

편도체중심핵내 요힘빈과 날룩손의 미세주입이 신기성으로 유발된 통각감소에 미치는 효과

신 맹 식, 조 소 현, 김 기 석, 김 현 택

고려대학교 심리학과

선행연구에서 동물이 새로운 환경에 노출되면 날룩손에 역전되지 않는 통각감소 현상이 발생하며, 이러한 신기성으로 유발된 통각감소(novelty-induced hypoalgesia)는 세로토닌(serotonin: 5-HT)이나 노어피네프린(norepinephrine: NE)등의 모노아민계에 의해서 매개된다. 본연구에서는 정서/인지적 반응과 항유해적 반응을 매개하는 하나의 신경구조물로 알려져 있는 편도체중심핵이 이러한 통각감소를 전달하는 데에 책임있는 영역인지, 그리고 NE의 작용에 어떤게가 관여하는지를 알아보고자 하였다. 본실험에서는, 먼저 모든 쥐에게 양측 편도체중심핵을 표적으로 안내관을 심는 수술을 실시했다. 1 주일 후 이들 쥐를 크게 노출집단과 비노출집단의 2 집단으로 나눈 후 노출집단만 23°C의 열판에서 매일 5 분씩 7 일간을 노출시켰다. 8 일째에 각 집단을 다시 요힘빈집단과 생리식염수집단(요힘빈-노출집단, 요힘빈-비노출집단, 생리식염수-노출집단 및 생리식염수-비노출집단)으로 분류한 다음 편도체중심핵의 양측에 해당 각 약물을 미세주입하고 모든 동물을 40°C의 열판에 노출시켜서 뒷발바닥활기 잠재기를 측정하였다. 각 동물을 열판장치에서 꺼내자마자 동일한 부위에 다시 날룩손을 주입하고 앞에서와 동일하게 잠재기를 측정하였다. 실험 결과, 열판기구리는 신기성환경에 의해서 통각감소가 유발되었음은 물론, 알파-2 NE 수용기 길항제인 요힘빈에 의해서는 비노출조건에서만 통각감소가 증가하였으며, 날룩손의 경우는 비노출조건인 요힘빈집단에서만 통각감소가 감소하였다. 이들의 결과는 동물이 신기성환경에 접하면 공포와 함께 통각이 감소한다는 사실을 알려줄 뿐만 아니라, 편도체중심핵내의 NE가 이러한 효과를 매개 및 상승시킴을 의미한다. 그리고, 편도체중심핵에서 비노출조건인 요힘빈하에서만 어떤게가 관여한다는 사실은 신기성환경으로 유발된 통각감소에 어떤게가 단독으로 개입할 가능성은 미소하며 이런 종류의 통각감소에서 어떤게보다는 NE계의 역할이 큼을 시사한다.

통각(algesia)은 유기체로 하여금 유해자극을 탐지하고 이에 대처하게 함으로써 유해자극원으로부터 벗어나게 한다. 그러나, 동물이 서열짓기(dominance) 싸움, 먹이사냥(predation), 짝짓기(mating), 영토분쟁(territory fighting) 등과 같은 행동을 할 경우엔 통각을 지각하면 효과적인 대응을 할 수 없기 때문에 손상된 조직이 일으키는 통각을 억압해야만 자신의 목표를 달성할 수 있게 된다. 따라서, 통각의 억압은

적응적인 측면에서 가치가 매우 높을 수 있으며 유기체의 방어반응 목록의 주요한 요소가 된다.

쥐를, 고양이, 스트레스를 받은 동료가 풍기는 냄새, 전기쇼크와 연합된 자극 등에 노출하거나(Fanselow, Helmstetter & Calcagnetti, 1991a), 열판 장치의 열자극에 노출하거나(조소현, 신맹식, 김현택 및 이만영, 1992; Cho, Shin & Kim, 1993; Westbrook, Greeley, Nabke & Swinbourne, 1991)

또는 실험장치에 최초로 노출하면(Montgomery, 1955; Handley & Mithani, 1984; Rochford, 1992; Rochford & Dawes, 1992; Taukulis & McKay, 1992) 공포가 발생함과 동시에 통각에 대한 민감성이 감소한다.

이러한 통각감소(hypoalgesia: HA)가 아편계 또는 비아편계에 의해 매개되는지는 두 가지의 기준에 의해 분류된다. 즉, 아편계 효능제인 몰핀에 의해 교차내성(cross-tolerance)이 생기거나 아편계의 길항제인 날록손에 의해 차단이 되면 HA에 아편계가 관여하는 것으로 본다(Watkins & Mayer, 1982).

