

## 메탐페타민 유사 분별능 시험을 통한 l-디프레닐의 약물남용가능성 평가

이선희\* · 김부영

식품의약품안전본부 독성부 특수독성과

(Received November 19, 1997)

### Abuse Liability Assessment of l-deprenyl by Testing Methamphetamine-like Discriminative Effects

Sun Hee Lee\* and Pu Young Kim

Department of Toxicology, National Institute of Toxicological Research, Korea Food and  
Drug Administration, 5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Ku, Seoul, 122-020, Korea

**Abstract**—The antiparkinsonian agent l-deprenyl, a selective monoamine oxidase (MAO)-B inhibitor, is metabolized in part to l-methamphetamine and l-amphetamine. l-Deprenyl was evaluated for amphetamine and methamphetamine-like discriminative stimulus effects in rats and its mechanism of action was investigated. Rats were trained under a 5-response, fixed-ratio schedule of stimulus-shock termination or a 10-response, fixed-ratio schedule of food-presentation which discriminate between d-amphetamine (1 mg/kg, i.p.) and saline or d-methamphetamine (1 mg/kg, i.p.) and saline in a two-lever, operant conditioning procedure. Full generalization was obtained to d-amphetamine (1~3 mg/kg), d-methamphetamine (1~3 mg/kg) and l-deprenyl (17~30 mg/kg) under both the food presentation and stimulus shock termination schedule. l-Deprenyl has dose-dependent amphetamine- and methamphetamine-like discriminative stimulus properties in rats only at doses of 17 and 30 mg/kg. Reversible MAO-B inhibitor, RO 16-6491 didn't show any amphetamine-like discriminative properties. Aromatic amino acid decarboxylase inhibitor, NSD 1015 decreased % responding of l-deprenyl in the methamphetamine-trained rats under the stimulus-shock termination schedule. SKF-525A produced partial inhibition of methamphetamine-like discriminative effects of l-deprenyl under the food presentation schedule. These results suggest that l-deprenyl has no abuse liability at the therapeutic range but there needs some caution at high doses and furthermore, drug discrimination studies under the food presentation and shock termination schedule are useful for the assessment of abuse liability of psychostimulants.

**Keywords** □ Abuse liability, drug discrimination, d-amphetamine, d-methamphetamine, l-deprenyl.

Methamphetamine은 동양권에서 많이 남용되는 중추신경흥분제이며 최근 미국, 유럽에서도 구입이 용이하여 남용율이 높아지고 있어 점점 세계적인 관심의 대상이 되는 향정신성의약품이다. d형 이성질체는 l형보다 중추신경계 작용이 강하고 말초신경계 흥분작용은 약하여 약물남용자의 관심 대상이 되고 있다. Me-

thamphetamine은 과용량 복용시 불안감, 혼미, 걱정, 환각, 심장 부정맥, 순환계 쇠약증세가 나타나며 만성 남용자의 경우 정신착란증(paranoid psychosis)등을 발견할 수 있다. Methamphetamine을 비롯한 중추신경흥분제들의 환각을 목적으로 한 탐의성을 측정하기 위하여 본 연구에서는 약물분별능시험을 이용하여 정신의존성 검색시험계를 확립하고 정신질환 치료제 l-deprenyl<sup>1, 2)</sup>의 정신의존성여부 검색 및 그 작용기전을 연구하였다. Monoamine oxidase B (MAO-B) 억제

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-380-1784 (팩스) 02-380-1782

를 통한 파킨슨씨병 치료제로 개발된 *l*-deprenyl은<sup>3)</sup> 생체내에서 *l*-methamphetamine 및 *l*-amphetamine으로 대사되므로<sup>4)</sup> 치료효과외에도 부작용이 우려되는 바 amphetamine 또는 methamphetamine으로 약물분별능을 획득한 랫드에 *l*-deprenyl을 전투여하여 반응양상의 변화를 연구함으로써 약물남용가능성 여부를 밝히고 그 작용기전을 규명하고자 하였다.

