

نال록손으로 유발된 비아편계 통각감소: 중뇌수도 주변 회백질 배측(dorsal-PAG) 전해질 손상효과

조 소 현, 서 미 숙, 김 기 석

고려대학교 심리학과

نال록손과 열자극을 배쌍지어 제시하면 통증에 대한 민감성이 감소한다. نال록손으로 유발된 통각감소는 نال록손이 사전에 처치되었음에도 불구하고 발생되었다는 점에서 특성상 비아편계가 매개하는 통각감소라 할 수 있다. 본 연구에서는 نال록손과 열자극의 배쌍에 의해 유발된 비아편계 통각감소에 책임이 있는 뇌 영역이 어디인지를 알아보고자 하였다. 실험장치로서는 열판 장치를 사용하였고 열자극은 $53 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 로 하였다. 통증에 대한 민감성 지표로서는 뒷발을 핥기까지의 잠재기를 측정하였다. 실험결과, 모의시술집단은 훈련시에 발생한 통각감소율이 검사시에도 계속 유지된 반면 중뇌수도 주변 회백질 배측부분이 손상된 실험집단은 훈련시 발생한 통각감소율이 훈련전의 기저선 수준으로 환원되었다. 이러한 결과는 중뇌수도 주변 회백질 배측부분이 نال록손과 열자극의 배쌍으로 유발된 비아편계 통각감소에 책임이 있는 뇌 부위를 시사해준다고 하겠다.

نال록손과 열자극을 배쌍지어 제시하면 통증에 대한 민감성이 감소한다(통각감소: analgesia or hypoalgesia). نال록손으로 유발된 통각감소는 열판에의 노출이전에 نال록손(naloxone)을 단기로 처치하거나(조소현 과 조원호, 1992; Foo & Westbrook, 1991; Westbrook & Greeley, 1990) 또는 نال록손이 포함된 먹이를 동물의 조직에 이식한후 장기적으로 투여하여(Greeley & Westbrook, 1990; Poulos, Knock, Le, & Cappell, 1990) 아편계 수용기를 차단하였을 경우에도 발생된다. نال록손이 사전에 처치된 집단의 동물들에게서 나타나는 통각감소가 항울제 디아제팜 처치후 통각에 대한 민감성이 원래의 수준으로 회복되고 또한 상승된 십자미로(elevated-plus maze)의 폐쇄된 방(closed arms)에서 نال록손 집단의 동물들이 통제집단의 동물들 보

다 더 많은 시간을 소모한다(조소현, 신맹식 과 김기석, 1993). 이러한 사실은 نال록손으로 유발된 통각감소의 발생에 공포가 중요한 요인임을 시사해주고 نال록손의 투여로 인해 공포가 더욱더 증가된 결과라 할 수 있다. 그리고 نال록손과 열자극의 배쌍으로 유발되는 통각감소는 열자극을 반복적으로 가하더라도 통각감소율이 감소되지 않는다는 점에서 내성(tolerance)이 생기는 아편계 통각감소(opioid analgesia)와는 다른 신경로를 통해 이루어졌다고 할 수 있다. 이는 통각억제 체계가 모두 아편계 통로에 의존하지 않고 신경화학적, 신경해부학적인 실체가 다른 두 형태의 통각억제 체계(descending pain inhibition system)가 존재한다고 제안된 다른 연구들(Lewis, Terman, Watkins, Mayer, & Liebeskind, 1983; Pert & Walter, 1976)의 결과

와도 일치한다. 두 형태의 통각억제로가 존재한다는 제안은 여러 연구결과들(Amit & Galina, 1986; Basbaum & Fields, 1984; Kelly, 1986; Nichols & Thorn, 1990; Terman, Shavit, Lewis, Cannon, & Libeskind, 1984)에 의해서 지지되고 있는데, Cannon 등(1983)에 의해서 중뇌수도 주변 회백질(periaqueductal gray: PAG)내에 신경화학적 구별되는 통각억제 기전이 존재한다는 사실이 맨처음 보고되었다.

