

극저주파 자기장으로 유도한 생쥐의 통각과민에 α_2 -수용체의 관련성

정지훈 · 박해자 · 김정수 · 송현주 · 손의동[#]

중앙대학교 약학대학 약물학실

(Received September 8, 2004; Revised October 15, 2004)

Involvement of α_2 -Receptor in Extremely Low Frequency Magnetic Field-induced Hyperalgesia in Mice

Ji Hoon Jeong, Hae-ja Park, Jeong Soo Kim, Hyun Ju Song and Uy Dong Sohn[#]

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Chung Ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract — The purpose of this study is to prove how magnetic field (MF) acts on sympathetic neuro-transmissions using thermal response. Mice were divided into two groups and each one was exposed to MF (20 G, 24 hrs) or sham. Every vehicle or drugs were treated a half hour before the thermal response test. The pain threshold was lowered by MF (20 G, 24 hrs) alone. This reduction of pain threshold by MF was not blocked by a single treatment of α_1 -receptor antagonist (prazosin), α_2 -receptor agonist (clonidine, guanabenz), β_1 -receptor antagonist (atenolol) or β_1, β_2 -receptor antagonist (propranolol). But administration of α_2 -receptor antagonist (yohimbine) completely inhibited the decrease in pain threshold by MF. Moreover, it increased by high dose of yohimbine over normal condition. These results suggest that MF acts on sympathetic nerve terminal to induce hyperalgesia, in which pre-synaptic α_2 receptor might be involved.

Keywords □ magnetic field, α_2 -receptor, hyperalgesia

자기장은 자계(磁界)·자장(磁場)이라고도 한다. 그 안에 놓은 다른 자극에 힘을 미칠 뿐만 아니라 그 곳을 지나는 전류에도 힘을 미치며, 반대로 자기장 안에서 도체를 움직이면 도체 내에 기전력(起電力)이 유발된다. 즉, 자극이나 전류에 의해 특수한 성질이 주어지는 공간이다. 전류와 자기장의 이와 같은 상호작용은 전기현상과 자기현상의 밀접한 관계를 나타내는 것으로, 전동기나 발전기를 비롯하여 많은 전기기기(電氣機器)에 널리 이용된다.

자기장의 특징은 자기장 내의 각각의 점이 잠재적으로 지니고 있는 자기력(磁氣力)의 세기이다. 자기장의 세기를 줄여서 자기장이라고도 한다. 이러한 원리를 갖고 있는 자기장(Magnetic field, MF)은 자연적인 또는 인공적인 전자파를 포함하여, 송전선, 이동전화 단말기(휴대폰, 위키토키 등등), 전기배선 및 가전제품 등에서 발생된다. 이와같이 생활주변에서 쉽게 접하는 자기장(MF)의 노출에 의한 생체와의 상호작용에 관한 연구에서는 생체영향에 중점을 두고 전자파 노출에 대한 인간 행동의 변화가 모노아민계에 의해서 매개되는 norepinephrine(NE), serotonin(5-HT),

melatonin, 신경반응 등을 연구하고 있다.

