

# 혐오적인 열자극에 의해 유발된 진통감소

조소현 · 신맹식 · 김현택 · 이만영

고려대학교 심리학과

본 연구는 naloxone과 열자극의 배쌍으로 생긴 역설적인 통각감소현상이 naloxone의사전투여로인해 발생한 공포 때문인지를 알아보고자 하였고 발바닥 핏기, 일어서기, 튀어오르기까지의 잠재기를 통각에 대한 반응의 지표로 사용하였다. 실험결과 날룩손을 사전처치한 쥐들은 생리식염수를 처치한 통제 쥐들보다 튀어오르기 반응의 잠재기가 더 짧아지는 경향이 있지만, 발바닥 핏기 반응에서는 유의미한 차이가 있었다.

그러나 naloxone 투여 집단의 경우, 용량에 따른 차이가 세반응 모두에서 나타나지 않았다. 항 우울제 약물검사에선, diazepam이 naloxone과 열자극을 배쌍지어 훈련시킨 쥐들의 발바닥 핏기 반응만 유의미하게 감소시켰다. 이 결과들은 공포가 naloxone과 열자극의 배쌍으로 생긴 역설적인 통각감소현상에 중요한 요인임을 시사해준다.

뇌간이나 중뇌 영역을 전기자극하면 진통감소가 발생한다는 연구보고(Giesler & Libeskind, 1976; Mayer & Libeskind, 1974; Raynolds, 1969)이후, 내인성 통증 통제체계(endogenous pain control system: EPCS)에 대한 관심이 고조되었다. 특히 중요한 문제는 EPCS를 활성화시키는 조건이 무엇인가 하는 문제인데 Basbaum과 그의 동료들(Basbaum, 1984; Basbaum & Fields, 1978, 1984; Fields & Basbaum, 1978)은 유해자극 그 자체에의 노출이 EPCS체계를 활성화시키는 조건의 하나라고 가정하였다. 유해자극이 신체에 가해지면 유해감각이 말초에서 척수나

척수상부의 영역으로 전달되는데 이때 이들 영역으로부터의 음성되먹이기 기전이 작용하여 유해자극 신호의 강도를 조절한다는것이다. 이러한 작용은 엔돌핀(endorphine)이나 엔케팔린(enkephaline)과 같은 아편제 물질을 통해서 유해자극 수용기의 격발을 억제하게 된다. 이는 동물의 발바닥이나 꼬리에 고통스런 전기 쇼크를 가하거나 포식자에게 노출시킨다든지(Kavalié, 1988; Lester & Fanselow, 1985; Lichtman & Fanselow, 1990), 또는 찬물에 수영을 강요(Bodnar, 1986)시키는것과 같은 혐오자극에 노출시키면 내인성아편제가 활성화된다는 실험보고와

일치한다(Chesher & Chan, 1977; Drugan, Moyer, & Maier, 1982; Hayes et al., 1978; Hyson et al., 1982; Maier et al., 1983). 또다른 증거로는, 조건화과정에 의해 유해자극을 신호해주는 자극이나 유해 자극이 제시된 장소까지도 내인성 아편제를 활성화시켜 통각에 대한 반응이 감소된다(Chance, 1980; Ross, 1986). 유해자극에 의해 활성화되는 이들 통각억압 체계가 모두 아편제를 매개로 하여 일어났는지에 대해서는 자극의 강도, 지속시간, 통제력의여부, 그리고 자극의 종류에 따라 naloxone(아편제 수용기 차단제)에 역전되지도 않고 morphine의 사전투여로 인한 내성도 생기지 않는 진통감소효과가 발생하는등 연구결과가 일치하지 않고있다(Lewis, Cannon, & Liebeskind, 1980; Maier, Drugan & Grau, 1982; Terman, Shavit, Lewis, Cannon, & Liebeskind, 1984).

또한 Seeger와 Pert(1985)에 따르면 뇌자극의 부위에 따라 naloxone에 역전되는 아편제 요소(opioid component)와, naloxone에 역전되지 않는 비아편제 요소(nonopioid component)가 있음이 분명하다. 위의 연구 보고들을 종합해볼 때, 중추에서 하행하는 진통억압체계에는 두 요소가 존재하고 이들은 해부학적·기능적으로 각기 다른 신경 실체임이 분명하다. 따라서, 내인성 진통억압을 담당하는 이들 두 요소가 상호 어떻게 관련되어 있는지가 중요하다고 할 수 있는데, 이에 대한 한 가지 설명은 유해자극에 의해 한 요소가 활성화되면 다른 요소가 억압된다는 대측 억제설이다(Akill & Watson, 1980; Kirchgessner, Bodnar, Pasternak, 1982). 정상적인 유기체에 naloxone을 투여하면 보다 더 많은 통증이 유발되는데도 naloxone을 받은 동물이 더욱 더 많은 진통 효과가 일어난다는 사실은 역설적이라할 수 있는데, 이러한 현상은 naloxone의 단기투여시는 물론 장기투여시에도 나타난다 (Greely, Le, Poulou, & Cappell, 1988; Rochford & Stewart, 1987). 대측 억제(collateral inhibi-