스트레스를 유발시키는 여러 자극 중 신기성으로 유발된 통각감소(novelty-induced hypoalgesia)는 날록손의 사전처치에 둔감한 것으로 알려져 있다(Rockford & Stewart, 1987; Rockford et al., 1992). 따라서 이러한 HA는 비아편계에 의해서 매개된다고 볼 수 있는데 실제로 세로토닌(serotonin: 5-HT; Abbott, Franklin & Connell, 1986; Gamble & Milne, 1989)이나 노에에피네프린(norepinephrine, NE; Rockford, 1992; Rockford et al., 1992)에 의해 매개된다는 보고가 있다.

Rochford(1992)의 실험에서, 열판장치에 이미 익숙해져 있는 쥐에게 불안유발제로 알려져 있는 알파-2 NE수용기 배위자(ligand)인 요힘빈과 항불안제로 알려져 있는 이 수용기의 효능제인 클로니딘을 복강주입하면 HA에 아무런 효과가 나타나지 않는데 반해, 검사시에만 이 장치에 최초로 노출되는 쥐의 경우엔 HA가 요힘빈에 의해서는 증가하고 클로니딘에 의해서는 감소되었다. 그리고, Rockford 등(1992)은 쥐에게 장기적으로 날록손을 사전에 피하주사한 후에 알파-2 NE 수용기 길항제인 요힘빈과 효능제인 클로니딘을 복강주사하고 이어 날록손을 다시 피하주사한 후에 열판에 노출시켰다. 그 결과 날록손은 신기성으로 유발된 HA를 감소시키지 않았을 뿐만 아니라, 이 HA는 요힘빈에 의해서는 증가하고 클로니딘에 의해서는 감소하였다.

이들의 연구에서 이들 알파-2 NE 수용기 배위자가 '말초적으로' 주입될 때 길항제는 신기성으로 유

발된 HA를 증가시키고 효능제는 이것을 감소시켰다는 점과, 척수 이후의 상부중추에서만 알파-2 수용기가 연접전(pre-synapse)에 위치해 있으면서(Sagen & Proudfit, 1981, 1985; Sawynok & Reid, 1986) 자기수용기(autoreceptor)의 역할(상부중추에서 요힘빈은 연접전의 자기수용기를 차단함으로써 연접간격(synaptic cleft)에서 NE의 분비를 촉진시키며 클로니딘은 이 자기수용기를 활성화시킴으로써 NE의 분비를 감소시키는 역할을 한다)을 한다는 근거에 비추어 보면 상부의 중추에서 이러한 작용을 맡고 있을 가능성이 커진다. 따라서, 이러한 HA를 맡고 있는 중추를 밝히는 일환으로서, 정서/인지적 반응은 물론(Goddard, 1964; Sarter & Markowitsch, 1985; Price, Russchen & Amaral, 1987) 항유해 반응을 매개하는 것(Goddard, 1964; Fox & Soreson, 1991; Helmstetter, 1992)으로 보이는 편도체중심핵(Central Amygdaloid Nucleus: ACe)내에 알파-2 NE 수용기 길항제인 요힘빈을 주입할 때의 효과를 알아보는 것이 본연구의 첫째 목적이다. 그리고, 선행연구에서 장기적으로 날록손을 사전주입하고(Rockford et al., 1987; Rockford et al., 1992) 이어 요힘빈과 클로니딘을 주입한 후 다시 날록손을 주입한 후에(Rockford et al., 1992) 열판장치의 열자극에 노출시켰는데, 이러한 절차는 사전에 아편계가 차단됨으로써 '순수한' 비아편계 요소만이 유해자극에 노출되었을 가능성이 있다. 본연구의 두번째 목적은, 도파민(dopamine, DA)이나 NE의 활동성이 아편계에 의해 조절된다는 연구보고(Gomes, Svesson & Trolin, 1976; Trulson & Arasteh, 1986; Abercrombie & Jacobs, 1988)에 근거해서 신기성으로 유발된 통각감을 매개하는 데에 NE계와 아편계가 상호작용하는 것을 알아보는 것이다. 이런 목적으로 선행연구(Rockford et al., 1992)와는 달리 본실험에서는 요힘빈을 주입하고 일차로 열자극에 노출시킨 직후에 다시 날록손을 주입하고 재차 동일한 조건의 열자극에 노출시킴으로써 아편계가 개입할 가능성을 허용해 주 고자 한다.

방법

피험동물 및 실험장치

실험시작시 평균체중이 약 250g 정도되는 Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷 40마리를 피험동물로 사용하였고 실험기간 동안 개별쥐장에서 사육하였으며, 물과 먹이는 자유롭게 먹게 하였다. 사육실의 낮 주기를 09:00 - 21:00으로 인위적으로 조절하였다.

