

## Methamphetamine 투여가 흰쥐 뇌 부위별 dopamine, serotonin 량에 미치는 영향

노일협 · 정희선\*

숙명여자대학교 약학대학

\*국립과학수사연구소

(Received August 13, 1990)

## The Effect of Methamphetamine on the Regional Levels of Dopamine and Serotonin in the Rat Brain

Ihl-Hyeob Ro and Hee-Sun Chung\*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

\*National Institute of Scientific Investigation, Seoul 158-096, Korea

**Abstract**—This study primarily attempted to investigate the effects of methamphetamine on stereotyped behavior. Furthermore, an extensive experiment was conducted to examine the cortex methamphetamine concentration and levels of dopamine, serotonin, and their metabolites in striatum, septum and hypothalamus. Following treatment with 10 mg/kg methamphetamine, stereotyped behavior was observed in 10 minutes. Consequently female rats displayed more intense and longer lasting activity than the male.

The concentration of cortex methamphetamine was even higher in female than male. The administration of methamphetamine increased the rate of dopamine turnover-i.e. lower dopamine, higher homovanillic acid in the striatum, septum. The highest rate was found in the striatum. Methamphetamine decreased the levels of serotonin, and its metabolite of 5-indoleacetic acid in the striatum, septum. An intensity in behavioral response was accompanied by an increase in dopamine turnover, a decrease in serotonergic transmission. The reduction of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid-i.e. the metabolite of dopamine was due not to the inhibition of monoamine oxidase but to the induction of monoamine oxidase but to the induction of catechol-O-methyltransferase. The phenomenon of biogenic amines by methamphetamine concurred upon the concentration of methamphetamine in the brain. This process preceded stereotyped behavior. After single injection of 10 mg/kg methamphetamine, the levels of biogenic amines recovered within 6 hours.

**Keywords** □ Methamphetamine, dopamin, serotonin, rat brain, stereotyped behavior

Methamphetamine(MA)은 정신기능항진, 피로감, 졸리움 등에 각성작용을 나타내지만, 그의 오·남용에 의한 습관성 또는 중독성이 인격변화 등 정신분열증과 유사한 증상을 나타낸다.

MA의 중추신경 흥분작용은 뇌내 생리활성 amine의 방출촉진 및 그의 재흡수저해에 의해 일어나므로 흰쥐에 MA 또는 amphetamine(AM)을 투여한 다음 나타나는 상동행동(stereotyped be-

havior)과 뇌내 생리활성 amine 변화를 측정함으로써 정신분열증 유사상태 유발기전을 규명하기 위한 생화학적 독성학이 널리 연구보고<sup>1,2)</sup>되고 있다.

그러나 최근 우리나라에서 약물남용으로 가장 큰 문제를 야기시키는 약물인 MA에 대한 보고는 많지 않으며, 대부분이 AM에 대한 연구보고들이다.

AM류를 투여한 다음 동물에서 나타나는 상동행동에 영향을 미치는 생리활성 amine으로 nore-

pinephrine (NE)<sup>3-9)</sup>, dopamine (DA)<sup>10-20)</sup> 및 serotonin (5-HT)<sup>21-25)</sup> 등에 대하여 많은 보고가 있다.

Cook 등<sup>3)</sup> 및 Taylor 등<sup>4)</sup>은 MA 및 AM을 각각 투여한 다음 뇌 중 NE 및 그 대사물을 측정하여 미변화체는 감소되나, catechol-O-methyltransferase (COMT)에 의한 normetanephrine은 증가한다고 하였다. 또 Wegner 등<sup>5)</sup>은 AM에 의해 NE와 탈 amine체가 감소된다고 하였고, Moore 등<sup>6)</sup> 및 Yamanaka 등<sup>7)</sup>도 AM 또는 MA에 의하여 NE가 감소된다고 하는 등 대부분의 학자들이 AM류에 의한 NE 감소를 보고하고 있다.

특히 Yamanaka 등<sup>7)</sup>과 Nomura 등<sup>8)</sup>은 NE의 작용이 대량의 MA 투여에 의해 나타나는 상동행동보다는 오히려 소량의 MA 투여에 의하여 나타나는 자발운동 (locomotor activity)에 더 크게 영향을 미치는 것으로 보고하고 있다.

선조체 (corpus striatum)에 많이 존재하는 DA는 상동행동에 주로 영향을 미친다고 하지만 상동행동발현시 뇌 중 이의 농도변화에 대하여는 증가,<sup>10)</sup> 감소,<sup>11-13)</sup> 변화가 없다<sup>14-17)</sup> 등으로 일정치 않게 보고되고 있다.

즉, Glowinski<sup>10)</sup>는 AM 투여에 의해 소뇌 (cerebellum), 연수 (medulla oblongata)에서 DA 변화는 없지만 선조체에서는 DA이 약간 증가한다 하며, Yamanaka 등도 MA 투여에 의한 DA의 약간의 증가를 보고하고 있다. Lewander<sup>11)</sup>는 AM에 의해 DA의 양이 저하된다고 보고 하였으나, Baird 등<sup>14)</sup>은 AM 및 MA 투여에 의해 DA level에 변화가 없다고 하였고, Kobayashi 등<sup>12)</sup>은 MA에 의한 상동행동은 뇌 중 DA 절대량에 관계없이 DA이 급격하게 소비됨에 의해 나타난다고 하는 등 상동행동발현시 DA의 변화는 일정치 않게 보고되어 있다. 또한 MA를 투여한 다음 시간에 따른 뇌의 부위별 DA 및 그 대사물을 측정된 보고는 없다.

한편, Balsara 등<sup>21)</sup>에 의하면 5-HT의 길항제인 methysergide로 전처리한 흰쥐에 MA를 투여하면 MA에 의한 상동행동의 강도가 증가되고 5-HT의 전구물질인 tryptophan으로 전처리한 흰쥐에서는 오히려 감소되는 것을 관찰하여 5-HT에 의하여 매개되는 작용은 DA와 서로 반대효과를 가진다고

보고하였다.

그러나 MA를 투여한 다음 뇌의 부위별 5-HT의 함량변화에 대한 보고라든가 상동행동 발현시 생리활성 amine의 변화와 더불어 MA의 뇌내 농도를 시간에 따라 측정하여 행동과의 관계를 검토, 보고한 바는 없다.

따라서, 본 실험은 항정신성의약품인 MA에 의하여 나타나는 상동행동 발현시 뇌내에서 MA의 시간에 따른 이행이나 뇌의 부위별 DA 및 5-HT level에 미치는 영향을 추정코저 흰쥐에 MA 10 mg/kg을 투여한 다음 시간에 따라 뇌 피질 (cortex) 중 MA 함량측정과 뇌 각 부위별 DA, 5-HT 및 그들의 대사물을 측정하여 약간의 지견을 얻었으므로 보고하고자 한다.

### 실험 및 방법

시약—Methamphetamine·HCl은 국립과학수사 연구소 소장품을 재결정하여 사용하였으며, amphetamine·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, methoxyphenamine, 3-hydroxytyramine (dopamine, DA), norepinephrine (NE), epinephrine (EP), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA), 5-hydroxytryptamine (serotonin, 5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), sodium octyl sulfonate는 Sigma 회사 제품을 trifluoroacetic anhydride (TFA)는 Aldrich 회사 제품을 사용하였으며, 기타 각 시약은 1급 또는 특급을 사용하였다.