tion)모델이 naloxone으로 발생한 진통감소 현상을 설명하기 위해서는 쇼크 자극 스트레스에의 노출 자체가 EPCS체계의 비아편제요소 발생을 억압하는 내인성 아편제를 방출시킨다는 가정을 해야 한다. 내인성 통각 통제 체계의 또다른 특징으로는, 유기체가 아픔을 신호해주는 신호 또는, 이전에 유해자극에 직면했던 장소에 노출되면 통증에 대한 민감성이 감소한다는 사실이다(Chance & Rosecrans, 1979; Fanselow, 1986; Watkins, Cobelli, & Mayer, 1982).

스트레스와 같은 혐오자극에 의해 생기는 통각감소는 여러 방식으로 평가할 수 있지만 공통적으로 사용하는 것은, 어떤 장치에 동물을 위치시켜 동물의 신체 일부, 예로써 꼬리나 발바닥에 전기쇼크나 열자극을 가하면 동물이 꼬리를 튀기거나 발바닥을 핥기까지 걸리는 반응잠재기를 측정하는 것이다(Grunbach, 1966). 열과 같은 유해자극에의 노출 그 자체가 스트레스를 유발시키는 경험이 된다. 더우기 열자극이 독특한 장치(distinctive apparatus)에서 가해지기 때문에 장치에서 오는 감각적인 특성으로 하여금 다음번 그 자극에의 노출시 내인성 통각 통제 체계를 촉발시킬 수 있는 능력을 부여하는 조건화 과정이 개입될 수가 있다. 특히 생리식염수 saline을 처치한 쥐는 검사시행때 열관 노출시 일시적인 진통감소 현상을 보이다가 재검사시 발바닥 핥기까지의 잠재기가 증가한다는 사실은 적어도 두번째 반응시 추정되는 스트레스(예, 전기 쇼크) 이외에 열자극에의 노출 그 자체만으로도 통각감소 현상이 발생할 수 있음을 의미한다. 열자극에 대한 민감성 검사는 열자극에 반복 노출시키기 때문에 이들 검사가 내인성 통각 통제 체계를 활성화시키는지의 여부를 알아보는게 중요하다. 또한 이들 검사가 통각 통제 체계를 활성화시킨다면 아편제요소와 비아편제요소 중 어떤 요소를 활성화시키는지, 그리고 이들 두 요소가 상호 어떻게 관련되어 있는지를 알아보는 것이 중요하다. 진통감소 검사와 자극, 약물의 조작간의 상호작용으로 인해 결과 해석이 어려워질 수 있다. 이

러한 결과 해석의 오류를 최소화하기 위해 본실험에서는 진통감소 효과를 분석하는데 효과적인 열판 장치(hot plate)를 사용하여 내인성 통각 통제 현상을 조사하고자 하였다.

본 실험의 첫번째 목적은, naloxone과 열자극을 반복 배쌍하여 제시하면 이후 검사시행에서 진통감소 효과가 발생하는지를 확인하고자 하였고 또한 약물의 용량과 유해자극에 대한 반응사이의 관계를 조사하고자 하였다. 두번째 목적은, 진통감소 효과의 발생이 나타난다면 naloxone으로 유발된 진통저하가 열판장치의 특성 때문인지 아니면 naloxone과 열자극 사이의 연합에 의한 조건화 과정의 개입 때문인지를 밝히고자 하였다. 열자극에의 노출시 진통감소가 나타난다면 열자극과 연합된환경자극은 공포를 일으켜 유기체는 종특유의 방어반응을 활성화시키는 방어체계를 동원하게 된다고 할수있다(Bolles, 1970 ; Grau, 1986). 이때 동기계가 활성화되어 유해자극원으로 부터 멀리 도망하거나, 동결반응(freezing)과같은 방어 반응을 일으키거나 또는 유해자극의 수용기를 억압 자극의 강도를 감소시킴으로써 통증을 감소시키는 반응을 일으킨다(Izquierdo, 1979). 따라서 본실험의 세번째 목적은, 유해한 열자극으로 생긴 공포가 naloxone으로 유발된 진통감소 현상을 일으킨 요인이 아닌지를 조사하기위해 공포를 감소시키는 항울제 디아제팜(diazepam)을 사용하여, naloxone으로 유발된 진통감소 효과에 미치는 공포의 역할을 규명하고자 하였다.

