

현호색, 창출, 천수근 약육이 체성내장통에 미치는 영향

김익환 · 이택현¹ · 김창주¹ · 이충열*

경원대학교 한의과대학 생리학교실, 1: 경희대학교 의과대학 생리학교실

Effects of Herbal Bath on Acetic Acid-induced Somato-visceral Pain in Mice

Ick Hwan Kim, Taeck Hyun Lee¹, Chang Ju Kim¹, Choong Yeol Lee*

*Department of Physiology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University,
1: Department of Physiology, College of Medicine, Kyung Hee University*

As an effective non-pharmacological method of pain relief, hydrotherapy was widely used. And bath additive has been used for enhancing the efficacy of hydrotherapy. In the present study, as a bath additive, the analgesic activity of HAC, which composed of *Corydalis turtschaninovii*, *Atractylodes japonica*, and *Harpagophytum procumbens*(HAC), was investigated in the ventrolateral periaqueductal gray (vIPAG), lateral PAG (IPAG), central nuclei of amygdala (CeA), and the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) in mice, using writhing test and immunohistochemistry for c-Fos. Male C57BL/6 mice weighing 25 ± 2 g (8 weeks of age) were used for this experiment. The animals were divided into five groups: the control group, the acetic acid treatment group, the acetic acid treatment and 0.01 g/L HAC-immersed group, the acetic acid treatment and 0.1 g/L HAC-immersed group, and the acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group. To induce somato-visceral pain in the experimental animals, a single intraperitoneal (i.p.) injection of acetic acid was administrated to each animal, and the animals of the control group received injections of equivalent doses of normal saline. The animals of the HAC-immersed groups were immersed the water with HAC powder at the respective doses deep enough to cover the mice body, and those of the control group and the acetic acid treatment group immersed the water without HAC powder at 10 min immediately after the acetic acid injection. Our present study has shown that the HAC reduced the acetic acid-induced abdominal constrictions and the acetic acid-induced increase of numbers of c-Fos-positive cells in the vIPAG, IPAG, PVN, and CeA. The most potent analgesic effect appeared with the treatment of 1.0 g/L KB-immersed group. Based on our present results, it is very possible that HAC can be a potent therapeutic bath additive for alleviating pain without the fear of addiction to the drugs and side-effects associated with the prescription of multiple analgesic drugs.

Key words : bath additive, *Corydalis turtschaninovii*, *Atractylodes japonica*, *Harpagophytum procumbens*, periaqueductal gray, central nuclei of amygdala, paraventricular nucleus of the hypothalamus

서 론

통증에 대한 감각은 신경계의 가장 핵심 기능 중 하나로서 손상의 위험이나 발생에 대한 경고성 정보를 제공한다. 만약 통증을 포함하는 병태생리학적 조건 하에서 이런 상태를 일으킨 원인이 제거되지 않는다면 통증은 지속될 것이고 불안과 공포를 일으키게 될 것이다¹⁾. 통증을 완화할 수 있는 방법은 크게 약물학

적 (pharmacological) 방법과 비약물학적 (non-pharmacological) 방법으로 나눌 수 있다. 약물학적인 방법은 흔히 통증을 관리하기 위해 널리 사용되는 일반적인 방법으로서 병원에서 합법적으로 처방을 받을 수 있는 진통제로부터 민간요법으로 사용되는 약물에 이르기까지 사용하는 약물의 종류가 다양하다. 하지만 약물학적 치료방법은 약물중독에 대한 두려움과 함께 복용하는 약물들 사이의 상호부작용 때문에 통증 환자들로부터 항상 흰영받지는 못하는 것 같다²⁾. 이런 이유를 때문에 비약물학적 치료 방법들이 통증을 완화시키려는 목적으로, 혹은 약물부작용을 감소시키기 위해 단독 또는 보완적인 치료방법으로 자주 사용된다. 이 같은 비약물학적 치료방법으로는 Transcutaneous Electrical

* 교신저자 : 이충열, 성남시 수성구 복정동 산 65 경원대학교 한의과대학

· E-mail : cylee@kyungwon.ac.kr, · Tel : 031-750-5419

· 접수 : 2006/04/01 · 수정 : 2006/05/02 · 채택 : 2006/05/26

Nerve Stimulation (TENS), 안마, 휴식, 열, 냉 요법과 같은 것들이 있다³⁾. 이들 중 온육은 온천이나 찜질등으로民間에서 많이 활용 되어 왔다.

이 실험은 비약물학적 요법인 온육에 유효성이 기대되는 약물을 혼합하여 통증 감소효과를 연구한 것이다. 사용한 약재는 현호색(Corydalis Tuber), 창출(Atractylodis Rhizoma), 천수근(Harpagophyt Radix)으로, 이들을 동분 혼합하여 입육제(이하 HAC)를 만들어 사용하였다. 현호색은 活血, 散瘀효능이 뛰어나 止痛의 良藥이며, 창출은 健脾燥濕효능이 뛰어나 留飲과 瘀血을 挟하여 생성된 瘀囊을 치료한다. 천수근은 염증성 질환치료에 많이 사용되어 왔다.

중뇌 수두관주위 회백질(midbrain periaqueductal gray, PAG)은 통증 조절과 깊이 관련된 중요한 중추로⁴⁾ 잘 알려져 있으며, 심부의 신체와 내장 구조물에 대한 유해 자극은 복외측 PAG(vIPAG)에서 Fos의 발현을 현저하게 그리고 선택적으로 증가시킨다고 보고되었다⁵⁾. 그리고 내장 자극 후에 사상하부 뇌실 결핵(paraventricular nucleus of the hypothalamus, PVN)에서 c-Fos가 유도된다는 보고도 있다⁶⁾.

편도(amygdala)는 기저-외측핵군(basolateral neuclei, BLA)과 중심핵(central neuclei, CeA)을 포함하는 몇 개의 명확한 신경핵군으로 이루어진 전뇌 구조물로서, 불안, 공포, 우울 같은 정서적 반응의 기저를 이루는 핵심적인 신경 기질(neural substrate)로 간주되고 있다⁷⁾. 이에 덧붙여 편도는 통증 정보를 접수하고, 통합하며, 기호화하는데도 관여하는 것으로 생각되고 있는데, 이것은 편도의 주요 기능인 정서적인 반응에 기여한다고 한다⁸⁾.

따라서 이 연구는 약육이 체성 내장통에 어떤 효과가 있는지를 조사하기 위해 생쥐의 복강에 초산(acetic acid)을 주사하여 체성 내장통을 유발하고 HAC을 물에 풀어 약육을 시행하였으며, 그 결과를 writhing test와 생쥐 ventrolateral periaqueductal gray (vIPAG), lateral PAG (lPAG), central nuclei of amygdala (CeA), paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) 부위에서의 c-Fos 단백질 발현을 면역조직화학법을 사용하여 측정하였다. 이에 유의한 결과를 얻었으므로 보고한다.