## 재료 및 방법

**시약 및 실험동물** - 실험에 사용한 *d*-methamphetamine hydrochloride와 *d*-amphetamine sulfate는 sigma제품을 생리식염수에 용해하여 사용하였다. R(-)-deprenyl hydrochloride, S(+)-deprenyl hydrochloride, RO 16-6491 hydrochloride, SKF-525A hydrochloride는 RBI (Research Biochemicals International) 제품을, 3-hydroxy benzyl hydrazine dihydrochloride (NSD 1015)는 sigma제품을 사용하였으며 기타 시약은 특급시약을 사용하였다. 실험동물은 웅성 F344 랫드를 사용하였고, 모두 12시간 밤낮의 명암주기하에서 사육하였다.

**사료공급(양성강화) 약물분별학습 조건** - F344 랫드에 *d*-methamphetamine 1 mg/kg 또는 *d*-amphetamine 1 mg/kg을 복강 투여 15분 후에 챔버에 넣어 학습시키는 사료공급 실험계 각각에 대하여 12마리의 랫드를 배정하였고 중간에 학습이 이루어지지 않는 개체는 새로이 교체하였다. 랫드의 체중이 약 300 g이 되면 사료감량을 시작하여 초기체중의 85%에 이를 때까지 조절하였다.<sup>5-6)</sup> 체중이 조절되면 레버누르기를 학습시켰는데 6마리는 왼쪽 레버를 약물 레버로, 나머지 6마리는 오른쪽 레버를 약물 레버로 지정하고 다른 레버는 생리식염수 투여시에만 사료 펠렛이 나오도록 조절하였다. 레버를 1번 누르면 사료 펠렛이 공급되는 고정비율(fixed ratio) 1로부터 고정비율 10까지 학습시켰다. 1회 학습 또는 시험시간은 20분으로 하였으며, 고정비율수의 레버를 누르면 챔버내의 전구가 꺼지면서 45 mg 사료 펠렛을 공급받도록 하였다. 이러한 강화 자극을 받으면 45초간의 time-out을 두고 다시 새로운 시도를 하게 하였으며 최대 시도는 1회 20분간의 학습 시간 중 20번으로 하였다. 따라서 20분이 지나거나 20회 사료를 공급받으면 한 session의 시험이 끝나도록 설계하였다. 약물 분별 학습은 주당 5일간씩 2일간

약물투여, 2일간 생리식염수 투여의 순서로 진행하였으며 90% 이상 올바른 레버를 누르고 첫번째 반응에서 틀린 레버를 누른 횟수가 고정비율보다 적을 경우 약물 분별기준을 만족했다고 판정하였다.

**전기자극 회피(음성강화) 약물분별학습 조건** - 레버 학습방법은 사료공급 강화 실험계와 같으며, 전기자극 조건은 1.0 mA, 1.0초 pulse, 4초 inter-shock interval로 하였다.<sup>5, 6)</sup> 고정비율(fixed ratio)은 5로 조절하여 학습시켰고 1회 학습 또는 시험시간은 30분으로 하였으며, 고정비율수의 레버를 누르면 챔버내 전구가 꺼지면서 전기자극을 피할 수 있도록 하였다. 이렇게 전기자극을 한 번 피하면 45초간의 time-out을 두고 다시 새로운 시도를 할 수 있게 하였으며 최대 시도는 1회 30분간의 학습시간 중 20번으로 하였다.

***l*-Deprenyl의 amphetamine류 유사 자극시험 검색** - 랫드가 약물분별기준을 연속 8일 이상 만족하면 시험약물을 검색하였다. 우선 생리식염수와 *d*-methamphetamine 또는 *d*-amphetamine 0.1, 0.3, 1, 1.56, 3 mg/kg을 복강투여하여 용량반응곡선을 확인하였다. *l*-Deprenyl(0, 3, 10, 17, 30 mg/kg)과 RO 16-6491(0, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100 mg/kg)은 분별시험 30분 전에 복강투여하였으며<sup>3)</sup> NSD 1015(30 mg/kg)와 SKF-525A(50 mg/kg)<sup>7)</sup>는 각각 복강투여한 30분 후에 *l*-deprenyl을 각 용량별로 투여하고 30분후부터 약물분별시험을 시행하였다. 시험을 실시하는 시기도 약물분별학습을 계속 진행하였는데 즉, 약물-시험-식염수-약물-시험-식염수-시험-약물-식염수-시험의 2주간의 순서를 반복하였다.