## 방 법

### 피험 동물

평균 체중이 약 300g 정도 되는 sprague-dawley종 흰쥐 수컷 33 마리를 사용하였다.

집단 사육장 하나 당 4 마리씩을 사육하였고 실험기간 동안 물과 먹이는 자유롭게 먹게 하였다. 사육실의 광선 주기는 09 : 00-21 : 00 까지를 밤주

기로 하였고 실험은 동물의 밤주기에 하였다.

### 실험 장치

열판 장치는 테이블 바닥에서 12cm 위에 고정된 1mm 두께의 구리판(직경 26mm) 위에 아크릴 원통(26cm×48cm, 직경×높이)을 고정시킨 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. 실험실로 데려온 후 30분간 개별 쥐장에 분리시켜 놓아둔 후 23℃의 열판에 30초간 노출시켰다. 이런 절차는 피험 동물이 새로운 장치에 노출됨으로써 발생할 수 있는 공포나 반응 변화가 훈련시행 또는 검사시행에 영향을 줄 가능성을 제거하는 데 필요하다. 적응기 마지막날에 53℃의 열판에 피험 동물을 노출시켜 열자극에 대한 기저선을 측정하였다. 이 측정의 결과에 따라 날룩손 집단(날룩손 2mg, 5mg, 10mg/Kg : nal, N=7집단)과 생리식염수 통제집단(saline 1ml/Kg : sal, N=12)으로 할당하였다.

훈련기 : 적응기가 끝난 다음날 개별 쥐장에 30분간 놓아둔 후 54℃의 열판에 30초간 노출시켜서, 발바닥 핏기, 일어서기(rearing), 그리고 뛰어오르기(jump)까지의 잠재 시간을 1/100초까지 측정하였다. 열판 장치에 노출시키기 20분 전에, nal집단은 염산 날룩손(1ml/kg)을 동물의 목 배측 부위에 피하 주사하였고 통제 집단인 sal집단도 이와 동일하게 생리식염수를 피하 주사하였다. 이들 시행은 5일간 지속되었다.

검사기 : 훈련 6일째 되는 날에는 각각의 집단을 반으로 나누어 날룩선과 생리식염수를 주사하여 세 반응의 잠재기를 측정하였다. 훈련 7일째에는

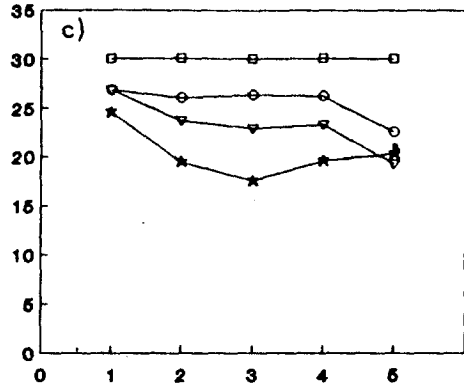
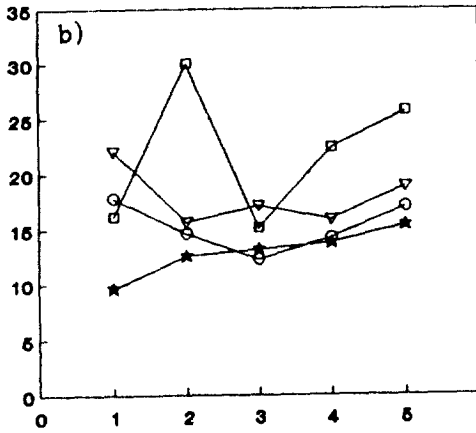
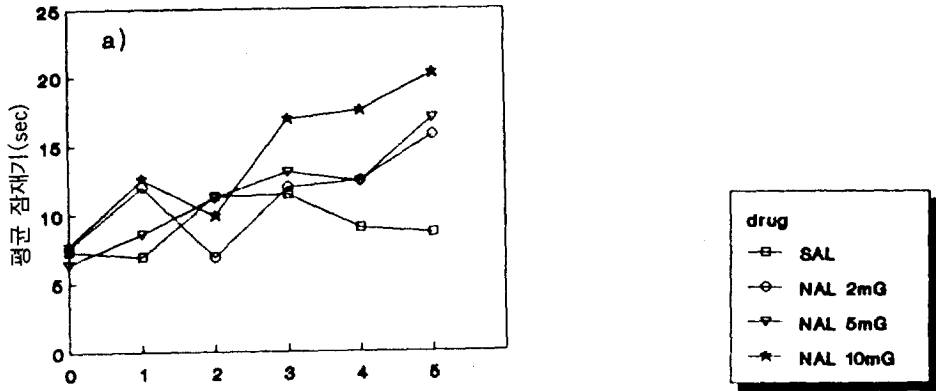


