大韓藥理學雜誌 : 第 31 卷 第 2 號
Korean J. of Pharmacology
Vol. 31, No. 2, pp. 153-164, 1995

Ephedrine이 뇌내 Biogenic Amine 함량에 미치는 영향

이화여자대학교 의과대학 약리학교실

이 경 은

=Abstract=

Effect of Ephedrine on the Levels of Biogenic Amines and Their Metabolites in Rat Brain

Kyung Eun Lee

Department of Pharmacology, Ewha Womans University College of Medicine

Sympathomimetic amines, especially ephedrine, are a major ingredient in proprietary medications for symptomatic treatment of upper respiratory infections. Their frequent uses can lead to occasional instances of abuse and habituation.

The clinical symptoms of ephedrine abuse are similar to that of amphetamine psychosis and resemble closely that of schizophrenia. Because both amphetamine psychosis and schizophrenia are thought to be mediated primarily through the action on catecholamines, ephedrine-induced changes of the biogenic amines can be suspected. However, there were few studies about the central effects of ephedrine because of the milder central action than peripheral.

Therefore, the present investigation was undertaken to elucidate the relations between the effects of single or repeated administration of ephedrine on the regional levels of biogenic amines in rat brain and ephedrine-induced CNS stimulation. The male Sprague-Dawley rats weighing 100~200 g were used. After single or repeated administrations of ephedrine, blocks of tissue were obtained from frontal cortex, corpus striatum, hippocampus, thalamus, hypothalamus, substantia nigra and cerebellum. The concentration of biogenic amines(norepinephrine, epinephrine, dopamine, 5-hydroxytryptamine(5-HT)) and their metabolites(3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid(HVA), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA)) were measured by means of high performance liquid chromatography-electrochemical detector(HPLC-ECD).

The results obtained were as follows:

1) In the normal rat, the concentration of norepinephrine was the highest in hypothalamus. Dopamine, DOPAC and HVA were highest in corpus striatum, and 5-HT and 5-HIAA were highest in substantia nigra. Epinephrine was not detectable in any part of the brain tissue.

2) In a single administration of ephedrine, the concentration of DOPAC was decreased in corpus striatum. However, the other biogenic amines and their metabolites were not changed.

3) In repeated administration of ephedrine, the concentration of norepinephrine was decreased in all brain region checked. Dopamine was decreased in corpus striatum and substantia nigra

and, increased in hypothalamus, and HVA was decreased in corpus striatum. 5-HT was decreased in all brain region except cerebellum and, 5-HIAA was decreased only in frontal cortex. The ratio of 5-HIAA/5-HT was increased in corpus striatum, thalamus, hypothalamus and substantia nigra.

These data indicated that, although a single administration of ephedrine did not change the central neurotransmitters, repeated administration of ephedrine caused the decreases of norepinephrine and 5-HT in the most regions of brain, which may be responsible for the emergence of abnormal behavioral effect after ephedrine abuse.

Key Words: Ephedrine, Central action, Biogenic amine

서 론

Ephedrine은 마황(Ephedra equisetina)에 함유된 천연 alkaloid로서 중국에서 5000년 전부터 마황을 이용하였고 1923년에 서구사회에 소개되었다. Ephedrine은 교감신경성 유사약물로 작용이 epinephrine 및 norepinephrine과 유사하고 경구투여로도 효과를 나타내며 catechol-O-methyltransferase(COMT)나 monoamine oxidase(MAO)의 작용을 별로 받지 않으므로 작용시간이 길다는 장점이 있다. 반감기는 약 2.7~3.6시간이며 거의 변화없이 소변으로 배설되나 약 10% 미만은 탈메칠화(demethylation)되어 norephedrine으로 배설되기도 한다(Robinson, 1982).

Ephedrine은 1885년에 Yamanashi가 alkali-ether 방법으로 분리하였고(Nagai, 1892), 1923년에 Chen이 ammonia-chloroform 방법으로 재분리(Chen, 1924)한 후 그 화학적 구조가 β-phenyl-β-hydroxy-α-methyl-ethyl-methylamine(Ladenburg 및 Oelschlagel, 1889)임을 받아 들이게 되었는데 이러한 구조는 amphetamine 및 methamphetamine과 같은 중추신경 흥분약물과 유사하다. 그러나 이들 약물에 비해 중추 효과는 미약하고 말초에 강한 작용을 나타내어 혈압상승, 기관지근을 비롯한 평활근 이완, 산동 및 침분비 증가를 나타내므로(Chen 및 Schmidt, 1924), 현재에도 천식치료제 및 산동제, 그리고 비염 및 비점막 염증시에 비혈관 수축제(nasal decongestant)로서 사용되고 있다. Ephedrine의 말초 작용은 norepinephrine 유리(release)를 증가시키는 간접 작용과 α- 및 β-수용체에 작용하여 활성화시키는 직접작용에 의하여 나타난다(Clark등, 1988).

Ephedrine이 중추효과는 미약하나 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있으므로(Craig 및 Stitzel, 1982) 중추 흥분이 나타나기도 한다. 그 증상으로는 신경과민, 불안, 흥분 및 불면증 등이 있으며 심하게는 도취감(euphoria), 착란(confusion), 섬망(delirium), 환각(hallucination) 및 정신분열증과 유사한 정신병을 일으킴이 보고되었다(Panse, 1964; Herridge 및 A'Brook, 1968; Prokop, 1968; Roxanas 및 Spalding, 1977; Diaz등, 1979; Snow등, 1980; Abed 및 Clark, 1987). Ephedrine 및 이와 구조가 유사한 amphetamine, methamphetamine은 locomotor activity를 증가시키고 상동행동(streotypical behavior)을 나타내는데 이러한 반응은 norepinephrine, dopamine 그리고 5-hydroxytryptamine(5-HT)과 같은 여러 신경전달물질에 영향을 주어 나타난다고 한다(Costa 및 Garattini, 1970; Kopin, 1972).