**실험결과와 분석 및 통계처리** - 약물분별 측정지표는 분별 레버 반응률(percent of correct lever response)과 반응속도(response/second)로 하였다.<sup>5-6, 8)</sup> 약물 유사성 판정은 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine으로 학습된 랫드에 시험물질을 투여시 90% 이상 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine에 해당하는 레버에 반응할 경우로 정의하였다. 각 랫드는 각 약물과 각용량에 대하여 두 번씩 시험하였으며 각 구간 실험결과와 유의성 검정은 ANOVA를 이용하였다.

## 실험결과

**랫드에서 methamphetamine과 amphetamine에 대한 약물분별능** - *d*-Methamphetamine 1 mg/kg 복

강투여 및 *d*-amphetamine 1 mg/kg 복강투여에 의한 약물훈련군들은 사료공급 실험계에서는 약 70~90회의 학습을 통해, 전기자극회피 실험계에서는 약 45~60회의 학습을 통해 약물분별능을 획득하였다. 이와같이 오랜 학습시간은 Witkin등<sup>9)</sup>의 보고에서 나타난 학습시간보다 길었는데 이는 Witkin등은 기준을 80~85% 적중률로 하였기 때문이다. 또한 전기자극을 강화제로 이용한 시험계에서 학습이 빨리 진행됨을 알 수 있었다. 학습이 완료된 랫드에서 *d*-amphetamine과 *d*-methamphetamine을 각각 0.1, 0.3, 1, 1.56, 3 mg/kg 복강투여하여 시험한 결과 사료공급과 전기자극의 두 실험계에서 모두 용량 의존적인 반응을 증가를 보여주었고 *d*-amphetamine과 *d*-methamphetamine 모두 1 mg/kg 용량 이상에서는 100%의 반응률을 보였으나 *d*-methamphetamine으로 훈련시킨 사료공급 시험계에서는 12마리 중 2마리가 methamphetamine 1.56 mg/kg 투여후 20 펠렛 사료에 반응하지 못했으며 3

mg/kg 투여군은 12마리 중 10마리가 20개의 펠렛에 미처 반응하지 못하였다(Fig. 1). 이러한 실험결과는 본 실험에서 선택한 *d*-methamphetamine의 학습용량으로 1 mg/kg가 적절하였으며 전기자극회피 실험계보다 사료공급 실험계가 훨씬 감도가 높다는 것을 제시해 준다. 한편 반응속도(response/sec)는 전기자극회피 실험계에서는 아무런 변화가 없었는데 반해 *d*-methamphetamine으로 훈련한 사료공급 실험계에서는 *d*-methamphetamine 시험용량 증가에 따라 반응속도가 감소하는 특이한 양상을 발견하였다.

***l*-Deprenyl 투여에 의한 약물분별효과** - *d*-Amphetamine 및 *d*-methamphetamine으로 훈련된 랫드의 사료공급 및 전기자극회피 실험계에서 *l*-depre-

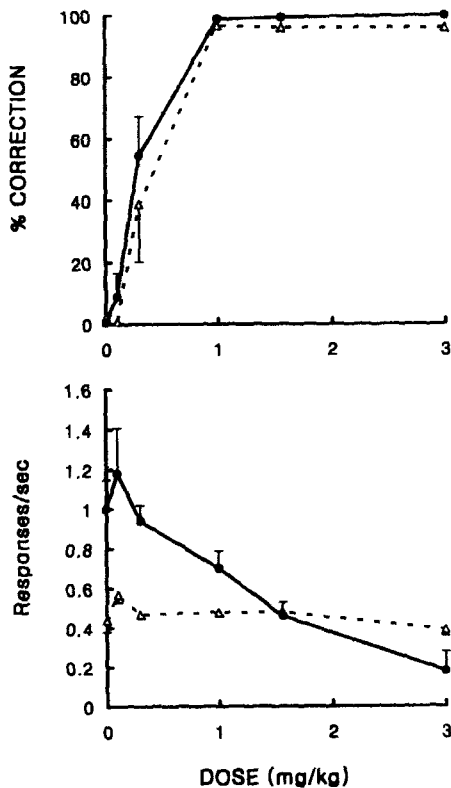


Fig. 1—Profiles of discriminative stimulus effects of *d*-methamphetamine under the food presentation (—●—) and shock termination schedule (---△---).