열자극을 가하기 위한 장치로는 기구의 바닥에서 12cm 위에 고정된 1mm 두께의 구리판(직경 26cm) 위에 아르셀 원통(26cm x 48cm; 직경 x 높이)을 세운 열판장치를 사용하였다. 구리판에 열선을 부착시켜 열자극을 가하였고 열판에 자동조절 장치를 부착하여 열판의 온도가 특정온도를 자동으로 유지하도록 하였다.

절차

훈련기: 모든 피험동물에게 시술을 먼저하고 1주일간의 회복기간을 둔 후 우선 집단을 크게 노출집단(exposure: EXPO)과 비노출집단(non-exposure: NON)으로 나눈 후 노출집단은 분실형기구 열판장치의 열판에 온도 23°C(실내온도와 같다)로 조정된 후에 매일 5분씩 7일간 노출시켰다. 그리고, 비노출집단은 사육실내에서 각 피험자당 매일 1분씩 핸들링(Handling)을 해주었다.

검사기: 노출을 시작한 지 8일째에 각 집단을 다시 생리식염수(saline: SAL)집단과 요힘빈(yohimbine: YOH)집단 등 2개의 집단으로 무선할당하였다. 피험동물을 실험실내의 분리된 방에 30분간 놓아둔 후에 YOH집단은 요힘빈(3 μ g/0.5 μ l; Sagen et al., 1985)을, 그리고 SAL집단은 0.9% 생리식염수(0.5 μ l)를 편도체중심핵내에 양측으로 미세주입하였으며, 10분 후에, 열판 온도를 49°C(Rochford et al., 1987)로 조정된 후에 모든 집단의 동물을 열판에 노출시키고 뒷발바닥핥기 잠재기를 측정하였다. 각각의 동물을 열판장치로부터 꺼내자마자 날록손(naloxone: NAL, 15 μ g/0.5 μ l; Sullivan, Dashwood & Dickenson, 1987)을 주입하고 10분 후에 다시 동일한 장치에서 동일

한 온도조건으로 뒷발바닥핥기 잠재기를 재차 측정하였다. 모든 약물의 주입은 29 게이지 스테인레스스틸 주입관(injection cannula)을 폴리에틸렌 튜브(polyethylene tube, PE 20)에 연결시키고 이를 다시 10 μ l용 해밀톤 실린지에 연결해서 주입하였다. 주입관은 안내관보다 1mm 더 아래로 내렸다. 측정시간은 1/100초까지 가능하였다. 본측정은 두 사람의 관찰자가 측정하여 평균기록하였으며 측정오차는 0.05초 이내였다. 조직의 손상을 최소화하기 위해 열판에의 최고 노출시간은 90초로 제한하였다.

시술

소듐 치오펜탈(sodium thiopental; 50mg/kg)을 복강주사하여 마취시켰다. 마취된 동물을 스테레오택식 장치에 고정시키고 두개골을 수평으로 맞추고 브레그마(bregma) 영점을 잡은 후 편도체중심핵(브레그마기준 후측 2.3mm, 외측 4.0mm, 복측 -7.0mm; Paxinos & Watson, 1986)에 약물주입용 23게이지 스테인레스스틸 안내관(guide cannulae)을 심었다. 이후 32 게이지 스테인레스스틸 관(dummy cannulae)을 사용하여 안내관을 보호하였다.

조직 검사

검사가 끝난 후 chloral hydrate (400mg/kg)로 깊게 마취시킨 다음 환류시켜 동물의 뇌를 꺼낸 후 10% 포르말린 용액에 고정시켰다. 조직검사 하루전에 10% 자당(sucrose)용액에 담그었다. 다음날 냉동절편기(Leitz cryostat 1720)로 40 μ m의 두께로 절편을 내어 슬라이드 글라스에 올렸고, 절편을 내면서 손상 부위를 확인하였다.

결과

조직검사시 목표부위에서 벗어난 2마리와 훈련기간 동안에 안내관이 빠진 3마리를 뺀 35마리의 행동검사 자료를 기초로 결과를 분석하였다. 그림 1은 편도체중심핵내에 약물주입관이 위치한 곳을 나