재료 및 방법

1. 실험 동물

실험동물로는 몸무게 $25 \pm 2\text{g}$ 의 8주된 수컷 C57BL/6 생쥐를 사용하였으며, 각 동물들은 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 온도, 12시간 주기의 명암환경 (07:00 a.m. - 19:00 p.m. 명, 19:00 p.m. - 07:00 a.m. 암) 하에서 자유롭게 물과 영양을 공급하면서 사육하였다. 모든 실험 과정은 NIH와 한국의과학협회에서 정한 동물보호규정에 준하여 진행되었다.

2. 실험군 및 처치

실험동물들을 다음 5개 군으로 나누어 실험을 진행하였다. 즉, 1) 정상 대조군, 2) 초산(acetic acid) 처치군, 3)초산 처치 후 0.01 g/L HAC 약육군, 4) 초산 처치 후 0.1 g/L HAC 약육군, 5)

초산처치 후 1.0 g/L HAC 약육군이며, 각 군의 n값은 8이었다.

실험동물에서 체성 내장통을 유발시키기 위해서 초산(acetic acid, 1%, 0.15 ml; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)을 1회 복강내 주사(intraperitoneal(i.p.) injection)하는 방법을 사용하였다. 정상 대조군에는 같은 분량의 생리식염수를 주사하였다.

입욕제(herbal bath additive) HAC는 현호색(Corydalidis Tuber), 창출(Atractylodis Rhizoma), 천수근(Harpagophyt Radix)을 건조분말 무게 기준으로 각 $1 : 1 : 1$ 의 비율로 혼합하여 만들었다. 그리고 실험에서는 HAC 분말을 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ 물에 희석하였다.

HAC 약육군의 실험동물들은 몸통을 충분히 적설 수 있는 3.5 cm 높이의 HAC 분말을 혼합한 물에 10분 동안 침수시켰다. 그리고 정상대조군은 HAC를 첨가하지 않은 같은 온도의 물에서, 초산 처치군은 초산 주사 직후 HAC를 첨가하지 않은 같은 온도의 물에서 각각 10분간 침수시켰다.

3. 행동 관찰

체성 내장통은 초산을 복강 내 주사한 후 30분 동안 일어나는 복근 수축 빈도수로 평가하며 writhing test를 통해 측정한다⁹⁾. 복근 수축은 hindlimb의 내측 운동이나 몸 전체의 신전과 관련이 있는 옆구리 근육의 수축이다¹⁰⁾.

4. 조직 표본 준비

실험 동물들은 writhing test가 끝난 후, 즉 초산의 복강내 주사 1시간 후에 희생되었다. 실험동물에 Zoletil 50® (10 mg/kg , Vibac Laboratories, Carros, France)을 복강 주사하고, 모든 반응이 완전히 소실된 것을 확인한 후 50 mM phosphate-buffered saline (PBS)과, 그 다음 pH 7.4의 100 mM phosphate buffer (PB)에서 4% paraformaldehyde (PFA)를 이용하여 심장관류하였다. 다음 뇌를 적출하고 동일 고정액에서 하룻밤 동안 고정한 뒤 냉동에 의한 손상을 방지하기 위해 30% sucrose용액에 둣겼다. 냉동 절편기 (Leica, Nussloch, Germany)를 사용하여 $40\text{ }\mu\text{m}$ 두께의 연속 관상절편을 만들었다.

5. c-Fos 면역조직화학법

c-Fos발현을 육안으로 관찰하기 위해 c-Fos 면역조직화학법을 시행하였다¹¹⁾. 실험동물의 뇌로부터 얻어진 조직 절편들을 mouse anti-c-Fos antibody (1:1000; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)와 함께 하룻밤 동안 반응시켰다. 그 다음 조직절편들을 biotinylated rabbit secondary antibody로 1시간 추가 반응시켰으며, 2차 항체와 결합된 것들을 Vector Elite ABC kit®를 이용해서 증폭시켰다. antibody-biotin-avidin-peroxidase 복합체는 0.02% 3,3-diaminobenzidine (DAB)을 이용해 발색하였다. 다음 절편들을 PBS로 3회 세척한 후 젤라틴을 입힌 슬라이드 글라스에 놓고 실온에서 하룻밤 동안 자연건조시키고 Permount® (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, USA)를 이용해 봉입하였다.

6. 통계 분석

이미지들은 광학 현미경(Olympus, Tokyo, Japan)에 부착된

비디오카메라로 포착하였으며, 이렇게 포착된 데이터를 Image-Pro Plus® software(Media Cybernetics Inc., Silver Spring, MD, USA)를 이용하여 분석하였다. 각 구역의 c-Fos-positive cell 수도 역시 the Image-Pro Plus® software를 이용하여 세어졌으며 각 section 당 cell 수도로 표현하였다.

통계 분석은 Duncan post-hoc test 방식에 따라 one-way ANOVA방식을 이용하였다. 결과는 the mean \pm standard error mean(SEM)로 나타내었다. 차이는 $p < 0.05$ 에서 통계적으로 유의하다고 판단했다.

실험 결과

1. HAC 약육이 writhing reflex에 미치는 영향

정상 대조군에서의 writhing reflex 빈도수는 0.00 ± 0.00 이었으며, 초산 처치군은 25.75 ± 2.69 회, 초산 처치 후 0.01 g/L HAC 약육군은 18.75 ± 4.45 회, 0.1 g/L HAC 약육군은 17.0 ± 2.19 회, 1.0 g/L HAC 약육군은 8.00 ± 2.49 회로 나타났다.

이 실험에서 초산 복강내 주사로 writhing reflex가 현저하게 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며, HAC 약육을 시행한 군에서는 약물 용량 의존적으로 초산이 유발한 체성내장통의 증가를 완화시켰다. 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 효과가 가장 유의하게 나타났다(Fig. 1).

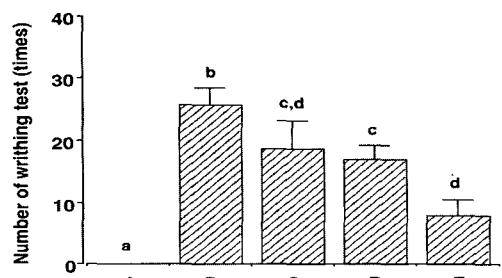


Fig. 1. Effect of HAC on acetic acid-induced somato-visceral pain. (A) Normal control group, (B) acetic acid treatment group, (C) acetic acid treatment and 0.01 g/L HAC-immersed group, (D) acetic acid treatment and 0.1 g/L HAC-immersed group, (E) acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group.