세계보건기구(WHO)에서는 0~300 GHz 사이의 전자파 노출에 대하여 국제적으로 일치된 기준을 마련하기 위해 다양한 주파수의 전자기장에 대한 건강 영향의 과학적 평가 방법, 환경 영향 평가 연구 방법 및 노출 기준 등에 관하여 국제적인 공동연구를 수행하고 있다. 많은 분야의 실험실 연구가들은 자기장(Extremely low frequency ELF, 300 Hz, MF)이 동물들의 생리적 변화와 행동의 다양성에 영향을 준다고 보고했다.¹⁻³⁾ 전자파 노출이 인체에 미치는 영향을 보면 통증, 우울, 무기력, 불면, 경련, 등에 관련이 있을 수 있다고 본다.⁴⁻⁶⁾ 추가적으로 자기장(MF)의 실험 연구는 가정에서 저주파 자기장에 노출된 유년기 백혈병의 위험도가 조금 상승되었다고 보고되었다.⁷⁾ 자기장의 작용은 뇌 내의 여러 신경전달 물질인 NE에 대한 작용을 증명하고 있으며 그 결과로써 실험동물의 행동약리의 변화를 일으키고 있다.⁸⁾ 행동약리에 대한 자기장의 작용은 기억력 손상에 대한 연구 보고가 있다. 이러한 현상은 뇌 내의 신경전달 물질 중 acetylcholine 농도 저하에 의한 것이라고 보고된 바 있다.⁹⁾ 이처럼 많은 연구가 이루어졌으며 자기장에 관계된 생물학적 효과가 일부 확인되었다.²⁾ 지금까지의 문헌에 따른 연구 성과를 자기장과 관련하여 간단히 정리하면 다음과 같은 생물학적 작용이 있다고 밝혀졌다.

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-820-5614 (팩스) 02-826-8752
(E-mail) udsohn@cau.ac.kr

① 세포 및 조직기능변화, ② 송과선 호르몬 melatonin 합성 저해, ③ 면역기능의 변화, ④ 종양 세포의 성장촉진, ⑤ 생체리듬의 변화, ⑥ 뇌 및 심장의 활성변화 등이 있다.

따라서 본 연구자는 자기장이 중추 신경계에 미치는 영향을 연구하여 중추성 질환에 대한 자기장의 영향을 규명하고자 MF가 유발하는 통증역치 감소에 신경계에 존재하는 α -수용체와의 관계를 규명하고자 한다.

실험방법

동물

실험동물은 체중 25~35 gm의 성숙한 생쥐(male ICR mice Hanlim, Korea)를 사용하였다. 생쥐 8~13 마리를 한무리로 사육상자에 넣고 물과 사료를 자유롭게 섭취하게 하면서 사육실은 평균온도가 $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 와 습도 45~65%를 유지시켰으며 08:00부터 20:00까지 실험실의 전등을 켜두었다.

자기장(Magnetic field)

자기장은 3개의 Helmholtz 코일들로 wooden frame에 감은 장치를 고안하여 고정된 곳에서 MF 60 Hz(time-varying field) 자기장 조사 한도로 방출했다. 자기장은 가해주는 전압에 따라 20 G를 방출했다.

실험방법

열 자극에 응답하는 통증역치 평가를 조사한 hot plate 실험은 4월초부터 6월말까지 실행했다. MF에 24시간 동안 조사 후 생쥐를 16:00시에 hot plate 사용해 통증역치 평가 실험을 했다. 실험에서 MF 조사 없이 사용한 그룹과 MF에 24시간 조사한 그룹으로 나누어 같은 장소와 같은 시간에 실험했다.

Hot plate test

Sugden(1983)이 설계한 hot plate를 기초로 하여 통증역치를 평가하였다. hot plate 실험은 UGO basile model DS-37(UGO Basile Ltd, UK)를 사용하여 실시했다. 실험하는 동안 hot plate 위에 생쥐를 놓고 온도를 $50^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 로 조정했다. MF 조사 전, 후 반응시간(latency)을 각 개체 생쥐로 조사했다. 생쥐를 hot plate위에 올려놓은 뒤 발을 활거나 또는 뛰는 시간을 first response time(FRT)으로 정의하여 이 시간을 측정했다. 이 시간이 늦어지면 통증역치가 높아진 것이고 빨라지면 통증역치가 낮아진 것이다. 조직에 손상을 예방하기 위해 이 실험에서 동물이 60초까지 반응을 최대로 보았다.

약물사용

Clonidine, guanabenz, yohimbine, atenolol, preoranolol,

(Sigma chemical St Louis, USA)을 saline에서 용해 한 후 복강내로(*i.p.*) 투여했다. Prazosin(Sigma chemicals St Louis, USA)은 5 mM in ethanol+saline에 용해한 후 *i.p.*로 투여했다.

