

## 척수 수준에서 Morphine의 진통 작용에 대한 Serotonin 3형 수용체 역할에 대한 평가

전남대학교 의과대학 마취통증의학교실

윤명하 · 배홍범 · 최정일 · 김석재 · 김창모 · 정성태  
김광수 · 진원중 · 김종필 · 김종식 · 김세열 · 정창영

= Abstract =

### Assessment for the Role of Serotonin Receptor Subtype 3 for the Analgesic Action of Morphine at the Spinal Level

Myung Ha Yoon, M.D., Hong Buem Bae, M.D., Jeong Il Choi, M.D., Seok Jae Kim, M.D.,  
Chang Mo Kim, M.D., Sung Tae Jeong, M.D., Kwang Su Kim, M.D., Won Jong Jin, M.D.,  
Jong Pil Kim, M.D., Jong Sik Kim, M.D., Se Yeol Kim, M.D., and Chang Young Jeong, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Medical School, Chonnam National University, Gwangju, Korea

**Background:** Serotonin 3 receptor is involved in the modulation of nociceptive transmission in the spinal cord. The serotonin 3 receptor antagonist has been used for the management of opioid-induced nausea and vomiting. The aim of this study was to examine whether the analgesic effect of morphine is antagonized by serotonin 3 receptor antagonists at the spinal level.

**Methods:** Rats were implanted with lumbar intrathecal catheters. For nociception, a formalin solution (5%, 50  $\mu$ l) was injected into the hind paw of male Sprague-Dawley rats. To determine whether the effect of intrathecal morphine was mediated via serotonin 3 receptors, serotonin 3 receptor antagonists were intrathecally administered 10 min prior to the morphine delivery. Following the formalin injection, formalin-induced nociceptive behavior (flinching response) was observed for 60 min.

**Results:** Intrathecal morphine produced a dose-dependent suppression of the flinches in both phases during the formalin test. The analgesic action of morphine was not reversed by serotonin 3 receptor antagonists (LY-278,584, ondansetron), which had little per se effect on the formalin-induced nociception.

**Conclusions:** Spinal serotonin 3 receptors may not be involved in the analgesia of morphine on a nociceptive state evoked by a formalin stimulus. (Korean J Pain 2005; 18: 113-117)

**Key Words:** analgesia, formalin test, morphine, rat, serotonin 3 receptor, spinal cord.

## 서 론

Opioid 수용체는 척수 수준에서 침해 자극 전달 조절에 관여하는 것으로 알려졌으며 그 수용체 작용제는 조직 손상 통증을 감소시켜 수술 후 통증 등의 다양한 통증 관리에 널리 사용된다.<sup>1)</sup> Opioid 수용체 작용제 중에서 가장 널리 쓰이는 약제는 morphine이다. 이러한 강력한 진통효과가 있는 morphine은 투여 시 오심 및 구토, 소양증, 요저류, 호흡억제 등을 일으켜 opioid 약제사용에 따른 불편감을 일으킨

다.<sup>2)</sup> 특히 부작용 중에서도 오심 및 구토가 가장 괴로운 문제점이다. 따라서 이러한 오심 및 구토를 줄이기 위해서 오심 및 구토를 억제하는 약제들을 미리 투여하거나 opioid와 함께 사용하게 된다.

Serotonin은 오심을 유발하며 이러한 작용은 중추나 말초에 존재하는 serotonin 3형 수용체를 증재하여 발생한다고 한다.<sup>3,4)</sup> 따라서 serotonin 3형 수용체를 차단하면 오심 및 구토를 예방하거나 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 한편 serotonin은 척수에서 침해 자극 전달 조절에 중요한 역할을 하는 신경 전달 물질로 알려져 있다.<sup>5)</sup> 특히 척수 serotonin 3

접수일 : 2005년 9월 5일, 승인일 : 2005년 12월 1일

책임저자 : 윤명하, (501-757) 광주광역시 동구 학동 8번지, 전남대학교병원 마취통증의학과

Tel: 062-220-6893, Fax: 062-232-6294, E-mail: mhyoon@chonnam.ac.kr

이 논문은 전남대학교병원 학술연구비(CUHRI-U-200444)에 의하여 연구되었음.