2. HAC 약육이 ventrolateral periaqueductal gray (vlPAG)에서의 c-Fos 발현에 미치는 영향

ventrolateral periaqueductal gray (vlPAG)에서의 c-Fos 발현을 조사한 결과 정상 대조군에서는 section 당 66.93 ± 9.48 개였고, 초산 처치군은 86.67 ± 5.89 개, 초산 처치 후 0.01 g/L HAC 약육군은 41.73 ± 5.19 개, 0.1 g/L HAC 약육군은 45.95 ± 4.40 개, 1.0 g/L HAC 약육군은 27.67 ± 3.23 개로 나타났다. 이 실험에서 초산 복강내 주사로 vlPAG 부위에서 c-Fos-positive cell 수가 현저하게 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며, HAC 약육을 시행한 군에서는 c-Fos-positive cell 수 증가가 완화되었다. 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다(Fig. 2).

3. HAC 약육이 lateral periaqueductal gray (lPAG)에서의 c-Fos 발현에 미치는 영향

lateral periaqueductal gray (lPAG)에서의 c-Fos 발현을 조

사한 결과 정상 대조군에서는 section 당 66.42 ± 7.17 개였고, 초산 처치군은 95.40 ± 6.60 개, 초산 처치 후 0.01 g/L HAC 약육군은 62.21 ± 5.16 개, 0.1 g/L HAC 약육군은 60.78 ± 5.03 개, 1.0 g/L HAC 약육군은 49.40 ± 5.89 개로 나타났다. 이 실험에서 초산 복강내 주사로 lPAG 부위에서 c-Fos-positive cell 수가 현저하게 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며, HAC 약육을 시행한 군에서는 c-Fos-positive cell 수 증가가 완화되었다. 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다(Fig. 3).

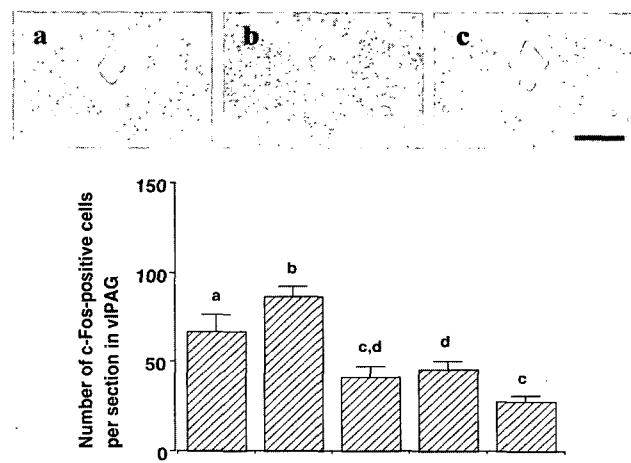


Fig. 2. Effect of HAC on acetic acid-induced c-Fos expression in the ventrolateral periaqueductal gray (vlPAG). Above: Photomicrographs of c-Fos-positive cells in the PAG region. A scale bar represents $100\text{ }\mu\text{m}$. (a) Normal control group, (b) acetic acid treatment group, (c) the acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group. Below: Number of c-Fos-positive cells in the vlPAG region. (A) Normal control group, (B) acetic acid treatment group, (C) acetic acid treatment and 0.01 g/L HAC-immersed group, (D) acetic acid treatment and 0.1 g/L HAC-immersed group, (E) acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group.

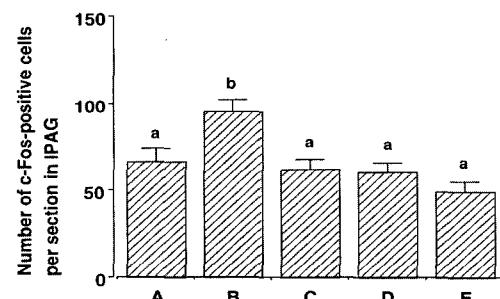


Fig. 3. Effect of HAC on acetic acid-induced c-Fos expression in the lateral periaqueductal gray (lPAG). (A) Normal control group, (B) acetic acid treatment group, (C) acetic acid treatment and 0.01 g/L HAC-immersed group, (D) acetic acid treatment and 0.1 g/L HAC-immersed group, (E) acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group.

4. HAC 약육이 paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN)에서의 c-Fos 발현에 미치는 영향

paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN)에서의 c-Fos 발현을 조사한 결과 정상 대조군에서는 section 당 49.06 ± 3.02 개였고, 초산 처치군은 96.07 ± 11.13 개, 초산 처치 후 0.01 g/L HAC 약육군은 50.50 ± 4.29 개, 0.1 g/L HAC 약육군은 41.38 ± 4.00 개, 1.0 g/L HAC 약육군은 41.31 ± 6.80 개로 나타났다. 이 실험에서 초산 복강내 주사로 PVN 부위에서 c-Fos-positive cell 수가 현저하게 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며, HAC 약육을 시행한 군에서는 c-Fos-positive cell 수 증가가 완화되었다. 1.0 g/L

HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다(Fig. 4).

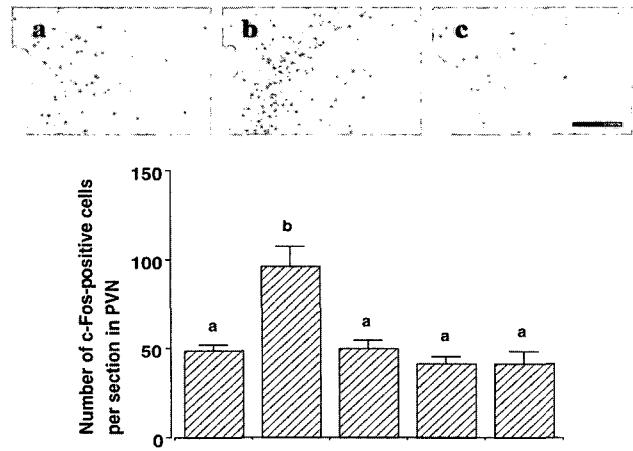


Fig. 4. Effect of HAC on acetic acid-induced c-Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN). Above: Photomicrographs of c-Fos-positive cells in the PVN region. A scale bar represents 50 μ m. (a) Normal control group, (b) acetic acid treatment group, (c) the acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group. Below: Number of c-Fos-positive cells in the PVN region. (A) Normal control group, (B) acetic acid treatment group, (C) acetic acid treatment and 0.01 g/L HAC-immersed group, (D) acetic acid treatment and 0.1 g/L HAC-immersed group, (E) acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group.