통계분석

각 군의 통계학적 성적 값의 유의성 검정은 Students' t-test와 분산분석법(analysis of the variance, ANOVA)를 사용하였다. 유의수준 5%($P < 0.05$)를 택하여 유의성을 검증하였다. 각 실험에서 얻어진 측정치들은 mean \pm S.E.M으로 나타났다.

실험결과

MF의 효과

Fig. 1에서 보여주는 결과는 생쥐가 정상적인 조건에서 사육되어진 후, MF에 24시간 조사 후에 16:00시에 hot plate 실험으로 열 자극에 응답하는 통증역치 평가를 조사한 latency의 결과이다. hot plate 실험 전 30분 전에 saline을 0.3 ml를 복강에 투여했다. MF 20 G에 조사되지 않은 생쥐들 보다 MF 20 G에 조사된 생쥐들은 latency가 줄어들었다.

MF와 α_2 -수용체 효능제(clonidine, guanabenz)

Fig. 2, 3에선 clonidine, guanabenz와 MF의 상호작용을 보여준다. clonidine 0.01, 0.03, 0.1 mg/kg, guanabenz 0.01, 0.03, 0.1 mg/kg를 *i.p.*로 투여했다. MF 조사없이 clonidine 0.01, 0.03과 0.1 mg/kg, guanabenz 0.01, 0.03과 0.1 mg/kg hot plate 실험에서 latency에 영향을 주지 못했다. 생쥐를 MF(20 G) 조사 후 clonidine 0.01, 0.03, mg/kg, guanabenz 0.01, 0.03, mg/kg을 복강으로 투여된 생쥐도 hot plate 실험에서 latency의 영향을 주지 못했다. clonidine 0.1 mg/kg, guanabenz 0.1 mg/kg에서는 역전되기 시작했다.

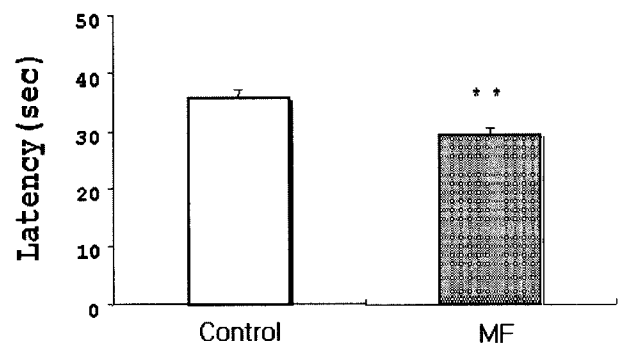


Fig. 1 - Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Latency is the response time of mice in hot plate test. Results is mean \pm SEM. **means statistical significance ($P < 0.01$) compared to control.

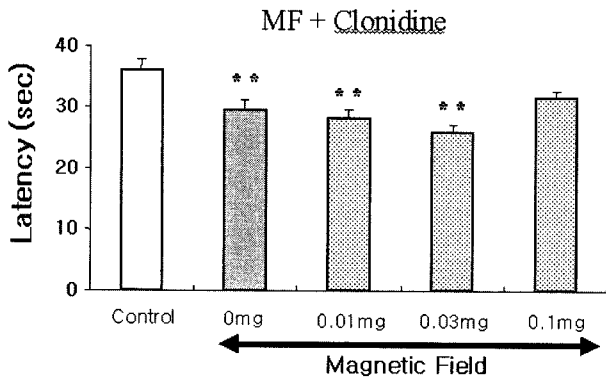


Fig. 2 – Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Drug treatment was done *i.v.* 30 min before hot plate test. Results is mean \pm SEM. **($P < 0.01$) means statistical significance compared to control.