일반적으로 PAG는 통각을 조절하는 신경계를 이루고 있는 것으로 믿어진다. 의식있는 동물의 PAG를 전기자극하면 유해자극으로 유발된 척수 후각신경의 활동이 억압될 뿐만 아니라 뇌 자극으로 인한 다른 행동상의 결합없는 순수한 행동적 통각감소를 일으킨다(Gebhart, 1982; Mayer & Hayes, 1975; Reynolds, 1969; Sandkuhler & Gebhart, 1984). 예로, PAG자극시 유해한 열자극에 대한 꼬리튀기기(tail-flick) 반응과 같은 굴절반사, 치수(tooth pulp) 자극에 대한 턱 개구(jaw-opening)반사, 꼬집음으로 부터의 철회반응이 감소되거나 소멸된다(Mayer & Libeskind, 1974; Oliveras, Besson, Guilband, & Libeskind, 1974; Sessle, Hu, Dubner, & Lucier, 1981). 또한 PAG내에 아편계 단백질이나 약물을 주입해도 통각감소가 발생하고 PAG의 반복자극시 통각감소(stimulation-produced analgesia: SPA)의 정도가 감소하고 몰핀투여로 유발된 통각감소와 교차내성(cross-tolerance)이 생긴다는 사실은 PAG가 하행성 통각억압에 중요한 실체임을 시사한다. 그러나 PAG는 세포구조학적, 계통발생학적으로 배측과 복측으로 구분되는데 몰핀의 통각감소 효과에 대해서 균질적이지 않다(Altman & Bayer, 1981; Gillian, 1943; Hamilton, 1973). 즉, 몰핀의 통각감소 효과가 복외측 PAG에서 가장 강력하고, 전기자극시 PAG 전영역이 통각감소를 일으키지만 복측부분의 전기자극으로 발생하는 통각감소만이 날록손에 의해 역전된다(Cannon, Prieto, Lee, & Libeskind, 1982). 그리고 배측 PAG 부위와 비교할때 복측 PAG를 연속적으로 자극하면 척수반사가

잠시동안 억압된다는 사실은 내성과 유사한 현상이 있음을 시사해주고, 아편계가 매개한다는 사실을 반증해 준다(Morgan & Liebeskind, 1987). 그리고 배측 PAG 자극시에도 강력한 통각감소가 발생되는데 이러한 통각억제는 날록손에 의해 역전되지 않는다(Kinscheck, Watkins, & Mayer, 1984). 결국 복측 PAG 자극은 아편계 통각억제 기전을 활성화시키는 반면에 배측 PAG 전기자극은 비아편계 통각억제(non-opioid analgesia) 기전을 활성화 시킨다고 할 수 있다(Van Praag & Frenk, 1990).

결론적으로, 날록손으로 유발된 통각감소를 담당하는 신경실체는 아편계를 담당하는 신경실체와는 상호 다르다고 할 수 있는데 그 후보 영역으로서 비아편계 통각감소의 신경실체라 할 수 있는 배측 PAG가 그 후보영역일 가능성이 높다. 따라서 본 실험에서는 날록손과 열자극의 배쌍으로 유발되는 통각감소가 배측 PAG 손상후 저지되는지를 알아보고자 하였다.

방 법

피 험 동 물

Sprague-Dawley종 흰쥐 수컷 28마리를 사용하였고 집단 사육장 하나당 4마리씩 사육하였다. 실험기간 동안 물과 먹이는 자유롭게 먹게하였다. 사육실의 광선주기는 09:00~21:00 까지를 밤주기로 하였고 실험시간은 아편계의 활동이 동물의 밤주기에 현저하다는 Grau 등(1981)의 연구에 기초하여 동물의 밤주기에 하였다.