5. HAC 약육이 central amygdaloid nucleus (CeA)에서의 c-Fos 발현에 미치는 영향

central amygdaloid nucleus (CeA)에서의 c-Fos 발현을 조사한 결과 정상 대조군에서는 section 당 8.30 ± 1.52 개였고, 초산 처치군은 24.90 ± 2.72 개, 초산 처치 후 0.01 g/L HAC 약육군은 11.88 ± 1.97 개, 0.1 g/L HAC 약육군은 11.17 ± 2.12 개, 1.0 g/L HAC 약육군은 9.26 ± 1.34 개로 나타났다. 이 실험에서 초산 복강내 주사로 CeA 부위에서 c-Fos-positive cell 수가 현저하게 증가되는 것을 관찰할 수 있었으며, HAC 약육을 시행한 군에서는 c-Fos-positive cell 수 증가가 완화되었다. 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다(Fig. 5).

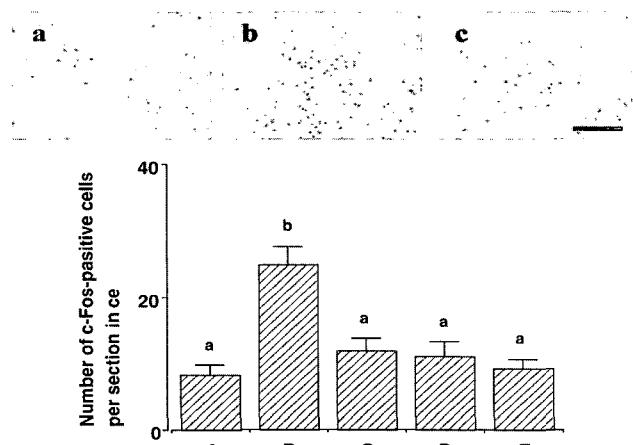


Fig. 5. Effect of HAC on acetic acid-induced c-Fos expression in the central nuclei of amygdala (Ce). Above: Photomicrographs of c-Fos-positive cells in the Ce region. A scale bar represents 50 μ m. (a) Normal control group, (b) acetic acid treatment group, (c) the acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group. Below: Number of c-Fos-positive cells in the Ce region. (A) Normal control group, (B) acetic acid treatment group, (C) acetic acid treatment and 0.01 g/L HAC-immersed group, (D) acetic acid treatment and 0.1 g/L HAC-immersed group, (E) acetic acid treatment and 1.0 g/L HAC-immersed group.

고찰

의학적인 치료를 위한 비약물학적 방법으로 물을 이용하는 방법은 아마도 인류역사만큼이나 오래되었을 것이다. 온천요법은 유럽과 중국 등 많은 나라에서 여러 가지 종류의 류마티스성 (rheumatic) 질환 치료에 대한 보완요법으로 매우 널리 사용되고 있다. 그리고 이런 광범위한 온천치료 program은 무릎 골관절염을 앓고 있는 환자들의 삶의 질을 높여주고 있는 것으로 보인다¹²⁾.

하지만 20세기 중반까지만 하더라도 수치료법(hydrotherapy)이나 광천요법 (balneotherapy) 등 온천치료가 대중적으로 유행했으나 서방국가에서는 효과적인 진통제의 개발과 함께 침체의 길로 들어서 일부에서만 명맥을 유지하고 있는 실정이다.

그러나 진통제를 사용하는 것이 생명을 위협하는 부작용을 일으킬 수도 있다는 것과, 진통제를 사용하지 않고서도 수치료법 등으로 통증을 제거할 수가 있다는 보고가 나오자 온천치료에 대한 관심이 다시금 새롭게 부활하고 있다¹³⁾. 수치료법으로 염증성과 비염증성 류마티스성 질환, 만성요통, 섬유근육통 (fibromyalgia) 등의 통증을 경감시킬 수 있다는 보고도 나오고 있으며¹³⁾, 노년층이 가장 효과적이라고 느끼는 통증 조절 방법으로는 뜨거운 물에 입욕하거나 샤워하는 것이라는 보고도 있었다¹⁴⁾.

분만 제1단계에서 따뜻한 물에 담그는 것이 통증완화에 효과가 있다는 사실 역시 잘 연구되어 있다¹⁵⁾. 목욕요법은 미국을 포함한 많은 나라에서 인기있는 요법이 되었다¹⁶⁾.

서긍(徐兢)이 쓴 고려도경(高麗圖經)의 기록에 따르면, 고려 사람들은 하루에 서너 차례 목욕을 하였으며 피부를 희게 하려고 복숭아꽃물이나 난초 삶은 물을 사용했다고 한다. 조선시대에도 목욕을 증시하여 창포탕, 복숭아잎탕, 쌀겨탕 등의 약탕이 성행하였다. 임원십육지(任園十六志) <보양지>편 雜方 洗浴湯方에는 구지자탕을 비롯한 香湯 11종에 관한 소개가 나와 있어 우리 조상들도 약육의 한 형태를 즐겼음을 알 수 있다¹⁷⁾.

이렇듯 입욕제(bath additive)가 수치료의 효과를 높이기 위해 활용되어 왔으며¹⁸⁾, 역사적으로 다양한 약초들이 통증완화를 위한 치료의 한 방편으로 사용되어 왔다¹⁹⁾. 사람들은 전통적으로 월경통이나 혹은 통풍, 방광염, 신장염, 류마티스성 관절염 같은 염증질환 치료에 다양한 천연약재들을 사용해왔고 이 약물들의 항통각수용(antinociceptive), 항염증 효과는 긍정적인 것으로 평가되고 있다²⁰⁾.

또한 피부를 통한 약물의 흡수는 경구투여에 비해 흡수에 영향을 끼치는 인자가 적기 때문에 간(liver)에서 대사되기 쉬운 약물의 경우 전신순환계에 도달하기 전에 불활성화 되는 first-pass effect(初回通過效果)를 피할 수 있다. 또한 경구투여로 말미암은 소화기계 장애가 나타나지 않고, 병변이 피부 가까이에 있을 경우 약물을 치료부위에 직접적으로 정확하게 투여할 수 있다는 점 등에서 활용가치가 높다.²¹⁾

이 실험에서는 현호색(Corydalis Tuber), 창출(Atractylodis Rhizoma), 천수근(Harpagophytum Radix)을 입욕제 재료로 선택했다.

현호색(Corydalis Tuber)은 한의학에서 진통제로서 뿐만 아니라 염증, 혈류질환, 알러지질환 치료를 위하여 사용해왔다.