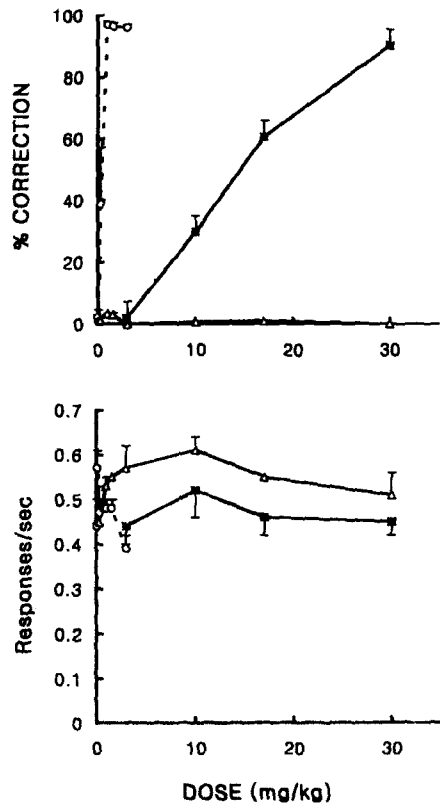


Fig. 2—Effects of *d*-methamphetamine (··○··), *l*-deprenyl (—■—) and RO 16-6491 (---△---) on the percentage of responses on the *d*-methamphetamine-appropriate lever (upper panel) and on rates of lever-press responding (lower panel) under the stimulus shock termination schedule. Each point represents the mean of results with 10-12 rats and error bars are S.E.M.

nyl(3~30 mg/kg)의 용량반응곡선은 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine의 경우보다 오른쪽으로 평행이동되었음을 알 수 있다(Fig. 2 & 3. *d*-amphetamine의 결과는 *d*-methamphetamine의 추세와 유사하여 생략함). *d*-Amphetamine이나 *d*-methamphetamine은 그 유효용량이 1 mg/kg 단위인데 비해 *l*-deprenyl은 10배 이상 높은 10~30 mg/kg 용량에서 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine 유사 약물분별능을 보였다. 사료공급 및 전기자극회피 실험계 모두에서 *l*-deprenyl 전투여에 의하여 분별 레버 반응률(% correct lever response)은 확실히 amphetamine류를 대치하였으나 반응속도(response number/second)는 사료공급 실험계에서

는 변화가 있었으나 전기자극회피 실험계에서는 변화가 없었다.

***l*-Deprenyl의 약물분별효과에 대한 기전** - *l*-Deprenyl은 선택적인 MAO-B 길항제로서 그 작용이 비가역적이므로 가역적 MAO-B 길항제인 RO 16-6491의 효과를 확인해 보기 위하여 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine으로 학습된 랫드에 0~100 mg/kg의 RO 16-6491을 복강투여하고 30분후 사료공급 실험계 및 전기자극회피 실험계에서 약물분별능을 시험하였으나 *l*-deprenyl 시험때와는 달리 생리식염수와 유사한 형태의 반응을 보였다(Fig. 2 & 3). Aromatic amino acid decarboxylase의 억제제인 NSD 1015(3-hydroxybenzyl hydrazine) 30 mg/kg를 *d*-metham-