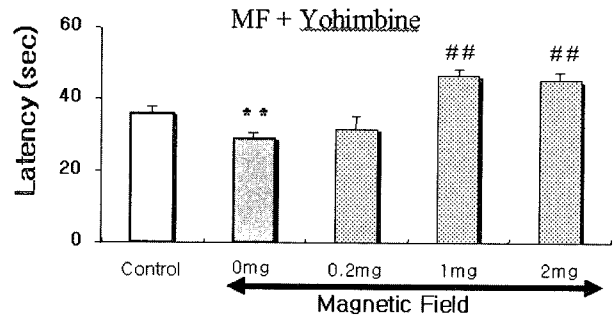


Fig. 4 – Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Drug treatment was done *i.v.* 30 min before hot plate test. Results is mean \pm SEM. **($p < 0.01$) and ##($p < 0.01$) means statistical significance compared to control or MF exposure group, respectively.

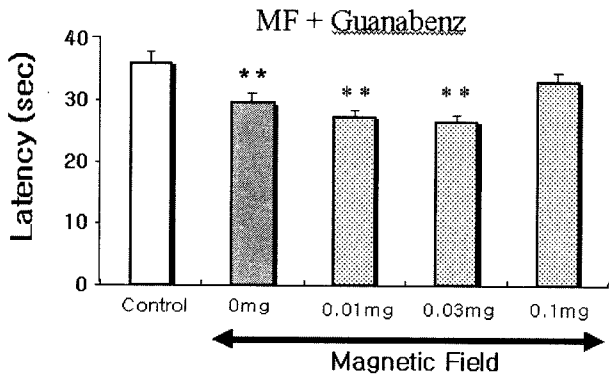


Fig. 3 – Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Drug treatment was done *i.v.* 30 min before hot plate test. Results is mean \pm SEM. ** ($P < 0.01$) means statistical significance compared to control.

MF와 α_2 -수용체 길항제(yohimbine)

Fig. 4는 yohimbine와 MF 사이의 상호작용을 보여준다. yohimbine 0.2, 1, 2 mg/kg은 hot plate 실험에서 latency에 영향을 주지 못했다. MF 조사 후 yohimbine을 각각 0.2, 1, 2 mg/kg를 *i.p.*로 생쥐에 투여 후 열 자극으로 통증반응 검사를 하는 hot plate 실험에서는 latency가 확연하게 상승했다.

MF와 prazosin, atenolol, propranolol

Fig. 5, 6, 7은 MF 조사 후 α_1 -수용체 길항제(prazosin) β_1 -수용체 길항제(atenolol) β_1 , β_2 -수용체 길항제(propranolol)와 MF 사이의 상호작용을 보여준다. MF 조사없이 prazosin 0.14, 0.25 mg/kg, atenolol 0.5, 1, 2.5 mg/kg, propranolol 1, 4 mg/kg은 hot plate 실험에서 latency에 영향을 주지 못했다.

또 MF 조사 후 prazosin 0.14, 0.25 mg/kg, atenolol 0.5, 1, 2.5 mg/kg propranolol 1, 4 mg/kg를 투여 한 후에도 latency의 영향을 주지 못했다.