神農本草經疏에는 “延胡索의 따듯한 성질은 화창(和暢)하게 하여 氣가 움직이고, 매운맛은 굳은 것을 촉촉하게 하여 퍼트리니 血이 돌아간다. 이렇듯 氣血이 제대로 운행하는 이유로 活血의 효능이 있으며, 산후의 모든 병에 유효하다.”²²⁾라고 하여 막혀 있는 것을 뚫어서 活血시키는 효능이 있다고 하였다.

本草綱目에는 “血中氣滯와 氣中血滯를 통하게 하여 전신 상하 통증을 치료하는데 효과가 뛰어나다”고²³⁾하여 止痛효과가 있음을 말하였고, 本草求眞에서는 “延胡索은 血이나 氣를 막론하고 쌓여서 흘어지지 않을 때 복용하면 통달하게 한다. 그의 성질은 溫하므로 氣血이 잘 통하게 하고 맛이 맵기 때문에 氣血을 촉촉하게 하고 퍼트리게 한다. 때문에 전신 상하 모든 통증을 다스리는데 延胡索혼자 만으로도 많은 효과를 얻는다”²⁴⁾라고 하여 氣血을 풀어서 통증을 잡을 수 있음을 말하였다.

실험적으로도 현호색 추출물은 항염증, 항알러지, 항부정맥, 항백내장 효과가 있다고 보고되었다²⁵⁻²⁸⁾. 현호색의 진통, 진경작용 특성은 DL-tetrahydropalmatine (THP), D-cotydaline, corydalis H, I, J, K, L과 같은 여러 종류의 알칼로이드에서 비롯되는 것으로 생각되고 있다. 이 알칼로이드들은 진통, 항부정맥, 항응고, 항염증, 항백내장, 항고혈압, 항알러지 효과를 나타낸다²⁹⁾. 그리고 또한 진통, 진정, 수면, 항고혈압 효과도 가지고 있다³⁰⁾. 현호색 메탄올 추출물을 생쥐에서 초산에 의해 유발된 혈관투과성 증거를 억제한다고 한다. 그리고 쥐에서 carrageenin에 의해 유발된 급성 족부 부종도 감소시켰다²⁶⁾.

현호색 추출물을 사람에 경구투여하면 한성 승압제로 인해 유발된 통증(cold pressor-induced pain)을 현저하게 감소시킨다³¹⁾. 또한 글리신으로 활성화된 이온 전류에 대한 현호색의 억제성 조절 작용은 현호색의 진통 기전 중 하나라고 알려져 있다. 이것은 PAG 신경세포에서 하행성 통증 조절시스템을 활성화시키기 때문으로 보인다³²⁾.

창출(Atractylodis Rhizoma)은 전통적으로 脾를 튼튼히 하여 濕한 것을 燥하게 하며 물결된 것을 풀어주고, 磁氣를 물리치는 효능으로 사용해 왔다.

神農本草經에서 “朮은 풍한습으로 인한 비증을 치료하며, 죽은 살과 경련을 일으키는 옹자를 치료한다”²²⁾고 하여 염증과 통증에도 유효한 효과가 있음을 말하였고, 本草問答에서는 “창출은 단맛과 쓰고 건조한 성질 때문에 胃의 습기를 건조하여 제거 한다”³³⁾고 하였다. 또한 本草綱目에는 “濕痰으로 인한 留飲과 또는 痰血을 挟하여 痰囊이 생성된 경우를 치료한다”³⁴⁾고 하였다. 朱震亨은 “창출이 풍을 발산시키고 원기를 북돋아서, 각종 물결을 풀어준다”²²⁾고 하였다. 실험적으로 창출 물 추출물을 사람에서 이뇨작용을 일으키며, 그리고 이것의 알콜 추출물 역시 생쥐에서 이뇨작용이 있는 것으로 나타났다^{35,36)}. 그리고 창출은 통증조절과 관절염 치료에 효과적이라고 알려져 있으며, 삽주(Atractylodes)과는 항염증 작용이 있는 것으로 보고되었다³⁷⁾.

천수근(악마의 발톱, Harpagophyt Radix)은 염증과 염증성 내장질환 치료에 사용되어왔다³⁸⁾. 이 식물의 식물화학적(phytochemical) 효과들^{39,40)}과 생물학적 효과들^{39,41)}에 대해서는 많은 보고가 있다. 악리학적 연구에 의하면 천수근은 진통작용과

항염증 작용이 있으며, 장운동을 증진시키고 통증 감응도를 낮추는 것으로 조사되었다⁴²⁾. 천수근의 항염증작용과 진통효과 특성은 acteoside, isoacteoside, bioside, 이 세 가지 phenolic glycosides들의 결합 작용에서 나오는 것으로 생각된다⁴³⁾. 천수근 2차근(secondary root) 용액의 복강내 주사는 초산을 복강내 주사하여 유발한 writhing 반응을 현저하게 감소시킨다는 것이 보고되었으며, 이에 더해 천수근 2차근(secondary root) 용액의 복강내 주사는 진통, 항염증, 혈당강하 작용을 나타내었다⁴⁴⁾. 천수근 물추출물은 histamine, polypeptide kinins, prostaglandins를 포함한 염증 매개체의 방출, 합성, 생산을 억제함으로써 진통, 항염증 효과를 발휘하는 것으로 보인다⁴⁴⁾. 천수근에서 관찰된 진통, 항염증 작용은 iridoid harpagoside, harpagide, procumbide와 같은 iridoid glycosides에 속하는 성분에서 비롯되는 것으로 추측된다⁴⁴⁾.

이 연구에서는 현호색, 창출, 천수근을 혼합해서 만든 입욕제를 30°C 정도의 물에 타서 약욕(herbal bath)을 시행했을 때 생쥐에서 초산을 복강내 주사하여 유발한 writhing reflex를 현저하게 감소시켰고 또 vIPAG, IPAG, PVN, CeA 부위에서 일으킨 c-Fos-positive cell 수의 증가를 억제하는 결과를 나타내었다. 이는 결과적으로 약욕이 체성 내장통을 완화시킬 수 있다는 것을 보여주는 것이다.