Ephedrine투여에 의하여 정신병이 유발될 수도 있고 정신병은 뇌내의 여러 biogenic amine의 변동에 의한다고 함으로(Schildkraut, 1965; Meltzer, 1987) ephedrine 투여시에도 이러한 biogenic amine의 변화를 기대할 수 있을 것이라 추측된다. Amphetamine과 methamphetamine의 중추 작용 및 기전은 많은 연구가 이루어져 있으나 ephedrine은 말초 작용만이 연구되어 있을 뿐 중추에

대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이번 실험에서는 ephedrine을 1회 또는 반복 투여한 후 뇌조직의 부위별(전두피질, 선조체, 해마, 시상, 시상하부, 흑질 및 소뇌)로 나타나는 biogenic amine의 함량 변동과 대사 변동 양상을 관찰하여 ephedrine에 의하여 초래되는 중추흥분효과를 매개하는 중추신경 전달물질을 규명하고자 하였다.

재료 및 방법

1) 실험동물 및 실험군

실험동물로는 1주일이상 실험실 환경에 적응시킨 150g 내외의 숫컷 흰쥐(Sprague-Dawley계)를 대조군, ephedrine 일회 투여군 및 반복 투여군으로 나누어 시행하였다. 대조군은 0.9% 생리 식염수를 1 ml/kg로 복강내 주사하였으며, 일회 투여군은 ephedrine sulfate 400 mg/kg를 복강내 주사한 10분후에 뇌조직을 채취하였으며 반복 시행군은 ephedrine sulfate를 첫 2일 간은 25 mg/kg, 다음 2일은 40 mg/kg, 그리고 마지막 1일은 50 mg/kg로 증량하면서 1일 2회 주사한 뒤 마지막 주사후 12시간째에 뇌조직을 채취하였다.

2) 뇌조직 채취

실험동물을 마취하지 않은 상태에서 단두하여 뇌를 적출한 다음 Glowinski 및 Iversen(1966)의 방법을 약간 변형하여 얼음위에서 부위별로 해부하여 전두피질(frontal cortex), 선조체(corpus striatum), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus), 흑질(substantia nigra) 및 소뇌(cerebellum)를 구하였다.

채취한 뇌조직은 biogenic amine 측정을 위하여 Wagner등(1982)의 방법을 변형시켜 처리하였다. 즉 조직무게(mg)당 20 μl 이상의 0.1M perchloric acid(0.25% disodium EDTA 함유)를 가하여 균질화(homogenization)한 후 12,500 g에서 15분간 원심분리(Eppendorf centrifuge 5414, Brinkman, USA) 하여 그 상층액을 취하였다.

이들 조직 시료를 nitrocellulose membrane filter(pore size; 0.2 μm: Gelman Science, Ann Arbor, Michigan, USA)로 여과하고 여과액중 10 μl를 high performance liquid chromatography (HPLC) system에 주입하여 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA), homovanillic acid(HVA)를 분리하였다.

한편 여과액중 200 μl를 취하여 3M Tris EDTA buffer(pH=8.6) 500 μl와 12 mg의 alumina를 가하고 15분간 흔들어서 catecholamine을 alumina에 흡착시킨 다음 증류수로 2회 세척하고 수분을 완전히 제거한 뒤 0.1N HCl 60 μl를 가하여 catecholamine을 추출하였으며 이중 10 μl를 HPLC에 주입하여 norepinephrine, epinephrine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC) 및 dopamine을 분리하였다.

HPLC에서 분리된 물질들은 electrochemical detector로 검출하였고 각 물질의 peak 면적을 계산하였다.

3) 분석기기 및 분석조건

(1) HPLC 분석기기: High Performance Liquid Chromatography(Model K35D Dual Plunger, ICI, Victoria, Australia)

(2) Column: Biophase ODS 5 μm(250×4.5 mm)(Bioanalytical System Inc., West Lafayette, IN, USA)

(3) Mobile phase: 5-HT, 5-HIAA, HVA 측정; 10% acetonitrile, 90% 0.15M monochloroacetic acid buffer(0.32mM sodium octyl sulfonate 와 2mM disodium EDTA 함유)를 pH 3.0으로 맞추어 유입속도를 1.0ml/min으로 하여 사용하였다.

(4) Norepinephrine, epinephrine, dopamine, DOPAC 측정: 7% acetonitrile, 93% 0.15M monochloroacetic acid buffer(2.13mM sodium octyl sulfonate와 2mM disodium EDTA 함유)를 pH 3.0으로 맞추어 유입속도를 1.0 ml/min으로 하여 사용하였다.

(5) Detector: LC 4B/17 electrochemical de-

tector with TL-5 glassy carbon working electrode(Bioanalytical System Inc.)

Applied potential: 800mV vs Ag/AgCl

Controller sensitivity: 1nA/v

4) 통계학적 분석

실험자료는 평균 표준오차로 표시하였으며 통계학적 분석은 Student's *t*-test로 검정하여 p값이 0.05이하인 경우 유의성이 있는 것으로 판정하였다. 이번 실험에 사용한 중요 HPLC 시약 및 약물은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

결 과

1) 실험 동물의 행동 변화 및 체중 변화

Ephedrine 1회 투여군에서는 약 10~15분경에 간대성 경련(clonic seizure)을 일으켰다. 반복 투여군에서는 저용량(25 mg/kg) 투여시 침분비 증가, 행동과다(hyperactivity) 등이 주로 나타났으며 치사율은 1/24(4.0%)이었다. 용량을 높여갈수록 행동과다와 함께 licking, gnawing 등의 상동증(stereotypy)에 해당하는 반응을 나타내었다. 40 mg/kg로 용량을 올렸을 때 치사율은 9/24(37.5%)였고 50 mg/kg로 용량을 증가시킨 경우에는 10/24(41.7%)의 치사율을 나타내었다.