그림 1. 훈련시행에서의 약물처치에 따른 a) 발바닥 핥기 b) 일어서기 c) 뛰어오르기까지의 평균 잠재기

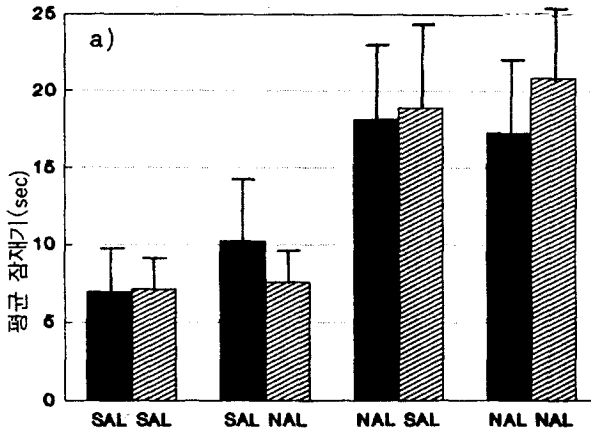
훈련시의 검사시에 날룩손을 계속 주사받았던 12 마리의 동물을 두 집단으로 분류하여 항울제 디아 제팜(diazepam : dia, 0.5mg/kg, N=6)과 생리 식염수 saline(1ml/kg, N=6)을 주사하고, 20분 후에 반응 잠재기를 측정하였다. 본측정은 두 사람 의 관찰자가 측정하여 평균기록하였는데 시행이 거듭됨에 따라 0.05초 이내의 측정오차를 나타냈었다.

### 결 과

앞발과 뒷발을 핥기까지의 잠재기에서 어떤 차 이가 존재하지 않다는 연구보고(Westbrook & Greely, 1990)가 있지만 뒷발이 열자극에 더욱 많

이 노출되어 있어 통증에 대한 민감성과 반응을 측 정하는데 더욱 효과적이라는 Watkins 와 Mayer(1982)의 실험결과에 따라 뒷발을 핥기까지 의 잠재기를 종속변인으로 사용하였다 열자극으로 인한 조직의 손상을 최소화하기위해 제한시간을 30초로 제한하였다.

훈련시행시, 53°C 열자극에 대한 반응인 발바닥 핥기, 일어서기, 그리고 뛰어 오르기까지의 평균잠 재기를 그림 1에 제시하였다. a)는 발바닥 핥기까 지의 평균잠재기인데 훈련이 계속될수록 nal 집단 의 평균잠재기가 통제집단에 비해 상대적으로 더 길어지지만 약물의 용량에 따른 차이는 없음을 보 여준다. 이들 집단간 차이는 유의미하였으며( $F(3, 28) = 6.24, p < .01$ ) 반복시행에 따른 훈련효과도 유



의미하였으나( $F=20.56$ ) 약물과의 상호작용은 없었다( $F=2.4$ ). 약물의 용량에 따른 차이와 어떤 훈련회기에서 차이를 일으켰는지를 알아보기 위해 훈련회기별 사후검증을 해본결과 3, 4번째 회기에서 nal 10mG 집단만이 다른집단과의 유의미한 차이를 보였고 마지막 훈련시행에서부터 날록손 세 집단과 통제집단사이에 유의미한 차이가 나타났다( $p<.05$ ). 그러나 용량에 따른 정적인 상관관계는 없었다. 따라서 이들 nal집단을 통합하여 통제집단과 비교한결과 4번째 시행과 5번째 시행에서 유의미한 차이가 있었다( $p<.05$ ,  $p<.01$ ). 그림 1의 b)는 일어서기까지의 평균잠재기인데 두번째구획에