기기—Liquid Chromatograph with electrochemical detector (LCEC, Waters Associates, Model 441 with Bioanalytical Systems)

Gas Chromatograph and Mass spectrometer (Finnigan 4021)

Refrigerated centrifuge (Sorvall RC-5B)

실험동물—150~200g의 암수 Sprague-Dawley 흰쥐를 사용하였다.

약물투여—암수 흰쥐를 1주일 동안 물과 고형사료로 사육한 다음 MA-saline 용액을 MA이 10 mg/kg이 되도록 복강내 주사하고 15, 30분, 1, 4.5, 6, 12시간 후에 단두시켰다. 대조군은 암수 흰쥐에 saline을 1 ml/kg 복강내 투여한 군을 15분, 2, 6

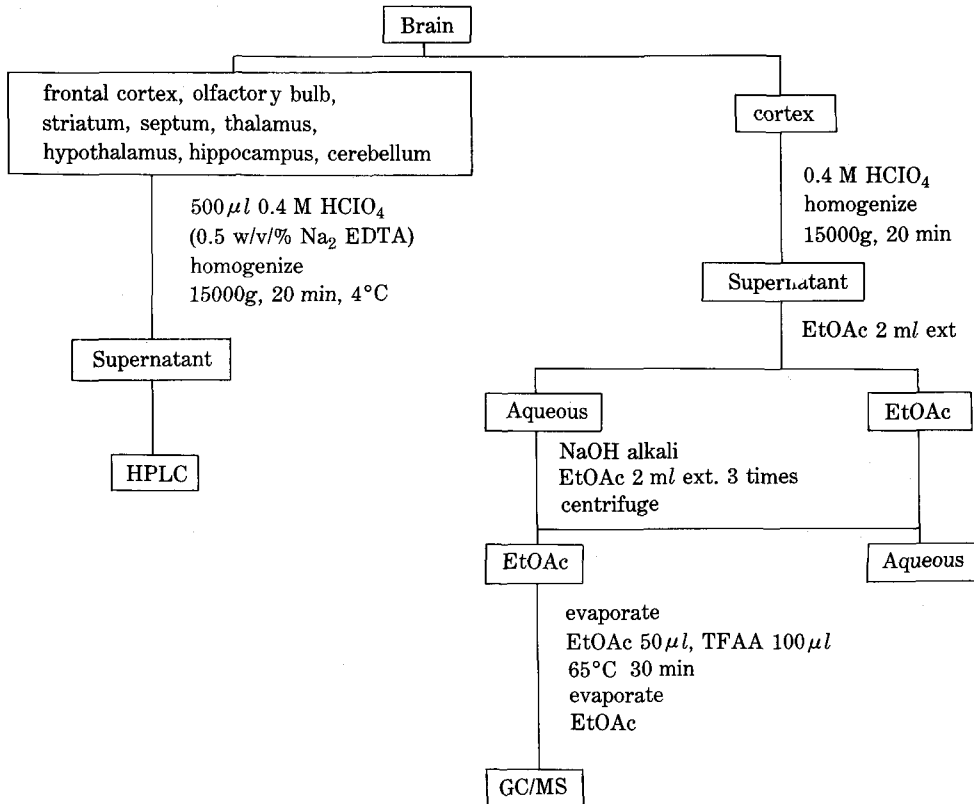


Fig. 1—Flow diagram of sample preparation.

시간 후 단독시켜 대조군의 시료로 하였다.

**뇌부위별 조직채취**—흰쥐를 단두하여 뇌를 노출시키고 얼음 위에서 전두피질(frontal cortex), 후구(olfactory bulb), 선조체(striatum), 중격(septum), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus), 소뇌(cerebellum) 및 피질(cortex)로 나누어 DA, 5-HT 함량이 많은 선조체, 중격 및 시상하부를 택해 생리활성 amine 측정시료로 하였고, 피질은 뇌내 MA 농도 측정시료로 하였다.

**뇌 중 생리활성 amine 측정**—채취된 선조체, 중격, 시상하부를 정확히 평량하고, Mayer 등<sup>28)</sup>, Mefford<sup>29)</sup>의 방법에 따라 Fig.1과 같이 0.5 w/v% Na<sub>2</sub> EDTA가 든 0.4 M HClO<sub>4</sub> 500 µl을 넣어 균질화한 후 0~4°C에서 15,000g으로 20분 동안 원심분리하여 얻은 상등액을 HPLC 검체로 하였다.

표준품인 NE, DA, 5-HT, DOPAC, HVA 및

5-HIAA는 0.1 N HClO<sub>4</sub>에 녹혀 50 µg/ml 농도의 원액으로 하고, 표준용액은 원액을 0.1 N HClO<sub>4</sub>로 희석하여 250 ng/ml, 100 ng/ml로 하였다. 각 농도의 표준용액을 50 µl씩 취해 섞어 10 µl를 HPLC에 주입하여 얻은 chromatogram에서 면적비로 검량선을 작성하였으며, 각 검체는 본 조건에서 작성된 검량선에 따라 성분함량 시험을 하였다.

시료는 HPLC로 분석할 때까지 -70°C에 보관하였다.

분석조건은 다음과 같다.

Column : µ-Bondapak C<sub>18</sub>

Mobile Phase : 93% 0.15 M (pH 2.47) mono-chloroacetic acid buffer (0.67 mM Na<sub>2</sub> EDTA·2H<sub>2</sub>O & 1.42 mM sodium octyl sulfonate included) : 7% acetonitrile

Detector : LC-4B/17 Electrochemical detector using a TL-5

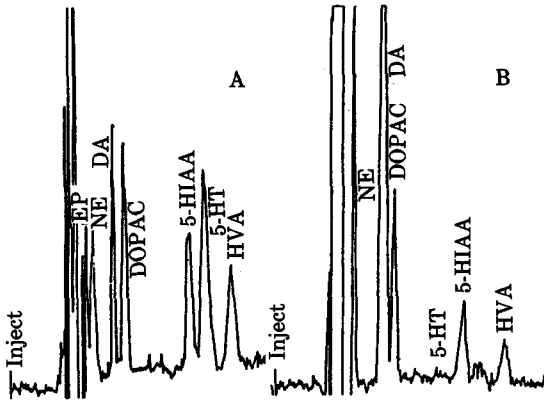


Fig. 2—Chromatogram of monoamines and their metabolites.

A; standard monoamines.

B; striatum of rat brain at 1 hr following 10 mg/kg methamphetamine i.p.

Abbreviation: EP; epinephrine, NE; norepinephrine, DA; dopamine, DOPAC; 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, 5-HIAA; 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HT; 5-hydroxytryptamine, HVA; homovanillic acid.

Glassy carbon working electrode (Bioanalytical system)

Applied potential : +800 mV vs. Ag/AgCl

Controller sensitivity : 1 nA/V or 2 nA/V

Flow rate : 1.2 ml/min

이 조건에서 시험한 표준품 및 암컷에 MA를 투여한 다음 1시간 후에 채취한 선조체에서 얻은 검액의 chromatogram은 Fig. 2와 같다.