실험동물의 체중은 대조군이 124.3±1.7 g, 반복투여군이 128.3±1.4 g이었으며 ephedrine 25 mg/kg 주사 12시간 후에 119.6±1.3 g으로 감소를 나타낸 후 5일까지 체중의 증가가 대조군에 비하여 현저하게 저하되었다(Fig. 1).

2) 정상 뇌조직의 부위별 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량

뇌조직내 norepinephrine은 시상하부가 7328±320 ng/g으로 가장 많았고 그 다음으로 시상, 해

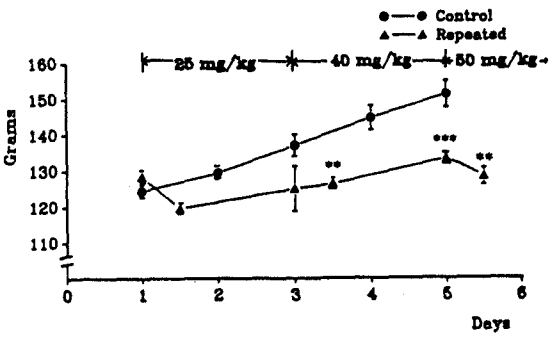

Fig. 1. Repeated ephedrine administration induced change of the body weight of rat.
Ephedrine was given twice a day for 5 days
Vertical bars indicate S.E. of means.
**P<0.01, ***P<0.001(compared to control)

Table 1. Concentrations of catecholamines and their metabolites in the normal rat brain

		NE	DA	DOPAC	HVA
Frontal cortex	(10)	917±55	210±26	ND	ND
Corpus striatum	(9)	238±27	38414±1357	9792±510	1035±56
Hippocampus	(9)	1370±50	69±7	ND	ND
Thalamus	(11)	2113±155	203±29	ND	ND
Hypothalamus	(8)	7328±320	1591±199	ND	ND
Substantia nigra	(9)	1309±83	4216±220	ND	ND
Cerebellum	(8)	633±25	39±8	ND	ND

Numbers in parentheses denote the number of animals.
Valuses are mean±S.E. expressed as ng/g tissue.
ND=not detectable
NE: norepinephrine, DA: dopamine, DOPAC: 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, HVA: hoimovanillic acid

마, 흑질, 전두피질, 소뇌, 선조체 순이었다. Epinephrine은 뇌의 모든 부위에서 검출되지 않았다.

뇌조직내 dopamine은 선조체에 38414±1357 ng/g으로 대량 함유되어 있었으며 흑질, 시상하부, 전두피질, 시상, 해마, 소뇌 순이었다. 대사산물 역시 선조체에서 대량 검출되었는데 3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC)는 9792±510 ng/g, homovanillic acid(HVA)는 1035±56 ng/g이었으며 그 이외의 부위에서는 거의 검출되지 않았다(Table 1).

뇌조직내 5-HT 함량은 흑질이 1895±142 ng/g으로 가장 많았으며 그 다음이 시상하부, 선조체, 전두피질, 시상, 해마, 소뇌 순이었다. 대사산물인 HIAA는 흑질에서 1389±106 ng/g으로 가장 많았고 시상, 시상하부, 선조체, 해마, 전두피질, 소뇌 순이었다(Table 2).

3) Ephedrine 1회 투여로 인한 뇌내 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량변동

선조체에서 dopamine 대사산물인 DOPAC이 대조치 9792±510 ng/g에서 7238±433 ng/g으로 26.1% 감소한 것 이외에는 뇌의 모든 부위에서 biogenic amine 함량에 별다른 변동을 보이지 않았다(Fig. 2~9).

Table 2. Concentrations of 5-hydroxytryptamine(5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) in the normal rat brain

		5-HT	5-HIAA
Frontal cortex	(10)	552±35	301±16
Corpus striatum	(10)	747±48	684±35
Hippocampus	(10)	484±52	551±28
Thalamus	(9)	520±23	856±50
Hypothalamus	(10)	1069±61	804±41
Substantia nigra	(11)	1895±142	1389±106
Cerebellum	(6)	58±7	45±5

Numbers in parentheses denote the number of animals.

Valuses are mean±S.E. expressed as ng/g tissue.

4) Ephedrine 반복 투여로 인한 전두피질의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량 변동

Norepinephrine이 대조치 917±55 ng/g에 비하여 294±36 ng/g으로 67.9% 감소하였으며 5-HT는 대조치 552±35 ng/g에 비하여 369±33 ng/g으로 33.1% 감소하였고 그 대사산물인 5-HIAA는 대조치 301±16 ng/g에 비하여 226±16 g/g으로 24.7% 감소하였다(Fig. 2).

