Lichtman & Fanselow,1990) ,또는 찬물에 수영을 강요

(Bodnar, 1986)시키는 것과 같은 혐오자극에 노출시키면 내인성아편계가 활성화된다는 실험보고와 일치한다(Chesher & Chan, 1977; Drugan, Moye, & Maier, 1982; Hayes et al., 1978; Hyson et al., 1982; Maier et al., 1983). 이와 같은 효과는 여러 종에서도 관찰되고 여러 종류의 통각반응 측정에서도 관찰되었다(Bodnar et al., 1980; Chesher & Chan, 1977; Jackson et al., 1979; Moscovitz, Terman, & Libeskind, 1985; Willer, Dehen, & Chambier, 1981). 특히, 속제시 직후 관찰되는 통각 감소현상에 많은 초점이 맞추어졌다. 속 직후 뇌에서의 아편계수준이 증가되는데 이는 아편계 길항제인 naloxone이나 naltrexone의 사전투여에 의해 역전되거나, morphine과의 내성(Akil et al., 1976; Mayer et al., 1981; Lewis, Cannon, & Libeskind, 1980; Maier et al., 1980; Watkins & Mayer, 1982)이 생긴다는 점에 비추어볼 때 내인성 아편계에 의해 매개된다고 할 수 있다. 그러나 어떤 상황에서는 엔돌핀의 관여여부를 평가하는 위의 고전적인 조작결과가 일치하지 않는다는 점에서 볼때, 비아편계에 의해서도 매개된다고 할 수 있다. (Grau et al., 1981; Lewis et al., 1980; Lewis, Sherman, & Libeskind, 1982). 따라서, 많은 연구자들은 통각의 조절에 관여하는 하행성 억제계에 아편계와 비아편계가 존재한다고 제안하였다. 그래서 연구자들은 최근에 이들 두통각 억압 체계의 기능이 무엇이고, 두 체계의 활성화 여부를 통제하는 심리적·생리적 요인이 무엇인지를 결정하고자 시도하였다(Grau, 1987; Maier, 1986; Terman et al., 1984). 회피불가능한 전기 속을 사용한 초기연구에서 속의 시간적인 변수를 변화시켜 두 형태의 통각억제 체계를 발생시킴으로서, 속의 패라미터에 따라 신경화학적으로 다른 형태의 통각억제 체계가 활성화된다(Lewis, Cannon, & Libeskind, 1980; Lewis et al., 1980; Lewis, Sherman, & Libeskind, 1981). 이후 속의 시간적인 패턴(Terman et al., 1984), 횟수(Grau et al., 1981), 그리고 속이 가해진 신체부위(Watkins & Mayer, 1982)가 중요한 요인임이 보고되었다.

따라서 Terman 등(1984) 과 Cannon 등(1984)