초산의 복강내 주사로 유발된 writhing reflex는 비스테로이드성 항염증약물(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 몰핀, 선택성이 있는 cyclooxygenase-1(COX-1)억제제 등에 의해 감소되며, COX-1-deficient mouse에서도 감소되었다는 보고가 있었다^{5,44-48)}. COX-1에 의해 만들어지는 prostaglandins(PGs)는 주로 초산으로 유발된 writhing 행동에서 통증의 전달 과정에 참여한다고 한다^{46,47)}. 유해한 자극으로 인해 능형뇌(hind brain)에서 c-fos 발현이 유발되는 것에 PGs를 유도하는 COX-1이 깊이 개입되어 있다는 것은 잘 알려져 있다⁴⁹⁾. PAG는 통증지각, 통각 억제(antinociception), 자율신경방어반응(autonomic defense reaction), 체온조절, 수면, 기억, 운동신경반응에 일정한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다⁴⁾. 중뇌의 PAG 신경세포는 rostroventral medulla와 연결되어 있으며, rostroventral medulla에 있는 일부 신경세포들은 spinal cord의 lamina I, II, V 신경들과 억제성 연결을 맺고 있다⁵⁰⁾. 각성 상태의 자유롭게 움직이는 동물에서 흥분성 아미노산을 극미량 주사하여 유발된 vIPAG의 흥분(activation)은 deep pain에 의해 유발된 반응과 놀랄만큼 유사한 행동적인 그리고 생리적인 반응(침묵, 저반응, 저긴장, 서맥)을 야기한다고 조사되었다⁵⁾. 근육, 관절, 내장 같은 심부 조직에 유해한 자극을 가하면 vIPAG에서 c-Fos-positive neuron의 수가 현저하게 증가한다⁵¹⁾. 이런 신경세포들의 집중적인 분포(localization)는 vIPAG가 항통각작용과 관련있다는 기능적인 데이터들과 일치하는 것이다⁴⁾. 그러므로 vIPAG는 모여드는 심부 내장 통각 신호들(inputs)을 접수하며, 또 deep pain에서 특징적으로 나타나는 행동적, 생리적 반응들을 중개하는 것으로 추측된다⁶⁾.

초산을 복강내 주사했을 때 일어나는 내장 자극은 PVN 부위에서 c-Fos protein과 c-fos mRNA 생성을 유도한다고 보고되었다. c-fos 발현 억제는 항통각수용 활동의 생화학적 표지자

(marker)로 사용되어 왔다⁵²⁾. morphine, tramadol과 같은 진통 약물들은 vlPAG 부위와 시상하부에서 c-fos와 c-Fos 발현을 억제한다고 알려져 있으며⁴⁵⁾, 또한 초산을 복강내 주사하여 증가된 c-Fos-positive cell들이 NSAID, mefezolac을 투여했을 때 감소된다고 보고되고 있다⁴⁹⁾.

한편 통증 자극은 이것에 대한 통증 감각뿐만 아니라 불쾌한 정서적 느낌도 일으킨다. 그러므로 이러한 종류의 정서적 반응들도 당연히 통증 경험의 필수적인 부분 중 하나로 보아야 한다. 통증은 통증에 대한 감각과 부정적인 정서적 요소를 포함하는 것이다⁹⁾. 전기생리학적 연구들은 고통스러운 자극이 편도 신경세포를 활성화 시킨다는 것을 보여주었다⁵³⁾. 편도의 손상은 정서와 연결된 통증 반응들을 감소시켰으며, 이런 반응들에는 기본적인 통각 수용 역치에 영향을 미침이 없이 나타나는 발성(vocalization)⁵⁴⁾, 스트레스후 무통(poststress analgesia), shock에 의한 통각과민과 같은 것들이 있다⁵⁵⁾. 더 나아가 최근의 인간 기능성 뇌영상 연구(functional neuroimaging studies)는 통증 자극에 대한 편도의 반응들을 보여주었다⁵⁶⁾.

초산의 복강내 주사가 CeA에서는 c-fos mRNA를 많이 유도한 반면 BLA에서는 거의 유도하지 않는다고 보고되었다⁵⁷⁾. 초산 복강내 주사에 의한 회학적인 내장 유해 정보는 CeA 신경세포를 활성화시키기 위해 spino-(trigemino)-parabrachio-amygdaloid pathway나 nucleus of the solitary tract-amygdaloid pathway를 통할 것으로 생각되고 있다⁸⁾.

또한 다양한 혈오 자극은 CeA에서 c-fos gene이나 혹은 그 단백질 발현을 유발한다고 보고되었으며, 이것은 CeA 신경세포 활성화가 혈오 반응에 기여한다는 것을 보여주는 것이다⁵⁸⁾. CeA 부위는 편도에 있는 중요한 출력 신경핵이다. 즉, CeA 원심성 신경들은 전뇌(forebrain)와 뇌간(brainstem)의 수많은 구조들에 넓게 투사(projection)되어 있으며 정서적으로 관련된 행동 반응들을 일으킨다⁵⁹⁾.

결론적으로 HAC를 응용한 약육이 초산의 복강내 주사로 유발된 복근 수축 변화 실험에서 현저한 복근수축 감소를 보여주었다. 그리고 HAC는 초산의 복강내 주사로 유발된 vlPAG, IPAG, PVN, CeA에서의 c-Fos-positive cell 증가 또한 감소시켰으며, 이는 결과적으로 생쥐에서 체성내장통의 감소와 부정적 정서 성분(negative emotional components)을 감소시킨 것이다. 가장 강력한 진통효과는 1.0 g/L HAC 약육군에서 나타났다.

이런 결과는 HAC가 통증과 부정적 정서를 완화시키기 위한 효과 좋은 치료용 입욕제가 될 수 있다는 것을 보여준다. 아울러 이것은 약물중독에 대한 두려움과 다양한 진통 약물과 관련된 부작용을 염려하는 현실 속에서 이 같은 약물학적 치료방법의 단점을 극복할 수 있는 보완대체제로서의 비약물학적 치료방법의 가능성을 보여주었다는 점에서 의미가 있다고 사료된다.

결 론

본 실험은 현호색(Corydalis Tuber), 창출(Atractylodis Rhizoma), 천수근(Harpagophyt Radix)을 등분으로 혼합한 입욕

제(HAC)를 이용한 약육(herbal bath)의 진통효과를 조사한 것이다. HAC 약육의 진통효과는 writhing test와 생쥐의 ventrolateral periaqueductal gray (vlPAG), lateral periaqueductal gray (IPAG), central nuclei of amygdala (CeA), paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) 부위에서 면역조직화학법을 사용한 c-Fos 측정을 통해 조사하였으며, 그 결과는 다음과 같다.

HAC 약육은 초산의 복강내 주사에 의해 유발된 writhing reflex를 유의하게 감소시켰으며, 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 효과가 가장 유의하게 나타났다. HAC 약육은 초산의 복강내 주사에 의해 유발된 ventrolateral periaqueductal gray (vlPAG)에서의 c-Fos-positive cell 수 증가를 억제하였으며, 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다. HAC 약육은 초산의 복강내 주사에 의해 유발된 lateral periaqueductal gray (IPAG)에서의 c-Fos-positive cell 수 증가를 억제하였으며, 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다. HAC 약육은 초산의 복강내 주사에 의해 유발된 paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN)에서의 c-Fos-positive cell 수 증가를 억제하였으며, 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다. HAC 약육은 초산의 복강내 주사에 의해 유발된 central amygdaloid nucleus (CeA)에서의 c-Fos-positive cell 수 증가를 억제하였으며, 1.0 g/L HAC 약육군에서 그 억제 효과가 가장 유의하게 나타났다.