5) Ephedrine 반복 투여로 인한 선조체의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사 산물 함량 변동

Norepinephrine이 대조치 238±27 ng/g에 비하여 78±8 ng/g으로 67%감소하였고 5-HT는 대조치 747±48 ng/g에서 446±41 ng/g으로 40.2% 감소하였다. Dopamine은 대조치 38414±1357 ng/g에 비하여 25220±1145 ng/g으로 34.4% 감소하였고 HVA는 대조치 1035±56 ng/g에 비하여

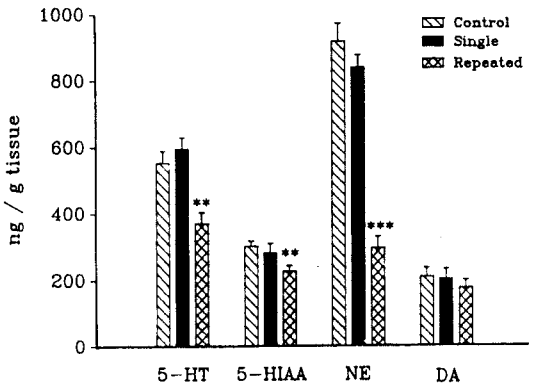

Fig. 2. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) and norepinephrine(NE) in frontal cortex of rat brain.

Legends are the same as Fig. 1.

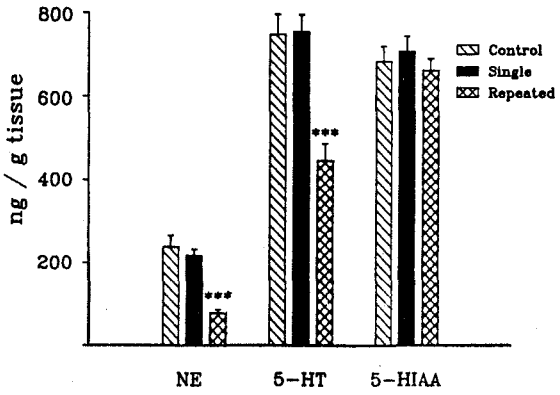

Fig. 3. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of norepinephrine (NE), 5-hydroxytryptamine(5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid(5-HIAA) in corpus striatum of rat brain.
Legends are the same as Fig. 1.

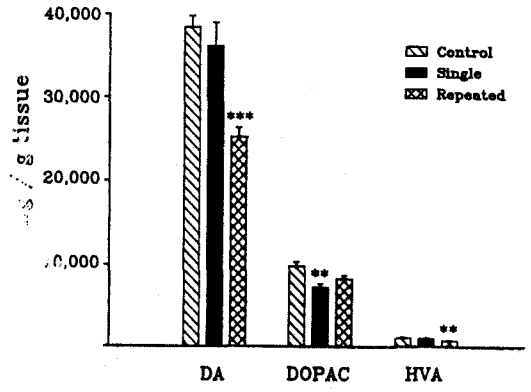

Fig. 4. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of dopamine(DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid(DOPAC) and homovanillic acid(HVA) in corpus striatum of rat brain.
Legends are the same as Fig. 1.

684±73 ng/g으로 33.9% 감소하였으나 dopamine의 또 다른 대사 산물인 DOPAC에는 변화를 나타내지 않았다(Fig. 3, 4).

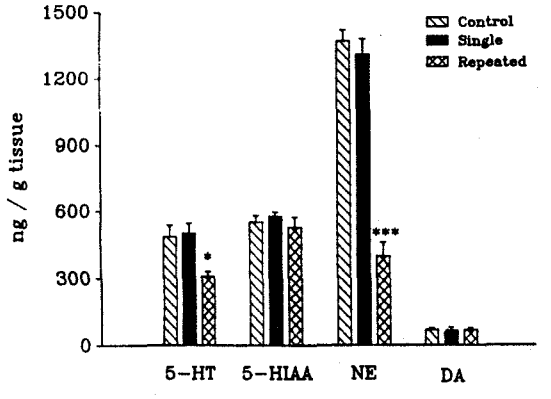

Fig. 5. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), norepinephrine(NE) and dopamine (DA) in hippocampus of rat brain.
*P<0.05(compared to control)
Other legends are the same as Fig. 1.

6) Ephedrine 반복 투여로 인한 해마의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량 변동

Norepinephrine이 대조치 1370±50 ng/g에 비하여 399±61 ng/g으로 70.9% 감소하였고 5-HT는 대조치 484±52 ng/g에서 308±22 ng/g으로 36.4% 감소하였다(Fig. 5).

7) Ephedrine 반복 투여로 인한 시상의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량 변동

Norepinephrine은 대조치 2113±155 ng/g에서 634±71 ng/g으로 70.0%감소하였고 5-HT는 대조치 520±23 ng/g에서 372±36 ng/g으로 28.3% 감소하였다(Fig. 6).

8) Ephedrine 반복 투여로 인한 시상하부의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량 변동

Norepinephrine이 대조치 7328±320 ng/g에 비

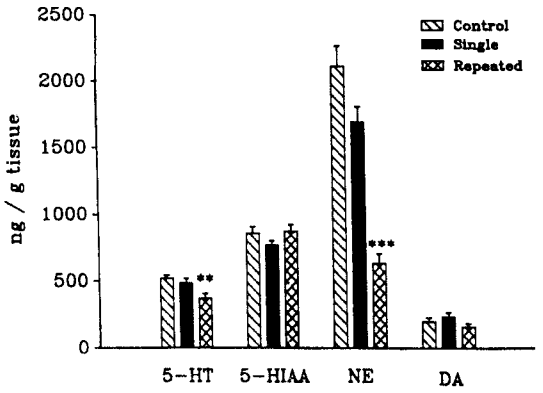

Fig. 6. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), norepinephrine(NE) and dopamine (DA) in thalamus of rat brain.
Legends are the same as Fig. 1.