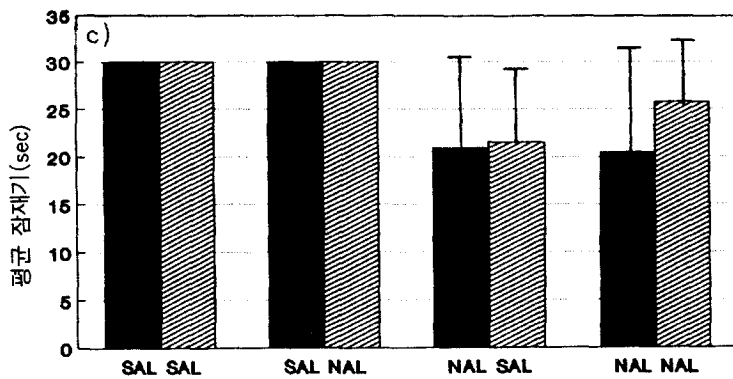
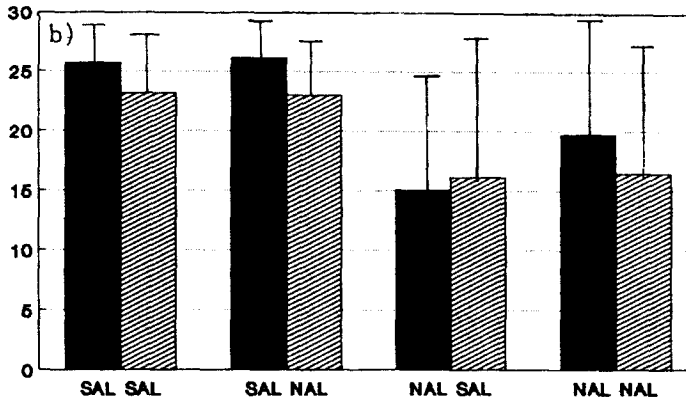


그림 2. 훈련시행과 검사시행에서의 약물처치에 따른 a) 발바닥 활기 b) 일어서기 c) 뛰어오르기까지의 평균 잠재기

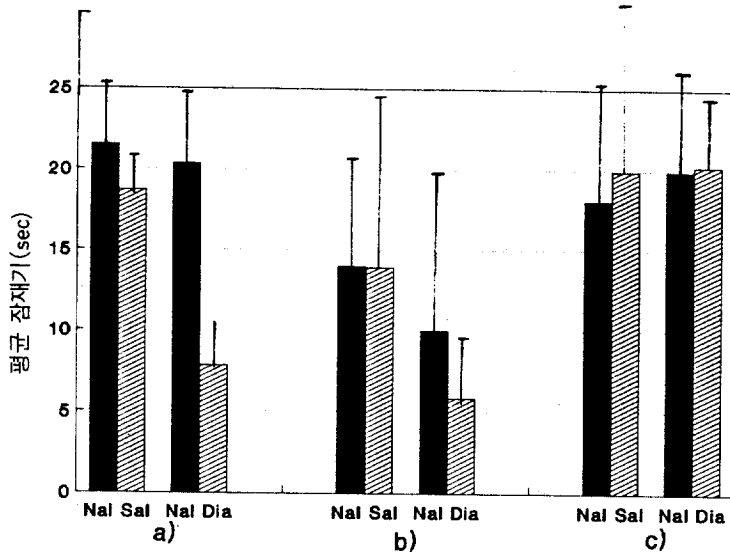


그림 3. 검사시행후 Diazepam 투여에 따른 a) 발바닥 핏기 b) 일어서기 c) 뛰어오르기까지의 평균 잠재기

서만 집단간 유의미한차이( $p < .05$ )가 있었고 약물의 용량에 따른 차이도 나타나지 않았다. 그러나 nal집단을 통합하여 비교한결과 유의미하였다( $p < .01$ ). 그림 2에서는 검사시행에서의 각 지표별 평균 잠재기를 제시하였는데 훈련시 날록손을 처치하고 검사시행에서도 날록손을 받은 집단(nal-nal)과 생리식염수를 받은 집단(nal-sal)사이, 그리고 검사시행에서 날록손을 받은 집단(-nal)과 생리식염수를 받은 집단(-sal)간 각지표별 잠재기에서 별 차이가 없었고 또한 훈련시 생리식염를 받은 sal집단에서도 위와 동일한 비교를 했을때 유의미한 차이가 없었다( $p > .05$ ). 검사시행후 항울제 디아제팜을 처치한 이후의 각반응별 평균 잠재기를 그림 3에 제시하였다. 검사시행에서 날록손 투여후의 각 지표별 잠재기와 diazepam투여후의 각지표별 잠재기를 비교한 결과 발바닥 핏기 반응에서만 유의미한 차이가 있었고( $tD=8.48, df=15.9, p < .01$ ), 디아제팜의 vehicle인 saline을 처치한 집단과의 비교(nal -vs. nal-sal)에선 반응 모두에서 차이가 없었다. 그러나 검사이후 디아제팜을 투여한 집

표 1. 훈련시행에서의 집단별 발바닥핏기, 일어서기, 뛰어오르기까지의 평균잠재기(sec)

	발바닥핏기	일어서기	뛰어오르기
Sal	9.44(3.22)	21.85(2.57)	30
Nal 2mG	10.52(2.46)	15.15(11.34)	22.58(8.04)
Nal 5mG	12.42(1.43)	17.89(10.53)	23.21(7.29)
Nal 10mG	15.41(3.99)	12.87(9.47)	20.27(14.15)

단과 saline을 처치한 집단간의 비교(nal-dia vs. nal-sal)에서는 일어서기와 뛰어오르기반응에서는 유의미한 차이가 없었으나 핏기 반응에선 차이가 유의미하였다( $tD=8.37, df=10, p < .01$ ).