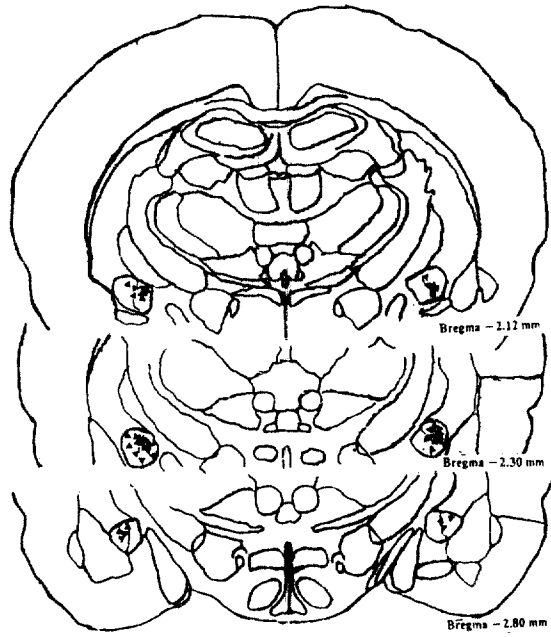


그림 1. 편도체중심핵내 약물주입관의 위치

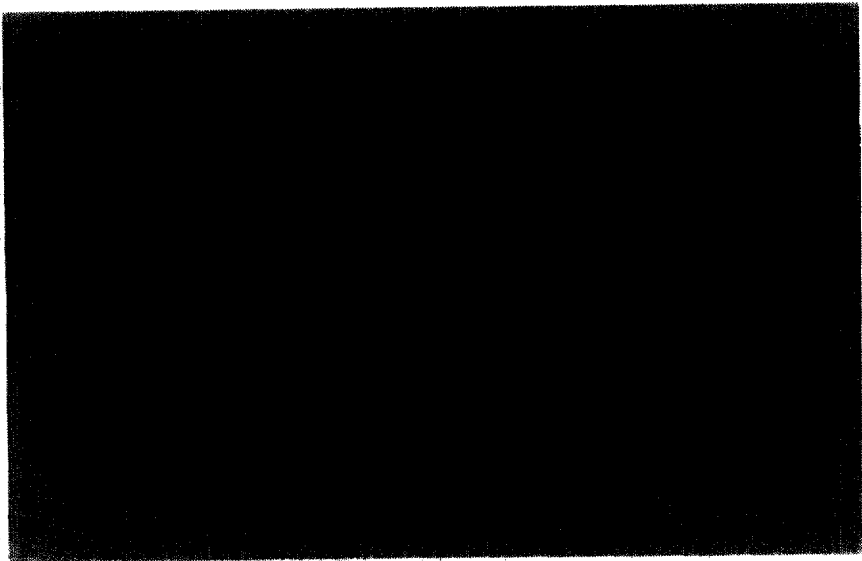


그림 2. 편도체중심핵을 표지손상한 동물의 뇌관상절편
(bregma 기준 -2.30mm 지점)

타내며 그림 2 는 이 부위를 표지손상한 쥐의 뇌관 상절편이다. 자료분석은, 요힘빈과 생리식염수의 주입효과는 계획비교(planned comparisons)를, 그리고 각 약물(요힘빈 또는 생리식염수)과 날록손간의 차이는 '상관집단 t-검증(correlated-groups t-tests)'을 사용하였다.

표 1. 노출조건과 약물조건에 따른 뒷발바닥핍기의 평균잠재기 (초)

	노출집단(EXPO)	비노출집단(NON)
YOH	13.25(8.68) N=8	46.67(7.75) N=9
SAL	12.67(5.12) N=9	33.67(9.79) N=9

()은 표준편차

요힘빈의 주입효과에서 SAL-EXPO집단과 SAL-NON집단간의 비교결과 차이가 유의비했으며 (F=32.53, p<.001), SAL-NON집단과 YOH-NON집단간의 차(F=9.77, p<.01)와 YOH-EXPO집단과 YOH-NON집단간의 차(F=70.40, p<.001)도 유의비하였다. 반면에 SAL-EXPO집단과 YOH-EXPO집단간의 차는 유의미하지 못했다(F=.03, p<.87).

날록손의 주입효과에서는 YOH-NAL(NON)만 유의비했을 뿐(t=3.64, p<.01). 나머지의 YOH-NAL(EXPO)(t=-.97, p<.33), SAL-NAL(EXPO)(t=-1.82, p<.11) 그리고 SAL-NAL(NON)(t=-.20, P=.85)등의 쌍간의 차이는 통계적으로 유의미하지 못했다.

논 의

먼저, 요힘빈의 주입결과에서 노출조건과 생리식염수집단(SAL-EXPO)과 비노출조건과 생리식염수집단(SAL-NON)간의 차이가 유의비한데, 이것은 동물

이 열판기구 신기성환경에 노출되면 통각감소가 유발됨을 의미한다.