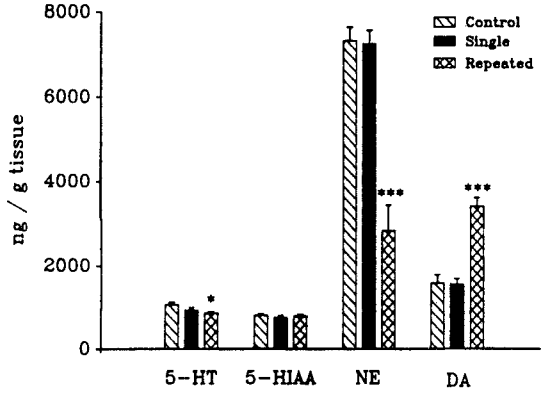

Fig. 7. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), norepinephrine(NE) and dopamine (DA) in hypothalamus of rat brain.
*P<0.05(compared to control)
Other legends are the same as Fig. 1.

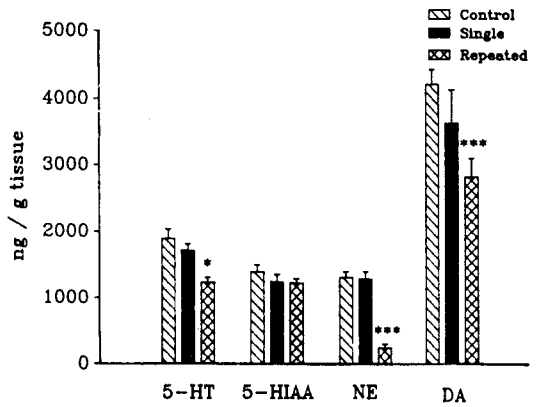

Fig. 8. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), norepinephrine(NE) and dopamine (DA) in substantia nigra of rat brain.
*P<0.05(compared to control)
Other legends are the same as Fig. 1.

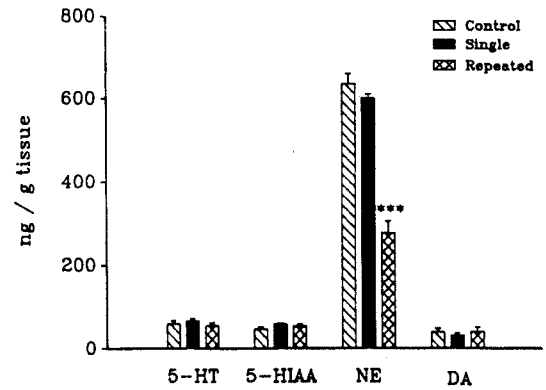

Fig. 9. Effects of single or repeated administration of ephedrine on the levels of 5-hydroxytryptamine(5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), norepinephrine(NE) and dopamine (DA) in cerebellum of rat brain.
Legends are the same as Fig. 1.

하여 2831±601 ng/g으로 61.4% 감소하였고 5-HT는 대조치 1069±61 ng/g에서 863±38 ng/g으로 19.4% 감소하였다. Dopamine은 대조치 1591±199 ng/g에서 3405±206 ng/g으로 53.3% 증가하였다(Fig. 7).

Table 3. Effects of single or repeated administration of Ephedrine on the 5-HIAA/5-HT ratios in the various regions of rat brain

	5-HIAA/5-HT ratio		
	C	S	R
Frontal cortex	0.564±0.040(10)	0.475±0.041(8)	0.638±0.042(5)
Corpus striatum	0.981±0.037(10)	0.006±0.066(8)	1.649±0.161***(6)
Hippocampus	1.208±0.079(10)	1.223±0.103(8)	1.501±0.132(7)
Thalamus	1.606±0.090(9)	1.625±0.130(8)	2.463±0.241**(7)
Hypothalamus	0.762±0.037(10)	0.814±0.052(8)	0.915±0.054*(7)
Substantia nigra	0.744±0.041(11)	0.726±0.085(9)	1.026±0.070**(6)
Cerebellum	0.748±0.184(9)	1.022±0.311(6)	1.032±0.302(7)

Numbers in parentheses denote the number of animals.
Baluses are mean±S.E.
C: control, S: single, R: repeated
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001(대조군과의 비교)

9) Ephedrine 반복 투여로 인한 흑질의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량 변동

Norepinephrine이 대조치 1309±83 ng/g에서 242±58 ng/g으로 81.5% 감소하였고 5-HT는 대조치 1895±142 ng/g에서 1231±75 ng/g으로 35.0% 감소하였다. Dopamine은 대조치 4216±220 ng/g에서 2828±283 ng/g으로 32.9% 감소하였다(Fig. 8).

10) Ephedrine 반복 투여로 인한 소뇌의 catecholamine과 5-hydroxytryptamine 및 그 대사산물 함량 변동

Norepinephrine이 대조치 633±25 ng/g에 비하여 276±28 ng/g으로 56.4% 감소한 것 이외에는 다른 biogenic amine 변동을 일으키지 않았다(Fig. 9).

11) Ephedrine 투여로 인한 5-HIAA/5-HT 비율 변동

1회 투여군은 대조군에 비하여 별다른 차이를 보이지 않았으나 반복 투여군은 뇌의 전부위에서 대조군에 비하여 5-HIAA/5-HT 비율이 증가된 양상을 나타내었는데 특히 선조체에서는 40.5%, 시상은 34.8%, 흑질은 27.5% 및 시상하부는 16.7%로 의의있는 증가를 나타내었다(Table 3).