고 찰

자기장에 관하여 보고 된 여러 연구 문헌들을 보면 자기장에 인체가 장시간 노출되면 체온변화와 생체리듬이 깨져 질병으로 발전될 가능성이 큰 것으로 나타났으며, 남성들은 정자수가 줄어 들고 여성들은 생리불순 및 기형아 출산의 원인이 될 수 있다. 또한 심한 경우 뇌종양을 일으킬 수 있어 세계보건기구(WHO)가 조사에 나서는 등 전자파에 의한 유해성이 속속 밝혀지고 있다. 전자기장과 생체와의 상호작용 연구에서는 주로 이동 통신 주파수에서의 생체영향에 중점을 두고 전자파 노출에 대한 인간 행동의 변화, 모노 아민계에 의해서 매개되는 norepinephrine(NE), serotonin(5-HT), melatonin, 신경반응 등을 연구하고 있다. 자기장은 melatonin 합성에 관여하는 N-acetyltransferase 합성 저해 작용 외에도 뇌에서 β -수용체의 활성인 Adenyl cyclase의 활성에도 관련이 있다는 보고가 있다. 특히 자기장 조사에 의해 C-AMP의 농도가 저하되는 것이 보고 되었으며 이 실험에선 뇌 내의 NE의 농도가 자기장 조사 후 감소하는 경향을 나타내기도 했다.¹⁰⁾ 이러한 자기장의 작용은 뇌 내의 여러 신경전달 물질에 대한 작용을 증명하고 있으며 그 결과로써 실험동물의 행동약리의 변화를 일으키고 있다.⁸⁾

최근에 많이 보고 되는 행동 약리에 대한 자기장의 작용은 기억력 손상에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이러한 현상은 뇌 내의 신경전달 물질 중 acetylcholine 농도 저하에 의한 것이라고 보고 된 바 있다.⁹⁾ 또 스트레스를 유발 시키는 여러 자극 중 새로운 경험으로 유발된 통각감소(novelty-induced hypoalgesia)는 NE(norepinephrine)에 의해 매개된다고 보고 된 바 있다.^{11,12)} 통증의 완화 또는 통증에 대해 둔해지게 하는 생체의 기전은 외부환경의 변화에 적응하는 일련의 반응체계로 인식되어 왔으며, 스트레스나 인체에 해를 초래할 수 있는 자극에 대한 생체의 반응을 통제하는, 여러 가지 생체 반응계의 활동 결과라고 보고되

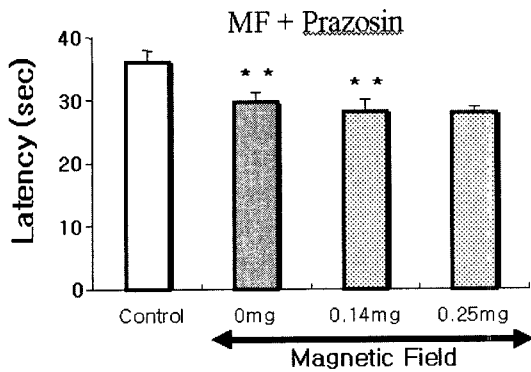


Fig. 5 – Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Drug treatment was done *i.v.* 30 min before hot plate test. Results is mean \pm SEM. ** ($p < 0.01$) means statistical significance compared to control.

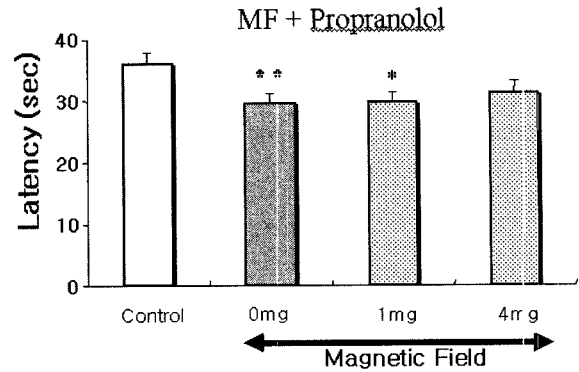


Fig. 7 – Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Drug treatment was done *i.v.* 30 min before hot plate test. Results is mean \pm SEM. ** ($p < 0.01$) means statistical significance compared to control.