표 2. 각 약물과 날록손 주입에 대한 뒷발바닥핍기의 평균잠재기 (초)

노출집단(EXPO)		비노출집단(NON)	
YOH	NAL	YOH	NAL
13.25(8.68)	15.50(10.42)	46.67(7.75)	32.44(10.69)
SAL	NAL	SAL	NAL
12.67(5.12)	21.22(13.89)	33.67(9.79)	34.11(10.49)

()은 표준편차

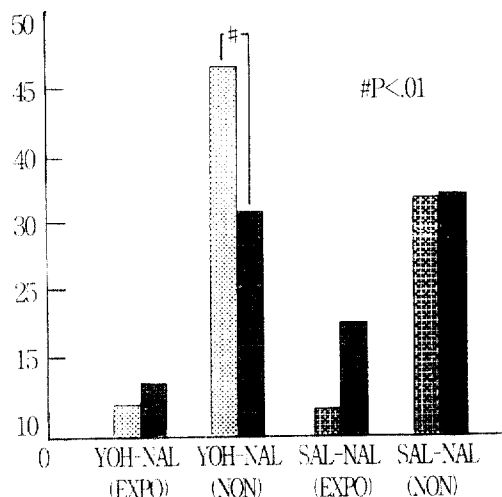


그림 3. 약물주입에 따른 평균잠재기

이것은 선행연구들과(Bardo & Hughes, 1979; Abbott et al., 1986; Rochford et al., 1987; Rochford, 1992; Rochford et al., 1992) 일치된 결과이다. 그리고, 노출조건의 생리식염수집단(SAL-EXPO)과 노출조건의 요힘빈집단(YOH-EXPO)간의 차가 유의미하지 못하며 노출조건의 요힘빈집단(YOH-EXPO)과 비노출조건의 요힘빈집단(YOH-NON)간의 차가 유의미하다는 것은, NE가 공포와 밀접한 관련이 있다는 선행연구 결과들(이승희와 김기석, 1991; 한정수, 신선희 및 김기석, 1992; Goldenberg, Snyder & Aranon, 1947; Margules, 1968; Charney, Henger & Redmond, 1983; Charney, Henger & Breier, 1984; Handley et al., 1984)을 고려해볼 때 ACE의 NE계가 신기성환경에서만 공포와 함께 HA를 유발시킴을 의미한다. 본연구의 이러한 결과는 알파-2 NE 수용기 배위자를 말초적으로 주입한 실험결과(Rochford, 1992)에 의해 지지된다. 또한, 노출조건의 생리식염수집단(SAL-EXPO)과 노출조건의 요힘빈집단(YOH-EXPO)의 차가 유의미하지 못한다. 반해, 비노출조건의 생리식염수집단(SAL-NON)과 비노출조건의 요힘빈집단(YOH-NON)간의 차가 유의미하다는 결과는 신기성환경에서 공포와 함께 유발되는 HA의 효과가 NE에 의해 '상승'됨을 나타낸다. 표 1 은 이들 결과에 대한 정보를 제시하고 있다.

이러한 결과는 편도체중심핵내의 NE계가 신기성 환경에 의해 유발되는 공포 및 HA를 매개할 뿐만 아니라 이들의 효과를 상승시키는 데에도 중요한 역할을 함을 시사한다.

요힘빈이 나타내는 이러한 결과는, '말초적으로' 주입된 요힘빈에 의해서 열판장치 신기성으로 유발된 통각감소현상이 상승한다는 선행연구결과(Rochford et al., 1987; Rochford, 1992; Rochford et al., 1992)와 일치한다. 따라서, 이들의 선행연구에서 말초로 주입되었던 알파-2 NE 수용기 배위자의 효과도 결국 중추신경계의 상부, 특히 편도체중심핵에서 작용했던 것 같다. 이러한 견해는 알파-2 NE수용기가 여러 뇌영역에서는 연결전(pre-synaptic)에 위치해 있는 반면에(Sagen et al., 1985), 척수 수준에서

는 연결후(post-synaptic)에 위치한다 (Yaksh, 1985)는 보고에 의해서도 지지된다. 그리고, 최소한 NE가 이러한 효과를 매개하는데에 정서/인지적 반응 및 항유해적 반응을 매개하는 것으로 보이는 편도체중심핵이 관여하는 것 같다.

지금까지의 논의는 뇌뉴런의 시냅스전에서 역제적으로 작용해서, 즉 자기수용기(auto-receptor)를 차단함으로써 NE의 분비를 촉진시킨다는 알파-2 NE 수용기 길항제인 요힘빈이 ACE에서 통각감소에 미치는 효과에 관한 것이다. 한편, 본연구에서 신기성으로 유발된 통각감소에서 아편계와 NE계가 상호작용을 하는가도 알아보기 위해 각 약물 (요힘빈 또는 생리식염수)을 주입한 후에 날룩손도 이들과 동일한 부위인 ACE에 주입해보았다 — 뮤 수용기(μ -receptor)를 비롯한 카파(κ -receptor), 시그마(σ -receptor) 및 델타 수용기(δ -receptor) 등 대부분의 아편계 수용기를 차단하는 작용을 하는 날룩손은(Julien, 1992) 특별한 약물학적 또는 행동적 조작용이 없이 단기적으로(acute) 주입하면 통각을 증가시키는 역할을 한다(Carmody, Carroll & Morgans, 1979; Coderre & Rollman, 1983; Kirchgessner, Bodnar & Pasternak, 1982); 그리고, 편도체내에는 뮤 수용기의 밀도가 높으며 델타 수용기도 발견된다(Mansour, Lewis & Khachaturian, 1986; Mansour, Khachaturian, Lewis, Akil, & Watson, 1987).