실 험 장 치

열 자극을 가하기위한 장치로는 기구의 바닥에서 12cm위에 고정된 1mm 두께의 구리판(직경 26mm)위에 아크릴 원통(26cm×48cm: 직경×높이)을 세운 열판장치를 사용하였다. 구리판에 열선을 부착시켜 열 자극을 가하였고 열판에 자동온도장치를 부착하여 열판의 온도가 특정온도(53±0.5℃)를 자동으로 유지하도록 하였다.

표 1. 시술전·후의 활기반응 평균잠재기(초)

집 단 (N = 14)	기저선	시 술 전			시술후 전체	
		회기 1	2	3		
배측 PAG 손상군	8.81 (4.86)	16.14 (8.94)	19.21 (7.78)	17.54 (3.26)	17.63 (4.03)	9.12 (3.22)
모의시술군	8.12 (1.73)	17.60 (9.69)	22.86 (5.91)	19.52 (7.79)	19.99 (3.86)	18.17 (3.50)

() 안은 표준편차.

표 2. 시술전·후의 통각감소율(%)

집 단	회기1	시 술 전			시술후 전체
		회기1	2	3	
배측 PAG 손상군	34.64 (37.08)	49.65 (31.13)	36.95 (26.08)	40.41 (16.51)	-7.33 (45.77)
모의시술군	44.59 (44.03)	67.85 (26.81)	49.27 (39.07)	53.90 (18.49)	45.12 (18.43)

() 안은 표준편차.

실험 절차

적응기: 실험장치에 대한 적응을 시키기위해 사육실에서 실험실로 피험동물을 데려온 후 20분간 개별 쥐장에 분리시켜 놓아둔 후 열이 가해지지 않은 실내온도 상태의 열판에 4일동안 노출시켰다. 이런 절차는 피험동물이 새로운 장치에 노출됨으로써 발생할 수 있는 공포나 반응변화가 훈련시행 또는 검사시행에 영향을 미칠수 있는 가능성을 제거하는데 필요하다. 적응기 마지막 날에 53℃의 열판에 피험동물을 노출시켜 열자극에 대한 활기반응의 기저선(baseline)을 측정하였다. 이 측정의 결과에 따라 배

측 PAG 손상집단(N=14)과 모의시술집단(N=14)으로 할당하였다.

훈련기: 적응기가 끝난 다음날 피험동물을 실험실로 데려온후 개별 쥐장에 20분간 놓아둔 후 53℃의 열판에 30초간 노출시켜서 발바닥 활기까지의 잠재기를 측정하였다. 열판장치에 노출시키기 20분전에 두 집단 모두 naloxone HCl(10mg/kg)을 동물의 목 배측부위에 피하 주사하였고 이들 시행은 3일간 지속하였다. 약물의 투여에 따른 비특정적인 효과를 제거하기위해 반응측정 2시간후 두 집단 모두에게 생리식염수 saline을 주입하였다.

검사가: 훈련기를 마친 다음날 집단에 따른 시술을 행하였다. 시술후 1주일간의 회복기간을 둔후 두 집단 모두 훈련기와 동일한 절차를 사용 반응을 측정하였다. 활기반응 잠재기에 대한 통계적 분석은 사전 계획에 따라서 실시되었고, F검증을 사용하여 개별 집단간의 차이를 살펴보았다.

시술절차

소듐 치오펜탈(sodium thiopental; 50mg/kg)을 복강 주사하여 마취시킨후, 마취된 동물을 stereotaxic 장치에 고정시켰다. 고정시킨후, 두개골을 수평으로 맞춰 브레그마(bregma) 영점을 잡았다. 배측 PAG 좌표점(전정기준 후측: -7.8mm, 복측: -4.8mm; Paxinos & Watson, 1985)에 전극의 삽입을 위해서 치과용 드릴을 사용 두개골을 천공하였다. 전극을 내린 후 2mA 직류를 10초간 흘려 전해질 손상하였다.