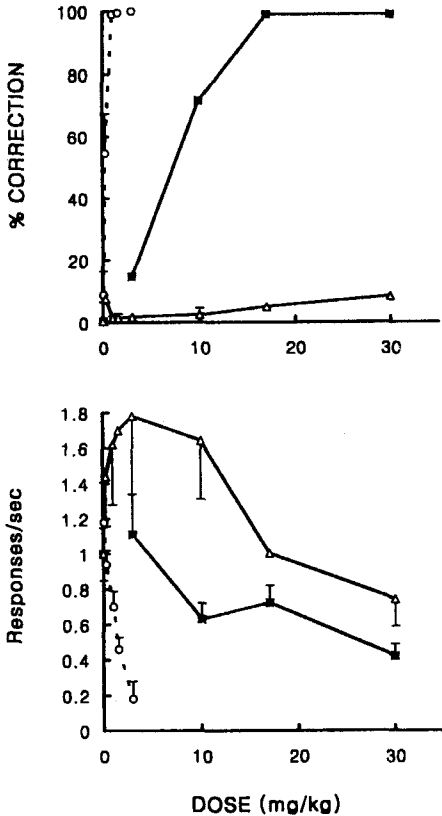


Fig. 3—Effects of *d*-methamphetamine (··○··), *l*-deprenyl (—■—) and RO 16-6491 (—△—) on the percentage of responses on the *d*-methamphetamine-appropriate lever (upper panel) and on rates of level-press responding (lower panel) under the food presentation schedule. Each point represents the mean of results with 10-12 rats and error bars are S.E.M.

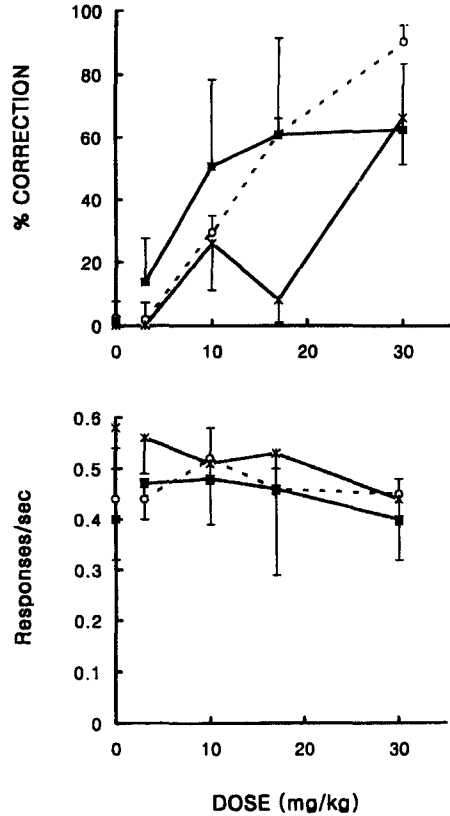


Fig. 4—Effects of pretreatment of NSD 1015 (—\*—) or SKF-525A (—■—) 30 min before *l*-deprenyl (··○··) injection on the methamphetamine-like discriminative properties of *l*-deprenyl under the stimulus-shock termination schedule. Each point represents the mean of results with 6-10 rats and error bars are S.E.M.

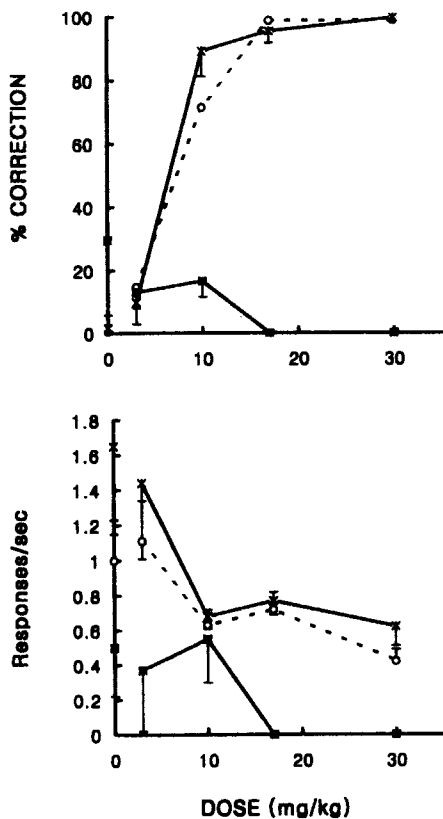


Fig. 5— Effects of pretreatment of NSD 1015 (---○---) or SKF-525A (—■—) 30 min before l-deprenyl (---○---) injection on the methamphetamine-like discriminative properties of l-deprenyl under the food presentation schedule. Each point represents the mean of results with 6-10 rats and error bars are S.E.M.

phetamine으로 학습된 랫드에 l-deprenyl 투여 30분 전에 전차치시 전기자극회피 실험계에서의 l-deprenyl의 약물 레버 반응률이 일부 억제되었으며(Fig. 4). 비선택적 대사억제제인 SKF-525A 50 mg/kg 전투여에 의해 전기자극회피 실험계의 약물분별능에는 변화가 없었으나 사료공급 실험계에서는 l-deprenyl의 약물 레버 반응률 및 반응속도가 감소되었다(Fig. 5).