날룩손의 주입결과를 보면, 비노출조건의 요힘빈-날룩손쌍(YOH-NAL(NON))에서만 유의미한 결과가 나타났을 뿐, 나머지의 쌍에서는 통계적으로 유의미하지 못했다. 표 2 와 그림 3 은 이들에 대한 결과이다. 먼저, 비노출조건의 생리식염수-날룩손쌍(SAL-NAL(NON))에서 결과가 유의미하지 못하다는 것은 신기성환경에 의해 유발되는 통각감소에 아편계가 '단독으로' 개입할 가능성이 낮음을 의미하는데 이것은 신기성으로 유발된 통각감소가 날룩손의 사전처치에 의해서 감소되지 않는다는 선행연구(Rochford et al., 1987; Rochford et al., 1992)와 일치한다. 둘째로, 비노출조건의 요힘빈-날룩손쌍(YOH-NAL(NON))에서 요힘빈주입에 의한 효과가

날록손에 의해 유의미하게 억제되었다함은 신기성환경으로 유발된 HA를 편도체중심핵내의 NE계와 아편계가 공동상승시켰을 가능성을 시사한다. 이러한 결과는 날록손을 장기간 사전치치한 후에 요힘빈을 처치하고 다시 날록손을 처치한 후 열판장치의 열 자극에 노출시킬 때 오히려 이 HA가 증가되었던 Rockford 등(1992)의 연구결과와는 상반된다. 이것은 이들의 실험에서는 아편계의 개입을 사전차단함으로써 순수한 비아편계의 작용만을 나타냈을 가능성을 배제할 수 없지만, 본실험에서는 아편계의 개입이 허용된 결과로써 NE의 작용에 아편계가 개입할 수 있음을 시사한다.

본실험에서 신기성으로 유발된 통각감소를 NE계와 아편계가 공동상승시켰을 가능성은 있지만 날록손의 단독주입만으론 이 HA가 감소하지 않은 것으로 미루어 이러한 HA를 '주도적으로' 매개하는 신경실체는 NE계인 것 같다.

그리고, 노출조건에서 생리식염수-날록손쌍(SAL-NAL(EXPO))은 통계적으로는 유의미한 차를 내지는 못했지만 날록손에 의해 오히려 HA가 상승하고 있다. 이것은 노출조건에서는 아편계의 개입이 없거나 매우 약하다는 것을 시사한다. 또한, 노출조건에서 요힘빈-날록손쌍(YOH-NAL(EXPO))에서도 차이가 전혀 유의미하지 않는데 이것은 노출조건에서는 NE계는 물론 아편계도 관여하고 있지 않음을 의미한다.

이상의 편도체중심핵내에 요힘빈 및 날록손을 주입한 결과를 종합해보면, 동물이 신기성환경을 접하게 되면 공포와 함께 통각감소가 발생하며 이러한 현상을 편도체중심핵의 NE계가 주로 맡고 있는 것 같다. 또한, 노출환경에서는 NE계 및 아편계가 관여하지 않을 뿐만 아니라, 비노출환경에서는 요힘빈의 영향하에 아편계가 '종속적으로만' 관여하므로 편도체중심핵내에서 신기성환경으로 유발된 통각감소를 매개하는 역할의 주역은 아편계라기보다는 NE계인 것 같다.

본연구에서는 알파-2 NE 수용기 길항제인 요힘빈과, 아편계 수용기 차단제인 날록손만을 주입한 효

과만을 보았다. 따라서, 앞으로는 알파-2 NE 수용기 효능제나 이외의 NE 수용기의 배위자를 주입함은 물론 몰핀 등 아편계 수용기 효능제를 주입함으로써, 신기성환경에서 유발된 통각감소에서의 NE의 역할 뿐만 아니라 NE계와 아편계간의 상호작용에 관해서도 보다 심도있게 연구해볼 필요가 있겠다.