Received September 5, 2005, Accepted December 1, 2005

Correspondence to: Myung Ha Yoon, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Medical School, Chonnam National University, 8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. Tel: +82-62-220-6893, Fax: +82-62-232-6294, E-mail: mhyoon@chonnam.ac.kr

This paper was supported by Fund (CUHRI-U-200444) of Chonnam National University Hospital Research Institute of Clinical Medicine.

형 수용체는 항침해효과와도 관련이 있다고 한다.<sup>6,8)</sup> 따라서 경막외강이나 척수강 내로 morphine을 투여시 serotonin 3형 길항제를 함께 사용하면 morphine에 의한 오심 및 구토를 예방하거나 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다. 한편, 이전 보고에 의하면 척수강 내로 투여한 morphine의 진통 작용이 척수강 serotonin 수용체 길항제에 의해 길항되었다.<sup>9)</sup> 이는 척수 수준에서 morphine의 진통 작용이 serotonin 수용체와 연관되어 있다는 것을 가리킨다. 그러나 serotonin 3형 수용체와 morphine의 진통 작용과의 관련성에 대해서는 알려진 바가 없으나 연관성이 있다면 morphine의 진통 효과가 serotonin 3형 수용체 길항제에 의해 역전될 수도 있을 것으로 사료된다.

이 연구의 목적은 serotonin 3형 선택적 길항제를 척수강 내로 전처치한 후 포르말린 유발 통증에 대한 척수강 morphine의 효과 변화를 평가함으로써 morphine의 진통 작용에 대한 serotonin 3형 수용체의 역할을 척수 수준에서 알아보는 데 있었다.

### 대상 및 방법

모든 실험 계획은 의과연구소의 동물위원회 승인을 받았으며 규정에 따라 시행하였다. 실험 대상은 수컷 Sprague-Dawley (250-300 g) 쥐로 하였으며 플라스틱 케이지에 넣어 12시간 간격으로 명암이 조절되는 방에서 물과 먹이 섭취가 자유롭도록 사육하였다. 약물 투여를 위해 척수강 내로 카테터를 삽입하였다.<sup>10)</sup> 즉, 실험 쥐를 enflurane 마취 하에서 뇌 정위 고정 장치에 고정하고 두개골 위에서 정중선을 따라 양귀 2 cm 아래까지 절개하고 근육과 근막을 견인한 후 환추 후두막을 찾았다. 경막을 23 게이지 바늘 끝으로 절개한 후 polyethylene (PE-10) 카테터를 8 cm 하방까지 주입하여 카테터 끝이 요추 확장 부에 위치하도록 하였다. 외부의 카테터는 피하로 통과시켜 두개골 상부에서 고정한 후 28 게이지 철사로 막아 놓았다. 절개 부위를 3-0 실크로 봉합하고 마취에서 각성시켰다. 카테터 삽입 후 운동 기능에 장애를 보이는 쥐는 흡입 마취제를 과다 투여하여 사망시키고 실험에서 배제시켰고 정상 소견을 보이는 쥐만 각각의 케이지에 넣어 관찰하다 5-6일 지난 후에 이 실험을 시행하였다.

이 연구를 위해 사용한 약물은 morphine hydrochloride (Research Biochemical Internationals [RBI], USA), LY-278,584 maleate (RBI) 및 ondansetron hydrochloride이었다. Ondansetron은 Glaxo-SmithKline 회사에서 기증받았다. Morphine과 LY-278,584는 생리 식염수에, ondansetron은 증류수에 각각 용해시켰다. 모든 약물은 10  $\mu$ l로 하여 수동식 기어 장치 주사기에 카테터를 연결하여 척수강 내로 투여하고 카테터 내의 사강 용적을 고려하여 약물 주입 후 생리 식염수나 증류수 10  $\mu$ l를 추가로 투여하였다.