이런 결과는 HAC가 통증과 부정적 정서를 완화시키기 위한 효과 좋은 치료용 입욕제가 될 수 있다는 것을 보여주는 것이다. 아울러 이것은 약물중독에 대한 두려움과 다양한 진통 약물과 관련된 부작용을 염려하는 현실 속에서 이 같은 약물학적 치료방법의 단점을 극복할 수 있는 보완대체제로서의 비약물학적 치료방법의 가능성을 보여주었다는 점에서 의미가 있다고 사료된다.

참 고 문 헌

- Ito, S., Okuda-Ashitaka, E., Minami, T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin: Neurosci Res. 41(4):299-332, 2001.
- Novy, C.M., Jagmin, M.G. Pain management in the elderly orthopaedic patient: Orthop Nurs. 16(1):51-57, 1997.
- J Am Geriatr Soc, American Geriatrics Society. The management of chronic pain in older persons: AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. American Geriatrics Society. 46(5):635-651, 1998.
- Sandkühler, J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems. Prog Neurobiol. 50(1):49-81, 1996.
- Clement, C.I., Keay, K.A., Podzebenko, K., Gordon, B.D., Bandler, R. Spinal sources of noxious visceral and noxious deep somatic afferent drive onto the ventrolateral periaqueductal gray of the rat. J Comp Neurol. 425(3):323-344, 2000.

6. Rodella, L., Rezzani, R., Gioia, M., Tredici, G., Bianchi, R. Expression of Fos immunoreactivity in the rat supraspinal regions following noxious visceral stimulation. *Brain Res Bull.* 47(4):357-366, 1998.
7. Gallagher, M., Chiba, A.A. The amygdala and emotion. *Curr Opin Neurobiol.* 6(2):221-227, 1996.
8. Tanimoto, S., Nakagawa, T., Yamauchi, Y., Minami, M., atoh, M. Differential contributions of the basolateral and central nuclei of the amygdala in the negative affective component of chemical somatic and visceral pains in rats. *Eur J Neurosci.* 18(8):2343-2350, 2003.
9. Peana, A.T., D'Aquila, P.S., Chessa, M.L., Moretti, M.D., Serra, G., Pippia, P. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *Eur J Pharmacol.* 460(1):37-41, 2003.
10. Giamberardino, M.A., Valente, R., de Bigontina, P., Vecchiet, L. Artificial ureteral calculosis in rats: behavioural characterization of visceral pain episodes and their relationship with referred lumbar muscle hyperalgesia. *Pain.* 61(3):459-469, 1995.
11. Lee, T.H., Jang, M.H., Shin, M.C., Lim, B.V., Kim, Y.P., Kim, H., Choi, H.H., Lee, K.S., Kim, E.H., Kim, C.J. Dependence of rat hippocampal c-Fos expression on intensity and duration of exercise. *Life Sci.* 72(12):1421-1436, 2003.
12. Yilmaz, B., Goktepe, A.S., Alaca, R., Mohur, H., Kayar, A.H. Comparison of a generic and a disease specific quality of life scale to assess a comprehensive spa therapy program for knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 71(6):563-566, 2004.
13. Bender, T., Karagulle, Z., Balint, G.P., Gutenbrunner, C., Balint, P.V., Sukenik, S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int.* 25(3):220-224, 2005.
14. Jakobsson, U., Rahm Hallberg I., Westergren, A. Pain management in elderly persons who require assistance with activities of daily living: a comparison of those living at home with those in special accommodations. *Eur J Pain.* 8(4):335-344, 2004.
15. Odent, M. Birth under water. *Lancet.* 2(8365-66):1476-1477, 1983.
16. Simkin, P., Bolding, A. Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *J Midwifery Womens Health.* 49(6):489-504, 2004.
17. 박화서. 건강목욕법. 서울, 도서출판 빛샘. p 157, 1994.
18. Dale, A., Cornwell, S. The role of lavender oil in relieving perineal discomfort following childbirth: a blind randomized clinical trial. *J Adv Nurs.* 19(1):89-96, 1994.
19. Almeida, R.N., Navarro, D.S., Barbosa-Filho, J.M. Plants with central analgesic activity. *Phytomedicine.* 8(4):310-322, 2001.
20. Asongalem, E.A., Foyet, H.S., Ngogang, J., Folefoc, G.N., Dimo, T., Kamtchouing, P. Analgesic and antiinflammatory activities of *Erigeron floribundus*. *J Ethnopharmacol.* 91(2-3):301-308, 2004.
21. 김성원 외 2인. 현호색의 이온 삼투용법 활용에 관한 연구. *동국한의학연구소논문집.* 18(2):69-81, 2000.
22. 종약대사전. 서울, 정답출판사. p 2972, 4063, 1999.
23. 李時珍. 本草綱目. 북경, 인민위생출판사. p 803, 1982.
24. 黃宮. 本草求真. 서울, 일중사. p 119, 1991.
25. Wang, D.J., Mao, H.Y., Lei, M. Rotundium in the treatment of atrial fibrillation. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 13(8), 455-457, 1993.
26. Kubo, M., Matsuda, H., Tokuoka, K., Ma, S., Shiromoto, H. Anti-inflammatory activities of methanolic extract and alkaloidal components from *Corydalis* tuber. *Biol Pharm Bull.* 17(2):262-265, 1994.
27. Matsuda, H., Tokuoka, K., Wu, J., Tanaka, T., Kubo, M. Inhibitory effects of methanolic extract from *corydalis* tuber against types I-IV allergic models. *Biol Pharm Bull.* 18(7):963-967, 1995.
28. Saito, S.Y., Tanaka, M., Matsunaga, K., Li, Y., Ohizumi, Y. The combination of rat mast cell and rabbit aortic smooth muscle is the simple bioassay for the screening of anti-allergic ingredient from methanolic extract of *Corydalis* tuber. *Biol Pharm Bull.* 27(8):1270-1274, 2004.
29. Sagare, A.P., Lee, Y.L., Lin, T.C., Chen, C.C., Tsay, H.S. Cytokinin-induced somatic embryogenesis and plant regeneration in *Corydalis yanhusuo* (Fumariaceae) - a medicinal plant. *Plant Sci.* 160(1):139-147, 2000.
30. Lin, M.T., Wang, J.J., Young, M.S. The protective effect of dl-tetrahydropalmatine against the development of amygdala kindling seizures in rats. *Neurosci Lett.* 320(3):113-116, 2002.
31. Yuan, C.S., Mehendale, S.R., Wang, C.Z., Aung, H.H., Jiang, T., Guan, X., Shoyama, Y. Effects of *Corydalis yanhusuo* and *Angelicae dahuricae* on cold pressor-induced pain in humans: a controlled trial. *J Clin Pharmacol.* 44(11):1323-1327, 2004.
32. Cheong, B.S., Choi, D.Y., Cho, N.H., Lee, J.D., Chang, H.K., Shin, M.C., Shin, M.S., Kim, C.J. Modulation of *Corydalis* tuber on glycine-induced ion current in acutely dissociated rat periaqueductal gray neurons. *Biol Pharm Bull.* 27(8):1207-1211, 2004.
33. 唐宗海. 本草問答. 서울, 대성출판사. p 42, 1994.
34. 鄒澍, 임진석 옮김, 本經疏證. 서울, 아티전. p 55, 1998.
35. Satoh, K., Nagai, F., Ushiyama, K., Kano, I. Specific