### 논 의

본 실험은 열자극과 naloxone을 배쌍하여 반복 훈련을 시키면 날록손으로 역전되지 않은 진통감소가 발생함을 보여준다. 이러한 진통감소 현상은

날록손이 아편물질의 효능제 특성을 전혀가지고 있지않은 길항제라는 점에서 더욱이 이러한 반응 변화는 역설적임이 분명하다(Blumberg et al., 1961; Blumberg, Dayton, & Woolf, 1966; Westbrook & Greely, 1990). 이 결과는 약물의 투여를 간헐적으로 하였거나(Rochford & Stewart, 1987) 또는 naloxone이 포함된 먹이를 조직에 이식하여 장기적으로 투여했을때에도(Greely et al., 1988) 진통감소가 발생한다는 연구보고와도 일치한다. 발바닥 핏기 반응의 잠재기에서 입증된바처럼 이러한 진통감소 효과는 약물과 열판에의 반복 배쌍에 노출되지않은 통제집단에서는 관찰되지 않았다. 또한 naloxone과 열자극의 배쌍 훈련후 검사시행에서 saline을 받았던 집단(nal-sal)에서도 여전히 진통감소가 일어난다는 사실은 약물이나 열자극에의 반복노출에 의한 결과라기보다는 연합적인 학습과정의해 매개된 결과라 할수있다. 이는 saline이 기대된 곳에서 날록손을 받았던 쥐들(sal-nal집단)이 기저반응과 유사한 실험결과에 의해서도 지지된다. 또다른 증거로서는 saline이 기대된곳에서 saline을 준 집단(sal-sal집단)에서도 진통감소 효과가 관찰되지 않았다는 사실이다. 이러한 해석은 날록손의 작용이 핏기 반응과 양립불가능한 튀어오르거나 일어서기를 더 빨리 일으킴으로서 발바닥에 가해지는 열의 수준을 최소화시키는 어떤 반응을 사용했거나 어떤 자세를 취하는것을 학습했을 가능성도 있기때문에 의문시 할 수도 있다. 그러나 일어서기와 튀어오르기 반응의 결과를 보면 두 집단모두 유의미한 차이가 없었기 때문에 그럴 가능성은 없다고 할 수 있다.

훈련시 saline을 주었던 집단의 경우, 검사시행에서 naloxone을 주었거나 saline을 주었던 집단은 진통감소도 일으키지않고 또한 두집단간에 아무런 차이도 없었는데 이는 유해자극에의 노출시 진통감소가 일어난다고 보고한 이전의 연구결과(Bodnar, 1986; Kavaliers, 1988; Lichtman & Fanselow, 1990)와는 상반된 결과이다.

이에대한 한가지 설명은 naloxone이 약물과 연합된환경으로 하여금 진통감소를 일으키는 속성을 부여했다기보다는 naloxone과 연합된 환경의 novelty를 유지시켰다고 할수있다. 이는 naloxone이 혐오적인 조건화를 촉진(Jensen et al., 1987)시키거나, 청자극에의 습관화 제거(Izquierdo, 1979), 공간학습과제의 촉진(Gallagher, King, & Young, 1983; Gallagher, 1985)시킨다는 연구보고에 의해서 지지된다.

따라서 새로운 환경에의 노출이나 열판에의 노출이 공통적으로 혐오적인 동기계를 활성화시켰다고 볼수있다. 만일 이 system의 각성이 naloxone의 작용을 위해서 충족되어야하는 조건이 된다면 자극의 혐오적인 속성이 존재할때 naloxone을 투여해야만 진통감소 현상이 탐지되어야한다. 그리고 진통감소가 혐오적인 동기계의 활동에대한 반응이라면 naloxone과 함께 제시되는 유해자극이 어떤 형태이든 상관없이 발생되어야한다고 할수있다. 이런가정은 naloxone과 친숙한 장치와 배쌍지은 집단(sal-nal)에서 진통감소가 관찰되지않음을 설명 가능하다. 반면에 naloxone과 열자극을 배쌍지은 집단에서 나타나는 진통감소는 naloxone이 혐오적으로 조건화 된 장치가 소거되지 못하도록 하는 즉 새로운 장치가 친숙화되지 못하도록 방지하는 역할을 하기때문이다. 결론적으로 naloxone과 열자극을 배쌍지워 제시하여 열판장치에서 검사하면 조건화된 진통감소가 발생한다. 이런 결과들은 약물이 동기계에 작용함을 시사해주는데 아마도 혐오적인 동기계가 활성화되면 방어반응이 일어나게 되고 방어반응과 관련된 통증이 억압된다고 할 수 있다.