고 찰

최근에 많은 보고에서 ephedrine이 여러 신경증상을 나타내며 심하게는 정신분열증을 야기시킨다고 한다. 그러나 ephedrine은 현재 임상적으로 사용이 많음에도 불구하고 말초 효과에 비하여 중추효과가 비교적 약하므로 말초장기 치료시에 중추에 대한 부작용 혹은 독작용은 거의 무시되어 왔다. 이번 실험에서는 감수성이 높은 high performance liquid chromatographyelectrochemical detector(HPLC-ECD)를 이용하여 뇌의 부위별로 norepinephrine, dopamine, 5-HT 및 그 대사산물의 함량을 측정하여 그 상호간의 연관성을 추구하였다.

Ephedrine을 1회 투여로도 중추흥분 현상이 나타나나 ephedrine에 의한 정신병 유발은 대부분이 반복 투여시에 나타나므로 이번 실험에서는 대조군, 1회 시행군 및 반복 시행군으로 나누어 비교

실험하였다. 초기에 과량을 투여함으로써 생기는 사망율을 낮추고 ephedrine을 반복 투여시에 생기는 내성(tolerance)을 막기 위해(Trulson 및 Jacobs, 1979) 낮은 용량(25 mg/kg)에서 보다 높은 용량(40 mg/kg, 50 mg/kg)으로 높여가며 5일간 1일 2회씩 주사하였다.

Ephedrine과 유사한 구조를 가진 amphetamine이나 methamphetamine은 신경 말단부위에서 norepinephrine의 유리를 증가시키며(Stein 및 Wise, 1969), 재흡착을 방해하여(Glowinski 및 Axelrod, 1965) 뇌내의 norepinephrine 함량 감소를 나타내고 재흡수 감소뿐 아니라 합성도 감소된다고 한다. 이번 실험에서 norepinephrine은 ephedrine 1회 투여로는 별다른 변동을 보이지 않았으나 반복 투여시에는 뇌의 전부위에서 큰 폭으로 감소하여 이전의 보고들을 확인할 수 있었다. 이러한 결과가 norepinephrine의 합성 억제에 의한 것인지, 분비증가에 의한 것인지 혹은 재흡착 억제에 의한 것인지는 이번 실험만으로는 추측하기 힘들다. 그러나 배측(dorsal)과 복측(ventral) norepinephrine 경로가 모두 통과하는 medial forebrain bundle의 norepinephrine 변화에 의해 도취감(euphoria), self-stimulation behaviour를 나타내게 되며 망상계(reticular formation)는 각성(alertness)에 관계되므로(Snyder, 1972) ephedrine도 이런 norepinephrine계에서 norepinephrine의 분비를 촉진시키고 재흡수를 억제하여 접합후 신경에 작용되는 norepinephrine의 농도를 높이게 되면 도취감, 행동과다, 불면증 등의 증상을 일으킬 수는 있을 것으로 생각된다.

Ephedrine 투여로 나타난 dopamine계의 변화는 1회 투여로 선조 체의 DOPAC이 감소하였다. 이러한 변화는 methamphetamine을 1회 투여하면 DOPAC이 감소하며(Arigiolas등, 1978) HVA는 변화가 없다는 보고(Harris등, 1975; Braestrup, 1977; Kuczenski 및 Leith, 1981)와 일치하는 소견이다. 한편 고농도의 amphetamine이나 methamphetamine 투여는 세포내 MAO를 억제한다(Glowinski등, 1966; Rutledge, 1970). 이번 실험에서 1회 투여군의 용량이 반복 투여군에 비해 10배가 되는데 HVA에는 변동이 없이 세포내 중간 대사물질인 DOPAC이 감소한 것은 ephedrine이 MAO를 억제함으로써 생긴 결과라고 생각할 수 있다. 반복 투여군에서는 선조체와 시상하부에만 변화를 나타내어 선조체의 dopamine과 HVA가 감소하였고 흑질의 dopamine이 감소하였다. Dopamine계는 크게 nigrostriatal pathway, mesolimbic pathway, 그리고 tuberoinfundibular pathway로 나뉘는데(Snyder, 1972) 특히 nigrostriatal pathway는 Parkinson씨 병 및 상동증을 나타내는 부위이며 mesolimbic pathway는 olfactory hallucination과 같은 증상과 일부는 상동증을 나타낼 수도 있으며, tuberoinfundibular pathway는 tropic hormone 분비에 관여하는 부위라고 한다(Kamberi등, 1970). 또한 amphetamine 및 methamphetamine과 같은 상동증을 유발시키는 약물도 시상하부등의 dopamine에는 영향을 주지 않으면서 선조체와 흑질의 dopamine을 변동시킨다는 보고가 있다(Ricautre등, 1980). 이번 실험에서도 ephedrine에 의해 흑질과 선조체에서 dopamine의 변화를 일으켰으므로 상동증 혹은 행동과다와 연관을 시켜 생각할 수 있겠다. Ephedrine 주사후 약 10분경부터 행동과다 및 상동증을 나타내었고 약 4~5시간 지속되다가 사라졌는데 이러한 ephedrine이 작용을 나타내는 동안에는 dopamine의 분비증가나 재흡착 감소에 의하여 dopamine 양이 증가하여 행동과다 및 상동증을 나타내나 작용이 사라진 후에는 이미 많은 양의 dopamine이 유리되어 저장된 dopamine이 적어짐으로써 이러한 nigrostriatal dopamine 신경계에 전반적인 억제가 나타난 것으로 생각된다. 그러나 amphetamine이나 methamphetamine이 dopamine 합성의 반응조절 효소인 tyrosine hydroxylase (Levitt등, 1965)를 억압한다고도 하므로(Kogan 등, 1976; Morgan등, 1979) ephedrine도 tyrosine hydroxylase를 억제하여 dopamine 합성을 저하시킬 수 있으리라 추측되며 앞으로 확인되어야 할 과제라고 생각되었다. 그 이외에도 nigro-

striatal pathway에는 "long-loop feedback"이 존재하여 striatonigral pathway를 흥분시켜 흑질을 억제하여 평형을 유지하는 기능도 가지고 있다고 하므로(Lader, 1980) ephedrine 투여후 nigrostriatal pathway를 통해 dopamine 분비가 증가되어 long-loop feedback을 흥분시켜 오히려 흑질과 선조체의 dopamine성 신경이 억제될 가능성도 배제할 수 없다.