통증 유발 모형으로는 포르말린 시험을 사용하였다.<sup>9)</sup> 이

는 실험쥐의 뒷발바닥에 30 게이지 바늘을 통하여 5% 포르말린 용액 50  $\mu$ l를 피하조직 내로 주입하여 통증을 유발하는 방법이다. 포르말린을 주입 받는 쥐는 주입 받은 발을 바닥에서 들었다 놔다 하는 특징적인 행동(flinching)을 보이는데 이를 통증 반응으로 간주한다. 따라서 주입 받은 발을 자발적으로 떼었다 놔다 하는 횟수를 주기적으로 기록하여 정량화한다. 이를 위해 포르말린 주입 후 1, 5분에 1분 동안 그리고 주입 10분 후부터 60분까지는 매 5분 간격으로 1분 동안 flinching 횟수를 기록한다. 통증 행동은 포르말린 주입 직후 증가하였다가 점차 감소하여 반응을 거의 보이지 않다가 약 10분 후부터 다시 증가하는 이상성(biphasic) 형태를 보이므로 포르말린 주입 후 9분까지를 제 1상으로 그리고 주입 후 10-60분까지를 제2상으로 정의하였다. 모든 실험이 끝나면 실험쥐는 흡입마취제 과다 투여로 즉시 사망시켰다.

척수강 내로 카테터 삽입 4-5일 후 실험쥐를 10 × 10 × 30 cm 크기의 실린더에 옮기고 약 20-30분 정도의 순응기간을 거친 후 실험을 진행하였다. 실험쥐는 한번만 사용하였다. 연구자는 투여 약물의 종류와 용량에 대해서는 알지 못한 상태에서 실험을 진행하였다. 대조군은 생리 식염수나 증류수를 투여한 쥐로 하였다.

먼저 포르말린 주입 10분전에 척수강 내로 morphine (1, 3, 10, 30  $\mu$ g, n = 30)을 투여하고 포르말린 주입에 의한 통증 반응(flinching)의 변화를 60분 동안 관찰하였다. 다음으로 morphine의 항침해효과에 대한 serotonin 3형 수용체의 역할을 알아보기 위해 serotonin 3형 수용체 길항제인 LY-278,584 (100  $\mu$ g, n = 5)나 ondansetron (300  $\mu$ g, n = 5)을 morphine (30  $\mu$ g) 투여 10분전에 척수강 내로 투여하고 morphine 투여 후 10분에 포르말린 시험을 시행하여 morphine의 항침해효과 변화 유무를 관찰하였다. LY-278,584나 ondansetron의 투여 용량은 다른 논문들<sup>9)</sup> 이용하거나 예비실험을 통하여 대조군 반응과 차이가 없으면서 운동기능에는 전혀 영향이 없는 최대 용량으로 하였다.

마지막으로 morphine (30  $\mu$ g, n = 5), LY-278,584 (100  $\mu$ g, n = 5) 및 ondansetron (300  $\mu$ g, n = 5) 투여 후 운동 기능과 일반 행동을 관찰하였다. 운동 기능은 placing-stepping 반사(실험쥐를 책상의 모서리에 두면 발로 꼭잡고 올라서려는 반응)를 이용하여 관찰하였다. 일반 행동은 각막(corneal) 반사(PE-10 카테터로 각막을 자극하면 눈을 움직이는 반사)와 이개(pinna) 반사(PE-10 카테터로 외이도를 자극하면 귀를 움직이는 반사)를 이용하여 관찰하였다. 운동 기능과 일반 행동은 약물 투여 후 5, 10, 20, 30, 40, 50 및 60분에 평가하였으며 각 반사는 0-2점으로 점수화 하였다. 0점은 정상반응이고 1점은 정상에 비해 약간 반응이 낮은 경우로 하며 2점은 반사반응이 현저히 감소하는 경우로 하였다.

모든 측정값은 평균  $\pm$  표준오차로 표시하였다. 포르말린 시험에서 시간 반응 자료는 분당 통증 행동 횟수로 하였고 용량 반응 자료는 대조군에 대한 최대 가능 억제 효과(maxi-

mal possible inhibitory effect, MPIE) 백분율(%MPIE)로 하였다.

$$\%MPIE = \frac{\text{약물 투여군에서 제1상 (2상) 통증 행동 횟수 총합계}}{\text{대조군에서 제1상 (2상) 통증 행동 횟수 총합계}} \times 100$$

통계 분석은 Jonckheere test와 unpaired t-test를 이용하였다. P값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

### 결 과

포르말린을 주입 받은 쥐는 주입 받은 발을 바닥에서 들었다 놓았다 하는 특징적인 통증 행동을 보였고 이 반응은 이상성으로 나타났다.