**뇌 중 MA 농도 측정**—뇌 중 MA 및 대사물질인 AM 측정은 정확히 취한 피질부분을 Fig. 1과 같이 처리하여 GC/MS 검액으로 하였다.

이 때 표준품 TFA 유도체의 각 질량스펙트럼에서 base peak 및 특성 peak인 MA·TFA의 154 m/e, AM·TFA의 140 m/e 및 내부표준물질로 선정된 methoxyphenamine·TFA에서의 148 m/e를 선정하여 MID(multiple ion detection)<sup>30)</sup>을 실시하였다.

MA, AM 및 내부표준물질의 각 5 μg을 TFA 유도체로 한 후 MID를 실시하여 얻은 mass chromatogram에서 내부표준물질에 대한 면적비로 NOVA 4에서 검량선을 작성하였고, 각 시료의 GC/MS 검액은 동일조건에서 실험하여 검량선에

Table I—Stereotyped rating scale.

0; Asleep or stationary
1; Active
2; Active with bursts of stereotyped rearing or sniffing
3; Stereotyped sniffing or rearing over a wide area
4; Stereotyped sniffing or head bobbing in one place
5; Stereotyped behavior in one location with bursts of gnawing or licking.
6; Continuous gnawing or licking in one place including self destructive behavior

따라 함량을 구하였다.

이 때 GC/MS 분석조건은 다음과 같다.

Column : Fused silica capillary BP-5 (25 m × 0.3 mm)

Column temperature : 100°C (1) 10°C/min 230°C

Injector temperature : 250°C

Transfer line : 270°C

Electron energy : 70 eV

**상동행동 측정**—상동행동 측정은 60 cm × 60 cm × 60 cm의 투명한 플라스틱 상자를 사용하여 실시하였다. 흰쥐를 약물투여 30분 전에 상자에 넣어 환경에 적응시킨 후 10 mg/kg MA를 복강내 투여하고 10분 간격으로 30초씩 6시간 동안 행동을 관찰하였다. Beatty 등<sup>26,27)</sup>의 방법에 따라 Table I과 같이 강도를 나누어 약물투여를 이는 2사람과 모르는 2사람이 측정하여 평균치를 얻었으며 각 군은 흰쥐 3마리씩 하였다.

## 결 과

**MA에 의한 흰쥐의 상동행동**—AM 또는 MA에 의한 상동행동의 강도를 측정하기 위한 분류방법으로는 학자에 따라 차이가 있으나 본 실험에서는 비교적 관찰하기 쉬운 냄새맡는 행동, 고개를 끄덕이는 행동 및 핥거나 무는 행동을 측정한 Beatty 등<sup>26,27)</sup>의 법에 따라 관찰하였다.

10 mg/kg MA를 투여한 10분 후 모든 군에서 냄새를 맡는 듯한 행동이 나타나기 시작하였으며, 1시간 후에는 발톱을 핥는 행동, 같은 장소에서 고개를 좌우, 상하로 끄덕이는 행동이 전례에서 나타났

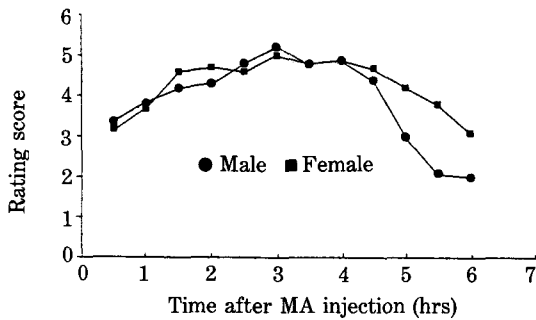


Fig. 3—Mean stereotyped rating after i.p. injection of methamphetamine (MA) to male and female rat groups.

Each point is expressed as mean of 3 animals.

암수 흰쥐에서 상동행동은 Fig. 3에서와 같이 강도 4.5 이상 계속되는 시간이 각각 1.5~4.5 시간, 2.5~4 시간으로 암컷이 수컷보다 그 작용이 오래 지속되었다.

뇌 중 MA 및 AM의 농도—뇌 중 MA 및 그 대사물인 AM의 농도측정은 Eison 등<sup>31)</sup>의 보고에 따라 AM류가 가장 많이 축적된다는 피질부분을 취하여 실시하였다.

MA 10mg/kg을 투여한 각 군의 피질 중 시간에 따른 MA 및 AM의 농도는 Fig. 4와 같이 약물투여 1시간 후 수컷에서는 17.4ng/mg, 암컷에서는 17.2ng/mg의 최대농도가 나타났으나 수컷 흰쥐는 1시간 후 그 양이 점차 감소된 반면 암컷 흰쥐는 2시간까지 최대농도가 지속되었다.

선조체 중 DA 및 그 대사물의 변화—암수 흰쥐에 MA 10 mg/kg 투여 후 선조체 중 시간에 따른

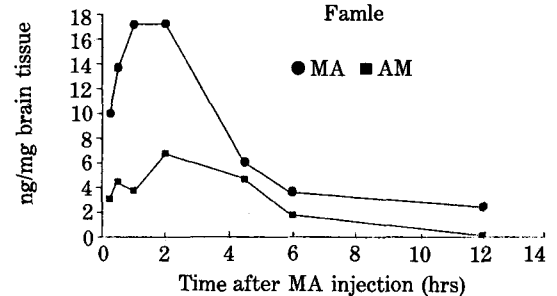
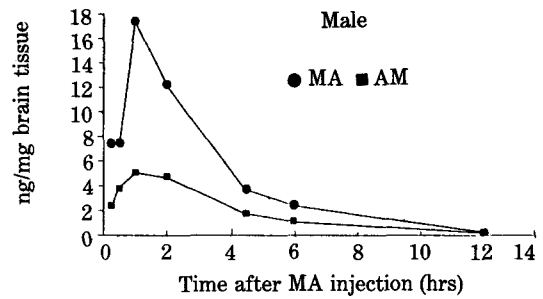


Fig. 4—The content of methamphetamine and amphetamine in cerebral cortex of rat

Each point is expressed as mean of 6 animals.

DA의 변화는 Table II에서와 같이 약물투여 15분 후 DA level 저하가 나타나서 수컷의 경우는 2시간 후, 암컷의 경우는 30분, 2시간 후 대조군에 비해 현저하게 저하되었으나( $p < 0.05$ ), 6시간 이후에는 암수 모두에게 변화가 없었다.

선조체 중 DA의 탈 amine 체인 DOPAC은 MA 단독투여 암수흰쥐에서 15분, 30분, 1시간 후 그 level이 저하되었다( $p < 0.05$ ).

Table II—Effect of Methamphetamine on the level of DA, DOPAC and HVA in rat Striatum.