조직검사

검사가 끝난 후에 chloral hydrate(400mg/kg)를 주사하여 깊게 마취시켜 환류한 다음 동물의 뇌를 꺼내서 10% 포르말린 용액에 고정시켰다. 조직검사 하루전, 절편시 조직의 부서짐을 막기위해서 10%의 자당(sucrose) 용액에 담구었다. 그 다음날 냉동절편기(Leitz cryostat 1720)를 사용 40 μ m 두께로 관상절편을 냈고, 절편을 내면서 손상의 정도를 확인하였다.

결과

조직검사 결과

조직검사를 통하여 배측 PAG의 손상의 정도를 확인해 본 결과 두마리 정도가 목표부위의 후측으로 들어갔으나 전체적으로 배측 PAG에 잘들어갔었다. 그러나 PAG 배측에 잘들어갔더라도 손상의 정도에서는 피험동물에 따라서 약간의 차이가 있었다.조직검사 결과 확인된 관상절편 사진을 <그림 1>에 제

시하였다.



그림 1. 배측 PAG가 손상된 동물의 뇌 관상절편

행동검사 결과

시술전 후에서의 활기반응 평균잠재기와 퍼센트 통각감소율(percent analgesic rate)을 <표 1>과 <표 2> 그리고 <그림 2>에 제시하였고 퍼센트 통각감소율은 $100 \times (\text{반응잠재기} - \text{기저선}) \div (30 - \text{기저선})$ 으로 환산하였다. 훈련기에서의 활기반응과 통각감소율에서 두 집단 사이에 아무런 차이가 나타나지 않았다. 두 집단 모두 첫번째 회기에서 부터 30%이상의 통각감소율을 나타냈었다. 통제집단의 모의시술후의 반응은 시술전 훈련기 전체 평균과는 아무런

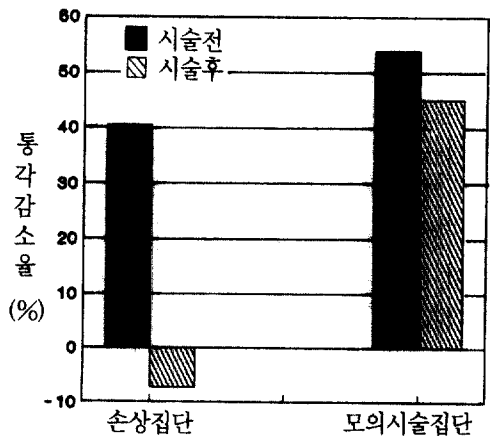


그림 2. 시술전, 후 시행에서의 통각감소율

차이가 없었으나 배측 PAG 손상집단은 훈련기의 높은 통각감소율이 감소되어 시술전 훈련시와 시술 후 검사시의 항기반응 잠재기에서 차이 ($F=38.11, P<.01$)가 있었지만 기저선 수준과는 별다른 차이가 없었다. 그리고 시술후 검사시, 집단간의 비교에서는 배측 PAG 손상집단과 모의시술 집단사이에 유의미한 차이가 있었다($F=50.17, P<.01$).