은 유기체에게 가해진 속의 가혹성(강도\*시간)에 따라 아편계 또는 비아편계 요소가 활성화된다는 가설을 제안하였다. 즉, 1mA의 속을 1~2분 정도 가하면 날룩손에 역전되는 아편계 요소가 활성화되고 보다 심한 연속적인 속(2.5~3mA:60Hz, 5분)을 가하면 아편계 길항제인 날룩손에 둔감한 비아편계 요소가 활성화된다. Maier 등(1983)은 아편계 형태의 통각감소 활성화 여부는 학습된 무력감의 행동적 결함과 밀접한 관련이 있다고 주장하였다(Jackson et al., 1979; Maier et al., 1980). 이들은 속이 통제불가능하다는 것을 유기체가 학습한 이후에만 아편계가 활성화 된다고 주장하였다(Grau et al., 1981; Maier, Drugan & Grau, 1982; Maier et al., 1983). 도피불가능한 속을 장기간(60~80 s, 1mA) 가한후에만 학습된 무력감의 행동적 결함이 발생하기 때문에 이와 비슷한양의 속이 내인성아편계를 활성화 시키는데 필요하다. 또한 이들은 유기체가 만일 혐오자극을 통제불가능한 것으로 지각하지 않는다면 통각감소가 발생하지 않게되고, 또는 혐오자극을 통제불가능한 것으로 지각한다면 비아편계를 매개로한 진통감소가 발생할 것으로 주장한다. 이와는 달리 다른 연구자들은 속이후 나타나는 통각감소가 혐오적인 자극 그 자체에 의해 발생하기보다는 혐오자극에 의해서 작동되는 보다 복잡한 심리적 과정에 의해 발생한다고 주장하였다(Fanselow, 1986; Grau, 1987). 예로서, 속 제시때 존재하는 맥락단서에 조건화된 공포(Fanselow, 1986)와 속자극의 표상이 단기 기억 내에 존재하는지의 여부(Grau, 1987)에 따라 통각감소를 일으키는 촉발요인이 되는데, 이러한 맥락에서 볼 때 공포의 강도가 강할때 또는 단기 기억의 중심부가 활성화되면 비아편계요소가 활성화된다. 위의 연구결과들을 종합해 볼때 유기체에 가해진 속 자극이 비교적 강하고 장기화되면 될수록 비아편계요소가 활성화 될 가능성이 높다고 할 수 있다. 그러나 여러 종류의 아편계 수용기와 친화력이 있는 엔돌핀이 각기 다르기 때문에(Lord et al., 1977; Panerai et al., 1984; Terenius, 1977), 비록 날룩손에 의해 아편계 수용기가 차단되었다는 기준에 의해서만 비아편계가 활성화 되었다고 할 수 없다. 또는 열이나 속와 같은 혐

오적인 자극을 가하면 뇌에서의 콜린성 전달물질의 활동이 증가한다(Lamour & Epelbaum, 1988). 예로서, 찬물에 1시간 노출시킨 20~25분 후에는 전두피질과 시상하부에서의 콜린 전환율이 감소한다(Costa et al., 1980). 더우기, Cherek 등(1980)은 회피불가능한 속이후 무스카린(muscarine) 수용기의 결합율이 증가한다고 보고하였다. 또한 물편을 체순환적으로 투여했을 때 신피질에서의 ACh 전환율이 감소(Cheney et al., 1975; Wood & Stotland, 1980)하다가 날록손을 투여하면 이 효과가 역전된다(Moroni et al., 1977; Wood et al., 1984). 결국 날록손을 투여하면 뇌에서의 ACh의 활동이 증가되기 때문이라 할 수 있다.

따라서 본 실험은 비교적 강한 속을 간헐적으로 여러번 처치한 후, 열판장치(hot-plate)에서 측정했을때 날록손의 사전처치에도 불구하고 열자극에 대한 통각반응의 민감성이 감소하는지를 알아보고자 하였다. 만일 민감성이 감소한다면, 이러한 통각 감소 현상이 날록손의 사전투여로 인한 ACh의 활동증가 때문인지를 조사코자 ACh의 무스카린 수용기 길항제인 스코폴라민(scopolamine)을 사용 하였다.

## 방 법

### 피험 동물

평균 체중이 약 300g 정도 되는 sprague-dawley종 흰쥐 수컷 28 마리를 사용하였다. 집단 사육장 하나 당 4 마리씩을 사육하였고 실험기간 동안 물과 먹이는 자유롭게 먹게 하였다. 사육실의 광선 주기는 09:00 - 21:00 까지를 밤주기로 하였고 실험 시간은 동물의 밤주기에 하였다.

### 실험 장치

속을 주는 장치로서 스키너 상자(27.5×24×19 Cm)를 사용하였다. 스키너 상자는 두 옆면과 뒷면이 알루미늄판으로 되어 있으며 바닥은 10mm 간격으로 직경 4.8mm 스테인레스 스틸 격자를 사용하여 발바닥에 전기 속을 줄 수 있도록 하였다. 열판 장치는 테이블 바닥에서 12cm 위에 고

정된 1mm 두께의 구리판(직경 26mm)위에 아크릴 원통(26cm×48cm, 직경×높이)으로 구성된 열판 장치를 사용하였다. 구리판에 열선을 부착시켜 열자극을 가하였고 디지털 자동 온도 조절기를 구리판 밑에 부착시켜 특정온도(53±0.5)를 유지하도록 하였다.