Amines	Sex	Control	Time after MA injection (10 mg/kg)						
			15 min	30 min	1 h	2 h	4.5 h	6 h	12 h
DA	M	12.10±0.64	10.13±0.48°	12.78±0.88	10.91±0.05°	8.63±0.16*	9.59±0.32°	11.05±0.44	11.42±0.97
	F	13.94±1.04	11.57±1.66°	8.52±1.48*	10.44±0.20°	8.92±0.83*	11.69±0.23	12.32±0.57	13.29±0.06
DOPAC	M	3.29±1.41	1.50±0.05*	1.43±0.15*	1.42±0.23*	1.54±0.27*	2.86±0.20	3.34±0.81	3.62±0.55
	F	2.97±0.74	1.35±0.15*	1.47±0.59*	1.28±0.27*	1.99±0.49°	2.76±0.60	3.09±1.65	2.67±0.49
HVA	M	1.29±0.06	1.05±0.03	1.10±0.06	1.90±0.10*	1.69±0.06°	1.81±0.03*	1.54±0.33	1.27±0.50
	F	1.10±0.11	0.73±0.17	1.71±0.08*	1.76±0.05*	1.58±0.17	1.97±0.05*	1.45±0.06	1.13±0.13

Values (ng/mg brain tissue) are expressed as the Mean±S.E. of 3 determinations (control N=6)

\* Significantly different from the control at  $p < 0.05$ .

° Different from the control at  $0.05 < p < 0.1$

Abbreviations: DA; dopamine, DOPAC; dihydroxyphenylacetic acid, HVA; homovanillic acid.

**Table III**—Effect of Methamphetamine on the level of 5-HT and 5-HIAA in rat Striatum.

Amines	Sex	Control	Time after MA injection (10 mg/kg)						
			15 min	30 min	1 h	2 h	4.5 h	6 h	12 h
5-HT	M	0.25±0.05	0.25±0.04	0.24±0.07	0.11±0.01*	0.24±0.05	0.16±0.03	0.24±0.05	0.29±0.08
	F	0.20±0.01	0.13±0.02*	0.14±0.03*	0.16±0.04	0.13±0.04*	0.15±0.04	0.29±0.05	0.25±0.08
5-HIAA	M	2.16±0.09	1.43±0.07*	2.02±0.02	1.72±0.17°	2.06±0.11	1.52±0.10*	2.39±0.17	2.30±0.16
	F	2.29±0.18	1.42±0.21*	1.60±0.22°	1.50±0.15*	1.75±0.13	1.48±0.24*	2.06±0.15	2.36±0.04

Values (ng/mg brain tissue) are expressed as the Mean±S.E. of 3 determinations (control N=6)

\* Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

° Different from the control at  $0.05<p<0.1$

Abbreviations: 5-HT; 5-hydroxytryptamine (serotonin), 5-HIAA; 5-hydroxyindoleacetic acid.

**Table IV**—Effect of Methamphetamine on the level of DA, DOPAC and HVA in rat Septum.

Amines	Sex	Control	Time after MA injection (10 mg/kg)						
			15 min	30 min	1 h	2 h	4.5 h	6 h	12 h
DA	M	0.87±0.21	0.56±0.02	0.69±0.31	0.22±0.10**	0.75±0.11	1.01±0.27	1.14±0.33	1.02±0.25
	F	0.92±0.28	1.00±0.38	1.24±0.55	0.52±0.02*	0.55±0.11*	0.80±0.14	1.04±0.17	0.95±0.21
DOPAC	M	0.67±0.37	0.29±0.10	0.72±0.38	0.20	0.28±0.10*	0.69±0.21	0.55±0.18	0.56±0.29
	F	0.62±0.26	0.51±0.24	0.66±0.28*	0.02±0.01**	0.62±0.25	0.28±0.12°	0.45±0.03	0.29±0.20
HVA	M	0.27±0.13	0.33±0.09	N.D.	0.38	N.D.	0.33±0.08	0.45±0.26*	0.36±0.09
	F	0.26±0.18	0.11±0.04	N.D.	0.28±0.15	0.24	N.D.	0.60±0.25*	0.29±0.03

Values (ng/mg brain tissue) are expressed as the Mean±S.E. of 3 determinations (control N=6)

\* Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

\*\* Significantly different from the control at  $p<0.01$ .

° Different from the control at  $0.05<p<0.1$

Abbreviations: DA; dopamine, DOPAC; dihydroxyphenylacetic acid, HVA; homovanillic acid.

DA의 최종대사산물인 HVA의 변화는 MA만 투여한 수컷에서는 1시간 후, 암컷에서는 30분, 1시간 후에 그 level이 증대되었으며 4.5시간 후 암수 모두에서 level의 증가가 보여졌다( $p<0.05$ ).

선조체 중 5-HT 및 그 대사물의 변화—선조체 중 5-HT의 변화는 Table III과 같이 MA만을 투여한 수컷의 경우 1시간 후, 암컷의 경우는 15분, 1시간, 2시간 후 대조군에 비해 그 level이 저하되었다( $p<0.05$ ). testosterone 투여에 의해 2시간 후, estradiol 투여에 의해서는 30분 후에 level의 저하가 보여졌다( $p<0.05$ ).

5-HT는 탈 amine 체인 5-HIAA의 변화는 수컷의 경우 15분, 4.5시간 후, 암컷의 경우는 15분, 1시간, 4.5시간 후 대조군에 비해 그 level의 저하가 나타났다( $p<0.05$ ).

중격에서 DA 및 그 대사물의 변화—중격 중 DA 및 그 대사물의 시간에 따른 변화는 Table IV와 같이 DA은 수컷의 경우 15분, 1시간 후, 암컷의 경우는 1시간, 2시간 후 그 level이 대조군에 비해 저하되었고( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ), DOPAC의 변화는 MA 단독투여시 수컷의 경우 15분, 2시간 후, 암컷의 경우는 1시간 후에 상당한 저하가 나타났으며( $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ), HVA의 변화는 MA 단독투여 후 암수에서 6시간 후에 그 level의 증가가 보여졌다( $p<0.05$ ).

중격 중 5-HT 및 5-HIAA의 변화—중격 중 5-HT 및 5-HIAA의 시간에 따른 함량변화는 Table V와 같이 MA 단독투여 암수 흰쥐에서 5-HT level이 15분, 30분, 1시간 후 대조군에 비해 저하되었으며( $p<0.05$ ), 수컷에서는 2시간 후,

**Table V**—Effect of Methamphetamine on the level of 5-HT and 5-HIAA in rat Septum.

Amines	Sex	Control	Time after MA injection (10 mg/kg)						
			15 min	30 min	1 h	2 h	4.5 h	6 h	12 h
5-HT	M	0.39±0.11	0.09±0.01*	0.04±0.01*	0.05±0.01*	N.D.	0.40±0.17	0.48±0.17	0.32±0.01
	F	0.48±0.18	0.04±0.02*	0.03±0.01*	0.04±0.03*	0.13	N.D.	0.63±0.03	0.29±0.09
5-HIAA	M	1.82±0.13	0.38±0.14*	0.17±0.03**	0.57	0.86±0.04*	1.18±0.34	1.86±0.74	1.39±0.43
	F	1.75±0.13	0.26±0.11*	N.D.	0.31±0.09*	0.23±0.06*	0.44±0.15*	1.13±0.63	1.71±0.29

Values (ng/mg brain tissue) are expressed as the Mean±S.E. of 3 determinations (control N=6)

\* Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

\*\* Significantly different from the control at  $p<0.01$ .