Amphetamine과 methamphetamine을 반복 투여하면 5-HT와 5-HIAA 모두에서 함량의 감소를 나타낸다고 한다(Bakhit등, 1981; Ricaurte등, 1980). 이번 실험에서 ephedrine 1회투여군에서는 5-HT 및 5-HIAA의 변동이 없었으나 반복 투여군에서의 5-HT는 소뇌를 제외한 모든 부위에서 의의있게 감소하였고 특히 선조체에서 많은 감소를 보였으나 5-HIAA는 대조군과 차이를 나타내지 않아 5-HIAA/5-HT 비율은 모든 부위에서 대조군에 비하여 증가되었는데 특히 선조체에서 가장 많이 증가되었다. 이러한 5-HIAA/5-HT 비율로 볼 때 ephedrine 투여에 의해 5-HT의 신경활성이 증가되었음을 알 수 있다.

5-HT는 dopamine 신경계에 대하여 억제적 역할을 나타내는데 그 증거중의 하나는 raphe nuclei에서 시작된 5-HT 신경섬유는 흑질에서 dopamine 신경과 접합을 이루고 있다고 한다(Parizek 등, 1971; Aghajanian 및 Bunney, 1975). 그러므로 이번 실험에서 nigrostriatal dopamine 신경계에 나타난 억압과 5-HT 신경계의 활성, 특히 선조체에서 심하게 나타난 5-HT의 활성을 함께 연관시켜 생각한다면 이러한 dopamine의 억압은 5-HT 신경계의 활성에 의한 것이라고 생각할 수도 있겠다. 그러나 amphetamine과 methamphetamine을 단시간 투여한 경우에는 5-HT만이 감소되나 장기간 투여하면(10일이상) 5-HT와 5-HIAA가 모두 감소된다는 보고도 있어(Trulson 및 Jacobs, 1979) 앞으로 장기간 ephedrine을 투여하여 5일간 투여한 이번 실험결과와 차이가 있는지 확인되어야 할 것으로 생각되었다. 또, 5-HT신경계는 수면을 조절하며 과격한 행동(aggressive behavior)을 나타내므로(Lader, 1980) ephedrine 투여시 나타나는 불안, 과격함 및 불면증에 대하여 5-HT 신경계의 활성의 증가가 한 기전으로 작용할 수도 있을것 같다.

결 론

흰쥐에서 ephedrine을 1회 또는 반복적으로 투여한 후 뇌내 biogenic amine 및 그 대사산물의 함량을 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상 흰쥐의 norepinephrine 단위 함량은 시상하부에서 가장 높으며 dopamine, DOPAC 및 HVA는 선조체에서, 5-HT와 5-HIAA는 흑질에서 가장 높고 epinephrine은 어느 부위에서도 검출되지 않았다.

2) Ephedrine을 1회 투여시에는 선조체의 DOPAC 함량이 감소한 것 이외에는 별다른 변동을 나타내지 않았다.

3) Ephedrine을 반복 투여시에는 뇌의 모든 부위에서 norepinephrine이 감소하였다. Dopamine은 선조체와 흑질에서 감소되었고 시상하부에서 증가하였으며 HVA는 선조체에서 감소되었다. 5-HT는 소뇌를 제외한 모든 부위에서 감소되었고 5-HIAA는 전두피질에서만 감소를 나타내었으나 5-HIAA/5-HT는 선조체, 시상, 시상하부 및 흑질에서 증가되었다.

이상의 결과로 보아 ephedrine은 1회 투여로는 신경전달 물질의 변동이 없으나 반복 투여하면 norepinephrine 및 5-HT의 감소를 일으킴으로써 중추신경계 이상을 초래할 수 있을 것으로 생각된다.

감 사 말 씀

본 연구를 완성하기까지 많은 도움을 아끼지 않으신 연세의대 약리학 교실의 홍 사석 교수님, 김 경환 교수님, 안 영수 교수님, 김 동구 교수님과 이화의대 약리학 교실의 배 영숙 교수님께 감사의 뜻을 전합니다.

참 고 문 헌

Abed RT and Clark PJ: *Acute psychotic episode caused by the abuse of phensedyl. Br J Psychiatr 151: 868, 1987*

Aghajanian GK and Bunney BS: *Dopaminergic neurons of the substantia nigra: Differential response to putative transmitters. In Neuropharmacology(eds. Boissier JR, Hippius H, Pichot P) Excerpta Medica, Amsterdam, pp444-452, 1975*

Arigiolas A, Fadda F, Stefanini E and Gessa GL: *Evidence for a direct action of amphetamine on dopamine metabolism in the rat substantia nigra in vivo. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 301: 171-174, 1978*

Bakhit C, Morgan ME, Peat MA and Gibb JW: *Longterm effects of amphetamine on synthesis and metabolism of 5-hydroxytryptamine in various regions of the rat brain. Neuropharmacology 20: 1135-1140, 1981*

Braestrup C: *Biochemical differentiation of amphetamine vs methylphenidate and nomifensine in rats. J Pharm Pharmacol 29: 463-470, 1977*

Chen KK: *A pharmacognostic and chemical study of Ma Huang. J Am Pharm A 14: 189, 1924*