### 절 차

적응기:사육실에서 실험실로 피험 동물을 데려온 후 4일 동안 열이 가해지지 않은 상태에서 실험 장치에 대한 적응을 시키고 무게를 측정하였다. 이후 30분간 개별 쥐에 분리시켜 놓아둔 후 23의 열판에 30초간 노출시켰다.이런 절차는 피험 동물이 새로운 장치에 노출됨으로써 발생할 수 있는 공포나 반응 변화가 훈련시행 또는 검사시행에 영향을 미칠 수 있을 가능성을 제거하는 데 필요하다. 적응기 마지막날에 53℃의 열판에 피험 동물을 노출시켜 열자극에 대한 기저선을 측정하였다.이 측정의 결과에 따라 날록손 집단(naloxone, 10mg/Kg:nal, N=14; Nal집단)과 생리식염수 통제집단 (0.9% Nacl 1ml/Kg:sal, N=14; Sal집단)으로 할당하였다.

훈련기:적응기가 끝난 다음날 사육실에서 각각의 집단에 따라 날록손 집단은 염산 날록손(1ml/kg)을 동물의 목배측 부위에 피하 주사하였고 통제 집단도 이와 동일하게 생리식염수를 피하 주사하였다.

이후, 개별 쥐장에 20분간 놓아둔 후 스키너 상자가 있는 방으로 데리고와 속(12회, 3mA: 60Hz, 10sec, 시행간 간격:40sec)을 가한다. 속이 끝나자마자 hot-plate가 있는 방에서 53의 열판에 30초간 노출시켜서, 발바닥 핏기까지의 잠재 시간을 1/100초까지 측정하였다. 이들 시행은 3일간 지속되었다.

검사기:8일째 되는 날에, 각각의 집단을 반으로 나누어 약물과 전기 속은 훈련기와 동일하게 처치한후, sal집단은 날록손(sal-nal집단, N=8) 과 생리식염수(sal-sal집단, N=6)를, nal집단은 스코폴라민(5mg/Kg: nal-scop집단, N=8) 과 생리식염수(nal-sal집단, N=6)를 hot-plate 제시 20분

전에 주사하여 발바닥 핏기까지의 반응 잠재기를 측정하였다.

본 측정은 두 사람의 관찰자가 측정하여 평균기록하였는데 시행이 거듭됨에 따라 0.05초 이내의 측정오차를 나타냈었다.

앞발과 뒷발을 핏기까지의 잠재기에서 어떤 차이가 존재하지 않다는 연구보고(Westbrook & Greely, 1990)가 있지만 뒷발이 열자극에 더욱 많이 노출되어 있어 통증에 대한 민감성과 반응을 측정하는데 더욱 효과적이라는 O'Callaghan & Holtzman(1975)의 실험결과에 따라 뒷발을 핏기까지의 잠재기를 종속변인으로 사용하였다 열자극으로 인한 조직의 손상을 최소화 하기위해 제한시간을 30초로 제한하였다.

## 결 과

훈련시행시, 53℃ 열자극에 대한 반응인 발바닥 핏기까지의 회기별 평균잠재기를 그림 1에 제시하였다.

훈련시간 동안의 시행회기를 하나의 변수로 하여 two-way repeated ANOVA로 분석한 결과 주효과, 약물의 처치와 반복시행에 따른 상호작용 효과가 나타나지 않았다. 이는 처치약물에 따른 아무런 차이가 없음을 의미한다. 그리고 회기

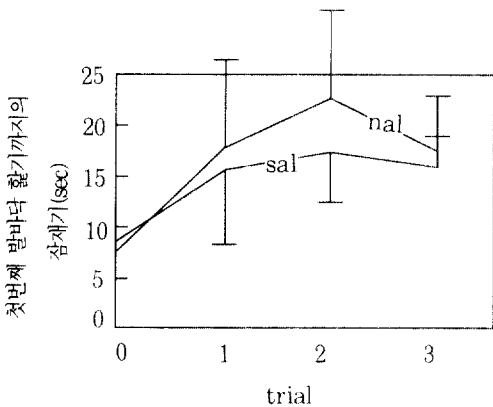


그림1. 회피불가능한 속이후 훈련기에서의 회기별 평균 잠재기(±표준편차)