또한 본 실험에서 보여지는 비아편계 통증억제 체계의 발생은 naloxone이 열자극의 강도를 더욱 더 증가(Grau, 1987)시켰다고도 할수 있는데 이는 naloxone의 용량변화에 따른 반응의 변화가 없다는 사실을 보면 naloxone이 열판의 기능적 강도를 조절하기보다는 그장치에의 노출시 야기되는 동기계에 작용 조건화된공포를 일으켜 비아편계

통각 억제체계가 활성화되어 동물로 하여금 통각의 지각을 감소시켰을 것으로 가정할 수도 있다 (Fanselow & Helmstetter, 1988). 이는 공포를 감소시키는 항울제 디아제팜을 투여하면 일어서기와 튀어오르기 반응에는 아무런 변화가 나타나지 않고 단지 뒷발 핏기 반응만 감소된 결과에 의해 지지된다고 할 수 있다.

조건화된 진통감소 반응이 naloxone에 둔감하다는 이유로 비아편계 요소로 분류했지만 사실 특성상으로는 아편계요소일 수 있다. 예로, Panerai 등(1984)은 naloxone이 간헐적인 발바닥 속에 의해 생긴 아편계 진통저하는 억압했지만 동일한 양의 연속적인 속으로 생긴 비아편계 진통효과 (Terman et al., 1984)는 억압하지 못함을 확인했다. 그러나 Kappa길항제가 연속적인 속으로 생긴 비아편계 진통효과를 억압했다는 사실은 Kappa 수용기에 작용하는 디놀핀(dynorphin)이 비아편계의 실체인지도 모른다. 그러나 아편계요소와 비아편계요소를 활성화시키는 조건화과정의 원리는 불분명(Maier, 1989)하지만 본 결과는 진통감소를 일으키기 위해 사용한 열관장치에 특정한 것은 아니다(Chance & Roscrans, 1979; Ross & Randich, 1985). 본 결과의 또다른 특성으로서 검사시 관찰되는 비아편계 진통감소 현상은 생체내부의 아편계 활동수준과 관련이 있음을 시사해 주는데 아편계수용기와 몰핀(morphine)의 효능제 작용을 차단시키는 naloxone은 아편계의 기능과는 정반대쪽에 위치하고 saline은 그 중간에 위치한다고 할 수 있다. 통각통제의 대측억제(collateral inhibition: Akil & Watson, 1980) 모델에 따르면 혐오적인 유해자극에 의해 아편계요소가 활성화되면 비아편계요소가 억압되고 그 역도 성립한다. 따라서 아편계요소가 naloxone에 의해 차단되면 비아편계 요소가 아편계로부터의 억압에서 해리되어 활성화된다고 할 수 있다. 그러나 훈련초기에, 아편계활동수준의 차이때문에 통제집단이 naloxone집단보다 더많은 진통감소를 일으켜야 하는데도 불구하고 여전히 기저수준에 머물러 있음

은 특이할만한 사항이다.