생리 식염수나 증류수를 투여한 대조군의 통증 행동 반응 횟수는 제1상 (18 ± 2 vs. 20 ± 2) 및 2상 (152 ± 18 vs. 154 ± 14)에서 상호 유의한 차이가 나지 않았다.

Fig. 1은 포르말린 주입 10분 전에 척수강 내로 투여한 morphine의 시간 경과에 따른 반응을 나타내고 있다. 최대용량인 30 μg 투여 시 관찰기간 60분 동안 전 시간대에 걸쳐서 강력한 항침해 효과를 나타냈다. 척수강 내로 투여한 morphine은 포르말린 시험 제1상과 2상 모두에서 flinching 반응을 용량 의존적으로 감소시켰다(Fig. 2). Serotonin 3형 수용체 길항제인 LY-278,584와 ondansetron 자체는 포르말린 유발 통증 반응에 영향이 없었다. LY-278,584와 ondansetron은 포르말린 시험 제1상과 제2상 모두에서 morphine의 항침해효과를 역전시키지 못했다(Fig. 3).

척수강 내로 투여한 morphine, LY-278,584 및 ondansetron은 이 시험에서 투여한 최대 용량에서 운동 기능 이상을 초래하지 않았고 각막 반사 및 이개 반사도 모두 정상이었다.

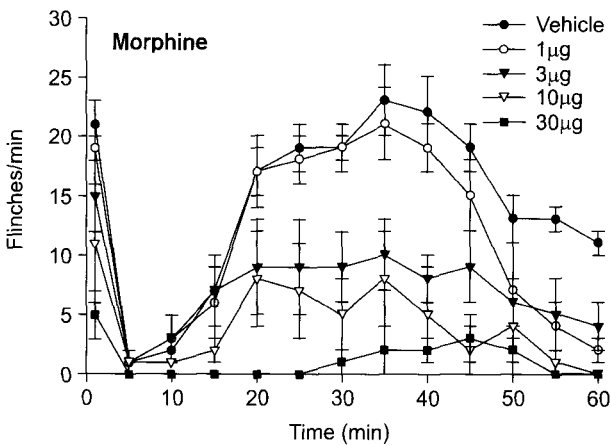


Fig. 1. Time course curve of intrathecal morphine for the flinching response during phase 1 and phase 2 in the formalin test. Drugs were administered 10 min before formalin injection. Data are presented as the number of flinches in each phase. Each point on the graph represents the mean ± SEM of 6 rats.

### 고 찰

포르말린 주입에 의한 특징적인 통증 행동 반응은 이상성 형태로 나타나는데 이는 포르말린 시험에서 제1상과 2상 반응의 기전이 근본적으로 서로 다르다는 것을 의미한다. 즉 제1상 반응은 포르말린 주입에 의해 1차 구심성 섬유 활성화도가 짧은 기간 동안 즉각적이고 강력하게 증가한 상태로서 급성 통증을 반영한다. 반면 제2상 반응은 말초 조직에서의 염증성 반응과 중추 신경계에서의 변화 등에 의해 매우 낮은 정도의 구심성 섬유 활성화에도 불구하고 통증 행동 반응이 오랫동안 지속적이고 강력하게 나타나는데 이를 촉진성(facilitation) 통증 상태라 한다. 이러한 촉진성 통증 상태는 포르말린 자극에 의해 척수에서 분비된 glutamate 및 substance-P 등이 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수