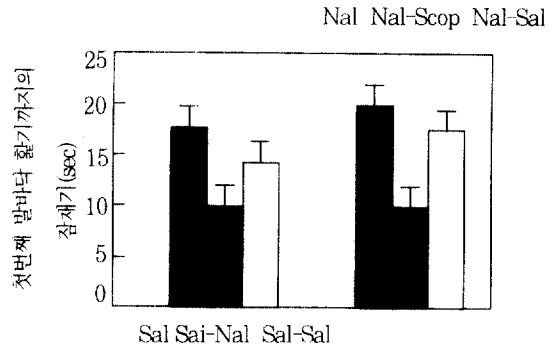


그림2. 훈련기와 검사기에서의 평균 잠재기(±표준편차)

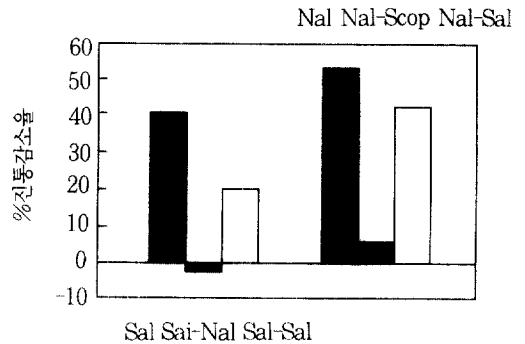


그림3. 훈련기와 집단기에서의 집단별 % 진통감소율

% 진통감소율 = 100(발바닥 핏기까지의 잠재기 - 기저선)/(30-기저선)

별 분석에서도 약물의 처치에 따른 차이가 나타나지 않았다. 그러나 그림 3에 제시된 바처럼 두 집단 모두 훈련시행 이전의 기저선에 비해 40.53% 이상의 진통감소가 발생했음을 보여준다.

그림2는 훈련기와 검사기에서의 집단별 발바닥 핏기까지의 평균잡채기를 보여주고 있는데 훈련시에 saline을 받았으나 검사시 naloxone을 받았던 집단과 saline을 받았던 두 집단 사이에 유의미한 차이가 없었으나 그림3에서의 퍼센트 진통감소 차이는 평균 24% 정도나 되었다. 훈련기에 sal을 받았던 집단과 sal-nal 집단과의 잡채기에서는 통계학적으로 유의미한 차이 ( $F(1,20)=24.82, P<.001$ )가 있었으나 sal-sal집단과는 의미있는 차이가 없었다. 훈련기에 nal을 받았던 집단의 경우, 검사시 생리식염수를 받았던 집단과는 아무런 차이가 없었으나 스킵라민을 받았던 nal-scop집단과는 유의미한 차이가 있었다 ( $F(1,20)=37.18, P<.001$ ). 또한 nal-scop집단과 nal-sal집단 사이에 차이검증을 한 결과 통계학적으로 신뢰로운 차이가 있었다 ( $tD=2.61, df=12, P<.05$ ) 각각의 통제군에 비해 sal-nal집단과 nal-scop집단의 유의미한 감소가 훈련시작 이전의 기저선 수준과 비교해 볼 때 두 집단 각기 아무런 차이가 없었다.

## 논 의

실험결과 도피불가능한 전기속이후, 훈련기에서 sal집단이나 nal집단 모두 기저선에 비해 40, 53%이상의 통각감소가 일어났다는 사실은 고통을 일으키는 혐오적인 자극이후 통각감소가 일어난다는 Maier et al. (1982) 과 Maier (1990)의 연구결과와 일치한다. 그러나 자극의 심각성 가설 (Terman et al., 1984)에 따르면 사용된 전기속이 비교적 가혹한 통증을 유발시키기때문에 비아편계만 활성화시켜야 하는데 sal-nal집단에서 통각 증가(hyperalgesia)가 일어났다는 사실은 고전적인 기준에 따라 아편계도 활성화 되었다는 점에서 이들의 가설과는 상반된 결과이다. 따라서 전기속이후 두 요소가 선택적으로 진통감소계기 활성화된 결과인데 %진통감소의 정도에 있어서 는 차이가 있었다.