- inhibition of Na⁺,K(+)-ATPase activity by atracylon, a major component of byaku-jutsu, by interaction with enzyme in the E2 state. *Biochem Pharmacol.* 51(3):339-343, 1996.
36. Kitajima, J., Kamoshita, A., Ishikawa, T., Takano, A., Fukuda, T., Isoda, S., Ida, Y. Glycosides of *Atractylodes japonica*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 51(2):152-157, 2003.
37. Resch, M., Heilmann, J., Steigel, A., Bauer, R. Further phenols and polyacetylenes from the rhizomes of *Atractylodes lancea* and their anti-inflammatory activity. *Planta Med.* 67(5):437-442, 2001.
38. Baghdikian, B., Lanher, M.C., Fleurentin, J., Ollivier, E., Maillard, C., Balansard, G., Mortier, F. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med.* 63(2):171-176, 1997.
39. Czygan, F., Krueger, A., Achier, W., Volk, O. Pharmaceutical-biological studies of the genus *Harpagophytum procumbens* (Bruch.) DC ex Meisson. Part I. Phytochemical standardization of tubera *Harpagophytum*/Dtsch. Apoth.-Ztg. 117, 1431-1144, 1977.
40. Kikuchi, T., Matsuda, S., Kubo, Y., Namba, T. New iridoid glucosides from *Harpagophytum procumbens* DC. *Chem. Pharm. Bull.* 31, 2296-2301, 1983.
41. Fontaine, J., Elchami, A.A., Vanhaelen, M., Vanhaelen-Fastre, R. Biological analysis of *Harpagophytum procumbens* D.C. II. Pharmacological analysis of the effects of harpagoside, harpagide and harpagogenine on the isolated guinea-pig ileum. *J Pharm Belg.* 36(5):321-324, 1981.
42. Wegener, T. Therapy of degenerative diseases of the musculoskeletal system with South African devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC). *Wien Med Wochenschr.* 149(8-10):254-257, 1999.
43. Burger, J., Brandt, E., Ferreira, D. Iridoid and phenolic glycosides from *Harpagophytum procumbens*. *Phytochemistry.* 26, 1453-1457, 1987.
44. Mahomed, I.M., Ojewole, J.A. Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother Res.* 18(12):982-989, 2004.
45. Kovelowski, C.J., Raffa, R.B., Porreca, F. Tramadol and its enantiomers differentially suppress c-fos-like immunoreactivity in rat brain and spinal cord following acute noxious stimulus. *Eur J Pain.* 2(3):211-219, 1998.
46. Ballou, L.R., Botting, R.M., Goorha, S., Zhang, J., Vane, J.R. Nociception in cyclooxygenase isozyme-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97(18):10272-10276, 2000.
47. Ochi, T., Motoyama, Y., Goto, T. The analgesic effect profile of FR122047, a selective cyclooxygenase-1 inhibitor, in chemical nociceptive models. *Eur J Pharmacol.* 391(1-2):49-54, 2000.
48. Hernández-Pérez, M., Sánchez-Mateo, C.C., Montalbetti-Moreno, Y., Rabanal, R.M. Studies on the analgesic and anti-inflammatory effects of *Sideritis candicans* Ait. var. eriocephala Webb aerial part. *J Ethnopharmacol.* 93(2-3):279-284, 2004.
49. Kusuhara, H., Fukunari, A., Matsuyuki, H., Okumoto, T. Principal involvement of cyclooxygenase-1-derived prostaglandins in the c-fos expression of the rat hind brain following visceral stimulation with acetic acid. *Brain Res Mol Brain Res.* 52(1):151-156, 1997.
50. Takeshige, C., Sato, T., Mera, T., Hisamitsu, T., Fang, J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull.* 29(5):617-634, 1992.
51. Clement, C.I., Keay, K.A., Owler, B.K., Bandler, R. Common patterns of increased and decreased fos expression in midbrain and pons evoked by noxious deep somatic and noxious visceral manipulations in the rat. *J Comp Neurol.* 366(3):495-515, 1996.
52. Pertovaara, A., Bravo, R., Herdegen, T. Induction and suppression of immediate-early genes in the rat brain by a selective alpha-2-adrenoceptor agonist and antagonist following noxious peripheral stimulation. *Neuroscience.* 54(1):117-126, 1993.
53. Neugebauer, V., Li, W. Processing of nociceptive mechanical and thermal information in central amygdala neurons with knee-joint input. *J Neurophysiol.* 87(1):103-112, 2002.
54. Goldstein, L.E., Rasmusson, A.M., Bunney, B.S., Roth, R.H. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci.* 16(15):4787-4798, 1996.
55. Crown, E.D., King, T.E., Meagher, M.W., Grau, J.W. Shock-induced hyperalgesia: III. Role of the bed nucleus of the stria terminalis and amygdaloid nuclei. *Behav Neurosci.* 114(3):561-573, 2000.
56. Bornhövd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C., Büchel, C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain.* 125(6):1326-1336, 2002.
57. Nakagawa, T., Katsuya, A., Tanimoto, S., Yamamoto, J., Yamauchi, Y., Minami, M., Satoh, M. Differential patterns of c-fos mRNA expression in the amygdaloid nuclei induced by chemical somatic and visceral noxious stimuli in rats. *Neurosci Lett.* 344(3):197-200, 2003.

58. Frenois, F., Cador, M., Caillé, S., Stinus, L., Le Moine, C. Neural correlates of the motivational and somatic components of naloxone-precipitated morphine withdrawal. *Eur J Neurosci.* 16(7):1377-1389, 2002.
59. Pitkänen, A., Savander, V., LeDoux, J.E. Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: an emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci.* 20(11):517-523, 1997.