Chen KK and Schmidt CF: *The action and clinical use of ephedrine. J Am Med Assoc 8: 836-842, 1924*

Costa E and Garattini S: *Amphetamine and related compounds. Raven press, New York, p257, 1970*

Craig CR and Stitzel RE: *Sympathomimetic drugs. In modern pharmacology(eds. Craig CR, Stitzel RE) Little, Brown and Company, Boston, pp.138-139, 1982*

Diaz MA, Wise TN and Semchyshyn GO: *Self-medication with peudoephedrine in a chronically depressed patient. Am J Psychiatr 136: 1217-1218, 1979*

Glowinski J and Axelrod J: *Effect of drugs on the uptake, release, and metabolism of ^{3}H-norepinephrine in the rat brain. J Pharmacol Exp Ther 149: 43-49, 1965*

Glowinski J, Axelrod J and Iversin LL: *Regional studies of catecholamines in the rat brain. IV. Effects of drugs on the disposition and metabolism of ^{3}H-norepinephrine and ^{3}H-dopamine. J Pharmacol Exp Ther 153: 30-41, 1966*

Glowinski J and Iversen LL: *Regional studies of catecholamines in the rat brain-I. J Neurochem 13: 655-669, 1966*

Harris JE, Baldessarini RJ and Roth RH: *Amphetamine-induced inhibition of tyrosine hydroxylation in homogenates of rat corpus striatum. Neuropharmacol 14: 457-471, 1975*

Herridge CF and A'Brook MF: *Ephedrine psychosis. Br Med J 2: 160, 1968*

Kamberi IA, Schneider HPG and McCann SM: *Action of dopamine to induce release of FSH-releasing factor(FRF) from hypothalamic tissue in vitro. Endocrinology 86: 278-284, 1970*

Kogan FJ, Nichols WK and Gibb JW: *Influence of methamphetamine on nigral and striatal tyrosine hydroxylase activity and on striatal dopamine levels. Eur J Pharmacol 36: 363-371, 1976*

Kopin IJ: *Neurotransmitters. Williams Wilkins, Baltimore, P359, 1972*

Kuczenski R and Leith NJ: *Chronic amphetamine: is dopamine a link in or a mediator of the development of tolerance and reverse tolerance? Pharmacol Biochem Behav 15: 405-413, 1981*

Ladenburg A and Oelschlagel C: *Ueber das pseudoephedrine. Ber Deutsch Chem Gesellsch 22: 1829, 1889*

Lader M: *Brain organization and behaviour. In Introduction to psychopharmacology. Upjohn Co., Michigan, pp30-42, 1980*

Levitt M, Specter S, Sjoerdsma A and Udenfriend S: *Elucidation of the rate-limiting step in norepinephrine biosynthesis in the perfused guinea pig heart. J Pharmacol Exp Ther*

148: 1-8, 1965

Meltzer HY: *Biological studies in schizophrenia. Schizophr Bull 13: 77-111, 1987*

Morgan ME, Hotchkiss AJ and Gibb JW: *Chronic effects of methamphetamine on rat neostriatal enzymatic activity. Fed Proc 38: 381, 1979*

Nagai N: *Ueber die unersuchungen einer base der chinesischen Drogue Ma Huang. Journal of the pharmaceutical society of Japan, 120: 109, 1892*

Panse F: *Psychiatrische krankheitsbilder. In Sucht und missbrauch(Laubenthal ed.) Georg thieme Verlag, Stuttgart, pp169-202, 1964*

Parizek J, Hassler R and Bak IJ: *Light and electron micrscopic autoradiography of substantia nigra of rat after intraventricular administration of tritium labeled norepinephrine, serotonin, dopamine and the precursors. Z Zellforsch Mikrosk Anat 115: 137-148, 1971*

Prokop H: *Halluzinose bei ephedrinsucht(Hallucinosis in ephedrine addiction), Nervenarzt 39: 71-75, 1968*

Ricaurte GA, Schuster CR and Seiden LA: *Long-term effects of repeated methylamphetamine administration of dopamine and serotonin: a regional study. Brain Res 193: 153-163, 1980*

Robinson RL: *Sympathomimetic drugs. In Morden Pharmacology(eds. Craig CR, Stitzel RE) Little, Brown and Company, Boston, pp123-140, 1982*

Roxanas MG and Spalding J: *Ephedrine abuse psychosis. Med J Aust 25: 639-640, 1977*

Rutledge CO: *The mechanisms by which amphetamine inhibits oxidative deamination of norepinephrine in brain. J Pharmacol Exp Ther 171: 188-195, 1970*

Schildkraut JJ: *The catecholamine hypothesis of affective disorder: a review of supporting evidence. Am J Psychiat 122: 509-522, 1965*

Snyder SH: *Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. Arch Gen Psychiat 27: 169-179, 1972*

Snow SS, Logan TP and Hollender MH: *Nasal spray 'addiction' and 'psychosis': A case report. Br J Psychiatr 136: 297-299, 1980*

Stein L and Wise CD: *Release of norepinephrine from hypothalamus and amygdala by rewarding medial forebrain bundle stimulation and amphetamine. J Comp Physiol Psychol 67: 189-198, 1969*

Trulson ME and Jacobs BL: *Longterm amphetamin treatment decreases brain serotonin metabolism: implications for theories of schizophrenia. Science 205: 1295-1297, 1979*

Wagner J, Vitali P, Palfreyman MG, Zraika M and Huot S: *Simultaneous determination of 3,4-dihydroxyphenylalanine, 5-hydroxytryptophan, norepinephrine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in rat cerebrospinal fluid and brain by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. J Neurochem 38: 1241-1254, 1982*