논 의

실험결과 시술전의 훈련기동안 날룩손과 열자극을 배쌍지어 제시한 두 집단 모두 높은 수준의 통각감소율을 나타냈었다. 이러한 사실은 날룩손과 열자극을 배쌍지어 제시하면 통각감소가 발생한다는 조소현 과 조원호(1992) 및 Westbrook 과 Greeley (1990)의 실험결과와도 일치한다. 날룩손으로 유발된 이러한 통각감소는 날룩손이 사전에 처치되었다는 점에서 비아편계가 매개하는 통각감소 현상이라 할 수 있다. 그리고 시술후 두 집단사이에 나타나는 열 자극에 대한 통각반응의 차이는 운동결합 때문일 가능성도 배제할 수 없다. 왜냐하면 PAG는 전뇌와 뇌간을 연결하는 중요한 위치에 있기때문에 반사행동에 필요한 체감각 요소와 운동요소를 통합하는 역할을 수행한다. 그러나 배측 PAG 손상후 통각에 대한 민감성이 기저수준으로 회복된다는 사실은 비교적 순수한 배측 PAG 손상에 기인된 결과라 할 수 있다. 이는 배측 PAG가 날룩손과 열자극의 배쌍으로 발생하는 통각감소에 책임있는 뇌 부위임을 시사해준다. 또한 배측 PAG가 비아편계 통각억제 기전의 신경실체임을 시사해주는 기존의 연구결과(Thorn, Applegate, & Johnson,1989; Van Praag & Frenk,1990)에 의해서 지지된다. 더군다나 PAG는 기능적인 측면에서 복측과 배측으로 구분되는데, 복측의 전기자극시 정서에는 아무런 변화없이 통각감소만 유발된 반면에, 배측은 자극시 불안, 분노반응, 공격행동등과 공포와 통증반응으로 생각되는 도피행동이 유발되고 심각한 통각감소가 유발된다

((Bovier, Brockkamp, & Lloyd, 1982; Kinscheck et al.,1984; Kiser et al.,1980; Mos, Kruk, & Van der Pool, 1982; Roberts, 1991). 이러한 사실은 배측 PAG가 정서기전에 중요한 요소를 시사해주는데, 날룩손과 열자극의 배쌍으로 생기는 통각감소는 공포와 같은 혐오적인 동기계와 밀접한 관련이 있다고 할 수 있다. 이는 배측 PAG 손상후 공포의 지표가되는 개방장(open field)에서의 배뇨감소, 수동적 회피과제(passive avoidance task)의 결함, 그리고 조건화된 동결반응(freezing)이 감소된다는 연구에 의해 뒷받침된다고 할 수 있다(Iwata, LeDoux, & Reis,1986). 본 실험에서는 뇌간수준에서의 신경로에 대해서는 밝히지 못했다. 그러나 날룩손과 열자극의 배쌍에 의해서 활성화되는 비아편계 통각억제 체계가 척수로 들어오는 유해자극 정보의 전달을 어떤 기전을 통해 하행성 억제효과를 발휘하는지에 대해서는 잘알려진바 없으나 기존의 다른 연구에 의하면 배측과 복측 PAG에서 나가는 투사영역이 뇌간내에 많이 중첩되어있는데 척수로의 PAG 통각억제 효과를 매개하는 뇌간의 핵은 봉선핵(nucleus raphe magnus: NRM), 망상거대핵(nucleus reticularis giganteo cellularis: NGC), 망상거대핵- α (nucleus reticularis gigantocellularis pars α : NGC α)인데 이들 세 핵들은 PAG로 부터 입력을 받아 척수로 직접 투사 섬유들을 보내고 있다(Ness & Gebhart, 1986; Sandkuhler & Gebhart, 1984; Zhuo & Gebhart, 1990). 이들 뇌간의 핵들을 자극시 말초 유해자극에 대한 척수반사가 억압되고 후각의 신경활동이 억압된다. 복측 PAG 전기자극이나 물핀 주입으로 유발된 통각감소는 NRM의 손상에 의해 차단되지만 배측 PAG 자극으로 유발된 통각감소는 차단되지 않고 NRM과 그에 인접한 연수 망상체(NGC, NGC- α)를 국소마취제인 lidocaine으로 차단했을 때에만 가능하다는 사실은 배측 PAG에서 기시하는 하행성 통각억제계가 NGC와 NGC- α 를 통해 이루어진다고 할 수 있다(Beitz, Mullett, & Weines, 1983; Gebhart, Sandkuhler, Thalhammer, & Zimmer

man, 1983; Spencer, Horvath, & Traber, 1986). NGC를 전기자극시에도 공포를 반영한다고 생각되는 도파와 능동회피행동이 증가한다는 사실(Roberts, 1990)은 배측 PAG-NGC 연결로가 비아편계 통각 감소를 매개하는 신경로일 가능성이 크고, 이러한 통각억제의 활성화에 공포와 같은 정서적 요인이 중요한 변인임을 시사해준다고 하겠다.