고 찰

약물의존성 평가방법으로는 자발섭취능 측정과 같은 직접적인 방법과 약물분별능시험등 간접적인 방법이 있다. 본 연구에서는 중추신경흥분제로서 약물남용의 대표적인 표적약물인 methamphetamine을 중심으로

랫드에서 약물분별능 실험방법을 확립하였다. 약물분별능을 실험동물에 학습시킬 때 강화(reinforcement) 조건으로는 사료공급과 전기자극회피의 두가지가 있는데 양성강화(positive reinforcement)는 체중을 평소의 85%수준으로 감량시킨 상태에서 레버를 분별하여 눌러 사료 펠렛을 일정량 한도까지 취할 수 있는 방법이며 음성강화(negative reinforcement)는 레버를 분별하여 눌러 전기자극을 피할 수 있는 실험방법이다. d-Amphetamine 또는 d-methamphetamine을 시험약물로 약물분별능을 측정된 결과 사료공급 실험계가 전기자극회피 실험계보다 분별 레버 반응률(% correct lever response)의 감도가 높았으며 methamphetamine 시험용량에 대한 반응속도도 사료공급 양성강화 실험계에서만 감소하는 특이적인 양상을 보였다. Cocaine으로 학습한 분별시험계에서는 이와같은 반응속도의 감소가 일어나지 않는다는 보고<sup>6)</sup>로 미루어 본 실험에서 나타난 특이적인 반응은 amphetamine류의 식욕억제효과에 기인한 현상으로 사료되었으리라 생각된다.

l-Deprenyl은 실험동물과 인체내에서 l-methamphetamine과 l-amphetamine으로 대사되는 phenylalkylamine유도체이다.<sup>10-12)</sup> l-Deprenyl은 오남용이 보고된 바 없이 파킨스씨병 치료제로 오랜동안 사용되어 왔으나 최근 l-deprenyl이 랫드에서 d-amphetamine의 분별자극 효과를 대치했다는 보고<sup>13-14)</sup>와 l-deprenyl이 l-methamphetamine 및 l-amphetamine으로 대사되는 사실은<sup>11)</sup> l-deprenyl의 약물의존성 및 남용가능성 평가를 재고해 볼 필요성을 제시하고 있다. 본 연구결과 l-deprenyl은 고용량(17 또는 30 mg/kg)에서 amphetamine형 분별자극성을 나타내었다. l-Deprenyl은 d-methamphetamine 또는 d-amphetamine의 경우와 같이 용량 증가에 따라 분별 레버에 대한 반응속도의 감소가 있었다. 혹시 있을 수 있는 l-deprenyl의 식욕억제효과를 보정하기 위하여 본 실험에서는 전기자극회피 실험계를 병행하였다. l-Deprenyl의 파킨스씨병 치료목적의 성인 1일 복용량은 5 내지 10 mg이고<sup>2)</sup> 이 용량에서의 l-deprenyl의 작용기전은 MAO-B 억제작용이다. 랫드에서는 l-deprenyl 0.5 mg/kg에서 강하게 MAO-B를 억제하며 10 mg/kg에서는 그 효능을 상실한다고 한다.<sup>15)</sup> 본 실험에서 d-amphetamine 또는 d-methampheta-

ne의 분별자극효과를 대치하는 것으로 나타난 *l*-deprenyl의 용량은 17 내지 30 mg/kg로서 MAO-B에 선택적인 용량의 20배가 넘는다. 또한 원숭이를 이용한 *l*-deprenyl의 자발섭취능 시험에서 자발섭취능이 없음이 보고되어 있다.<sup>16)</sup> 즉, 치료용량으로 사용되는 *l*-deprenyl의 용량에서는 의존성이 없으므로 오랜동안 임상에서 파킨슨씨병 치료제로 사용되었음을 알 수 있고 극히 고용량으로 중독되었을 때에는 amphetamine 또는 methamphetamine형 약물 부작용을 유의해야 함을 시사해 준다.