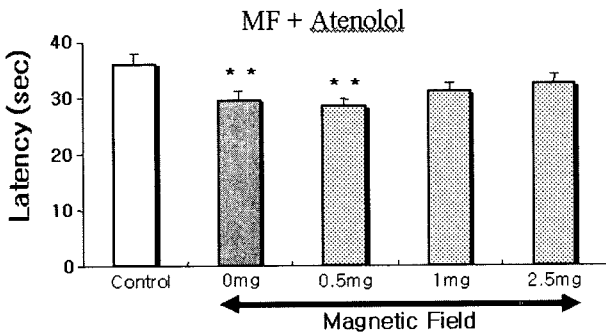


Fig. 6 – Mice were exposed to MF or sham during 24 hrs from 16:00 to 16:00 next day. Drug treatment was done *i.v.* 30 min before hot plate test. Results is mean \pm SEM. ** ($p < 0.01$) means statistical significance compared to control.

었다.¹³⁾

Golombek 등의 보고에 의하면 통증역치는 상태에 따라 확연히 매일의 변화가 있다 매일 생물광주기(photoperiod)의 어두운 곳에선 latency의 증가가 있었음을 나타내 주었다. 이러한 결과들은 통증역치가 밤에 상승하는 circadian rhythm에 따라 낮 시간엔 감소되는 것으로 나타났다. 정상적인 조건하에 있었던 생쥐의 진정작용에는 영향을 주지 않았지만 MF에 조사된 생쥐는 통증역치에 영향을 받는다. 이러한 결과들은 또한 정상 생쥐의 내인성 시스템을 감소시켜 주는 것으로 나타났다.¹⁵⁾ 이러한 실험 보고에 따라 낮 시간에 통증역치가 감소했다는데 중점을 두고 매일 16:00에 생쥐를 MF(20 G, 24 hrs) 조사 후 NE를 유출하여 통증감소를 일으키는 Yohimbine의 작용을 알아보기 위해서, MF(20 G, 24시간)군과 그렇지 않은 군으로 나누어 hot plate 실험 30분 전에 α_1 -수용체 길항제(prazosin), α_2 -수용체 효능제(clonidine, guanabenz) α_2 -수용체 길항제(yohimbine), β_1 -수용체 길항제(atenolol), $\beta_1\beta_2$ -수용체 길항제(propranolol) 각 약물들을 생쥐 복강에 투여했다.

약물 투여없이 MF(20 G, 24시간)에서 조사 후 hot plate 실험에서는 통증역치가 낮아진 효과를 가져왔다. MF 조사 없이 prazosin, clonidine, guanabenz, atenolol, propranolol을 줄 경우에는 열 자극의 latency에 아무 영향을 주지 못했다.

MF을 24시간 조사 후 prazosin, clonidine, guanabenz, atenolol, propranolol를 투여했을 때는 대조군과 비교 시 이 약물들은 MF의 통각 역치 감소 효과에 아무런 영향을 주지 못했다. 그러나 yohimbine 투여 했을 경우에는 MF의 통증 역치 효과가 용량 의존적으로 역전되는 현상을 관찰하였다. yohimbine이 MF의 통증 역치 감소에 대한 억제작용은 MF가 통각 신경세포에서 신경전달에 대해 작용을 하고 있다는 것을 명확히 알려주는 것이다.

일반적으로 미량의 α_2 -수용체 효능제 약물은 NE의 방출을 억제하고 α_2 -수용체 길항제 약물은 신경말단에서 NE의 방출을 촉진하는 것으로 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 따라서 MF의 통각 역치 감소 효과를 yohimbine이 역전시킨다는 실험 결과는 MF의 작용이 α_2 -수용체 흥분에 영향을 미친다는 것을 보여주고 있다. NE는 신경 말단에서 분비되어 혈관 수축에 의한 진통 작용을 나타낸다. 본 실험에서 보면 terminal brain area에서 NE의 방출을 억제하는 것으로 알려진 clonidine의 경우 MF 조사에 의한 통각 역치의 감소를 저용량(0.01, 0.03 mg/kg)에서는 증폭시키는 경향이 있었으나 고용량(0.1 mg/Kg)에서는 오히려 통증 역치의 감소를 역전시키는 작용이 나타났다. 이러한 고용량의 clonidine의 효과는 통각에 대한 기전에 의한 것이 아니라 고용량에서 나타나는 수면작용 등의 부가적 작용에 의한 것으로 해석된다.^{19,20)} 이러한 고용량의 clonidine 효과는 사람에서도 수면을 지속시키고 눈의 움직임을 억압하는 작용이 있다고 확인되었다.²¹⁾ 또 다른 연구에서는 clonidine을 고용량 투여시 무통각 효과를 낸다고 보고하고 있는데, 고용량의 clonidine투여에 의한 antinociceptive 행동은 중추 차원의 postsynaptic α_1 -수용체에 의해 촉발되며 α_2 -