이러한 사실은 두 요소가 상호 어떻게 관련되어 있는가 하는 문제인데 한가지 가능한 설명은 속과 같은 혐오자극에 의해 하나의 요소가 활성화되면 다른 요소는 억압 된다는 대측억제설 (collateral

inhibition)이다 (Akil & Watson, 1980; Kirchgessner, Bodnar, & Pasternak, 1982). 이 가설의 흥미로운 점은 naloxone 과 열자극의 배쌍으로 생기는 진통감소 현상을 설명할 수 있다는 점이다. 열이나 속과 같은 자극에 노출되면 내인성 아편계가 분비되어 정상적으로는 아편계가 활성화되는데, naloxone이 사전투여 되면 정상적으로는 활성화되어야 할 아편계 수용기가 차단되어 아편계로 부터의 억압이 해리되어 비아편계가 활성화된다고 할 수 있다. 본 실험의 결과, 훈련기에서 두 집단 모두 훈련초기에 비해 %통각감소율이 높다는 사실은 두 개의 통각감소 체계가 선택적으로 활성화 된다는 사실을 반영해준다. 또한 naloxone은 아편계수용기에 대한 효능작용이 전혀 없기(Blumberg et al., 1961; Blumberg, Dayton, & Woolf, 1966) 때문에 naloxone의 사전투여 이후 생기는 통각감소는 역설적이라 할 수 있다. 이결과는 naloxone을 투여하여 간헐적으로 (Rochford & Stewart, 1987; Cappell et al., 1989) 또는 날록손이 포함된 먹이를 조직에 이식하여 장기적으로 (Greeley, 1987; Greeley & Westbrook, 1990; Poulos et al., 1990; Suzuki et al., 1990) 아편계 수용기를 차단했을 때에도 통각감소가 발생한다는 연구결과와도 일치한다. 또한 훈련시 nal집단이 sal집단보다 더 많은 통각 감소를 보인다는 사실은 naloxone이 속 자극이나 hot-plate의 열자극의 기능적 강도를 증가시켰다 기보다는 그와같은 자극에 노출시 활성화되는 동기계에 작용했을 가능성이 있다. 즉, 자극의 유해한 속성이 혐오적인 동기계를 작동시켜 통증의 전달을 억압하는 하행성 비아편계가 활성화 되었다고 할수있다. 이와같은 설명은 아편제 길항제인 naloxone이 자극의 혐오적인 속성을 증가시킨다는 실험보고와 일치한다. (Mucha & Walker, 1987; Katz, 1988; Lee & Rodgers, 1990). 더욱이 nal집단의 통각감소는 naloxone이 혐오조건화의 습득 과 파지를 촉진시킨다는 Gallaher (1985)의 실험결과와 일치한다. 그러나 이와같은 설명에도 불구하고 nal-scop 집단의 경우, naloxone의 사전투여로 생긴 통각감소가 스킵라민에 의해 차단되었다는 사실은 무스카린수용기를 매개로 하여 통각감소 효과가 발생했음을 의

미한다. 이러한 사실은 콜린성 약물이 통각감소를 일으킨다는 보고와 일치하는데 특히, 스트레스에의 노출이후 여러 뇌 영역에서 전환율이 감소되다가 얼마후 다시 증가한다 (Costa et al., 1980;Cherek et al.,1980)는 사실에 의해 지지된다. 또한 Lamour 와 Epelbaum(1988)은 아편제 효능제가 여러 뇌 영역에서 콜린성 전달물질의 활동을 억압한다고 보고하였다. 물편을 체순환적으로 투여하면 쥐의 신피질에서 Ach의 전환율이 감소하고(Wood & Stotland,1980). 아편제 길항제인 naloxone에 의해 역전(Wood et al.,1984)되는데 이는 naloxone이 뇌에서의 콜린성물질을 증가시켰다고 할수있다. 따라서 본 실험에서 나타난 Nal집단의 통각감소는 naloxone 의 사전투여에도 불구하고 통각감소가 일어났다는 점에서 비아편제 통각억압체계가 활성화된 결과이고 이 체계의 활성화는 ACh의 무스카린 수용기를 매개로 하여 발생했음을 의미한다.