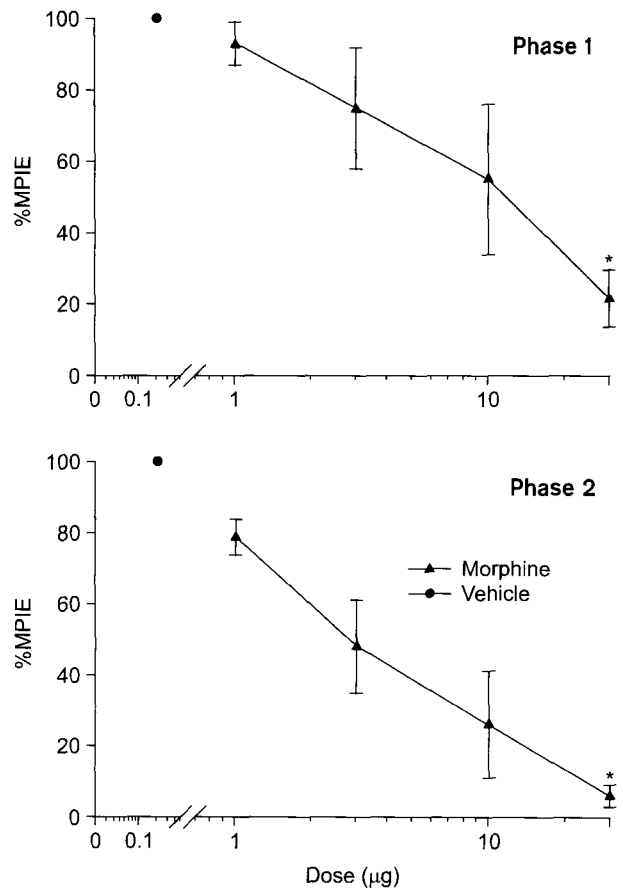


Fig. 2. Dose response curve of intrathecal morphine for the flinching response during phase 1 and phase 2 in the formalin test. Drugs were administered 10 min before the formalin injection. Data are presented as the percentage of the maximal possible inhibitory effect for control (%MPIE) in each phase. Morphine produced a dose-dependent inhibition of flinching in both phases in the formalin test. Each point on the graph represents the mean ± SEM of 6 rats. Compared with control, \*P < 0.05.

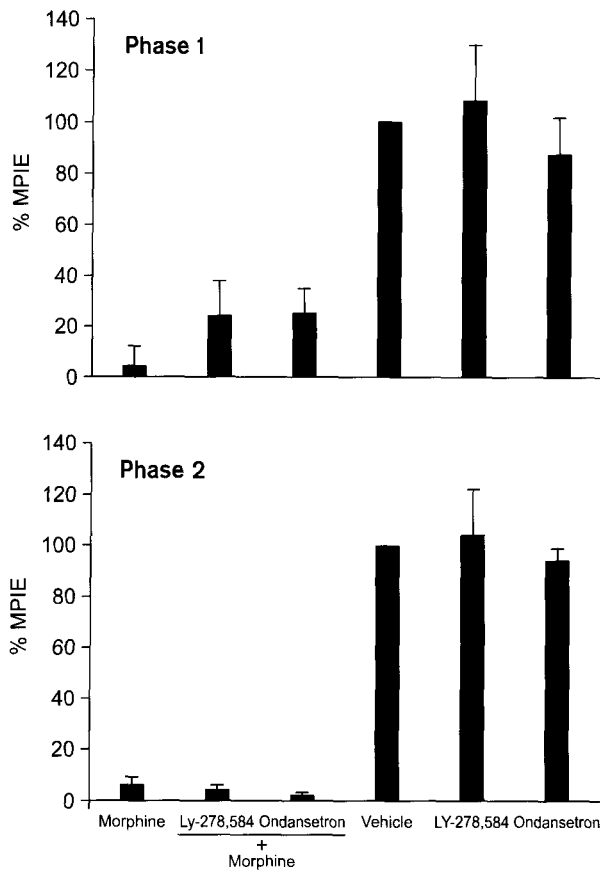


Fig. 3. Effects of intrathecal LY-278,584 and ondansetron for the antinociceptive action of intrathecal morphine during phase 1 and phase 2 in the formalin test. LY-278,584 and ondansetron were administered 10 min before morphine delivery, and the formalin test was performed 10 min after morphine delivery. Data are presented as the percentage of the maximal possible inhibitory effect for control (%MPIE) in each phase. LY-278,584 and ondansetron themselves did not affect the control response with formalin. Neither LY-278,584 nor ondansetron reversed the antinociceptive effect of morphine. Each bar on the graph represents the mean  $\pm$  SEM of 5-6 rats.