파킨슨씨병은 흑질-선조체 도파민 신경의 퇴행으로 인한 것으로 알려져 가장 전통적인 치료법은 L-dopa (L-dihydroxyphenylalanine) 요법이다. *l*-deprenyl은 MAO-B를 억제하여 도파민의 양을 증가시킬 것으로 생각되고 있으나 *l*-deprenyl이 *l*-methamphetamine이나 *l*-amphetamine으로 대사되므로 이 활성대사물들이 presynaptic terminal에서 도파민 유리를 증가시킬 수도 있을 것으로 사료된다. *l*-deprenyl은 선택적인 MAO-B 길항제로서 그 작용이 비가역적이므로 가역적 MAO 길항제인 RO 16-6491의 효과를 확인해 보았으나 *l*-deprenyl과는 달리 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine 유사 반응을 전혀 나타내지 않았다. 따라서 MAO-B의 비가역적 작용 억제를 통해 phenylethylamine류(도파민 포함)가 많이 유리되고 amphetamine양 행동이 나타났을 것으로 추정할 수 있었다. 이에 MAO-B의 기질인  $\beta$ -phenylethylamine( $\beta$ -PEA)의 합성효소인  $\alpha$ -amino acid decarboxylase의 억제제인 NSD 1015를 *l*-deprenyl 시험 이전에 전투여하면 도파민이 감소되어 *l*-deprenyl의 효과가 줄어들 것으로 예상하였는데 이는 methamphetamine 또는 amphetamine으로 학습한 랫드의 전기자극회피 실험계에서 확인되었다. *l*-Deprenyl로부터 *l*-methamphetamine과 *l*-amphetamine으로의 대사과정을 저해하리라 생각되는 비선택적 대사억제제 SKF-525A를 투여시 사료공급 강화 실험계에서 약물 레버 반응률과 반응속도가 현저히 감소하였으므로 *l*-deprenyl의 약물분별효과가 어느정도든 그 대사산물인 methamphetamine 또는 amphetamine에 의한 것으로 생각되나 SKF-525A는 비선택적인 대사억제제이므로 선택적 대사억제제를 사용하여 확인해 보아야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

Methamphetamine 약물분별능시험계를 이용하여 체내에서 *l*-amphetamine과 *l*-methamphetamine으로 대사되는 파킨슨씨병치료제인 *l*-deprenyl의 amphetamine류 유사효과를 평가하고 작용기전을 연구하였다.

약물분별학습은 전기자극이 피해지는 음성 강화 실험계와 사료펠렛이 공급되는 양성강화 실험계를 이용하여 랫드가 *d*-amphetamine 또는 *d*-methamphetamine 1 mg/kg 복강투여와 생리식염수를 분별하도록 하였다. 1~3 mg/kg의 *d*-methamphetamine과 *d*-amphetamine은 사료공급 및 전기자극회피 실험계 모두에서 완전한 약물분별효과를 나타내었다. *l*-deprenyl은 17~30 mg/kg의 고용량에서 amphetamine과 methamphetamine 유사 약물분별능을 보였다. 이때 사료공급 실험계가 전기자극회피 실험계보다 감도가 높았다. 가역적 MAO 길항제인 RO 16-6491(0-100 mg/kg)은 비가역적 MAO-B길항제인 *l*-deprenyl과는 달리 amphetamine류 유사 신경행동학적 양상이 전혀 없었다. Aromatic amino acid decarboxylase의 억제제인 NSD 1015는 전기자극회피 실험계에서 *l*-deprenyl의 약물분별양상을 감소시켰으며 비선택적 대사억제제 SKF-525A 50 mg/kg 전투여에 의해 사료공급 실험계에서의 *l*-deprenyl의 약물분별효과가 감소되었다.