## 참 고 문 헌

- Akil, H., Madden, J., Patrick, R. L., & Barchas, J.D. (1976). Stress induced increase in endogenous opiate peptides:Concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone. In H.W. Kosterlitz(Ed.), *Opiates endogenous opioid peptides*. Armsterdam:Elsevier.
- Akil, H., & Watson, S.J. (1980). The role of endogenous opiates in pain control. In H.W. Kosterlitz and L.Y. Terenius (Eds.), *Pain & Society*. Weinheim:Verlag Chemie.
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1978). Endogenous pain control systems: Brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annals of Neurology*, 4,451- 462.
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*,7, 309-338.
- Blumberg, H., Dayton, H.B., George, M., & Rapaport, D.N. (1961). N-Allylnoroxymorphone: A Potent narcotic antagonist. *Federal Proceedings*,20, 311.
- Blumberg, H., Dayton, H.B., & Woolf, P.S. (1966). Counteraction of narcotic antagonist analgesics by the narcotic antagonist naloxone. *Proceedings Societies of Experimental Biology & Medicine*,123,755-758.
- Bodnar, R.J. (1986). Neuropharmacological and neuroendocrine substrates of stress-induced analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*,467, 345-360.
- Bodnar, R. J., Kelly, D.D., Brutus, M., & Gllusman, M. (1980). Stress-induced analgesia : Neural and hormonal determinants. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, 4,87-100.
- Cannon, J.T., Terman, G.W., Lewis, J.W., & Libeskind, J.C. (1984). Body region shocked need not critically define the neurochemical basis of stress analgesia. *Brain Research*, 323,316-319.
- Cappell, H., Knoke, D.M., Le, A.D., & Poulos, C.X. (1989). Naloxone induced analgesia : Effects of the benzodiazepin antagonist Ro15-1788. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*,34, 197-200.
- Cheney, D.L., Trabucchi, M., Racagni, G., Wang, C., & Costa, E. (1975). Effects of

- acute and chronic morphine on regional rat brain acetylcholine turnover rate. *Life Sciences*, 15, 1977-1990.
- Cherek, D. R., Lane, J. D., Freeman, M. E., & Smith, J. E. (1980). Receptor changes following shock avoidance. *Society for Neuroscience Abstracts*, 6, 543.
- Chesher, G. B., & Chan, B. (1977). Footshock-induced analgesia in mice: Its reversal by naloxone and cross-tolerance with morphine. *Life Sciences*, 21, 1569-1574.
- Costa, E., Tangiamonte, A., Brunello, N., & Cheney, D. L. (1980). Effects of stress on the metabolism of acetylcholine in the cholinergic pathways of extrapyramidal and limbic systems. In E. Usdin, R. Kvetnansky, & I. J. Kopin (Ed.), *Catecholamines and stress: Recent Advances (59-68)*.
- Drugan, R. C., Grau, J. W., Maier, S. F., Madden, J., & Barchas, J. D. (1981). Cross tolerant between morphine and the long-term analgesic reaction to inescapable shock. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 14, 677-682.
- Drugan, R. C., Moye, T. B., & Maier, S. F. (1982). Opioid and nonopioid forms of stress-induced analgesia: Some environmental determinants and characteristics. *Behavioral and Neural Biology*, 35, 251-264.
- Fanselow, M. S. (1986). Conditioned fear induced opiate analgesia: A Competing motivational state theory of stress analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467, 40-54.
- Fields, H. L., & Basbaum, A. I. (1978). Brain stem control of spinal pain-transmission neurons. *Annual Review of Physiology*, 40, 217-248.
- Gallagher, M. (1985). Reviewing modulation of learning and memory. In N. H. Weinberger, J. L. McGaugh & G. Lynch (Ed.), *Memory systems of the brain* (311-314). New York: Guilford Press.
- Giesler, H. L., & Libeskind, J. C. (1976). Inhibition of visceral pain by electrical stimulation of the periaqueductal gray matter. *Pain*, 2, 43-48.
- Grau, J. W. (1987). The Central representation of an aversive event maintains the opioid and nonopioid forms of analgesia. *Dissertation Abstracts International*, 46, 4434B.
- Grau, J. W., Hyson, R. L., Maier, S. F., Madden, J. IV., & Barchas, J. D. (1981). Long-term stress-induced analgesia and activation of the opiate system. *Science*, 213, 1409-1410.
- Greely, J. D. (1987). Conditional inhibition in a homeostatic response system: Evidence from pharmacological conditioning with naloxone and morphine. PhD thesis, University of Toronto.
- Hayes, B. L., Bennett, G. L., Newlon, P. G., & Mayer, D. J. (1978). Behavioral and Physiological studies of non-narcotic analgesia in the rat elicited by certain environmental stimuli. *Brain Research*, 155, 69-90.
- Hyson, R. L., Ashcraft, L. J., Drugan, R. C., Grau, J. W., & Maier, S. F. (1982). Extent and control of shock affects naltrexone sensitivity of stress-induced analgesia and reactivity to morphine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17, 1019-1025.
- Jackson, J. H., Maier, S. F., & Coon, D. J. (1979). Long-term analgesic effects of inescapable shock and learned helplessness. *Science*, 206, 91-92.
- Katz, R. J. (1988). Endorphins, exploration