용체와 neurokinin-1 수용체에 각각 결합함으로써 개시되고 세포내 Ca<sup>2+</sup> 증가, kinase의 활성화<sup>11)</sup> 및 prostaglandin 분비 증가<sup>12)</sup> 등을 통하여 이루어진다. 그러므로 포르말린 시험은 한 실험에서 급성 통증과 촉진성 통증 상태를 모두 볼 수 있는 가장 좋은 통증 유발 시험 모형이며 본 연구에서도 포르말린 주입 후 특징적인 이상성 통증 행동 반응을 보였다.

이 실험결과 척수강 내로 투여 한 morphine은 포르말린 시험의 제1상 및 2상 모두에서 통증 행동 반응을 강력하게 억제하였다. 한편 이러한 morphine의 항침해효과는 척수강 serotonin 3형 수용체 길항제에 의해 역전되지 않았다. 이상의 결과는 척수 수준에서 포르말린 주입에 의해 유발된 급성 통증 및 촉진성 통증에 대한 morphine의 진통작용에 serotonin 3형 수용체는 관여하지 않는다는 것을 시사한다. Morphine과 같은 opioid 수용체 작동제의 진통 작용은 연접

전(presynapse)에서는 신경 전달 물질의 분비를 억제하여 일어나고 연접 후(postsynapse)에서는 potassium의 전도를 촉진시킨 과분극을 통하여 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>13,14)</sup> 그러나 진통제로 투여한 morphine은 오심 및 구토 등을 일으켜 환자에게 환자 자가 조절 장치(patient controlled analgesia, PCA)에 대한 두려움이나 거부감을 느끼게 할 수 있다.<sup>3)</sup> 따라서 이러한 오심과 구토를 예방하거나 치료하기 위해 droperidol, metoclopramide, anticholinergics, acupuncture 및 P6 acupoint 자극 등 다양한 약물이나 자극술이 사용되고 있다.<sup>15-18)</sup> 특히 serotonin은 serotonin 3형 수용체를 중재하여 오심을 유발하므로<sup>3,4)</sup> serotonin 3형 수용체 활성화의 억제는 오심 및 구토의 예방과 감소에 효과적인 것으로 여겨진다. 실제 임상에서도 수술 후 오심 및 구토 발생을 억제하기 위해 ondansetron이나 granisetron과 같은 serotonin 3형 수용체 길항제를 투여하고 있다.<sup>19)</sup>

한편, serotonin은 척수에서 serotonin의 수용체를 통하여 항침해효과를 나타낸다.<sup>5)</sup> 중추 신경계에 존재하는 serotonin의 수용체 유형은 7가지이며 그 유형들은 각각의 아형들을 갖고 있다.<sup>20)</sup> 그 중 척수에는 1형부터 4형까지 최소한 4가지 유형의 수용체가 존재한다고 한다. 척수에서 serotonin 3형 수용체 및 3형 수용체 mRNA의 발현도 보고되었다.<sup>21,22)</sup> 특히 척수 serotonin 3형 수용체 작동제는 포르말린 유발 통증과 기계적 압력에 대한 반응을 억제하였다.<sup>6-8)</sup> 또한 morphine의 진통 효과가 serotonin 수용체를 중재하여 발생한다는 보고를<sup>10)</sup> 생각해보면 opioid의 진통작용이 serotonin 3형 수용체를 매개한다면 opioid에 의한 오심 및 구토를 관리하기 위한 serotonin 3형 수용체 길항제 투여는 opioid의 진통 효과를 감소시킬 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 이 실험 결과 serotonin 3형 수용체 길항제는 morphine의 진통효과를 길항시키지 못했다. 한편 이 실험에서 사용한 LY-278,584와 ondansetron의 용량보다 많은 용량에서는 두 약물이 용해되지 않아서 더 이상의 실험은 진행할 수가 없었다. 그러나 대조군의 포르말린 반응과 차이를 보이지 않는 최대 용량을 사용하였으므로 serotonin 3형 수용체 길항제 용량이 이 연구결과에 영향을 미치지 않는다고 사료된다.