N.D.: not detectable

Abbreviations: 5-HT; 5-hydroxytryptamine (serotonin), 5-HIAA; 5-hydroxyindoleacetic acid.

**Table VI**—Effect of Methamphetamine on the level of DA, DOPAC and HVA in rat Hypothalamus.

Amines	Sex	Control	Time after MA injection (10 mg/kg)						
			15 min	30 min	1 h	2 h	4.5 h	6 h	12 h
DA	M	0.30±0.09	0.07±0.03*	0.27±0.10	0.11	0.39±0.09	0.23±0.02	0.25±0.05	0.37±0.12
	F	0.33±0.15	0.06±0.01*	0.18±0.11*	N.D.	0.37±0.21	0.28±0.11	0.33±0.05	0.24±0.05
DOPAC	M	0.31±0.14	0.14±0.03	0.12	0.70	0.13±0.01°	0.12±0.04°	0.11±0.03	0.30±0.11
	F	0.32±0.06	0.03±0.01*	0.07±0.04*	N.D.	0.09±0.02*	0.12±0.03°	0.16±0.05	0.29±0.03
HVA	M	0.09±0.02	0.12±0.06	1.16±0.03*	0.15±0.04	0.02±0.01	0.02±0.01	0.01	0.03
	F	0.08±0.05	0.05±0.01	0.24±0.02°	0.19±0.08°	0.02±0.01	N.D.	0.06±0.02	0.03

Values (ng/mg brain tissue) are expressed as the Mean±S.E. of 3 determinations (control N=6)

\* Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

° Different from the control at  $0.05<p<0.1$

Abbreviations: DA; dopamine, DOPAC; dihydroxyphenylacetic acid, HVA; homovanillic acid.

암컷에서는 4.5시간 후 5-HT가 검출되지 않았다.

5-HIAA의 변화는 수컷의 경우 15분, 30분, 2시간 후, 암컷에서는 15분, 2시간, 4.5시간 후에 그 level이 저하되었으며( $p<0.05$ ), 5-HT의 변화는 암수의 차가 크지 않았으며, 5-HIAA의 변화는 MA 단독투여시 암컷에서 감소가 수컷보다 컸다.

시상하부에서 DA, 5-HT과 그 대사물의 변화—시상하부 중 DA 및 그 대사물의 변화는 Table VI과 같이 DA의 변화는 MA 단독투여 수컷에서 15분, 암컷에서 15분, 30분 후에 level이 저하되었다( $p<0.05$ ).

DOPAC의 변화는 MA 단독투여 수컷에서는 2시간, 4.5시간 후 약간의 저하( $0.05<p<0.1$ )만이 보여졌으나 암컷에서는 15분, 30분, 2시간 후 상당한 감소가 관찰되었다( $p<0.05$ ).

그러나 HVA의 변화는 MA 단독투여 수컷에서

1시간 후 증가가 관찰된 것을 제외하고는( $p<0.05$ ), 전체적으로 변화가 없었다.

시상하부에서 DA 및 그 대사물의 변화는 DA의 경우 수컷이 암컷보다 그 level의 저하가 컸고, DA의 대사물인 DOPAC의 변화는 암컷에서 level 저하가 수컷보다 컸으나 전체적으로 변화는 미미하였고, HVA에 의한 변화는 거의 관찰되지 않았다.

Table VII은 시상하부에서 5-HT와 5-HIAA의 변화로 5-HT의 변화는 MA 단독투여 후 수컷에서 15분에 저하가 있을 뿐( $0.05<p<0.1$ ) 변화가 미미하였다. 5-HIAA는 MA 단독투여시 수컷과 암컷에서 15분, 30분 후에 상당한 감소가 보여졌다( $p<0.05$ ).

5-HT, 5-HIAA의 변화는 Fig. 11과 같은데, 5-HT의 경우 수컷에서 변화가 암컷보다 약간 컸으나 전체적인 변화는 대조군에 비해 유의성이 없었으

**Table VII**—Effect of Methamphetamine on the level of 5-HT and 5-HIAA in rat Hypothalamus.

Amines	Sex	Control	Time after MA injection (10 mg/kg)						
			15 min	30 min	1 h	2 h	4.5 h	6 h	12 h
5-HT	M	0.39±0.04	0.15±0.10°	0.30±0.06	0.21	0.44±0.05	0.46±0.02	0.53±0.09	0.44±0.08
	F	0.37±0.06	0.35±0.24	N.D.	N.D.	0.64±0.29	0.46±0.09	0.57±0.13	0.68±0.10
5-HIAA	M	1.57±0.17	0.54±0.17*	0.78±0.14*	1.12	1.33±0.06	1.53±0.68*	1.30±0.12	1.33±0.18
	F	1.59±0.15	0.16±0.02*	0.82±0.10	N.D.	1.51±0.49	1.01±0.01°	1.37±0.18	1.74±0.28

Values (ng/mg brain tissue) are expressed as the Mean±S.E. of 3 determinations (control N=6)

\* Significantly different from the control at  $p < 0.05$ .

° Different from the control at  $0.05 < p < 0.1$ .

N.D.: not detectable

Abbreviations: 5-HT; 5-hydroxytryptamine (serotonin), 5-HIAA; 5-hydroxyindoleacetic acid.

며, 5-HIAA에 의한 변화도 유의성이 관찰되지 않았다.

## 고 찰

AM 투여에 의하여 흰쥐 등 동물에서 나타나는 상동행동과 사람에게서 나타나는 정신분열증 유사상태는 중추신경계에 대한 작용으로, AM에 대한 이러한 행동변화에 대하여는 많은 연구가 보고되어 있으나, AM보다 중추신경 흥분작용이 강하며<sup>22)</sup> 우리나라에서 약물남용으로 가장 큰 문제가 되고 있는 MA에 대하여는 보고된 바가 적다.

이러한 행동변화는 신경세포에서 monoamine oxidase(MAO)의 저해라든가, 신경전합부에서 생리활성 amine의 방출촉진 또는 재흡수억제에 기인되므로 생리활성 amine의 양이나 작용효소의 변화측정은 생화학적 독성학 뿐 아니라, 행동학적 독성학<sup>33)</sup>에서도 중요한 의미를 갖고 있다.

Peachey 등<sup>34)</sup>의 방법에 따라 10mg/kg의 MA를 각군의 흰쥐에 투여한 후 6시간 동안 행동을 관찰할 때 10분 후부터 모든 군의 흰쥐에서 상동행동이 나타나, 약물투여 2~4시간 후에는 행동의 강도가 최대로 되었다. 특히 암컷은 강도 4.5 이상인 행동이 약물투여 후 1.8~4.3시간 동안 계속되었으나, 수컷은 2.5~4.0시간으로 암컷이 수컷보다 MA에 의한 상동행동이 오래 지속됨을 알 수 있었다. 이러한 사실은 AM에 의해 나타나는 상동행동에 성차가 있다고 보고한 Beatty 등<sup>26,27)</sup>의 보고와 일치되는 바, AM과 구조적, 약리학적 작용이 유

사한 MA도 같은 작용을 하는 것으로 생각된다.