## 참고문헌

- Akil, H., & Watson, S.J.(1980). The role of endogenous opiates in pain control. In H. W.Kotterlitz and L.Y.Terenius(Eds.), *Pain & Society*. Weinheim: Verlag Chemie.
- Basbaum, A.I., & Fields, H.L.(1978). Endogenous pain control mechanism: Review and hypothesis. *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.
- Bolles, R.C., & Fanselow, M.S.(1970). A perceptual-defensive-recuperative model of fear and pain. *The Behavioral & Brain Sciences*, 3, 291-323.
- 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.
- Chance, W.T.(1980). Autoanalgesia: Opiate and non-opiate mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 4, 55-67.
- Chance, W.T., & Rosecrans, J.A.(1979). Lack of cross-tolerance between morphine and autoanalgesia. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 11(6), 639-642.
- Chesher, G.B., & Chan, B.(1977). Footshock induced analgesia in mice: It's reversal by naloxone and cross tolerance with morphine. *Life Sciences*, 21, 1569-1574.
- Drugan, R.C., Moye, T.B., & Maier, S.F.(1982). Opioid and nonopioid forms of stress induced analgesia: Some environmental determinants and characteristics. *Behavioral & Neural Biology*, 35, 251-264.
- Fanselow, M.S.(1984). Shock induced analgesia on the formalin test: Effects of shock severity, naloxon, hypophysectomy, and associative variables. *Behavioral Neuroscience*, 98, 79-95.
- 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.
- Fanselow, M.S., & Helmstetter, F.J.(1988). Conditional analgesia, defensive freezing, and benzodiazepines. *Behavioral Neuroscience*, 102, 233-243.
- Fields, H.L., & Basbaum, A.I.(1978). Brainstem control of spinal pain transmission neurons. *Annual Review of Physiology*, 40, 217-248.
- Gallagher, M., King, R.A., & Young, N.B. (1983). Opioid antagonists improve spatial memory. *Science*, 221, 975-976.
- Gallagher, M.(1985). Reviewing modulation of learning and memory. In N.H.Weinberger, J.L.McGaugh, & G.Lynch(Eds.), *Memory Systems of the Brain*(pp.311-314). New York: Guilford Press.
- Giesler, G.J.Junior, & Libeskind, J.C.(1976). Inhibition of visceral pain by electrical stimulation of the PAG., *Pain*, 2, 43-48.
- Grau, J.W.(1986). The Central representation of an aversive event maintains the opioid and nonopioid forms of analgesia. *Dissertation Abstracts International*, 46, 4434B.
- Greely, J.D., Le, A.D., Poulos, C.X., & Cappell, H.(1988). Paradoxical analgesia induced by naloxone and naltrexone. *Psychopharmacology*, 96, 36-39.
- Greely, 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 J. of Experimental Psychology*, 42B, 241-265.
- Grunbach, L.(1966). The Prediction of analgesic activity in man by animal analgesic testing. In R.S.Knighton & P.R. Dumke(Eds.), *Pain*. Boston: Little, Brown & co.
- 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.T., Drugan, R.C., Grau, J.U., & Maier, S.F.(1982). Extent

- and control of shock affects naltrexone sensitivity of stress induced analgesia and reactivity to morphine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 17, 1019-1025.
- Izquierdo, I.(1979). Effects of naloxone and morphine on various forms of memory in the rat: Possible role of endogenous opiate mechanisms in memory consolidation. *Psychopharmacology*, 66, 199-203.
- Jensen, R.A., Martinez, J.L., Messing, R.B., Spiehler, V., Vasquez, B.J., Soumireu-mourat, B., Liaam, K.C., &McGaugh, J.(1978). Morphine and naloxone alter memory in the rat. *Society for Neuroscience Abstracts*, 4, 260.
- 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.
- Lewis, J.W., Cannon, T.J., & Libeskind, J.C. (1980). Opioid and nonopioid mechanisms of stress analgesia. *Science*, 208, 623-635.
- Lichtman, A.H., & Fanselow, M.S.(1990). Cats produce analgesia in rats in the tailflick test: Naltrexone sensitivity is determined by the nociceptive test stimulus. *Brain Research*, 533, 91-94.
- Maier, S.F.(1989). Determinants of the nature of environmentally induced analgesia. *behavioral Neuroscience*, 103, 131-143.
- 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. *J.of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12, 32-39.
- Mayer, D.J., & Libeskind, J.C.(1974). Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain Research*, 68, 73-93.
- Reynolds, D.V.(1969). Surgery in the rat druing 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.
- Ross, R.T.(1986). Pavlovian second order conditioned analgesia. *J.of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 12, 32-39.
- Ross, R.T., & Randich, A.(1985). Associative aspects of conditioned analgesia. *Animal Learning and Behavior*, 13, 419-431.
- 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.

Watkins, L.R., & Mayer, D.J.(1982).  
Organization of endogenous opiate and

non-opiate pain control systems. *Science*,  
216, 1185-1192.

## **Hypoalgesia Induced by Aversive Heat Stimulus**

So-Hyun Cho, Maeng-Sik Shin, Hyun-Taek Kim, and Mahn-Young Lee

Korea University

The present experiment was conducted to determine whether the paradoxical hypoalgesia induced by naloxone-heat pairings is due to fear elicited by naloxone pretreatment and the latencies with paw-lick, rearing, and jump were recored as an index of response to the pain. In the result of experiments, the rats pretreated with naloxone were tended to shorter latenceis than saline control rats in jump but, they did significantly different in the paw-lick response. However, naloxone pretreated groups were not different in the paw-lick latencies according to drug dosage. In the test of anxiolytic drug, diazepam did not influnced rearing and jump but,significantly reduced paw-lick latency in the rats trained with naloxone-heat pairings. These results were suggested that .fear is important factor in the paradoxical hypoalgesia elicited by naloxone-heat pairings.