참 고 문 헌

- 이승희·김기석 (1991). 편도체 중심핵 손상 후 요힘빈 투여가 공포로 상승된 경악반응에 미치는 영향. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 3, 124-133
- 조소현·신맹식·김현택·이만영(1992). 혐오적인열자극에 의해 유발된 진통감소. **한국심리학회지: 임상**, 11(1), 275-286.
- 한정수·신선희·김기석(1992). 공포로 상승된 경악반응에서의 편도체 노어피네프린의 역할. **한국심리학회지: 생물 및 생리**, 4, 97-106.
- Aibott, F.V., Franklin, K.B.J., & Connel, B.(1986). The stress of a novel environment reduces Formalin pain: possible role of serotonin. *European Journal of Pharmacology*, 126, 141-144.
- Abercrombie,E.D., & Jacobs, B.L.(1988). Systemic naloxone administration potentials locus coeruleus noradrenergic neuronal activity under stressful but notstressful conditions. *Brain Research*, 441, 362-366.
- Bardo, M.T., & Hughes, R.A.(1979). Exposure to a nonfunctional hot plate as a factor in the assessment of morphine-induced analgesia and analgesic tolerance. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 10, 481-485.
- Carmody, J.J., Carroll, P.R., & Morgan S.D.(1979). Naloxone increases pain perception in rats and mice. *Life Sciences*, 24, 1149-1152.
- Chamey, D.S, Henger, G.R., Breier, A.(1984).

- Noradrenergic function in panic anxiety: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with agoraphobia and panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 41, 751-763.
- Chamey, D.S., Henger, G.R., & Redmond, D.E. (1983). Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Sciences*, 33, 19-29.
- Cho, S., Shin, M., & Kim, K.(1993). The implication of opioid antagonist's action upon the analgesia induced by naloxone-heat pairings, (*in press*).
- Coderre, T.J., & Rollman, G.B.(1983). Naloxone hyperalgesia and stress-induced analgesia in rats. *Life Sciences*, 32, 2139-2146.
- Fanselow, M.S., Helmstetter, F.J., & Calcagnetti, D.J.(1991a). Parallels between the behavioral effects of dimethoxy- β -carboline (DMCM) and conditional fear stimuli. In L. Dachovski & C.F. Flaherty(Eds.), *Current topics in animal learning: Brain, emotion and cognition* (pp. 187-206). Hillsdale, NJ:Erlbaum.
- Fox, R.J., & Soreson, C.A.(1991). Bilateral lesions of the central nucleus of the amygdala attenuate analgesia induced by environmental challenges. *Society for Neuroscience: Abstracts*, 17(1), pp. 108.
- Gamble, G.D., & Milne, R.J.(1989). Repeated exposure to sham testing procedures reduces reflex withdrawal and hot-plate latencies: Attenuation of onic descending inhibition. *Neuroscience Letters*, 96, 312-317.
- Goddard, G.V.(1964). Functions of the mygdala. *psychology Bulletin*, 62, 89-109.
- Goldenberg, M., Snyder, C.H., & Aranon, Jr. H. (1947). New test for hypertension due to circulating epinephrine. *Journal of the American Medical Association*, 135, 971-976.
- Gomes, C., Svesson, T.H., & Trolin, G.(1976). Effects of morphine on central catecholamine turnover, blood pressure and hear rate in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 294, 141-147.
- Handley, S.L., & Mithani, S.(1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivated behavior. *Naunyn-Schmieberg's Archives of Pharmacology*, 327, 1-5.
- Helmstetter, F.J.(1992). The amygdala is essential for the expression of conditional-hypoalgesia. *Behavioral Neuroscience*, 106(3), 518-528.
- Julien, R.M.(1992). The opioid analgesia: *Morphine and Other Narcotics*. In *A Primer of Drug Action*, pp.185-214. New York: W.H. Freedman and Company.
- 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.
- Mansour, A., Khachaturian, H., Lewis, M. E., Akil, H., & Watson, S.J.(1987). Autoradiographic differentiation of mu, delta, and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *Journal of Neuroscience*, 7, 2445-2464.
- Mansour, A., Lewis, M.E., Khachaturian, H., Akil, H., & Watson, S.J.(1986). Pharmacological and anatomical evidence of selective μ , σ and κ opioid receptor binding in rat brain. *Brain Research*, 399, 69-79.
- Margules, D.L.(1968). Noradrenergic basis of inhibition between reward and punishment in amygdala. *Journal of Comparative Physiology*, 66, 329-334.
- Montgomery, K.C.(1955). The relation between fear