상동행동에 대한 여성호르몬의 영향에 대하여 Nausieda<sup>35)</sup>은 난소적제수술을 한 guinea pig에 AM을 투여할 때 AM에 의한 상동행동이 저하되는 것을 보고하였다. 또 Hruska 등<sup>36,37)</sup>은 수컷 흰쥐에 estrogen을 투여한 후, AM를 투여할 때 AM에 의한 상동행동이 증가되는 것을 관찰하여 estrogen 등의 여성호르몬이 상동행동에 영향을 미친다고 보고하고 있다. 또한 Kumakura 등<sup>38)</sup>은 난소적제수술을 하면 선조체 등에서 DA의 활성이 저하된다고 보고하고 있어 본 실험에서 estradiol에 의해 상동행동이 증강된 것은 estradiol이 DA 감수성에 관여하여 나타난 것으로 생각되며, 이는 선조체 중 DA 활성이 증가되어 나타나는 무도병이 피임약을 복용하는 여성에게 많다는 사실과도 일치하였다.

뇌피질 중 MA 농도는 10mg/kg MA 투여 1시간 후 수컷에서 17.4ng/mg, 암컷에서는 17.2ng/mg이었는데, 암컷에서는 이 농도가 2시간 후까지 지속되었으나 수컷에서는 1시간 이후 그 농도가 감소되었다.

Meyer 등<sup>39)</sup>은 AM을 복강내 투여한 후 뇌 중 AM 및 그 대사물을 측정하여 수컷은 수산화대사물이 많고, 암컷은 미변화체가 많음을 보고하고 이는 수컷에서 hydroxylation 되는 비율이 높기 때문이라 하였다. 본 실험에서도 작용이나 구조가 유사한 MA이 암컷에서 미대사체가 많았음은 성에 따른 대사의 차이에 기인되는 것으로 생각된다.

뇌 중 MA 농도에 대하여 Chuang 등<sup>20)</sup>은 2.5



mg/kg MA 투여 45분 후 시상하부 37.1 ng/mg protein, 미상핵에서 39.1 ng/mg protein MA 농도를 보고하였으며 Peat 등<sup>40)</sup>은 17.5 mg/kg MA 투여 1시간 후 MA 농도가 전두(forebrain)에서 42.1 ng/mg 임을 보고하였고, Yamanaka 등<sup>7)</sup>도 mouse에 10 mg/kg MA 투여 30분 후 8.9 µg/g 이 뇌내에 함유된다고 보고하는 등 MA의 뇌내 대사량에 대한 보고는 일정치 않는데 이는 뇌의 채취 부위, 측정기기, 투여경로, 실험동물의 종차 및 개체차 등에 의한 것으로 생각된다.

뇌 중 MA 농도와 상동행동 발현을 보면 약물투여 10분 후 상동행동이 나타나 2~4시간 사이에 최고강도에 도달하였으나 뇌 중 MA 농도는 1~2시간에 최대농도가 측정되는 것으로 보아 brain 중 MA 농도가 행동의 발현보다 선행되는 것으로 생각된다.

이번 실험에서 DA 및 그 대사물의 변화를 선조체, 중격 및 시상하부에서 측정할 때 선조체에서 그 변화가 가장 뚜렷했으며, 그 다음은 중격, 시상하부 순으로 시상하부에서 DA 변화는 미미하였다.

Randrup 등<sup>41)</sup>에 의하면 AM 류에 의한 상동행동은 선조체에 있는 DA 중추의 기능항진에 의한다고 하며, Toshima<sup>42)</sup>도 DA 계 신경세포가 AM 류에 의해 기능적, 형태적 변화를 일으킴으로써 상동행동이 나타난다고 보고하고, Jackson 등<sup>43)</sup>은 80%의 DA가 선조체에 있다하므로 MA 투여 후 DA 및 그 대사물의 변화가 기저핵 중 선조체에서 가장 컸던 본 실험결과와 이들은 일치되었다.

DA의 뇌내 대사과정은 Fig. 11과 같이 MAO와 aldehyde dehydrogenase의 작용을 걸쳐 DOPAC으로 된 후 다시 COMT의 작용에 의해 HVA로 되는 반응경로와 COMT 및 MAO의 작용에 의해 HVA로 되는 반응경로로 분류된다.

MA 10 mg/kg 투여에 의해 각군 흰쥐의 선조체를 비롯 중격, DA는 감소하였으나 대사최종산물인 HVA는 증가되는 것으로 보아 DA의 전환율(turnover)이 증가되는 것을 볼 수 있었다.

AM 류에 의한 상동행동 발현시 DA만의 변화에 대하여는 변화가 없거나 약간 증가한다는 보고<sup>6,10,14)</sup>와 오히려 감소<sup>11,18,19)</sup>한다는 보고 등 일정치 않게 보고되어 있으며, 또한 MA에 의한 DA 변화의 보고도 일정하지 않아 감소<sup>12)</sup> 또는 변화가 없다<sup>7,15-17)</sup>고 보고되고 있다. 그러나 뇌조직내의 DA 신경의

활성도는 DA 함량 단독으로 비교하기는 힘들며, 전환율을 감안하여 DA 함량과 대사산물인 HVA의 농도를 합한 수치로 할 수 있다. 따라서 이번 실험 결과에서 DA는 감소하나 최종산물인 HVA가 증가되는 것은 DA의 전환율의 증가 즉, DA 신경계의 활성증가를 나타내는 것으로 Nishikawa 등<sup>13)</sup>, Yamanaka 등<sup>7)</sup> 및 Costa 등<sup>45)</sup>의 보고와 일치하였다. Nishikawa 등<sup>13)</sup>은 6 mg/kg MA 투여에 의해 DA의 전환율이 증가된다고 보고하고 Nozu 등<sup>15)</sup>도 MA에 의한 DA량의 변화는 없으나 DA의 COMT 대사물과 유리형의 amine이 증가된다고 보고하고 있다. 또 Yamanaka 등<sup>7)</sup>도 DA의 변화는 없지만 HVA는 증가되어 DA 소비가 증가된다고 보고하고, Chuang 등<sup>20)</sup>은 시상하부에서 DA 감소, 미상핵에서 DA 증가와 더불어 양 부위에서 DOPAC의 감소를 보고하였다.

또 DOPAC은 감소되고 HVA는 증가된다는 것은 최초의 COMT에 의한 대사경로가 증가되고 MAO에 의한 대사경로는 억제될 것이라는 Nozu 등<sup>16)</sup>, Chuang 등<sup>20)</sup>의 보고와 일치하였다.

10 mg/kg MA 투여에 의한 선조체, 중격 및 시상하부에서 5-HT 변화는 선조체, 중격에서 컸으나, 시상하부에서의 변화는 미미하였다. 상동행동 발현시 DA 작용에 대해 반대효과를 갖는다는 보고<sup>21)</sup>에 따라 5-HT 및 그 대사물인 5-HIAA의 양을 비교하였다.