이상의 실험결과 사료공급 및 전기자극 회피조건을 이용한 랫드에서의 약물분별능시험이 중추신경흥분제의 의존성 및 남용가능성 평가방법으로 유용함을 제시하며, 시험물질 *l*-deprenyl은 치료용량에서는 amphetamine류의 약물남용가능성이 없으나 극히 고용량 중독시 대사산물로 인한 amphetamine류 유사 부작용을 유의하여야 할 것으로 사료된다.

## 문 헌

- 1) The Parkinson study group : Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Eng. J. Med.* **321**, 1364 (1989).
- 2) Birkmayer, W. and Birkmayer, G. J. D. : Strategy and tactic of modern Parkinson therapy. *Acta. Neurol. Scand.* **126**, 63 (1989).
- 3) Engberg, G., Elebring, T. and Nissbrandt, H. : Deprenyl (selegiline), a selective MAO-B in-

- hibitor with active metabolites: Effects on locomotor activity, dopaminergic neurotransmission and firing rate of nigral dopamine neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **259**(2), 841 (1991).
- 4) Beckett, A. H. and Rowland M. : Urinary kinetics of methylamphetamine in man. *J. Pharm. Pharmacol.* **17**, 109s (1965).
  - 5) Yasar, S., Schindler, C. W., Thorndike, E. B., Szelenyi and Goldberg, S. R. : Evaluation of stereoisomers of deprenyl for amphetamine-like discriminative stimulus in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **265**(1), 1 (1993).
  - 6) Yasar, S., Schindler, C. W., Thorndike, E. B. and Goldberg, S. R. : Evaluation of deprenyl for cocaine-like discriminative stimulus effects in rats. *Eur. J. Pharmacol.* **259**, 243 (1994).
  - 7) Carlsson, A., Davis, J. N., Kehr, W., Lindqvist, M. and Atack, C. V. : Simultaneous measurement of tyrosine and tryptophan hydroxylase activities in brain *in vivo* using inhibitor of aromatic amino acid decarboxylase. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **275**, 153 (1972).
  - 8) Yasar, S. and Bergman, J. : Amphetamine-like effect of *l*-deprenyl (selegiline) in drug discrimination studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* **56**, 768 (1994).
  - 9) Witkin, J. M., Nichols, D. E., Terry, P. and Katz, J. L. : Behavioral effects of selective dopaminergic compounds in rats discriminating cocaine injections. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **257**, 706 (1991).
  - 10) Reynolds, G. P., Elsworth, J. D., Blau, K., Sandler, M., Less, A. J. and Stern, G. M. : Deprenyl is metabolized to methamphetamine and amphetamine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **6**, 542 (1978).
  - 11) Phillips, S. R. : Amphetamine, *p*-hydroxyamphetamine and beta-phenylamine in mouse brain and urine after (-)- and (+)-deprenyl administration. *J. Pharm. Pharmacol.* **31**, 739 (1981).
  - 12) Karoum, F., Chuang, L., Eisler, T., Calne, D. B., Liebowitz, M. R., Quitkin, F. M., Klein, D. F. and Wyatt, R. J. : Metabolism of *d,l*-deprenyl to amphetamine and methamphetamine may be responsible for deprenyl's therapeutic benefit: A biochemical assessment. *Neurotoxicology* **32**, 503 (1982).
  - 13) Moser, P. C. : Generalization of *l*-deprenyl, but not MDL-72974, to the *d*-amphetamine stimulus in rats. *Psychopharmacology* **101**, S40(abstract) (1990).
  - 14) Porsolt, R. D., Pawelec, C. and Jalfre, M. : Discrimination of the amphetamine cue: Effects of A, B and mixed type inhibitors of monoamine oxidase. *Neuropharmacology* **23**, 569 (1984).
  - 15) Buu, N. T. and Angers, M. : Effects of different monoamine oxidase inhibitors on the metabolism of *l*-DOPA in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.* **36**, 1731 (1987).
  - 16) Winger, G. D., Yasar, S., Negus, S. S. and Goldberg, S. R. : Intravenous self-administration studies with *l*-deprenyl (selegiline) in monkeys. *Clin. Pharmacol. Ther.* **56**, 774 (1994).