이상의 결과를 요약하면 serotonin 3형 수용체는 척수 수준에서 포르말린 유발 통증에 대한 morphine의 진통 작용과 무관한 것으로 사료된다. 따라서 앞으로 안정성이 확보되면 척수 수준에서 통증 조절을 위한 PCA 사용시 serotonin 3형 수용체 길항제의 혼용 투여는 morphine의 진통작용에 영향을 미치지 않고 오심 및 구토 관리에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Alhashemi JA, Kaki AM: Effect of intrathecal tramadol administration on postoperative pain after transurethral resection of prostate. Br J

- Anaesth 2003; 91: 536-40.
2. White MJ, Berghausen EJ, Dumont SW, Tsueda K, Schroeder JA, Vogel RL, et al: Side effects during continuous epidural infusion of morphine and fentanyl. *Can J Anaesth* 1992; 39: 576-82.
  3. Tyers MB, Freeman AJ: Mechanism of the anti-emetic activity of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists. *Oncology* 1992; 49: 263-8.
  4. Andrews PL, Davis CJ, Bingham S, Davidson HI, Hawthorn J, Maskell L: The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 325-45.
  5. Furst S: Transmitters involved in antinociception in the spinal cord. *Brain Res Bull* 1999; 48: 129-41.
  6. Bardin L, Lavarenne J, Eschaliere A: Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain* 2000; 86: 11-8.
  7. Sasaki M, Ishizaki K, Obata H, Goto F: Effects of 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors on the modulation of nociceptive transmission in rat spinal cord according to the formalin test. *Eur J Pharmacol* 2001; 424: 45-52.
  8. Jeong CY, Choi JI, Yoon MH: Roles of serotonin receptor subtypes for the antinociception of 5-HT in the spinal cord of rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 502: 205-11.
  9. Kellstein DE, Malseed RT, Goldstein FJ: Opioid-monoamine interactions in spinal antinociception: evidence for serotonin but not nor-epinephrine reciprocity. *Pain* 1988; 34: 85-92.
  10. Yaksh TL, Rudy TA: Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav* 1976; 17: 1031-6.
  11. Wilcox GL, Seybold V: Pharmacology of spinal afferent processing. In: *Anesthesia: Biologic Foundations*, Edited by Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ: Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers. 1997, pp 557-76.
  12. Malmberg AB, Yaksh TL: Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E<sub>2</sub> and amino acids evoked by paw formalin injection: A microdialysis study in anesthetized rats. *J Neurosci* 1995; 15: 2768-76.
  13. Go VLW, Yaksh TL: Release of substance P from the cat spinal cord. *J Physiol* 1987; 391: 141-67.
  14. Chang HM, Berde CB, Hotz GG, Steward GF, Kream RM: Sufentanil, morphine, met-enkephalin and  $\kappa$ -agonist (U 50,488H) inhibit substance P release from primary sensory neurons: a model for presynaptic spinal opioid actions. *Anesthesiology* 1989; 70: 672-7.
  15. Nesek-Adam V, Grizelj-Stojcic E, Mrcic V, Smiljanic A, Rasic Z, Cala Z: Prophylactic antiemetics for laparoscopic cholecystectomy: droperidol, metoclopramide, and droperidol plus metoclopramide. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14: 212-8.
  16. Flake ZA, Scalley RD, Bailey AG: Practical selection of antiemetics. *Am Fam Physician* 2004; 69: 1169-74.
  17. Butkovic D, Toljan S, Matolic M, Kralik S, Radesic L: Comparison of laser acupuncture and metoclopramide in PONV prevention in children. *Paediatr Anaesth* 2005; 15: 37-40.
  18. Kim WM, Kwak SH, Yoon MH: Effect of stimulation of the P6 acupoint on opioid-induced nausea. *Korean J Anesthesiol* 2002; 42: 450-4.
  19. Gan TJ: Selective serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists for post-operative nausea and vomiting: are they all the same? *CNS Drugs* 2005; 19: 225-38.
  20. Barnes NM, Sharp T: A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1083-152.
  21. Kidd EJ, Laporte AM, Langlois X, Fattaccini CM, Doyen C, Lombard MC, et al: 5-HT<sub>3</sub> receptors in the rat central nervous system are mainly located on nerve fibres and terminals. *Brain Res* 1993; 612: 289-98.
  22. Fonseca MI, Ni YG, Dunning DD, Miledi R: Distribution of serotonin 2A, 2C and 3 receptor mRNA in spinal cord and medulla oblongata. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 89: 11-9.