10 mg/kg MA 투여에 의해 선조체 중 5-HT는 약물투여 1~2시간 동안 level 저하가 나타났고, 5-HIAA의 저하도 관찰되었다. Bakhit 등<sup>22,23)</sup>에 의하면 5-HT의 율속효소(rate-limiting enzyme)인 tryptophan hydroxylase(TPH)의 활성을 저하하므로써 5-HT 함량을 저하시킨다 하며, Hotchkiss 등<sup>24)</sup>, Trulson 등<sup>25)</sup>도 MA 투여에 의해 TPH 활성이 저하된다 하였고, Morgan<sup>17)</sup>은 MA 투여에 의해 뇌 중 5-HT 양이 50% 감소된다고 보고하였다. 따라서 이번 실험결과 선조체, 중격에서 5-HT 및 5-HIAA 감소는 TPH 활성저하에 기인되는 것으로 생각된다.

또한 이번 실험에서 5-HT와 5-HIAA의 변화는 6시간만에 정상치에 도달되므로 10 mg/kg 1회 투여에 의해서는 일시적인 효소활성의 저하가 초래될 것으로 생각되나 Peat 등<sup>40)</sup>에 의하면 MA 17.5

mg/kg 투여에 의해 TPH 활성이 저하되어 7일까지 계속된다고 하므로 MA를 장기간 복용하는 경우에는 효소활성저하가 쉽게 회복되지 않아 신경독성물질로도 작용할 것이라고 생각된다.

이번 실험에서 DA 함량은 2시간 후에 감소하기 시작하였으며 HVA의 농도는 1시간 후 증가하여 2시간 정도에 최대농도에 도달한 후 4시간 정도 유지된 것을 감안하면 DA 신경의 활성도는 1시간 후에 증가하여 2시간 후부터는 최대농도에 도달한 후 감소된 것으로 해석될 수 있다.

이 DA 활성도의 시간적인 변동은 뇌조직내 MA 농도 변화와 같이 일어나며, 5-HT 및 5-HIAA 함량변화는 MA의 함량증가에 따라 감소되는 것으로 보아 DA 신경활성도와 5-HT 함량의 변동은 상동행동의 발현에 선행되는 것으로 알 수 있었다.

따라서 MA에 의한 상동행동은 DA 신경계의 활성증가 및 5-HT 신경계의 억압에 의하여 나타나는 증상으로 생각되며, MA에 의해 야기될 수 있는 정신적 상태를 이해하기 위하여 사람의 정신분열증 모델로서 동물의 상동행동을 사용하고 있으므로 MA를 흰쥐에 투여한 후 뇌내 생리활성 amine 변화를 살펴본 결과 MA에 의한 행동변화는 DA 신경활성도 증가 및 5-HT 신경계의 저하에 기인될 것으로 생각되며 특히 여성에게 강하게 나타날 수 있음을 알 수 있었다.

그러나 MA의 복용은 남용 및 장기복용이 문제가 되므로 만성투여에 의한 활성 amine 변화 및 효소활성변화에 대하여도 연구가 계속되어야 할 것이다.

## 결 론

암수 흰쥐에 methamphetamine(MA)을 단독투여한 다음 MA이 상동행동, 뇌중 MA 농도의 변화 및 선조체, 중격, 시상하부에서 dopamine(DA)과 serotonin(5-HT) level에 미치는 영향에 대하여 실험한 결과는 다음과 같다.

1. 흰쥐에 MA 10mg/kg 투여 10분 후부터 상동행동이 나타났으며, 암컷이 수컷보다 그 작용이 오래 계속되었다.

2. 뇌중 MA 농도는 암컷이 수컷보다 높았다.

3. MA 투여에 의해 선조체, 중격에서 DA는 감

소하였고, 대사최종산물인 homovanillic acid는 증가되는 것으로 보아 DA 전환율(turnover)의 증가, 즉 DA 신경계의 활성증가가 나타났으며, 이 변화는 선조체에서 가장 컸다.

4. MA 투여에 의해 선조체, 중격에서 5-HT과 5-hydroxyindoleacetic acid가 감소되는 것으로 보아 5-HT 신경계의 억압이 일어나며, 상동행동은 DA 신경계의 활성증가 및 5-HT 신경계의 억압에 의해 나타나는 것을 알 수 있었다.

5. 선조체 중 DA이 감소되고, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid도 감소되는 것으로 보아 최초대사 단계는 catechol-O-methyltransferase에 의한 것을 알 수 있었다.

6. DA 신경활성도의 시간적 변동은 MA의 뇌조직내 농도변동과 일치하였으며, 이들은 상동행동보다 선행되어 대사되었다.

7. 암수 흰쥐에 MA 10mg/kg 1회 투여할 경우 모든 군에서 생리활성 amine은 6시간 이내에 정상으로 회복되었다.

## 문 헌

- 1) Yoshida, T. and Kuroiwa, Y.: Biochemical toxicology of amphetamines, *EISEI KAGAKU*, **28**, 195 (1982).
- 2) Takaori, S.: Pharmacological action and toxicity of awaking drugs. *日法醫誌* **37**, 523 (1983).
- 3) Cook, J.D. and Schanberg, S.M.: Effect of methamphetamine on norepinephrine metabolism in various regions of brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **195**, 87 (1975).
- 4) Tayler, W.A. and Sulser, F.: Effects of amphetamine and its hydroxylated metabolites on central noradrenergic mechanisms. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **185**, 87 (1973).
- 5) Wenger, G.R. and Rutledge, C.D.: A comparison of the effects of amphetamine and its metabolites, p-hydroxyamphetamine and p-hydroxynorephedrine, on uptake, release and catabolism of <sup>3</sup>H-norepinephrine in cerebral cortex of rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **189**, 725 (1974).
- 6) Moore, K.E. and Lariviere, E.W.: Effect of d-amphetamine and restraint on the content of norepine-