- induced by novel stimulation and exploratory behavior. *Journal of Comparative Physiological Psychology*, 48,254-260.
- Paxinos, G., & Watson, C.(1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press.
- Price, J.L.,Russchen, F.T., & Amaral, D.G. (1987). The limbic region II. The amygdaloid complex. In Bjorklund, A., Hokfelt, T., & Swanson, L.W(eds) : *Handbook of Chemical Neuroanatomy: Vol 5: Interated Systemin the CNS, Part I.Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, and Retina.* Amsterdam: Elsevier, pp.279-388.
- Rochford,J.(1992). The effects of clonidine and yohimbin on novelty-induced hypoalgesia. *Psychobiology*, 20(2), 163-165.
- Rochford,J., & Dawes, P.(1992). Clonine and yohimbin modulate the effects of naloxone on novelty-induced hypoalgesia. *Psychopharmacology*, 107, 575-580.
- Rochford,J., & Stewart, J.(1987) Activation and expression of endogenous pain control mechanisms in rats given repeated nociceptive test under the influence of naloxone. *Behavioral Neuroscience*, 101(1), 87-103.
- Sagen,J., & Proudfit, H.K.(1981). Hypoalgesia induced by blockade of noradrenergic projections to the raphe magnus: reversal by blockade of noradrenergic projections to the spinal cord. *Brain Research*, 223, 391-396.
- Sagen, J., & Proudfit, H.K.(1985). Evidence for pain modulation by pre- and post-synaptic noradrenergic receptors in the modulla oblangata. *Brain Research*, 331, 285-293.
- Sarter, M., & Markowitsch, H.J.(1985). Involvement of amygdala in learning and memory: A critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behavioral Neuroscience*, 99, 342-380.
- Sawynok, J., & Reid, A.(1986). Role of ascending and descending noradrenergic pathways in the antinociceptive effect of baclofen and clonidine. *Brain Research*, 386, 341-350.
- Sullivan, A.F., Dashwood, M.R., & Dickenson, A.H.(1987). α_2 -adrenoceptor modulation of nociception in rat spinal cord: location, effects and interacion with morphine. *European Journal of Pharmacology*, 138, 169-177.
- Taukulis, H.K., & McKay, R.W.(1992). Postdrug retention of diazepam's effects on habituation to a novel environment in an animal model of anxiety. *Psychobiology*, 20(4), 286-293.
- Trulson, M.E., & Arasteh, K.(1986). Morphine increases locus coeruleus noradrenergic neuronal activity in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 124, 189-192.
- Watkins, L.R., & Mayer, D.J.(1982). Organization of endogenous opiate and nonopiate pain control system. *Science*, 216, 1185-1192.
- Westbrook, R.F., Greeley J.D, Nabke, C.P., & Swinbourne, A.L.(1991). Aversive conditioning in rat:Effects of a benzodiazepine and of an opioid agonist and antagonist on conditioned hypoalgesia and fear. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 17(3), 119-230.
- Yaksh, T. L.(1985). Pharmacology of spinal adrenergic system which modulates spinal nociceptive processing. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 22, 845-858.

Effects of Micro-injection of Yohimbine and Naloxone into the Central Amygdaloid Nucleus upon Novelty-induced Hypoalgesia

Maeng-Sik Shin, So-Hyun Cho, Ki-Suk Kim and Hyun-Taek Kim

Korea University

Previous studies have reported that a novel environment renders animals hypoalgesic and this novelty-induced hypoalgesia(NIHA) is not reversed by naloxone-pretreatment; in fact, the NIHA seems to be mediated through the monoaminergic system such as serotonergic- and noradrenergic substrate, according to the studies on the effects of i.p. injection of those receptor ligands on the NIHA. The present study is conducted to investigate not only whether the central amygdaloid nucleus (ACe), which is known as mediating anti-nociceptive response as well as emotional/cognitive ones including fear/anxiety response, is responsible for the NE-mediated NIHA, but also whether the opiate system modulates this kind of NE mediation. In the present experiment, all rats were first given bilateral cannulae-implantations into the ACe. 7 days later, after these rats were randomly assigned into two groups named 'exposure group(EXP)' and 'non-exposure group(NON)', only the EXP started to be exposed to the non-functional floor of the Hot-Plate Apparatus (at the temperature of 23°C) 5 minutes every day for 7 consecutive days. On the 8th day, after being divided into two subgroups such as yohimbine group and saline group and being supplied with bilaterally-microinjected yohimbine or saline equivalent to its condition into the ACe, each group received a hot-plate(49°C) test. The latency to lick a hind-paw was manually recorded. As soon as picked out of the Apparatus all the rats were re-provided with naloxone, one of opiate receptor antagonists, and were re-tested under the same conditions mentioned. The result is that the novelty rats produced more hypoalgesia than the adapted rats in the hindpaw-licking latency, and that the bilateral micro-injection of yohimbine, an α_2 -NE receptor antagonist increasing NE release in the brain-neuron synaptic cleft by blocking the presynaptic autoreceptors, potentiated the hypoalgesia, only in the novelty rats; which indicates that the novelty-induced hypoalgesia appears to be carried through the NE substrate and that the ACe is the chief forebrain site conducting the NE-potentiated novelty-induced hypoalgesia. As far as the effect of naloxone injection under the influence of the preinjected yohimbine and saline is concerned, the hypoalgesia was reduced only under the condition of novelty yohimbine, neither under that of novelty saline nor under that of non-novelty yohimbine and saline; which implicates the opiate substrat may participate in the hypoalgesia necessarily as the NE-substrate-dependant pattern rather than by itself. Thus, the NE system may play more important role than opiate system in mediating the novelty-induced hypoalgesia.