수용체는 관여하지 않는다는 주장이 제기되었다.²²⁾

반면에 MF에 의해 유도된 latency의 감소에 대해 중추에서 NE의 방출을 촉진시키는 yohimbine을 투여한 결과 길항작용을 나타냈다. 이와같은 결과는 NE를 보유한 신경세포의 활성화가 통각감소와 관련된 것으로 나타났다. 설치류 동물을 실험 대상으로 NE이 보유한 신경세포 특히 locus coeruleus에 있는 신경 세포들에 전기자극을 가한 결과 antinociceptive 반응이 나타났고 yohimbine이 중추에서 NE의 분비를 촉진하므로 NE를 보유한 신경세포의 활성화가 통각감소(hypoalgesia)와 관련된 것으로 나타났다.²³⁾ 또 미량의 yohimbine을 몇 차례 투여한 결과 똑 같은 결과가 나타났다.²⁴⁾ 또 yohimbine투여에 의해서 열 자극 실험에 스트레스로 유발된 통각감소 현상이 상승한다고 보고된 바 있다.¹¹⁾

Yohimbine 투여 결과 통증감소(hypoalgesia)가 증가한 것은 NE를 보유한 신경세포(뇌영역) 안에서 presynaptic mechanism이 관계하여 작용한다는 사실을 알려준다. 이러한 사실은 척수 수준에서는 스냅스 후막에 위치한다는 보고와도 일치하는 것이다.²⁵⁾ 이 논의는 뇌 뉴런의 시냅스 전에서 억제적으로 작용해서, 즉 자기수용기(auto-receptor)를 차단함으로써 NE의 분비를 촉진시킨다는 yohimbine이 통각감소(hypoalgesia)에 미치는 영향이 있다는 것이다.

결론적으로 본 연구에서는 MF 조사 후 낮아진 통증역치를 yohimbine이 유의적으로 반전시킨 것은 MF의 통증에 대한 생체효과가 α_2 -수용체에 의해 매개되리라 사려된다.