참 고 문 헌

- 조소현, 조원호(1992). 도파불가능한 전기쇼크이후 나타나는 통각억제 체계의 선택적인 활성화와 콜린성 체계의 역할. *한국심리학회지: 생물 및 생리*, 4, 150-159.
- 조소현, 신맹식, 김기석(1993). The implication of opioid antagonist's action upon the analgesia induced by naloxone-heat pairings. *Experimental Neurobiology(in press)*, vol 2.
- Altman, J., & Bayer, S. A.(1981). Development of the brain stem in the rat: V. thymidine-radiographic study of the time of origin of neurons in the midbrain tegmentum. *Journal of Comparative Neurology*, 198, 677-716.
- Amit, Z., & Galina, Z. H.(1986). Stress-induced analgesia: adaptive pain suppression. *Physiological Review*, 66, 1091-1120.
- Basbaum, A. I., & Fields, H. L.(1984). Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, 7, 309-338.
- Beitz, A. J., Mullett, M. A., & Weiner, L. L.(1983). The periaqueductal gray projections to the rat spinal trigeminal raphe magnus, gigantocellular pars alpha and paragigantocellular nuclei arise from separate neurons. *Brain Research*, 288, 307-314.
- Cannon, J. T., Prieto, G. J., Lee, A., & Libeskind, J. C.(1982). Evidence for opioid and non-opioid forms of stimulation-produced analgesia in the rat. *Brain Research*, 243, 315-321.
- Foo, H., & Westbrook, R. F.(1991). Naloxone induced hypoalgesia: effects of heat, cold, and novelty. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 43B, 137-156.
- Gebhart, G. F.(1982). Opiate and opioid peptide effects on brainstem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain*, 12, 93-140.
- Gebhart, G. F., Sandkuhler, J., Thalhammer, J. G., & Zimmermann, M.(1983). Inhibition of spinal nociceptive information by stimulation in midbrain of the cat is blocked by lidocaine microinjected in nucleus raphe magnus and medullary reticular formation. *Journal of Neurophysiology*, 50, 446-459.
- Gillian, L. A.(1943). The nuclear pattern of the neonatal portions of the midbrain and isthmus in rodents. *Journal of comparative Neurology*, 78, 213-252.
- 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.
- Greeley, J. D., & Westbrook, R. F.(1990). Some effects of exposure to a heat stress or upon the rat's subsequent reactions to that stressor. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 42B, 241-265.
- Hamilton, B.(1973). Cytoarchitectural subdivision of the periaqueductal gray matter in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 149, 1- 28.
- Iwata, J., LeDoux, J. E., Meeley, M. P., Americ, S., & Reis, D. J.(1986). Intrinsic neurons in the amygdaloid field projected to by the medial geniculate body mediate emotional responses