- and activity. In Rodgers, R. J. & Cooper, S. J. (Ed.), *Endorphines, opiates and behavioural processes*. Wiley:Chichester, 249-268.
- Kavaliers, M. (1988). Brief exposure to a natural predator, the shorttailed weasel, induces benzodiazepin sensitive analgesia in whitefooted mice. *Physiology & Behavior*, 43, 183-193.
- Kirchgessner, A. L., Bodnar, R. J., & Pasternak, G. W. (1982). Naloxone and pain inhibiting systems: Evidence for a collateral inhibition model. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 17, 1175-1179.
- Lamour, Y., & Epelbaum, J. (1988). Interactions between cholinergic and peptidergic systems in the cerebral cortex and hippocampus. *Progress in Neurobiology*, 31, 109-148.
- Lee, C., & Rodgers, R. J. (1990). Antinociceptive effects of elevated plus maze exposure: influence of opiate receptor manipulations. *Psychopharmacology*, 102, 507-513.
- Lester, L. S., & Fanselow, M. S. (1985). Exposure to a cat produces opioid analgesia in rats. *Behavioral Neuroscience*, 99, 756-759.
- Lewis, J. W., Cannon, T. J., & Libeskind, J. C. (1980). Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science*, 208, 623-635.
- Lewis, J. W., Sherman, J. E., & Libeskind, J. C. (1982). Opioid and nonopioid stress analgesia: Assessment of tolerant and cross-tolerant with morphine. *Journal of Neuroscience*, 1, 358-363.
- Lichtman, A. H., & Fanselow, M. S. (1990). Cats produce analgesia in rats in the tail-flick test: Naltrexone sensitivity is determined by the nociceptive test stimulus. *Brain Research*, 533, 91-94.
- Lord, J. A. H., Waterfield, A. A., Hughes, J., & Kosterlitz, H. W. (1977). Endogenous opiate peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*, 267, 495-499.
- Maier, S. F. (1986). Stressor controllability and stress-induced analgesia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 467, 55-72.
- Maier, S. F., Davies, S., Grau, J. W., Jackson, R. L., Morrison, D. H., Moye, T., Madden, J., & Barchas, J. D. (1980). Opiate antagonists and long-term analgesic reaction induced by inescapable shock in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 94, 1172-1183.
- Maier, S. F., Drugan, R. C., & Grau, J. W. (1982). Controllability, coping behavior, and stress induced analgesia in the rat. *Pain*, 12, 47-56.
- Maier, S. F., Sherman, J. E., Lewis, J. W., Terman, G. W., & Libeskind, J. C. (1983). The opioid/nonopioid nature of stress-induced analgesia and learned helplessness. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 9, 80-90.
- Mayer, D. J., & Liebeskind, J. C. (1974). Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain research*, 68, 73-93.
- Moroni, F., Cheney, D. L., & Costa, E. (1977). Inhibition of acetylcholine turnover in rat hippocampus by intraseptal injections of beta-endorphin and morphine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 299, 149-153.
- Moscowitz, A. S., Terman, G. W., & Libeskind, J. C. (1985). Stress-induced analgesia in the mouse: Strain com-