문 헌

- 1) Adey, A., Linet, M. S., Hatch, E. E., Kleinerman, R. A., Robison, L. L., Kaune, W. T. and Adey, W. R. : Tissue interactions with nonionizing electromagnetic fields. *Physiol. Rev.* **61**, 435 (1981).
- 2) Frey, A. H. : Electromagnetic field interaction with biological systems. *FASEB J.* **7**, 212 (1993).
- 3) Gould, J. L. : Magnetic field sensitivity in animals. *Annu. Res. Physiol.* **46**, 585 (1984).
- 4) Extremely low frequency (ELF) fields. EHC 35 : WHO, Geneva (1984).
- 5) Magnetic fields, Environmental Health Criteria 69 : WHO, Geneva (1987).
- 6) Electromagnetic fields (300 Hz to 300 GHz). EHC 137 : WHO, Geneva (1993).
- 7) Auvinen, A., Linet, N. S., Hatch, E. E., Kleinerman, R. A., Robison, L. L., Kaune, W. T., Misakian, M., Niwa, S., Wacholder, S. and Tarone, R. E. : Extremely low-frequency magnetic fields and childhood acute lymphoblastic leukemia: an exploratory analysis of alternative exposure metrics. *Am. J. Epidemiol.* **152**, 20 (2000).
- 8) Persinger, M. A., Ossenkopp, K. P. and Glavin, G. B. : Behavioral changes in adult rats exposed to ELF magnetic fields. *Int. J. Biometeorol.* **16**, 155 (1972).
- 9) Lai, H. and Carino, M. : 60 Hz magnetic fields and central cholinergic activity: Effects of exposure intensity and duration. *Bioelectromagnetics* **20**, 284 (1999).
- 10) Rudolph, K., Wirz-Justice, A., Krauchi, K. and Feer, H. : Static magnetic field decrease nocturnal pineal cAMP in the rat. *Brain Res.* **446**, 159 (1988).
- 11) Rochford, J. : The effects of clonidine and yohimbine on novelty-induced hypoalgesia. *Psychobiology* **20**, 163 (1992).
- 12) Rochford, J. and Dawes, P. : Clonidine and yohimbine modulate the effects of naloxone on novelty-induced hypoalgesia. *Psychopharmacol.* **107**, 575 (1992).
- 13) Amit, Z. and Galina, Z. H. : Stress-induced analgesia: Adaptive pain suppression. *Physiol. Rev.* **66**, 1091 (1986).
- 14) Golombok, D. A., Escobar, E., Burin, L. J., De Brito Sanchez, M. G. and Cardinali, D. P. : Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *Eur. J. Pharmacol.* **194**, 25 (1991).
- 15) Jeong, J. H., Choi, K. B., Yi, B. C., Chun, C. H., Sung, K. Y., Gimn, K. M., Huh, I. H. and Sohn, U. D. : Extremely low frequency magnetic fields on pain thresholds in mice: roles of melatonin and opioids. *J. Auton. Pharmacol.* **20**, 259 (2000).
- 16) Anden, N. E., Grabowska, M. and Strombolm, U. : Different alpha-adrenoreceptors in the central nervous system mediating biochemical and functional effects of clonidine and receptor blocking agents. *Naunyn. Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* **292**, 43 (1976).
- 17) Langer, S. Z. : Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* **32**, 337 (1981).
- 18) L'Heureux, R., Dennis, T., Curet, O. and Scatton, B. : Measurements of endogenous noradrenaline release in the rat cerebral cortex on vivo by transcortical dialysis; Effects of drugs affecting noradrenergic transmission. *J. Neurochem.* **46**, 1794 (1986).
- 19) Roach, A. G., Lefevre-vorg, F., Gomeni, R. and Cavero, I. : Pharmacological evidence favoring a similarity between alpha adrenoceptors mediating sleep in chicks and cardiac presynaptic α_2 -receptors in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **222**, 680 (1982).
- 20) Roach, A. G., Doxey, J. C., Strachan, D. A. and Cavero, I. : Sleeping times evoked by alpha adrenoceptor agonists in two-day-old chicks: An experimental model to evaluate full and partial agonists at central alpha-2-adrenoceptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**, 421 (1983).
- 21) Auret, A., Minz, M., Beillevaire, T., Cathala, H. P. and Schmitt, H. : Effect of clonidine on sleep patterns in man. *Eur. J. Clin.*

- Pharmacol.* **12**, 319 (1977).
- 22) McCleary, P. J. and Leander, D. J. : Clonidine analgesia and suppression of poerant responding: Dissociation of mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* **69**, 63 (1981).
- 23) Segal, M. and Sandberf, D. : Analgesia produced by electrical stimulation of catecholamine nuclei in rat brain. *Brain Res.* **123**, 369 (1977).
- 24) Dennis, S. G., Melzak, R., Gutman, S. and Boucher, F. : Pain modulation by adrenergic agent and morphine as measured by three pain test. *Life Sci.* **26**, 1247 (1980).
- 25) Yaksh, T. L. : Pharmacology of spinal adrenergic system which modulates spinal nociceptive processing. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **22**, 845 (1985).