- conditioned to acoustic stimuli. *Brain Research*, 383, 195-214.
- Kelly, D. D.(1986). Stress induced analgesia (Vol. 467). *Annals of the New York Academy of the Sciences*. New York.
- Kinscheck, I. B., Watkins, L. R., & Mayer, D. J.(1984). Fear is not critical to classically conditioned analgesia: The effects of periaqueductal gray lesions and administration of chlordeazepoxide. *Brain Reserch*, 298, 33-34.
- Kiser, R. S., Lebovitz, R. M., & German, D. C.(1978). Anatomic and pharmacologic differences between two types of aversive midbrain stimulation. *Brain Research*, 155, 331-342.
- Lewis, J. W., Terman, G. W., Watkins, L. R., Mayer, D. J., Liebeskind, J. C.(1983). Opioid and nonopioid mechanisms of footshock-induced analgesia: role of the spinal dorsolateral funiculus. *Brain Research*, 267, 139-144.
- Mayer, D. J. & Hayes, R. L.(1975). Stimulation-produced analgesia: development of tolerance and cross-tolerance to morphine. *Science*, 188, 941-943.
- 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.
- Morgan, M. M., & Libeskind, J. C.(1987). Site specificity in the development of tolerance to stimulation-produced analgesia from the periaqueductal gray matter of the rat. *Braain Research*, 425, 356-359.
- Ness, T. J., & Gebhart, G. F.(1986). Centrifugal modulation of the rat tail flick evoked by graded noxious heating of the tail. *Brain Research*, 384, 282-293.
- Nichols, D S, & Thorn, B E(1990). Stimulation-produced analgesia and its cross-tolerance between dorsal and ventral PAG loci. *Pain*, 41, 347-352.
- Paxinos, G., & Watson, C.(1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York: Academic Press.
- Pert, A., & Walter, M.(1976). Comparison between naloxone reversal of morphine and electrical stimulation induced analgesia in the rat mesencephalon. *Life Science*, 19, 1023-1032.
- Poulos, C. X., Knoke, D. M., Le, A. D., & Cappell, H.(1990). Naloxone induced analgesia and morphine sensitivity 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.
- Roberts, V. J.(1991). NGC-evoked nociceptive behaviors: I. effects of nucleus gigantocellularis stimulation. *Physiology and Behavior*, 51, 65-71.
- Sandkuhler, J., & Gebhart, G. E.(1984). Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal grey of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Research*, 305, 77-87.
- Sessle, B. J., Hu, J. W., Dubner, R., & Lucier, G. E.(1981). Functional properties of neurons in cat trigeminal subnucleus caudalis(medullary dorsal horn). II. modulation of responses to noxious and nonnoxious stimuli by periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, cerebral cortex and afferent influences and effect of naloxone. *Journal of Neurophysiology*, 45, 193-207.
- Terman, G. W., Shavit, Y, Lewis, J. W., Cannon, T. J., & Libeskind, J. C.(1984). Intrinsic

- mechanisms of pain inhibition: activation by stress. *Science*, *226*, 1270-1277.
- Thorn, B. E., Applegate, L., & Johnson, S. W.(1989). Ability of periaqueductal gray subdivisions and adjacent loci to elicit analgesia and ability of naloxone to reverse analgesia. *Behavioral Neuroscience*, *103*(6), 1335-1339.
- Van Praag, H., & Frenk, H.(1990). The role of glutamate in opiate descending inhibition of nociceptive spinal reflexes. *Brain Research*, *524*, 101-105.
- 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.
- Zhuo, M., & Gebhart, G. F.(1990). Characterization of descending inhibition and facilitation from the nuclei reticularis gigantocellularis and gigantocellularis pars alpha in the rat. *Pain*, *42*, 337-350.

Non-Opioid Analgesia Induced by Naloxone: Effect of Dorsal-Periaqueductal Gray Lesion

So-Hyun Cho, Mi-Sook Seo and Ki-Suk Kim

Korea University

Animals exposed to the naloxone-heat pairings reduced their sensitivity to the pain. Naloxone-induced analgesia may be, in nature, non-opioid in that was found in the rat pretreated with naloxone. The present study was conducted to examine the area which is the responsible for the analgesia induced by naloxone-heat pairings. Hot-plate apparatus which was thermoregulated automatically at $53 \pm 0.5^\circ\text{C}$ was used for heat stimulus. The latencies for hind-paw lick was recorded as an index of pain sensitivity. The result of present experiment was as follows. Sham operated rats were maintained analgesia which developed in the training phase but, analgesia developed in the rats which belongs to the experimental group in the training phase was reduced to the baseline level after dorsal periaqueductal lesion. This result suggest that dorsal-periaqueductal gray is responsible for the analgesia induced by naloxone.