- phrine and dopamine in rat brain. *Biochem. Pharmacol.*, **12**, 1283 (1963).
- 7) Yamanaka, Y., Yamamoto, T. and Egashira, T.: Methamphetamine-induced behavioral effects and releases of brain catecholamines and brain concentrations of methamphetamine in mice. *Japan. J. Pharmacol.*, **33**, 33 (1983).
  - 8) Speciale, S.G. Jr., Karoum, F. and Wyatt, R.J.: Different effect of amphetamine and amfonelic acid on peripheral and central catecholamine metabolism. *European. J. Pharmacol.*, **62**, 297 (1980).
  - 9) Nomura, Y., Yotsumoto, I. and Oki, K.: Age-related changes in the central catecholaminergic function and its interaction with methamphetamine during postnatal life in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 264 (1980).
  - 10) Papeschi, R.: Behavioral and biochemical interaction between AMT and (+)-amphetamine: Relevance to the identification of the functional pool of brain catecholamines. *Psychopharmacologia*, **45**, 21 (1975).
  - 11) Glowinski, J., Axelrod, J. and Iversen, L.L.: Regional studies of catecholamines in the rat brain. IV. Effect of drugs on the disposition and metabolism of <sup>3</sup>H-norepinephrine and <sup>3</sup>H-dopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **153**, 30 (1966).
  - 12) Lewander, T.: Effects of acute and chronic amphetamine intoxication on brain catecholamines in the guinea pig. *Acta. Pharmacol. et. toxicol.*, **29**, 209 (1971).
  - 13) Kobayashi, M., Wakamatsu, Y., Shinohara, M., Teraoka, Y., Koshikawa, N., Nomura, F., Furuuchi, T., Takahara, S., Kitahara, I. and Ashikari, S.: Methamphetamine-stereotypies and brain dopamine levels of rats treated with single or repeated doses of  $\alpha$ -methyl-para-tyrosine. *Folia Pharmacol. Japon.*, **73**, 695 (1977).
  - 14) Nishikawa, T., Matage, N., Takashima, M. and Toru, M.: Behavioral sensitization and relative hyperresponsiveness of striatal and limbic dopaminergic neurones after repeated methamphetamine treatment. *European. J. Pharmacol.*, **88**, 195 (1983).
  - 15) Baird, J.R.C. and Lewis, J.J.: The effects of cocaine, amphetamine and some amphetamine-like compounds on the *in vivo* levels of noradrenaline and dopamine in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1475 (1964).
  - 16) Nozu, T. and Furukawa, T.: Effects of methamphetamine and a reserpine-like drug on norepinephrine and dopamine metabolism in rat brain. *Folia Pharmacol. Japon.*, **72**, 445 (1976).
  - 17) Wagner, G.C., Seiden, L.S. and Schuster, C.R.: Methamphetamine-induced changes in brain catecholamines in rats and guinea pigs. *Drug and Alcohol Dependence*, **4**, 435 (1979).
  - 18) Morgan, C.D., Cataabeni, F. and Costa, E.: Methamphetamine, fenfluramine and their N-dealkylated metabolites: Effect on monoamine concentrations in rat tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **180**, 127 (1971).
  - 19) Arnold, E.B., Molinoff, P.B. and Rutledge, C.O.: The release of endogenous norepinephrine and dopamine from cerebral cortex by amphetamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **202**, 544 (1977).
  - 20) Fuller, R.P. and Luecke, S.H.: Long-lasting depletion of striatal dopamine by a single injection of amphetamine in inprindole-treated rats. *Science*, **209**, 305 (1980).
  - 21) Chuang, L.W., Karoum, F. and Waytt, R.J.: Different effects of behaviorally equipotent doses of amphetamine and methamphetamine on brain biogenic amines: Specific increase of phenylethylamine by amphetamine. *European. J. Pharmacol.*, **81**, 385 (1982).
  - 22) Balsara, J.J., Jadhav, J.H., Muley, M.P. and Chandorkar, A.G.: Effect of drugs influencing central serotonergic mechanisms on methamphetamine-induced stereotyped behavior in the rat. *Psychopharmacology*, **64**, 303 (1979).
  - 23) Bakhit, C. and Gibb, J.W.: Methamphetamine-induced depression of tryptophan hydroxylase: Recovery following acute treatment. *European. J. Pharmacol.*, **76**, 229 (1981).
  - 24) Bahit, C., Morgan, M.E., Peat, M.A. and Gibb, J.W.: Long-term effects of methamphetamine on the synthesis and metabolism of 5-hydroxytryptamine in various regions of the rat brain. *Neuropharmacology*, **20**, 1135 (1981).
  - 25) Hotchkiss, A.J., Morgan, M.E. and Gibb, J.W.: The long-term effect of multiple doses and methamphetamine on neostriatal tryptophan hydroxylase,

- tyrosin hydroxylase, choline acetyltransferase and glutamate decarboxylase activities. *Life Science*, **25**, 1373 (1979).
- 26) Trulson, M.E. and Trulson, V.M.: Reduction in brain serotonin synthesis rate following chronic methamphetamine administration in rats. *European J. Pharmacol.*, **83**, 97 (1982).
  - 27) Beatty, W.W. and Holzer, G.A.: Sex differences in stereotyped behavior in the rat. *Pharmac. Biochem. Behav.*, **9**, 777 (1978).
  - 28) Savageau, M.M. and Beatty, W.E.: Genadectomy and sex differences in the behavioral responses to amphetamine and apomorphine of rats. *Pharmac. Biochem. Behav.*, **14**, 17 (1980).
  - 29) Mayer, G.S. and Shoup, R.E.: Simultaneous multiple electrode liquid chromatographic electrochemical assay for catecholamines, indoleamines and their metabolites in brain tissue. *J. Chro.*, **225**, 533 (1983).
  - 30) Mefford, I.N.: Application of high performance liquid chromatography with electrochemical detection to neurochemical analysis: Measurement of catecholamines, serotonin and metabolites in rat brain. *J. Neuroscience Methods*, **3**, 207 (1981).
  - 31) Finnigan MAT Institute: Super Incos Operation Incos Operation, 5-1 (1985).
  - 32) Eison, M.S., Ellison, G. and Eison, A.S.: The regional distribution of amphetamine in rat brain is altered by dosage and by prior exposure to the drug. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **218**, 237 (1981).
  - 33) Peachey, J.E., Rogers, B. and Brien, J.F.: A comparative study of the behavioral responses induced by chronic administration of methamphetamine and amphetamine in mice. *Psychopharmacology*, **51**, 137 (1977).
  - 34) Hayes, A.W.: Principles and methods of toxicology: 11. Methods in behavioral toxicology, 353, Raven Press, New York (1982).
  - 35) Peachey, J.E., Rogers, B., Brine, J.F., Maclean, A. and Rogers, D.: Measurement of acute and chronic behavioral effects of methamphetamine in the mouse. *Psychopharmacology*, **48**, 271 (1976).
  - 36) Nausieda, P.A., Koller, W.C., Weiner, W.J. and Klawans, H.L.: Modification of postsynaptic dopaminergic sensitivity by female sex hormones. *Life Science*, **25**, 521 (1979).
  - 37) Hruska, R.E. and Silbergeld, E.K.: Estrogen treatment enhances dopamine receptor sensitivity in the rat striatum. *European J. Pharmacol.*, **61**, 397 (1980).
  - 38) Hruska, R.E. and Silbergeld, E.K.: Increased dopamine receptor sensitivity after estrogen treatment using the rat rotation model. *Science*, **208**, 1466 (1980).
  - 39) Kumakura, K., Hoffman, M., Cocchi, D., Trabucchi, M., Spano, P.F. and Muller, E.E.: Long-term effect of ovariectomy on dopamine-stimulated adenylate cyclase in rat striatum and nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, **61**, 12 (1979).
  - 40) Meyer, E.M. and Lytel, L.D.: Sex related differences in the physiological disposition of amphetamine and its metabolites in the rat. *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **21**, 313 (1978).
  - 41) Peat, M.A., Warren, P.F. and Gibb, J.W.: Effects of a single dose of methamphetamine and iprindole on the serotonergic and dopaminergic system of the rat brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **225**, 126 (1983).
  - 42) Randrup, A. and Munkvad, I.: Role of catecholamines in the amphetamine excitatory response. *Nature*, **211**, 540 (1966).
  - 43) Toshima, N.: Changes in behavior and brain noradrenergic neurons by chronic treatment with methamphetamine in the rat. 久留米醫學會雜誌 **42**, 1283 (1979).
  - 44) Jackson, D.M., Anden, N.E. and Dahlstrom, A.: A functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine-rich parts of the rat brain. *Psychopharmacologia*, **45**, 139 (1975).
  - 45) Costa, E., Gropetti, A. and Naimzada, M.K.: Effect of amphetamine on the turnover rate of brain catecholamines and motor activity. *Br. J. Pharmacol.*, **44**, 742 (1972).