- parisons. *Pain*,23,67-72.
- Mucha, R. F. & Walker, M. J. K. (1987). Aversive property of opioid receptor blockaade in drug naive mice. *Psychopharmacology*,93,483-488.
- O'Callaghan, J.P., & Holtzman, S.G. (1975). Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by a modified hot-plate procedure. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 192,497-505.
- Panerai, A.E., Martini, A., sacerdoti, P., & Mantegazza, P. (1984). Kappa receptor antagonist reverse non-opioid stress-induced analgesia. *Brain Reserch*,304,153-156.
- Poulos, C. X., Knoke, D.M., Le, A.D., & Cappell, H. (1990). Naloxone induced analgesia and morphine sinitivity effects are contingent upon prior exposure to analgesic testing. *Psychopharmacology*,100, 31-35.
- Reynolds, D. V. (1969). Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*,164, 444-445.
- Rochford, J., & Stewart, J. (1987). Activation and expression of endogenous pain mechanisms in rats given repeated nociceptive under the influence of naloxone. *Behavioral Neuroscience*,101,87-103.
- Suzuki, T., Fukagawa, Y., Misawa, M., & Nagase, H. (1990). Paradoxical analgesia and aggravated morphine dependence induced by opioid antagonists. *Life Science*,47,515-521.
- Terenius, L. (1977). Opioid peptides and opiates differ in receptor selectivity. *Psychoneuroendocrinology*,2,53-58.
- Watkins, L. R., & Mayer, D. J. (1982). Organization of endogenous opiate and non-opiate pain control systems. *Science*,216,1185-1192
- Westbrook, R. F., & Greeley, J.D. (1990). Some effects of opioid antagonist, naloxone upon the rat's reaction to a heat stressor. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 42B, 1-40.
- Willer, J. C., Dehen, H., & Chambier, J. (1981). Stress-induced analgesia in humans : Endogenous opioids and naltrexone-reversible depression of pain reflexes. *Science*,212, 689-691.
- Wood, P. L., McQuade, P. S., & Vasavan Nair, N.P. (1984). GABAergic and opioid regulation of the substantia nigra innominata-cortical cholinergic pathy of the rat. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 8,789-792.
- Wood, P. L., & Stotland, L. M. (1980). Actions of enkephalin, mu and partial agonist analgesics on acetylcholine turnover in rat brain. *Neuropharmacology*, 19, 975-982.

## **The selective activation of pain inhibition system after inescapable shock and the role of cholinergic system**

So-Hyun Jo and Won-Ho Cho

Korea University      Kookmin University

The present experiment was conducted to examine which component of pain inhibition system is selectively active after inescapable electric shock and whether, inspite of naloxone pretreatment, the decrease of pain sensitivity was due to the change of neurochemical substance following drug. In result of assessing the pain sensitivity on using hot-plate apparatus after severe aversiveness of inescapable shock, Nal and Sal group were higher than baseline in the % analgesic rate in training phase. In the testing phase, both Sal-Sal and Nal-Sal group were maintained hypoalgesia but, both Sal-Nal and Nal-Scop group were significantly reduced in compared with each control group.

These results indicated that opioid and nonopioid component of pain inhibition system were selectively activated after inescapable shock, and naloxone-nonreversed hypoalgesia was activated by mediation of chlinergic muscarine receptor, in view of that non-opioid hypoalgesia after naloxone pretreatment was reduced by scopolamine treatment. This results suggested that cholinergic drug is an important neurochemical substance in the activation of non-opioid hypoalgesia.